

Farmakogenomika u psihijatriji

Pharmacogenomics in Psychiatry

MAJA ŽIVKOVIĆ^{1,2,3}, PETRA SULIĆ², LAURA TOMIĆ⁴,
ALMA MIHALJEVIĆ-PELEŠ^{2,3}, NADA BOŽINA¹

¹ Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu; ² Klinički bolnički centar Zagreb; ³ Referentni centar Ministarstva zdravstva za afektivne poremećaje; ⁴ Opća bolnica "Dr. Ivo Pedišić", Sisak

SAŽETAK Farmakogenomika (PGx) u psihijatriji predstavlja klinički koristan alat za personalizirano liječenje te, uz odgovarajuću kliničku procjenu, postoji opravdanost njezina ciljanog uključivanja pri odabiru i doziranju psihofarmaka, osobito kod nuspojava, izostanka terapijskog odgovora i složenije politerapije. Dio farmakogenomike u psihijatriji koji je trenutno najbolje razrađen i najjasnije definiran u smjernicama odnosi se na farmakokinetičke varijante u genima citokroma P450, osobito CYP2D6 i CYP2C19 (selektivno i CYP2B6) za antidepresive, dok za antipsihotike također postoje klinički relevantne preporuke, ponajprije za CYP2D6, CYP3A4 i CYP1A2. Randomizirane studije u depresiji najdosljednije pokazuju poboljšanje procesnih ishoda (npr. racionalniji odabir lijeka u odnosu na predviđene interakcije gen–lijeak), dok su učinci na remisiju u prosjeku ograničeni. Stručni pregledi i izjave naglašavaju selektivnu primjenu, oslanjanje na transparentne smjernice te oprez pri interpretaciji komercijalnih panela s vlasničkim algoritimima. Poligenski farmakogenomski rezultati i integracija DNA/RNA biljega obećavajući su smjerovi razvoja, ali još nisu dovoljno potvrđeni za rutinsku kliničku primjenu.

KLJUČNE RIJEČI: farmakogenomika, farmakogenetika, psihijatrija, CYP2D6, CYP2C19, antidepresivi, antipsihotici, smjernice

SUMMARY Pharmacogenomics (PGx) in psychiatry is a clinically useful tool for personalized treatment and should be purposefully incorporated into psychotropic drug selection and dosing, alongside appropriate clinical assessment, particularly in cases of adverse effects, non-response, and complex polypharmacy. The best developed and most clearly guideline-defined area of psychiatric pharmacogenomics currently relates to pharmacokinetic variants in cytochrome P450 genes, especially CYP2D6 and CYP2C19 (selectively also CYP2B6) for antidepressants, while clinically relevant recommendations also exist for antipsychotics, primarily involving CYP2D6, CYP3A4, and CYP1A2. Randomized studies in depression most consistently show improvements in process outcomes (e.g., more rational medication selection in relation to predicted gene–drug interactions), whereas effects on remission are modest on average. Reviews and expert statements emphasize selective use, reliance on transparent guidelines, and caution when interpreting commercial panels that use proprietary algorithms. Polygenic pharmacogenomic scores and the integration of DNA/RNA biomarkers are promising future directions, but they are still insufficiently validated for routine clinical use.

KEY WORDS: pharmacogenomics, pharmacogenetics, psychiatry, CYP2D6, CYP2C19, antidepressants, antipsychotics, guidelines

→ Uvod i temeljni koncepti farmakogenomike u psihijatriji

Odgovor na psihofarmake izrazito je promjenjiv te se u svakodnevnoj praksi uočavaju nuspojave pri niskim dozama, izostanak učinka unatoč adekvatnoj dozi i trajanju liječenja te potreba za čestim izmjenama terapije. Takav pristup pokušaja i pogrešaka produljuje vrijeme do poboljšanja te povećava vjerojatnost prekida liječenja. Farmakogenomika (PGx) može biti korisna u odabranim kliničkim situacijama, osobito kada postoji sumnja da je problem povezan s izloženosti lijeku – metabolizmom, interakcijama ili fenokonverzijom (1–5).

U području rezistentne depresije (TRD), uz klasičnu farmakokinetičku PGx, sve se više istražuju genetsko-epigenetički biomarkeri i miRNA kao mogući pokazatelji odgovora na ketamin/esketamin i somatske intervencije (npr. EKT), no za rutinsku primjenu još nisu dovoljno potvrđeni (6).

U kliničkoj se praksi farmakogenetički nalazi najčešće tumače kroz fenotip metabolizatora (spori, intermedijarni, normalni, brzi/ultrabrizi), koji pomaže u procjeni izloženosti lijeku te rizika nuspojava ili neučinkovitosti pri standardnim dozama (7–10).

Fenokonverzija je jedna od ključnih zamki u interpretaciji farmakogenetičkoga nalaza. Aktivnost enzima mogu promijeniti inhibitori i induktori, ali i okolišni čimbenici, pa se metabolički fenotip može funkcionalno razlikovati od onoga koji proizlazi iz genotipa (npr. pri inhibiciji CYP2D6). Stoga nalaz uvijek treba tumačiti u kontekstu aktualne terapije, promjena terapije i navika poput pušenja, osobito kod lijekova koji ovise o CYP1A2 (2, 4, 5).

Klinička vrijednost PGx nalaza ovisi o tome postoji li jasna i transparentna preporuka za konkretan par gen–lijeak (prilagodba doze, odabir alternativnog lijeka ili pojačano praćenje). U smjernicama CPIC-a (engl. *Clinical Pharmacoge-*

netics Implementation Consortium) i DPWG-a (engl. *Dutch Pharmacogenetics Working Group*) više puta je naglašeno kako sama prisutnost gena na panelu ne znači automatski i postojanje korisne preporuke (5, 7, 8, 11).

