الجمهورية العربية السورية
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
الجامعة السورية الخاصة
كلية الصيدلة

الجامعة السورية الخاصة
SYRIAN PRIVATE UNIVERSITY

**مشروع تخرج في الجامعة السورية الخاصة – كلية الصيدلة**

**أعد للحصول على درجة الإجازة في الصيدلة والكيمياء الصيدلية**

**بعنوان:**

# الصيدلة الجينيّة ومستقبل علاج الاكتئاب

# Pharmacogenomics and the Future of Depression Treatment

**إعداد الطلاب**

**أحمد عابد دولة** **موفق حكمت العزب** **حنين إياد حمّاد**

**بإشراف الدكتورة**

**سلاف فرحات مغربي**

**2026-2025**

# الشكر

إلى أهلِنا الأعزّاء، مصدر القوة والدعم الذي لا ينتهي، لكم كل الامتنان على ما قدّمتموه

من محبة وتعب وتضحيات..

بفضلكم مضينا بثبات، وبوجودكم كان الطريق أيسر والعزم أقوى.

إلى مشرفتنا التي كانت خير عون وسند، لملاحظاتها الدقيقة، ومتابعتها الدائمة الأثر الأكبر في إنجاز هذا المشروع على أكمل وجه..

كل الشكر والتقدير لجهودها المبذولة التي لم تبخل بها يوماً، لك منا كل الامتنان لإيمانك بنا..

الأستاذة الدكتورة سلاف فرحات مغربي

إلى أصحاب العلم والعطاء، إلى من كانت بصماتهم راسخة في كل مراحل هذا الدرب..

نتوجه بعميق الامتنان على عطائكم الدائم، وعلى مرافقتكم لمسيرتنا العلمية..

أساتذتنا الأفاضل أعضاء لجنة التحكيم

وإلى كل من ساندنا وكان رفيقاً لنا في مسيرتنا..

إلى من شاركنا فكرة، أو قدم نصيحة، أو وقف جانبنا في لحظة تعب..

إلى من كان لصوته أثر، ولحضوره قيمة، ولتشجيعه أثر جميل لا ينسى..

## Abstract:

يُعدّ الاكتئاب الشديد أحد أكثر الاضطرابات النفسية انتشاراً وتأثيراً على حياة المرضى والنظام الصحي، ورغم التطور الكبير في مضادات الاكتئاب، ما يزال عددٌ كبير من المرضى يُظهرون استجابة ضعيفة أو مقاومة للعلاج التقليدي.

يهدف هذا البحث إلى استعراض دور الصيدلة الجينية في تعزيز فعالية علاج الاكتئاب من خلال فهم الاختلافات الوراثية التي تؤثر على استقلاب الأدوية واستجابة الجهاز العصبي لها.

ويستعرض هذا العمل تقارير فحوصات جينية متقدمة مثل GeneSight ودورها في توجيه اختيار الدواء الأمثل وخفض الآثار الجانبية والتكلفة الصحية.

تم تحليل الجينات الأكثر ارتباطاً باستقلاب مضادات الاكتئاب مثل CYP2D6، CYP2C19، CYP1A2، CYP2C9، إضافة إلى الجينات المؤثرة على آلية عمل الدواء مثل SLC6A4 و HTR2A-5.

تُظهر الأدلة السريرية أن استخدام الطب الشخصي والصيدلة الجينية يحسن الاستجابة العلاجية، يقلل من الفشل الدوائي، ويزيد فرص الشفاء خاصة لدى مرضى الاكتئاب المقاوم للعلاج (TRD).

كما أن هذا البحث يسلط الضوء على أهمية دمج الاختبارات الجينية في الممارسة السريرية كخطوة مستقبلية في علاج الاكتئاب بدقة وفعالية أعلى.



## Keywords:

Major Depressive Disorder، Treatment-Resistant Depression ،Pharmacogenomics، Personalized Medicine، Genetic Polymorphisms، Pharmacogenomic Testing، GeneSight Test.

الاكتئاب الشديد، الاكتئاب المقاوم للعلاج، الصيدلة الجينية، الطب الشخصي، الطفرات الجينية، الاختبارات الجينية الدوائية، اختبار جينسايت.

# الفهرس


| | المحتويات | الصفحة |
|---|---|---|
| 1. | اضطراب الاكتئاب الشديد MDD | 9 |
| 1.1. | الإحصاءات العالمية بحسب WHO | 9 |
| 2.1. | تشخيص الاكتئاب | 10 |
| 3.1. | بعض مقاييس الاكتئاب | 11 |
| 4.1. | التشخيص التفريقي للاكتئاب | 11 |
| 5.1. | الأمراض المرافقة للاكتئاب | 13 |
| 6.1. | أسباب الاكتئاب | 13 |
| 2. | النواقل العصبية المرتبطة بالاكتئاب | 16 |
| 1.2. | السيروتونين | 16 |
| 2.2. | النورأدرينالين | 18 |
| 3.2. | الدوبامين | 19 |
| 3. | مضادات الاكتئاب التقليدية | 21 |
| 1.3. | الأدوية ثلاثية الحلقات (TCAs) | 21 |
| 2.3. | مثبطات استرداد السيروتونين الانتقائية (SSRIs) | 23 |
| 3.3. | مثبطات استرداد السيروتونين والنورأدرينالين (SNRIs) | 25 |
| 4.3. | مثبطات أنزيم أوكسيداز الأمين الأحادي (MAOIs) | 27 |
| 4. | الخطة العلاجية للاكتئاب | 30 |
| 1.4. | المرحلة الأولى (العلاج المبدئي) | 30 |
| 2.4. | المرحلة الثانية (ضعف الاستجابة) | 30 |
| 3.4. | المرحلة الثالثة (الاكتئاب المقاوم) | 30 |
| 4.4. | المرحلة الرابعة (المتابعة والوقاية) | 31 |
| 5. | الاكتئاب المقاوم للعلاج (TRD) | 32 |

| | | |
|---|---|---|
| 1.5. تعريف الاكتئاب المقاوم للعلاج | | 32 |
| 2.5. الانتشار | | 32 |
| 3.5. أسباب الاكتئاب المقاوم للعلاج | | 32 |
| .6 | الطب الشخصي | 35 |
| .7 | الصيدلة الجينية | 35 |
| .8 | استقلاب الدواء في الجسم | 36 |
| 1.8. مراحل استقلاب الدواء | | 36 |
| .9 | الاختلافات الجينية التي يمكن أن تؤثر على الاستجابة الدوائية | 38 |
| 1.9. اختلافات بالمواقع الجينية | | 38 |
| 2.9. اختلافات في تنظيم التعبير الجيني | | 39 |
| .10 | الجينات المؤثرة على الأدوية المضادة للاكتئاب | 39 |
| 1.10. جينات الحرائك الدوائية | | 39 |
| 2.10. جينات ديناميكية الدواء | | 42 |
| 3.10. أهمية هذه التغيرات الجينية سريرياً | | 44 |
| .11 | GeneSight | 46 |
| 1.11. هدف الشركة من اختبار GeneSight | | 46 |
| 2.11. آلية عمل اختبار GeneSight | | 46 |
| .12 | دراسة " علم الصيدلة الجينية يتنبأ باستخدام الموارد الصحية لدى المرضى الخارجيين المصابين بالقلق والاكتئاب " | 49 |
| 1.12. هدف الدراسة | | 49 |
| 2.12. عينة الدراسة | | 49 |
| 3.12. التشخيص | | 49 |
| 4.12. تصميم الدراسة | | 50 |
| 5.12. التحليل الجيني | | 50 |
| 6.12. التقرير الناتج | | 50 |

| | | |
|---|---|---|
| 7.12. الأدوية التي قيمها الاختبار | | 50 |
| 8.12. تصنيف المرضى | | 51 |
| 9.12. نتائج الدراسة | | 51 |
| 10.12. متوسط التكلفة الاقتصادية | | 53 |
| 11.12. تفسير الباحثين | | 53 |
| دراسة " استخدام خوارزمية دوائية-جينية لتوجيه علاج الاكتئاب " | .13 | 54 |
| 1.13. هدف الدراسة | | 54 |
| 2.13. عينة الدراسة | | 54 |
| 3.13. التشخيص | | 55 |
| 4.13. تصميم الدراسة | | 55 |
| 5.13. التحليل الجيني | | 55 |
| 6.13. التقرير الناتج | | 55 |
| 7.13. الأدوية التي قيمها الاختبار | | 55 |
| 8.13. نتائج الدراسة | | 56 |
| 9.13. تفسير الباحثين | | 57 |
| الحالات السريرية وتحليل نتائجها | .14 | 58 |
| 1.14. الحالات المرجعية | | 58 |
| 2.14. الحالات المحلية | | 69 |
| 3.14. الإحصائية | | 71 |
| مستقبل التحليل الجيني علاج الاكتئاب | .15 | 80 |
| الخاتمة | | 81 |
| التوصيات | | 82 |
| المراجع | | 83 |

# فهرس الأشكال


| الشكل | العنوان | الصفحة |
|---|---|---|
| 1 | السيروتونين ضمن المشبك العصبي | 16 |
| 2 | البنية الكيميائية للإيميبرامين | 21 |
| 3 | Tryptophen | 23 |
| 4 | البنية الكيميائية للسيرترالين | 23 |
| 5 | Prouziac | 25 |
| 6 | البنية الكيميائية للفينلافاكسين | 26 |
| 7 | Biofexor | 27 |
| 8 | البنية الكيميائية للفينيليزين | 28 |
| 9 | Selagil | 29 |
| 10 | عدد زيارات الرعاية الصحية للمرضى الخارجيين حسب اختبار GeneSight | 51 |
| 11 | عدد الزيارات الطبية حسب اختبار GeneSight | 51 |
| 12 | عدد مطالبات العجز لكل مريض في السنة حسب اختبار GeneSight | 52 |
| 13 | عدد أيام الغياب الطبي حسب اختبار GeneSight | 52 |
| 14 | نسب تحسن الأعراض لدى المرضى باستخدام QIDS-C16 | 56 |
| 15 | نسب تحسن الأعراض لدى المرضى باستخدام HAM-D17 | 56 |
| 16 | الخط العلاجي الدوائي الأولي للمجموعة الغير موجهة | 72 |
| 17 | الخط العلاجي الدوائي الأولي للمجموعة الموجهة | 73 |
| 18 | سبب تغيير الخط الأولي للمجموعة الغير موجهة | 73 |
| 19 | سبب تغيير الخط الأولي للمجموعة الموجهة | 74 |
| 20 | الخط العلاجي الثانوي للمجموعة الغير موجهة | 75 |
| 21 | الخط العلاجي الثانوي للمجموعة الموجهة | 76 |
| 22 | نسبة استجابة المجموعة الغير موجهة | 76 |
| 23 | نسبة استجابة المجموعة الموجهة | 77 |

# فهرس الجداول


| الجدول | العنوان | الصفحة |
|---|---|---|
| 1 | أهم التأثيرات الجانبية لل (TCAs) | 22 |
| 2 | أهم التأثيرات الجانبية لل (SSRIs) | 24 |
| 3 | أهم التأثيرات الجانبية لل (SNRIs) | 26 |
| 4 | أمثلة على التغيرات الجينية في الجين CYP2D6 | 40 |
| 5 | أمثلة على التغيرات الجينية في الجين CYP2C19 | 41 |
| 6 | أمثلة على التغيرات الجينية في الجين CYP2C9 | 41 |
| 7 | أمثلة على التغيرات الجينية في الجين CYP1A2 | 42 |
| 8 | بنود تصنيف الأدوية وفقاً لاختبار GeneSight | 48 |
| 9 | الحالات المرجعية | 66 |
| 10 | الحالات المحلية | 69 |

## 1. اضطراب الاكتئاب الشديد Major Depressive Disorder (MDD): [1]

هو اضطراب نفسي معقّد ومتعدد العوامل، يتميّز بوجود حالة مستمرة من المزاج المنخفض أو فقدان والاهتمام والمتعة، مصحوبة بتغيّرات في التفكير، والسلوك، والوظائف الجسدية.

الاكتئاب يؤثر على المجتمع والاقتصاد بشكل كبير.

اجتماعياً: قد يؤدي إلى الانعزال وضعف العلاقات الأسرية والاجتماعية، كما يؤثر على المحيطين بالشخص المصاب.

اقتصادياً: يقلل الاكتئاب من الإنتاجية ويسبب غياباً عن العمل، ويزيد من تكاليف الرعاية الصحية، مما يترك أثراً واضحاً على الأفراد والمجتمعات والدول.

### 1.1. الإحصاءات العالمية (2025) بحسب منظمة الصحة العالمية

### World Health Organization (WHO): [2, 3]

نحو 4٪ من سكان العالم يعانون من الاكتئاب.

بين البالغين تقدَر النسبة ب 5% تقريباً، حيث تكون النسبة للرجال نحو 4% والنساء نحو 6%.

وهو أكثر شيوعاً لدى النساء مقارنة بالرجال، تقريباً ب 1.5 ضعف.

يُقدّر العدد الإجمالي للمصابين عالمياً بنحو 332 مليون شخص.

يُقدّر أن الاكتئاب يسبب فقدان 12 مليار يوم عمل منتج سنوياً، بتكلفة تقارب تريليون دولار أمريكي.

أما في سوريا، كما ورد في الصفحة الرسمية لمنظمة الصحة العالمية – المكتب الإقليمي للشرق المتوسط WHO Regional Office for the Eastern Mediterranean (EMRO)

يُتوقّع أن حوالي شخص واحد من كل عشرة أشخاص يعاني من اكتئاب خفيف إلى متوسط، بينما يُحتمل أن شخصاً واحداً من كل ثلاثين شخص يعاني من حالة أكثر شدة.

## 2.1. تشخيص الاكتئاب Diagnosis of Depression: [4]

وفقاً للدليل التشخيصي والإحصائي للاضطرابات النفسية Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM) التي أصدرته الجمعية الأمريكية للطب النفسي، يجب أن يتضمن التشخيص 5 من الأعراض الآتية على الأقل:

- مزاج اكتئابي أغلب اليوم وتقريباً كل يوم.

- انخفاض واضح في الاهتمام أو المتعة في كل أو معظم النشاطات.

- فقدان الوزن أو زيادته بشكل غير مقصود، أو تغيّر في الشهية.

- الأرق أو فرط النوم (Insomnia / Hypersomnia) تقريباً كل يوم.

- تباطؤ حركي نفسي أو هياج حركي نفسي يُلاحظ من الآخرين.

- الإرهاق أو فقدان الطاقة.

- الشعور بالذنب المفرط أو عدم القيمة.

- انخفاض القدرة على التفكير أو التركيز، أو تردد وصعوبة اتخاذ القرار.

- أفكار متكررة عن الموت، أفكار انتحارية، أو محاولة انتحار.

شروط إضافية مهمة:

- لا تُعزى الأعراض إلى تأثيرات فيزيولوجية لمادة أو مرض طبي.

- لم تحدث الأعراض ضمن نوبة هوس (Mania) أو هوس خفيف (Hypomania).

يعتبر الاكتئاب من أكثر الاضطرابات النفسية شيوعاً، لكنه في الوقت نفسه من أكثرها تعقيداً من ناحية التشخيص.

فالكثير من الأمراض النفسية والجسدية قد تُظهر أعراضاً متشابهة، مما يؤدي أحياناً إلى تشخيص خاطئ أو تأخر في اكتشاف الحالة الحقيقية.

## 3.1. بعض مقاييس تقييم الاكتئاب:

**- QIDS-C16 [5]**

**(Quick Inventory of Depressive Symptomatology – Clinician-Rated)**

يقوم الطبيب أو الأخصائي بتقييم المريض من خلال 16 سؤالاً تغطي الجوانب الأساسية للاكتئاب، كل بند يُسجَّل بدرجة من 0 إلى 3، والمجموع النهائي يعطي فكرة عن مدى شدة الاكتئاب (خفيف/ متوسط/ شديد).

**- HAM-D17 [6]**

**(Hamliton Depression Rating scale)**

أحد أقدم وأشهر المقاييس لتقدير شدة الاكتئاب لدى البالغين، يجرى عبر مقابلة سريرية بين الطبيب والمريض، ويشمل 17 سؤالاً، كل بند يُقيَّم من 0 إلى 4، والمجموع الكلي يحدد شدة الاكتئاب (طبيعي/ خفيف/ متوسط/ شديد).

**- MADRS [7]**

**(Montgomery Asberg Depression Rating Scale)**

وهو مقياس سريري يستخدمه الأطباء لتقييم شدة الاكتئاب عند المريض.

يركز على الأعراض الأساسية للاكتئاب، وهو أكثر حساسية للتغيّر بالعلاج مقارنةً بغيره.

سهل وسريع، يتكوّن من 10 بنود فقط، كل بند يُعطى درجة من 0 إلى 6، المجموع الكلي من 0 إلى 6.

## 4.1. التشخيص التفريقي للاكتئاب: [8]

بعض الاضطرابات يمكن أن تُشبه الاكتئاب من حيث الأعراض، ومن أبرز هذه الحالات:

**- اضطرابات الغدة الدرقية:**

نقص هرمونات الغدة يؤدي إلى بطء في الحركة، خمول، تعب، وزيادة في النوم، وهي أعراض تشبه تماماً الاكتئاب.

**- فقر الدم (Anemia):**

يسبب ضعفاً عاماً، قلة طاقة، وشحوباً في المزاج.

كثير من المرضى يُعتقد أنهم مكتئبون بينما السبب جسدي بحت.

**- نقص فيتامين B12 أو D:**

نقص هذه الفيتامينات يؤثر على الجهاز العصبي والمزاج، وقد يسبب أعراضاً مزاجية تشبه الاكتئاب.

**- الاضطراب ثنائي القطب (Bipolar Disorder):**

كثير من الأشخاص يتم تشخيصهم بالاكتئاب فقط، دون الانتباه إلى نوبات الهوس أو ارتفاع المزاج السابقة.

في هذه الحالة، العلاج بمضادات الاكتئاب وحدها ممكن أن يفاقم الحالة.

**- القلق العام Generalized Anxiety Disorder (GAD):**

القلق المستمر، التوتر، واضطرابات النوم قد تخلق انطباعاً بالاكتئاب، لكن الحالة الأساسية مختلفة من حيث طبيعة التفكير والمشاعر.

**- الأمراض العصبية أو الهرمونية:**

مثل داء باركنسون أو متلازمة ما قبل الحيض الشديدة Premenstrual Dysphoric Display (PMDD) التي قد تحمل أعراضاً نفسية مشابهة للاكتئاب.

**- الشيزوفرانيا (Schizophrenia):**

هو اضطراب عقلي مزمن يجعله يفقد الاتصال بالواقع.

في مراحله الأولى، من الممكن أن يشخّص المريض خطأً بالاكتئاب، خصوصاً إذا كانت الأعراض الذهانيّة والهلاوس خفيفة أو غير واضحة.

## 5.1. الأمراض المرافقة للاكتئاب: [9]

الاكتئاب نادراً ما يأتي بمفرده، وغالباً ما يُرافقه واحد أو أكثر من الاضطرابات التالية:

- اضطرابات القلق، مثل اضطراب الهلع أو القلق الاجتماعي.

- الإدمان على الكحول أو المخدرات كوسيلة للهروب من الألم النفسي.

- الأمراض المزمنة مثل السكري، أمراض القلب، أو السرطان، والتي قد تؤدي إلى اكتئاب بسبب الألم أو المعاناة المستمرة.

