الجمهورية العربية السورية
وزارة التعليم العالي
الجامعة السورية الخاصة
كلية الصيدلة

الجامعة السورية الخاصة
SYRIAN PRIVATE UNIVERSITY

استخدام الجينات الدوائية في علاج الأمراض النفسية (آفاق مستقبلية واعدة للطب الدقيق)

بحث تخرج مقدم للحصول على درجة البكالوريوس في الصيدلة

مقدم من الطالبات:

لجين سامر درويش **جودي غسان داود** **سولين بشار الباشا**

تحت اشراف:

د/ شوقي حسين ناجي العودي

أستاذ مساعد علم الأدوية والصيدلة السريرية

كلية الصيدلة– الجامعة السورية الخاصة

كلية الطب – جامعة ذمار – اليمن

2024–2023

شكر

تلوحُ في سمائِنا دوماً نجومٌ براقة لا يخفتُ بريقُها عنا للحظةٍ واحدة نترقَبُ بعيونٍ براقة ونسعدُ بلمعانِها في سمائِنا كلَ ساعة ، فتستحقُ أنت وبكلِ فخرٍ أن يُرفعَ اسمَكَ عالياً،فمن أي أبواب الثناءِ سندخل؟وبأي أبيات القصيد نعبر؟تتسابقُ العبارات لتَنظُم كلمة الشكر التي لا تستحقهُا الا أنت ولو أنا اوتينا كل البلاغة لما كنا بعد القول الا مقصرين ومعترفين بالعجز عن واجب الشكرِ يا من كان له قِدمَ السبقِ في ركبِ العلم والتعليم اليك يا من بذلتَ ولم تنتظر العطاء الى صاحب النفسِ الأبية والابتسامةِ الفريدة الى من حاربَ وساهمَ من أجلِنا الى صاحبِ التميز والافكار النيرة ،ان قُلنا شكراً فشكرُنا لن يوفيك،حقاً سَعيت وكان سعيكَ مشكوراً فجزاك الله عنا افضل ماجزى العاملين المخلصين وبارك الله لك واسعدك اينما حطتِ بكَ الرحال..

الأُستاذ الدكتور شوقي العودي

يطيبُ لنا أن نتقدم بوافرِ الشكرِ والتقدير لعميد كلية الصيدلة الئي كانت مسيرته حافلة بالعطاء وأزهر الكلية بوجوده نشكرك لكونكَ كنت القائد الذي رفع معنا شعارَ نجاحنا نشكركَ على دورِكَ البناء وتوجيهاتِك المثمرة التي تمهدُ الطريق نحو المستقبل الواعد و اخلاصِك ودعمِكَ المستمر شكراً لحملِكَ مسؤولية هذه الكلية العظيمة بإخلاص وتمكين سائلين الله ان يحفَظكَ ويزيدَكَ من فضلهِ وكرمهِ

عميد كلية الصيدلة الأستاذ الدكتور جهاد حربالي

الى من أعطت وأجزلت بعطائِها الى من سقت وروت هذه الكلية علماً وثقافة الى من ضحت بوقتها وجُهدِها ونالت ثمارَ تعبِها الى من علمتنا ان للنجاح قيمة وان الاحترام قدراً ومنك تعلمنا كيف يكونُ التفاني والاخلاص والتميز في طلب العلم ،كُلُ الحب والتقدير والاحترام الى مجهودِكِ معنا وحرصِك على بناء مستقبِلنا والحفاظ على تقدُمنا في العلم ووصولِنا الى أعلى الدرجات العلمية شكراً لكِ سائلين الله التوفيق لكِ في كل خطوة

الدكتورة داليا دياب

إهداء

إلى الذي زين اسمي بأجمل الألقاب ... من دعمني بلا حدود و أعطاني بلا مقابل

إلى من علمني أن الدنيا كفاح و سلاحها العلم و المعرفة ... إلى الذي جمع الحنان كله في قلبه العذب الندي

إلى من جاد لي دون حد منذ بداية مولدي

داعمي الأول في مسيرتي، سندي، قوتي، و ملاذي بعد الله

فخري و اعتزازي

والدي: سامر درويش

أعلم بأنكِ منذُ ولدت وأنتي يغمُرك التعب ، أعلم أنكِ لست تُظهرينه حتى وإن ظهر الغضب ، والله لو وقع الغُبار على قميصكِ لانثنى قلبي عليه ولاضطرب ... مازلتُ امضي يا أمي خلف خِطاك قائلتاً إني حظيتُ بخير أم

إلى التي احتضنني قلبها قبل يديها ... إلى اليد الخفية التي أزالت عن طريقي الأشواك، التي تحملت كل لحظة ألم مررت بها

و ساندتني و سهرت ليال طويلة للدعاء لي

إلى القلب الحنون ... إلى الشمعه التي كانت لي في الليالي المظلمات

إلى سر قوتي، نجاحي، مأمني و أماني و جنتي وملاكي في الدنيا

والدتي: فاتن شاهين

إلى من ساندتني بكل حب دون كلل أو تعب ... إلى من زرعت الثقة و الاصرار بداخلي

إلى من شد الله بها عضدي، و كانت خير معينة لي

إلى نصف قلب أمي و روح أبي ... إلى نصفي الآخر

إلى هذه الدنيا بمن عليها أختي و حبيبة قلبي:

لمى درويش

إلى من أبصر في عيونهم الأمل و أستشعر من نظراتهم حب الخير لي

إلى من كانوا لي نعمة في هذه الحياة ... إلى الأكتاف الحاضرة دائما و أبدا

عزوتي في هذه الحياة:

مازن شاهين، هيفاء شاهين، ميسون حزوري، سراب درويش

إلى جميلات كلية الصيدلة، شركاء الدراسة و المعاطف البيضاء

إلى من زرعوا السعادة في دربي و كانوا خير رفاق الدرب

إلى من شهدت المخابر و المحاضرات على تعبنا و جهدنا

كنتن خير الزميلات والصديقات ، لكم كل الحب و الشكر:

هديل، سلام، سولين، مروى، رهف، كارولين، سابين، ليا، سارة، آية، شهد

إلى اولئك الذين يفرحهم نجاحي و يحزنهم فشلي

إلى من زينوا أيامي بوجودهم و محبتهم:

حسين الأحمد، هادي حاتم، عبيدة الشومري، قصي عبد السلام، محمد شويكي، خالد قطاش

إلى الأصدقاء الأوفياء الذين ما انفكوا يوما عن تقديم العون و المساعدة لي

زملاء المقاعد و المخابر و الأيام الجميلة:

رضوان عبدالباقي، سعيد عقاد، هادي عاجي

إلى شقيقة الروح و سند الأيام ... إلى من تستطيع تعريفي و إعرابي، فهي الأكثر علما بما أكون

إلى القادرة على سماع صمتي ... إلى النسمة اللطيفة:

شهد شاهين

إلى صاحبة الكلام الجميل، طيبة القلب و نقية الروح

إلى صديقة كل زمان...

بشرى فاتي

إلى من جمعني بهم القدر ... إلى مجددي الشغف و الحياة في روحي
إلى أصحاب القلوب النقية ... دمتم لي نعم العون و نعم الأصدقاء

حلا، لونا، روتاج، سليمان، هلال، قصي، ميار، أنس

إلى تلك الصدفة الصادقة والجميلة ... إلى من آزراني ، نصحاني و وقفا بجواري ... إلى من منحني الله اياهم في دنيا الغربة

علي كحلوس ، رافي صرصر

إلى التي جمعني القدر بها لتصبح صداقتنا صداقة عمر ... إلى النعمة التي منحني الله اياها في غربتي ... إلى من أضاءت حياتي بصداقتها الصادقة و دعمها الدائم ... إلى غناي و ثروتي الحقيقية ... إلى مصدر قوتي و ثباتي

لين بوري

إلى صاحب القلب الدافئ ... إلى ذلك الجبل الثابت الذي استند عليه عندما تميل بي الدنيا ... إلى روح يوسف بجسده

عبادة ميداني

إلى التي أحبها بحجم نقائها و صفائها ... إلى مساحة الراحة خاصتي وطريقي إلى ايجاد نفسي عند الضياع ... إلى متقبلة عيوبي ومبرزة محاسني ... إلى من أراهن عليها أمام الجميع متيقنه أنها لن تخذلني ... إلى التي تقف كلماتي عاجزة عن وصفها ... إلى التي أنثر لأجلها مشاعري وأبعثر أحاسيسي لأكتب لها كلمات تعبر عما يجول في خاطري لها ... إلى التي ستبقى بالقرب من قلبي ما حييت ... اختي الثانية

جودي داوود

إلى الروح المرافقة لخطواتي ... إلى من يمكنني أن أرى وجهه الحسن يعتليه نظرة الفخر رغم غياب جسده عني

إليك حيثما أنت يا حبيب الروح ... إلى الحاضر دائما و أبدا

نزار شاهين

إلى من وقف بجانبي لأحقق ذاتي ... إليك يا من بذلت لأجلي ولم تنتظر العطاء

بارك الله لك وأسعدك و وفقك أينما حطت بك الرحال

الدكتور مصطفى السعيد

المحتويات

الموضوع	الصفحة
المحتويات.....	3
قائمة الجداول.....	5
قائمة الأشكال والرسوم البيانية.....	6
ملخص.....	7
مقدمة وأهداف الدراسة.....	8
مراجعة أدبية.....	9
الخلاصة والاستنتاجات	38
المراجع.....	44
القسم الانجليزي.....	----

قائمة الجداول

الجدول	رقم الصفحة
الجدول 1: الأشكال الإسوية للسيتوكروم P450 والأدوية ذات المؤثرات العقلية كركائز أو مثبطات أو محفزات.	12-13
الجدول 2: المبادئ التوجيهية الدوائية باستخدام التنميط الجيني CYP2C19 وCYP2D6 لجرعات الأدوية النفسية.	20

قائمة الأشكال و الرسوم البيانية

الشكل	رقم الصفحة
الشكل 1: (أنواع وتصنيف ال cyp)	10
الشكل2: (الأنماط الظاهرية المرتبطة بالمتغيرات الجينية)	11
الشكل3: آلية عمل ال cyp2c19 على استقلاب الأمتريبتلين	16

الجينات الدوائية وتأثيراتها على اختلاف الاستجابة لمضادات الفصام

أهداف الدراسة : هدفت الدراسة إلى تلخيص الأدلة المتوفرة حول دور المتغيرات الجينية لنظام إنزيم السيتوكروم CYP 450 في عملية التمثيل الغذائي والاستجابة السريرية للأدوية المؤثرة عقلياً .كما تم تقييم الآثار السريرية لإجراءات التنميط الجيني CYP في الطب النفسي .

النتائج : تم الإبلاغ عن تعدد الأشكال الجينية لـ CYP1A2،CYP2B6،CYP2C19 CYP2C9 , CYP2D6 , CYP3A4 حيث أن تنوعها يسبب اختلافات كبيرة بين الأفراد في تراكيز المصل للعديد من الأدوية المستخدمة في الطب النفسي وخاصة مضادات الاكتئاب ومضادات الذهان. ومع ذلك، فإن تأثير متغيرات CYP على عوامل الحركية الدوائية للأدوية ذات التأثيرات العقلية لم تكن مرتبطة بشكل كبير بنتائج متسقة على المستوى السريري بمعنى آخر التأثيرات العلاجي والآثار الضارة. يمكن استخدام التنميط الجيني للأليلات المختلفة الخاصة ب CYP2D6 وCYP2C19 من أجل إعطاء الجرعات المناسبة لكل شخص، حسب الحالة (استقلاب قليل أو استقلاب سريع وشديد).

