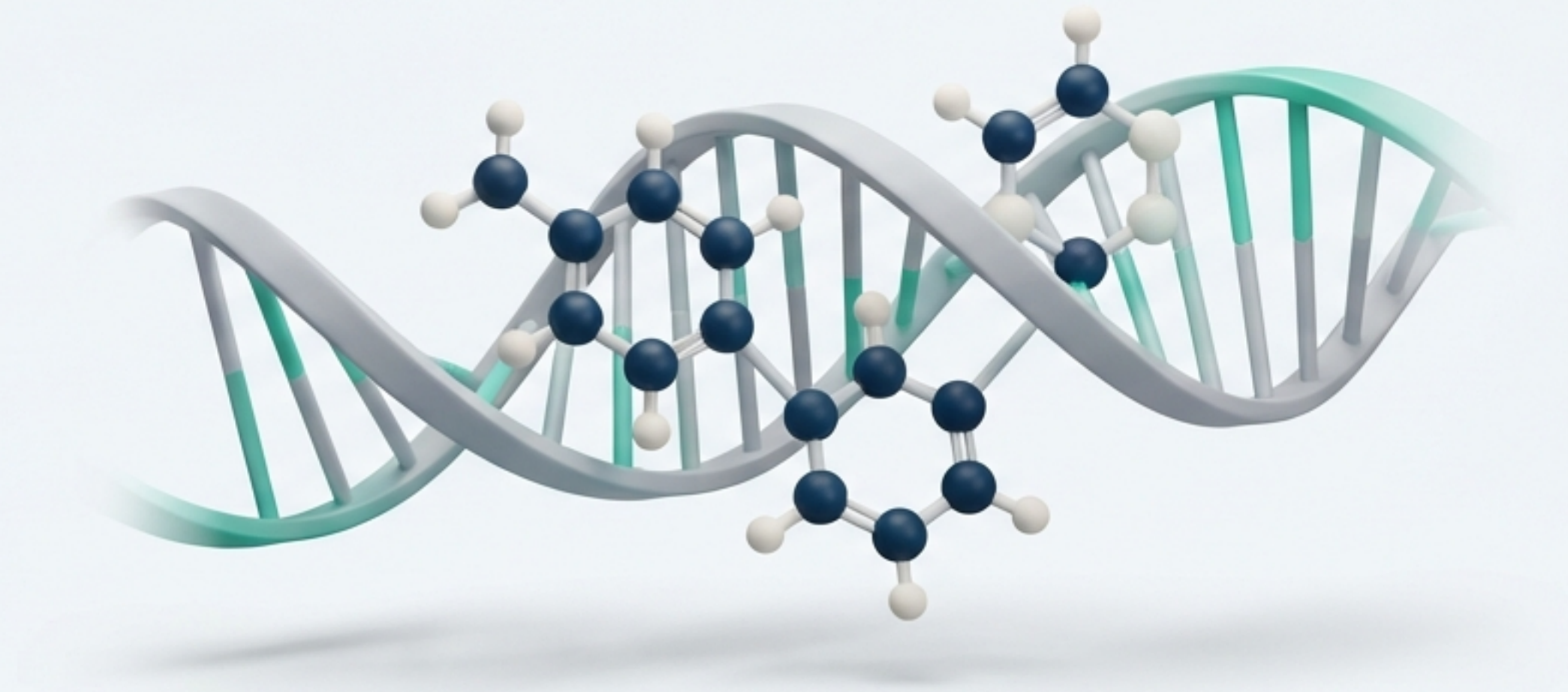


Zimad

راهنمای بالینی سرترالین و ژنتیک CYP2C19: پیاده‌سازی دستورالعمل‌های CPIC 2023

گذار از رویکرد آزمون و خطا به سوی روان‌پزشکی دقیق



zimad.org

چالش جهانی افسردگی و محدودیت‌های رویکرد سنتی

بار جهانی اختلالات روان



اختلال افسردگی اساسی (MDD): حدود ۵.۷٪ از جمعیت بزرگسالان جهان را تحت تأثیر قرار می‌دهد.



اختلالات اضطرابی: حدود ۴.۴٪ از جمعیت جهان را درگیر می‌کند.