U kliničkoj primjeni najkorisnije je osloniti se na smjernice koje eksplicitno navode što učiniti za određeni genotip i lijek: CPIC i DPWG (7–10, 12). U stručnoj izjavi Međunarodnog društva za psihijatrijsku genetiku (engl. *International Society of Psychiatric Genetics*, ISPG) naglašena je selektivna primjena, potreba za edukacijom i realnim očekivanjima te oprez kod testova dostupnih izravno potrošačima i netransparentnih izvještaja (3). Primjeni dodatno pridonose pregledni radovi i izvori koji opisuju kako PGx uklopiti u kliničke procese, izvještavanje i sustave potpore odlučivanju (1, 4, 5, 11, 13, 14). Uži pojam farmakogenetičkog testiranja u pravilu se odnosi na mali broj varijanti s neposrednim učinkom na metabolizam i sigurnost lijekova (npr. CYP2D6, CYP2C19), dok

farmakogenomika može uključivati širi skup gena i mehanizama te njihovu integraciju u algoritme potpore odlučivanju. U oba slučaja ključan je isti princip: nalaz je koristan samo ako je povezan s jasnom kliničkom preporukom (1–5, 7, 8, 11).

Farmakogenomika antidepressiva

Najviše klinički upotrebljivih preporuka u psihijatriji odnosi se na antidepressive, osobito selektivne inhibitore ponovne pohrane serotonina (SSRI) i inhibitore ponovne pohrane serotonina i noradrenalina (SNRI). Varijante CYP2C19 značajno utječu na izloženost citalopramu/escitalopramu i sertralinu, dok CYP2D6 značajno utječe na paroksetin i venlafaksin (7–9, 15–17). Smjernice CPIC-a (2023.) daju preporuke za CYP2D6, CYP2C19 i CYP2B6 te naglašavaju primjenu u ekstremnim fenotipovima (PM/UM) ili kada klinička slika upućuje na neočekivanu izloženost lijeku (7). DPWG smjer-

TABLICA 1. Klinički primjenjivi PGx nalazi u psihijatriji – praktične odluke za odabrane lijekove

LIJEK / SKUPINA	KLJUČNI GEN(I)	FENOTIP S RIZIKOM	KLINIČKA POSLJEDICA	PREPORUČENA AKCIJA	SMJERNICA
escitalopram/ citalopram (SSRI)	CYP2C19	PM, UM	PM: ↑ nuspojave/ izloženost; UM: ↓ učinak	Prilagoditi dozu ili razmotriti alternativu (ovisno o fenotipu i dobi).	CPIC [7], DPWG [8]
sertralin (SSRI)	CYP2C19 (± CYP2B6)	PM, UM	PM: ↑ koncentracije; UM: ↓ izloženost	sporija titracija / prilagodba doze; u dijelu slučajeva alternativa	CPIC [7], DPWG [8]
paroksetin (SSRI)	CYP2D6	PM, UM	PM: ↑ nuspojave; UM: ↓ učinak	PM: oprez / niža doza; UM: razmotriti alternativu	CPIC [7], DPWG [8]
venlafaksin (SNRI)	CYP2D6	PM, IM, UM	promijenjena izloženost i omjer metabolita	DPWG češće predlaže alternativu u PM/IM; UM individualno	DPWG [8], CPIC [7]
TCA (npr. amitriptilin/ nortriptilin)	CYP2D6 + CYP2C19	PM, UM	↑ nuspojave ili ↓ učinak (ovisno o fenotipu)	prilagodba doze/ alternativa + razmotriti TDM	CPIC [10], TDM [18]
risperidon	CYP2D6	PM, UM	PM: ↑ nuspojave; UM: ↓ učinak	prilagodba doze ili alternativa u odabranim slučajevima	DPWG [12]
aripiprazol	CYP2D6 (± CYP3A4)	PM	↑ izloženost (npr. akativizacija)	smanjenje doze / oprezna titracija	DPWG [12]
farmakodin. markeri (SSRI)	SLC6A4 (SERT), HTR2A	–	nedovoljna prediktivna vrijednost za doziranje	Ne rabiti za rutinsko doziranje/odabir.	CPIC [7], konsenzus [11]

Napomena: Tablica 1. prikazuje samo odabrane, klinički najčešće primjenjive primjere. Konačnu odluku potrebno je temeljiti na konkretnom paru gen–lijeak, fenokonverziji, komorbiditetima i kliničkoj slici (7, 8, 11, 12).

Legenda: PGx – farmakogenomika; CYP – citokrom P450; CPIC – *Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium*; DPWG – *Dutch Pharmacogenetics Working Group*; SSRI – selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina; SNRI – inhibitori ponovne pohrane serotonina i noradrenalina; TCA – triciklički antidepressivi; PM – spori metabolizator; IM – intermedijarni metabolizator; UM – ultrabrz metabolizator; TDM – terapijsko monitoriranje koncentracija; SLC6A4 – gen za serotonin transporter; SERT – serotonin transporter; HTR2A – gen za serotonin receptori 2A.

nica za SSRI predstavlja praktičan europski okvir za prilagodbu doze ili odabir alternative (8).