- اضطرابات الطعام، مثل فقدان الشهية أو الشره العصبي.

- اضطرابات الشخصية، خاصة الشخصية الحدّية أو الاجتنابية.

- الألم المزمن، سواء كان عضلياً أو عصبياً، يزيد احتمال ظهور الاكتئاب بشكل كبير.

## 6.1. أسباب الاكتئاب Causes of Depression: [10, 11]

يُعتبر الاكتئاب الشديد اضطراباً متعدد العوامل، حيث تتداخل العوامل البيولوجية، النفسية، والاجتماعية في نشوئه.

### A) العوامل البيولوجية:

<u>أولاً- نقص النواقل العصبية</u>

<u>(Monoamine Hypothesis):</u>

يُعتقد أن الانخفاض في مستويات أو فعاليّة النواقل العصبية مثل السيروتونين (HT-5) النورأدرينالين (NE) والدوبامين (DA) قد يسهم في ظهور أعراض الاكتئاب مثل المزاج المنخفض وفقدان المتعة.

ثانياً- اختلال محور تحت المهاد - الغدة النخامية - الكظرية

Hypothalamic - Pituitary - Adrenal (HPA) Axis Dysfunction:

التوتر المزمن تؤدي إلى تنشيط مفرط لمحور HPA، مما يرفع مستويات الغلوكورتيكويد (مثل الكورتيزول) التي قد تؤثّر سلباً على مناطق الدماغ مثل الحُصين (hippocampus) وتقلّل من قدرة التكيّف العصبي.

ثالثاً- الالتهاب العصبي واستجابة الجهاز المناعي

(Inflammatory / Immune Hypothesis):

هناك أدلة على أن وجود مستويات مرتفعة من السيتوكينات الالتهابية (IL-6 / IL-1β / TNF-α) أو تنشيط الخلايا الغليّة (Glia) في الدماغ يمكن أن يسهم في تطور الاكتئاب عبر التأثير على التشابكات العصبية (Synapses) أو إنتاج عوامل النمو العصبي.

رابعاً- ضعف البلاستيكية العصبية

(Neuroplasticity / Structural-Functional Brain Changes):

يُلاحَظ في مرضى الاكتئاب تغيّرات في حجم أو نشاط مناطق دماغية مثل القشرة أمام الجبهة (Prefrontal Cortex)، الحُصَين، والمناطق المرتبطة بالمشاعر.

كذلك هناك نقص في عوامل النمو العصبي مثل عامل التغذية العصبية المشتق من الدماغ

Brain- Derived Neurotrophic (BDN) أو تعطّل في التشابكات العصبية، مما يمنع الدماغ من التكيّف بعد الضغوط أو الصدمات.

خامساً- تفاعل الأعضاء والأنظمة البيولوجية

(Systemic Influence / Multi-Organ Interactions):

ليس الأمر مقتصراً على الدماغ فقط: تغيّرات في الأيض، الميكروبيوم المعوي (gut-brain axis) ووظائف الكبد أو الميتوكوندريا جميعها قد تُسهِم في المسار المرضي للاكتئاب.

## B) العوامل النفسية:

كتعرض الفرد للتجارب الصادمة مما يهيّء النمط النفسي للإصابة بالاكتئاب.

كما أنّ اضطراب نمط الحياة (مثلاً خلل النوم المزمن، قلة النشاط البدني، نمط غذائي غير صحي) كلها مرتبطة بزيادة خطر الإصابة بالاكتئاب.

## C) العوامل الاجتماعية:

الظروف الاجتماعية الصعبة (كالفقر، البطالة، والصراعات الثقافية والسياسية) كلّها تشكل ضغوطات مستمرة قد تسهّل نشوء الاكتئاب.

الاكتئاب ليس مجرد نتيجة لعامل واحد، بل هو تفاعل معقد بين هذه العوامل.

لذلك، يتطلب العلاج نهجاً متعدد الأبعاد يشمل العلاج الدوائي، العلاج النفسي، والدعم الاجتماعي.

وبما أن النواقل العصبية لها أهمية مركزية بظهور الأعراض الاكتئابية، سننتقل بشرح النواقل العصبية المرتبطة بالاكتئاب.

---

## 2. النواقل العصبية المرتبطة بالاكتئاب:

### 1.2. السيروتونين (5-HT) 5-Hydroxytryptamine: [12, 13]

هو ناقل عصبي يساعد الخلايا العصبية في الدماغ على التواصل مع بعضها، وهو يُعتبر أحد هرمونات السعادة، لأنه يلعب دوراً مهماً في المزاج، النوم، الشهية، والإحساس بالراحة والرضا.

<u>- في الوضع الطبيعي:</u>

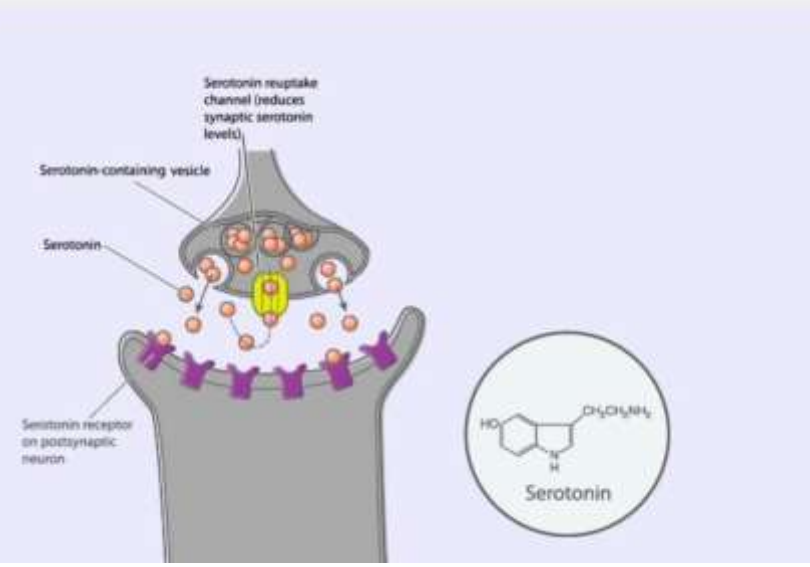
السيروتونين يُفرز من خلية عصبية إلى أخرى عبر المشبك العصبي، ويرتبط بالمستقبلات الموجودة على الخلية الثانية لينقل الإشارة العصبية.

<u>- في حالة النقص:</u>

تصبح الإشارات العصبية المتعلقة بالمزاج أضعف.

فيشعر الشخص بالحزن، فقدان الحافز، اضطرابات نوم، وتغيرات في الشهية.

يبيّن الشكل 1 الناقل العصبي السيروتونين ضمن المشبك العصبي وارتباطه بالمستقبلات:




**الشكل 1 " السيروتونين ضمن المشبك العصبي "**

## مستقبلات السيروتونين الأكثر ارتباطاً بالاكتئاب:

### HT1B-5:

الموجودة في المحاور العصبية (axons)، تؤثر على تحرير السيروتونين من النهايات العصبية.

لها دور في تعديل السلوكيات المرتبطة بالمكافأة والمزاج، وقد بينت الدراسات على الحيوانات أن تعديلها يغير سلوكيات مشابهة للاكتئاب.

### HT1A-5:

موجودة في القشرة الأمامية والحُصين.

تعمل كمستقبلات ذاتية (auto receptors) تتحكم في كمية السيروتونين الذي ينطلق في الدماغ.

انخفاض نشاطها مرتبط بزيادة خطر الاكتئاب، وزيادة نشاطها يمكن أن يحسن المزاج.

### HT2A-5:

مستقبل مقترن ببروتين Gq (Gq coupled)، ينتشر بكثافة في المناطق المسؤولة عن المزاج والانفعال، وهي:

- القشرة المخية (cerebral cortex).
- الجهاز الحوفي (limbic system).
- اللوزة الدماغية (amygdala).

فرط نشاطها مرتبط بزيادة الاكتئاب، بينما تثبيطها يعطي تأثيراً مضاداً للاكتئاب.

### HT2C-5:

مستقبل مقترن بالبروتين G، يوجد في الوطاء (hypothalamus) والنوى القاعدية، التحفيز الزائد له مرتبط بـالقلق وفقدان الشهية واضطرابات النوم.

**:HT6-5**

هو مستقبل مرتبط بالبروتين Gs، يتركز في القشرة والجسم المخطط (striatum) والحُصين.

أظهر حصرها في التجارب الحيوانية تأثيرات مضادة للاكتئاب ومحسّنة للإدراك.

**:HT4-5**

هو مستقبل مرتبط بالبروتين Gs، ينتشر في الحُصين والقشرة الجبهية.

دراسات أظهرت أن تنشيطه قد يُحدث تأثيراً مضاد للاكتئاب.

## 2.2. النورأدرينالين Noradrenaline (NE): [14, 15]

يدعى أيضاً النورإيبنفرين، وهو ناقل عصبي ينتمي لمجموعة الكاتيكول أمينات، مسؤول عن الانتباه، اليقظة، التحكم بالمشاعر، والاستجابة للضغط النفسي.

ينطلق أساساً من منطقة في جذع الدماغ اسمها Locus Coeruleus ويتحكم بالتواصل العصبي في مناطق الدماغ المرتبطة بالمزاج:

الاولى: الجهاز الحوفي (Limbic System) لتنظيم المزاج والعواطف.

الثانية: القشرة الجبهية (Frontal Cortex) لتنشيط الانتباه، التحفيز، والطاقة.

الثالثة: الجهاز العصبي الذاتي (Autonomic Nervous System) لتنظيم الاستجابة للضغط النفسي.

- في حالة النقص:

يضعف التواصل العصبي في هذه المناطق، وتظهر أعراض الاكتئاب.

**مستقبلات النورأدرينالين التي لها ارتباط بالاكتئاب:**

## $\alpha_2$-Adrenergic Receptors:

مستقبل قبل مشبكي (Presynaptic) مرتبط ببروتين G، ينتشر في القشرة الجبهية واللوزة.

تثبط افراز النور ادرينالين (تغذية راجعة سلبية)، فزيادة نشاطها يعني تثبيط إضافي لإفراز النورأدرينالين والسيروتونين مما يؤدي الى تفاقم أعراض الاكتئاب.

## $\beta_1$-Adrenergic Receptors:

مستقبل بعد مشبكي (Synaptic Receptor) مرتبط ببروتين Gs، ينتشر في القشرة الجبهية والجهاز الحوفي واللوزة.

فرط تنشيطها المزمن ممكن أن يؤدي إلى إجهاد عصبي (Neural Overstimulation) واضطرابات بالمزاج.

## $\alpha_1$-Adrenergic Receptors:

مستقبل مقترن ببروتين Gq، ينتشر في القشرة الجبهية الأمامية واللوزة الدماغية والحُصين.

نقص نشاطها يؤدي إلى خمول، ضعف تركيز، فتور بالمزاج.

بينما تنشيطها يحسن الوظائف التنفيذية ويعيد النشاط للمسارات القشرية المرتبطة بالمزاج.

### 3.2. الدوبامين Dopamine (DA): [16, 17]

الدوبامين هو ناقل عصبي رئيسي في الدماغ، حيث يلعب دوراً أساسياً في الوظائف الحركية، المكافأة، التعلم، والمزاج.

عند انخفاض نشاط الدوبامين في مناطق مثل المنطقة السقيفية البطنية Ventral Tegmental Area (VTA) "المسؤولة عن اتخاذ القرارات والتحفيز والانتباه" والنواة المتكئة Nucleus Accumbens (NAc) "المسؤولة عن المكافأة والمتعة" تتطور أعراض الاكتئاب.

**مستقبلات الدوبامين التي لها علاقة بالاكتئاب:**

**D1/ D5:**

مرتبطة عادةً بتحفيز نشاط الخلايا العصبية وزيادة الإحساس بالمكافأة والطاقة.

نقص نشاطها ممكن أن يساهم في الشعور بالإرهاق وفقدان الحافز.

**D2/ D3:**

مرتبطة بالنظام المكافئ في الدماغ، وخصوصاً التحكم في الانفعالات واللذة.

نقص نشاطها يمكن يسبب فقدان المتعة (Anhedonia).

مع ملاحظة الاضطراب الكيميائي المتعلق بالنواقل الكيميائية وعلاقته بأعراض الاكتئاب، بدأ العلماء بتطوير أدوية تستهدف هذه النواقل بهدف استعادة توازنها الطبيعي، ومن هنا ظهرت مضادات الاكتئاب التقليدية.

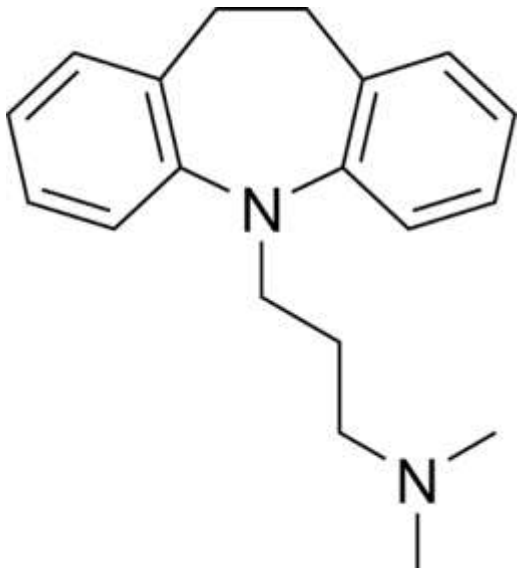
## 3. مضادات الاكتئاب التقليدية:

### 1.3. الأدوية ثلاثية الحلقات Tricyclic Antidepressants (TCAs): [18]

تم تطويرها أول مرة في خمسينيات القرن الماضي، وكانت من أولى الأدوية الفعالة ضد الاكتئاب.

سميت بهذا الاسم بسبب بنيتها الكيميائية التي تحتوي على ثلاثة حلقات متصلة.

يبيّن الشكل 2 البنية الكيميائية لأول مضاد اكتئاب ثلاثي الحلقات تم تسويقه وهو الإيميبرامين:




**الشكل 2 " البنية الكيميائية للإيميبرامين "**

آلية العمل (Mechanism of Action):

تعمل بشكل رئيسي عبر تعديل مستويات النواقل العصبية في الدماغ:

- مثبط إعادة امتصاص النورإبينفرين: يزيد مستويات النورإبينفرين في المشابك العصبية، مما يحسن المزاج والطاقة.

- مثبط إعادة امتصاص السيروتونين: يزيد مستويات السيروتونين، مما يساعد في تحسين المزاج والتقليل من القلق.

بعض TCAs تكون أكثر انتقائية للنورإبينفرين، وبعضها الآخر لمزيج من السيروتونين والنورإبينفرين.

## الآثار الجانبية (Side Effects):

يبيّن الجدول 1 أهم التأثيرات الجانبية لل TCAs مع أمثلتها:

**جدول 1 " أهم التأثيرات الجانبية لل TCAs "**

| التأثير الجانبي | الوصف | أمثلة |
|---|---|---|
| مضاد الكولين (Anticholinergic) | ناتج عن تثبيط مستقبلات الأستيل كولين | جفاف الفم / إمساك<br>تشويش الرؤية |
| تأثيرات قلبية | نتيجة تأثيرها على مستقبلات البيتا والقنوات الأيونية | اضطراب نظم القلب<br>انخفاض ضغط الدم |
| مهدئ | بسبب تأثيرها على مستقبلات الهيستامين | النعاس<br>التعب |
| زيادة الوزن | نتيجة تعديل النظام العصبي والغدد | زيادة الشهية<br>تخزين الدهون |

## أمثلة على أدوية TCAs:

- أميتريبتيلين (Amitriptyline).
- إيميبرامين (Imipramine).
- نورتريبتيلين (Nortriptyline).
- ميرتازبين (Mirtazapine).
- دوكسيبين (Doxepine).
- كلوميبرامين (Clomipramine).

يبيّن الشكل 3 تريبتوفين 25 من شركة ابن حيان (Amitriptyline HCl 25 mg):



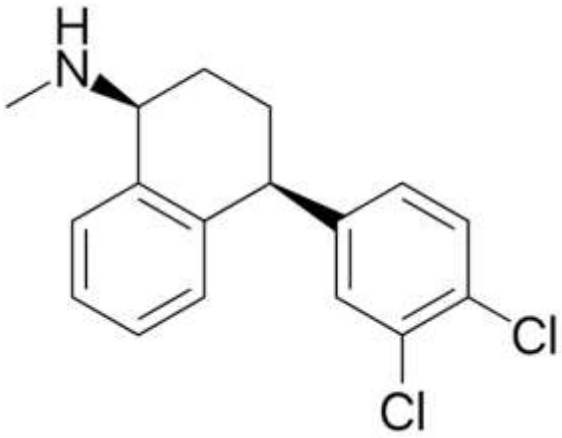

**الشكل 3 " Tryptophen "**

## 2.3. مثبطات استرداد السيروتونين الانتقائية

## Selective Serotonin Reuptake Inhibitors (SSRIs): [19]

تُعتبر أكثر أماناً وتحملاً مقارنة بالأدوية الأقدم مثل (TCAs).

يبيّن الشكل 4 البنية الكيميائية لأحد أشهر مضادات الاكتئاب من فئة SSRIs وهو السيرترالين:




**الشكل 4 " البنية الكيميائية للسيرترالين "**

## آلية العمل (Mechanism of Action):

تعمل SSRIs عن طريق تثبيط إعادة امتصاص السيروتونين في المشبك العصبي، مما يؤدي إلى زيادة تركيزه في الفجوة المشبكية وتحسين الإشارة العصبية.

على الرغم من أن جميع SSRIs تشترك في نفس الآلية الأساسية، إلا أن هناك اختلافات في الخصائص الدوائية والآثار الجانبية بين الأدوية المختلفة في هذه الفئة.

## الآثار الجانبية (Side Effects):

يبيّن الجدول 2 التأثيرات الجانبية الشائعة والنادرة لل SSRIs مع وصفها:

**جدول 2 " أهم التأثيرات الجانبية لل SSRIs "**

| | التأثير الجانبي | الوصف |
|---|---|---|
| **الآثار الجانبية الشائعة** | اضطرابات الجهاز الهضمي | مثل الغثيان والقيء والإسهال والإمساك |
| | الأرق والنعاس | صعوبة في النوم أو الشعور بالنعاس |
| | القلق | زيادة في النشاط العصبي |
| | الضعف الجنسي | مثل الانخفاض في الرغبة الجنسية والعجز الجنسي |
| **الآثار الجانبية النادرة** | متلازمة السيروتونين | حالة نادرة ولكنها خطيرة تشمل الارتباك والحمى والتعرق والارتعاش وتغيرات في ضغط الدم |
| | النزيف غير الطبيعي | زيادة خطر النزيف خاصة باستخدامها مع مضادات التخثر |
| | انخفاض مستويات الصوديوم | قد يؤدي إلى متلازمة الإفراز غير المناسب للهرمون المضاد لإدرار البول Syndrome of Inappropriate Antidiuretic Hormone Secretion (SIADH) |

أمثلة على أدوية SSRIs:

- فلوكسيتين (Fluoxetine).
- سيرترالين (Sertraline).
- باروكسيتين (Paroxetine).
- سيتالوبرام (Citalopram).
- اسكيتالوبرام (Escitalopram).