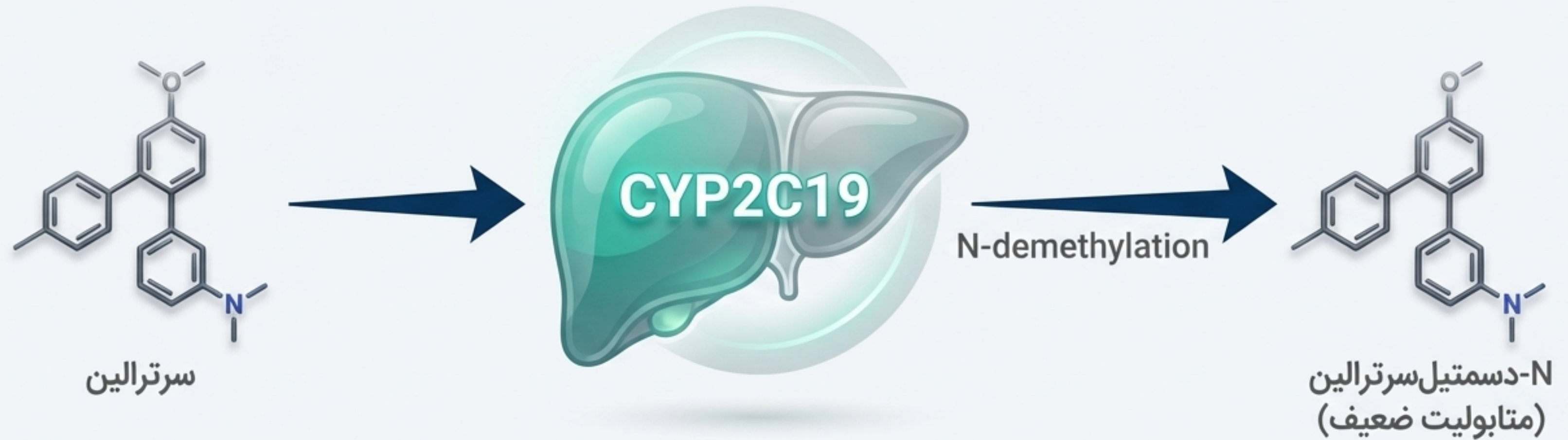
منبع: سازمان بهداشت جهانی (WHO)

پارادایم «آزمون و خطا» در تجویز سرترالین

سرترالین، به عنوان خط اول درمان، با چالش‌های پاسخ‌دهی متغیر و بروز عوارض جانبی روبروست. این رویکرد سنتی می‌تواند منجر به دوره‌های طولانی عدم بهبودی، تشدید بیماری و قطع درمان درمان توسط بیمار شود.

چرا پاسخ بیماران به یک دوز استاندارد سرترالین تا این حد متفاوت است؟

مسیر متابولیسم سرترالین: نقش محوری آنزیم CYP2C19



- **مسیر اصلی:** مهم‌ترین مرحله در پاکسازی سرترالین از بدن، متابولیسم کبدی آن از طریق فرآیند N-دمتیلاسیون است.
- **آنزیم کلیدی:** آنزیم CYP2C19 نقش اصلی و تعیین‌کننده را در تبدیل سرترالین به متابولیت اصلی خود، N-دسمتیل سرترالین، ایفا می‌کند.
- **نکته بالینی:** N-دسمتیل سرترالین فعالیت فارماکولوژیک بسیار ضعیف‌تری دارد (۲۰ تا ۵۰ برابر ضعیف‌تر). بنابراین، تجمع داروی مادر (سرترالین) است که باعث بروز عوارض جانبی می‌شود، نه متابولیت آن.

تنوع 1 تنوع ژنتیکی CYP2C19: از آلل‌ها تا عملکرد آنزیم

ژن CYP2C19 یکی از پلی‌مورفیک‌ترین ژن‌ها در خانواده سیتوکروم P450 است. واریانت‌های مختلف (آلل‌ها) منجر به تولید آنزیم‌هایی با سطوح فعالیت متفاوت می‌شوند.



عملکرد افزایش‌یافته (Increased Function)

`CYP2C19*17`

این واریانت در ناحیه پروموتور ژن قرار دارد و باعث افزایش بیان ژن و تولید آنزیم بیشتر می‌شود. این افراد داروها را سریع‌تر متابولیزه می‌کنند.



