

## بررسی وضعیت متابولیزه کننده‌ی CYP2C19 بر پاسخ SSRI در یک مطالعه‌ی گذشته نگر برای مطالعه ژنتیک افسردگی استرالیا

### مقدمه

اختلال افسردگی اساسی (MDD) یکی از علل اصلی ناتوانی و نقش مهمی در بار بیماری در سراسر جهان است. MDD با حداقل شدت یا ماندگاری متوسط معمولاً با داروهای ضد افسردگی درمان می‌شود. در حالی که گزارش‌های اخیر از اثربخشی ضدافسردگی برای درمان افسردگی حمایت می‌کنند، بخش قابل توجهی از مردم به دلیل عوارض جانبی اولیه به طور مطلوب پاسخ نمی‌دهند یا درمان را متوقف می‌کنند. چندین دسته از داروهای ضد افسردگی وجود دارند، اما، حتی در همان دسته، پاسخ درمانی ناهمگون است و افراد می‌توانند طیف وسیعی از عوارض جانبی را تجربه کنند که بر تحمل و تبعیت از درمان تأثیر می‌گذارد. برای مثال، اگرچه مهارکننده‌های انتخابی بازجذب سروتونین (SSRIs) درمان ارجح MDD هستند، حداقل یک نفر از هر سه نفر ممکن است به درمان SSRI پاسخ ندهد. ناهمگونی اتیولوژیک ممکن است به تفاوت‌های فردی در پاسخ درمانی در افسردگی کمک کند. برای مثال، زیرگروه‌های درد مزمن همراه، افسردگی مالیخولیایی و اضطرابی با پاسخ ضد افسردگی کمتری که با اثربخشی و بهبودی اندازه‌گیری می‌شود، مرتبط هستند. حساسیت ژنتیکی نیز در پاسخ به درمان ضد افسردگی نقش دارد. مطالعات، بیومارکرهای برخی از مسیرها و ژن‌های کاندید را شناسایی کرده‌اند که به طور بالقوه با پاسخ درمانی متفاوت مرتبط هستند. به عنوان مثال، ژن سیتوکروم (CYP2C19) (P450 2C19) به عنوان کد کننده یک آنزیم متابولیزم دارو شناخته شده است که نشان داده شده است که SSRIs سرتالین، سیتالوپرام و اسیتالوپرام را در میان سایر داروها متابولیزه می‌کند.



### زهرا انتشاری<sup>۱</sup>

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



در حالی که تنوع CYP2C19 در واقع با غلظت‌های سرمی اسیتالوپرام و دسمتیل سیتالوپرام همراه بود، نه ژنوتیپ‌ها و نه غلظت‌های اندازه‌گیری شده با پاسخ درمانی مرتبط نبودند. اگرچه یک مطالعه افزایش عوارض جانبی و تحمل کمتر درمان را برای متابولیسم‌های کندتر CYP2C19 شناسایی کرده است، مطالعه دیگری هیچ ارتباطی بین سابقه تحمل و CYP2C19 نشان نداد. قابل ذکر است که اکثر این مطالعات شامل نمونه‌هایی با اندازه نسبتاً کوچک بوده و در نتیجه مستعد ارتباط مثبت کاذب و فاقد قدرت آماری کافی بودند. اگرچه نمونه‌هایی از مطالعات اخیر با حجم نمونه متوسط (از ۱۲۰۰ تا ۲۰۰۰ شرکت‌کننده) وجود دارد، این مطالعات مستقیماً فقط بر غلظت سوبسترا بدون ارزیابی پاسخ درمانی متمرکز شده‌اند، یا از معیارهای پروکسی برای شکست درمانی استفاده کرده‌اند. با توجه به دشواری انجام مطالعات کامل فارماکوژنومیک (به عنوان مثال، اندازه‌گیری پاسخ، عوارض جانبی و غلظت دارو به صورت طولی) در نمونه‌های بزرگ، این سازش‌ها قابل درک است. بنابراین ما استدلال می‌کنیم که شواهد همگرا از مطالعات با طرح‌های متمایز به پیشرفت این زمینه کمک می‌کند.

