

فارماکوژنتیک برای داروهای سلامت روان و داروهای ضد درد

داروهای ضد افسردگی

مطالعه STAR*D

یافتن داروی ضد افسردگی مناسب ممکن است برای بسیاری از افراد بسیار طول بکشد. مطالعه STAR*D نشان داده است که ارزیابی اثربخشی داروهای ضد افسردگی در درمان اختلال افسردگی ماژور، معمولاً بیش از ۴ هفته طول می‌کشد و ۶۰٪ از بیماران، پس از گذشت ۱۲ هفته از شروع درمان حتی با دوز کافی از داروی ضد افسردگی، بهبودی قابل توجهی نشان نمی‌دهند.^۱

در سال ۲۰۰۸، کمپ و همکاران اظهار داشتند که: چون افسردگی با عوارض قابل توجهی همراه بوده و باری برای خانواده محسوب می‌شود، تاسف آور و برای منابع سیستم سلامت پرهزینه است که بیماران باید داروهای تجویز شده را به مدت حداقل ۴ هفته مصرف نمایند بدون آن که بدانند آیا داروی ضد افسردگی خاص تجویز شده موثر خواهد بود یا خیر. مطالعات مختلف برخی عوامل پیشگویی کننده پاسخ به درمان را توصیه کرده‌اند که از آن جمله نشانگرهای ژنتیکی هستند.^۲

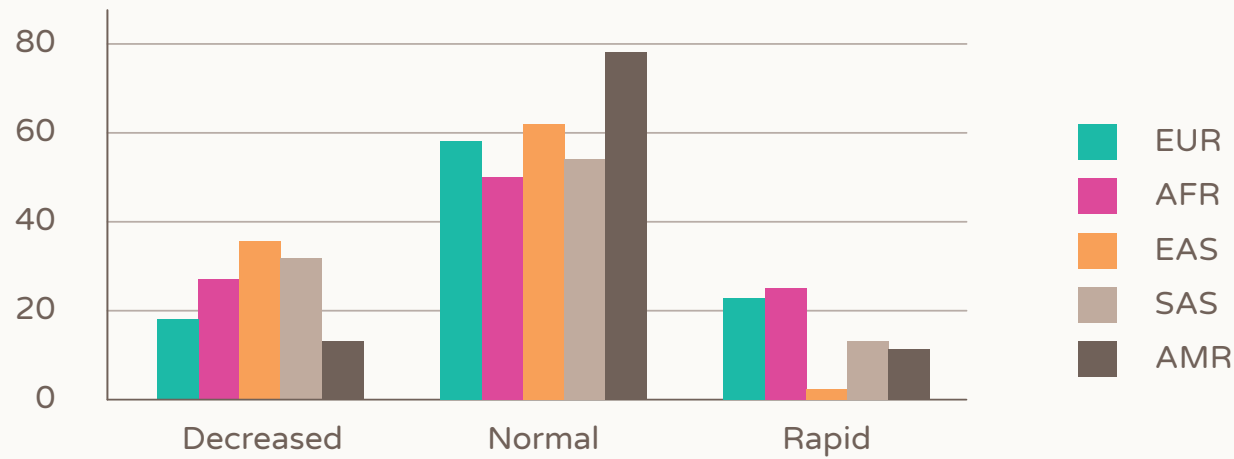
آنزیم‌های متداول CYP450 که داروهای ضد افسردگی، ضد اضطراب و داروهای آنتی سایکوتیک را متابولیزه می‌کنند.

داروهای ضد افسردگی سه حلقه‌ای از اولین داروهای ضد افسردگی بودند که تولید شدند، اما مصرف آن‌ها به دلیل ایجاد عوارض جانبی نامطلوب کم شده است. پیامدهای عملکردی ناشی از تغییرات ژنتیکی در ژنهای CYP2D6 و CYP2C19 بر فعالیت این آنزیم‌ها (با توجه به شکل ۱) و اثربخشی و ایمنی داروهای ضد افسردگی سه حلقه‌ای اثر می‌گذارند، بطوریکه برخی داروها تحت تاثیر CYP2D6 و برخی داروهای دیگر تحت تاثیر هر دو آنزیم قرار دارند.