يبيّن الشكل 5 بروزياك من شركة بحري (Fluoxetine 20 mg):



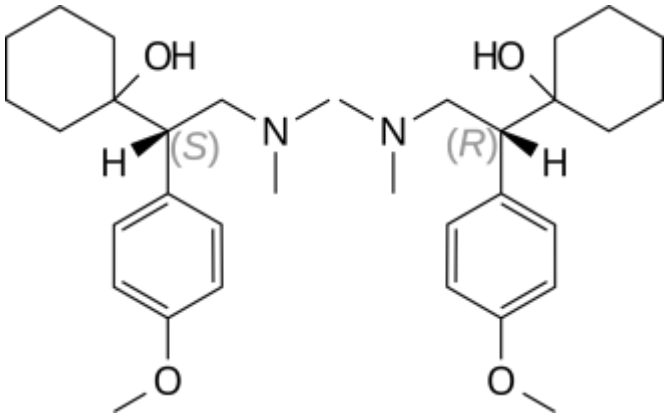

**الشكل 5 " Prouziac "**

## 3.3. مثبطات امتصاص السيروتونين والنورإبينفرين

## Serotonin - Norepinephrine Reuptake Inhibitors (SNRIs): [20]

تختلف عن SSRIs بأنها تؤثر على السيروتونين والنورإبينفرين، بينما SSRIs تؤثر فقط على السيروتونين.

يبيّن الشكل 6 البنية الكيميائية لأحد أشهر مضادات الاكتئاب من فئة SNRIs وهو الفينلافاكسين:




**الشكل 6 " البنية الكيميائية للفينلافاكسين "**

## آلية العمل (Mechanism of Action):

تمنع إعادة امتصاص السيروتونين والنورإبينفرين في المشابك العصبية، مما يزيد تركيزهما في الدماغ.

هذا يزيد من التواصل العصبي بين الخلايا ويُحسن المزاج والطاقة والتركيز.

بعض SNRIs قد يكون لها تأثير ضعيف على مستقبلات الدوبامين أيضاً، لكن هذا أقل وضوحاً.

## الآثار الجانبية (Side Effects):

يبيّن الجدول الآتي أهم التأثيرات الجانبية لل SNRIs مع أمثلتها:

**جدول 3 " أهم التأثيرات الجانبية لل SNRIs "**

| التأثير الجانبي | أمثلة |
|---|---|
| مرتبطة بالجهاز العصبي المركزي | صداع / أرق أو نعاس / دوار |
| مرتبطة بالجهاز الهضمي | غثيان / إمساك / فقدان شهية |
| مرتبطة بالقلب والأوعية الدموية | زيادة ضغط الدم / خفقان |
| آثار أخرى | جفاف الفم تعرق زائد |

أمثلة على أدوية SNRIs:

- فينلافاكسين (Venlafaxine).
- دولوكستين (Duloxetine).
- ميلناسيبران (Milnacipran).
- ديسفينلافاكسين (Desvenlafaxine).
- ليفوميلناسيبران (Levomilnacipran).

يبيّن الشكل 7 بيوفكسور من شركة بيوميد (Venlafaxine HCL 37.5 mg):




**الشكل 7 " Biofexor "**

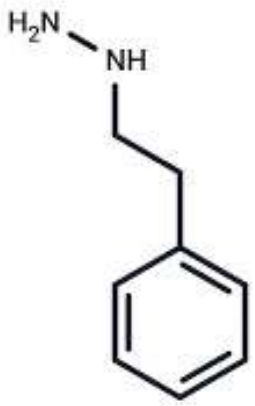
## 4.3. مُثبِّطات إنزيم أوكسيداز الأمين الأحادي

## Monoamine Oxidase Inhibitors (MAOIs): [21]

تعمل هذه الأدوية عن طريق تثبيط إنزيم أوكسيداز الأمين الأحادي (Monoamine Oxidase (MAO، الذي يُعد مسؤولاً عن تحطيم النواقل العصبية مثل السيروتونين، النورإبينفرين، والدوبامين.

بتثبيط هذا الإنزيم، تزداد مستويات هذه النواقل العصبية في الدماغ، مما يُحسن المزاج ويخفف أعراض الاكتئاب.

يبيّن الشكل 8 البنية الكيميائية لأحد أشهر مضادات الاكتئاب من فئة MAOs وهو الفينيليزين:




**الشكل 8 " البنية الكيميائية للفينيليزين "**

## آلية العمل (Mechanism of Action):

تقسم MAOIs إلى نوعين رئيسيين:

**- MAO-A:** يُحفِّز تكسير السيروتونين، النورإبينفرين، والدوبامين.

**- MAO-B:** يُحفِّز تكسير الدوبامين بشكل رئيسي.

بعض MAOIs تُثبِّط النوعين معاً (مثل فينيلزين)، بينما يُركِّز البعض الآخر على النوع A فقط (مثل موكلوبميد).

## الآثار الجانبية الشائعة:

جفاف الفم، دوار أو دوخة، صداع، أرق أو نعاس، زيادة الوزن.

أمثلة على أدوية MAOIs:

- فينيلزين (Phenelzine).
- موكلوبميد (Moclobemide).
- إيبرونيازيد (Iproniazid).
- ترانلسيبرومين (Tranylcypromine).
- سيليجيلين (Selegiline).

يبيّن الشكل 9 سيلاجيل من شركة ابن حيان (Selegiline HCL 37.5 mg):




**الشكل 9 " Selagil "**

---

## 4. الخطة العلاجية للاكتئاب Treatment Protocol for Depression: [22]

تعتمد العديد من الدول والمؤسسات الصحية العالمية على إرشادات المعهد الوطني للصحة وجودة الرعاية National Institute for Health and Care Excellence (NICE)، نظراً لاعتمادها على أحدث الأدلّة العلمية والتقييمات السريرية الدقيقة.

توصي إرشادات NICE باتباع نهج تدريجي ومنهجي في علاج الاكتئاب، بحيث يُختار التدخّل الأنسب وفق شدة الأعراض، واستجابة المريض، وتفضيلاته الشخصية، وتعطى الأولوية عادةً للأدوية ذات ملف الأمان الأفضل وتحمل أقل من الآثار الجانبية.

ينقسم البروتوكول إلى أربع مراحل رئيسية:

### 1.4. المرحلة الأولى (العلاج المبدئي):

- البدء بـ SSRI كخيار أول.
- الجمع مع العلاج النفسي السلوكي المعرفي Cognitive Behavioral Therapy (CBT).
- المتابعة المستمرة لمدة 4–6 أسابيع لتقييم التحسّن.

### 2.4. المرحلة الثانية (ضعف الاستجابة):

- تبديل الدواء إلى SSRI آخر أو إلىSNRI.
- أو إضافة دواء آخر داعم حسب الحاجة.
- إعادة التقييم بعد 6–8 أسابيع.

### 3.4. المرحلة الثالثة (الاكتئاب المقاوم):

- التحول إلى مضادات اكتئاب من فئات أقدم TCAs أو MAOs.
- أو الجمع بين مضادين تحت إشراف طبي دقيق.

- في بعض الحالات يمكن اللجوء إلى العلاج الكهربائي Electroconvulsive Therapy (ECT) أو العلاجات الحديثة مثل التحفيز المغناطيسي عبر الجمجمة Transcranial Magnetic Stimulation (TMC).

## 4.4. المرحلة الرابعة (المتابعة والوقاية):

- الاستمرار بالعلاج بعد التحسّن لمدة لا تقل عن 6 أشهر.
- عند وجود نكسات متكررة، يُنصح بالاستمرار حتى سنتين أو أكثر.
- التركيز على دعم المريض نفسياً واجتماعياً لتقليل الانتكاس.

على الرغم من التقدم الكبير في تطوير مضادات الاكتئاب وتنوّع الخيارات العلاجية المتاحة، ما يزال هناك عدد غير قليل من المرضى الذين لا يحققون التحسّن المطلوب رغم خضوعهم لمحاولات علاجية متكرّرة باستخدام أدوية مختلفة وبجرعات ومدة كافيتين.

هذه الفئة من المرضى تُظهر استجابة محدودة أو معدومة للعلاج الدوائي التقليدي، مما دفع الباحثين والأطباء إلى تصنيفهم ضمن ما يُعرف بـ الاكتئاب المقاوم للعلاج Treatment-Resistant Depression (TRD)، وهو مفهوم يصف الحالات التي تستمر فيها أعراض الاكتئاب بالرغم من تلقي علاج دوائي مناسب وفق المعايير السريرية المتعارف عليها.

## 5. الاكتئاب المقاوم للعلاج

## Treatment-Resistant Depression (TRD): [10, 23]

### 1.5. تعريف الاكتئاب المقاوم للعلاج:

لا يوجد تعريف إجماعي موثَّق لـ TRD، اعتمدنا تعريف إدارة الغذاء والدواء الأمريكية Food and Drug Administration (FDA) والوكالة الأوروبية للأدوية European Medicines Agency (EMA)، وهو فشل استجابة للمريض بعد محاولتين على الأقل من مضادات الاكتئاب بجرعات ومدة كافيتين والالتزام بالعلاج.

### 2.5. الانتشار:

تقديرات انتشار TRD متباينة بسبب اختلاف التعاريف.

في الدراسات البحثية غالباً يُذكر أن 30% من الأشخاص الذين يتلقون مضادات الاكتئاب يستوفون تعريفات TRD المختصرة، لكن في ممارسات العالم الحقيقي تتراوح التقديرات بين 6% و55%.

ويشير تحليل معايير الإبلاغ عن دراسات دقة التشخيص Standards for Reporting Diagnostic Accuracy Studies (STARD) "وهو مجموعة إرشادات موجهة للباحثين والمؤلفين في مجال الدراسات التي تقوّم دقة الاختبار التشخيصي" أنه إذا اعتمدنا تعريف FDA/EMA (فشل بعد مستويين علاجيين) فقد يصل المعدل إلى 55% ضمن عيّنة STARD.

### 3.5. أسباب الاكتئاب المقاوم للعلاج (TRD):

تُعدّ مقاومة الاكتئاب للعلاج نتيجة تفاعل معقّد بين عوامل بيولوجية وسريرية ونفسية واجتماعية، تؤثر مجتمعة في استجابة المريض للعلاج.

ويمكن تلخيص أبرز هذه العوامل فيما يلي:

**- العوامل البيولوجية والكيميائية:**

قد يعاني بعض المرضى من اضطرابات أعمق في النواقل العصبية لا تقتصر على السيروتونين والنورأدرينالين، بل تمتد لتشمل أنظمة أخرى مثل الغلوتامات وGABA.

**- العوامل السريرية والتشخيصية:**

يمكن أن ينتج فشل العلاج عن تشخيص غير دقيق، كأن تكون الحالة اضطراباً ثنائي القطب أو اضطراب قلق حادّاً بدلاً من اكتئاب أحادي.

في بعض الحالات، يكون سبب المقاومة الظاهرية هو عدم كفاية العلاج من حيث الجرعة أو المدة، مما يؤدي إلى ما يُعرف بـ "المقاومة الزائفة".

ضعف الالتزام الدوائي أو التوقف المتقطع عن تناول الأدوية بسبب الآثار الجانبية أو فقدان الأمل في الفعالية قد يقلل من فرص التحسن.

**- العوامل النفسية والسلوكية:**

ترافق الاكتئاب المقاوم في كثير من الأحيان سمات شخصية معينة كالكمالية المفرطة أو الإنسحابية، إضافة إلى وجود أعراض قلق مزمنة، ما يضعف الاستجابة للعلاج.

**- العوامل الاجتماعية والبيئية:**

الضغوط الحياتية المستمرة مثل الفقر، البطالة، أو غياب الدعم الاجتماعي الفعّال تُعدّ من العوامل التي تعيق التعافي وتقلل من فعالية العلاج.

**- العامل الوراثي:**

تلعب الوراثة دوراً محورياً في تحديد كيفية استجابة الجسم لمضادات الاكتئاب، إذ يمكن لاختلافات جينية في إنزيمات استقلاب الأدوية أن تؤثر في امتصاص الدواء ووصوله إلى التركيز العلاجي المطلوب، مما يجعل بعض المرضى أقل استجابة للعلاج.

وفي ضوء تأثير هذه العوامل المتداخلة، ولا سيما العوامل الوراثية التي تُعدّ من أكثرها حساسية وتأثيراً في تحديد المسار العلاجي، يبرز مفهوم الطبّ الشخصي كأحد الاتجاهات الحديثة والواعدة في علاج الاكتئاب. ويقوم هذا النهج على تفصيل الخطة العلاجية وفق الخصائص البيولوجية والجينية والنفسية لكل مريض على حدة، بما في ذلك تحليل الجينات المسؤولة عن استقلاب الأدوية واستجابات الجهاز العصبي.

ومن شأن هذا التخصيص الدقيق أن يعزّز فعالية العلاج، ويقلّل من احتمالات فشل الدواء أو ظهور مقاومة مستقبلية، مما يمهّد لطريقة أكثر دقة ونجاحاً في التعامل مع الاكتئاب المقاوم للعلاج.

---

## 6. الطب الشخصي Personalized medicine: [10]

الطب الشخصي هو نهج علاجي يُراعي الخصائص البيولوجية والجينية والفردية بما في ذلك التوازن الجيني، التكوين البيولوجي، التغيرات البيوكيميائية، والتاريخ الشخصي لكل مريض، بهدف تحديد تشخيص أدق وعلاج يُخصّص خصيصاً لذلك المريض، بدلاً من الاعتماد على نهج "دواء واحد يناسب الجميع".

## 7. الصيدلة الجينية Pharmacogenomics: [10]

الصيدلة الجينية تطبيق يعتمد على اختبار الطفرات والأنماط الجينية في مجموعة من الجينات المرتبطة باستقلاب الأدوية وآليات تأثيرها، بهدف توجيه اختيار العلاج الدوائي الأكثر أماناً وفعالية لكل مريض.

ويتم ذلك من خلال خوارزميات تقوم بدمج تأثيرات متعددة الجينات وتصنيف الأدوية وفق مستويات التفاعل الجيني–الدوائي، بما يساهم في تحسين النتائج العلاجية والحدّ من الآثار الجانبية.

يتيح علم الصيدلة الجينية للصيادلة القيام بأدوار محورية في إطار الطب الشخصي، وتشمل ما يأتي:

- تحليل نتائج الاختبارات الجينية وتتبع مؤشرات التوافق الدوائي بين البصمة الوراثية والخيارات العلاجية.

- تقديم توصيات دقيقة للطبيب المعالج فيما يتعلق باختيار الدواء والجرعة الأنسب وفقاً لنمط الاستقلاب الجيني للمريض.

- متابعة الحالة السريرية للمريض واقتراح التحويل الدوائي في حال وجود تداخلات جينية دوائية قد تؤثر سلباً على فعالية الدواء أو سلامته.

- تعزيز الخطط العلاجية الوقائية من خلال الحد من التجارب الدوائية غير الفعّالة والمتكررة، مما يسهم في تقليل العبء العلاجي وتحسين الالتزام الدوائي.

انطلاقاً من أهمية الطب الشخصي والصيدلة الجينية في تحسين النتائج العلاجية للاكتئاب، يصبح من الضروري فهم آليات استقلاب الدواء داخل الجسم، نظراً لتأثيرها المباشر في فعالية العلاج واستجابته.

## 8. استقلاب الدواء في الجسم Drug Metabolism: [24]

يمرّ الدواء داخل الجسم بعدّة مراحل قبل أن يُصبح فعّالاً ويتم التخلّص منه.

تُعرف هذه العمليات باسم الحرائك الدوائية (Pharmacokinetics) وتشمل الامتصاص، والتوزيع، والاستقلاب، والإطراح.

ويُعدّ الاستقلاب (Metabolism) خطوة أساسية تهدف إلى تحويل الدواء من شكلٍ منحل في الدسم قابل للعبور بين الأغشية إلى شكلٍ أكثر قابلية للذوبان في الماء لتسهيل طرحه خارج الجسم.

رغم أن معظم الاستقلاب يحدث في الكبد، إلا أنّ أعضاء أخرى تشارك أيضاً مثل: الأمعاء - الكلى - الرئتين - الجلد - البلازما.

لكن يبقى الكبد هو المركز الأساسي بسبب احتوائه على مجموعة واسعة من الأنزيمات المتخصصة.

### 1.8. مراحل استقلاب الدواء:

ينقسم استقلاب الدواء إلى مرحلتين رئيسيتين:

- المرحلة الأولى ( Phase I ):

وتهدف إلى تعديل البنية الكيميائية للدواء عبر:

الأكسدة (الأكثر شيوعاً) / الاختزال / التحلل المائي.

وتتم هذه التفاعلات غالباً بواسطة أنزيمات السيتوكروم P450 (CYP450)، وهي عائلة كبيرة مسؤولة عن استقلاب العديد من الأدوية الشائعة، خاصة الأدوية النفسية.

بعد هذه المرحلة، يصبح الدواء إمّا أقل فعاليّة، أو أكثر قابلية للذوبان، أو مهيأ للمرحلة الثانية.

- المرحلة الثانية (Phase II):

في هذه المرحلة يُضاف جزيء آخر إلى الدواء بهدف جعله أكثر ذوباناً في الماء وأسهل في الطرح.

من أشهر هذه التفاعلات:

الاقتران بالغلوكوروني (Glucuronidation) / السلفنة (Sulfation) / الأسيتلة (Acetylation)

وهذه الخطوة تزيد قدرة الجسم على التخلص من الدواء عن طريق البول أو الصفراء.

---

## 9. الاختلافات الجينية التي يمكن أن تؤثر على الاستجابة الدوائية: [25]

### 1.9. اختلافات بالمواقع الجينية (Polymorphisms):

وهي تغييرات طفيفة لكن ممكن يكون لها تأثير واضح على وظيفة المستقبل، من أمثلتها:

- طفرات نقطية Single Nucleotide Polymorphisms (SNPs):

تغيير في نوكليوتيد واحد من الـ DNA (مثل تحول G إلى A)، هذا التغير ممكن أن يبدّل حمضاً أمينياً واحداً وبالتالي يصبح البروتين ضعيف أو يغير وظيفته.

- حذف أو إدخال الجين Gene Insertion / Deletion:

إضافة أو حذف نوكليوتيد أو أكثر، مما يسبب تغيير إطار القراءة (Frameshift mutation) لل mRNA وبالتالي ينتج بروتين مشوه وغير فعّال.

- تضاعف الجين Gene duplication or multiplication:

وجود أكثر من نسخة فعّالة، أي الجين مكرر مرتين أو أكثر على الكروموسوم، فتصبح كمية البروتين الذي يصنعه الجين أعلى من الطبيعي.

- طفرات في المنطقة التنظيمية Promoter region mutations:

تغيّرات في الجزء من الجين المسؤول عن تنظيم نسخ الجين (كمية الـ mRNA المُنتجة).

هذه التغيّرات لا تغيّر تسلسل البروتين، لكنها تزيد أو تقلل كمية البروتين المنتج.

- طفرات توقف Nonsense mutations:

تغيّر في نوكليوتيدات يحوّل كودون حمض أميني إلى كودون توقف (Stop codon)،

فيتوقف تصنيع الأنزيم قبل أن يكتمل بالتالي بروتين ناقص وغير فعّال.

### 2.9. اختلافات في تنظيم التعبير الجيني (Epigenetic and regulatory variations):

يمكن أن يتأثر الجين بعوامل تنظيمية فوق جينية تتحكم بمدى نشاطه دون أن تغيّر تسلسل الـ DNA نفسه.

أهم هذه الاختلافات:

- المثيلة (DNA Methylation):

هي عملية إضافة مجموعة ميثيل ($-CH_3$) إلى مناطق محددة من الجين، وغالباً في المنطقة المنظمة لتعبيره. مما يقلل من نشاط البروتين، أو يزيد من نشاطه.