هدف مطالعه حاضر ارزیابی ارتباطی بین وضعیت متابولیسم استنباط‌شده CYP2C19 SSRI بر اساس پلی‌مورفیسم‌های فردی CYP2C19 و اثربخشی سرتالین، سیتالوپرام و اسیتالوپرام گزارش شده توسط بیمار در مطالعه ژنتیک افسردگی استرالیا (AGDS) است. ما بررسی می‌کنیم که آیا آن شرکت‌کنندگانی که دارای دیپلوتیپ‌های مرتبط با متابولیسم فوق‌سریع، سریع، متوسط و ضعیف CYP2C19 هستند، اثربخشی، تحمل یا عوارض جانبی متفاوتی را در مقایسه با متابولیسم‌های معمولی نشان می‌دهند. مطالعه ما بینش‌های جدید و شواهد همگرا در مورد ارتباط بین متابولیسم CYP2C19 و پاسخ درمانی SSRI را در یک مجموعه داده‌های قدرتمند ارائه می‌کند.

### مواد و روش‌ها جمع‌آوری نمونه

جمع‌آوری نمونه AGDS قبلاً به تفصیل مورد بحث قرار گرفته است. به طور خلاصه، دو استراتژی مورد استفاده قرار گرفت: (i) ارسال نامه توسط اداره خدمات

توصیه‌های فارماکوژنتیک مبتنی بر پلی‌مورفیسم‌های CYP2C19 به صورت تجاری در دسترس است و به طور فزاینده‌ای توسط پزشکان استفاده می‌شود. در واقع، شرکت‌های خدمات ژنتیکی مستقیم به مصرف‌کننده مجوز FDA را برای گزارش این توصیه‌ها دریافت کرده‌اند. دستورالعمل‌های کنسرسیوم اجرای فعلی فارماکوژنتیک بالینی (CPIC) گزارش می‌کند که متابولیسم‌های ضعیف به دلیل غلظت بالای سرمی ضدافسردگی، در معرض خطر عوارض جانبی نامطلوب قرار دارند. از سوی دیگر، فرض بر این است که متابولیسم‌های فوق‌سریع به دلیل کاهش مواجهه با احتمال شکست در درمان بیشتر است، و توصیه فعلی تغییر به یک SSRI جایگزین است که توسط CYP2C19 متابولیزه نمی‌شود. فرض اصلی پشت این توصیه‌ها این است که متابولیسم افتراقی منجر به اثربخشی درمان یا عوارض جانبی ناشی از قرار گرفتن در معرض کمتر یا بیش از حد با داروی فعال خواهد شد. اثر واضحی از تغییرات CYP2C19 بر متابولیسم SSRI وجود دارد. برای مثال، آنالیز اخیر روی ۱۲۰۰ شرکت‌کننده، غلظت‌های بالاتری از سرتالین را در متابولیزه‌کنندگان ضعیف و متوسط و غلظت‌های کمی پایین‌تر در متابولیسم‌های فوق‌سریع در مقایسه با متابولیسم‌های معمولی شناسایی کرد. بنابراین، ارتباط بین متابولیسم افتراقی و پاسخ افتراقی یک فرض قابل قبول است. با این حال، اینکه آیا واریانت‌های ژنتیکی که فعالیت CYP2C19 را تغییر می‌دهند با اثربخشی درمان یا عوارض جانبی مرتبط هستند یا خیر، سوالی است که هنوز مورد مطالعه قرار نگرفته است. مطالعاتی که ارتباط بین ژنوتیپ CYP2C19 و پاسخ درمانی، تحمل یا اثرات نامطلوب را ارزیابی می‌کنند به نتایج متناقضی رسیده‌اند. مطالعه قبلی هیچ مدرکی برای ارتباط با پلی‌مورفیسم‌های CYP2C19 شناسایی نکرد، در حالی که مطالعه دیگری به این نتیجه رسید که انواع CYP2C19 با تحمل و بهبودی با استفاده از نمونه مشابه (STAR\*D) مرتبط است. یک نشریه اخیر شواهدی از وضعیت متابولیزه‌کننده CYP2C19 را با تغییر از اسیتالوپرام به هر داروی ضدافسردگی دیگری که به عنوان نماینده‌ای برای شکست درمانی در نظر گرفته می‌شود، توضیح داد. علاوه بر این، مطالعه GENDEP آنالیز جامعی را انجام داد که هم غلظت سرمی اسیتالوپرام و هم پاسخ درمانی را اندازه‌گیری کرد.