الاستنتاجات : تم مؤخرا تطوير توصيات من المبادئ التوجيهية الممارسة التي تصف التنميط الجيني CYP2D6 وCY2C19 لجرعات بعض مضادات الاكتئاب ومضادات الذهان. يتم إجراء التنميط الجيني لـ CYP2D6 وCYP2C19 حاليًا فقط عند حدوث مشكلات تتعلق بالفعالية، مثل عدم الاستجابة، أو السلامة كما في التأثيرات الضارة الشديدة. من أجل تخصيص العلاج بشكل أفضل في الطب النفسي، فإن أفضل نهج هو دمج التنميط الجيني CYP2D6 وCYP2C19 ومراقبة الأدوية العلاجية (TDM). في الوقت الحالي قد يكون التنميط الجيني لـCYP1A2, CYP2B6,CYP2C9,CYP3A4 ذا أهمية في السياق الأكاديمي، ولكن له فائدة سريرية محدودة في الطب النفسي

المقدمة :

تعد الاضطرابات النفسية سببًا رئيسيًا للإعاقة في جميع أنحاء العالم، وعلى الرغم من التقدم المهم في الأبحاث الدوائية ، لا يزال من الصعب تشخيص وعلاج هذه الاضطرابات . كما هو الحال مع معظم العوامل العلاجية ، تختلف الاستجابة السريرية للأدوية ذات التأثير العقلي بشكل كبير بين المرضى الذين يأخذون نفس الجرعة من الدواء ويتراوح هذا الاختلاف من عدم الاستجابة للدواء على الإطلاق إلى حدوث تفاعلات دوائية ضارة شديدة (ADRs) . بالإضافة إلى الآثار النفسية والاجتماعية، ينتج هذا التباين عن تداخل العوامل الجينية والشخصية (مثل العمر والجنس والأمراض) والبيئية (مثل التدخين والنظام الغذائي واستهلاك الكحول والمشاركات الدوائية) والتي تؤدي إلى اختلاف بين الأفراد من ناحية الحرائك الدوائية والتأثيرات الدوائية والديناميكية الدوائية (1) . علم الوراثة الدوائي هو التخصص الذي يدرس الأساس الجيني الذي يؤدي إلى الاختلاف الفردي في الاستجابة للأدوية (2) . قد تؤثر العوامل الوراثية على الاستجابة الدوائية على مستوى إنزيمات استقلاب الدواء وناقلات الدواء وأهداف الدواء والعلامات الحيوية الأخرى (3) , كان أحد أهداف العلاج الدوائي الحديث هو تحديد هذه المتغيرات الجينية. وقد تم وصف هذا التوجه في كثير من الأحيان بأنه "طب فردي" أو "طب شخصي". من ناحية أخرى، فإن مصطلح علم الصيدلة الجيني له معنى أوسع ويتكون من دراسة النطاق الكامل للجينات التي تحدد الاستجابة للأدوية، بما في ذلك تقييم تنوع تسلسل الجينوم البشري وما ينجم عنه من الاختلافات السريرية (2) , قد يؤدي التباين المحدد وراثيًا في استقلاب الدواء إلى اختلافات بين الأفراد في الحرائك الدوائية والتراكيز البلازمي لدواء معين . على مدى العقود الماضية، تم تحديد العديد من الأشكال المتعددة المرتبطة باستقلاب الدواء (3) .

بما أن معظم الأدوية المؤثرة عقلياً تخضع لعملية استقلاب كبدي واسعة النطاق، فإن الاختلافات التي يمكن التنبؤ بها في الجينات التي تشفر إنزيمات استقلاب الدواء قد تكون مسؤولة عن الاختلافات في فعالية الدواء وسلامته عند استخدامه لعلاج الاضطرابات النفسية (4) .

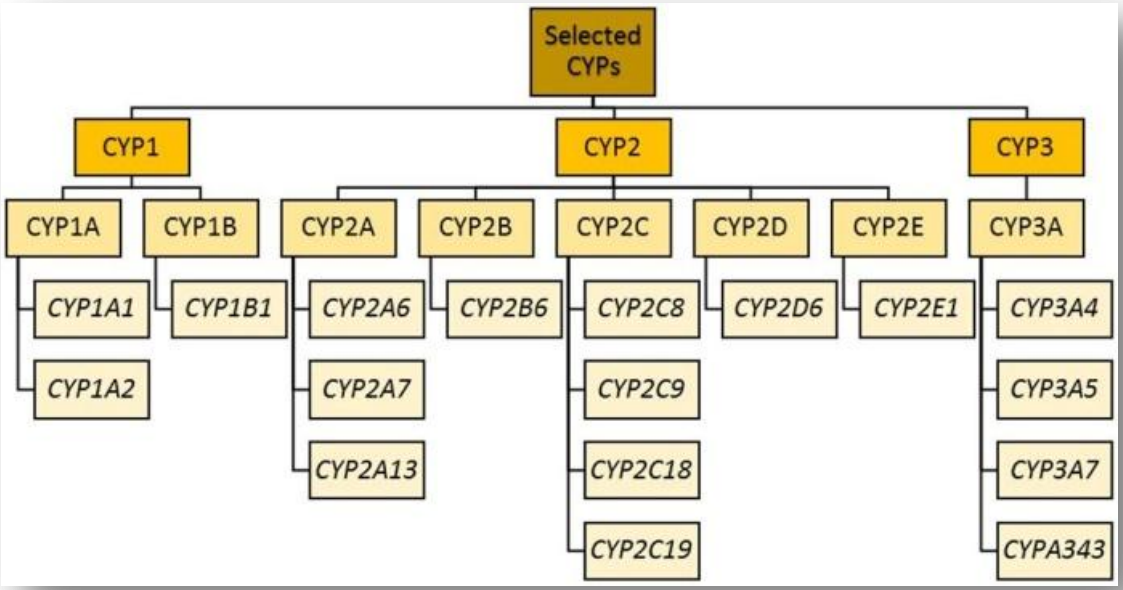
أهداف الدراسة:

تستعرض الدراسة الحالية الأدلة المتاحة التي توضح دور المتغيرات الجينية لنظام إنزيم السيتوكروم CYP450 وهو أهم إنزيمات استقلاب الدواء في المرحلة الأولى والمؤثر الأهم في الحرائك الدوائية والاستجابة السريرية .

1- نظام إنزيم السيتوكروم P450 (CYP) :

معظم الأدوية النفسية هي مواد محبة للدهون بدرجة كبيرة، وبالتالي تخضع لتحول حيوي كبير في الكبد . يقوم الاستقلاب الكبدي بتحويل الأدوية غير القطبية (القابلة للذوبان في الدهون) إلى مستقلبات قطبية (محبة للماء) ، مما يسهل إطراحها في البول أو الصفراء. يتضمن استقلاب الأدوية ذات التأثيرات العقلية المرحلة الأولى من التفاعلات المؤكسدة، التي يتم تحفيزها عبر إنزيمات CYP، تليها المرحلة الثانية من اقتران الغلوكوروني، والذي يحدث من خلال إنزيم (5) UDP-glucuronosyltransferases (UGT) . يتكون نظام CYP من مجموعة كبيرة مكونة من أكثر من 50 إنزيم أحادي الأكسجين تحتوي على الهيم ، وتقع في أغشية الشبكة الإندوبلازمية الملساء في الكبد وفي العديد من الأنسجة خارج الكبد، وهي المسؤولة عن المرحلة الأولى من تفاعلات الأكسدة للعديد من الأدوية والمواد المغذية, والسموم والمواد الداخلية (مثل الستيروئيدات والأحماض الدهنية والبروستاجلاندينات) (3-) 0ومن المثير للاهتمام ، أن هذه الإنزيمات يتم التعبير عنها أيضًا في الدماغ مما يشير إلى دورها في تنظيم التوازن الفيزيولوجي عن طريق التحول الحيوي للركائز الداخلية (7) , يتم تصنيفها إلى عائلات وفصائل فرعية وفقًا لأوجه التشابه في تسلسل الأحماض الأمينية الخاصة بها، حيث يتم تعيين كل إنزيم على أنه CYP متبوعًا برقم يشير إلى العائلة، وحرف يشير إلى الفصيلة الفرعية ، ورقم آخر يشير إلى الشكل البنيوي المحدد (8), يتكون الجينوم البشري من 57 جينًا من جينات CYP مقسمة إلى 18 عائلة و44 عائلة فرعية(تحت عائلة) وفقًا للتماثل المتسلسل فإن عائلات ال CYP من العائلة 1 إلى العائلة 3 مسؤولة عن المرحلة الأولى (phase 1) من استقلاب الدواء، في حين ترتبط CYP 4 إلى 51 بالتمثيل الغذائي الداخلي (3-8)

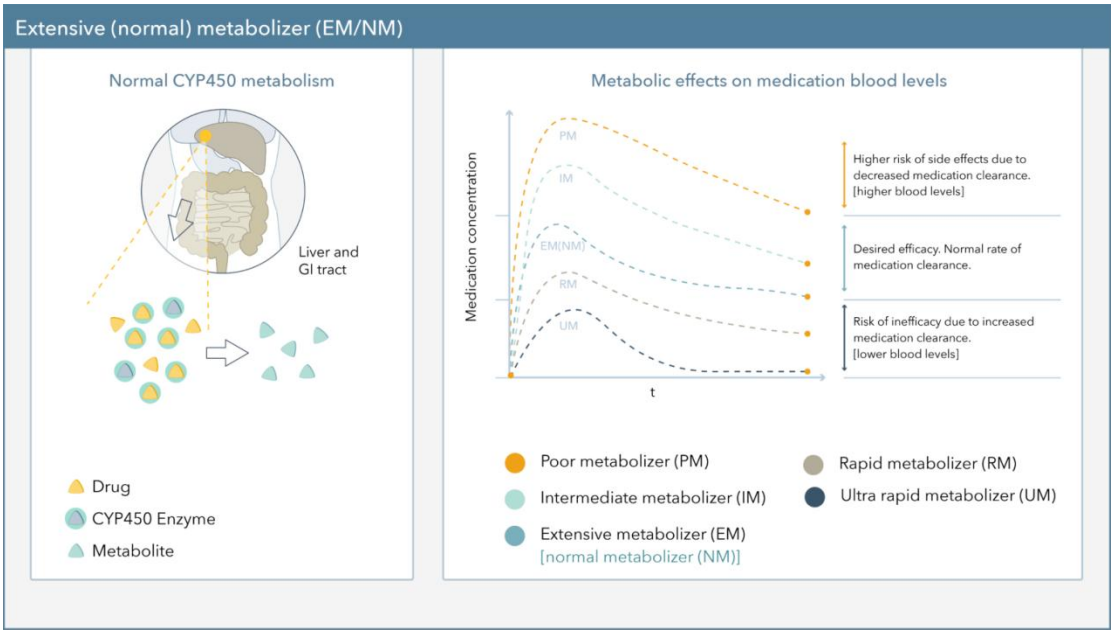
هي CYP3A4 , CYP2D6 ، CYP2C19 ، CYP2C9 ، CYP2B6 ، CYP1A2 الأشكال البنيوية التي تلعب دورًا رئيسيًا في استقلاب الأدوية العلاجية (3–6) تشمل الأشكال البنيوية الأخرى لـ CYP التي تساهم في استقلاب الدواء CYP2E1, CYP2C8, CYP2A6 كل شكل من أشكال CYP هو مركب جيني محدد ويمتلك طيفًا مميزًا ولكنه واسع نسبيًا ويعمل على أكثر من ركيزة. الجزء الأكبر من الأشكال البنيوية لل CYP تستقلب العديد من الأدوية ويتم استقلاب غالبية الأدوية بواسطة أكثر من نوع من CYP. هناك تباين كبير في التعبير ونشاط إنزيمات الCYP نتيجة للعوامل الوراثية ولكن أيضًا بسبب العوامل البيئية.