- التنظيم بواسطة microRNAs:

بعض الجزيئات الصغيرة (microRNAs) تلتصق بالـ mRNA الناتج عن الجين وتمنع ترجمته إلى بروتين.

## 10. الجينات المؤثرة على الأدوية المضادة للاكتئاب:

وهي تشمل جينات الحرائك الدوائية (Pharmacokinetics) المسؤولة عن استقلاب الدواء، وجينات الديناميكا الدوائية (Pharmacodynamics) المسؤولة عن تأثير الدواء في الجهاز العصبي المركزي.

### 1.10. جينات الحرائك الدوائية (Pharmacokinetics): [26-29]

وهي جينات السيتوكروم P450 (CP450 Genes)، تُعد هذه الجينات من أهم العوامل المؤثرة في استقلاب مضادات الاكتئاب داخل الكبد.

الاختلافات الجينية عند البشر لجينات السيتوكروم P450:

بناءً على الاختلافات الجينية لهذه الجينات، يصنّف الأشخاص إلى 4 فئات رئيسية:

- **Poor metabolizer (PM):** لا يوجد نشاط إنزيمي، بالتالي استقلاب بطيء جداً فيتراكم الدواء وتحدث السمية.

- **Intermediate metabolizer (IM):** النشاط الإنزيمي منخفض، فالاستقلاب متوسط.

- **Extensive metabolizer (EM):** نشاط إنزيمي طبيعي واستقلاب طبيعي للدواء.

- **Ultrarapid metabolizer (UM):** نشاط إنزيمي عالٍ جداً، وبالتالي استقلاب عالٍ جداً، فينخفض تركيز الدواء ويفشل العلاج.

## - الجين CYP2D6:

يَستقلِب العديد من مضادات الاكتئاب مثل ال SSRIs و TCAs.

أمثلة على الأليلات (Alleles) للجين CYP2D6:

يبيّن الجدول 4 أمثلة على التغيرات الجينية في الجين CYP2D6 مع نوع التغير والنتيجة السريرية:

**جدول 4 " أمثلة على التغيرات الجينية في الجين CYP2D6 "**

| الأليل | نوع التغيّر الجيني | النتيجة |
|---|---|---|
| CYP2D6*1 | طبيعي | نشاط إنزيمي طبيعي EM |
| CYP2D6*5 | حذف كامل للجين | إنزيم غير فعال، استقلاب بطيء جداً PM |
| CYP2D6*4 | طفرة توقف | إنزيم غير فعال، استقلاب بطيء جداً PM |
| CYP2D6*10 | طفرة نقطية | فعالية منخفضة، استقلاب متوسط IM |
| CYP2D6*2Xn | تضاعف الجين | إنزيم فعال جداً، استقلاب عالٍ UM |

## - الجين CYP2C19:

مسؤول عن استقلاب أدوية شائعة مثل Citalopram.

أمثلة على الأليلات (Alleles) للجين CYP2C19:

يبيّن الجدول 5 أمثلة على التغيرات الجينية في الجين CYP2C19 مع نوع التغير والنتيجة السريرية:

**جدول 5 " أمثلة على التغيرات الجينية في الجين CYP2C19 "**

| الأليل | نوع التغيّر الجيني | النتيجة |
|---|---|---|
| CYP2C19*1 | طبيعي | نشاط إنزيمي طبيعي EM |
| CYP2C19*9 | طفرة نقطية | فعالية منخفضة، استقلاب متوسط IM |
| CYP2C19*17 | تغيّر في المنطقة التنظيمية | إنزيم فعال جداً، استقلاب عالٍ UM |
| CYP2C19*3 | طفرة توقف | إنزيم غير فعال، استقلاب بطيء جداً PM |

## - الجين CYP2C9:

يساهم في استقلاب بعض مضادات الاكتئاب والذهان.

تأثيره أقل من الجينين السابقين لكنه مهم عند وجود تعدد أدوية لدى المريض.

أمثلة على الأليلات (Alleles) للجين CYP2C9:

يبيّن الجدول 6 أمثلة على التغيرات الجينية في الجين CYP2C9 مع نوع التغير والنتيجة السريرية:

**جدول 6 " أمثلة على التغيرات الجينية في الجين CYP2C9 "**

| الأليل | نوع التغيّر الجيني | النتيجة |
|---|---|---|
| CYP2C9*1 | طبيعي | نشاط إنزيمي طبيعي EM |
| CYP2C9*2 | طفرة نقطية | فعالية منخفضة، استقلاب متوسط IM |
| CYP2C9*6 | حذف جين | إنزيم غير فعال، استقلاب بطيء جداً PM |
| CYP2C9*1XN | تضاعف الجين | إنزيم فعال جداً، استقلاب عالٍ UM |

## - الجين CYP12A:

ينشط في حالة التدخين والمحرضات الكبدية.

أمثلة على الأليلات (Alleles) للجين CYP1A2:

يبيّن الجدول الآتي أمثلة على التغيرات الجينية في الجين CYP1A2 مع نوع التغير والنتيجة السريرية:

**جدول 7 " أمثلة على التغيرات الجينية في الجين CYP1A2 "**

| الأليل | نوع التغيّر الجيني | النتيجة |
|---|---|---|
| CYP1A2*1 | طبيعي | نشاط إنزيمي طبيعي EM |
| CYP1A2*1K | طفرة نقطية متعددة | إنزيم غير فعال، استقلاب بطيء جداً PM |
| CYP1A2*1F | تغيّر في المنطقة التنظيمية | إنزيم فعال جداً، استقلاب عالٍ UM |

## 2.10. جينات ديناميكية الدواء (Pharmacodynamics): [30, 31]

وهي جينات تؤثر على آليات الاستجابة العصبية للدواء.

## - الجين SLC6A4:

جين ناقل السيروتونين Serotonin Transporter (SERT)، يعيد إمتصاص السيروتونين بعد إطلاقه في المشابك العصبية، وبالتالي تنظيم مستوى السيروتونين.

بعض الاختلافات الجينية عند البشر لجين SLC6A4:

**أولاً) اختلافات بالمنطقة التنظيمية 5-HTTLPR:**

هذا الجزء عبارة عن سلسلة من النكليوتيدات المكررة عدة مرات، تختلف بين الأشخاص بسبب طفرات الحذف والإضافة.

النوعيين الرئيسيين هما:

- نسخة طويلة (L): تحوي تكرارات أكثر، تعبير جيني أعلى، نقل أفضل للسيروتونين.
- نسخة قصيرة (S): تحوي تكرارات أقل، تعبير جيني منخفض، نقل أقل للسيروتونين فتزيد القابلية للإصابة بالاكتئاب.

**ثانياً) اختلافات بمنطقة STin2:**

تقع هذه المنطقة داخل الجين SLC6A4، وهي عبارة عن تكرارات متتالية لمجموعة من النوكليوتيدات

عدد هذه التكرارات يختلف بين الأشخاص، وهذا الاختلاف ممكن أن يؤثر على نشاط الجين وكمية البروتين الناقل للسيروتونين الذي يتم إنتاجه.

الأنواع الشائعة:

- STin2.12 (12 تكراراً): ترتبط عادةً بتعبير جيني أعلى، أي إنتاج أكثر لناقل السيروتونين.
- Stin2.10 (10 تكرارات): تؤدي إلى تعبير أقل، مما يقلل من نقل السيروتونين بين الخلايا العصبية.

## - الجين 5HTR2A:

جين مستقبل السيروتونين 2A، يتحكم بردود فعل الخلايا العصبية على السيروتونين.

بعض الاختلافات الجينية عند البشر لجين 5HTR2A:

**أولاً) اختلافات بالمواقع الجينية:**

هذا الجين يحتوي على عدة مواقع في تسلسله يمكن أن تختلف بين الأشخاص بسبب الطفرات النقطية (SNPs)، أهم هذه المواقع:

• rs6311 (−1438 G/A):

يوجد في المنطقة المنظمة لتعبير الجين (المحفز).

التبدل من G إلى A يمكن أن يغيّر كمية المستقبلات المنتجة.

النسخة A غالباً ترتبط بانخفاض تعبير الجين وزيادة القابلية للاكتئاب أو القلق.

• rs6313 (T102C):

يقع في الجزء المشفر من الجين، ولا يغيّر البروتين نفسه لكنه يرتبط بوظائف مختلفة للمستقبل.

بعض الدراسات تشير إلى أن C ترتبط بزيادة الحساسية للمؤثرات العاطفية.

• rs6314 (His452Tyr):

هذا التبدل يؤدي لتغيير في الأحماض الأمينية في البروتين من (الهيستيدين إلى التيروزين)،

مما قد يؤثر على طريقة ارتباط السيروتونين بالمستقبل ويغيّر من نشاطه.

**ثانياً) اختلافات في تنظيم التعبير الجيني:**

• المثيلة: زيادة المثيلة في جين HTR2A-5 عادةً تقلّل من نشاط الجين، أي تقلل إنتاج مستقبلات السيروتونين، هذا الانخفاض في عدد المستقبلات ممكن يؤدي إلى اختلال تنظيم المزاج.

• التنظيم بواسطة microRNAs: زيادة بعض أنواع الـ microRNAs قد تؤدي إلى انخفاض مستقبلات السيروتونين في الخلايا العصبية، وبالتالي تؤثر على حساسية الدماغ للسيروتونين.

## 3.10. أهمية هذه التغيرات الجينية سريرياً:

تؤثر هذه المتغيرات الجينية في تركيز الدواء في الدم وسرعة استقلابه، بالإضافة إلى الحساسية لآثاره العلاجية وقابلية ظهور تأثيرات جانبية شديدة.

ولهذا يؤدي وصف دواء غير متوافق جينياً إلى زيادة الزيارات الطبية بنسبة تصل إلى 69% وأيام مرضية أكثر.

أظهرت الأدلة أن الاختلافات الجينية تسهم في تفاوت فعالية العلاج النفسي وحدوث التأثيرات الجانبية، مما يبرز أهمية استخدام الفحص الجيني لتوجيه العلاج بشكل فردي.

ومن هذا المنطلق، ظهرت اختبارات متخصصة تركز على تحديد تأثير الجينات على استجابة الأدوية النفسية، مثل اختبارات Genomind Professional PGx، Myogenes، واختبار GeneSight، الذي يعد أحد الاختبارات المنتشرة في تطبيق هذا النهج عملياً.

---

## 11. GeneSight: [32-34]

GeneSight هو نظام تقرير دوائي تفسيري (Interpretive Medication Report) يعتمد على الفحص الجيني لتوجيه وصف الأدوية النفسية.

الاختبار مقدم عبر شركة AssureRx Health Inc، وهي شركة طب شخصي متخصصة في تحليل الفروق الجينية وتأثيرها على استقلاب الأدوية.

الشركة تملك مختبرات معتمدة (CLIA-certified / CAP-accredited) لمعالجة وتحليل الحمض النووي.

### 1.11 هدف الشركة من اختبار GeneSight:

- الهدف السريري الأساسي:

تحسين اختيار الدواء المناسب للمرضى الذين يعانون من الاكتئاب، القلق واضطرابات نفسية مشابهة.

- الهدف الاقتصادي:

تقليل التكلفة المرتبطة بفشل العلاج، الغياب عن العمل، مراجعات الطوارئ، والإعاقة الطبية.

### 2.11 آلية عمل اختبار GeneSight:

**أولاً) أخذ عيّنة DNA:**

يتم أخذ مسحة فموية (Buccal Swab)، وهي الطريقة الأكثر شيوعاً للحصول على الدنا لتحليل الجينات المتعلقة بالأدوية.

الخطوات:

**A) حل الخلايا (Cell lysis):**

إضافة محلول خاص فيه مواد تُحل جدار وغشاء الخلية لتُحرّر الـ DNA من داخلها.

**B) إزالة البروتينات والشوائب:**

تُضاف إنزيمات (مثل البروتياز K) ومحاليل كيميائية تفصل البروتينات عن الـ DNA.

**C) ترسيب الـDNA:**

يُستخدم الكحول (إيثانول أو إيزوبروبانول) لترسيب الـ DNA على شكل خيوط بيضاء دقيقة.

**D) غسل وتنقية:**

يُغسل الـ DNA ويُذاب بماء مقطر، ليصبح جاهز للتحليل.

نحصل بالنتيجة على أنبوب صغير فيه محلول شفاف يحتوي على DNA نقي من خلايا المريض.

**<u>ثانياً ) تحليل جينات محددة:</u>**

الخطوات:

**A) تحديد الجينات المطلوبة:**

يُحلّل الاختبار الجينات المؤثرة على استقلاب واستجابة الأدوية النفسية، خصوصاً مضادات الاكتئاب:

- جينات السيتوكروم المسؤولة عن الاستقلاب: CYP1A2 – CYP2C9 – CYP2C19 – CYP2D6.

- جينات ديناميكية الدواء: 5HTR2A – SLC6A4.

**B) تضخيم مقطع ال DNA بتقنية تفاعل البوليميراز المتسلسل Polymerase Chain Reaction (PCR):**

وهي طريقة مخبرية تُستخدم لتكثير مقاطع محددة من ال DNA بشكل سريع ودقيق، حيث يقوم إنزيم البوليمراز بصنع ملايين النسخ جديدة من شريط ال DNA بناءً على الشريط الأصلي.

C) الكشف عن الطفرات:

باستخدام مسابير (probes) أو شرائح دقيقة (DNA microarrays) فيها تسلسل مكمل للطفرات المعروفة.

إذا كان المريض حامل لطفرات معينة، ترتبط المسابير بها وتظهر إشارة مفلورة (ضوء أو لون).

**<u>ثالثاً) إنشاء الفينو تايب (Phenotype) للطفرات:</u>**

يتم تصنيف كل متغيّر جيني إلى نوع الاستقلاب أو الاستجابة كما يلي:

- Poor metabolizer (PM): لا يوجد نشاط إنزيمي، استقلاب بطيء جداً فيتراكم الدواء وتحدث السمية.

- Intermediate metabolizer (IM): النشاط الإنزيمي منخفض، فالاستقلاب متوسط.

- Extensive metabolizer (EM): نشاط إنزيمي طبيعي واستقلاب طبيعي للدواء.

- Ultrarapid metabolizer (UM): نشاط إنزيمي عالٍ جداً، وبالتالي استقلاب عالٍ جداً، فينخفض تركيز الدواء ويفشل العلاج.

**رابعاً) تصنيف الأدوية إلى 3 بنود (Binning System):**

يبيّن الجدول 8 بنود تصنيف الأدوية وفقاً لاختبار GeneSight، مع ذكر المعنى لكل بند:

**جدول 8 " بنود تصنيف الأدوية وفقاً لاختبار GeneSight "**

| اللون | ماذا يعني؟ |
|---|---|
| استخدم الدواء كما هو Use as Directed | الدواء آمن متوافق |
| استخدم بحذر Use with Caution | قد يحتاج مراقبة / تعديل جرعة |
| استخدم بحذر شديد أو راقب المريض أكثر Use with Caution and More Frequent Monitoring | مشاكل استقلابية كبيرة أو آثار جانبية متوقعة |

**خامساً) تفسير النتائج للطبيب:**

التقرير لا يصف الدواء بدل الطبيب، ولكن يرشد الطبيب لاختيار الخيار الأنسب، ويقلل تجارب الدواء الفاشلة.

وبعد توضيح دور GeneSight في اختيار الدواء الأمثل، تستعرض الدراسات التالية الأدلة السريرية التي تدعم هذا المفهوم من خلال تقييم أثر الأدوية غير المتوافقة جينياً على المؤشرات الصحية والتكلفة العلاجية.

---

## 12. دراسة "علم الصيدلة الجينية يتنبأ باستخدام الموارد الصحية لدى المرضى الخارجيين المصابين بالقلق والاكتئاب" [35]

## "Psychiatric pharmacogenomics predicts health resource utilization of outpatients with anxiety and depression"

*J. Winner et al., (2013).*

### 1.12. هدف الدراسة:

هدفت الدراسة إلى معرفة ما إذا كان الاختبار الصيدلاني- الجيني (Pharmacogenomic test) GeneSight قادراً على:

- التنبؤ بزيادة استعمال الخدمات الصحية.
- كشف المرضى الذين حصلوا على أدوية غير متوافقة مع جيناتهم.
- تقييم العبء الاقتصادي الناتج عن الاختيار الدوائي غير المناسب.

### 2.12. عينة الدراسة (Sample):

- عدد المشاركين: 97 مريض خارجي (Outpatient) ومتنوعين عِرقياً.

### 3.12. التشخيص:

اعتمدت الدراسة بالتشخيص على المراجعة النصية للطابعة الرابعة من الدليل (DSM) فشملت الدراسة:

- اضطرابات اكتئابية واضطرابات القلق.

شرط أساسي: أن يتناول المريض دواء واحد على الأقل من 26 دواء موجود ضمن تقرير GeneSight.

وقد استُبعد من الدراسة:

- Schizophrenia / Bipolar I / مرضى سبق عمل فحص جيني لهم.

## 4.12. تصميم الدراسة:

- **مكان الدراسة:** تمت الدراسة في Union Health Services (UHS) مركز صحي في شيكاغو.

- **نوع الدراسة:** استرجاعية (Retrospective) / مُعمّاة (Blinded).

- **المدة الزمنية للتحليل:** من 1 نيسان 2010 حتى 1 نيسان 2011.

## 5.12. التحليل الجيني:

تم تحليل 50 أليل تخص الجينات الستة التالية:

SLC6A4 – 5HTR2A CYP2D6 – CYP2C19 – CYP2C9 – CYP1A2

## 6.12. التقرير الناتج:

يضع كل دواء في أحد 3 صناديق (Bins) تمت الإشارة إليها في الجدول رقم 8.

## 7.12. الأدوية التي قيّمها الاختبار:

- 18 مضاد اكتئاب و8 مضادات ذهان، تظهر مرمّزة في التقرير دائماً ضمن هذه الفئات الثلاث.

## 8.12. تصنيف المرضى:

تم تصنيف كل مريض حسب أسوأ bin لدوائه:

- إذا يستخدم دواء أحمر: يصنف Red bin / إذا فقط أصفر: Yellow bin / إذا فقط أخضر: Green bin.

## 9.12. نتائج الدراسة (Findings):

المجموعة Red bin (الأدوية غير ملائمة جينياً) أظهروا:

**-زيادة 69% في مجموع زيارات الرعاية الصحية:**

Red: 21.9 زيارة/سنة.

Green: 13.7 زيارة/سنة.

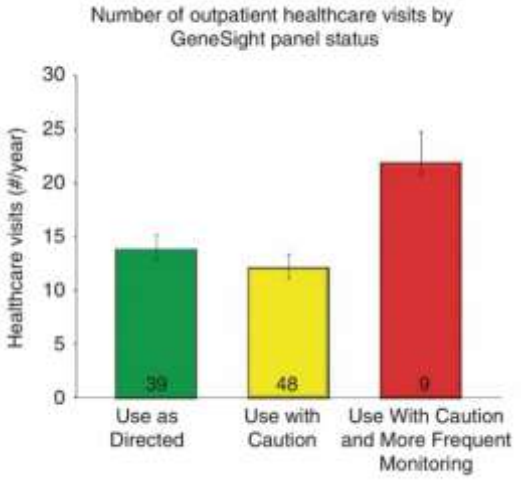
Yellow: 12.3 زيارة/سنة.

