

فارماکوژنومیکس بارداری

تنوع بین فردی در پاسخ به دارو، ویژگی اصلی تمام درمان‌های دارویی است که برای افراد سالم انجام می‌شود. تغییرات فیزیولوژیکی در دوران بارداری تنوع پاسخ دارو را افزایش می‌دهد، که چالش‌هایی را برای استفاده موثر و ایمن از داروها ایجاد می‌کند. علاوه بر تغییرات فیزیولوژیکی، وریده‌های موجود در ژن‌های رمزگذار پروتئین‌های درگیر در جذب، متابولیسم و از بین بردن داروها یا ژن‌هایی که برای اهداف دارویی کد می‌کنند، به طور قابل ملاحظه‌ای به اثر متغیر و حساسیت متفاوت به واکنش‌های جانبی کمک می‌کنند. رشته در حال ظهور فارماکوژنومیک در صدد درک تأثیر تنوع ژنتیکی در پاسخ‌های دارویی و رویکرد فردی برای درمانها است. بررسی فارماکوژنومیک در بارداری یک فرصت مهم برای تحقیق است. این مقاله اصول اساسی فارماکوژنومیک را برجسته می‌کند و وضعیت دانش در مورد کاربرد این اصول در شرایط بارداری را مرور می‌کند.



زهرا انتشاری^۱

کارشناسی ارشد ژنتیک مولکولی، پژوهشگاه رویان، تهران، ایران
پژوهشگر مرکز تحقیقات پزشکی شخصی آمیتیس ژن

اصول فارماکوژنتیک و فارماکوژنومیک

اصطلاح فارماکوژنتیک در اصل به عنوان مطالعه خصوصیات غیرمعمول پاسخ دارو به نمایش گذاشته شده است که وراثت مندلی را در خانواده‌ها نشان می‌دهد. نمونه‌های خاص شامل کمبود گلوکز ۶- فسفات دهیدروژناز، کمبود سودوکولین استراز و حساسیت به هیپرترمی بدخیم است. در مقابل، مفهوم فارماکوژنومیک از مطالعات مبتنی بر جمعیت در تعریف ژن‌ها یا مکان‌های ژنومیکی همراه با اختلاف در پاسخ‌های دارویی در میان گروه‌های افراد غیر مرتبط ظاهر شده است. اگرچه این اصطلاحات عمدتاً از اهمیت تاریخی برخوردار بوده و پارادایم‌های متمایز کشف ژن را منعکس می‌کنند،



از تصمیم‌گیری بالینی برای آموزش ارائه دهندگان در مورد تفسیر نتایج آزمون و ارائه اقدامات تجویز خاص ضروری است. پذیرش پزشک و استفاده از آزمایش فارماکوژنیک در مکان‌هایی که پشتیبانی تصمیم‌گیری در مورد مراقبت ارائه می‌شود، می‌تواند زیاد باشد، اما وقتی نتایج چند روز بعد به ارائه دهندگان ارائه می‌شود، تا حدودی موثر است. آزمایشات بالینی تصادفی و سایر طرحهای تجربی برای تعیین ارزش فارماکوژنومیک در عمل بالینی در حال ظهور است.

تنوع مبتنی بر ژنتیک در پاسخ‌های دارویی (اثر بخشی یا سمیت) اغلب توسط ژن‌های تأثیرگذار بر غلظت پلاسمای دارو (فارماکوکینتیک) یا اثرات آن بر هدف مولکولی مورد نظر (فارماکودینامیک) توضیح داده می‌شود. تنوع در فارماکوکینتیک غالباً به دلیل تغییر ژنتیکی در ژن‌های رمز کننده آنزیم‌های متابولیزه کننده دارو است که برای انتقال بیولوژیک یا حذف داروها مهم است. یک خطر اضافی برای واکنش‌های جانبی داروها گاهی اوقات می‌تواند به ژن‌های موثر در حساسیت ایمنی نسبت داده شود.