توسط CYP2C19 متابولیزه می‌شوند. شرکت کنندگانی که نتوانستند تشخیص اختلال افسردگی اساسی را گزارش کنند (۵٪) از این مطالعه حذف شدند. وضعیت متابولیزه کننده CYP2C19 بر اساس دستورالعمل‌های CPIC استنباط شد. به طور خلاصه، شرکت کنندگان بر اساس ترکیب آلل‌های CYP2C19 به متابولیزه کننده‌های ضعیف، متوسط، عادی، سریع و فوق سریع CYP2C19 طبقه‌بندی شدند.

### ژنوتیپ و QC

ژنوتایپینگ با استفاده از آرایه غربالگری جهانی Illumina (GSA V.2.0) در سه مرکز ژنوتیپ انجام شد. یک مجموعه مشترک از مارکرها با کیفیت بالا بین مراکز مختلف ژنوتیپ قبل از انتساب مشترک شناسایی شد. معیارهای خروج مارکر قبل از ثبت شامل موقعیت نقشه ناشناخته یا مبهم و هم ترازی رشته در جستجوی BLAST، عدم وجود  $p < 10^{-6}$ ،  $p < 5\%$ ، آزمون تعادل هاردی-واینبرگ  $p < 10^{-6}$ ، فرکانس آلل جزئی  $> 1\%$  و نمره  $< 0.6$  GenTrain. سرور انتساب می‌شیرگان برای تعیین ژنوتیپ‌ها با استفاده از پانل مرجع HRCr1.1 استفاده شد. افراد بر اساس فقدان زیاد (نرخ گم شدن بیش از ۳٪)، جنسیت ناسازگار (و غیرقابل حل) یا اگر اجدادشان از جمعیت اروپا پرت تلقی می‌شد (۶ انحراف استاندارد از مرکز دو جزء اصلی ژنتیکی اول) حذف شدند. دوزهای وارد شده برای سه پلی مورفیسم rs12248560، rs4244285 و CYP2C19 و rs4986893 با استفاده از PLINK1.9 به تماس‌های سخت تبدیل شدند. کیفیت انتساب برای پلی مورفیسم‌های CYP2C19 بالا بود ( $INFO > 0.90$ ) و فراوانی‌های آللی برای زیرجمعیت اجداد اروپایی با گزارش‌های قبلی سازگار بود. این آلل‌ها حداقل پانل آلل‌های واریانت (سطح ۱) را نشان می‌دهند که توسط انجمن آسیب‌شناسی مولکولی (AMP) برای انتخاب آلل فارماکوژنومیک CYP2C19 توصیه شده است. قابل ذکر است، این‌ها نیز گونه‌های ژنتیکی CYP2C19 هستند که 23andMe برای پایه گزارش‌های فارماکوژنتیک اخیراً پاک شده خود از آن‌ها استفاده می‌کند.

### آنالیزهای آماری

همه آنالیزها بر روی زیرمجموعه‌ای از شرکت کنندگان

انسانی استرالیا (DHS) با هدف قرار دادن افرادی که در ۴.۵ سال گذشته داروهای ضد افسردگی تجویز شده بودند و (ii) یک کمپین تبلیغاتی رسانه ملی برای افرادی که تشخیص افسردگی توسط پزشک، روانپزشک یا روانشناس. تنها ۱۴.۳ درصد از شرکت کنندگان از طریق DHS استخدام شدند. DHS تأییدیه اخلاقی خود را انجام داد و در هیچ زمانی اطلاعات شناسایی را با محققان مطالعه به اشتراک نمی‌گذاشت. شرکت کنندگان علاقه‌مند به وب سایتی هدایت شدند که در آنجا رضایت آگاهانه را قبل از شرکت از طریق پرسشنامه‌های آنلاین ارائه کردند. پس از تکمیل پرسشنامه اصلی، به شرکت کنندگان یک کیت استخراج DNA بزاق ۲ میلی لیتری GeneFix GFX-02 (Isohelix plc) برای استفاده در خانه و پست برای ژنوتیپ ارسال شد. تمامی پروتکل‌ها و پرسشنامه‌ها توسط کمیته اخلاق پژوهش انسانی QIMR تحت شماره پروژه ۱۱۲۸ تایید شد.