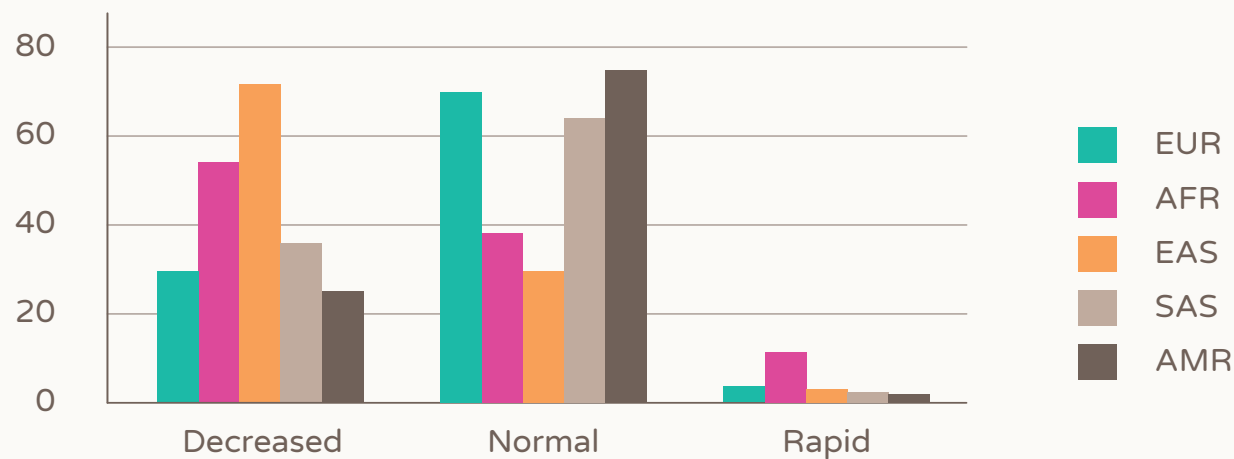
1. Warden D et al. The STAR*D Project results: a comprehensive review of findings. *Curr Psychiatry Rep.* 2007;9:449-459.

2. Kemp AH et al. Improving the prediction of treatment response in depression: integration of clinical, cognitive, psychophysiological, neuroimaging, and genetic measures. *CNS Spectr.* 2008;13(12):1066-1086

شیوع فعالیت آنزیم CYP2C19



شیوع فعالیت آنزیم CYP2D6



EUR: نژاد اروپایی، AFR: نژاد آفریقایی، EAS: نژاد آسیای شرقی، SAS: نژاد آسیای جنوبی، AMR: نژاد بومی آمریکا

تصویر ۱: شیوع فعالیت‌های متفاوت آنزیم‌های CYP2C19 و CYP2D6 در جمعیت‌های مختلف برگرفته شده از: Y Zhou et al., Clin Pharmacol Ther (2017) 102:688-700

گوناگونی در فعالیت CYP2D6 و CYP2C19 همچنین بر متابولیسم مهار کننده‌های بازجذب سروتونین (SSRI) و مهار کننده‌های بازجذب سروتونین-نوراپی نفرین (SNRI) تاثیر می‌گذارد، درحالی که بوپروپیون، تقریباً بطور کامل توسط CYP2B6 به ترکیبات فعالش متابولیزه می‌شود. آنزیم‌های متداول CYP450، همچنین داروهای ضد افسردگی مانند دیازپام، داروهای آنتی سایکوتیک مانند کلوزاپین و هالوپریدول را متابولیزه می‌کنند.

فارماکوژنتیک داروهای اختلال توجه/ بیش فعالی

بررسی‌های انجام شده بر روی نقش تغییرات ژنتیکی موثر در پاسخ به داروهای اختلال توجه/ بیش فعالی به طور کلی نتایج غیرقطعی را به همراه داشته است. با این حال، متابولیسم آتوموکستین (atomoxetine) توسط CYP2D6 به درستی مشخص شده است و توصیه‌های لازم موجود هستند. نشان داده شده است که تغییرات ژنتیکی در ژن OPRM1 ایجاد سرخوشی به دنبال مصرف آمفتامین را تعدیل می‌کند.