تنوع ژنتیکی در آنزیم‌های متابولیزه کننده دارو باعث ایجاد زیرمجموعه بیماری‌ها می‌شود که در آنها سطوح مختلف ظرفیت متابولیسم دارو مشهود است (به عنوان مثال، متابولیزه کننده‌های طبیعی یا سریع، ضعیف، فوق سریع و متوسط) و بسته به نوع دارو عواقب اثربخشی و خطر مسمومیت را نشان می‌دهد (جدول ۱). به عنوان مثال، یک متابولیزه کننده ضعیف یک داروی استاندارد (به عنوان مثال، فرم تجویز شده دارو فعال است)، ممکن

می‌توان فارماکوژنتیک را به عنوان مطالعه فنوتیپ‌های پاسخ دارویی تعیین کرد که عمدتاً توسط ژن‌های منفرد تعیین می‌شود، در حالی که فارماکوژنیک مربوط به مطالعه پاسخهای دارویی تحت تأثیر ژن‌های متعدد است. کاربرد بالینی فارماکوژنومیک نویدبخش خوبی برای ارتقا درمان فرد محور و پزشکی دقیق است. به جای یک روش کاملاً یکنواخت برای تجویز داروها، استفاده از اطلاعات ژنومی به دست آمده از افراد می‌تواند احتمال درمان موثر و خطرات کمتری برای واکنش‌های جانبی دارویی (ADR) را که دلیل اصلی مرگ و میر است، بهبود بخشد. بیش از ۱۲۵ دارو تأیید شده توسط سازمان غذا و دارو (FDA) دارای اطلاعات فارماکوژنومیک در برچسب گذاری محصولات خود هستند، از جمله برخی از آنها با "هشدارهای جعبه سیاه" به پزشکان توصیه می‌کنند داده‌های ژنومی خاصی را در مورد بیماری که دارو برای آنها تجویز شده است، به دست آورند. کنسرسیونم پیاده‌سازی فارماکوژنتیک بالینی (CPIC) که توسط شبکه تحقیقاتی فارماکوژنومیکس با بودجه NIH تأسیس شده است، مجموعه‌ای از رهنمودهای اجماع مبتنی بر شواهد را ایجاد کرده است تا نتایج آزمایشات ژنتیکی بالینی را به تصمیمات تجویز پذیر داروهای خاص ترجمه کند.

استراتژی‌های پیاده‌سازی فارماکوژنومیکس در محیط‌های بالینی یا از یک ژن واحد را در یک زمان استفاده می‌کنند (به عنوان مثال، آزمایش وریت‌های ژنتیکی مربوط به داروی تجویز شده) یا از آزمایش پیشگیرانه وریت‌های مختلف حمایت می‌کنند. ثابت شده است که پشتیبانی



است به دلیل حذف ناکارآمد داروی فعال از گردش خون، در معرض خطر بیشتری برای سمیت باشد. در مقابل، فردی با متابولیسم ضعیف برای یک پیش دارو ممکن است به دلیل فعال نشدن کافی ترکیب پیش ساز، پاسخ ضعیفی داشته باشد. چندین وریت‌های ژنتیکی شناخته شده در ژن‌های آنزیم‌های متابولیزه کننده دارو وجود دارد و یک سیستم نام گذاری استاندارد ایجاد شده است. برای آنزیم‌های سیتوکروم P450، نماد ژن (به عنوان مثال CYP2D6) با ستاره (*) و یک عدد (۱، ۲، ۳ و غیره) برای تعیین آلل خاص دنبال می‌شود. علامت گذاری * ۱ آلل مرجع را مشخص می‌کند، که دارای سطح فعالیت استاندارد است را رمزگذاری می‌کند. سایر علامت گذاری‌ها (* ۲، * ۳، * ۴ و غیره) آلل‌های مختلف را نشان می‌دهند. بسیاری از آلل‌های وارثه پلی مورفیسم تک نوکلئوتیدی هستند (SNP)، اما برخی دیگر از چندین SNP هستند که در هاپلوتیپ‌ها قرار گرفته‌اند. اختلاف توالی پیچیده‌تر مانند تغییرات تعداد کپی (CNV) که در آن کل ژن‌ها حذف یا تکثیر می‌شوند، ممکن است آلل‌های خاصی را نیز شامل شود. یک پایگاه داده گسترده از انواع ژن P450 شناخته شده در دسترس است (<http://www.cypalleles.ki.se/>). چندین خانواده ژنی دیگر به تغییر تنوع در پاسخ‌های دارویی کمک می‌کنند. این خانواده‌های دیگر شامل ژن‌های کد کننده آنزیم‌های مسئول گلوکوکورونیداسیون داروها یا متابولیت‌های آنها برای سهولت در از بین بردن و انتقال دهنده‌های دارویی هستند که حرکت داروها را از طریق موانع سلولی واسطه می‌کنند.