الشكل 1: (أنواع وتصنيف ال cyp)

تعد جينات CYP البشرية متعددة الأشكال للغاية, يتم تعريف تعدد الأشكال الجيني على أنه تباين ثابت في موضع معين من التسلسل الجيني، والذي يتم اكتشافه في 1% أو أكثر من مجموعة سكانية معينة (2) , تعكس هذه الأشكال المتعددة عمليات إدخال الجينات وحذفها،

وتكرار الجينات، وتغيرات عدد النسخ ، وتعدد أشكال النوكليوتيدات الفردية (SNPs). يمكن أن تؤدي الطفرات أو تعدد الأشكال في الجينات التي تشفر الأشكال البنوية CYP إلى ظهور متغيرات إنزيمية ذات نشاط أعلى أو أقل ، أو في بعض الأحيان الغياب التام للإنزيم. قد تفسر هذه المتغيرات جزءًا كبيرًا من التباين المتعدد بين الأفراد في استقلاب الدواء, وبالتالي يمكن أن تؤدي إلى اختلافات في تراكيز البلازما/المصل والاستجابة العلاجية للأدوية المعطاة. وفقًا لتصنيف Ingelman–Sundberg (3)، يمكن تصنيف الأنماط الظاهرية المرتبطة بهذه المتغيرات الجينية إلى أربع مجموعات رئيسية:



الشكل2: (الأنماط الظاهرية المرتبطة بالمتغيرات الجينية)

- القدرة الإستقلابية الضعيفة the poor metabolizers (PM): التي تفتقر إلى الإنزيمات الوظيفية بسبب الجينات المعيبة أو المحذوفة
- القدرة الإستقلابية المتوسطة the intermediate metabolizers (IM): التي تحمل عادةً أليلًا وظيفيًا واحدًا وأليلًا واحدًا معيبًا، ولكنها قد تحمل أيضًا أليلين وظيفيين جزئيًا.

- القدرة الإستقلابية الشاملة the extensive metabolizers (EM): التي تحمل جينتين وظيفيتين.
- القدرة الإستقلابية فائقة السرعة the ultrarapid metabolizers (UM): تشير لوجود أكثر من جينين نشطين يشفران P450 معينًا.

يمكن تقييم نشاط إنزيمات CYP باستخدام اختبارات التنميط الظاهري أو التنميط الجيني (9) تتطلب إجراءات التنميط الظاهري إعطاء جرعة واحدة من مركب مسبار للفرد ، يليها تقدير كمي لتراكيز الدواء في البول أو المصل وأيضاً تقييم مستقلبات الدواء الرئيسية. يمكن اعتبار نسبة الدواء الأصلي/ المستقلب (نسبة التمثيل الغذائي MR) بمثابة دليل على نشاط الإنزيم المسؤول عن تكوين هذا المستقلب وغالبًا ما تستخدم لوصف النمط الظاهري للفرد. تشمل أدوية اختبار النمط الظاهري في الجسم الحي لنشاط الإنزيم CYP ما يلي: الكافئين لـ CYP1A2، بوبروبيون لـ CYP2B6، تولبوتاميد لـ CYP2C9، أوميبرازول لـ CYP2C19، ديكستروميثورفان لـ CYP2D6 وميدازولام لـ CYP3A4 (10). ومن ناحية أخرى يتم تنفيذ التنميط الجيني من خلال الاختبارات الجينية الجزيئية. وهذا يسمح باكتشاف وتوصيف المتغيرات الأليلية للجينات المشفرة للإنزيمات متعددة الأشكال. الميزة الرئيسية لاختبار التنميط الجيني هي أنه يمثل مؤشر لا يتأثر بالعوامل البيئية. يمكن إجراء الاختبار في أي وقت ونتيجته تدوم مدى الحياة. ترتبط الأهمية السريرية لتعدد أشكال CYP بعدد من العوامل، مثل النشاط الدوائي والسمي للمركب الأصلي و/أو مستقلبه (مستقلباته)، والمؤشر العلاجي للدواء(النافذة العلاجية) والمساهمة الإجمالية للمسار متعدد الأشكال في الاستقلاب والاطراح الكلي للدواء. قد تكون العواقب السريرية لتعدد الأشكال الجينية لإنزيمات استقلاب الدواء أكثر وضوحًا بالنسبة للأشخاص الذين هم في أقصى قدرة استقلابية مثل حالة تماثل أليلات HOMOZYGOUS مما يؤدي إلى خلل

في الجينات (PMs) أو الحالات التي يكون فيها جينات وظيفية مكررة أو زائدة الفعالية (UMs). في حين أن الأدوية في حالة PM قد تحقق تراكيز عالية في البلازما/المصل من الدواء المعطى بجرعة قياسية لكن هناك خطر محتمل لاستجابة مبالغ فيها تجاه الدواء، لكن بالمقابل في حالة UMs قد لا يصل الدواء إلى المستويات المثلى وهذا قد يفسر نقص التأثير العلاجي. يتضمن تعدد أشكال ال CYP المرتبط بأكبر الآثار السريرية CYP2C9 وCYP2C19 وCYP2D6 . يجب أن يسمح التنميط الظاهري و/أو التنميط الجيني بتحديد المرضى المعرضين لخطر عدم الفعالية أو السمية وتقديم أدوات لتخصيص الدواء وفقاً للشخص. في السنوات الأخيرة، تم دراسة نظائر إنزيمات CYP الرئيسية على المستوى الجزيئي وتم تحديد ركائزها ومثبطاتها ومحفزاتها المختلفة (5–11). كما هو موضح في الجدول (1)، يتم استقلاب غالبية الأدوية المؤثرة عقلياً شائعة الاستخدام بواسطة إنزيمات CYP وبعضها قد تعمل أيضًا كمثبطات أو محفزات لواحد أو أكثر من هذه الأدوية ، مما يؤدي إلى العديد من التداخلات الدوائية .

الجدول 1: الأشكال الإسوية للسيتوكروم P450 والأدوية ذات المؤثرات العقلية كركائز أو مثبطات أو محفزات.

CYP isoform	Psychotropic drugs		
	Substrates	Inhibitors*	Inducers*
CYP1A2	*Antidepressants*: tricyclics (demethylation), fluvoxamine, trazodone, duloxetine, mirtazapine, agomelatine *Antipsychotics*: haloperidol, thioridazine, clozapine, olanzapine, asenapine	Fluvoxamine (potent)	Carbamazepine
CYP2B6	*Antidepressants*: bupropion		Carbamazepine
CYP2C9	*Antidepressants*: fluoxetine Mood stabilizers: valproic acid *Hypnotics*: zolpidem, zopiclone	Fluoxetine (moderate) Fluvoxamine (moderate) Valproic acid (weak)	Carbamazepine
CYP2C19	*Antidepressants*: tricyclics (demethylation), sertraline, citalopram, escitalopram, moclobemide *Anxiolytics*: diazepam, clobazam	Fluvoxamine (potent) Fluoxetine (moderate)	Carbamazepine
CYP2D6	*Antidepressants*: tricyclics (hydroxylation), fluoxetine, fluvoxamine, paroxetine, citalopram, escitalopram, venlafaxine, mirtazapine, duloxetine, vortioxetine *Antipsychotics*: haloperidol, chlorpromazine, fluphenazine, perphenazine, thioridazine, zuclopenthixol, pimozide, clozapine, olanzapine, risperidone, iloperidone, aripiprazole, brexpiprazole	Fluoxetine (potent) Paroxetine (potent) Sertraline (moderate) Duloxetine (moderate) Bupropion (moderate) Thioridazine (potent) Perphenazine (potent) Asenapine (weak)	
CYP3A4	*Antidepressants*: tricyclics (demethylation), sertraline, citalopram, escitalopram, venlafaxine, mirtazapine, trazodone, reboxetine, vilazodone *Antipsychotics*: haloperidol, thioridazine, pimozide, clozapine, quetiapine, risperidone, iloperidone, aripiprazole, brexpiprazole, ziprasidone, lurasidone, cariprazine *Anxiolytics*: alprazolam, midazolam, triazolam *Mood stabilizers*: carbamazepine	Fluoxetine (moderate) Fluvoxamine (moderate)	Carbamazepine

2- دور الأشكال CYP في عملية التمثيل الغذائي والاستجابة السريرية للأدوية النفسية

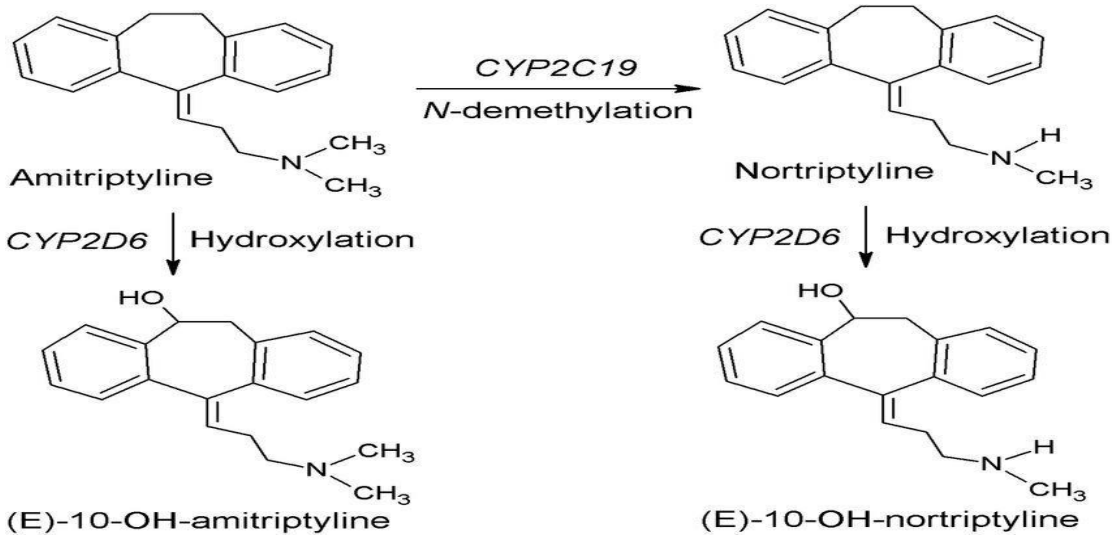
تشمل الأشكال البنيوية CYP الأكثر صلة والتي تشارك في استقلاب الأدوية النفسية CYP1A2 CYP2B6,CYP2C9,CYP2C19,CYP2D6,CYP3A4 يؤدي تعدد أشكال الجينات المشفرة لهذه الإنزيمات إلى معدلات مختلفة من استقلاب الأدوية ذات التأثير العقلي مما قد يؤدي إلى زيادة خطر الآثار الضارة أو تقليل الاستجابة العلاجية , تم معرفة تأثير المتغيرات الجينية لأشكال CYP على عملية التمثيل الغذائي والاستجابة الدوائية للأدوية المؤثرة عقلياً.

CYP1A2 2.1

هو شكل بنيوي يمثل حوالي 10-15% من إجمالي CYPs الكبدي (12)0تم تعيين الجين المعبر عن CYP1A2 على الكروموسوم (15q24.1) (3)0حتى الآن، يوجد أكثر من 21 أليلًا مختلفًا ومجموعة من المتغيرات الفرعية (*1B to *21)من الجين المعبر عن CYP1A2 (6). في حين أن بعض المتغيرات تظهر انخفاض النشاط (*1C, *1K, *8, *11, *15 and *16) فإن المتغير *F1 يرتبط بزيادة التحفيز بين المدخنين (6). قد يكون الإختلاف الكبير بين الأفراد في نشاط CYP1A2 راجع جزئيًا إلى عوامل بيئية مثل المثبطات (مثل سيبروفلوكساسين وفلوفوكسامين) أو المحفزات (مثل الكاربامازيبين وتدخين السجائر).يلعب CYP1A2 دورًا مهمًا في استقلاب مجموعة متنوعة من الأدوية المهمة سريريًا، بما في ذلك الثيوفيلين والكافيين والفيناسيتين والبروبرانولول والتاكرين وعدد من مضادات الاكتئاب ومضادات الذهان (12).