تاثیر وضعیت متابولیزه کننده ضعیف CYP2D6 بر بستری شدن در اختلال افسردگی ماژور

تغییرات ژنتیکی موجود در ژن CYP2D6، به طور قابل ملاحظه‌ای بر استفاده از خدمات بستری شدن در بیمارستان روانپزشکی تاثیر می‌گذارد، که به طور خاص منجر به بستری شدن طولانی مدت بیماران مبتلا به اختلال افسردگی ماژور می‌شود؛ این اختلال علت اصلی ناتوانی در آمریکای شمالی محسوب می‌شود. متابولیزه کننده‌های ضعیف CYP2D6، به طور قابل توجهی مدت اقامت بیشتری در بیمارستان نسبت به متابولیزه کننده‌های معمولی یا سریع دارند^۳. از آنجایی که هزینه تعیین ژنوتیپ کاهش یافته و از طرفی تعداد بیماران تحت درمان روانپزشکی افزایش یافته است، نویسندگان از استفاده از آزمایش فارماکوژنتیک به عنوان یک ابزار بالینی برای بهبود کیفیت مراقبت و صرفه‌جویی در هزینه‌ها حمایت می‌کنند.

تأثیر اقتصادی درمان با هدایت فارماکوژنتیک

به منظور ارزیابی تاثیر اقتصادی درمان مبتنی بر فارماکوژنتیک در استفاده از منابع مراقبت از سلامت، مطالعه‌ای توانایی آزمایش فارماکوژنتیک در اثر مستقیم و غیرمستقیم بر هزینه‌های مراقبت بهداشتی و استفاده از خدمات پزشکی برای بیماران مبتلا به افسردگی و اضطراب را مورد ارزیابی قرار داد^۴. نویسندگان ادعای ناتوانی، از دست دادن شغل یا حرفه و جلسات با حضور چندین متخصص مختلف را مورد بررسی قرار دادند. انتخاب داروهای روانپزشکی با هدایت فارماکوژنتیک، منجر به پیامدهای پزشکی بهتر و صرفه‌جویی در هزینه‌ها شد.

3. Ruaño G et al. Length of psychiatric hospitalization is correlated with **CYP2D6** functional status in inpatients with major depressive disorder. *Biomark Med.* 2013;7(3):429-39

4. Winner J et al. Psychiatric pharmacogenomics predicts health resource utilization of outpatients with anxiety and depression. *Transl Psychiatry.* 2013;3:e242

کارآزمایی‌های تصادفی کنترل شده در محیط بیمارستانی

یک کارآزمایی تصادفی به صورت دو سویه کور و موازی در چندین مرکز طی ۱۲ هفته بر روی بیماران مبتلا به اختلال افسردگی ماژور در ۱۸ بیمارستان انجام شد تا اثربخشی درمان با هدایت فارماکوژنتیک را مورد ارزیابی قرار دهد. بیمارانی که نیازمند داروی ضد افسردگی جدید و یا تغییر دارو بودند، بطور تصادفی تحت درمان با هدایت فارماکوژنتیک قرار گرفتند یا درمان معمول خود را طی کردند^۵. این مطالعه شامل بیمارانی بود که چندین درمان قبلی برایشان موثر نبوده و ۶۵٪ از جمعیت مورد مطالعه به عنوان مقاوم به درمان در نظر گرفته شده بودند.

در میان آن دسته از بیمارانی که ۱ تا ۳ درمان روانپزشکی را قبلاً دریافت کرده بودند، تفاوت آماری معنی‌داری از نظر درصد بیمارانی که بعد از ۱۲ هفته به درمان جواب مثبت داده بودند، به دست آمد. ۵۲٪ از بیمارانی که تحت درمان با هدایت فارماکوژنتیک بودند، به درمان پاسخ مثبت نشان دادند، در حالی که در گروه کنترل این عدد ۳۱٪ بود ($p\text{-value} = 0.01$).