جدول ۱ - پیامدهای مختلف فنوتیپ‌های متابولیزه کننده دارو.

پیش داروها	دارو استاندارد	فنوتیپ
طبق برچسب FDA عمل می‌کند.	طبق برچسب FDA عمل می‌کند.	نرمال
کاهش فعالسازی کاهش اثربخشی	کاهش میزان حذف افزایش خطر سمیت	ضعیف
کاهش اثربخشی	پتانسیل افزایش سمیت	متوسط
افزایش فعال سازی افزایش خطر سمیت	افزایش میزان حذف کاهش اثربخشی	سریع / فوق سریع

می‌شود، نقش دارد. متابولیسم CYP2D6 تحت تأثیر بارداری قرار دارد و فعالیت آن در سه ماهه دوم شروع به افزایش می‌کند و در سه ماهه سوم نیز ادامه دارد. زنانی که متابولیسم گسترده CYP2D6 دارند، فعالیت آنزیمی بالاتری را در دوران بارداری نشان داده‌اند. برعکس، زنانی که متابولیسم ضعیفی در CYP2D6 دارند، فعالیت آنزیمی کمتری در طول بارداری دارند. وضعیت متابولیزه CYP2D6 ممکن است بر اثر داروهای که معمولاً برای زنان باردار تجویز می‌شوند تأثیر بگذارد. CYP1A2 و CYP2C19 با فعالیت کمتری در دوران بارداری همراه بوده است. CYP1A2 برای متابولیسم چندین داروی روانپزشکی و آسم و همچنین کافئین مهم است. زنانی که در سه ماهه سوم بارداری خود هستند در مقایسه با حالت غیر باردار و بعد از زایمان، ۶۵ درصد متابولیسم کافئین دارند. بارداری اثر مهاری بر روی متابولیسم‌های گسترده CYP2C19 دارد، اگرچه هنوز مطالعه نشده است، اما این می‌تواند به طور بالقوه بر تأثیر بازدارنده‌های امپرازول و پمپ پروتون دیگر در دوران بارداری تأثیر بگذارد.

تنوع ژنتیکی قابل توجهی در متابولیسم با واسطه سیستم‌های CYP وجود دارد که به تنوع بین فردی در پاسخ به دارو کمک می‌کند و ممکن است به خطرات ناسازگار برای عوارض جانبی مرتبط با دارو کمک کند. آزمایش ژنتیکی برای ارزیابی ژنوتیپ ژن‌های خاص CYP در دسترس است. پزشکان باید بفهمند چه زمانی اطلاعات فارماکوژنیک از نظر بالینی قابل اجرا است و بتوانند نتایج آزمایش فارماکوژنومیک را به درستی تفسیر کنند.

متابولیسم دارو در دوران بارداری

بارداری زمان تغییرات قابل توجه غدد درون ریز و فیزیولوژیکی است. جابجایی‌های هورمونی باعث افزایش حجم پلاسما، افزایش میزان دفع از کلیه، تغییر در اتصال پروتئین و متابولیسم کبدی می‌شود و از این ایده حمایت می‌کند که زنان باردار زیرجمعیت خاصی را ایجاد می‌کنند. اصلاح شیمیایی توسط آنزیم‌های سیتوکروم P450 و گلوکوکورونیداسیون مسیرهای اصلی متابولیسم برای متابولیسم دارو هستند که در درجه اول در کبد رخ می‌دهد. بسیاری از داروها از یک یا هر دو برای متابولیسم استفاده می‌کنند و فعالیت‌های آنزیمی ممکن است در دوران بارداری به دلیل تأثیرات هورمونی متفاوت باشد. به عنوان مثال، گلوکوکورونیداسیون مسیر اصلی متابولیسم لاموتریزین است. استروژن (یک القا کننده قوی ادرارین دی فسفات-گلوکوکورونوزیل ترانسفراز (UGT) 1A4) در دوران بارداری افزایش می‌یابد و به کاهش غلظت لاموتریزین در دوران بارداری و با استفاده همزمان از داروهای ضد بارداری حاوی استروژن کمک می‌کند. مکانیسم مشابهی با متابولیسم ناشی از پروژسترون در UGT1A1، که در متابولیسم لابتالول نقش دارد، توصیف شده است.