Uz same smjernice, klinički je korisno naglasiti kako se najveći dio praktične vrijednosti PGx-a kod antidepresiva odnosi na predikciju izloženosti lijeku, a ne izravno na predikciju antidepresivnog učinka kao takvog. Drugim riječima, genotip najčešće pomaže odgovoriti na pitanje zašto bolesnik pri standardnoj dozi razvija nuspojave ili ne postiže očekivanu koncentraciju lijeka, dok na konačni terapijski odgovor i dalje snažno utječu klinički čimbenici (težina bolesti, komorbiditeti, adherencija, psihosocijalni čimbenici i interakcije) (1, 2, 5, 7, 8, 11). Ovo je važno i za postavljanje realnih očekivanja kod kliničara i bolesnika.

U svakodnevnom radu posebno su korisne situacije u kojima se PGx nalaz može odmah povezati s kliničkom slikom: npr. rana pojava nuspojava pri nižim dozama SSRI-a, neuobičajena osjetljivost na sedaciju ili gastrointestinalne nuspojave, ili izostanak učinka unatoč dobroj adherenciji i adekvatnom trajanju liječenja. U tim slučajevima nalaz CYP2C19/CYP2D6 fenotipa može pomoći u odluci o sporijoj titraciji, nižoj ciljnoj dozi ili odabiru alternativnog lijeka, umjesto ponavljanoga empirijskog “pokušaja i pogreške” (7–10, 15–17).

Dodatno, iako su SSRI/SNRI najčešći fokus, triciklički antidepresivi (TCA) ostaju važan primjer “idealne” primjene PGx-a jer kombiniraju jasne farmakokinetičke odnose, klinički relevantne nuspojave i mogućnost terapijskog praćenja koncentracije lijeka. U takvim slučajevima PGx i TDM (engl. *Therapeutic Drug Monitoring*) imaju komplementarne uloge: PGx pomaže u odabiru početne strategije doziranja, a TDM potvrđuje stvarnu izloženost kod konkretnog bolesnika, osobito kada postoje interakcije ili sumnja na fenokonverziju (10, 18).

Za farmakodinamičke gene poput SLC6A4 (SERT) i HTR2A – CPIC naglašava kako trenutni dokazi ne podupiru rutinske preporuke doziranja ili odabira antidepresiva samo na temelju tih varijanti (7, 11). To je klinički važna poruka jer su ti geni češće prisutni na komercijalnim panelima, ali bez jasne kliničke primjenjivosti.

Triciklički antidepresivi posebno su pogodno područje za primjenu PGx-a zbog uže terapijske širine i mogućnosti terapijskog monitoriranja koncentracija. CPIC smjernice za TCA nude jasne preporuke prema kombinaciji CYP2D6/CYP2C19 fenotipa, a PGx se ovdje češće nadopunjuje TDM-om, osobito u kompleksnim slučajevima (10, 18). Sažeti pregled klinički primjenjivih parova gen–lijeak i tipičnih odluka za odabrane psihofarmake prikazan je u tablici 1.

Klinički dokazi: randomizirane studije i metaanalize u depresiji

U velikome pragmatičnom randomiziranom kliničkom ispitivanju PRIME Care dostupnost PGx rezultata smanjila je propisivanje antidepresiva s predviđenim nepovoljnim

gen–lijeak interakcijama, dok je učinak na remisiju bio ograničen na razini cijele populacije (19). U drugim randomiziranim ispitivanjima (npr. GUIDED te dodatna kontrolirana RCT ispitivanja) zabilježeni su heterogeni učinci, pri čemu su razlike između skupina češće uočene u pojedinim sekundarnim ishodima ili u podskupinama bolesnika nego u konzistentnom poboljšanju primarnih ishoda kroz sve studije (20–23).

Metaanalize upućuju na ograničenu korist u smislu odgovora i remisije, uz znatnu heterogenost rezultata, pa je najrazumnije PGx primjenjivati ciljano u bolesnika kod kojih se očekuje veća vjerojatnost koristi (24). U praksi to znači da PGx u depresiji najčešće pomaže u odabiru prikladnijeg lijeka i doze te u izbjegavanju nepovoljnih kombinacija, dok je njegova vrijednost kao samostalnog prediktora remisije ograničena (1–5, 11).

Farmakogenomika antipsihotika i drugih psihofarmaka

Kod antipsihotika klinička je primjena PGx-a selektivna. U praksi se najkorisniji farmakokinetički dio odnosi ponajprije na varijante u CYP putovima, dok su farmakodinamički kandidati heterogeniji i rjeđe klinički primjenjivi (1, 4, 5, 11). U europskom kontekstu, PGx interpretacija antipsihotika najčešće se oslanja na DPWG preporuke za CYP2D6, CYP3A4 i CYP1A2 (12).

Za više antipsihotika postoje smjernicama definirane preporuke temeljene na metaboličkom fenotipu, osobito kada je poznat CYP2D6 (npr. aripiprazol, breksipiprazol, haloperidol, pimoziđ, risperidon, zuklopentiksol) te CYP3A4 (npr. kvetiapin) (12, 25). U kliničkoj praksi to je najrelevantnije u situacijama izraženih nuspojava pri nižim dozama, izostanka odgovora uz dobru adherenciju ili kod polifarmacije, kada se sumnja na nepovoljnu izloženost lijeku (5, 11, 25).

CYP2D6 genotip značajno utječe na izloženost risperidonu i aripiprazolu; smanjena CYP2D6 aktivnost povezana je s višom dozi-normaliziranom izloženosti aktivnoj frakciji ovih lijekova, a kod risperidona je opisana povezanost varijabilnosti CYP2D6 s terapijskim neuspjehom (26). Sustavni pregled i metaanaliza dodatno potvrđuju da je smanjena aktivnost CYP2D6 povezana s višim dozi-korigiranim koncentracijama risperidona, kao i aktivnom frakcijom (risperidon + 9-hidroksirisperidon) (27).