فاقد عملکرد (No Function)

`CYP2C19*2` `CYP2C19*3`

این آلل‌ها به دلیل جهش‌های ساختاری، پروتئین ناقص یا غیرفعال تولید می‌کنند و منجر به فقدان کامل فعالیت آنزیمی می‌شوند. *2* شایع‌ترین آلل غیرعملکردی است.

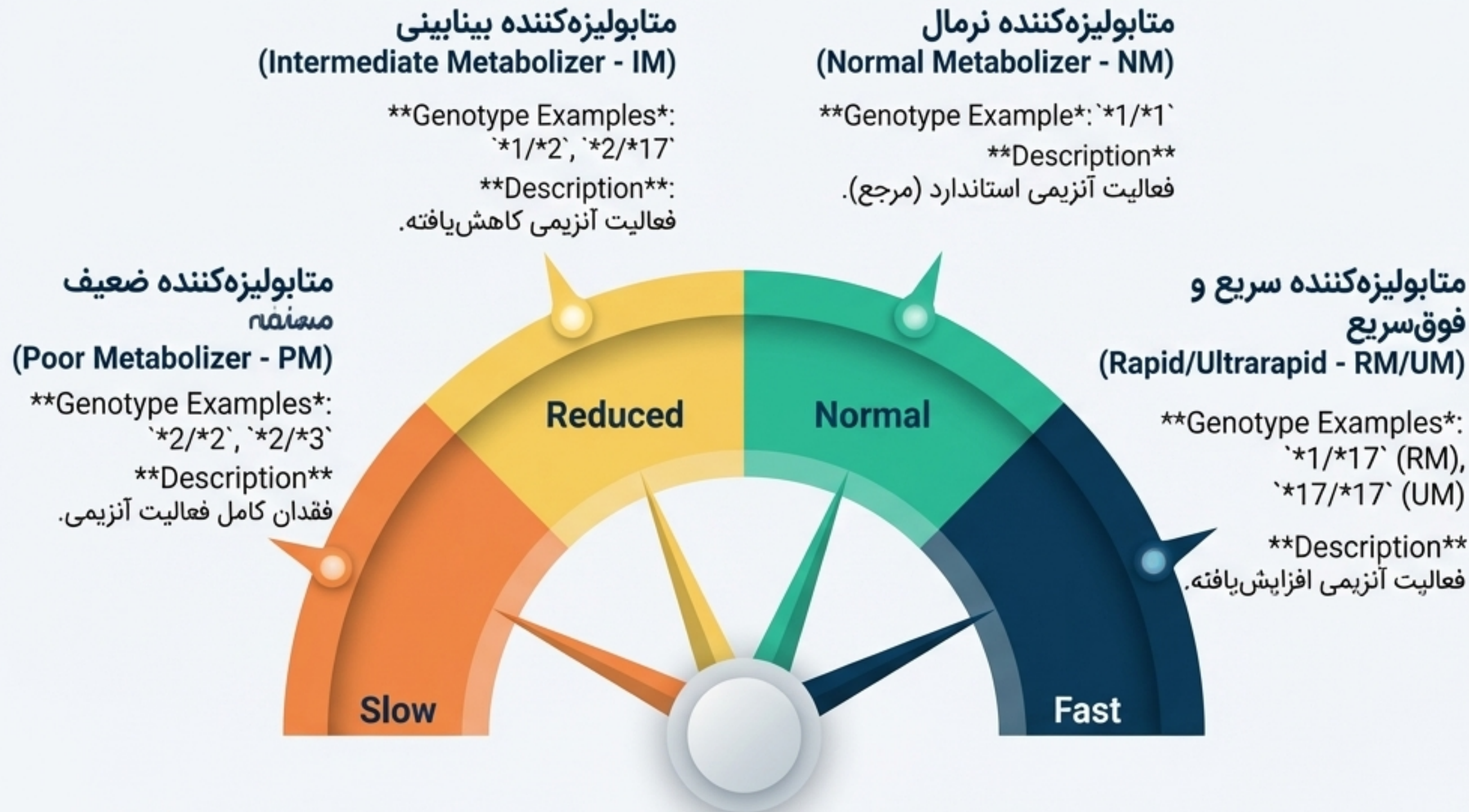


عملکرد طبیعی (Normal Function)

`CYP2C19*1` (Wild-type)

این آلل مرجع، آنزیمی با فعالیت کامل و استاندارد تولید می‌کند.