CYP3A4 فراوانترین CYP است و در متابولیسم بیش از نیمی از داروهای تایید شده نقش دارد. استفاده از نیفدیپین برای درمان فشار خون بالا در دوران بارداری نشان داده است که CYP3A4 در دوران بارداری فعالیت بیشتری دارد. CYP2D6 یک مسیر متابولیک کبدی متداول است و در متابولیسم حدود ۲۵٪ داروها از جمله بسیاری از داروهای که معمولاً برای زنان باردار تجویز

استفاده می‌شوند از جمله رایج‌ترین داروهای تجویز شده در دوران بارداری هستند. بسیاری از این داروها با توجه به برچسب گذاری داروهای FDA و دستورالعمل‌های CPIC، فارماکوژنومیک شناخته شده دارویی را دارا هستند (جدول ۲). قبل از تجویز دارو دستورالعمل‌های CPIC برای کمک به پزشکان در درک چگونگی استفاده از اطلاعات ژنتیکی موجود برای به حداقل رساندن اثر و کاهش احتمال وقوع عوارض جانبی طراحی شده‌اند. در این زمان، هیچ دستورالعمل تجویز خاصی برای فارماکوژنومیکس و بارداری وجود ندارد.

کاربردهای داروسازی در بارداری

درک استعداد فارماکوژنتیک از اهمیت ویژه‌ای برخوردار است، با توجه به اینکه مصرف دارو در دوران بارداری امری رایج و فزاینده است. تقریباً ۸۰٪ زنان در طول سه ماهه اول حداقل یک دارو (با نسخه یا بدون نسخه، از جمله ویتامین یا آهن) مصرف می‌کنند. پلی‌فارماسی نیز شایع است و تقریباً ۳۰٪ از زنان در سه ماهه اول در معرض بیش از چهار دارو (با نسخه یا بدون نسخه) قرار دارند. آنتی‌بیوتیک‌ها، ضد استفراغ‌ها و داروهای که برای درمان بیماری‌های مزمن مانند آسم، افسردگی، اضطراب، کم‌کاری تیروئید و درد

جدول ۲ - استعداد فارماکوژنومیک، داروهایی که معمولاً در دوران بارداری تجویز می‌شوند.

نوع فارماکوژنتیک مرتبط	بیومارکر	دارو	کلاس دارو
خطر کم خونی همولیتیک	Glucose-6-phosphate hydrogenase deficiency) G6PD	Nitrofurantoin	Antimicrobials
متابولیسم‌های فوق سریع CYP2C19 غلظت پلاسما کمتری دارند و احتمال شکست درمان را افزایش می‌دهند. متابولیسم‌های ضعیف CYP2C19 غلظت پلاسما بیشتری دارند. کاهش ۵۰ درصدی دوز شروع را در نظر بگیرید.	CYP2C19	Citalopram / escitalopram	Antidepressants
متابولیسم‌های فوق سریع CYP2D6 سطح پلاسما کمتری دارند و احتمال شکست درمان را افزایش می‌دهند. CYP2D6 متابولیسم‌های متوسط و ضعیف ممکن است غلظت‌های بالاتر در پلاسما و افزایش خطر عوارض جانبی داشته باشند. کاهش ۵۰ درصدی دوز شروع را در متابولیسم‌های ضعیف در نظر بگیرید.	CYP2D6	Paroxetine	



جدول ۲ - استعداد فارماکوژنومیک، داروهایی که معمولاً در دوران بارداری تجویز می‌شوند.