**-زيادة 69% في مجموع زيارات الطبية العامة:**

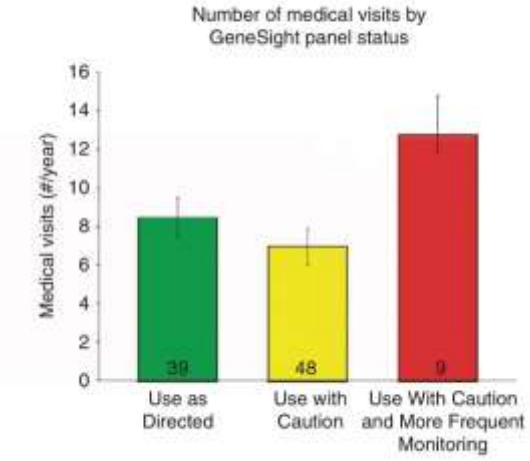
Red: 12.8 زيارة/سنة.

Green: 8.4 زيارة/سنة.

Yellow: 7.1 زيارة/سنة.




**الشكل 10 " عدد زيارات الرعاية الصحية للمرضى الخارجيين حسب اختبار Genesight "**



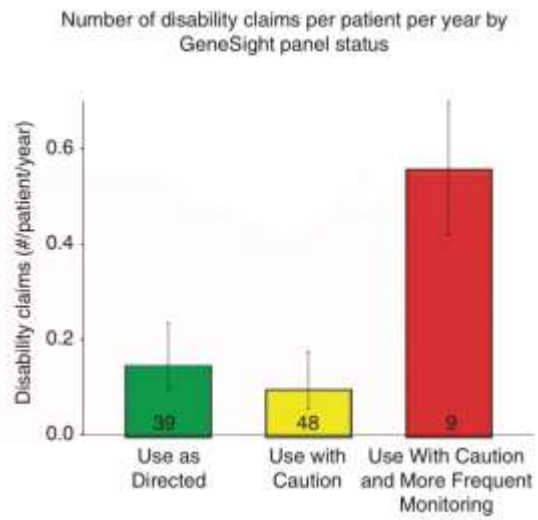

**الشكل 11 " عدد الزيارات الطبية حسب اختبار GeneSight "**

**-زيادة 4× في مطالبات العجز:**

Red: 0.56 مريض/سنة.

Green: 0.15 مريض/سنة.

Yellow: 0.11 مريض/سنة.



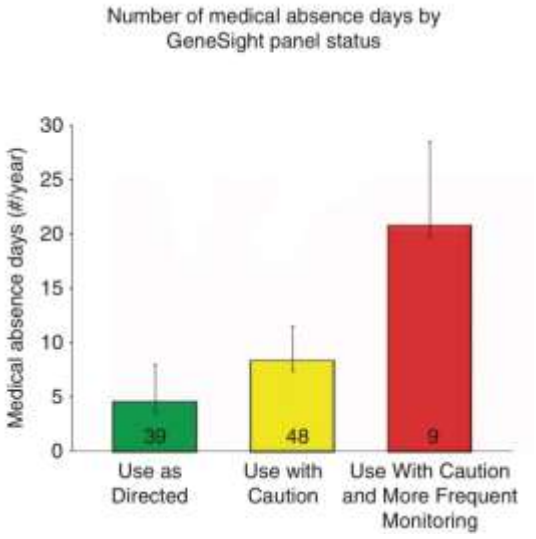

**الشكل 12 " عدد مطالبات العجز لكل مريض في السنة حسب اختبار GeneSight "**

**- أكثر من 3× أيام غياب عن العمل:**

Red: 20.8 يوم/سنة.

Green: 4.6 يوم/سنة.

Yellow: 8.4 يوم/سنة.




**الشكل 13 " عدد أيام الغياب الطبي حسب اختبار GeneSight "**

كذلك بيّنت النتائج عدم وجود اختلافات مهمة في عدد مرات الدخول للمستشفى وأيام البقاء وزيارات الإسعاف ER.

وجد الباحثون أن زيادة عدد كل الأدوية تزيد الزيارات الصحية.

لكن لم توجد علاقة بين عدد الأدوية النفسية لوحدها وبين الزيارات والغيابات والعجز.

وهذا يدعم أن المشكلة هي عدم التوافق الجيني وليس كثرة الأدوية.

## 10.12. متوسط التكلفة الاقتصادية:

- Yellow bin = $3426 / Green bin = $3453 / Red bin = $8627.

## 11.12. تفسير الباحثين (Discussion):

أوضح الباحثون أن المرضى الذين يتناولون أدوية غير متوافقة جينيّاً:

- يستخدمون النظام الصحي بمعدل أعلى.
- يتحملون تكاليف طبية أكبر.
- يتغيبون عن العمل أكثر.
- ويقدّمون مطالبات عجز بنسبة أعلى.

ويعود ذلك إلى الاستقلاب غير الطبيعي للدواء، وما ينتج عنه من مستويات مصلية غير مناسبة وآثار جانبية أقوى.

كما أشار الباحثون إلى أن تطبيق اختبارات الوراثة الدوائية بشكل استباقي قبل اختيار الدواء قد يسهم في:

- تحسين الاستجابة للعلاج.
- تقليل حالات الفشل العلاجي.
- وخفض التكاليف المرتبطة بالاستخدام المفرط للرعاية الصحية.

وبيّنوا أن هذه الدراسة تُعد من أوائل الدراسات التي تُظهر القيمة التنبؤية لاختبارات الوراثة الدوائية في الطب النفسي، إذ تساعد في التنبؤ ليس فقط بفعالية العلاج، بل أيضاً بالعبء المالي للمريض.

وفي ختام دراستهم، أوصى الباحثون بإجراء دراسات مستقبلية أوسع وأكثر تنوعاً لتأكيد الفائدة السريرية والاقتصادية لهذه الاختبارات ودعم إدماجها في الممارسة العلاجية.

## 13. دراسة "استخدام خوارزمية دوائية-جينية لتوجيه علاج الاكتئاب" [36]

## "Using a pharmacogenomic algorithm to guide the treatment of depression"

*DK. Hall-Flavin et al., (2012).*

### 1.13. هدف الدراسة:

الدراسة هدفها تقييم مدى فائدة استخدام الاختبارات الدوائية-الجينية لتوجيه اختيار أدوية الاكتئاب وجرعاتها.

أي أن الأطباء استخدموا تحليل جيني يحدد كيف يستقلب جسم المريض الدواء، وبناءً عليه يقرر الطبيب أي دواء يناسبه أكثر.

### 2.13. عينة الدراسة (sample):

- عدد المشاركين: 51 مريضاً مصاباً بالاكتئاب الشديد وفقاً للدليل (DSM-IV)، تتراوح أعمارهم بين 25–75 سنة، وتم تقسيمهم إلى مجموعتان:

الأولى: المجموعة الغير موجهة (Unguided group): عولج المرضى دون استخدام نتائج الفحص الجيني.

تم أخذ عينة DNA منهم لكن لم تُعرض النتائج حتى نهاية الدراسة (بعد 8 أسابيع).

الثانية: المجموعة الموجهة (Guided group): حصل الأطباء على نتائج الفحص الجيني قبل بدء العلاج واستخدموها لاختيار الدواء والجرعة المناسبة.

المرضى كانوا يعرفون أن علاجهم موجه بالجينات.

## 3.13. التشخيص:

تم قياس شدة الاكتئاب في البداية وبعد 2، 4، و8 أسابيع باستخدام أدوات تقييم سريرية الآتية:

**.HAM-D17 / QIDS-C16**

شرط أن تكون النتيجة HAM-D17 ≥ 14 / QIDS-C16 ≥ 15، لتأكيد وجود اكتئاب متوسط إلى شديد.

يستبعد مرضى الفصام أو الاضطراب ثنائي القطب.

## 4.13. تصميم الدراسة:

- **مكان إجراء الدراسة:** عيادة صحة نفسية خارجية في سانت بول – مينيسوتا (الولايات المتحدة).

- **نوع الدراسة:** دراسة مفتوحة / غير عشوائية / مستقبلية (prospective cohort).

- **المدة الزمنية للتحليل:** من سبتمبر 2009 إلى يوليو 2010.

## 5.13. التحليل الجيني:

الخوارزمية الجينية اعتمدت على تحليل خمس جينات رئيسية:

CYP2D6 - CYP2C19 - CYP1A2 - SLC6A4 - 5HTR2A

## 6.13. التقرير الناتج:

يضع كل دواء في أحد 3 صناديق (Bins) تمت الإشارة إليها في الجدول رقم 8.

## 7.13. الأدوية التي قيّمها الاختبار:

- 26 دواء نفسياً (18 مضاد اكتئاب + 8 مضادات ذهان).

## 8.13. نتائج الدراسة (Findings):

**- أنماط وصف الأدوية بعد 8 أسابيع:**

في المجموعة الموجهة: المعظم (النسبة الأعلى) أخذوا أدوية من الفئة الخضراء.

5.9% فقط أخذوا دواء من الفئة الحمراء.

في المجموعة غير الموجهة: 21.4% أخذوا الدواء من الفئة الحمراء.

**- تحسّن الأعراض:**

باستخدام QIDS-C16:

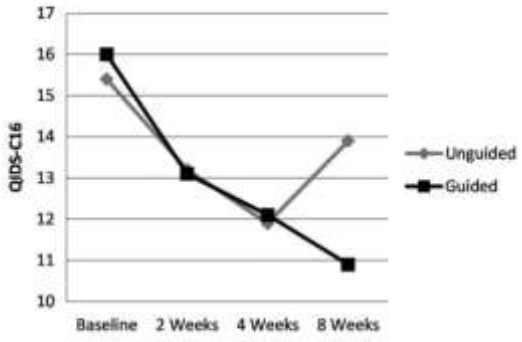
المجموعة غير الموجهة: تحسّن بنسبة 7.2%.

المجموعة الموجهة: تحسّن بنسبة 31.2%.

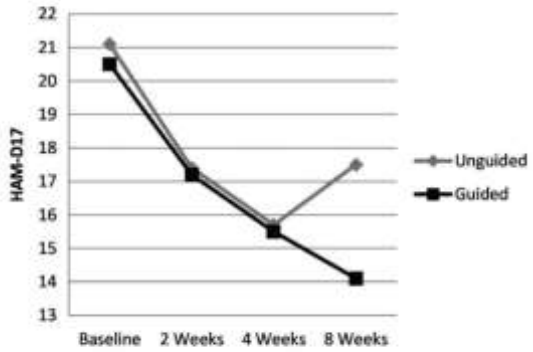
باستخدام HAM-D17:

المجموعة غير الموجهة: تحسّن 18.2%.

المجموعة الموجهة: تحسّن 30.8%.




**الشكل 14 " نسب تحسن الاعراض لدى المرضى باستخدام QIDS-C16 "**




**الشكل 15 " نسب تحسن الاعراض لدى المرضى باستخدام HAM-D17 "**

التحسن كان واضحاً بعد الأسبوع الرابع واستمر حتى الأسبوع الثامن.

المجموعة غير الموجهة ساءت أعراضها قليلاً بعد الأسبوع الرابع، بينما استمر التحسن في المجموعة الموجهة.

## 9.13. تفسير الباحثين (Discussion):

أوضح الباحثون أن توجيه علاج الاكتئاب استناداً إلى خوارزمية الوراثة الدوائية أسهم في تحسين الاستجابة العلاجية مقارنة بالعلاج التقليدي غير الموجَّه.

وقد أظهرت نتائج الدراسة أن المرضى الذين تلقّوا علاجهم وفق التحليل الجيني سجّلوا انخفاضاً أكبر في درجات مقياس QIDS-C16، مما يشير إلى تحسّن أوضح في الأعراض الاكتئابية.

كما بين الباحثون أن استخدام هذا النهج الوراثي يساعد في:

- اختيار الأدوية الأكثر ملاءمة من الناحية الجينية.
- تقليل احتمالية التجربة والخطأ في وصف مضادات الاكتئاب.
- تحسين معدلات الشفاء وتقليل الآثار الجانبية الناتجة عن الأدوية غير المناسبة.

وأكدوا أن نتائج الدراسة تدعم دمج اختبارات الوراثة الدوائية في الممارسة السريرية اليومية لعلاج الاكتئاب، لما لها من دور في تعزيز فعالية العلاج وتحسين جودة حياة المرضى.

وفي ختام بحثهم، أوصى الباحثون بإجراء دراسات مستقبلية أوسع لتأكيد الفوائد السريرية والاقتصادية لاستخدام الخوارزميات الوراثية في توجيه العلاج النفسي.

وعقب استعراض الأدبيات العلمية التي تشكل الإطار النظري للعلاج، ننتقل إلى عرض الحالات السريرية التي تُظهر تطبيق هذه المعطيات في الممارسة العلاجية.

---

## 14. الحالات السريرية وتحليل نتائجها:

### 1.14. الحالات المرجعية:

الحالة1: [37]

مريض ذكر يبلغ من العمر 54 عاماً، شُخّص بـاضطراب اكتئابي شديد مترافق مع أعراض ذهانية.

تم البدء بالعلاج باستخدام نورتريبتيلين (Nortriptyline)، أحد مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات (TCAs) ، بجرعة ابتدائية مقدارها 50 ملغ يومياً.

وبناءً على تقييم الاستجابة السريرية، تمت زيادة الجرعة تدريجياً إلى 100 ملغ ثم إلى 150 ملغ يومياً.

بعد رفع الجرعة، بدأ المريض يُظهر أعراضاً جانبية ملحوظة تمثلت في جفاف الفم، الإمساك، والدوار، وهي آثار تُعزى عادة إلى الارتفاع المفرط في تركيز الدواء في البلازما.

وبناءً عليه، تم قياس التركيز المصلي للنورتريبتيلين، حيث بلغ 470 ng/ml وهو مستوى يتجاوز الحد العلاجي الأمثل الموصى به (عادة بين 50–150 ng/ml).

نظراً لعدم تناسب الجرعة مع التركيز المصلي المرتفع، تم الاشتباه بوجود اختلافات وراثية في الجينات المسؤولة عن استقلاب الدواء، وخاصة جين CYP2D6، الذي يلعب الدور الأساسي في استقلاب النورتريبتيلين إلى ناتج نزع الميثيل الفعّال.

أُجري تحليل جيني لتحديد النمط الجيني لهذا الإنزيم، وأظهرت النتائج أن المريض يحمل الطفرة *5.

تُعرف هذه الطفرة بأنها تؤدي إلى انخفاض شديد في نشاط الإنزيم CYP2D6، ما يُصنّف المريض ضمن فئة المستقلبين البطيئين (PM)، مما يؤدي إلى بطء استقلاب النورتريبتيلين وتراكمه في الدورة الدموية، مما يفسر ارتفاع تركيز الدواء وظهور الأعراض الجانبية حتى عند جرعات علاجية تقليدية.

بناءً على هذه المعطيات، تم تعديل الخطة العلاجية من خلال خفض جرعة النورتريبتيلين تدريجياً إلى 100 ملغ يومياً، ثم إلى 50 ملغ يومياً، مع متابعة دقيقة للتأثيرات السريرية والمخبرية.

أدى خفض الجرعة إلى تحسن في تحمل الدواء وتراجع الأعراض الجانبية دون فقدان الفعالية العلاجية.

## الحالة 2: [38]

مريض ذكر يبلغ من العمر 49 عاماً، تم تشخيصه بـاضطراب اكتئابي شديد مترافق مع نوبات هلع متكرّرة.

كان المريض يتلقى علاجاً طويل الأمد باستخدام الباروكسيتين (Paroxetine)، أحد مثبطات إعادة امتصاص السيروتونين الانتقائية (SSRIs)، بجرعة مرتفعة نسبياً بلغت 60 ملغ يومياً، واستمر على هذه المعالجة لمدة تزيد عن ست سنوات مع استقرار نسبي في الأعراض المزاجية.

تاريخ المريض تضمن محاولة انتحار سابقة قام خلالها بتناول خمسين قرصاً من الباروكسيتين بعيار 20 ملغ (ما يعادل جرعة كلية مقدارها 1000 ملغ تقريباً).

عقب هذه الجرعة الزائدة، ظهرت على المريض أعراض تسمم شديدة شملت اضطراباً ذهنياً واضحاً، ارتباكاً شديداً، نوبات هلع حادة، تسرعاً في القلب، وارتفاعاً ملحوظاً في ضغط الدم.

استمرّت الأعراض السمية لفترة مطوّلة بلغت نحو شهر تقريباً رغم تلقيه العلاج الداعم، مما أثار الشك في وجود اضطراب في استقلاب الدواء.

بهدف تفسير شدة وطول فترة التسمم، تم إجراء تحليل جيني لتحديد النمط الجيني لإنزيم CYP2D6، وهو الإنزيم الأساسي المسؤول عن استقلاب الباروكسيتين.

أظهرت نتائج التحليل أن المريض يُصنّف ضمن فئة المستقلبين المتوسطين (IM)، ما يعني أن نشاط إنزيم CYP2D6 لديه منخفض جزئياً مقارنة بالأفراد ذوي النشاط الطبيعي.

إن انخفاض فعالية هذا الإنزيم يؤدي إلى تباطؤ عملية استقلاب الباروكسيتين وتراكمه في البلازما، خاصة في حالة الجرعة الزائدة، مما يفسر استمرار الأعراض السمية لفترة أطول من المتوقع.

بعد تأكيد النتيجة الجينية، تم إيقاف الباروكسيتين نهائياً، واعتمد العلاج على إجراءات داعمة فقط دون تدخل دوائي مباشر مضاد للتسمم.

لاحقاً، بدأت الأعراض السريرية بالتحسن التدريجي حتى زوالها الكامل.

## الحالة 3: [39]

المريضة أنثى تبلغ من العمر 59 عاماً، تم تشخيصها بـاضطراب الاكتئاب الشديد (MDD).

بدأت المعالجة الدوائية باستخدام سيتالوبرام (Citalopram)، أحد مثبطات إعادة امتصاص السيروتونين الانتقائية، بجرعة علاجية قياسية.

خلال الشهرين الأولين من العلاج، لوحظ تحسن أولي في الأعراض الاكتئابية، إلا أن فعاليّة الدواء تراجعت تدريجياً دون ظهور آثار جانبية ملحوظة.

نتيجة لانخفاض الاستجابة، تم تعديل الخطة الدوائية، حيث تم إيقاف السيتالوبرام تدريجياً واستبداله بنورتريبتيلين (Nortriptyline) بجرعة ابتدائية مقدارها 10 ملغ تُعطى ليلاً، باعتباره من مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات التي يمكن أن تُستخدم في حالات فشل العلاج بمثبطات إعادة الامتصاص الانتقائية.

نظراً لضعف الاستجابة السابقة للعلاج وعدم وضوح السبب، تم إجراء اختبار دوائي جيني لتقييم تأثير المتغيرات الجينية على استقلاب الأدوية النفسية واستجابة المريضة لها.

أظهرت نتائج التحليل أن دواء النورتريبتيلين صُنّف ضمن فئة "yellow/red" وفق نظام تصنيف التوافق الدوائي الجيني، مما يشير إلى وجود مخاطر محتملة في الاستقلاب أو انخفاض في الفعالية أو زيادة احتمال السمية، تبعاً للنمط الجيني الخاص بالمريضة.

بناءً على هذه النتائج، تم إيقاف النورتريبتيلين تجنباً لحدوث تأثيرات غير مرغوبة أو ضعف فعالية علاجية، وتمت إعادة توجيه الخطة العلاجية نحو العلاج النفسي المكثف (Intensive Psychotherapy) كخيار بديل، مع مراقبة الحالة المزاجية وتقييم الحاجة لاحقاً إلى تدخل دوائي متوافق جينياً.