2.1.1 مضادات الاكتئاب Antidepressants

يعمل أنزيم CYP1A2 كوسيط للتحول الحيوي الجزئي للعديد من مضادات الاكتئاب وقد ثبت أن هذا الإنزيم يساهم في عملية إزالة ميثيل TCAs (13) . يشارك CYP2D6,CYP1A2 في استقلاب مثبطات امتصاص السيروتونين الانتقائي (SSRI) مثل الفلوفوكسامين , في هذا السياق أفادت بعض الدراسات عن تأثير التدخين (محفز CYP1A2) على تقليل المستويات البلازمية للفلوفوكسامين (14–15) , CYP1A2 هو أيضًا الإنزيم الرئيسي المسؤول عن استقلاب مضاد الاكتئاب الجديد أغوميلاتين (16) . وبالتالي، يُمنع استخدام الأغوميلاتين في المرضى الذين يتناولون فلوفوكسامين لأنه مثبط قوي لـ CYP1A2 بالإضافة إلى ذلك ، يساهم CYP1A2في التحول الحيوي للدولوكستين (17) والميرتازابين (18) والترازودون (19), ولم تقم أي دراسة دوائية سريرية حتى الآن بتقييم تأثير المتغيرات الجينية في CYP1A2 على الحرائك الدوائية لمضادات الاكتئاب المذكورة أعلاه



الشكل3: آلية عمل ال cyp2c19 على استقلاب الأمتريبتلين

2.1.2 مضادات الذهان Antipsychotics

يشارك CYP1A2 في التحول الحيوي لمضادات الذهان من الجيل الأول هالوبيريدول وثيوريدازين (20) ومن ناحية أخرى يلعب CYP1A2 دورًا رئيسيًا في استقلاب مضادات الذهان الأحدث كلوزابين (21) وأولانزابين (22) وأسينابين (20). وتشمل المسارات الاستقلابية الرئيسية للكلوزابين إزالة الميثيل من النوركلوزابين ،بوساطة CYP1A2، CYP2C19، وCYP3A4، وأكسدة الكلوزابين N ، بوساطة CYP3A4 21. في دراسة أجريت على مرضى الفصام، لم تؤثر تعدد الأشكال الجينية 1D*, 1F* بشكل ملحوظ على تصفية الكلوزابين (23) . وقد لوحظت تراكيز مصلية أعلى من الكلوزابين والنوركلوزابين في المرضى الذين يحملون أليلان متغيران من الجين المعبر عن CYP1A2 مرتبطين بانخفاض نشاط الإنزيم (−3860 A, −2467del, −163C, −739G, and/or −729T) , مقارنة مع الأشخاص الذين لديهم أليلاً واحداً أو لا يملكون أي أليل (24) , يتم استقلاب الأولانزابين في المقام الأول عن طريق الغلوكورونيد ، بوساطة UGT1A4، وإزالة ميثيل N ، وذلك بواسطة CYP1A2 (22) . وجدت الدراسات التي بحثت في تأثير CYP1A2 على الحرائك الدوائية للأولانزابين نتائج متضاربة (25−27) , من ناحية أخرى، في دراسة أجريت على مرضى الفصام الذين تم علاجهم باستخدام الأولانزابين، كان لدى الأشخاص الذين لديهم النمط الجيني CYP1A2*1F/*1F تراكيز أولانزابين في المصل أقل بنسبة 22% (تم تعديل الجرعة ووزن الجسم) مقارنةً بحاملي CYP1A2*1A (28) , تتم عملية استقلاب الأسينابين مضاد للذهان من الجيل الجديد من خلال التمثيل الغذائي التأكسدي، بشكل أساسي عن طريق CYP1A2، وعن طريق الغلوكورونيدات المباشرة (20) .

CYP2B6 2.2

يمثل CYP2B6 نسبة صغيرة نسبيًا (حوالي 6%-2) من إجمالي CYPs الكبدي(12-6). يقع جين CYP2B6 في الكروموسوم 19 بين 19q12 و 19q13.2 هو متعدد الأشكال بدرجة كبيرة (3). يرتبط تغير أليلات CYP2B6*6 ، CYP2B6*16 , CYP2B6*18 بانخفاض التعبير وبالتالي ينخفض النشاط بينما يبدو أن الأليل CYP2B6*4 مرتبط بزيادة النشاط . يلعب CYP2B6 دورًا مهمًا في استقلاب الأدوية المضادة للسرطان مثل السيكلوفوسفاميد والإيفوسفاميد ، والعوامل المضادة لفيروس نقص المناعة البشرية إيفافيرينز ونيفيرابين ، وأدوية التخدير البروبوفول والكيتامين .عقار سيليجيلين المضاد للباركنسون، ودواء الإقلاع عن التدخين بوبروبيون، وناهض المواد الأفيونية الميثادون (6) . قد يتأثر نشاط CYP2B6 بالمثبطات، مثل كلوبيدوغريل وتيكلوبيدين، والمحفزات، بما في ذلك كاربامازيبين وريفامبيسين. وفقًا للدراسات المخبرية ، فإن CYP2B6 هو الإنزيم الرئيسي المسؤول عن استقلاب البوبروبيون (29) . في دراسة أجريت على متطوعين أصحاء ، كان إجمالي إزالة البوبروبيون أعلى في حاملي الأليل CYP2B6*4 مقارنةً بحاملي الأليل من CYP2B6*1 النوع (30) . وفي دراسة موجهة بالنمط الوراثي أجريت على 42 شخصًا سليمًا، وجد Benowitz (31) , أن المتغيرات الجينية CYP2B6*6, CYP2B6*18 ارتبطت بتراكيز منخفضة من الهيدروكسي بوبروبيون بنسبة 33% تقريبًا في الحالة المستقرة، مع عدم وجود تأثيرات على تراكيز البوبروبيون أو المستقلبات الأخرى. في الوقت الحاضر، التنميط الجيني لـ CYP2B6 ليس له فائدة سريرية في الطب النفسي.

CYP2C9 2.3

يتم تمثيل CYP2C9 إلى حد كبير في الكبد البشري حيث يشكل ما يقرب 20%من إجمالي محتوى CYP الكبدي (32). يقع جين CYP2C9 في الكروموسوم 10q24 في منطقة تحتوي أيضًا على جينات تشفر أعضاء فصيلة CYP2C الأخرى مثل CYP2C8 وCYP2C18 وCYP2C19 (3). ظهر CYP2C9 تعدد الأشكال الجينية، وقد تم حتى الآن وصف أكثر من 35متغيرًا أليليًا (32).المتغيران الأكثر شيوعًا المرتبطان بانخفاض نشاط الإنزيم هما CYP2C9*2 وCYP2C9*3.هناك اختلافات كبيرة بين الأعراق في تكرار هذين المتغيرين (3) .الأشكال CYP2C9*2,CYP2C9*3 موجودان بشكل رئيسي في القوقازيين بنسبة 11% و7% على التوالي، في حين أن الشكل الأقل شيوعا موجودة في الأفارقة. لم يتم اكتشاف CYP2C9*2 بالفعل في الآسيويين (6) .يشارك CYP2C9 بشكل أساسي في التحول الحيوي لمجموعة متنوعة من العوامل العلاجية بما في ذلك الأدوية المضادة للالتهابات غير الستيروئيدية ومضادات السكر عن طريق الفم، ومدرات البول، ومضادات مستقبلات الأنجيوتنسين II ، والأدوية المضادة للسرطان، ومضادات التخثر الفموية (مثل S−warfarin) ومضادات الصرع (مثل الفينوباربيتال والفينيتوين) , من ناحية أخرى يلعب CYP2C9 دورًا ثانويًا فقط في استقلاب عدد من الأدوية النفسية، وهيTCAs ، فلوكستين ، حمض الفالبرويك ، و Z drugs مثل(zolpidem and zopiclone) (32). وهذا يشير أن للتنميط الجيني لـ CYP2C9 استخدام سريري في الطب النفسي.

CYP2C19 2.4

يتم التعبير عن CYP2C19 بـ مستويات منخفضة نسبيا في الكبد البشري يقع جين CYP2C19 على الكروموسوم 10q24.1–q24.3 وهو متعدد الأشكال بدرجة كبيرة مع ما لا يقل عن 35 متغيرًا أليليًا ومتغيرًا فرعيًا (*1B to *34) التي تم تحديدها حتى الآن الإنزيم الوظيفي، موجود في نسخة مزدوجة أو مفردة في حالة ال EMs (متماثلة اللواقح أو متغايرة اللواقح، على التوالي). CYP2C19 PMs هي حاملات للأليلات الخالية CYP2C19*2, CYP2C19*3. يبلغ معدل انتشار CYP2C19 PMs حوالي 2 إلى 5٪ في القوقازيين ولكن يصل إلى 25٪ تقريبًا في الآسيويين هناك إختلاف ملحوظ بين الأعراق في توزيع هذين الأليلين المتغيرين (33–34). وقد تبين أن التكرار الأليلي لـ CYP2C19*2 يبلغ 15% في الأفارقة، و29–35% في الآسيويين، و12–15% في القوقازيين و 61% في شعوب أوقيانوسيا. يوجد الشكل CYP2C19*3 بشكل رئيسي في الآسيويين 5–9% في الآسيويين، وأقل من 0.5% في القوقازيين . تم وصف متغير الجين (CYP2C19*17) المرتبط بزيادة نسخ الجينات وبالتالي ارتفاع التمثيل الغذائي لركائز CYP2C19 (35).ويختلف تواترها بشكل كبير بين المجموعات العرقية المختلفة ، حيث تبلغ 18٪ بين السويديين 4٪ في الصين .

CYP2C19 هو المسؤول عن التمثيل الغذائي التأكسدي لبعض الأدوية المستخدمة على نطاق واسع مثل مثبطات مضخة البروتون ، كلوبيدوغريل والعديد من الأدوية النفسية بما في ذلك بعض TCA ، SSRIs, البنزوديازيبينات (3–12–36) .وقد بحثت العديد من الدراسات في العلاقة بين تعدد الأشكال الجيني CYP2C9 والحركية الدوائية لهذه الأدوية ولكن القليل منها فقط هو الذي قام بدراسة تأثيرها المحتمل على النتائج السريرية.