نوع فارماکوژنتیک مرتبط	بیومارکر	دارو	کلاس دارو
۰۲: ۱۵ * HLA-B با خطر بیشتر سندرم استیونس-جانسون (SJS) و نکرولیز اپیدرم سمی (TEN) همراه است ۰۱: ۳۱ * HLA-A با خطر بیشتری از اگزئما ماکروپاپولار، واکنش دارویی با ائوزینوفیلی و SJS / TEN همراه است.	HLA	Carbamazepine	Antiepileptics
۰۲: ۱۵ * HLA-B با خطر بیشتر سندرم استیونس-جانسون (SJS) و نکرولیز اپیدرم سمی (TEN) همراه است.	HLA	Oxcarbazepine	
متابولیسم‌های ضعیف و متابولیزه‌های گسترده‌ای که همزمان با داروهای مهارکننده CYP2D6 استفاده می‌کنند، سطح متوپرولول را افزایش می‌دهند.	CYP2D6	Metoprolol	Antihypertensives
CYP2D6 متابولیسم ضعیف در معرض خطر بالقوه افزایش دیستونیک و سایر واکنش‌های جانبی است. حداکثر دوز روزانه توصیه شده در متابولیسم‌های CYP2D6	CYP2D6	Metoclopramide	
مواجهه سیستمیک با امپرازول از نظر متابولیسم بیمار در CYP2C19 متفاوت است.	CYP2C19	Omeprazole	Gastroenterology
افزایش متابولیسم در متابولیسم فوق سریع CYP2D6، همراه با کاهش پاسخ به دارو	CYP2D6	Ondansetron	
CYP2D6 متابولیسم‌های فوق سریع می‌توانند سطح مورفین سرمی بالاتر از حد انتظار داشته باشند که منجر به دپرسیون تنفسی می‌شود. در متابولیسم‌های فوق سریع ممکن است سطح بالاتری از مورفین در شیر مادر وجود داشته باشد که منجر به دپرسیون تنفسی نوزاد شود.	CYP2D6	Codeine	Opioids
فعالیت شیرخوارانی که از شیر مادر تغذیه می‌کنند و دارای ژنوتیپ UGTB7×2 هستند. در ترکیب با مادری که متابولیزه کننده فوق سریع است T ممکن است منجر به سمیت مرفین در نوزاد شود.	UGTB7×2	Codeine	

داروهای معمول استفاده شده در دوران بارداری با پتانسیل فارماکوژنومیک مسکن‌ها و ضد دردها

کدئین، هیدرومورفون و ترامادول معمولاً داروهای مسکن خوراکی تجویز شده به عنوان پیش دارو هستند. فعال‌سازی داروهای ضد درد قوی با متابولیسم دارو اتفاق می‌افتد. به عنوان مثال، CYP2D6 کدئین را به مورفین تبدیل می‌کند. زنانی که متابولیسم ضعیف CYP2D6 هستند ممکن است پاسخ‌های درمانی ضعیفی به کدئین را تجربه کنند، در حالی که متابولیسم‌های فوق سریع CYP2D6 ممکن است خطر مسمومیت از جمله دپرسیون تنفسی به دلیل افزایش سریع مورفین در پلاسما را ایجاد کند. این امر از نظر بالینی مربوط به شیردهی است که ممکن است غلظت بالاتر مورفین در پلاسما به نوزاد منتقل شود. گزارش‌هایی از دپرسیون تنفسی نوزادان در ارتباط با استفاده از کدئین مادر در مادرانی که متابولیسم فوق سریع CYP2D6 هستند وجود دارد. اکنون دستورالعمل‌ها استفاده محدود یا اجتناب از کدئین پس از زایمان و در نظر گرفتن ژنوتیپ مادر را توصیه می‌کنند. ترامادول توسط CYP2D6 به یک متابولیت فعال تبدیل می‌شود و همین نگرانی‌هایی را در مورد متابولیست‌های فوق سریع مادر CYP2D6 دارد.