ترجمه ژنوتیپ به فنوتیپ بالینی: استانداردسازی CPIC



تحلیل دیپلوتیپ `*2/*17`

بر اساس شواهد CPIC، آلل افزایش یافته `17` نمی‌تواند فقدان کامل آلل `2` را جبران کند. بنابراین، این ترکیب به عنوان متابولیزه‌کننده بینابینی (IM) طبقه‌بندی می‌شود، نه نرمال.

پیامدهای بالینی فنوتیپ: وقتی ژنتیک به اعداد تبدیل می‌شود

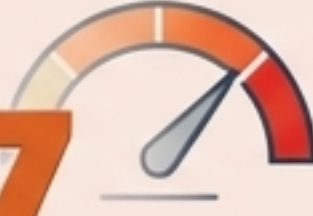
The PM Risk Factor

2.7x 

غلظت سرمی سرتراپین در افراد متابولیزه‌کننده ضعیف (PM) به طور متوسط ۲.۷ برابر (۲۶۸٪) بیشتر از افراد نرمال (NM) است.

خطر بالای سمیت و عوارض جانبی حتی با دوز استاندارد.

The Odds of Toxicity

8.7 

نسبت شانس (Odds Ratio) برای فراتر رفتن غلظت سرتراپین از محدوده درمانی در افراد PM حدود ۸.۷ برابر افراد نرمال است.

The IM Caution Signal

~40% 

غلظت سرمی در افراد متابولیزه‌کننده بینابینی (IM) حدود ۱.۴ برابر (۴۰٪) بیشتر از افراد نرمال است، که نیاز به احتیاط در افزایش دوز را نشان می‌دهد.