Kod bolesnika liječenih dugodjelujućim (LAI) risperidonom, učinak CYP2D6 fenotipa na sistemsku izloženost može biti uvjetovan varijantom ABCG2 421C>A, dok su polimorfizmi ABCG2 i ABCB1 povezani s kliničkim odgovorom neovisno o sistemskoj izloženosti lijeku (30).

Pri interpretaciji PGx nalaza u primjeni antipsihotika važno je izbjeći prejednostavne zaključke jer na kliničku sliku često istodobno utječe više čimbenika (doza, trajanje liječenja, komedikacija, somatske bolesti i individualna osjetljivost

TABLICA 2. Kada testirati i kako interpretirati PGx nalaz u psihijatriji

KLINIČKA SITUACIJA	PRIJE PGx PROVJERITI	ŠTO TESTIRATI	ŠTO UČINITI S NALAZOM	NAPOMENA
nuspojave pri niskoj/standardnoj dozi	adherenciju, interakcije, somatske uzroke	minimalni panel (CYP2D6/CYP2C19 ± CYP2B6)	Usporediti fenotip s lijekom i smjernicama; prilagoditi dozu/alternativu.	Fenokonverzija može objasniti nesklad. [2, 4, 5]
izostanak učinka uz dobru adherenciju	trajanje terapije, dozu, interakcije, dijagnozu	minimalni panel; po potrebi prošireno	Ako postoji par gen–lijeak s jasnom preporukom za postupanje, razmotriti alternativu ili titraciju.	Ne očekivati “garantirani” odgovor. [1–4]
polifarmacija / složena terapija	inhibitore/induktore, pušenje, promjene terapije	ciljano prema lijeku/ lijekovima	Interpretirati uz fenokonverziju; po potrebi TDM.	posebno važno za CYP2D6/CYP1A2 [2, 4, 18]
višestruki terapijski neuspjesi	točnu povijest pokušaja i toleranciju	<i>pre-emptive</i> ili reaktivno testiranje	Upotrebljavati nalaz za racionalniji sljedeći korak.	najveća vjerojatnost koristi [1–5, 11]
TCA / kompleksni antipsihotici	koncentracije (ako je dostupno), interakcije	PGx + po potrebi TDM	Kombinirati PGx s terapijskim monitoriranjem.	komplementarni alati [10, 18]

Napomena: Reaktivni pristup PGx-u obično je lakši za početnu primjenu, dok *pre-emptive* testiranje može imati veću kumulativnu korist ako je rezultat trajno pohranjen i dostupan pri budućem propisivanju (4, 13, 14, 20).

Legenda: PGx – farmakogenomika; CYP – citokrom P450; TDM – terapijsko monitoriranje koncentracija; TCA – triciklički antidepresivi; *pre-emptive* testiranje – testiranje prije propisivanja lijeka.

na nuspojave). Stoga PGx u ovom području ima najveću vrijednost kao dopuna cjelovitoj kliničkoj procjeni i praćenju bolesnika (1, 4, 5, 11). Posebnu složenost predstavljaju lijekovi kod kojih značajnu ulogu ima CYP1A2 jer okolišni čimbenici – osobito pušenje – mogu bitno promijeniti izloženost lijeku. U praksi to znači da prestanak ili značajno smanjenje pušenja može dovesti do porasta koncentracija i nuspojava, dok ponovno uvođenje ili intenziviranje pušenja može sniziti koncentracije i oslabiti učinak; zato su anamneza i praćenje pušenja ključni elementi interpretacije, osobito kod klopazina i olanzapina (1, 2, 4, 12, 18, 25).

Za razliku od antipsihotika i dijela antidepresiva, gdje su farmakokinetičke PGx preporuke već relativno jasno razrađene, kod stabilizatora raspoloženja i antiepileptika u bipolarnom poremećaju većina farmakogenomskih nalaza još je u istraživačkoj fazi i ne upotrebljava se rutinski u kliničkoj praksi (28, 29). Primjerice, konzorcijska studija MoStGen izvijestila je o *genome-wide* signalu povezanom s odgovorom na lamotrigin, uz naglasak kako su prije kliničke primjene potrebne replikacije i dodatna potvrda (29). U širem smislu, poligenski farmakogenomski pristupi i dalje su u razvoju te trenutačno nemaju dovoljno dokaza za rutinsku primjenu u ovom području (28).

Kod anksiolitika je klinička primjena PGx-a općenito ograničenija nego kod antidepresiva i antipsihotika te se češće svodi na procjenu metabolizma i interakcija nego na formalne smjernice doziranja. Stoga su u praksi često važnije interakcije i klinički čimbenici nego sam genotip, uz iznimke u odabranim situacijama (1, 2, 4).

Sažet prikaz najčešćih kliničkih situacija u kojima se razmatra testiranje te osnovnih koraka interpretacije nalaza prikazan je u tablici 2.

Pregled najčešćih psihofarmaka i relevantnih metaboličkih putova (CYP/UGT) prikazan je u tablici 3.

Implementacija farmakogenomike u kliničkoj praksi

Na temelju dostupnih dokaza farmakogenetičko testiranje najracionalnije je provoditi ciljano. Najviše koristi očekuje se kod bolesnika s (1) nuspojavama pri standardnim ili niskim dozama; (2) izostankom odgovora uz dobru adherenciju i adekvatno trajanje; (3) polifarmacijom i sumnjom na interakcije; (4) ponavljanim terapijskim neuspjesima (1–5, 11).