ضد استفراغ

اندانسترون به طور مکرر برای تهوع در بارداری تجویز می‌شود. این دارو به طور معمول توسط CYP3A4، CYP1A2 و CYP2D6 متابولیزه می‌شود. کاهش اثر اندانسترون در متابولیسم‌های فوق سریع CYP2D6 گزارش داده شده است. دستورالعمل‌های CPIC این نگرانی را یادداشت می‌کنند و پیشنهاد می‌کنند که یک داروی ضد استفراغ جایگزین در این افراد استفاده شود. جالب توجه است، FDA این نگرانی را ندارد و CYP2D6 را نقش مهمی در متابولیسم اندانسترون توصیف می‌کند و خاطر نشان می‌کند که فارماکوکینتیک اندانسترون وریدی بین متابولیزه کننده‌های ضعیف و گسترده CYP2D6 تفاوتی ندارد. متوکلوپرامید در دوران بارداری برای کنترل حالت تهوع نیز استفاده می‌شود. در افرادی که متابولیسم ضعیف CYP2D6 دارند، دفع

متوکلوپرامید با سرعت کمتری انجام می‌شود و ممکن است در معرض خطر عوارض جانبی از جمله واکنش‌های دیستونیک باشد. حداقل، پزشکان باید آگاهی داشته باشند که آیا بیماران آزمایش فارماکوژنومیک قبلی انجام داده‌اند تا بتوانند در مورد اثربخشی دارو و عوارض جانبی، راهنمایی‌های مناسب پیش بینی را به بیماران ارائه دهند.

داروهای ضد فشار خون

متوپرولول یک داروی ضد فشار خون است که معمولاً مورد استفاده قرار می‌گیرد و در درجه اول توسط CYP2D6 متابولیزه می‌شود. با افزایش دفع دارو در دوران بارداری، متوپرولول با سرعت بیشتری از بین می‌رود و زنان را در معرض ابتلا به فشار خون بالا قرار می‌دهد. این کاهش اثر ممکن است به ویژه در بیمارانی که متابولیزه کننده فوق سریع CYP2D6 هستند، قابل توجه باشد. FDA همچنین خاطر نشان می‌کند که افرادی که متابولیسم ضعیفی در CYP2D6 دارند غلظت متوپرولول پلاسما بیشتری دارند و این ممکن است با کمبود cardioselectivity و به طور بالقوه با فرکانس بالاتر عوارض همراه باشد. کلونیدین و پروپرانولول نیز توسط CYP2D6 متابولیزه می‌شوند و در طی بارداری تحت تغییر غلظت و اثر قرار می‌گیرند.

داروهای ضد افسردگی

وورورها و همکارانش ارتباط ژنوتیپ CYP2D6 با سطح پاروکستین پلاسما را در زنان بارداری که از این داروی ضد افسردگی استفاده می‌کنند، بررسی کردند. متابولیسم‌های سریع و فوق سریع برای CYP2D6 کاهش غلظت پاروکستین را در طول بارداری نشان می‌دهد. متابولیسم‌های متوسط و ضعیف غلظت‌های فزاینده‌ای را در دوران بارداری نشان می‌دهند. در متابولیسم‌های سریع و فوق سریع، غلظت کمتری از پاروکستین با علائم افسردگی مکرر همراه است. مطابق با این، دستورالعمل‌های CPIC نشان می‌دهد افرادی که متابولیزه کننده فوق سریع CYP2D6 هستند، به دلیل غلظت کم پاروکستین در پلاسما، در معرض خطر بیشتری از شکست درمان قرار دارند. دستورالعمل‌های CPIC همچنین خاطر نشان می‌کنند که افرادی که



ترخیص کالا از گمرک آمی تریپتیلین تأثیر می‌گذارد. متابولیسم‌های فوق سریع CYP2D6 غلظت کمتری از داروهای فعال دارند و احتمال بی‌اثر بودن دارو را افزایش می‌دهد. دستورالعمل‌های CPIC در نظر گرفتن داروی جایگزین یا استفاده از دوزهای بالاتر توصیه می‌شود.