2.4.1 مضادات الاكتئاب Antidepressants

من المعروف جيدًا أن CYP2C19 هو الإنزيم الرئيسي المشارك في إزالة الميثيل من (TCAs) أميتريبتيلين وإيميبرامين وكلوميبرامين إلى أمينات ثانوية ،لكن CYPs الأخرى ، وهي CYP2C9 و CYP3A4 و CYP1A2، قد تساهم أيضًا في هذه العملية (13). أظهرت دراستان أجريتا على مرضى يابانيين مصابين بالاكتئاب عن وجود تركيزات أعلى من إيميبرامين في البلازما في CYP2C19 PMs مقارنة بـ Ems (37–38). وجدت الدراسات الدوائية الإستقصائية في اليابانيين (39). والمرضى النفسيين القوقازيين (40–41). وجدت أن تركيزات مصل الأميتريبتيلين في الحالة المستقرة كانت أعلى في الأشخاص الذين لديهم أليلين متحورين CYP2C19(*2*3)مقارنة بالأشخاص ذوي النمط الوراثي من الطبيعي .كانت تركيزات الحالة المستقرة للجرعة والوزن لكلوميبرامين أعلى بنسبة 41%76% في المرضى الذين لديهم أليلين متحورين من CYP2C19 مقارنة بالأفراد الذين يحملون أليل CYP2C19 معيب أو لا يحملون أي أليل، على التوالي. (42) . وثقت دراستان شملتا عينة كبيرة من مرضى الاكتئاب أن كان لدى الأشخاص المتماثلين في CYP2C19*17، وهو المتغير المرتبط بنشاط الإنزيم العالي، تركيزات بلازما أقل من أميتريبتيلين (43) وإيميبرامين (44) مقارنة مع الأشخاص الذين يحملون أليلين CYP2C19*1/*1 . تم اقتراح وتلخيص توصيات الجرعات لـ TCAs بناءً على التنميط الجيني CYP2C19 في الجدول (1) (45–47). فيما يتعلق بمثبطات استرداد السيروتونين الانتقائية، فإن CYP2C19 هو الشكل البنيوي الأكثر أهمية المسؤول عن نزع ميثيل السيرترالين إلى مستقلب غير نشط تقريبًا. ذكرت دراسة الحركية الدوائية لجرعة واحدة في الأشخاص الأصحاء أن المنطقة تحت المنحنى (AUC) من سيرترالين كانت أعلى بنسبة

41%في أنزيم CYP2C19 من نمط PMs مقارنة مع EMs (48).يتم استقلاب السيتالوبرام والإسيتالوبرام بشكل أساسي بواسطة CYP2C19 وCYP3A4 ، وبدرجة أقل بواسطة CYP2D6 (49) , أفادت دراسة الحركية الدوائية السكانية لدى المرضى الصينيين أن التصفية الفموية للسيتالوبرام في CYP2C19 PMs كانت أقل بنسبة 33-43% مقارنة مع EMs متماثلة الزيجوت ومتغايرة الزيجوت (50). في دراسة شملت 166 مريضًا عولجوا بإسيتالوبرام كانت تركيزات إسيتالوبرام أقل بنسبة 42%في المرضى متماثلي الزيجوت لـ CYP2C19*17 وأعلى بمقدار 5.7 أضعاف في المرضى متماثلي اللواقح لأليلات CYP2C19 المعيبة , مقارنة بالمجموعة الفرعية CYP2C19*1/*1 على الرغم من هذا الارتباط، من المفترض أن يكون تأثير متغيرات CYP2C19 على النتائج السريرية مع سيرترالين وسيتالوبرام وإسيتالوبرام منخفضًا، وذلك بسبب النافذة العلاجية الكبيرة لهذه مضادات الاكتئاب. بناءً على هذا الدليل، يبدو أن تعدد الأشكال الجيني CYP2C19 يلعب دورًا هامشيًا فقط في الحرائك الدوائية والاستجابة السريرية لمضادات الاكتئاب الأحدث ، لذا فإن فائدة تقنيات التنميط الجيني CYP2C19 لتخصيص الجرعة على الأرجح محدودة. ومع ذلك، اقترح العالم هيكس توصيات الجرعات لCYP2C19 مع أدوية زمرة SSRIs (52) . **(الجدول II)**.

الجدول 2: المبادئ التوجيهية الدوائية باستخدام التنميط الجيني CYP2C19 و CYP2D6 لجرعات الأدوية النفسية.

Psychotropic drug	Recommendations
TCAs	CYP2D6 PMs: avoid TCAs or ▯ dose by 50% and use TDM to adjust dosing. CYP2D6 UMs: avoid TCAs. CYP2C19 PMs and amitriptyline: ▯ dose by 50% and use TDM to adjust dosing CYP2C19 UMs and amitriptyline: select another antidepres- sant not metabolized by CYP2C19
Citalopram, escitalopram and sertraline	CYP2C19 PMs: select another antidepressant or ▯ dose by 50% and use TDM to adjust dosing CYP2C19 UMs: select another antidepressant
Fluoxetine, fluvoxamine and paroxetine	CYP2CD6 PMs: select another antidepressant or ▯ dose by 50% and use TDM to adjust dosing (Hicks et al. 2015) CYP2C19 UMs: select another antidepressant
Venlafaxine	CYP2D6 PMs: select another antidepressant or use venla- faxine TDM CYP2D6 UMs: increase dose by a factor of 1.5
Aripiprazole, haloperidol, risperidone and zuclopenthixol	CYP2D6 PMs: ▯ dose by 50% or select another antipsy- chotic CYP2D6 UMs: be alert to diminished serum concentrations or prescribe another antipsychotic.
Long-acting intramuscular aripiprazole	CYP2D6 PMs: ▯ dose to 75%*
Pimozide	If prescribing > 4 mg/day in adults, CYP2D6 genotyping is required by the US prescribing information because 4 mg/ day is the maximum recommended dose in CYP2D6 PMs.

2.4.2 أدوية نفسية أخرى:

يلعب CYP2C19 دورًا في عملية التمثيل الغذائي المعقد للكلوزابين. تم وصف تركيزات أعلى من كلوزابين المصل لدى مرضى CYP2C19 نمط PM مقارنة بأولئك الذين لديهم أنماط وراثية أخرى من CYP2C19 (53). هناك حاجة إلى مزيد من الدراسات لتقييم تأثير تعدد الأشكال الجيني CYP2C19 على التخلص من كلوزابين , يتم استقلاب بعض البنزوديازيبينات، بما في ذلك الديازيبام والكلوبازام، على نطاق واسع بواسطة CYP2C19، مع مساهمة جزئية من CYP2C18، وCYP3A4، و CYP2B6 (54).

CYP2D6 2.5

يعد CYP2D6 أهم إنزيم متعدد الأشكال يشارك في استقلاب الدواء ولكنه يمثل أقل من 5% من إجمالي محتوى CYPs الكبدي (12). يقع ترميز الجين لـ CYP2D6 في الموضع 22q13.1 وهو متعدد الأشكال بدرجة كبيرة. تم حاليًا تحديد أكثر من 100 متغير أليلي ومتغير فرعي، وهناك اختلافات كبيرة بين الأعراق في توزع مناطق تغير الأليل (55). في حين أن بعض المتغيرات تقوم بتشفير إنزيم غير نشط أو لا تعبر عن إنزيم على الإطلاق، فإن البعض الآخر يتكون من ازدواج الجينات. لذلك، قد يتراوح نشاط CYP2D6 من النقص الكامل إلى التمثيل الغذائي فائق السرعة ويتم تصنيف الأفراد على أنهم PMs أو IMs أو EMs أو UMs وفقًا لملف الجيني الموروث. تفتقر PMs إلى نشاط CYP2D6 وتمثل ما يقرب من 3إلى 10%من القوقازيين، ولكن فقط 1إلى 2%من شرق آسيا بين Ems ، يختلف النشاط التحفيزي بشكل كبير، وتم تصنيف مجموعة فرعية من الأشخاص ذوي نشاط الإنزيم العالي للغاية على أنهم UMs. أربعة أليلات رئيسية متحولة، CYP2D6*3، CYP2D6*4، CYP2D6*5

CYP2D6*6وتمثل 90–95% من أليلات PM في القوقازيين. ترتبط الأليلات ذات التضاعف أو التضاعف لجين CYP2D6*2 الوظيفي بزيادة نشاط CYP2D6: يتراوح تفاوت هذه الحالة من 1–2% في السويديين إلى ما يصل إلى 7–10% في الإسبان وجنوب إيطاليا.من المحتمل أن تحتوي معظم وحدات CYP2D6 نمط UM على 3 نسخ نشطة ولكن تم التعرف على ما يصل إلى 13 نسخة , قدمت دراسة عالمية شاملة تفاوتات CYP2D6 UM تتراوح من 1إلى 5% في القوقازيين، 40% في شمال أفريقيا، وأكبر من 20% في أوقيانوسيا (56) . وبشكل مختلف عن CYPs الأخرى، فإن CYP2D6 ليس له محفز ، وبالتالي فإن الطفرات الجينية مسؤولة إلى حد كبيرعن التباين بين الأفراد في تعبير الإنزيم ونشاطه. من ناحية أخرى ، يمكن تثبيط نشاط CYP2D6 بواسطة العديد من الأدوية بما في ذلك كينيدين، بيرفينازين، ثيوريدازين، فلوكستين وباروكستين، مما يؤدي إلى تفاعلات دوائية مهمة سريريًا (5) , يلعب CYP2D6 دورًا مهمًا في استقلاب الدواء حيث يكون مسؤولًا جزئيًا أو كليًا عن التحول الحيوي التأكسدي للأدوية الموصوفة بشكل شائع مثل مضادات الاكتئاب ومضادات الذهان والمواد الأفيونية ومضادات القيء ومضادات اضطراب النظم وحاصرات بيتا وتاموكسيفين وأتوموكسيتين–(55 . 57)

2.5.1 مضادات الاكتئاب

يتم استقلاب معظم مضادات الاكتئاب ، بما في ذلك مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات ومثبطات استرداد السيروتونين الانتقائية وغيرها من العوامل الأحدث، جزئيًا على الأقل، بواسطة CYP2D6 (57) .

TCAs هي عوامل من الجيل الأول ذات مؤشر علاجي ضيق نسبيًا , يبدو أن التأثيرات السريرية لمضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات مرتبطة بتركيزها في الدم (58). تشمل مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات الأمينات الثلاثية (أميتريبتيلين، إيميبرامين، كلوميبرامين) والأمينات الثانوية (نورتريبتيلين، ديسيبرامين). يتم نزع ميثيل الأمينات الثلاثية وتحويلها إلى أمينات ثانوية ، في حين تتم إزالة الميثيل من الأمينات الثلاثية والثانوية إلى مستقلبات نشطة . من المعروف أن تفاعلات الهيدروكسيل لمركبات ثلاثي الحلقات يتم تحفيزها بواسطة CYP2D6 ، في حين يتم تحفيز إزالة الميثيل في الموقع N بواسطة CYP2C19 وبدرجة أقل بواسطة CYP1A2 وCYP2C9 وCYP3A4 .وقد لوحظ أفضل ارتباط بين النمط الجيني CYP2D6 والحركية الدوائية وتركيزات مصل الحالة المستقرة للأمينات الثانوية، نورتريبتيلين وديسيبرامين. من ناحية أخرى، فإن تأثير النمط الوراثي CYP2D6 على حركية التخلص من الأمينات الثلاثية يكون أقل بسبب تورط الأشكال البنيوية CYP المتعددة في تحولها الحيوي . وجدت العديد من التحقيقات التي أجريت على أشخاص أصحاء اختلافات كبيرة في المعلمات الحركية الدوائية لمضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات بين CYP2D6 PMs وEMs(13–57) . بشكل عام، تصل CYP2D6 PMs إلى تركيزات أعلى في المصل، و يكون لها تصفية أقل وعمر نصف أطول مقارنةً بـ CYP2D6 EMs. ومن المثير للاهتمام أن حسب الدراسة(59). أظهرت أن عدد نسخ الجين CYP2D6 النشطة كان له تأثير قوي على الحرائك الدوائية للنورتريبتيلين في الأشخاص الأصحاء. وقد وثقت دراسات الحركية الدوائية السابقة لدى مرضى الاكتئاب وجود علاقة هامة بين نشاط CYP2D6 وتركيزات مصل الحالة المستقرة للإيميبرامين (60) أو النورتريبتيلين (61)أو ديسيبرامين(62). تم توثيق أهمية متغيرات CYP2D6 على النتائج السريرية لدى المرضى الذين عولجوا بـ TCAs من خلال العديد من حالات ADR مع زيادة