Prije interpretacije nalaza treba provjeriti moguće uzroke fenokonverzije (inhibitori/induktore, promjene pušenja, promjene terapije) (2, 4, 5). Potom je potrebno slijediti CPIC/DPWG preporuke za konkretan par gen–lijeak (7–10, 12). Organizacijski, implementacija je uspješnija kada je rezultat trajno pohranjen i dostupan pri svakom propisivanju te kada se rabi standardiziran izvještaj (genotip → fenotip → preporuka), uz mogućnost informatičke potpore u odlučivanju (13, 14).

PGx testiranje može biti reaktivno (nakon nuspojava ili terapijskog neuspjeha) ili *pre-emptive* (rezultat je dostupan prije propisivanja i upotrebljava se tijekom više epizoda liječenja). Reaktivni pristup je organizacijski jednostavniji u početnoj fazi implementacije, dok testiranje prije propisivanja lijeka može donijeti veću kumulativnu korist u bolesnika s polifarmacijom i kroničnim tijekom, uz mogućnost integracije nalaza u informacijski sustav kako bi se pri propisivanju automatski prikazale relevantne preporuke i upozorenja (4, 13, 14, 20). U praktičnom radu korisno je unaprijed definirati i način praćenja učinka PGx preporuke nakon promjene terapije. To uključuje bilježenje razloga testiranja, očekivane kliničke implikacije nala-

TABLICA 3. Najčešći psihofarmaci – relevantni enzimi (CYP/UGT) i praktična interpretacija

SKUPINA	LIJEK	PRIMARNI PUT	SEKUNDARNI PUTOVI	PGx FOKUS	ŠTO OČEKUJEMO (PM vs. UM)	NAPOMENA
antidepresivi (SSRI)	citalopram	CYP2C19	CYP3A4, CYP2D6	CYP2C19	PM: ↑ nuspojave; UM: ↓ učinak	interakcije + dob [7, 8]
antidepresivi (SSRI)	escitalopram	CYP2C19	CYP3A4, CYP2D6	CYP2C19	PM: ↑ nuspojave; UM: ↓ učinak	DPWG češće stroži za UM [7, 8]
antidepresivi (SSRI)	sertralin	CYP2C19	CYP2B6, CYP3A4	CYP2C19 (± CYP2B6)	PM: ↑ koncentracije; UM: ↓	CPIC <i>dual-gene</i> pristup [7, 8]
antidepresivi (SSRI)	paroksetin	CYP2D6	–	CYP2D6	PM: ↑ nuspojave; UM: ↓	jak inhibitor CYP2D6 [7, 8]
antidepresivi (SNRI)	venlafaksin	CYP2D6	CYP3A4	CYP2D6	Promijenjena izloženost/metabolit	DPWG češće alternativa u PM/IM [7, 8]
TCA	amitriptilin/nortriptilin	CYP2D6 + CYP2C19	–	CYP2D6 + CYP2C19	PM: ↑ nuspojave; UM: ↓ učinak	TDM vrlo koristan [10, 18]
antipsihotici	risperidon	CYP2D6	CYP3A4	CYP2D6	PM: ↑ nuspojave; UM: ↓	LAI oprez [12, 26, 27]
antipsihotici	aripirazol	CYP2D6 + CYP3A4	–	CYP2D6	PM: ↑ izloženost/akatizija	DDI (3A4) važne [12, 26]
antipsihotici	kvetiapin	CYP3A4	–	(PGx rijetko)	DDI > gen	Inhibitori/induktori 3A4 [12]
antipsihotici	klozapin	CYP1A2	CYP3A4/2C19 + UGT	(okolinski fokus)	pušenje: ↓; prestanak: ↑	pušenje i TDM ključni [12, 18, 25]
antipsihotici	olanzapin	CYP1A2	UGT	(okolinski fokus)	pušenje: ↓; prestanak: ↑	pušenje češće jače od genotipa [12, 25]
stabilizatori	litij	Renalna eliminacija	–	(nema CYP PGx)	–	fokus na bubrege i DDI
stabilizatori	valproat	UGT + β-oksidacija	–	(PGx ograničeno)	–	DDI (UGT) važniji
stabilizatori	lamotigin	UGT1A4	–	(nema rut.)	–	DDI vode dozu; osip [28, 29]
stabilizatori	karbamazepin	CYP3A4	–	(selektivno, populacijski)	–	jak induktor; interakcije važne
anksiolitici	diazepam	CYP2C19 + CYP3A4	–	CYP2C19	PM: produljena sedacija	klinički čimbenici + dob važni

Legenda: CYP – citokrom P450; UGT – uridin-difosfat-glukuronoziltransferaza; PGx – farmakogenomika; PM – spori metabolizator; IM – intermedijarni metabolizator; UM – ultrabrizi metabolizator; SSRI – selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina; SNRI – inhibitori ponovne pohrane serotonina i noradrenalina; TCA – triciklički antidepresivi; TDM – terapijsko monitoriranje koncentracija; LAI – dugodjelujuća injekcijska formulacija; DDI – interakcije lijek – lijek.

za, planirane promjene doze ili lijeka te procjenu podnošljivosti i učinka u kontrolnom terminu. Takav strukturirani pristup olakšava procjenu stvarne korisnosti nalaza u pojedinog bolesnika i smanjuje rizik da se rezultat testiranja tumači izvan kliničkoga

konteksta. U ustanovama koje postupno uvode PGx dodatnu vrijednost imaju standardizirani obrasci bilježenja i vidljivo pohranjivanje nalaza u medicinskoj dokumentaciji, kako bi rezultat ostao dostupan i pri budućim epizodama liječenja (1–5, 11, 13, 14).