### تعیین فنوتیپ

این مطالعه بر روی اثربخشی ضد افسردگی گزارش شده توسط بیمار و عوارض جانبی نامطلوب (ASE) تمرکز دارد. ابتدا از شرکت کنندگان خواسته شد تا تأیید کنند که آیا تا به حال یکی از ده داروی رایج ضد افسردگی تجویز شده در استرالیا (سرتالین، اسیتالوپرام، ونلافاکسین، فلوکستین، سیتالوپرام، دسونونلافاکسین، دولوکستین، میرتازاپین، آمی تریپتیلین و پاروکستین) برایشان تجویز شده است. برای هر یک از داروهای ضد افسردگی مصرف شده، از شرکت کنندگان خواسته شد تا اثربخشی درک شده خود را با استفاده از این آیتم ارزیابی کنند: «نام داروی ضد افسردگی [چقدر برای شما مؤثر است؟]؛ پاسخ‌های ممکن عبارت بودند از: «اصلاً خوب» (۱)، «متوسط خوب» (۲) و «بسیار خوب» (۳). به طور مشابه، برای هر یک از داروهای ضد افسردگی مصرف شده، از شرکت کنندگان پرسیده شد که آیا آنها عوارض جانبی را تجربه کرده‌اند یا خیر. تحمل با استفاده از این آیتم اندازه‌گیری شد: «آیا مجبور بودید مصرف داروهای ضد افسردگی را به دلیل عوارض جانبی قطع کنید؟» پاسخ‌های دوتایی (بله/خیر) برای هر یک از داروهای ضد افسردگی جمع‌آوری شد. در این مطالعه ما بر روی SSRIها تمرکز می‌کنیم: سرتالین، اسیتالوپرام و سیتالوپرام زیرا گزارش شده است که به طور گسترده



ضعیف یا متوسط توصیف کرد. این معادلات خطی شامل یک برش خاص (به دنبال فرض شانس متناسب)، و مجموعه‌ای از پارامترهای مشترک است که اثرات سن، جنس و وضعیت‌های مختلف متابولیسم را منعکس می‌کند. ما تأثیرات وضعیت‌های متابولیزر مختلف را در طیف وسیعی از اندازه‌های اثر تغییر دادیم (~ ORs ۱.۶۵، ۱.۵، ۱.۲۲، ۱.۱۶، ۱.۱، ۱.۰۵، ۱.۰۲). سپس از تابع لاجیت معکوس برای استخراج احتمالات هر گروه برای هر مشاهده استفاده کردیم و از این احتمالات برای تولید نمونه‌ای از نمرات اثربخشی ضد افسردگی شبیه‌سازی شده استفاده کردیم. در نهایت، ما رگرسیون لجستیک منظم را همانطور که در بالا توضیح دادیم انجام دادیم تا ارزیابی کنیم که آیا قادر به تشخیص اندازه اثر با اهمیت اسمی هستیم ( $p < 0.05$ ). این روش ۱۰۰۰ بار تکرار شد و توان برای هر اندازه اثر به عنوان تعداد دفعاتی که فرضیه صفر عدم تأثیر بر تعداد آزمایش‌ها را رد کردیم، برآورد شد.