ارتباط ژنوتیپ با عوارض جانبی: شواهد از دنیای واقعی

Key Study Highlight

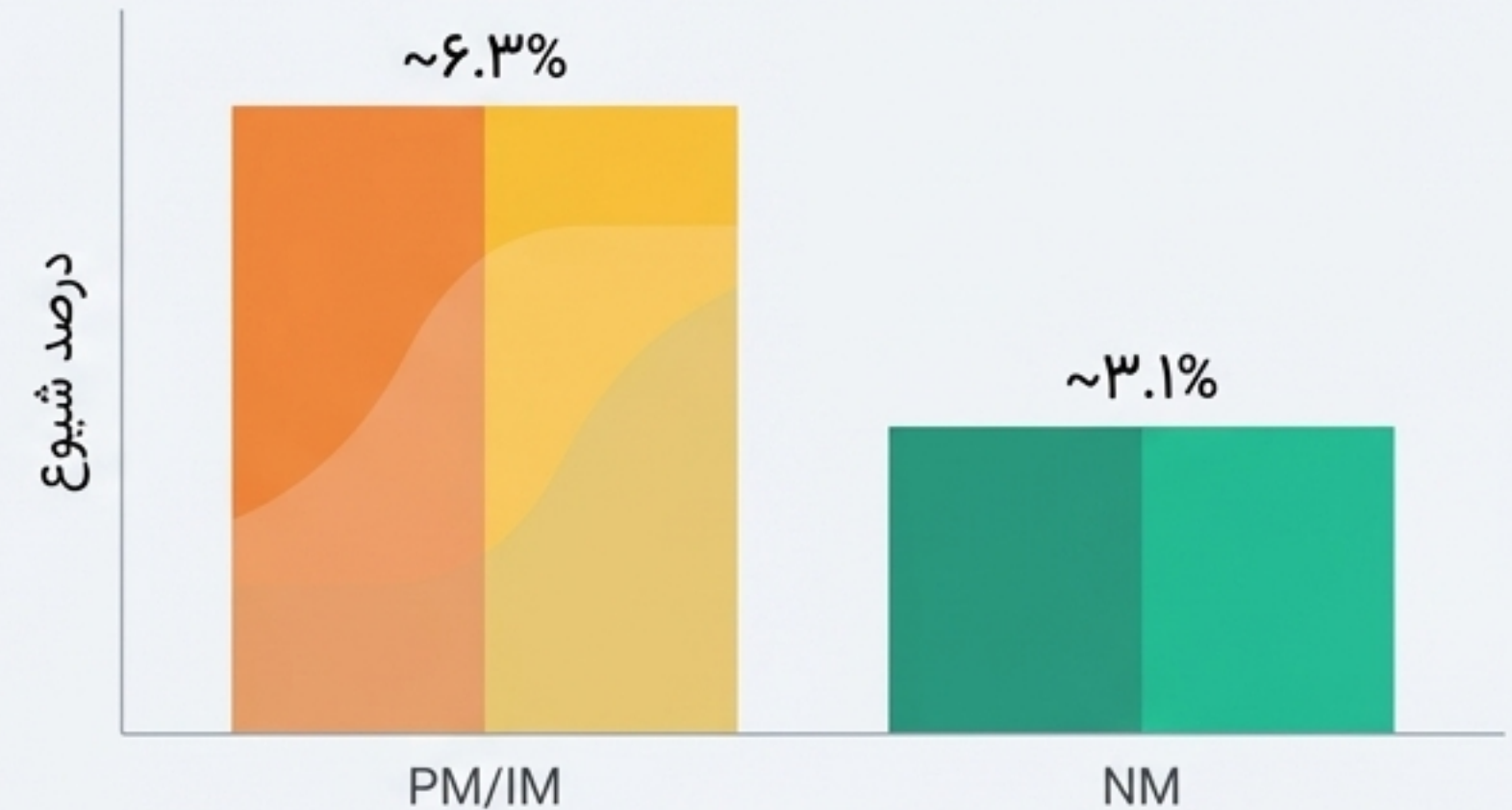
مطالعه بر روی بیش از ۱۱۴,۰۰۰ بیمار

متابولیزه‌کنندگان کندتر (PM و IM) به طور معنی‌داری بیشتر دچار عوارض جانبی خاص سرترالین شده‌اند.

عوارض جانبی دیگر با شیوع بالاتر:

- اختلالات خواب
- مشکلات عملکرد جنسی

شیوع لرزش (Tremor) در مصرف‌کنندگان سرترالین



فنوتیپ متابولیزه‌کننده

ریسک گزارش لرزش در متابولیزه‌کنندگان کند تقریباً ۲ برابر بیشتر است.

این داده‌ها ضرورت مداخله در دوزاژ برای پیشگیری از عوارض و بهبود پایبندی به درمان را تأیید می‌کنند.

راه حل مبتنی بر شواهد: دستورالعمل‌های درمانی CPIC 2023

کنسرسیون پیاده‌سازی فارماکوژنتیک بالینی (CPIC)

یک مرجع بین‌المللی معتبر که وظیفه تدوین دستورالعمل‌های استاندارد برای تبدیل نتایج آزمایش‌های ژنتیکی به تصمیمات بالینی عملی را بر عهده دارد.



فلسفه کلیدی CPIC

دستورالعمل‌های CPIC به این سوال پاسخ می‌دهند که «چگونه» باید از نتایج ژنتیکی برای بهینه‌سازی دوز دارو استفاده کرد، نه اینکه «آیا» باید تست ژنتیکی انجام شود. این دستورالعمل‌ها برای پزشکانی طراحی شده است که با نتایج ژنوتیپ بیمار مواجه هستند.



آخرین به‌روزرسانی برای سرتراکین در آوریل ۲۰۲۳ منتشر شده و
مبنای توصیه‌های این راهنما است.

توصیه‌های درمانی برای متابولیزه‌کنندگان ضعیف (Poor Metabolizers - PM)

ژنوتیپ: فردی با دو آلل فاقد عملکرد (مثال: $*2/*2$, $*2/*3$).
پیامد بالینی: کاهش شدید متابولیسم و خطر بالای سمیت دارویی.

توصیه CPIC (قدرت: متوسط): یکی از دو استراتژی زیر باید اتخاذ شود:



تغییر دارو (Alternative Drug)

یک داروی ضد افسردگی جایگزین که متابولیسم آن وابسته به CYP2C19 نباشد، انتخاب کنید.

فلوکستین (Fluoxetine) یا پاروکستین (Paroxetine) که عمدتاً توسط CYP2D6 متابولیزه می‌شوند.

قبل از تغییر، باید از وضعیت ژنتیکی CYP2D6 بیمار اطمینان حاصل کرد.



کاهش دوز (Dose Reduction)

درمان را با ۵۰٪ دوز شروع استاندارد آغاز کنید.