Za uspješnu implementaciju u ustanovi korisno je unaprijed definirati jednostavan klinički tijek: tko indicira testiranje, tko interpretira nalaz, gdje se nalaz bilježi i kako se upotrebljava pri sljedećem propisivanju. Nalaz je najkorisniji kada je prikazan u standardiziranom obliku (genotip, prevedeni fenotip, kratka klinička implikacija i poveznica na smjernice), a ne samo kao popis varijanti bez konteksta (1–5, 11, 13, 14). Time se smanjuje rizik pogrešne interpretacije i olakšava ponovna uporaba nalaza u budućim epizodama liječenja. Jednako je važna i komunikacija s bolesnikom. Korisno je naglasiti kako PGx testiranje najčešće pomaže u procjeni metabolizma i podnošljivosti lijekova te može usmjeriti izbor ili doziranje, ali ne može pouzdano predvidjeti hoće li pojedini lijek "sigurno djelovati". Takav način objašnjavanja smanjuje nerealna očekivanja i povećava prihvaćanje rezultata kao dijela šireg plana liječenja (1–5, 11).

U psihijatriji je razumno započeti s minimalnim panelom: CYP2D6 i CYP2C19, a za odabrane lijekove i CYP2B6, uz selektivno proširenje prema indikaciji i terapijskim mogućnostima ustanove (5, 7–9, 11). Ovakav pristup smanjuje rizik prekomjerne interpretacije slabije poduprtih farmakodinamičkih varijanti i olakšava standardizaciju u ustanovi (1–5, 7, 8, 11).

U kompleksnim slučajevima PGx se dobro nadopunjuje terapijskim praćenjem koncentracija (TDM), osobito kod TCA i antipsihotika kod kojih je izloženost klinički važna i varijabilna (10, 18). Ako se genotip i klinička slika ne slažu, treba razmotriti fenokonverziju, adherenciju, interakcije i po potrebi TDM (2, 4, 5, 18).

Ograničenja, etički aspekti i budući razvoj

Ograničenja PGx-a u psihijatriji uključuju heterogenost testova i izvještavanja, varijabilnu kvalitetu dokaza za dio gena te kliničku heterogenost ishoda (1–5, 11). Dio kliničkih studija proveden je uz komercijalne testove i zaštićene algoritme, što može ograničiti usporedivost i širu primjenu rezultata; zato je u rutinskoj praksi preporučljivo osloniti se na transparentne smjernice (CPIC/DPWG) i parove gen–lijeke s jasnim preporukama (5, 7–12).

Dodatni praktični problem u interpretaciji literature jest činjenica kako različite studije upotrebljavaju različite panele, različite algoritme za klasifikaciju povoljnih i nepovoljnih kombinacija te različite kliničke ishode. Stoga rezultati pojedinih randomiziranih studija nisu uvijek izravno usporedivi, a zaključke metaanaliza treba tumačiti uz oprez (1–4, 11, 19–24). Upravo zato pregledni radovi i radovi konsenzus skupina naglašavaju kako je za rutinsku praksu najsigurnije osloniti se na transparentne preporuke za konkretne parove gen–lijeke, uz postupno širenje primjene kako raste razina dokaza (1–5, 7, 8, 11).

S etičkog aspekta, važni su informirani pristanak, zaštita privatnosti genetičkih podataka i jasna komunikacija bolesniku što test može, a što ne može predvidjeti (3–5, 11). U

komunikaciji je korisno naglasiti da se testiranje ponajprije odnosi na metabolizam/izloženost i sigurnost, a ne na determinističku prognozu poremećaja ili garanciju terapijskog odgovora (1–4).

Klinički prikazi slučajeva dodatno ilustriraju kako farmakogenetičko razmatranje može pomoći u razumijevanju neočekivanih ili izraženih nuspojava tijekom psihofarmakoterapije, uz nužnost tumačenja nalaza u širem kliničkom kontekstu (31).

Iz perspektive kliničke primjene posebno je važno razlikovati preporuke koje se mogu neposredno primijeniti u svakodnevnom radu od istraživačkih nalaza koji još nemaju dovoljno čvrstu osnovu za promjenu terapije. Takvo razgraničenje smanjuje rizik preširoke interpretacije nalaza i olakšava donošenje odluka u skladu s razinom dokaza, osobito kada se upotrebljavaju paneli koji uključuju veći broj farmakodinamičkih varijanti (1–5, 7, 8, 11).

Budući razvoj: poligenski pristupi i biomarkeri izvan CYP-a

Poligenski farmakogenomski skorovi (bodovni rezultati) predstavljaju zbrojne modele koji kombiniraju učinke velikog broja genetskih varijanti, pri čemu pojedinačne varijante imaju mali učinak, a ukupni skor daje procjenu vjerojatnosti određenog ishoda (npr. terapijskog odgovora ili nuspojava) (28). U odnosu na klasičnu farmakogenetiku temeljenu na CYP varijantama, koja primarno opisuje metabolizam i izloženost lijeku, poligenski skorovi nastoje obuhvatiti složenije kliničke fenotipove te su zasad još nedovoljno potvrđeni za rutinsku kliničku primjenu (28). U području rezistentne depresije (TRD) dodatno se istražuje integracija genetskih varijanti s epigenetičkim i transkriptomskim biomarkerima (osobito miRNA) kao mogućim prediktorima odgovora na ketamin/esketamin i somatske intervencije (npr. EKT), ali ti pristupi također još nisu dovoljno potvrđeni za rutinsku kliničku primjenu (6). Istodobno, riječ je o smjerovima razvoja koje bi u Republici Hrvatskoj vrijedilo sustavno pratiti i poticati kroz dobro dizajnirana istraživanja koja su ujedno i lokalno relevantna te postupnu izgradnju infrastrukture i stručnih kapaciteta za buduću kliničku primjenu (6, 28).