کارآزمایی تصادفی کنترل شده در مراکز درمانی اولیه

از آنجایی که اکثر بیماران مبتلا به اضطراب و اختلالات افسردگی در مراکز درمانی اولیه تحت درمان قرار می‌گیرند، یک کارآزمایی بالینی به صورت تصادفی و دوسویه کور بر روی بیمارانی از ۲۰ مرکز درمانی مستقل انجام شد^۶. این مراکز درمانی علاوه بر روانپزشکی، در طب داخلی، پزشکی خانواده، زنان و زایمان تخصص داشتند و جامعه مورد مطالعه شامل بیمارانی با طیف وسیع شدت افسردگی و اضطراب و یا بیمارانی که هردو اختلال را نشان می‌دادند، بودند.

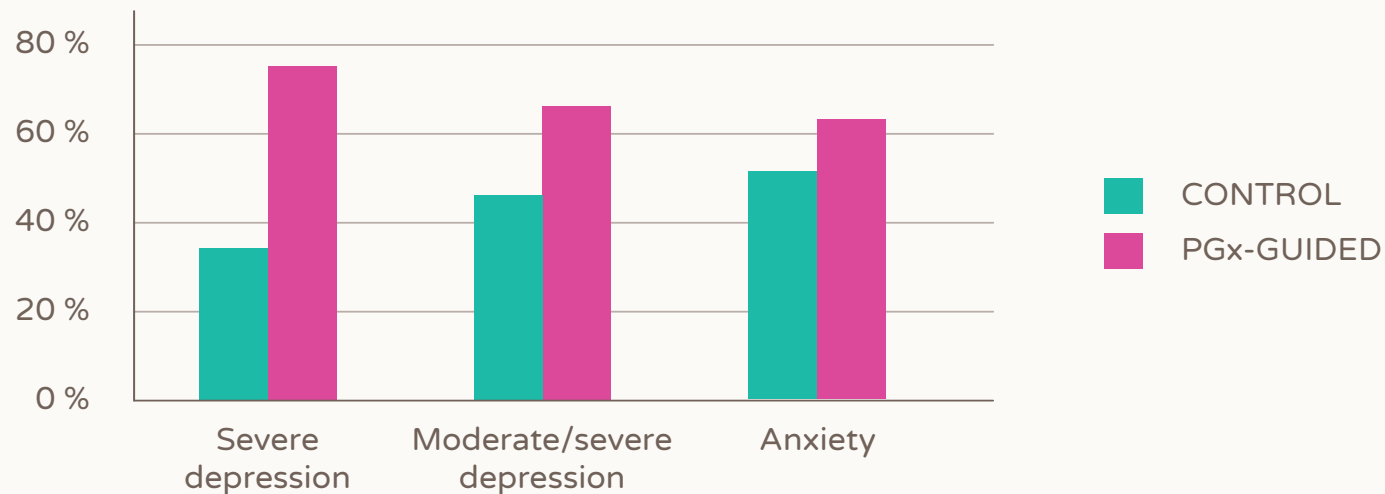
به لحاظ آماری، پیشرفت‌های قابل توجهی در زمینه درمان با هدایت فارماکوژنتیک، نسبت به بیماران گروه شاهد در تمام گروه‌ها، مشاهده شد (شکل ۲). در بیماران مبتلا به افسردگی بعد از گذشت ۱۲ هفته، میزان پاسخ ($p\text{-value} = 0.001$) و میزان بهبودی ($p\text{-value} = 0.02$) در گروه با هدایت فارماکوژنتیک نسبت به گروه شاهد به طور معنی‌داری بیشتر بود.

برای بیماران با افسردگی متوسط یا شدید بعد از گذشت ۱۲ هفته، درمان با هدایت فارماکوژنتیک نرخ بهبودی بیماران را ۳۵٪ در مقابل ۱۳٪ در گروه شاهد بهبود بخشید ($p\text{-value} = 0.02$).

درمان با هدایت فارماکوژنتیک برای بیماران مبتلا به اضطراب، شاخص HAM-A را در ۱۲ هفته بهبود بخشید ($p\text{-value} = 0.02$) و با میزان پاسخ بیشتری همراه بود ($p\text{-value} = 0.04$).