### نتایج

#### متابولیزر و شیوع آلل CYP2C19

نمونه ما شامل ۹۵۳۱ فرد غیر مرتبط با اصل و نسب اروپایی با داده‌های ژنوتیپ و فنوتیپ و تشخیص افسردگی بود. اکثر شرکت‌کنندگان ( $N = 3869$ ) ۴۰.۶٪ آلل‌های CYP2C19 داشتند که به عنوان متابولیزکننده‌های طبیعی CYP2C19 تفسیر می‌شوند. همانطور که انتظار می‌رفت، متابولیسم‌کنندگان ضعیف (۲.۱٪،  $N = 199$ ) و متابولیسم‌های بسیار سریع (۴.۷٪،  $N = 448$ ) کمترین گروه‌ها را داشتند. به دنبال آن متابولیزه کننده‌های متوسط (۲۵.۸٪،  $N = 2460$ ) و سریع (۲۶.۸٪،  $N = 2555$ ) متابولیسم (جدول ۱). فراوانی آلل مینور برای واریانت‌های مورد مطالعه ۲۱.۴٪ برای (rs12248560) CYP2C19\*17، ۱۴٪ برای (rs4244285) CYP2C19\*2 و ۰.۲٪ برای (rs4986893) CYP2C19\*3 بود. پس از حذف شرکت‌کنندگان با داده‌های از دست رفته در مورد پاسخ درمانی، ۹۱۶۸ شرکت‌کننده باقی ماندند. اکثر شرکت‌کنندگان به ترتیب مصرف سرتالین و سپس سیتالوپرام و اسیتالوپرام را گزارش کردند (جدول ۱). حدود ۲۵٪ از شرکت‌کنندگان گزارش کردند که دو داروی ضد افسردگی مصرف کرده‌اند و تنها ۶٪ گزارش داده‌اند که هر سه را مصرف کرده‌اند.

غیرمرتبط (ارتباط ژنتیکی  $> 0.05$ ) از اجداد اروپایی انجام شد. رگرسیون لجستیک برای ارزیابی ارتباط بین وضعیت متابولیزر استنباط شده CYP2C19 و فنوتیپ‌های دوتایی مانند عوارض جانبی استفاده شد. مدل‌های پیوندی جمعی (رگرسیون‌های لجستیک مرتب) برای ارزیابی ارتباط بین متغیرهای اثربخشی SSRI معمولی و وضعیت متابولیزر استنباط شده CYP2C19 استفاده شد. همه انجمن‌ها برای سن (در زمان جمع‌آوری) و جنس تنظیم شدند. برای ارتباطاتی که داده‌ها را در سرتالین، اسیتالوپرام و سیتالوپرام ادغام می‌کنند (یعنی آن‌هایی که در نتایج برچسب‌گذاری شده‌اند با همه) از مدل‌های اثرات مختلط برای محاسبه اقدامات مکرر (یعنی شرکت‌کنندگانی که بیش از یک SSRI گرفته‌اند) با گنجاندن یک قطع تصادفی مشروط برای هر یک استفاده شد. شناسه شرکت‌کننده هنگام تنظیم برای ضد افسردگی، سن و جنس. همه آنالیزها در R با استفاده از کتابخانه‌های پایه، lme4، tidyr و ordinal انجام شد. آستانه معنی‌داری آماری با استفاده از تصحیح بونفرونی (۰.۰۵) برای تست‌های چندگانه تعدیل تعداد مقایسه‌های انجام شده در هر یک از نتایج مورد مطالعه تعریف شد. یعنی برای آنالیز اصلی که کارایی را ارزیابی می‌کند، آستانه معنی‌داری تصحیح شده  $p > 0.125$  بود (۴ مقایسه هر گروه در برابر وضعیت متابولیسم نرمال). هنگام ارزیابی ارتباط بین وضعیت متابولیزه کننده و عوارض جانبی، آستانه اهمیت تصحیح شده  $p > 0.05/300$  (۲۵ عارضه جانبی؛ ۳ داروی ضد افسردگی؛ ۴ وضعیت متابولیسم) بود.

#### محاسبه توان

یک محاسبه توان پس از وقوع برای تخمین اندازه‌های اثری که دسته‌های متابولیزه کننده باید برای این مطالعه داشته باشند انجام شد تا قدرت ۸۰ درصدی برای تشخیص آن‌ها در آستانه اسمی معنی‌دار  $p < 0.05$  داشته باشد. به طور خلاصه، دو معادله خطی که لگاریتم شانس برای دو آستانه را توصیف می‌کند، ایجاد شد. مورد اول گزارشی از مجموع احتمالات بودن دسته ۲ (متوسط) یا ۳ (خیلی خوب) بیش از احتمال ۱ (ضعیف) بودن را برای اثربخشی ضد افسردگی توصیف می‌کند. مورد دوم گزارشی از مجموع احتمالات پاسخ دهنده خوب بودن (یعنی نمره ۳) را نسبت به گزارش مجموع احتمالات پاسخگوی

جدول ۱: نمونه دموگرافیک و توزیع وضعیت متابولیزه کننده و مصرف داروهای ضد افسردگی.