Zaključak

Farmakogenomika u psihijatriji danas ima najjasniju kliničku vrijednost u području farmakokinetike, osobito za CYP2D6 i CYP2C19 (te selektivno CYP2B6), gdje smjernice omogućuju klinički primjenjive odluke o dozi ili izboru lijeka (7–10, 12). Rezultati randomiziranih istraživanja podupiru prvenstveno poboljšanje procesnih ishoda pa je ciljano testiranje u odabranim kliničkim situacijama najracionalniji pristup (19–24). Budući razvoj usmjeren je prema integraciji više razina biomarkera i poligenskih modela, ali uz potrebu dodatne validacije prije rutinske primjene (6, 28).

LITERATURA

- Palumbo S, Mariotti V, Pellegrini S. A Narrative Review on Pharmacogenomics in Psychiatry: Scientific Definitions, Principles, and Practical Resources. *J Clin Psychopharmacol*. 2024 Jan-Feb 01;44(1):49-56. doi: 10.1097/JCP.0000000000001795.
- Goh SE, Jamuar SS, Chua SE, Yeo DCK, Goh JHY, Chin CH i sur. Pharmacogenomics in psychiatry: Practice recommendations from an Asian perspective (2024). *Ann Acad Med Singap*. 2024 Dec 26;53(12):734-741. doi: 10.47102/annals-acad-medsg.2024217.
- International Society of Psychiatric Genetics. Genetic Testing Statement [Internet]. Dostupno na: <https://ispg.net/genetic-testing-statement/> (Pristupljeno: 19. veljače 2026.)
- van Westrhenen R, van Schaik RHN, van Gelder T, Birkenhager TK, Bakker PR, Houwink EJF i sur. Policy and Practice Review: A First Guideline on the Use of Pharmacogenetics in Clinical Psychiatric Practice. *Front Pharmacol*. 2021 Apr 12;12:640032. doi: 10.3389/fphar.2021.640032.
- Ahmed S, Zhou Z, Zhou J, Chen SQ. Pharmacogenomics of Drug Metabolizing Enzymes and Transporters: Relevance to Precision Medicine. *Genomics Proteomics Bioinformatics*. 2016;14(5):298-313. doi:10.1016/j.gpb.2016.03.008.
- Sulić P, Ražić Pavičić A, Đapić Ivančić B, Božina T, Božina N, Živković M. Role of Genetic and Epigenetic Biomarkers in Treatment-Resistant Depression: A Literature Review. *Genes (Basel)*. 2025 Dec 2;16(12):1443. doi: 10.3390/genes16121443.
- Bousman CA, Stevenson JM, Ramsey LB, Sangkuhl K, Hicks JK, Strawn JR i sur. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guideline for CYP2D6, CYP2C19, CYP2B6, SLC6A4, and HTR2A Genotypes and Serotonin Reuptake Inhibitor Antidepressants. *Clin Pharmacol Ther*. 2023 Jul;114(1):51-68. doi: 10.1002/cpt.2903.
- Brouwer JMJJ, Nijenhuis M, Soree B, Guchelaar HJ, Swen JJ, van Schaik RHN i sur. Dutch Pharmacogenetics Working Group (DPWG) guideline for the gene-drug interaction between CYP2C19 and CYP2D6 and SSRIs. *Eur J Hum Genet*. 2022 Oct;30(10):1114-1120. doi: 10.1038/s41431-021-01004-7.
- Hicks JK, Bishop JR, Sangkuhl K, Müller DJ, Ji Y, Leckband SG i sur.; Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guideline for CYP2D6 and CYP2C19 Genotypes and Dosing of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors. *Clin Pharmacol Ther*. 2015;98(2):127-134. doi:10.1002/cpt.147.
- Hicks JK, Sangkuhl K, Swen JJ, Ellingrod VL, Müller DJ, Shimoda K i sur. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium guideline (CPIC) for CYP2D6 and CYP2C19 genotypes and dosing of tricyclic antidepressants: 2016 update. *Clin Pharmacol Ther*. 2017;102(1):37-44. doi:10.1002/cpt.597.
- Bousman CA, Bengesser SA, Aitchison KJ, Amare AT, Aschauer H, Baune BT i sur. Review and Consensus on Pharmacogenomic Testing in Psychiatry. *Pharmacopsychiatry*. 2021;54(1):5-17. doi:10.1055/a-1288-1061.
- Beunk L, Nijenhuis M, Soree B, de Boer-Veger NJ, Buunk AM, Guchelaar HJ i sur. Dutch Pharmacogenetics Working Group (DPWG) guideline for the gene-drug interaction between CYP2D6, CYP3A4 and CYP1A2 and antipsychotics. *Eur J Hum Genet*. 2024;32(3):278-285. doi:10.1038/s41431-023-01347-3.
- Blagec K, Koopmann R, Crommentuijn-van Rhenen M, Holsappel I, van der Wouden CH, Konta L i sur. Implementing pharmacogenomics decision support across seven European countries: The Ubiquitous Pharmacogenomics (U-PGx) project. *J Am Med Inform Assoc*. 2018;25(7):893-898. doi:10.1093/jamia/ocy005.
- Swen JJ, Wilting I, de Goede AL, Grandia L, Mulder H, Touw DJ i sur. Pharmacogenetics: from bench to byte. *Clin Pharmacol Ther*. 2008 May;83(5):781-7. doi: 10.1038/sj.clpt.6100507.
- Jukić MM, Haslemo T, Molden E, Ingelman-Sundberg M. Impact of CYP2C19 Genotype on Escitalopram Exposure and Therapeutic Failure: A Retrospective Study Based on 2,087 Patients. *Am J Psychiatry*. 2018;175(5):463-470. doi:10.1176/appi.ajp.2017.17050550.
- Bråten LS, Haslemo T, Jukic MM, Ingelman-Sundberg M, Molden E, Kringen MK. Impact of CYP2C19 genotype on sertraline exposure in 1200 Scandinavian patients. *Neuropsychopharmacology*. 2020;45(3):570-576. doi:10.1038/s41386-019-0554-x.
- Kringen MK, Bråten LS, Haslemo T, Molden E. The Influence of Combined CYP2D6 and CYP2C19 Genotypes on Venlafaxine and O-Desmethylvenlafaxine Concentrations in a Large Patient Cohort. *J Clin Psychopharmacol*. 2020;40(2):137-144. doi:10.1097/JCP.0000000000001174.
- Hiemke C, Bergemann N, Clement HW, Conca A, Deckert J, Domschke K i sur. Consensus Guidelines for Therapeutic Drug Monitoring in Neuropsychopharmacology: Update 2017. *Pharmacopsychiatry*. 2018;51(1-02):e1. doi:10.1055/s-0037-1600991.
- Oslin DW, Lynch KG, Shih MC, Ingram EP, Wray LO, Chapman SR i sur. Effect of Pharmacogenomic Testing for Drug-Gene Interactions on Medication Selection and Remission of Symptoms in Major Depressive Disorder: The PRIME Care Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2022 Jul 12;328(2):151-161. doi: 10.1001/jama.2022.9805.
- Greden JF, Parikh SV, Rothschild AJ, Thase ME, Dunlop BW, DeBattista C i sur. Impact of pharmacogenomics on clinical outcomes in major depressive disorder in the GUIDED trial: A large, patient- and rater-blinded, randomized, controlled study. *J Psychiatr Res*. 2019;111:59-67. doi:10.1016/j.jpsychires.2019.01.003.
- Perlis RH, Dowd D, Fava M, Lencz T, Krause DS. Randomized, controlled, participant- and rater-blind trial of pharmacogenomic test-guided treatment versus treatment as usual for major depressive disorder. *Depress Anxiety*. 2020;37(9):834-841. doi:10.1002/da.23029.
- Tiwari AK, Zai CC, Altar CA, Tanner JA, Davies PE, Traxler P i sur. Clinical utility of combinatorial pharmacogenomic testing in depression: A Canadian patient- and rater-blinded, randomized, controlled trial. *Transl Psychiatry*. 2022;12(1):101. doi:10.1038/s41398-022-01847-8.