5. Pérez V et al. Efficacy of prospective pharmacogenetic testing in the treatment of major depressive disorder: results of a randomized, double-blind clinical trial. *BMC Psychiatry*.2017;17(1):250

6. P. Bradley et al. Improved efficacy with targeted pharmacogenetic-guided treatment of patients with depression and anxiety: A randomized clinical trial demonstrating clinical utility. *J Psychiatr Res*. 2018;96:100-107



میزان پاسخ به درمان در بیماران مبتلا به افسردگی و اضطراب

فارماکوژنتیک در روانپزشکی کودک و نوجوان

افسردگی، اختلالات اضطراب و ADHD در کودکان و نوجوانان رایج هستند و داروهای متعددی برای درمان آنها وجود دارد. به دلیل عوارض جانبی مرتبط با مسمومیت دارویی (که در ۲۰-۷۰٪ از بیماران مشاهده می‌شود)، اغلب این داروها با دوز کم تجویز می‌شوند. این امر می‌تواند خطر درمان ناکافی را، به ویژه در متابولیزه کننده‌های بسیار سریع افزایش داده و منجر به تغییر دارو به دلیل عدم پاسخ به درمان شود^۷. اگرچه تعیین دوز با هدایت فارماکوژنتیک در انکولوژی اطفال متداول است، متخصصان اطفال داده های فارماکوژنتیک محدودی برای هدایت انتخاب داروهای افسردگی، اضطراب و ADHD دارند^۸. در حالی که پژوهش‌های بیشتری در این زمینه مورد نیاز است، فارماکوژنتیک توانایی کاهش بار بیماری و عوارض جانبی و همچنین بهبود پاسخ به درمان را دارد.

توصیه‌ها و دستورالعمل‌های فارماکوژنتیک

برای تهیه گزارشات Pillcheck از توصیه‌های DPWG، CPIC، PharmGKB در ارتباط با اثر متقابل ژن-دارو در مورد داروهای ضد افسردگی سه حلقه ای (TCA)، مهارکننده‌های انتخابی بازجذب سروتونین (SSRI) و مهارکننده‌های بازجذب سروتونین-نوراپی نفرین (SNRI) و همچنین داروهای آنتی سایکوتیک و ضد افسردگی استفاده می‌شود. دستورالعمل‌های ترکیبی برای ضد افسردگی‌های سه حلقه ای، با استفاده از تعیین ژنوتیپ CYP2D6 و CYP2C19 که در گزارش‌های Pillcheck بکار می‌روند، توسط CPIC (کنسرسیوم اجرایی شدن فارماکولوژی بالینی) توصیه شده است.

شکل ۲: میزان پاسخ به درمان در بیماران مبتلا به افسردگی و اضطراب برگرفته شده از: P. Bradley et al. 2018 J Psychiatr Res 96:100-107

7. Wehry AM et al Pharmacogenomic Testing in Child and Adolescent Psychiatry: An Evidence-Based Review. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care*. 2018;48(2):40-49

8. Tulisiak AK et al. Antidepressant Prescribing by Pediatricians: A Mixed-Methods Analysis. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care*. 2017;47(1):15-24

داروهای ضد درد

برخی از افراد با استفاده از دوزهای استاندارد داروهای ضد دردی که معمولاً تجویز می‌شوند، از درد رهایی پیدا نمی‌کنند، در حالی که برخی دیگر با تجویز دوز مشابه دچار عوارض افزایش دوز می‌شوند. اثربخشی ضد دردی اپیوئیدها بسیار گوناگون است، درحالی‌که NSAID ها می‌توانند باعث عوارض جانبی در بعضی از بیماران شوند.

متابولیسم اپیوئید و تغییرات ژنتیکی در CYP2D6

کدئین، شایع‌ترین داروی ضد درد اپیوئیدی که تجویز می‌شود، یک پیش‌دارو است که جهت تسکین درد توسط CYP2D6 به مورفین متابولیزه می‌شود. در متابولیزه‌کننده‌های بسیار سریع، وجود duplication در ژن CYP2D6 منجر به افزایش فعالیت آنزیم و افزایش تولید مورفین می‌شود که می‌تواند منجر به مهار تنفس با مصرف دوز استاندارد کدئین شود. متابولیزه‌کننده‌های ضعیف CYP2D6 با مصرف دوز استاندارد کدئین به مقدار بسیار کمی از درد رهایی می‌یابند، چون تغییرات در ژن CYP2D6 منجر به کاهش عملکرد آنزیم و تولید کم یا عدم تولید مورفین می‌شود. در حالتی مشابه، اکسی‌کدون، هیدروکودون و ترامادول توسط CYP2D6 به ترتیب به متابولیت‌های فعال، اکسیمورفون، هیدرومورفون و O-دیسمتیل ترامادول تبدیل می‌شوند.