## الحالة 4: [40]

المريض رجل في منتصف العمر، يعاني من اضطراب الاكتئاب الشديد (MDD) مترافق مع أمراض جسدية مزمنة متعددة، مما يجعل تدبير حالته معقداً ويستدعي مراقبة دقيقة للاستجابة الدوائية والآثار الجانبية.

تمت متابعة المريض في عيادة مجتمعية للصحة النفسية، حيث تلقّى عدة خطوط علاجية دوائية شملت مضادات اكتئاب مختلفة من فئات دوائية متعددة، إلا أن الاستجابة العلاجية كانت ضعيفة وغير مستقرة رغم الالتزام الجيد بالخطة العلاجية.

في آخر مرحلة علاجية، تم وصف فينلافاكسين (Venlafaxine)، وهو مثبط مزدوج لإعادة امتصاص السيروتونين والنورأدرينالين (SNRIs)، إلا أن الاستجابة السريرية بقيت محدودة، ولم يحقق المريض تحسناً ملحوظاً في المزاج أو الأداء الوظيفي.

بناءً على فشل عدة محاولات علاجية، تم إجراء تحليل دوائي جيني بهدف تقييم تأثير المتغيرات الوراثية على استقلاب الأدوية النفسية المستخدمة.

شمل التحليل جينَي CYP2D6 وCYP2C19، وهما من أهم الإنزيمات المسؤولة عن استقلاب مضادات الاكتئاب.

أظهرت النتائج وجود طفرات جينية بهذين الجينين لدى المريض، مما أدى إلى تباطؤ في عملية الاستقلاب وبالتالي تراكم الدواء أو تحوله غير الكافي إلى المُستقلب الفعّال.

هذا الاضطراب في الحركية الدوائية يُفسّر ضعف الاستجابة العلاجية واستمرار الأعراض الاكتئابية.

بناءً على نتائج التحليل الجيني، تم تعديل الخطة العلاجية واستبدال الفينلافاكسين بسيرترالين (Sertraline) ، وهو مثبط لإعادة امتصاص السيروتونين (SSRIs)، الذي يُستقلب جزئياً فقط عبر إنزيم CYP2C19 ويُعد أقل تأثراً بالمتغيرات في CYP2D6، مما يجعله خياراً مناسباً في مثل هذه الحالات.

كما تم تكثيف العلاج الداعم النفسي والاجتماعي لتحسين الاستجابة الشاملة للعلاج.

## الحالة 5: [41]

مريضة أنثى تبلغ من العمر 60 عاماً، تم تشخيصها باضطراب الاكتئاب الشديد (MDD).

أظهرت المريضة فشلاً علاجياً متكرراً رغم استخدام عدة خطوط علاجية دوائية من فئات مختلفة من مضادات الاكتئاب، مع التزام جيد بالخطة العلاجية وعدم وجود موانع دوائية أو تداخلات دوائية معروفة.

تمت تجربة عدة أدوية بشكل متتابع وفق البروتوكولات العلاجية المعتمدة، حيث بدأت العلاج ببباروكسيتين (Paroxetine)، وهو مثبط لإعادة امتصاص السيروتونين (SSRIs)، بجرعة ابتدائية 20 ملغ/يوم تمت زيادتها إلى 40 ملغ/يوم واستمرت على العلاج لمدة 24 أسبوعاً دون استجابة ملحوظة.

بعد ذلك، تم التحول إلى فينلافاكسين (Venlafaxine)، وهو مثبط مزدوج لإعادة امتصاص السيروتونين والنورأدرينالين (SNRIs)، بجرعة وصلت إلى 225 ملغ/يوم، تلاه استخدام كلوميبرامين (Clomioramine)، أحد مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات (TCAs)، بجرعات تصاعدية حتى 375 ملغ/يوم، إلا أن جميع هذه العلاجات فشلت في تحقيق تحسّن سريري ملموس.

نظراً لتكرار الفشل العلاجي، أُجري تحليل دوائي جيني لتحديد الأسباب المحتملة وراء ضعف الاستجابة.

أظهرت نتائج التحليل أن المريضة تصنف ضمن فئة المستقلبين السريعين جداً (UM)، سببها طفرة (1×2N) للجين CYP2D6 تؤدي إلى تضاعف نسخ الجين وزيادة فعالية الإنزيم بشكل مفرط.

مما يؤدي إلى تسارع استقلاب الأدوية التي تعتمد عليه بشكل رئيسي، بما في ذلك الباروكسيتين، الفينلافاكسين، والكلوميبرامين.

مما ينتج عنه انخفاض كبير في التركيز المصلي للدواء ومستقلباته الفعّالة، وبالتالي انخفاض فعاليته العلاجية بشكل واضح رغم الالتزام بالجرعات المعيارية أو حتى المرتفعة.

بناءً على النتائج الجينية، تتم الاعتماد المعالجة النفسية المكثفة والعلاج الكهربائي (ECT).

## الحالة 6: [42]

مريضة أنثى تبلغ من العمر 76 عاماً، لديها تاريخ مرضي مع الاكتئاب المزمن.

كانت تتلقى علاجاً منتظماً باستخدام أميتريبتيلين (Amitriptyline)، وهو أحد مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات (TCAs) التي تُستقلب بشكل أساسي عبر إنزيم CYP2D6.

أُدخلت المريضة إلى المستشفى بحالة غيبوبة عميقة بعد تناول جرعة زائدة من الأميتريبتيلين، تسببت في تسمم دوائي شديد .

استمرت حالة الغيبوبة عدة أيام متواصلة، وترافقت مع اضطرابات في الوظائف الحيوية وتأخر في استعادة الوعي مقارنة بما هو متوقع سريرياً في حالات التسمم المشابهة.

بهدف تفسير المدة المطوّلة للأعراض السمية، تم إجراء تحليل دوائي جيني لتقييم النمط الجيني للإنزيم CYP2D6 المسؤول عن استقلاب الأميتريبتيلين إلى مستقبله النشط نورتريبتيلين.

أظهرت النتائج أن المريضة تحمل الطفرة *4 في جين CYP2D6، مما يجعلها مستقلبة بطيئة (PM)، بالتالي تباطؤ كبير في استقلاب الأميتريبتيلين وتراكمه في الجسم، وارتفاع تركيز الدواء ومستقلباته السامة في الدم.

هذا الخلل في الاستقلاب كان العامل الرئيسي في إطالة فترة الغيبوبة واستمرار التأثيرات السمية لفترة أطول من المعتاد.

استنادًا إلى هذه النتائج، تم إيقاف الأميتريبتيلين نهائياً بعد تعافي المريضة، وتم اختيار دواء بديل أقل اعتماداً على CYP2D6 لتقليل خطر التسمم المتكرر وتحقيق توازن أفضل بين الفعالية والسلامة.

## الحالة 7: [43]

المريض رجل يبلغ من العمر 50 عاماً، تم تشخيصه بـاضطراب الاكتئاب الشديد (MDD).

بدأ العلاج باستخدام فينلافاكسين (Venlafaxine)، وهو مثبط مزدوج لإعادة امتصاص السيروتونين والنورأدرينالين (SNRI)، ولم يُظهر تحسناً سريرياً كافياً بعد فترة كافية من العلاج، ثم تم التحول إلى فلوكستين (Fluoxetine)، أحد مثبطات استرداد السيروتونين الانتقائية (SSRIs)، حيث بقيت مستويات الدواء في الدم ضمن النطاق العلاجي الموصى به، إلا أن الاستجابة السريرية ظلت محدودة ولم يتم تحقيق تحسن ملحوظ في الأعراض الاكتئابية.

بهدف تفسير ضعف الاستجابة الدوائية، أُجري تحليل وراثي لتقييم المتغيرات الجينية المؤثرة على وظيفة ناقل السيروتونين.

أظهرت النتائج أن المريض يحمل متغير S في الموقع الجيني 5-HTTLPR، والذي يُعرف بأنه يؤدي إلى انخفاض تعبير ناقل السيروتونين في المشبك العصبي.

هذا النمط الجيني يرتبط بشكل موثوق مع تقليل فعالية مثبطات استرداد السيروتونين الانتقائية (SSRIs) مثل فلوكستين، مما يُفسر عدم الاستجابة السريرية على الرغم من توفر مستويات دوائية مناسبة في الدم.

استناداً إلى هذه المعلومات، تم تعديل الخطة العلاجية واختيار دواء بديل من فئة مثبطات مونو أمين أوكسيديز (MAOIs)، وهو فينيلزين (Phenelzine)، بناءً على توافقه مع النمط الجيني للمريض وخصائصه الدوائية المختلفة، بهدف تحسين الاستجابة العلاجية وتقليل خطر الفشل الدوائي المتكرر.

## الحالة 8: [44]

المريضة أنثى تبلغ من العمر 29 عاماً، تم تشخيصها باضطراب اكتئابي مترافق مع اضطراب قلق.

بدأت المريضة العلاج بفلوكستين (Fluoxetine)، أحد مثبطات استرداد السيروتونين الانتقائية (SSRIs)، بجرعة ابتدائية 20 ملغ / يوم لمدة سبعة أسابيع، ثم تمت زيادة الجرعة إلى 40 ملغ / يوم لمدة ثلاثة أسابيع نظراً لاستمرار الأعراض.

خلال فترة الجرعة المرتفعة، ظهرت على المريضة أعراض سمّية مميزة لمتلازمة السيروتونين، شملت التعرق المفرط، الارتعاش، الاحمرار، واضطراب ذهني واضح، مما استدعى تقييماً دقيقاً لتحديد السبب المحتمل لتراكم الدواء في الجسم.

تم إجراء تحليل دوائي جيني لتقييم تأثير المتغيرات الجينية على استقلاب الأدوية النفسية.

أظهرت النتائج أن المريضة تحمل طفرتين في جينَي CYP2D6 وCYP2C19، مما يصنفها ضمن فئة المستقلبين الضعفاء (PM) لكل من هذين الإنزيمين.

يؤدي هذا النمط إلى بطء استقلاب الفلوكستين ومستقلباته الفعّالة، وبالتالي تراكم الدواء في البلازما وحدوث سمّية دوائية واضحة حتى عند الالتزام بالجرعات العلاجية القياسية.

بناءً على هذه النتائج، تم إيقاف الفلوكستين واختيار دواء بديل يعتمد على مسار استقلاب مختلف، وهو دوكسابين (Doxepin)، وهو أحد مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات (TCAs)، مع مراقبة دقيقة لمستويات الدواء في الدم وتتبع الأعراض السريرية لضمان السلامة وتحقيق استجابة علاجية فعّالة.

## الحالة 9: [45]

المريض في منتصف العمر، يعاني من اضطراب اكتئابي شديد (MDD) مترافق مع اضطرابات نوم ملحوظة، مما أثر على نوعية حياته اليومية.

تم وصف ميرتازابين (Mirtazapine)، وهو أحد مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات (TCAs)، بجرعة ابتدائية 15 ملغ ليلاً، لكن اضطرابات النوم لم تتحسن بشكل واضح.

لذا، أُجري تحليل جيني لتقييم تأثير الطفرات الوراثية على فعالية الدواء.

أظهرت النتائج وجود طفرة G/A 1438– في الموقع rs6311 من جين 5HTR2A، وهو التغيير الوراثي المرتبط بانخفاض تأثير الميرتازابين على المستقبلات السيروتونينية، مما يفسر الاستجابة الأولية المحدودة للدواء.

استناداً إلى هذه النتائج، تم رفع جرعة الميرتازابين إلى 30 ملغ ليلاً، مع إضافة علاج مساعد قصير المدى لتحسين النوم وضمان استجابة علاجية أفضل للأعراض المزاجية والنومية، مع متابعة دقيقة للتأثيرات الجانبية المحتملة.

## الحالة 10: [26]

المريض ذكر عمره 45 عاماً، يعاني من اضطراب اكتئابي شديد (MDD) مترافق مع قلق ملحوظ وصعوبات في التركيز، مما أثّر سلباً على أدائه الوظيفي ونوعية حياته اليومية.

تم وصف سيتالوبرام (Citalopram)، وهو أحد مثبطات استرداد السيروتونين الانتقائية (SSRIs)، بجرعة ابتدائية 20 ملغ يومياً، لكن التحسن المزاجي كان محدوداً، وبدأ المريض يعاني من أعراض جانبية مثل الغثيان، الأرق، وزيادة التوتر.

بناءً على الاستجابة السريرية غير الكافية، أُجري تحليل جيني لتقييم تأثير العوامل الوراثية على استقلاب الدواء وفعاليته.

أظهرت النتائج أن المريض يحمل نمط Poor Metabolizer (PM) حسب إنزيم CYP2C19، وهو الإنزيم الأساسي المسؤول عن استقلاب السيتالوبرام، مما يؤدي إلى ارتفاع تركيز الدواء في الدم رغم الجرعة المنخفضة، وبالتالي يفسّر ظهور الأعراض الجانبية وضعف التحسن العلاجي.

استناداً إلى هذه النتائج، تم إيقاف السيتالوبرام تدريجياً واستبداله بسيرترالين (Sertraline)، وهو دواء يعتمد بدرجة أقل على CYP2C19 في الاستقلاب، مع متابعة دقيقة للتحسن السريري وتقليل الآثار الجانبية.

يبيّن الجدول 9 اختصاراً للحالات المرجعية، وخطوط العلاج الدوائي لها:

**جدول 9 " الحالات المرجعية "**

| | **الخط العلاجي الأولي** | **سبب تغيير العلاج الأولي** | **نتيجة التحليل الجيني** | **الخط العلاجي الثانوي** | **النتيجة** |
|---|---|---|---|---|---|
| الحالة 1 | نورتربتيلين TCAs (50 ملغ) ثم تمت زيادة الجرعة تدريجياً حتى (150 ملغ) | أثار جانبية ملحوظة للنورتربتيلين (جفاف الفم، الإمساك، الدوار) | المريض PM بسبب طفرة في جين CYP2D6 | تم خفض جرعة النورتربتيلين تدريجياً إلى (50 ملغ) | تراجعت الأعراض الجانبية دون فقدان الفعالية العلاجية |
| الحالة 2 | باروكسيتين SSRIs (60 ملغ) وسُجّلت حالة تسمم بالباروكسيتين (100 ملغ) | ظهور أعراض شديدة للتسمم بالباروكسيتين (ارتباك شديد، نوبات هلع، تسرع قلب، ارتفاع بضغط الدم) | المريض IM بسبب طفرة في جين CYP2D6 | إيقاف الباروكسيتين بشكل نهائي والاعتماد على إجراءات داعمة فقط دون تدخل دوائي مباشر | بدأت أعراض التسمم بالتحسن التدريجي حتى زوالها بالكامل |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| الحالة 3 | سيتالوبرام SSRIs (20 ملغ) ثم أستبدل بنورتريبتيلين TCAs (10 ملغ) لانخفاض الاستجابة | ضعف الاستجابة رغم تغيير الخطة العلاجية | النورتريبتيلين صُنف ضمن فئة Red/Yellow تبعاً للنمط الجيني للمريضة | إيقاف النورتريبتيلين واعتماد العلاج النفسي المكثف | تحسنت حالة المريضة بشكل ملحوظ |
| الحالة 4 | فينلافاكسين SNRIs | الاستجابة السريرية محدودة | المريض PM نتيجة لطفرات في الجينات CYP2C19 و CYP2D6 | استبدال الفينلافاكسين بالسيرترالين SSRIs مع تكثيف العلاج النفسي والاجتماعي | تحسنت الاستجابة للعلاج بشكل كبير |
| الحالة 5 | تمت تجربة عدة خطوط علاجية 1) باروكسيتين SSRIs (40 ملغ) 2) فينلافاكسين SNRIs (225 ملغ) 3) كلومبيرامين TCAs (375 ملغ) | فشل علاجي متكرر رغم استخدام خطوط من مختلف الفئات الدوائية | المريضة UM بسبب طفرة في جين CYP2D6 | تم الاعتماد على المعالجة النفسية المكثفة والعلاج الكهربائي | لوحظ تحسن نسبي بالأعراض الاكتئابية |
| الحالة 6 | أميتريبتيلين TCAs وسُجّلت حالة تسمم بجرعة زائدة من الأميتريبتيلين | غيبوبة لأيام متواصلة بسبب التسمم | المريضة PM بسبب طفرة في جين CYP2D6 | إيقاف الأميتريبتيلين بشكل نهائي واعتماد دواء أقل اعتماداً على جين CYP2D6 | بدأت أعراض التسمم بالتحسن التدريجي حتى زوالها بالكامل وحُققت استجابة للأعراض الاكتئابية |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| الحالة 7 | خضع لعدة خطوط علاجية 1) فينلافاكسين SNRIs 2) فلوكستين SSRIs | لم يتحقق تحسن ملحوظ في الأعراض الاكتئابية | المريض يحمل متغير S في الجين 5-HTTLPR | وصف له فينيليزين MAOIs | تحسن ملحوظ بالأعراض الاكتئابية |
| الحالة 8 | فلوكسيتين SSRIs (40 ملغ) | ظهور أعراض كتلازمة السيروتونين (تعرق مفرط، ارتعاش، اضطراب ذهني واضح) | المريضة PM نتيجة لطفرات في الجينات CYP2C19 و CYP2D6 | إيقاف الفلوكسيتين بشكل نهائي واعتماد الدوكسيبين TCAs | تحسن نسبي بالأعراض الاكتئابية |
| الحالة 9 | ميرتازابين TCAs (15 ملغ) | عدم تحسن أعراض الاكتئاب المتعلقة باضطرابات النوم | وجود طفرة في الجين 5HTR2A | رفع جرعة الميرتازابين (30 ملغ) وإضافة علاج مساعد لاضطرابات النوم | لوحظ ازدياد بعدد ساعات النوم مع السيطرة على الأعراض الاكتئابية |
| الحالة 10 | سيتالوبرام SSRIs (20 ملغ) | استجابة قليلة و ظهور أعراض جانبية (غثيان، أرق، توتر) | المريض PM نتيجة لطفرة في الجين CYP2C19 | إيقاف السيتالوبرام بشكل تدريجياً واستبداله بالسيرترالين | تحسن كبير بالأعراض الاكتئابية |

## 2.14. الحالات المحلية:

قمنا بزيارة بعض العيادات النفسية في دمشق، وتم جمع مجموعة من الحالات لمرضى مصابين بالاكتئاب الشديد، والذين اضطروا إلى تغيير العلاج الدوائي الأولي إما بسبب عدم الاستجابة الكافية للعلاج (حالات الاكتئاب المقاوم) أو نتيجة ظهور آثار جانبية غير مرغوبة من الدواء.