23. Papastergiou J, Quilty LC, Li W, Thiruchselvam T, Jain E, Gove P i sur. Pharmacogenomics guided versus standard antidepressant treatment in a community pharmacy setting: A randomized controlled trial. *Clin Transl Sci.* 2021;14(4):1359-1368. doi:10.1111/cts.12986.
24. Rosenblat JD, Lee Y, McIntyre RS. The effect of pharmacogenomic testing on response and remission rates in the acute treatment of major depressive disorder: A meta-analysis. *J Affect Disord.* 2018;241:484-491. doi:10.1016/j.jad.2018.08.056.
25. Živković M, Mihaljević-Peš A, Šagud M, Sulić P, Šimičević L, Ganoci L i sur. Uloga farmakogenetike u primjeni antipsihotika. U: Mihaljević-Peš A, Šagud M, Živković M, ur. *Antipsihotici u kliničkoj praksi.* Zagreb: Medicinska naklada; 2025. str. 29-36.
26. Jukić 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.* 2019;6(5):418-426. doi:10.1016/S2215-0366(19)30088-4.
27. Zhang L, Brown SJ, Shan Y, Lee AM, Allen JD, Eum S i sur. CYP2D6 Genetic Polymorphisms and Risperidone Pharmacokinetics: A Systematic Review and Meta-analysis. *Pharmacotherapy.* 2020;40(7):632-647. doi:10.1002/phar.2434.
28. Sharew NT, Clark SR, Schubert KO, Amare AT. Pharmacogenomic scores in psychiatry: systematic review of current evidence. *Transl Psychiatry.* 2024 Aug 6;14(1):322. doi: 10.1038/s41398-024-02998-6. PMID: 39107294; PMCID: PMC11303815.
29. Ho AMC, Coombes BJ, Batzler A, et al. Pharmacogenomics of antiepileptic drug mood stabilizer treatment response in bipolar disorder: A MoStGen Consortium study. *Mol Psychiatry.* 2026. doi:10.1038/s41380-026-03478-7.
30. Ganoci L, Trkulja V, Živković M, Božina T, Šagud M, Lovrić M i sur. ABCB1, ABCG2 and CYP2D6 polymorphism effects on disposition and response to long-acting risperidone. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2021 Jan 10;104:110042. doi:10.1016/j.pnpbp.2020.110042.
31. Žunić Išasegi I, Stefanović I, Okružnik Želalić M, Šimičević L, Ganoci L, Živković M i sur. Extrapyramidal and anticholinergic reactions in an adolescent patient: a case for pharmacogenetic consideration. *Biochem Med (Zagreb).* 2026;36(2):020902. doi:10.11613/BM.2026.020902.



ADRESA ZA DOPISIVANJE:

doc. dr. sc. Maja Živković, dr. med.
 Klinika za psihijatriju i psihološku medicinu,
 KBC Zagreb
 Kišpatićeva 12, 10 000 Zagreb
 e-mail: maja.zivkovic@kbc-zagreb.hr

PRIMLJENO/RECEIVED:

18. ožujka 2026./March 18, 2026

PRIHVAĆENO/ACCEPTED:

21. travnja 2026./April 21, 2026