مدیریت درد در متابولیزه‌کننده‌های ضعیف CYP2D6 می‌تواند پیچیده باشد. بیمارانی که CYP2D6 آنها دارای فعالیت کم یا فاقد فعالیت است، پس از عمل جراحی تا زمانی که داروهایشان تغییر نکند، مجبور به تحمل درد هستند⁹. پس از عمل جراحی، دانستن وضعیت متابولیک CYP2D6 بیمار می‌تواند به انتخاب داروهای مسکن مناسب کمک کند.

پاسخ به اپیوئید و گوناگونی در OPRM1

مورفین و فنتانیل اثر ضد درد خود را عمدتاً از طریق گیرنده μ -opioid که توسط ژن OPRM1 کد می‌شود، اعمال می‌کنند. گوناگونی در ژن OPRM1 بر مدیریت درد بیماران پس از عمل جراحی تأثیر می‌گذارد، و اطلاعات ارزشمندی را در مورد دوزهای ضد درد برای دستیابی به کنترل درد مناسب فراهم می‌کند¹⁰.

9. Foster A et al. Complicated pain management in a **CYP450 2D6** poor metabolizer. *Pain Pract.* 2007;7(4):352-356

10. Hwang IC et al. **OPRM1 A118G** gene variant and postoperative opioid requirement: a systematic review and meta-analysis. *Anesthesiology* 2014;121(4):825-834

متادون و گوناگونی در CYP2B6

متادون، یک داروی ساخته شده با اثرات مشابه مورفین است که برای درمان اعتیاد به اپیوئید استفاده می‌شود، اما در درمان درد مزمن هم کاربرد دارد. متادون توسط CYP2B6 و CYP3A4 متابولیزه می‌شود. تغییرات ژنتیکی خاص در ژن CYP2B6 منجر به کاهش حذف متادون از بدن (کلیرانس) می‌شود.

داروهای ضد التهابی غیر استروئیدی (NSAID) و تغییرات ژنتیکی در CYP2C9

سلکوکسیب، یک مهارکننده انتخابی COX-2، عمدتاً توسط CYP2C9 متابولیزه می‌شود. در متابولیزه کننده‌های ضعیف CYP2C9، کلیرانس سلکوکسیب به طور قابل توجهی کاهش دارد. یک مطالعه مورد-شاهدی چند مرکزی جهت ارزیابی اینکه آیا متابولیزه کننده‌های متوسط و ضعیف سیتوکروم CYP2C9 در معرض افزایش خطر عوارض دستگاه گوارش فوقانی مرتبط با داروهای ضد التهابی غیر استروئیدی هستند، نتیجه‌گیری کرد که متابولیزه کننده‌های ضعیف در معرض خطر افزایش یافته خونریزی دستگاه گوارش فوقانی هستند¹¹.

فلوربپروفن (Flurbiprofen)، یک مهارکننده غیر انتخابی COX، توسط CYP2C9 به 4-هیدروکسی فلوربپروفن متابولیزه می‌شود و متابولیزه کننده‌های ضعیف CYP2C9 کاهش قابل توجهی در متابولیسم فلوربپروفن به همراه کاهش همزمان کلیرانس آن دارند.

TCA, SSRI, SNRI و داروهای ضد تشنج در درمان مزمن

از داروهای خانواده TCA مانند دوکسپین، SSRIها و SNRIها به عنوان درمان کمکی در درمان درد مزمن استفاده می‌شود. داروهای ضد تشنج مانند کاربامازپین نیز برای دردهای نوروپاتیک موثر هستند. با این حال، استفاده از کاربامازپین باید در افراد حامل تغییر ژنتیکی HLA-B * 1502 اجتناب شود تا از سندرم استیونس-جانسون و نکرز اپیدرمی سمی جلوگیری شود.