يبيّن الجدول 10 حالات الاكتئاب الشديد المحلية، وخطوط العلاج الدوائي لها:

**جدول 10 " الحالات المحلية "**

| | وصف الحالة المرضية | الخط العلاجي الأولي | سبب تغيير العلاج الأولي | الخط العلاجي الثانوي | النتيجة |
|---|---|---|---|---|---|
| الحالة 1 | أنثى 68 عاماً راجعت عدّة أطباء دون أن تجد استجابة | سيرترالين SSRIs بالجرعة القصوى (200 ملغ) | لم تستجب المريضة لأيٍ من SSRIsأدوية فئة | مشاركة دوائية بين الفئات الثلاثة SSRIs SNRIs TCAs | تحسن ملحوظ بالأعراض الاكتئابية |
| الحالة 2 | ذكر 45 عام | سيرترالين SSRIs (100 ملغ) | بعد 4 أسابيع من العلاج لم يُلاحظ أي استجابة | تم إيقاف السيرترالين وإعطاؤه SNRI فينلافاكسين (75 ملغ) | بعد أسبوعين لوحظ تحسن جزئي بالأعراض |
| الحالة 3 | أنثى 55 عام تعاني من الاكتئاب منذ 7 سنوات | اسكيتالوبرام SSRIs (10 ملغ) | بعد 8 أسابيع من العلاج لم يُلاحظ أي استجابة | وصف لها مشاركة دوائية من المجموعات ال3 | الاستجابة كانت قليلة جداً |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| الحالة 4 | ذكر 25 عام | سيرترالين SSRIs (100 ملغ) | بعد أسبوعين راجع المريض طبيبه بقصة أرق وانخفاض بعدد ساعات النوم | تم إيقاف السيرترالين وإعطاؤه ميرتازابين (Mirtazapine) 30 ملغ، وهو من فئة مضادّات السيروتونين والنورأدرينالين عبر التحفيز المركزي | لوحظ بعد أسبوعين تحسن الأرق وازدياد عدد ساعات النوم مع السيطرة الجزئية على الأعراض الاكتئابية |
| الحالة 5 | ذكر 39 عام يعاني من الاكتئاب لأكثر من 9 أشهر | باروكسيتين SSRIs (50 ملغ) | بعد 8 أسابيع من العلاج لم يُلاحظ أي استجابة | وصف له مشاركة دوائية بين ال SSRIs وSNRIs | تحسن ملحوظ بالأعراض الاكتئابية |
| الحالة 6 | ذكر 30 عام | باروكسيتين SSRI (20 ملغ) | بعد أسبوع راجع المريض طبيبه بقصة اعتلال وظيفة جنسية | تم إيقاف الباروكسيتين وإعطاؤه بوبروبيون (Bupropion) 200 ملغ، وهو من فئة مثبطات إعادة امتصاص النورأدرينالين والدوبامين | تمت السيطرة على أعراض الاكتئاب مع تلافي الأعراض الجانبية |
| الحالة 7 | ذكر 40 عام تم تشخيصه بالاكتئاب منذ سنة دون علاج | اسكيتالوبرام SSRIs (10 ملغ) | بعد 8 أسابيع من العلاج لم يُلاحظ أي استجابة | وصف له مشاركة دوائية من المجموعات ال3 | تحسن ملحوظ بالأعراض الاكتئابية |
| الحالة 8 | ذكر 40 عام | وصف له SSRI اسكيتالوبرام 10 ملغ | بعد 4 أسابيع كانت الاستجابة غير كافية | تم إيقاف الاسكيتالوبرام وإعطاؤه سيرترالين 100 ملغ | بعد أسبوعين لوحظ تحسن كبير في الأعراض |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | ثم رفعت الجرعة إلى 20 ملغ | | | |
| الحالة 9 | أنثى 55 عام | باروكسيتين SSRIs (50 ملغ) | استمرت الأعراض رغم الاستمرار بالعلاج ل6 أسابيع | تم استبداله بالفينلافاكسين SNRIs بالجرعة القصوى (300 ملغ) | لوحظ تحسن جزئي بالأعراض |
| الحالة 10 | أنثى 25 عام | سيرترالين SSRIs (100 ملغ) | بعد أسبوعين راجعت المريضة طبيبها بقصة أعراض هضمية شديدة من إسهال وإقياء | تم إيقاف السيرترالين وإعطاؤها SSRI اسكيتالوبرام 20 ملغ | بعد أسبوعين، تراجعت الأعراض الهضمية وتمت السيطرة على الأعراض الاكتئابية بشكل جزئي |

## 3.14. الإحصائية:

يهدف هذا الجزء من الدراسة إلى مقارنة النتائج العلاجية بين المجموعتين:

الأولى: المجموعة الغير موجهة (الحالات المحلية): مجموعة لم تخضع لأي تحليل جيني واعتمدت على التغيير التقليدي للأدوية.

الثانية: المجموعة الموجهة (الحالات المرجعية): خضعت لتحليل جيني موجَّه قبل تعديل الخطة العلاجية.

تم تحليل البيانات الوصفية لكلتا المجموعتين من حيث الدواء الأولي وفئته الدوائية، سبب تعديل العلاج، وأخيراً، نسبة الاستجابة بعد الخط العلاجي الثاني.

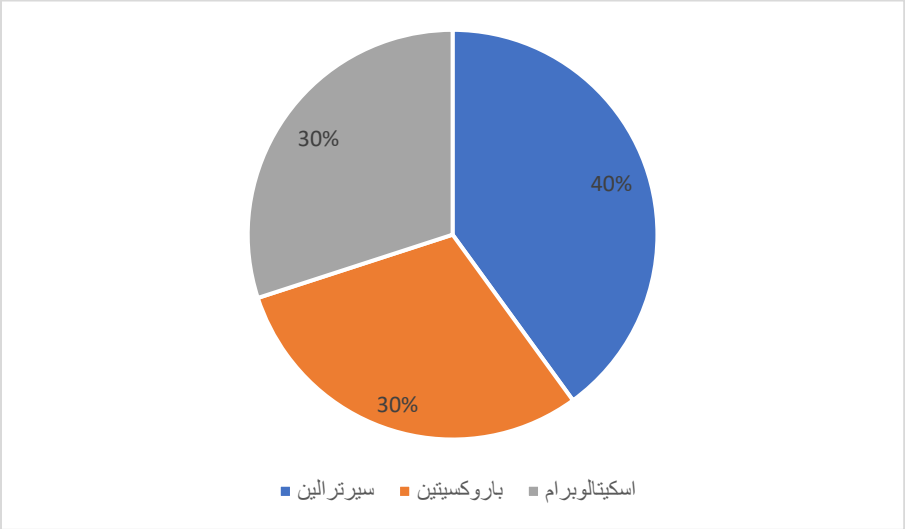
" ملاحظة: إن حجم العيّنة صغير (10 لكل مجموعة)، لذلك التعميم ليس دقيقاً تماماً وبالتالي يجب إجراء اختبارات إحصائية مناسبة على عينات أكبر "

**- الخط العلاجي الدوائي الأولي:**

**المجموعة الغير موجهة:**

جميع الحالات بدأت العلاج بفئة SSRIs:

40% سيرترالين 30% باروكسيتين 30% اسكيتالوبرام




**الشكل 16 " الخط العلاجي الدوائي الأولي للمجموعة الغير موجهة "**

**المجموعة الموجهة:**

40% من الحالات بدأت العلاج بفئة TCAs:

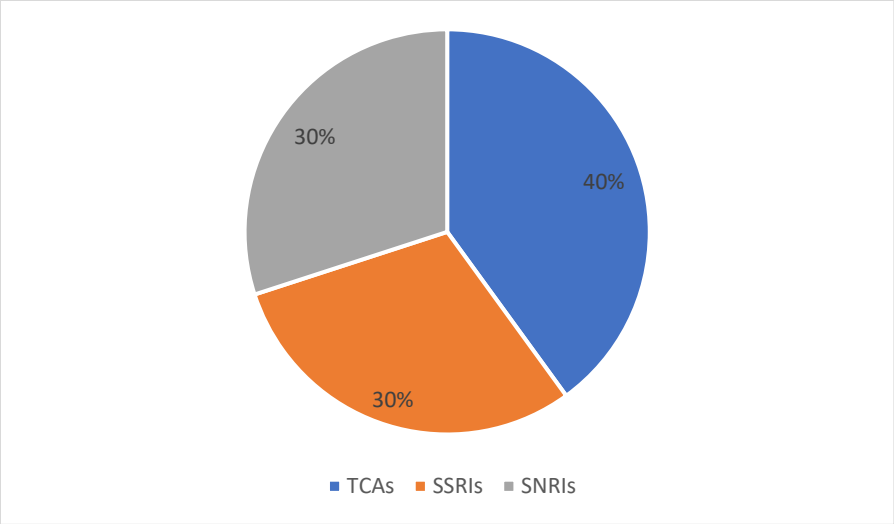
20% نورتريبتيلين 10% اميتربتيلين 10% ميرتازابين

30% من الحالات بدأت العلاج بفئة SSRIs:

20% باروكسيتين 10% سيتالوبرام

30% من الحالات بدأت العلاج بفئة SNRIs:

20% فينلافاكسين 10% فلوكسيتين




**الشكل 17 " الخط العلاجي الدوائي الأولي للمجموعة الموجهة "**

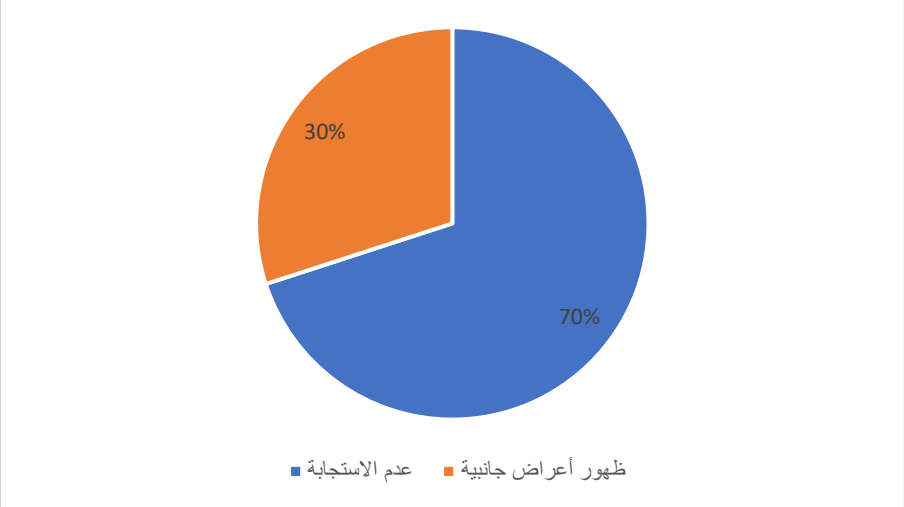
**- سبب تغيير الخط الأولي:**

**المجموعة الغير موجهة:**

70% بسبب عدم الاستجابة.

30% بسبب ظهور أعراض جانبية:

20% سببها السيرترالين 10% الباروكسيتين




**الشكل 18 " سبب تغيير الخط الأولي للمجموعة الغير موجهة "**

**المجموعة الموجهة:**

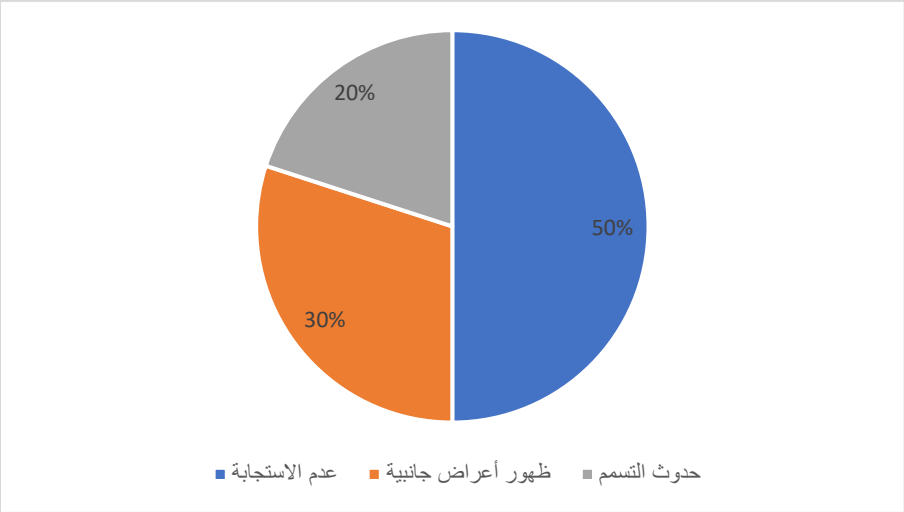
50% بسبب عدم الاستجابة.

30% بسبب الأعراض الجانبية:

10% سببها النورتريبتيلين  10% سيتالوبرام  10% فلوكسيتين

20% بسبب حدوث التسمم:

20% اميتربتيلين  10% باروكسيتين




**الشكل 19 " سبب تغيير الخط الأولي للمجموعة الموجهة "**

**- الخط العلاجي الثانوي:**

**المجموعة الغير موجهة:**

60% من الحالات اعتمدت على استبدال الدواء:

20% تم استبداله بفئة SSRIs (10% سيرترالين و10% اسكيتالوبرام)

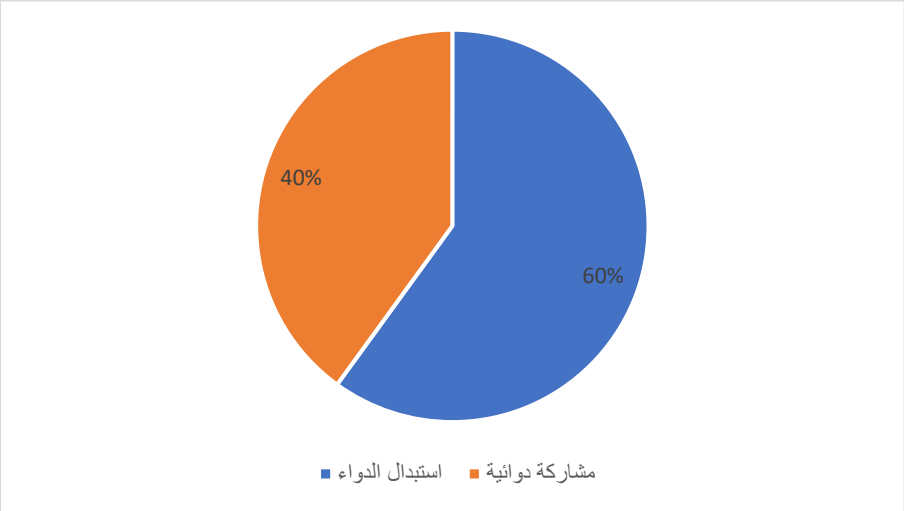
20% تم استبداله بفئة SNRIs (تحديداً الفينلافاكسين)

20% تم استبداله بأدوية من فئات أخرى

40% من الحالات اعتمدت على المشاركة الدوائية:

30% مشاركة للفئات الثلاثة (SSRIs، SNRIs، TCAs)

20% مشاركة للفئتان (SSRIs، SNRIs)




**الشكل 20 " خط العلاج الثانوي للمجموعة الغير موجهة "**

**المجموعة الموجهة:**

50% من الحالات اعتمدت على استبدال الدواء:

30% تم استبدالها بفئة SSRIs (تحديداً سيرترالين)

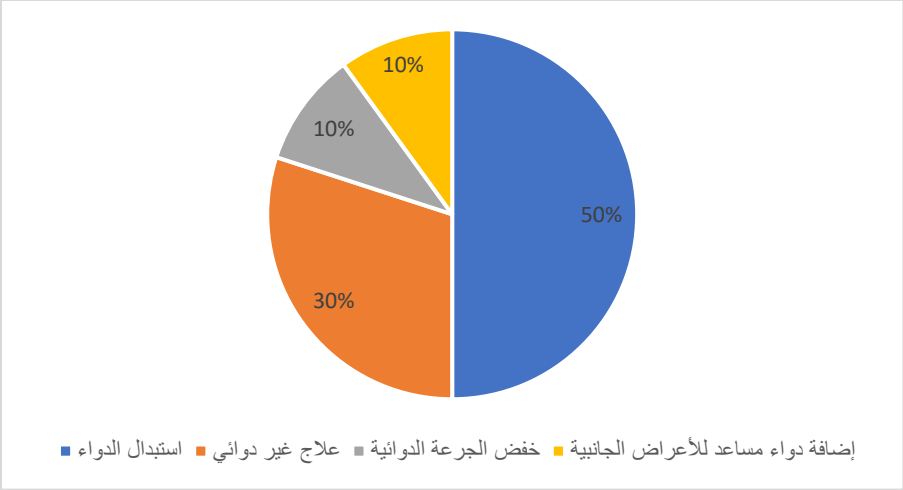
10% تم استبداله بفئة MAOs (تحديداً الفينليزين)

10% تم استبداله بفئة TCAs (تحديداً الدوكسيبين)

30% من الحالات اعتمدت على العلاج الغير دوائي: (علاج نفسي مكثف، علاج كهربائي..)

10% من الحالات اعتمدت على خفض الجرعة الدوائية

10% من الحالات اعتمدت على إضافة دواء مساعد للأعراض الجانبية




**الشكل 21 " خط العلاج الثانوي للمجموعة الموجهة "**

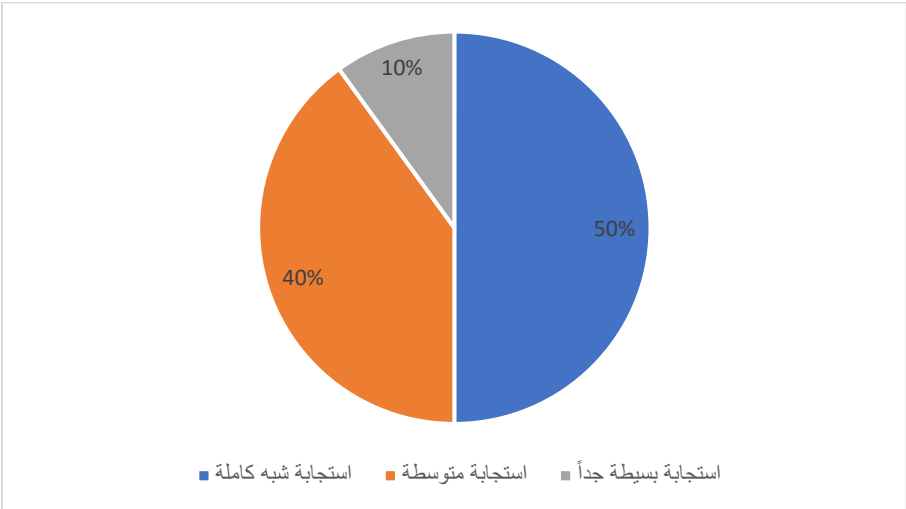
**- نسبة تحقيق الاستجابة بعد تغيير الخط العلاجي:**

**المجموعة الغير موجهة:**

50% من الحالات استجابوا استجابة شبه كاملة

40% من الحالات حققوا استجابة متوسطة

10% من الحالات فقط حققت استجابة بسيطة جداً

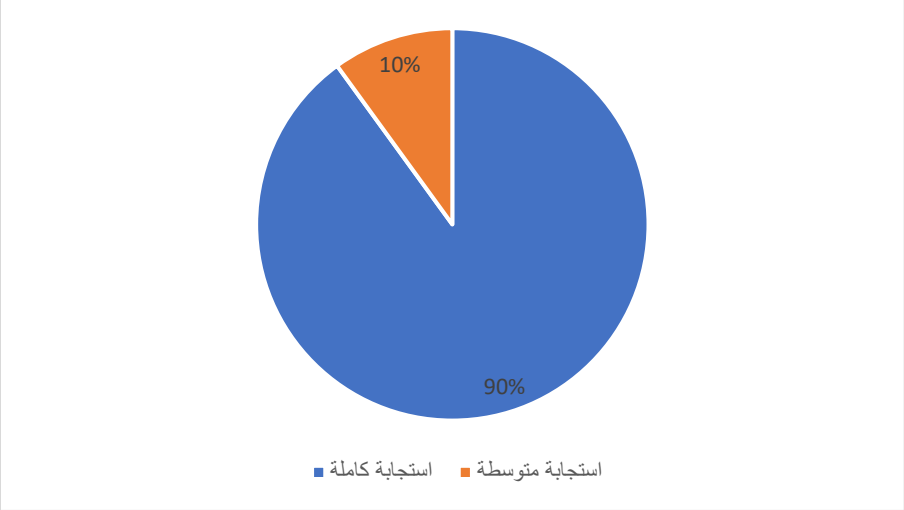



**الشكل 22 " نسبة استجابة المجموعة الغير موجهة "**

**المجموعة الموجهة:**

90% من الحالات حققوا استجابة كاملة

10% فقط من الحالات حققوا استجابة متوسطة




**الشكل 23 " نسبة استجابة المجموعة الموجهة "**

**- تفسير النتائج:**

تشير نتائج هذه الدراسة إلى وجود تأثير واضح وملحوظ للتوجيه الجيني في تحسين فعالية العلاج الدوائي لدى مرضى الاكتئاب الشديد.