متابولیزه کننده	N	سن (s.d)	جنسیت (F)	تعداد سرتالین <sup>a</sup>	تعداد سیتالوپرام <sup>a</sup>	تعداد اسیتالوپرام <sup>a</sup>
ضعیف	۱۹۹	۴۲.۶ (۱۵.۱)	۱۵۳	۱۲۳	۵۱	۷۶
متوسط	۲۴۶۰	۴۳ (۱۴.۵)	۱۹۲۵	۱۴۷۹	۷۳	۱۱۱۵
طبیعی	۳۸۶۹	۴۲.۸ (۱۵.۱)	۲۹۱۸	۲۳۲۰	۹۵	۱۷۶۲
سریع	۲۵۵۵	۴۳.۱ (۱۴.۲)	۱۹۸۵	۱۴۹۳	۷۰۳	۱۲۰۱
فوق سریع	۴۴۸	۴۲.۶ (۱۴.۰)	۳۵۰	۳۶۵	۱۱۱	۱۸۸

<sup>a</sup> اندازه نمونه در کل داروهای ضد افسردگی به کل حجم نمونه اضافه نمی شود زیرا برخی از شرکت کنندگان گزارش داده اند که بیش از یک داروی ضد افسردگی مصرف کرده اند. اندازه گیری های مکرر به صورت آماری مورد بررسی قرار گرفت (روش ها را ببینید).

جدول ۲: پاسخ ضد افسردگی بر اساس وضعیت متابولیزه کننده CYP2C19.

وضعیت متابولیزور	کم	متوسط	خوب
Sertraline (N = 5680)			
ضعیف	۳۲ (۲۶٪)	۵۲ (۴۲٪)	۳۹ (۳۲٪)
متوسط	۵۴۳ (۳۷٪)	۵۵۱ (۳۷٪)	۳۸۵ (۲۶٪)
طبیعی	۸۵۱ (۳۷٪)	۸۲۵ (۳۶٪)	۶۴۴ (۲۸٪)
سریع	۵۴۳ (۳۶٪)	۵۲۰ (۳۵٪)	۴۳۰ (۲۹٪)
فوق سریع	۹۳ (۳۵٪)	۱۰۷ (۴۰٪)	۶۵ (۲۴٪)
Citalopram (N = 2503)			
ضعیف	۱۸ (۳۵٪)	۱۹ (۳۷٪)	۱۴ (۲۷٪)
متوسط	۲۵۱ (۳۷٪)	۲۳۲ (۳۴٪)	۱۹۰ (۲۸٪)
طبیعی	۳۴۹ (۳۶٪)	۳۷۶ (۳۹٪)	۲۴۰ (۲۵٪)
سریع	۲۵۸ (۳۷٪)	۲۶۶ (۳۸٪)	۱۷۹ (۲۵٪)
فوق سریع	۴۵ (۴۱٪)	۴۱ (۳۷٪)	۲۵ (۲۲٪)
Escitalopram (N = 4342)			
ضعیف	۲۶ (۳۴٪)	۱۸ (۲۴٪)	۳۲ (۴۲٪)
متوسط	۳۳۹ (۳۰٪)	۴۲۵ (۳۸٪)	۳۵۱ (۳۱٪)
طبیعی	۵۶۴ (۳۲٪)	۶۷۲ (۳۸٪)	۵۲۶ (۳۰٪)
سریع	۳۶۹ (۳۱٪)	۴۴۴ (۳۷٪)	۳۸۸ (۳۲٪)
فوق سریع	۶۱ (۳۲٪)	۶۶ (۳۲٪)	۶۱ (۳۲٪)