تیتراسیون (افزایش دوز) باید با سرعت کمتر و با مانیتورینگ دقیق عوارض جانبی انجام شود.

مدیریت هوشمند متابولیزه‌کنندگان بینابینی (Intermediate Metabolizers - IM)

ژنوتیپ: فردی با یک آلل طبیعی/افزایش‌یافته و یک آلل فاقد عملکرد (مثال: *2/*17 , *1/*2).
پیامد بالینی: کاهش متابولیسم (حدود ۴۰٪ افزایش غلظت).

توصیه CPIC (قدرت: متوسط): رویکرد تعادلی برای بهینه‌سازی درمان:



دوز شروع (Starting Dose)

درمان را با **دوز شروع توصیه‌شده (استاندارد)** آغاز کنید. نیازی به کاهش دوز اولیه نیست.



تیتراسیون (Titration)

در صورت نیاز به افزایش دوز، این کار باید با **احتیاط و سرعت کمتر**، صورت گیرد.



دوز نگهدارنده (Maintenance Dose)

اگر بیمار عوارض جانبی نشان داد، **کاهش دوز نگهدارنده** باید مد نظر قرار گیرد.

پروتکل درمانی برای متابولیزه‌کنندگان نرمال، سریع و فوق‌سریع

- متابولیزه‌کننده نرمال (NM): *1/*1
- متابولیزه‌کننده سریع (RM): *1/*17
- متابولیزه‌کننده فوق‌سریع (UM): *17/*17

****توصیه CPIC (قدرت: قوی)***

درمان را با **دوز شروع توصیه‌شده (استاندارد)** برای تمام این گروه‌ها آغاز کنید.

چرا دوز را برای متابولیزه‌کنندگان فوق‌سریع (UM) افزایش نمی‌دهیم؟

شواهد نشان می‌دهند کاهش غلظت سرتراپین در این افراد خفیف است (حدود ۱۰٪). این «اندازه اثر کوچک» (Small effect size) برای توجیه افزایش دوز پیشگیرانه کافی نیست. افزایش دوز تنها در صورت مشاهده بالینی عدم پاسخ به درمان باید در نظر گرفته شود.

خلاصه جامع توصیه‌های دوزاژ سرترالین بر اساس فنوتیپ CYP2C19 (CPIC 2023)

فنوتیپ CYP2C19	ژنوتیپ‌های شاخص	پیامد فارماکوکینتیک	توصیه درمانی
فوق‌سریع (UM)	*17/*17	کاهش ~۱۰٪ در غلظت دارو	شروع با دوز استاندارد افزایش دوز پیشگیرانه توصیه نمی‌شود
سریع (RM)	*1/*17	متابولیسم سریع‌تر	شروع با دوز استاندارد
نرمال (NM)	*1/*1	فعالیت متابولیک مرجع	شروع با دوز استاندارد
بینابینی (IM)	*1/*2 *2/*17	افزایش ~۴۰٪ در غلظت دارو	شروع با دوز استاندارد تیتراسیون آهسته‌تر و با احتیاط
ضعیف (PM)	*2/*2 *2/*3	افزایش ~۲.۷ برابری غلظت دارو	کاهش ۵۰٪ دوز شروع یا انتخاب داروی جایگزین

گام بعدی در تکامل درمان: به سوی روان‌پزشکی دقیق

Core Message

ژنوتیپ CYP2C19 یک بیومارکر معتبر، قدرتمند و اجرایی برای هدایت درمان با سرترالین است. اجرای این پروتکل‌ها، گامی اساسی در گذار از روان‌پزشکی مبتنی بر آزمون و خطا به سوی درمان‌های مؤثرتر، ایمن‌تر و سریع‌تر است.

آزمون و خطا

پزشکی دقیق

Clinical Practice: Key Takeaways

● مداخله در PMها

کاهش ۵۰٪ دوز برای بیماران PM یک استاندارد مراقبتی برای ایمنی بیمار است.

● مدیریت هوشمندانه IMها

آگاهی از وضعیت IM به درک عدم تحمل دارو و مدیریت آن با تیتراسیون آهسته کمک می‌کند.

● پرهیز از اقدامات غیرضروری در UMs

عدم افزایش دوز پیشگیرانه از تجویز دوزهای بالقوه سمی جلوگیری می‌کند.