ففي المجموعة التي خضعت لتحليل جيني، لوحظ أن التعديلات العلاجية المبنية على النتائج الجينية أدّت إلى استجابة شبه كاملة بلغت 90% بعد تطبيق الخط العلاجي الثاني.

ويمكن تفسير ذلك بأن القرارات العلاجية كانت أكثر دقة ومرتكزة على المعرفة المسبقة بالسمات الوراثية المسؤولة عن استقلاب الدواء، مما أتاح تحديد الجرعات المثلى أو اختيار البدائل الدوائية المناسبة منذ البداية.

كما كانت الاستراتيجيات العلاجية في هذه المجموعة منوّعة ومبنية على التوافق بين الدواء وجينات المريض، حيث شملت:

- خفض الجرعات المفرطة لدى المرضى من النمط الاستقلابي البطيء (Poor Metabolizers) مما سمح بالحفاظ على الفعالية وتقليل السميّة.

- استبدال الأدوية عالية الاعتماد على إنزيم CYP2D6 أو CYP2C19 بأدوية أقل حساسية للتنوع الجيني، الأمر الذي ساعد في تجنّب تراكم الدواء وحدوث أعراض جانبية خطيرة.

- اللجوء إلى علاجات غير دوائية مثل العلاج النفسي المكثف أو العلاج الكهربائي (ECT) عندما يكون النمط الجيني غير ملائم للعلاجات الدوائية التقليدية، مما يؤكد دور الطب الشخصي في توجيه العلاج نحو خيارات بديلة فعّالة.

- تجنّب إعادة تجربة الأدوية نفسها أو التنقّل العشوائي بين مجموعات دوائية مشابهة كما يحدث عادة في الخوارزميات التقليدية، وهو أمر غالباً ما يطيل مسار العلاج ويؤخر الوصول إلى الاستجابة.

هذه النتائج تدعم بقوة دور الطب الموجَّه جينياً في تحسين الاستجابة وتقليل السميّة، إذ يتيح التعرف على الطفرات المؤثرة في إنزيمات الاستقلاب الرئيسية (خصوصاً CYP2D6 و CYP2C19) اتخاذ قرارات علاجية مبكرة وصحيحة، وبالتالي رفع فرص السيطرة على الاكتئاب في وقت أقصر وبأمان أعلى.

في المقابل، أظهرت المجموعة التي لم تخضع لأي تحليل جيني نمطاً علاجياً أكثر تقليدية، اعتمد بشكل كبير على التجربة والخطأ وعلى الإضافة أو التبديل بين الفئات الدوائية دون معرفة مسبقة بخلفيات المريض الجينية.

وقد أدى ذلك إلى نتائج متباينة، حيث حققت فقط 50% استجابة كاملة، بينما سجّلت 40% تحسناً جزئياً و 10% فقط تحسناً بسيطاً.

هذا التباين يعكس عدم القدرة على التنبؤ باستقلاب الأدوية لدى المرضى، مما قد يطيل فترة العلاج، ويزيد احتمال تعرّض المرضى لآثار جانبية غير ضرورية.

أما بالنسبة للأدوية المسببة للمشاكل، فقد ظهر بشكل واضح أن أكثر الأحداث السميّة أو الجانبية كانت مرتبطة بفئة مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات TCAs مثل الأميتريبتيلين والنورتريبتيلين، وكذلك بعض أدوية SSRIs مثل الباروكسيتين والفلوكسيتين.

وكانت النسبة الأكبر من الحالات سببها طفرات جينية في إنزيم CYP2D6 التي أدت إلى بطء في استقلاب هذه الأدوية، مما سبب تراكمها في الدم وارتفاع نسب السميّة، ويؤكد ذلك أن تجاهل الخلفية الجينية قد يؤدي إلى إعطاء جرعات غير مناسبة للمريض، حتى وإن كانت مطابقة للبروتوكولات العلاجية العامة.

كما توضح هذه النتائج أن دمج التحليل الجيني في المرحلة الأولى من العلاج قد يساعد على تقليل عدد التجارب الدوائية الفاشلة، وتقصير الزمن اللازم للوصول إلى خط علاجي فعّال، وتحسين جودة حياة المريض من خلال تجنب الأعراض الجانبية غير الضرورية.

بالمحصلة، تُبرز الدراسة أهمية التوظيف المبكر للبيانات الجينية في توجيه القرار العلاجي، وتدعم الانتقال من النمط التقليدي التجريبي إلى نمط علاجي شخصي أكثر دقة وأماناً وفعالية في إدارة حالات الاكتئاب الشديد.

---

## 15. مستقبل التحليل الجيني في علاج الاكتئاب: [10]

إن مستقبل علاج الاكتئاب يتجه نحو نموذج علاجي أكثر دقة وشخصنة، يعتمد على قراءة كاملة للبصمة الجينية للفرد.

فمع التطور المتسارع في تقنيات التسلسل الجيني والانخفاض المستمر في كلفة التحليل، سيصبح تقييم الجينات المؤثرة على استقلاب الأدوية خطوة روتينية تُجرى قبل البدء بأي علاج نفسي.

ولن يقتصر هذا التقدم على جينات CYP450 فحسب، بل سيمتد ليشمل شبكة واسعة من الجينات المرتبطة بالديناميكا الدوائية، إضافةً إلى الجينات المنظمة لاستجابات الدماغ والمستقبلات العصبية.

كما من المتوقع أن تتطور الخوارزميات الدوائية-الجينية بحيث تُقدّم توصيات مباشرة للطبيب عبر منصات إلكترونية تتكامل مع السجلات الطبية، مما يُسهّل اتخاذ القرار العلاجي.

وستُسهم هذه التوجهات في تخفيض معدلات الانتكاس، وتقليل الحاجة لتبديل الأدوية، وتحسين التزام المرضى بالعلاج نتيجة تقليل الآثار الجانبية.

ومع توسع الأبحاث، قد يؤدي التحليل الجيني إلى ابتكار أدوية جديدة تُصمّم خصيصاً لاستهداف أنماط جينية محددة، مما يضع حجر الأساس لعصر جديد من العلاجات النفسية الدقيقة.

---

## الخاتمة

يُظهر اضطراب الاكتئاب الشديد أنّه ليس مجرد حالة نفسية منعزلة، بل اضطراب معقّد يتداخل فيه البُعد البيولوجي مع النفسي والاجتماعي ضمن شبكة متشابكة من العوامل التي تُحدّد شدة المرض واستجابته للعلاج.

وقد بيّنت الأدلة الحديثة أنّ التباين الفردي في استجابة المرضى للعلاج الدوائي لا يمكن تفسيره فقط من خلال شدة الأعراض أو نوع الدواء، بل يرتبط بشكل وثيق بالاختلافات الجينية التي تتحكم بمسار استقلاب الأدوية وفعالية تأثيرها داخل الجسم.

هذا الوعي العلمي قاد إلى بروز مقاربة علاجية أكثر دقة، تُعرف بالطب الشخصي والصيدلة الجينية، والتي تسعى إلى مواءمة العلاج مع الخصائص الفريدة لكل مريض بدلاً من الاعتماد على نهج موحّد.

إن فهم هذا التباين الجيني يفتح الباب لمرحلة جديدة في علاج الاكتئاب، مرحلة تتراجع فيها محاولات التجربة والخطأ التي يعاني منها كثير من المرضى، خاصة أولئك الذين يُعانون من الاكتئاب المقاوم للعلاج. ومع التقدم المستمر في علم الجينوم ومع تطور أدوات التحليل المختبري، بات بالإمكان تحديد أنماط جينية دقيقة تُفسّر سبب عدم فعالية بعض الأدوية لدى فئة معينة من المرضى أو سبب ظهور آثار جانبية شديدة لديهم، وهو ما يدعم الانتقال نحو خطط علاجية أكثر ذكاءً وأماناً.

وتُعد نتائج الدراسات السريرية الداعمة لاستخدام الصيدلة الجينية مؤشراً مهماً على أن اعتماد التحليل الجيني في الممارسة السريرية لن يُحسّن فقط فعالية العلاج، بل سيقلّل أيضاً من العبء الصحي والاقتصادي الناتج عن العلاجات غير المناسبة.

إذ تُظهر البيانات أنّ المرضى الذين يتلقون علاجاً متوافقاً مع بصمتهم الجينية يحققون معدلات استجابة أعلى، ويزورون المراكز الصحية بوتيرة أقل، ويعانون من آثار جانبية أقل حدّة، مما يعزز قدرتهم على الانخراط في أنشطة حياتهم اليومية بشكل أفضل.

وفي سياق هذا التطور العلمي، تُصبح التوصيات التالية ضرورية من أجل تعزيز تطبيق الصيدلة الجينية ودعم استخدامها في علاج الاكتئاب:

التوصيات:

**- تعزيز اعتماد التحليل الجيني ضمن التقييم الأولي لعلاج الاكتئاب:**

ينبغي أن يصبح التحليل الجيني خطوة أساسية قبل بدء العلاج الدوائي، خاصة لدى المرضى المتوقع عدم استجابتهم أو الذين لديهم تاريخ سابق من الفشل العلاجي أو الآثار الجانبية الشديدة.

**- تدريب الكوادر الطبية والصيدلانية على تفسير النتائج الجينية:**

يتطلب تطبيق الصيدلة الجينية معرفة دقيقة بآليات الاستقلاب الدوائي وكيفية انعكاس الطفرات الجينية على الجرعة والفعالية.

لذلك ينبغي إدراج التدريب المتخصص ضمن الممارسات السريرية والتعليم الصحي المستمر.

**- دمج خوارزميات التنبؤ الجيني ضمن البروتوكولات العلاجية الوطنية:**

يساهم دمج التحليل الجيني في الإرشادات العلاجية الرسمية في توحيد الممارسات، وتقليل الاعتماد على طرق غير موجهة في اختيار الدواء، وتعزيز جودة الرعاية النفسية.

**- تحسين الوصول إلى تقنيات التحليل الجيني وتقليل تكلفتها:**

كلما أصبحت هذه الفحوصات متاحة بشكل أكبر، ازدادت فعالية العلاج وقلت التكاليف المرتبطة بمحاولات العلاج غير الناجحة.

---

# المراجع (References):


1. Cui L, Li S, Wang S, Wu X, Liu Y, Yu W, et al. Major depressive disorder: hypothesis, mechanism, prevention and treatment. Signal Transduct Target Ther. 2024;9(1):30.
2. WHO. Fact Sheet on Depression 2025 [Available from: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/depression.
3. EMRO W. Mental health - Syria 2025 [Available from: https://www.emro.who.int/syria/priority-areas/mental-health.html.
4. Association AP. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 4th edition ed. Washington, DC: American Psychiatric Association; 1994.
5. AJ R. The 16-Item Quick Inventory of Depressive Symptomatology (QIDS0. Biological Psychiatry. 2003;54:573-83.
6. M H. A rating scale for depression. Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry. 1960;23:56-62.
7. SA M. A new depression scale designed to be sensitive to change. British Journal pf Psychiatry. 1979;134:382-9.
8. McKee J, Brahm N. Medical mimics: Differential diagnostic considerations for psychiatric symptoms. Ment Health Clin. 2016;6(6):289-96.
9. Thaipisuttikul P, Ittasakul P, Waleeprakhon P, Wisajun P, Jullagate S. Psychiatric comorbidities in patients with major depressive disorder. Neuropsychiatr Dis Treat. 2014;10:2097-103.
10. Kim Y-K. Recent Advances and Challenges in the Treatment of Major Depresive Disorder: Springer Nature Singapore; 2024.
11. Tian H, Hu Z, Xu J, Wang C. The molecular pathophysiology of depression and the new therapeutics. MedComm (2020). 2022;3(3):e156.
12. Hori Y, Mimura K, Nagai Y, Hori Y, Kumata K, Zhang MR, et al. Reduced serotonergic transmission alters sensitivity to cost and reward via 5-HT1A and 5-HT1B receptors in monkeys. PLoS Biol. 2024;22(1):e3002445.

13. Nautiyal KM, Hen R. Serotonin receptors in depression: from A to B. F1000Res. 2017;6:123.
14. Maletic V, Eramo A, Gwin K, Offord SJ, Duffy RA. The Role of Norepinephrine and Its α-Adrenergic Receptors in the Pathophysiology and Treatment of Major Depressive Disorder and Schizophrenia: A Systematic Review. Front Psychiatry. 2017;8:42.
15. Zhang H, Cui M, Cao JL, Han MH. The Role of Beta-Adrenergic Receptors in Depression and Resilience. Biomedicines. 2022;10(10).
16. Franco R, Reyes-Resina I, Navarro G. Dopamine in Health and Disease: Much More Than a Neurotransmitter. Biomedicines. 2021;9(2).
17. Zhao F, Cheng Z, Piao J, Cui R, Li B. Dopamine Receptors: Is It Possible to Become a Therapeutic Target for Depression? Front Pharmacol. 2022;13:947785.
18. Gillman PK. Tricyclic antidepressant pharmacology and therapeutic drug interactions updated. Br J Pharmacol. 2007;151(6):737-48.
19. Edinoff AN, Akuly HA, Hanna TA, Ochoa CO, Patti SJ, Ghaffar YA, et al. Selective Serotonin Reuptake Inhibitors and Adverse Effects: A Narrative Review. Neurol Int. 2021;13(3):387-401.
20. Stahl SM, Grady MM, Moret C, Briley M. SNRIs: their pharmacology, clinical efficacy, and tolerability in comparison with other classes of antidepressants. CNS Spectr. 2005;10(9):732-47.
21. Fiedorowicz JG, Swartz KL. The role of monoamine oxidase inhibitors in current psychiatric practice. J Psychiatr Pract. 2004;10(4):239-48.
22. Excellence NIfHaC. Depression in adults: treatment and management. London; 2022. Report No.: NG222.
23. Roger S. McIntyre1-3 et al. Treatment- resistant depression: definition, prevalence, detection,

management, and investigational interventions. Wiley Online Library, World Psychiatry. 2023.
24. Iyanagi T. Molecular mechanism of phase I and phase II drug-metabolizing enzymes: implications for detoxification. Int Rev Cytol. 2007;260:35-112.
25. Ingelman-Sundberg M, Sim SC, Gomez A, Rodriguez-Antona C. Influence of cytochrome P450 polymorphisms on drug therapies: pharmacogenetic, pharmacoepigenetic and clinical aspects. Pharmacol Ther. 2007;116(3):496-526.

26. 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):570-6.
27. Daly AK, Rettie AE, Fowler DM, Miners JO. Pharmacogenomics of CYP2C9: Functional and Clinical Considerations. J Pers Med. 2017;8(1).
28. Taylor C, Crosby I, Yip V, Maguire P, Pirmohamed M, Turner RM. A Review of the Important Role of CYP2D6 in Pharmacogenomics. Genes (Basel). 2020;11(11).
29. Koonrungsesomboon N, Khatsri R, Wongchompoo P, Teekachunhatean S. The impact of genetic polymorphisms on CYP1A2 activity in humans: a systematic review and meta-analysis. Pharmacogenomics J. 2018;18(6):760-8.
30. Duman EA, Canli T. Influence of life stress, 5-HTTLPR genotype, and SLC6A4 methylation on gene expression and stress response in healthy Caucasian males. Biol Mood Anxiety Disord. 2015;5:2.
31. Palma-Gudiel H, Fañanás L. An integrative review of methylation at the serotonin transporter gene and its dialogue with environmental risk factors, psychopathology and 5-HTTLPR. Neurosci Biobehav Rev. 2017;72:190-209.
32. Pharmacogenomic Testing for Psychotropic Medication Selection: A Systematic Review of the Assurex GeneSight Psychotropic Test. Ont Health Technol Assess Ser. 2017;17(4):1-39.
33. GeneSight Psychotropic Test 2025 [Available from: https://genesight.com.
34. John F. Greden et al. Impact of pharmacogenomics on clinical outcomes in major depressive

disorder in the GUIDED trial: A large, patient- and rater-blinded,

randomized, controlled study. Journal of Psychiatric Research. 2019.
35. J Winner et al. Psychiatric pharmacogenomics predicts health

resource utilization of outpatients with anxiety and

depression. Nature. 2013.
36. DK Hall-Flavin et al. Using a pharmacogenomic algorithm to guide the

treatment of depression. Nature. 2012.

37. Lee SY, Ki CS, Hong KS, Kim JW. A case report of a poor metabolizer of CYP2D6 presented with unusual responses to nortriptyline medication. J Korean Med Sci. 2004;19(5):750-2.
38. Damborská A, Hanáková L, Pindurová E, Horská K. Case report: Therapeutic drug monitoring and CYP2D6 phenoconversion in a protracted paroxetine intoxication. Front Pharmacol. 2024;15:1444857.
39. Fields ES, Lorenz RA, Winner JG. Use of combinatorial pharmacogenomic testing in two cases from community psychiatry. Pharmgenomics Pers Med. 2016;9:79-84.
40. Del Toro-Pagán NM, Matos A, Bardolia C, Michaud V, Turgeon J, Amin NS. Pharmacist assessment of drug-gene interactions and drug-induced phenoconversion in major depressive disorder: a case report. BMC Psychiatry. 2022;22(1):46.
41. Breil F, Verstuyft C, Orostegui L, Buhl C, Alvarez JC, Chouinard G, et al. Non-response to consecutive antidepressant therapy caused by CYP2D6 ultrarapid metabolizer phenotype. Int J Neuropsychopharmacol. 2008;11(5):727-8.
42. Smith JC, Curry SC. Prolonged toxicity after amitriptyline overdose in a patient deficient in CYP2D6 activity. J Med Toxicol. 2011;7(3):220-3.
43. Stäuble CK, Meier R, Lampert ML, Mikoteit T, Hatzinger M, Allemann SS, et al. Case report: Non-response to fluoxetine in a homozygous 5-HTTLPR S-allele carrier of the serotonin transporter gene. Front Psychiatry. 2022;13:942268.
44. Gressier F, Ellul P, Dutech C, Ait Tayeb AEK, Monfort J, Corruble E, et al. Serotonin toxicity in a CYP2D6 poor metabolizer, initially diagnosed as a drug-resistant major depression. Am J Psychiatry. 2014;171(8):890.
45. Kang RH, Choi MJ, Paik JW, Hahn SW, Lee MS. Effect of serotonin receptor 2A gene polymorphism on mirtazapine response in major depression. Int J Psychiatry Med. 2007;37(3):315-29.