نتیجه‌گیری و مسیرهای آینده

درک ما از پتانسیل فارماکوژنتیک همچنان گسترش می‌یابد، اما زنان باردار همچنان یک جمعیت منحصر به فرد هستند که داده‌های محدودی برای حمایت از روش‌های تجویز دارند. دریافت داروی مناسب در دوز مناسب از اهمیت ویژه‌ای در این مدت برخوردار است. مدیریت دارویی بهینه برای مادران مبتلا به افسردگی (OPTI-MOM) توسط NICHD با هدف بررسی بیشتر تغییرات فارماکوکینتیک در دوران بارداری و تأثیر فارماکوژنتیک با هدف ایجاد دستورالعمل‌های درمانی برای مدیریت پیشگیرانه در دوران بارداری در دست انجام است. مطالعات تحقیقاتی مانند OPTI-MOM با درک بهتر نحوه درمان مناسب زنان در دوران بارداری، به کاهش بار بیماری مادران کمک می‌کند و در نتیجه، میزان بیماری‌های مربوط به داروهای جنین و نوزادان را کاهش می‌دهد. تحقیقاتی که شامل فارماکوکینتیک و اقدامات فارماکوژنومیک داروها در دوران بارداری است، برای آگاهی از روش‌های تجویز و تجویز ادامه خواهد داشت.

منبع:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0146000520300033>

متابولیزه کننده ضعیف CYP2D6 هستند ممکن است در معرض عوارض جانبی مرتبط با دارو ثانویه نسبت به غلظت‌های بالاتر در پلاسما باشند و پیشنهاد می‌کنند که دوز اولیه پاروکستین را برای افراد ۵۰٪ کاهش دهید. نکته مهم، این دستورالعمل‌ها مخصوص زنان باردار نیست.

فلوکستین همچنین تغییرات وابسته به CYP2D6 را در غلظت بارداری نشان داده است. فلوکستین با n-متیلاسیون به نورفلوکستین متابولیزه می‌شود که از نظر دارویی نیز فعال است. فلوکستین با دوز ۲۰ میلی گرم تا ۴۰ میلی گرم در روز در دوران بارداری با غلظت‌های کم فلوکستین و نورفلوکستین در ارتباط است، این یک آسیب پذیری برای عود علائم افسردگی در دوران بارداری را نشان می‌دهد.

داروهای ضد افسردگی دیگر به عنوان داروهای تجویز کننده فعال یا اطلاعاتی بر اساس ژنوتیپ بیمار طبقه بندی شده‌اند. سیتالوپرام و داروی مربوطه اسکیتالوپرام در درجه اول توسط CYP2C19 متابولیزه می‌شوند. دستورالعمل‌های CPIC توجه دارند که متابولیسم‌های متوسط و ضعیف CYP2C19 باعث کاهش متابولیسم سیتالوپرام و اسکیتالوپرام می‌شوند. این رهنمودها نشان می‌دهد که متابولیسم‌های ضعیف درمان را با ۵۰٪ از دوز شروع توصیه شده آغاز می‌کنند. آمیتریپتیلین یک داروی ضد افسردگی سه حلقه‌ای است که توسط CYP2C19 به نورتریپتیلین متابولیزه می‌شود. فعالیت CYP2C19 نسبت آمی تریپتیلین به نورتریپتیلین را تحت تأثیر قرار می‌دهد و ممکن است پاسخ بالینی و تحمل را تحت تأثیر قرار دهد. برای متابولیسم‌های ضعیف CYP2C19، دستورالعمل‌های CPIC توصیه می‌کنند که جایگزینی برای آمی تریپتیلین یا در نظر گرفتن ۵۰٪ کاهش دوز شروع و کنترل غلظت دارو استفاده کنید. متابولیسم‌های سریع و سریع CYP2C19 ممکن است به دلیل افزایش متابولیسم و در نظر گرفتن یک داروی جایگزین، پاسخ‌های بهینه‌ای نداشته باشند. در دستورالعمل‌های CPIC از آمیتریپتیلین به عنوان داروی نمونه استفاده می‌شود، اما همچنین توجه داشته باشید که این توصیه‌ها در مورد سه حلقه‌های دیگر از جمله کلومیپرامین، دوکسپین، ایمی پرامین و تری مپرامین نیز اعمال می‌شود. CYP2D6 همچنین بر