تركيزات TCA في المصل في CYP2D6 PMs أو الفشل العلاجي المرتبط بانخفاض التركيزات في CYP2D6 UMs (13). تعد مثبطات استرداد السيروتونين الانتقائية (SSRIs) حاليًا أكثر الأدوية المضادة للاكتئاب استخدامًا على نطاق واسع. تختلف مثبطات استرداد السيروتونين الانتقائية، عن مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات، بوجود مؤشر علاجي واسع ولم يتم إثبات وجود علاقة واضحة بين مستويات المصل والنتائج السريرية (63). ولذلك، فإن الاختلافات بين الأفراد المعتمدة وراثيا في القضاء عليها ربما تكون لها أهمية سريرية محدودة. يلعب CYP2D6 دورًا رئيسيًا في التحول الحيوي للفلوكستين والباروكستين. ويساهم في تكوين فلوفوكسامين وسيتالوبرام/إسكيتالوبرام (63) . يتم إزالة ميثيل فلوكستين من N إلى المستقلب النشط نورفلوكستين بشكل أساسي بواسطة CYP2D6 وبدرجة أقل بواسطة CYP2C9 وCYP2C19 و CYP3A4 (49). يتم إزالة ميثيل فلوكستين من N إلى المستقلب النشط نورفلوكستين بشكل أساسي بواسطة CYP2D6 وبدرجة أقل بواسطة CYP2C9 وCYP2C19 و49 CYP3A4. يتم استقلاب الباروكستين على نطاق واسع في الكبد بواسطة CYP2D6 مع مساهمة إضافية من CYP3A4 (49). وقد وثق عدد من التحقيقات الدوائية لدى مرضى الاكتئاب وجود علاقة بين النمط الجيني CYP2D6 وتركيزات مصل الباروكستين في الحالة المستقرة (64 –68 –69) . CYP2D6 وCYP1A2 هما الأشكال البنيوية الرئيسية لـ CYP المشاركة في استقلاب فلوفوكسامين. أنتجت الدراسات التي تقيم الارتباط المحتمل بين الأشكال الجينية CYP2D6 والمعلمات الحركية الدوائية للفلوفوكسامين نتائج متضاربة تشير إلى أن مساهمة CYP2D6 في التصفية الشاملة للفلوفوكسامين ربما تكون هامشية (71 –70). كما ذكرنا سابقًا، يلعب CYP2D6 دورًا ثانويًا فقط في التحول الحيوي للسيتالوبرام وإسيتالوبرام (63 –49).

ويشارك CYP2D6 متعدد الأشكال أيضًا في استقلاب مضادات الاكتئاب من فئة SNRI. تتم إزالة ميثيل الفينلافاكسين إلى المستقلب النشط O-desmethylvenlafaxine بشكل أساسي بواسطة CYP2D6 (72- 73) .من الناحية النظرية، بما أن الفينلافاكسين ومستقلبه لهما خصائص دوائية مماثلة، فإن الآثار السريرية لاستقلاب الفينلافاكسين متعدد الأشكال لا ينبغي أن تكون ذات صلة بشكل خاص. ومع ذلك، تم الإبلاغ عن أعراض تسمم القلب التي هي جزء من متلازمة السيروتونين (خفقان القلب، وضيق التنفس، وعدم انتظام ضربات القلب) لدى أربعة من مرضى CYP2D6 PM أثناء علاجهم بالفينلافاكسين (74). يتم استقلاب دولوكستين SNRI على نطاق واسع في الكبد بشكل أساسي عن طريق CYP1A2 وبدرجة أقل عن طريق CYP2D6 . تتوسط CYPs المختلفة بما في ذلك CYP2D6 وCYP1A2 وCYP3A4 في التحول الحيوي للميرتازابين.مضادات الاكتئاب النورأدرينالية ومضادات السيروتونين النوعية (NaSSA) (18). يتم استقلاب الفورتيوكسيتين المضاد للاكتئاب متعدد الوسائط على نطاق واسع في الكبد بواسطة CYP2D6 بمشاركة إضافية من العديد من الأشكال البنيوية لـ CYP (75). بما أن نمط PMs يحقق ضعف تركيزات البلازما من نمط EMs، فيجب أن يحصلوا على جرعة قصوى من vortioxetine تبلغ 10ملغ / يوم (75). في الختام، تشير عدة خطوط من الأدلة إلى أن معظم مضادات الاكتئاب يتم استقلابها، على الأقل جزئيًا، بواسطة CYP2D6 متعدد الأشكال. وهذا ما يفسر التباين الكبير بين الأفراد في تركيزات مصل هذه العوامل والتفاعلات التي لوحظت عند استخدام هذه الأدوية مع ركائز أخرى أو مثبطات الإنزيم. تكون الأهمية السريرية لهذا الارتباط أكثر وضوحًا بالنسبة لمضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات، حيث أن لها مؤشر علاجي ضيق وتأثيراتها تعتمد على التركيز.

المرضى الذين يعانون من انخفاض القدرة على التخلص من هذه الأدوية، إما بسبب النقص الوراثي أو الناجم عن البيئة في CYP2D6، معرضون لخطر الإصابة بأعراض جانبية شديدة مع الجرعات التقليدية. على العكس من ذلك، يمكن أن تتطلب حالات UM التي تحتوي على جينات CYP2D6 المكررة أو المتعددة جرعات أعلى من المعتاد للحصول على العلاج الأمثل. أظهرت عدد من الدراسات ارتفاع معدل الإصابة بـ UM بين غير المستجيبين لمضادات الاكتئاب التي يتم استقلابها بشكل أساسي بواسطة CYP2D6. على وجه الخصوص، مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات ومثبطات استرداد السيروتونين الانتقائية (77 –76). ونتيجة لذلك، يمكن استخدام التنميط الجيني لـ CYP2D6 لتكملة قياس تركيزات TCA في المصل عند الاشتباه في القدرة الأيضية الشاذة (ضعيفة أو فائقة السرعة). من ناحية أخرى، فإن تأثير تعدد أشكال CYP2D6 على النتائج السريرية لدى المرضى الذين تمت معالجتهم بمضادات الاكتئاب الأحدث لا يزال يتعين رؤيته. تم مؤخرًا تطوير توصيات محددة بشأن جرعات CYP2D6 بناءً على النمط الجيني لعدد من مضادات الاكتئاب ووصفها في الجدول 79 78 52 47–45 II.

2.5.2 مضادات الذهان Antipsychotics

يعد CYP2D6 متعدد الأشكال مسؤولاً عن عملية التمثيل الغذائي التأكسدي للعديد من مضادات الذهان من الجيل الأول والثاني (81 –80 –57 –20). فيما يتعلق بمركبات الجيل الأول، أظهرت الدراسات التي أجريت على كل من المرضى والمتطوعين الأصحاء أن CYP2D6 هو الإنزيم الرئيسي المشارك في التحول الحيوي للبيرفينازين (83 –82) وزوكلوبينثيكسول(82) . يتم استقلاب الهالوبيريدول والثيوريدازين بواسطة كل من CYP2D6 و CYP3A4 (85 –84).

ومن المثير للاهتمام، أن المرضى الذين يعانون من النمط الظاهري CYP2D6 PM تم الإبلاغ عن وصولهم إلى تركيزات مصل هالوبيريدول أعلى من نمط EMs (86–88) . وثقت دراسة شملت 76مريضًا نفسيًا أن تركيزات ثيوريدازين المصل المصححة بالجرعة كانت أعلى بمقدار 1.8و 3.8أضعاف (نسبة الاحتمال4 ملغم/يوم 90(الجدول2). يتم تحويل الريسبيريدون المضاد للذهان من الجيل الثاني بواسطة CYP2D6، وبدرجة أقل، بواسطة CYP3A4 إلى المستقلب النشط 9–هيدروكسيريسبيريدون أو بالبيريدون، الذي له فعالية مماثلة مقارنة بالدواء الأصلي من حيث تقارب مستقبلات الدوبامين. وجدت دراسات الحركية الدوائية لدى المرضى الذين عولجوا بالريسبيريدون أن نسبة الريسبيريدون إلى تركيزات 9–هيدروكسيريسبيريدون في الحالة المستقرة ترتبط بقوة بالنمط الجيني CYP2D6. مع أعلى النسب في PMs والأدنى في UMs؛ ومع ذلك، كان مجموع الأجزاء النشطة قابلاً للمقارنة إلى حد كبير بين مجموعات النمط الجيني المختلفة (91–92). قد يُفترض أن تعدد الأشكال الجيني لـ CYP2D6 ليس له أي آثار سريرية ذات صلة باستقلاب الريسبيريدون، حيث سيتم تعويض انخفاض إنتاج 9–هيدروكسيريسبيريدون عن طريق مستويات مصلية أعلى من الدواء الأصلي. ريسبيريدون. ومع ذلك، وصف عدد من الدراسات ارتفاع معدل حدوث التفاعلات الدوائية، بما في ذلك إطالة فترة QTc والباركنسونية، لدى مرضى نمط CYP2D6 PM، مما يعكس على الأرجح الاختلافات الدوائية بين الدواء الأصلي والمستقلب (93–96). يتم استقلاب أريبيبرازول بواسطة CYP2D6 وCYP3A4 إلى ديهيدروأريبيبرازول، وهو مستقلب نشط له خصائص دوائية مشابهة للدواء الأصلي. أريبيبرازول هو الجزء الرئيسي في الدورة الدموية الجهازية، في حين يمثل ديهيدروأريبيبرازول ما يقرب من 40%من التعرض للأريبيبرازول. المرضى الذين لديهم النمط الظاهري CYP2D6 PM لديهم زيادة بنسبة 80% في مستويات أريبيبرازول في الدم وانخفاض

بنسبة 30% في مستويات ديهيدروارىبيبرازول، مما يؤدي إلى تعرض أعلى بنسبة 60% لإجمالي الأجزاء النشطة؛ وجد أن نصف عمر التخلص من أريبيبرازول وديهيدروارىبيبرازول يزيد بشكل ملحوظ في أنماط PMs (20). استنادًا إلى معلومات الوصفات الطبية في الولايات المتحدة والاتحاد الأوروبي، ينبغي تناول الأريبيبرازول طويل المفعول بجرعات شهرية قدرها 400ملغ لدى الأفراد العاديين (97). ومع ذلك، يجب تقليل هذه الجرعة إلى300 مجم في أدوية نمط CYP2D6 PM و200مجم في أدوية نمط CYP2D6 PM التي تتناول مثبطات CYP3A4. من ناحية أخرى، يلعب CYP2D6 دورًا ثانويًا فقط في استقلاب كلوزابين والأولانزابين. وبناءً على ذلك، لم يجد عدد من الدراسات أي اختلافات في تركيزات مصل الحالة المستقرة لكل من مضادات الذهان في مجموعات النمط الظاهري المختلفة (23–24–27–98– 99) . لقد بحثت العديد من الدراسات في العلاقة بين تعدد أشكال CYP2D6، وتركيزات مصل الحالة المستقرة، والآثار العلاجية والضارة لمختلف الأدوية المضادة للذهان(20– 81). يمكن اعتبار النتائج مثيرة للجدل جزئيًا بسبب الاختلافات في المنهجية (على سبيل المثال، الدراسات المفتوحة بأثر رجعي والمستقبلي بالإضافة إلى دراسات الحالات والشواهد)، وصغر حجم العينة وعدم تجانس المجموعات السكانية المدروسة. غروسمان وآخرون. قام 100بفحص تأثير 25متغيرًا وراثيًا لإنزيمات استقلاب الدواء في مجموعة فرعية من المرضى (العدد =750) الذين تم تسجيلهم في دراسة CATIE الكبيرة؛ تم علاج هؤلاء المرضى باستخدام أولانزابين، وكيتابين، وريسبيريدون، وزيبراسيدون، وبيرفينازين. لم يُظهر أي من المتغيرات التي تم فحصها (بما في ذلك CYP2D6) ارتباطًا كبيرًا بالجرعات أو الفعالية أو التحمل العام. في الختام، هناك أدلة جسدية هامة تشير إلى وجود علاقة بين الأشكال الجينية CYP2D6 والمعلمات الحركية الدوائية للعديد من مضادات الذهان مثل بيرفينازين، هالوبيريدول، بيموزيد، ريسبيريدون وأريبيبرازول.