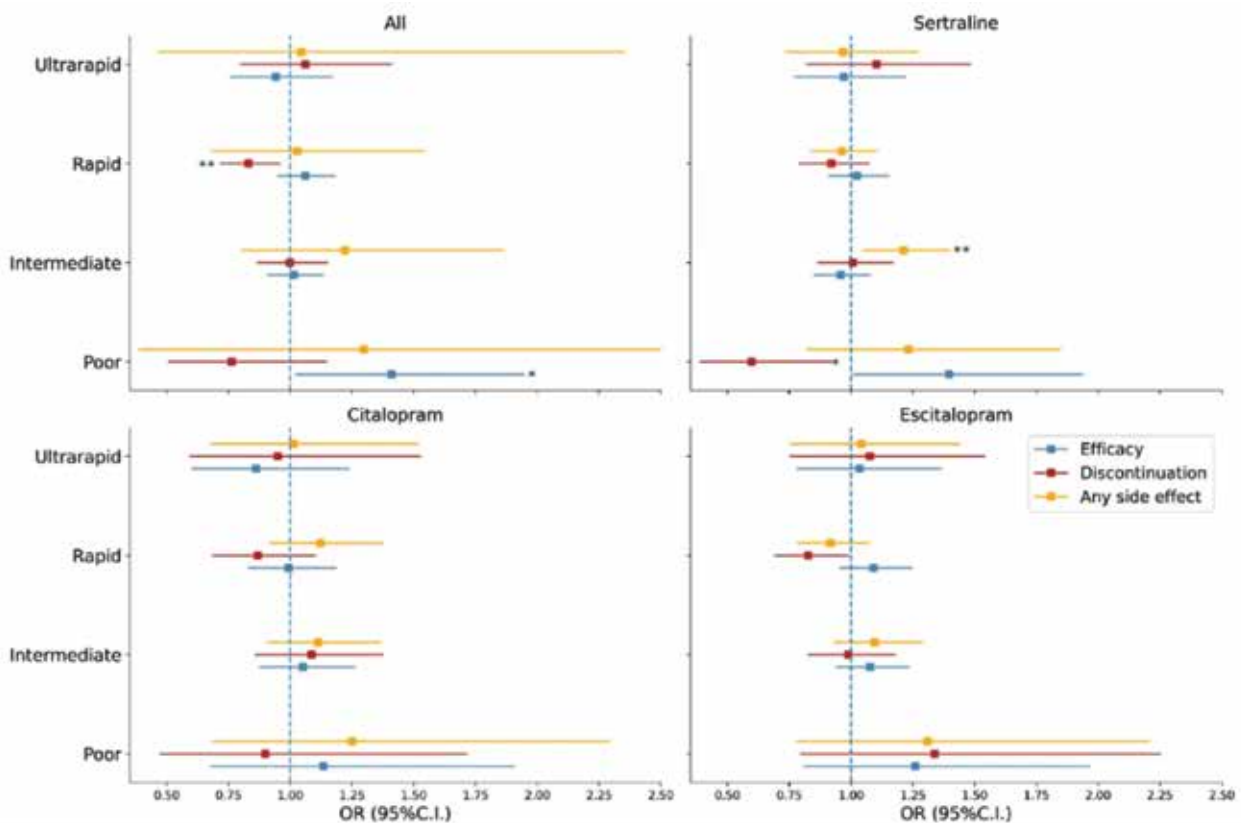
درصدها مشروط به وضعیت ضد افسردگی و متابولیزه کننده ارائه می شوند (به عنوان مثال، ۲۶٪ از متابولایزهای ضعیفی که سرتالین مصرف می کنند، اثربخشی پایینی را گزارش کردند).



برای سرتالین مشاهده شد [OR = 1.40 [1.01-1.94] اما نه برای اسیتالوپرام یا سیتالوپرام. ارتباط بین وضعیت متابولیسم و اثربخشی پس از تنظیم برای آزمایش‌های چندگانه معنی‌دار نشد. علیرغم فقدان تفاوت‌های قابل توجه، روند واضحی بین متابولیسم کندتر پیش‌بینی شده CYP2C19 و اثربخشی بالاتر سیتالوپرام مشاهده شد (شکل ۱c). یک الگوی مشابه، اگرچه نه چندان واضح، برای سایر داروها نیز مشاهده شد.