عدم وجود نشانگرهای فارماکوژنتیکی برای گاباپنتین

نشان داده شده است که داروهای ضد تشنج جدید مانند گاباپنتین، در کنترل درد مزمن موثر هستند. آنزیم‌های CYP450 گاباپنتین را متابولیزه نمی‌کنند.

کانابینوئیدها در کنترل درد

آنزیم‌های CYP2C9 و CYP3A4 منجر به کلیرانس کانابینوئیدها و نابیلون و مارینول، که ترکیبات ساخته شده مشابه تتراهیدروکانابینول هستند، می‌شوند. برچسب دارویی که بر روی نابیلون قرار دارد، هشدار می‌دهد که مواجهه در متابولیزه کننده های ضعیف CYP2C9، در مقایسه با متابولیزه کننده‌های معمولی، سه برابر بیشتر است. انتظار می‌رود که متابولیزه کننده‌های ضعیف CYP2C9 پاسخ بالینی افزایش یافته داشته باشند، به ویژه هنگامی که با مهارکننده‌های CYP3A4 تحت درمان قرار بگیرند.

چه هنگامی استفاده از کانابینوئیدها مجاز است؟

متابولیزه کننده‌های ضعیف CYP2D6 با داروهای پروپوئید (pro-opioids) مانند اکسی‌کدون از درد رهایی پیدا نمی‌کنند و بسیاری از TCAها، SSRIها و SNRIها را متابولیزه نمی‌کنند. آن‌ها به مورفین یا فنتانیل نیاز دارند و کانابینوئیدها نیز می‌توانند برای مدیریت درد آنها در نظر گرفته شوند. به طور مشابه، برای متابولیزه کننده‌های سریع CYP2D6، بیشتر TCAها، SSRIها و SNRIها بی اثر خواهند بود و مصرف پروپوئیدها خطر افزایش دوز دارو به صورت تصادفی و اعتیاد را افزایش خواهد داد. بنابراین ممکن است مورفین یا فنتانیل مورد نیاز باشد و کانابینوئیدها را هم می‌توان در نظر داشت. بیماران با دو تغییر ژنتیکی در ژن OPRM1 و پاسخ ضعیف به اپیئوئیدها ممکن است به NSAIDs (داروهای ضد التهابی غیر استروئیدی) یا کانابینوئیدها برای کنترل درد نیاز داشته باشند.

مزایای تجویز ضد درد با هدایت فارماکوژنتیکی در جراحی شکم

اثر انتخاب داروهای ضد درد با هدایت فارماکوژنتیکی پس از انجام عمل جراحی شکم در یک برنامه بهبودی پیشرفته (ERP) در یک بیمارستان و در یک مجموعه از عمل‌های جراحی باز و لاپاروسکوپی مورد مطالعه قرار گرفت. راهنمایی فارماکوژنتیکی منجر به تغییرات مکرر در برنامه ضد درد گردید که منجر به کنترل درد بسیار خوب به همراه کاهش ۵۰٪ مصرف مخدرها و کاهش بروز عوارض جانبی ناشی از ضد دردها در مقایسه با برنامه معمول ERP شد^{۱۲}.

تسکین درد با هدایت فارماکوژنتیکی و با تمرکز بر بیمار می‌تواند باعث بهبود ERP استاندارد در بیمارستان‌ها و کاهش مصرف مخدرها شود و کنترل زود هنگام و طولانی مدت درد با مصرف کمتر داروهای مخدر فراهم گردد.

نتیجه‌گیری

ورود فارماکوژنتیک در مدیریت دارو می‌تواند تصمیم‌گیری برای تجویز دارو را بهبود بخشد و تجویز دارو با کمک دستورالعمل‌های فارماکوژنتیکی در حال تبدیل شدن به استاندارد تجویز دارو است. برای کسب اطلاعات بیشتر در مورد Pillcheck که یک آزمایش فارماکوژنتیک است و برای جمعیت‌های نژادی گوناگون بهینه سازی شده است- لطفاً به وب سایت www.sagene.ir مراجعه کنید.