من ناحية أخرى، فإن النتائج المتعلقة بالارتباط بين CYP2D6 متعدد الأشكال والاستجابة لمضادات الذهان هذه ليست متفقة. ولذلك، فمن غير المرجح أن يتم تقديم توصيات لتعديل جرعة مضادات الذهان على أساس CYP2D6 في المستقبل القريب. على الرغم من وجود توصيات منشورة بشأن بعض مضادات الذهان (الجدول II).

CYP3A4 2.6

CYP3A4 هو الشكل البنيوي CYP الأكثر وفرة، حيث يمثل حوالي 30% من إجمالي CYP في الكبد البشري و 70% في الأمعاء الدقيقة (3). يقع ترميز الجين لـ CYP3A4 على الكروموسوم7q21–q22.1 جنبًا إلى جنب مع الأعضاء الآخرين في عائلة CYP3A الفرعية (CYP3A4 وCYP3A5 وCYP3A7 وCYP3A43). تم التعرف على العديد من الأشكال المتعددة لـ CYP3A4، ولكن معظمها نادر للغاية وتحدث على شكل متغاير الزيجوت مع أليل من النوع البري، في حين أن البعض الآخر ليس له أي تأثير واضح على استقلاب الركيزة (12). فقط المتغيرات CYP3A4*6، CYP3A4*17، CYP3A4*20 وCYP3A4*22 تعرض التباين الوظيفي مع انخفاض النشاط، في حين يرتبط CYP3A4*18A بزيادة النشاط (3). يمكن زيادة نشاط CYP3A4 بواسطة محفزات قوية مثل ريفامبين ومحفزات مضادة للصرع. هناك عدد من الأدوية بما في ذلك الكيتوكونازول، والإيتراكونازول، والإريثرومايسين، والترولياندومايسين، التي تعمل كمثبطات قوية لـ CYP3A4. عصير الجريب فروت هو أيضًا مثبط معروف لـ CYP3A4. يشارك CYP3A4 في التحول الحيوي لأكثر من 50% من العوامل العلاجية. تشمل الأدوية التي يتم استقلابها بشكل أساسي بواسطة CYP3A4 مثبطات المناعة (مثل السيكلوسبورين والتاكروليموس)، ومضادات الهيستامين غير المهدئة (مثل

تيرفينادين وأستيميزول)، ومضادات الكالسيوم (مثل ديلتيازيم، وفيراباميل، ونيفيديبين، وغيرها من ثنائي هيدرو البيريدين)، وأدوية خفض الكوليسترول (مثل سيمفاستاتين و لوفاستاتين)، مضادات اضطراب النظم (مثل الأميوداورون والكينيدين)، والعديد من المنشطات (مثل الكورتيزول، إيثينيل استراديول وليفونورجيستريل) (12). يلعب CYP3A4 دورًا مهمًا أيضًا في العلاج النفسي الدوائي لأنه يساهم في التحول الحيوي لمضادات الاكتئاب المختلفة (TCAs، سيرترالين، سيتالوبرام، إسيتالوبرام، فينلافاكسين، ميرتازابين وريبوكستين)، مضادات الذهان (هالوبيريدول، بيموزيد، كلوزابين، كيتابين، ريسبيريدون، أريبيبرازول، زيبراسيدون، لوراسيدون). وبريكسيبرازول)، ومثبتات المزاج (كاربامازيبين) والبنزوديازيبينات (مثل ألبرازولام، وميدازولام، وتريازولام). يشارك CYP3A4 بشكل أساسي في استقلاب مضادات الذهان الأحدث كيتابين ولوراسيدون. حتى الآن، هناك أدلة محدودة على وجود علاقة بين هذه المتغيرات والاستجابة المضادة للذهان. وجدت دراسة حديثة أجريت على 238مريضًا عولجوا بالكيتابين أن تركيزات المصل المصححة للجرعة من الكيوتيابين كانت أعلى بنسبة 67% (p=0.01) في حاملي أليل and22*1\1*) CYP3A4*22 (22*/22*, n = 31منه في المرضى من النوع البري (n=207) (101). CYP3A4 هو الإنزيم الرئيسي المسؤول عن إيبوكسيد الكاربامازيبين، وهو عامل مضاد للصرع يستخدم أيضًا كمثبت للمزاج. في دراسة شملت 90مريضًا مصابًا بالصرع، ارتبط CYP3A4*1B بانخفاض تصفية الكاربامازيبين (102). لا يوجد استخدام سريري معروف للتنميط الجيني لـ CYP3A4 في الطب النفسي.

3- الفائدة السريرية لإجراءات التنميط الجيني CYP في الطب النفسي

يمكن تخصيص العلاج الدوائي من خلال اختيار الدواء والجرعة بناءً على احتياجات الفرد (1). يعد التنميط الجيني CYP أحد العوامل التي يمكن أن يعتمد عليها هذا الطب الشخصي. يتم إجراء التنميط الجيني لـ CYP حاليًا فقط عند ظهور مشكلات تتعلق بالفعالية، مثل عدم الاستجابة، أو السلامة، مثل التفاعلات الدوائية الضارة أو TDM غير الطبيعي. ومع ذلك، فإن التقدم في تكنولوجيا التنميط الجيني وزيادة القدرة على تحمل التكاليف المرتبطة بها يزيد من احتمال تنفيذ التنميط الجيني CYP حتى قبل وصف الأدوية النفسية. قد تكون بعض CYPs، وهي CYP1A2 وCYP2B6 وCYP2C9 وCYP3A4، ذات أهمية للبحث في الطب النفسي، ولكنها ذات استخدام سريري محدود لأسباب عديدة:

1) هناك القليل من الأدلة العلمية بشأن هذه CYPs، ونادرا ما يتم تكرار هذه الأدلة، وبالتالي التحقق من صحتها؛
2) ليس من الواضح ما هي العلاقة بين النمط الظاهري والنمط الجيني؛
3) من غير المرجح أن يكون تأثير الاختلافات الجينية في هذه CYPs أكثر أهمية من العوامل البيئية.

من ناحية أخرى، قد يكون التنميط الجيني لـ CYP2D6 وCYP2C19 مفيدًا في الطب النفسي في بعض الحالات السريرية. يوجد ملخص للإرشادات الدوائية لـ CYP2C19 وCYP2D6 بالإضافة إلى أنظمة الجرعات المرتبطة لأدوية نفسية مختارة في الجدول II (46 47 52). لا يتم وصف الأدوية النفسية مثل مضادات الاكتئاب من قبل الأطباء النفسيين فحسب، بل من قبل الممارسين العامين أيضًا.

ومع ذلك، يحتاج واصفو الدواء إلى التدريب حتى يتمكنوا من الحصول على الخبرة اللازمة للاستفادة من التنميط الجيني لتحسين نتائج الفعالية والسلامة. وينطبق هذا بشكل خاص عند وصف مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات وعند علاج الأشخاص النادرين الذين هم من نمط PMs لكل من CYP2C19 و CYP2D6(<1\1000).يفتقر هؤلاء الأشخاص إلى كل من CYPs ومن المتوقع أن يكونوا غير قادرين على استقلاب مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات بالإضافة إلى مضادات الاكتئاب الأحدث (104). يحتاج الأطباء إلى أن يكونوا على دراية بأساليب التنميط الجيني الحالية والجيل القادم من تقنيات التسلسل. سامر وآخرون. (105)يصف الطرق المطبقة حاليًا المتاحة للتنميط الجيني CYP الأكثر شيوعًا الذي يطلبه الأطباء النفسيون، أي CYP2D6 وCYP2C19. تعد AmpliChip CYP450 GeneChip أفضل أداة مدروسة تستخدم لتنفيذ مثل هذا التنميط الجيني (79– 106). إحدى العوائق التي تحول دون استخدام التنميط الجيني هي التنوع الكبير في أساليب التنميط الجيني ومخرجات CYP2D6 وCYP2C19 التي تقدمها المختبرات السريرية. قد يكون من المستحسن للواصفين استخدام خدمات مختبر واحد والتعرف على نقاط القوة والقيود في الطرق المستخدمة في التنميط الجيني. على الرغم من أن العلاقات بين النمط الجيني والنمط الظاهري لـ CYP2D6 وCYP2C19 معروفة جيدًا نسبيًا، إلا أن وجود أليلات جديدة نادرة لا يزال يظهر للنور. في واقع الأمر، تشير مراجعة حديثة (107)إلى أن الغالبية العظمى من الاختلافات الجينية في جينات CYP قد تكون نادرة جدًا. ليس من الواضح مدى تأثير هذه الاختلافات النادرة على الممارسة السريرية، ولكن الجمع بين التنميط الجيني لـ CYP ومراقبة الأدوية العلاجية (TDM) قد يكون هو الحل الحالي لعدم اليقين هذا. باختصار، في رأينا، لتفسير التنميط الجيني CYP2D6 أو CYP2C19 بشكل صحيح،

يحتاج واصفو الدواء إلى تاريخ دوائي كامل ومن الناحية المثالية أيضًا نتائج TDM. لقد سمحت تقنيات التسلسل الجديدة بوصف الاختلافات في الجينوم البشري بطرق لم تكن ممكنة حتى وقت قريب، وقد ساعد هذا في فهم دور الاختلافات النادرة في الاستجابة للأدوية (108). ومع ذلك، فإن CYPs ليست فكرة عن طرق التسلسل الجديدة بسبب تعقيدها الجيني (109). بالإضافة إلى ذلك، قد تكون متغيرات CYP النادرة ذات أهمية خاصة في السكان الأفارقة حيث يوجد خلاف ملحوظ بين الأنماط الجينية لـ CYP والأنماط الظاهرية (110). مع التقدم السريع في التكنولوجيا الوراثية، فإن تكلفة الاختبارات الجينية بشكل عام، والتنميط الجيني لـ CYP بشكل خاص، تنخفض بشكل كبير. وجدت مراجعة حديثة في علم الصيدلة الجيني نوعين من دراسات التكلفة (دراسات فعالية التكلفة ودراسات فائدة التكلفة) ولكن لا توجد دراسة منشورة مقابلة في الطب النفسي (111). كان من الأسهل التحقق من فعالية تكلفة اختبار CYP في الطب النفسي عندما كانت مضادات الذهان ومضادات الاكتئاب القديمة هي الأدوية الرئيسية الموصوفة في الطب النفسي، لأن هذه الأدوية لها نافذة علاجية ضيقة وتعتمد بشكل كبير على CYP2D6 وCYP2C19 في عملية التمثيل الغذائي الخاصة بها (112). تتمتع أدوية الطب النفسي الأحدث بنوافذ علاجية أوسع ومسارات استقلابية أكثر تنوعًا، مما يجعل من الصعب إكمال دراسات التكلفة في التنميط الجيني لـ CYP. لذلك، من غير المرجح إجراء دراسات مستقبلية كبيرة تهدف إلى تقديم مخرجات "إثبات المفهوم" بالإضافة إلى وصف نسبة التكلفة إلى الفائدة للتنميط الجيني CYP في الطب النفسي، لأنها مكلفة للغاية. من أجل تخصيص جرعات الدواء، يجب على واصفي الدواء أن يأخذوا في الاعتبار أيضًا العوامل البيئية (المثبطات والمحفزات) والشخصية (مثل العمر والجنس والأمراض)، بالإضافة إلى العوامل الوراثية.

تتطلب هذه الرؤية العالمية لصحة المريض TDM، حيث يعكس ذلك تأثير العوامل البيئية والشخصية المشاركة في عملية التمثيل الغذائي، وكذلك نقل الأدوية وقياس المستقلبات النشطة (103). قد يجد الجمع بين التنميط الجيني CYP و TDM طريقه إلى الممارسة السريرية في المستقبل القريب من أجل تحسين سلامة وفعالية بعض الأدوية النفسية. وفي هذا الصدد، نشرت مجموعة من الأطباء النفسيين الأوروبيين المبادئ التوجيهية الأكثر شمولاً لـ TDM في الطب النفسي (58). لكي يكون الاختبار الوراثي الدوائي مفيدًا سريريًا في المستقبل، قد يحتاج إلى تضمين العوامل اللاجينية، والحركية الدوائية والديناميكية الدوائية، والنوافذ العلاجية، والتفاعلات الدوائية الخاصة والمتعلقة بالجرعة، ويجب استخدامه بالاشتراك مع TDM واختبارات الأنماط الظاهرية الأخرى (103). ترك عدم الاتفاق على القضايا التنظيمية من قبل الوكالات المسؤولة في الولايات المتحدة الأمريكية وبعض الدول الأوروبية فراغًا للشركات للاستفادة منه من خلال تسويق اختبارات الوراثة الدوائية غير المصادق عليها مع عدم وجود بيانات أو بيانات محدودة للغاية حول الصلاحية السريرية والمنفعة (113). نقترح إجراء الاختبارات الجينية لـ 1) CYP1A2 أو CYP2B6 أو CYP3A4 أو CYP3A5؛ 2) الناقلات العصبية في الدماغ و/أو الجينات الناقلة؛ و3) لا ينبغي للأطباء أن يطلبوا تشخيص الفصام أو الاكتئاب أو الاضطراب ثنائي القطب نظرًا لعدم وجود بيانات تدعم صحتهم وفائدتهم السريرية (114).

الخلاصة والاستنتاجات

لخصت الدراسة الحالية الأدلة الحالية المتعلقة بدور المتغيرات الجينية CYP في الحرائك الدوائية والاستجابة السريرية للأدوية العقلية الأكثر استخدامًا. تمت مراجعة الآثار المترتبة على تقنيات التنميط الجيني CYP في الطب النفسي بشكل نقدي. نظرًا لوجود نتائج محدودة تم التحقق من صحتها من الدراسات التي يتم التحكم فيها جيدًا والتي يمكن أن توجه الأطباء في استخدام التنميط الجيني لـ CYP في العمل السريري، تركز هذه الورقة على بيانات الطب المتاحة القائمة على الأدلة، وتفسير ذلك في ضوء سريري. تمت مراجعة الأشكال الجينية CYP1A2 وCYP2B6 وCYP2C9 وCYP2C19 وCYP2D6 وCYP3A4 بدقة ومساهماتها في استقلاب الادوية ذات التأثيرالعقلي. قد يكون التنميط الجيني CYP1A2 وCYP2B6 وCYP3A4 ذا أهمية في السياق الأكاديمي، ولكن له فائدة سريرية محدودة في الوقت الحاضر. يمكن استخدام CYP2C9 للاختبارات السريرية ولكن ليس له مكان حاليًا في الطب النفسي. يعد التنميط الجيني CYP2D6 وCY2C19 من أهم أنواع التنميط الجيني CYP للأطباء النفسيين. تمت مراجعة التوصيات الواردة في المبادئ التوجيهية للممارسة التي تصف التنميط الجيني CYP2D6 وCY2C19 لجرعات العديد من الأدوية النفسية بالتفصيل (الجدول II). تمتلك مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات نافذة علاجية ضيقة وتشكل خطرًا كبيرًا للتفاعلات الدوائية الضارة، بما في ذلك عدم انتظام ضربات القلب المرتبطة بالجرعة التي قد تكون مميتة. لذلك، من المرجح أن تحدث التفاعلات الدوائية الضارة في حالات CYP2D6 وPM CYP2C19، ولكنها قد تكون أكثر احتمالاً في الحالات الشديدة من الاكتئاب الشديد. ونتيجة لذلك، فإن الخبرة في التنميط الجيني المرتبط بـ TCA وTDM قد تكون مهارة "متخصصة" يحتاج الأطباء

النفسيون إلى إتقانها من أجل تحديد جرعات TCA بأمان. توصي إرشادات الممارسة بوصف مضاد للاكتئاب غير الفينلافاكسين أو استخدام TDM في CYP2D6 PMs، بالإضافة إلى زيادة الجرعات بعامل 1.5 في CYP2D6 UMs (46). توصي إرشادات الممارسة أيضًا بـ TDM وزيادة الجرعات بعامل 1.5في مرضى CYP2C19 UM الذين يتلقون سيتالوبرام أو إسيتالوبرام؛ يجب خفض الجرعة إلى النصف في حالات تناول سيرترالين مع CYP2C19 PM(46) . الأفراد الذين ليس لديهم CYP2C19 أو CYP2D6 (PMs لكلا الإنزيمات المتماثلة) سيواجهون مشاكل في استقلاب مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات ومعظم مضادات الاكتئاب الأحدث، ولكن ليس كلها. يجب تخفيض جرعة أريبيبرازول، هالوبيريدول، ريسبيريدون، أو زوكلوبينثيكسول بنسبة 50%في PMs أو دواء بديل مستخدم. من ناحية أخرى، في حالات UM، يجب على الأطباء استخدام TDM أو وصف دواء بديل (46). يجب أن تكون جرعة أريبيبرازول طويلة المفعول في حالات CYP2D6 PMs وCYP2D6 PM التي تتناول مثبطات 75 CYP3A4 و50% من متوسط الجرعة (97). توصي معلومات الوصفات الأمريكية بالتنميط الجيني لـ CYP2D6 لوصف جرعات البيموزيد > 4ملغ / يوم حيث أن CYP2D6 PMs لا ينبغي أن يأخذ جرعات > 4ملغ / يوم90 (الجدول II). عندما تكون الأدلة محدودة، تكون هناك حاجة لاستخدام المعلومات الآلية الدوائية المتاحة لتخصيص العلاج في الطب النفسي، على سبيل المثال من خلال الجمع بين التنميط الجيني CYP مع TDM (103).

القسم العملي

الحالة السريرية

الحالة السريرية:

تاريخ علاج مرض انفصام الشخصية لدى السيدة ب :

الأدوية الأولية: تمت معالجة السيدة ب، وهي أنثى مصابة بالفصام، في البداية بمزيج من ريسبيريدون 6 ملجم يوميًا، وأولانزابين 5 ملجم عند النوم، وترازودون 100 ملجم عند النوم، والبنزتروبين 2 ملجم / يوم ,

حيث عانت السيدة ب من الأعراض الجانبية التالية :

1) الدوخة والتخدير: بسبب الدوخة والتخدير، تم تقليص جرعة السيدة ب من ريسبيريدون وأولانزابين وتم تحويلها إلى أريبيبرازول 5 ملغ يوميًا لعدم استقرار الحالة المزاجية، والذي تمت زيادته لاحقًا إلى 15 ملغ يومياً.

2) تعذر الجلوس: أبلغت السيدة "ب" عن الأرق والرغبة في التحرك باستمرار، وهي أعراض تعذر الجلوس والتي تم حلها بعد التوقف عن استخدام أريبيبرازول. تم تقديم الكيتيابين بدلاً عن ذلك حيث كانت الآثار الجانبية للكيتيابين :

خلال الشهر التالي عندما انتقلت السيدة "ب" بين مضادات الذهان وتمت معايرة الكيتيابين إلى 400 ملغ يوميًا، عانت من التعرق الزائد، وعدم انتظام دقات القلب، وألم في الرقبة،

واكتسبت حوالي 20 رطلاً، وكانت تعاني من الهلوسة. استمر البنزتروبين للاشتباه في وجود آثار جانبية خارج هرمية متبقية من الريسبيريدون.

ثانياً : التغييرات الدوائية اللاحقة

1) زيادة الوزن وإيقاف عقار الكيتيابين: بعد خمسة أشهر، تم خفض عقار الكيتيابين وإيقافه بسبب الزيادة الكبيرة في الوزن، وتم إعادة تقديم دواء زيبراسيدون

٢) فقدان الوزن والآثار الجانبية لعقار زيبراسيدون: عند استخدام زيبراسيدون ١٠٠ملغ ، فقدت السيدة ب 15رطلاً ولكنها أصيبت بتصلب العضلات، والترس، والرعشة، والتعرق الليلي. وعندما تمت إضافة البنزتروبين، أصيبت برؤية ضبابية

3) التحول إلى أريبيبرازول: بعد خمسة أشهر أخرى، تم تحويل السيدة ب من زيبراسيدون إلى أريبيبرازول.

4) صعوبات التخدير والمشي: على مدار الأشهر الثمانية التالية، بدأت السيدة "ب" تدريجيًا تعاني من التخدير، واكتسبت خمسة عشر رطلاً، وتطورت أعراض الصعوبة في مشيتها، وتيبسها، وزادت معاناة عينيها من خلل الحركة

ثالثا: خاتمة

توضح حالة السيدة "ب" أهمية المراقبة الدقيقة والمعايرة الدقيقة والتعديلات المتكررة للأدوية المضادة للذهان في إدارة الآثار الجانبية وتحسين العلاج للأفراد المصابين بالفصام. تعد

التقييمات المنتظمة والتواصل بين مقدمي الرعاية الصحية والمرضى أمرًا بالغ الأهمية لضمان أفضل النتائج الممكنة وتقليل مخاطر ردود الفعل السلبية.

التفسير الدوائي:

بناءً على المعلومات المقدمة، يبدو أنك تناقش دور علم الوراثة السيتوكروم P450 (CYP450)في استقلاب الريسبيريدون والأريبيبرازول، وكيف يمكن أن تؤثر هذه المعلومات على النتائج السريرية والآثار الجانبية.

يتم استقلاب الريسبيريدون في المقام الأول بواسطة إنزيم CYP2D6، وقد تبين أن المستقلبات الضعيفة لـ CYP2D6 لديها تركيزات أعلى من الريسبيريدون في البلازما وزيادة خطر الآثار الجانبية. في المقابل، يتم استقلاب الأريبيبرازول بواسطة إنزيمات CYP450 مختلفة، بما في ذلك CYP3A4 وCYP2D6، مع إظهار المستقلبات الضعيفة تعرضًا أعلى بنسبة 60%تقريبًا للجزء النشط الإجمالي

وافقت إدارة الغذاء والدواء الأمريكية (FDA) على اختبار AmpliChip™ CYP450، الذي يقوم بالتنميط الجيني للمرضى لإنزيمات CYP450 , 2C19 , 2D6. يوفر هذا الاختبار تقييمًا شاملاً للأنماط الجينية السيتوكروم CYP450, 2C19, 2D6 ، ويكتشف أليلات CYP2D6 و3CYP2C19 الأكثر شيوعًا، ويميز بين وجود نسخ متعددة من جينات CYP2D6 الوظيفية أو غير الوظيفية.

فيما يتعلق بحالة السيدة ب، فإن اختبارها الجيني CYP450 قد يكشف عن النمط الجيني CYP2D6 *1/*41، والذي من المتوقع أن يكون مستقلبًا واسع النطاق، والنمط الجيني CYP2C19 *1/*2، من المتوقع أيضًا أن يكون واسع النطاق. المستقلب. يمكن أن تساعد هذه المعلومات متخصصي الرعاية الصحية على تحسين جرعات الأدوية وتقليل الآثار الجانبية للسيدة B والمرضى الآخرين، من خلال مراعاة التركيب الجيني الفريد وقدراتهم الأيضية.