**اثر**  
ما ابتدا ارزیابی کردیم که آیا وضعیت متابولایزر CYP2C19 با اثربخشی متفاوت در هر یک از SSRI های مورد مطالعه مرتبط است یا خیر. جدول ۲ توزیع اثربخشی ضد افسردگی خود گزارش شده را به ازای وضعیت ضد افسردگی و متابولیزه کننده نشان می‌دهد. به طور کلی، متابولیسم‌های ضعیف اثربخشی ضد افسردگی اسمی بالاتری را نشان دادند (OR = 1.41 [1.02-1.95] p = 0.037). نتیجه مشابهی

شکل ۱: ارتباط وضعیت متابولیسم استنباط شده با پاسخ درمانی: نمودارهای جنگلی نسبت شانس و فاصله اطمینان ۹۵٪ را برای ارتباط بین دسته متابولایزر (در مقایسه با نرمال) و اثربخشی درمان (نشانگرهای آبی) به دلیل عوارض جانبی به عنوان معیار معکوس تحمل پذیری (نشانگرهای قرمز) یا تجربه هر گونه عوارض جانبی نشان می‌دهند (نشانگرهای نارنجی). همه نتایج یک آزمایش مدل اثرات مختلط را برای ارتباط بین نتیجه مورد علاقه و متغیرهای پاسخ تلفیقی در سرتالین، سیتالوپرام و اسیتالوپرام نشان می‌دهند.  $p < 0.05$  \*\*p\*



### تحمل پذیری

سپس ما آزمایش کردیم که آیا وضعیت متابولیزه کننده CYP2C19 با تحمل درمان مرتبط است یا خیر. در میان شرکت کنندگان با داده‌های ژنتیکی و تحمل پذیری، ۱۱۸۵ (۴۵٪)، ۱۱۸۸ (۳۷٪) و ۷۶۴ (۴۴٪) به ترتیب مصرف سرتالین، اسیتالوپرام و سیتالوپرام را به دلیل عوارض جانبی متوقف کردند (جدول ۳). روندی مشاهده شد که در آن متابولیسم‌های سریع احتمال کمتری داشت که دارو را به دلیل عوارض جانبی متوقف کنند (شکل ۱). در بین داروها، متابولیسم‌های سریع

تحمل بیشتری داشتند (یا برای توقف مصرف دارو به دلیل عوارض جانبی = ۰.۸۳ [۰.۷۲-۰.۹۶]  $p < 0.0125$ ) در مقایسه با متابولیسم‌های معمولی. علاوه بر این، دو ارتباط اسمی معنی‌دار بین تحمل و وضعیت متابولیسم شناسایی شد. متابولیزه کننده‌های سریع CYP2C19 تحمل بیشتری را برای اسیتالوپرام نشان دادند ( $OR = 0.83$  [۰.۶۹-۰.۹۹]  $p < 0.05$ ) و متابولیزه کننده‌های ضعیف تحمل بالاتری را برای سرتالین در مقایسه با متابولیسم‌های نرمال نشان دادند ( $OR = 0.003$  - تصویر ۱).

جدول ۳ قطع مصرف و عوارض جانبی بر اساس وضعیت متابولیزه کننده.

جدول ۳ قطع مصرف و عوارض جانبی بر اساس وضعیت متابولیزه کننده.				
بدون عوارض جانبی (%)		قطع مصرف (%)		
خیر	بله	بله	خیر	
<b>سرتالین</b>				
۳۴ (۲۶)	۹۸ (۷۴)	۳۲ (۳۴)	۶۳ (۶۶)	ضعیف
۴۰۵ (۲۷)	۱۱۲۱ (۷۳)	۵۱۹ (۴۶)	۶۱۰ (۵۴)	متوسط
۷۱۶ (۳۰)	۱۶۸۳ (۷۰)	۷۷۵ (۴۶)	۹۱۷ (۵۴)	طبیعی
۴۸۰ (۳۱)	۱۰۶۹ (۶۹)	۴۶۶ (۴۴)	۵۹۸ (۵۶)	سریع
۸۳ (۳۰)	۱۹۰ (۷۰)	۹۳ (۴۸)	۱۰۰ (۵۲)	فوق سریع
<b>سیتالوپرام</b>				
۱۶ (۳۰)	۳۹ (۷۱)	۱۷ (۴۳)	۲۳ (۵۷)	ضعیف
۲۳۲ (۳۳)	۴۷۸ (۶۷)	۲۲۴ (۴۷)	۲۵۶ (۵۳)	متوسط
۳۵۶ (۳۵)	۶۵۶ (۶۵)	۲۹۰ (۴۵)	۳۶۰ (۵۵)	طبیعی
۲۴۶ (۳۳)	۵۰۱ (۶۷)	۱۹۹ (۴۱)	۲۸۵ (۵۹)	سریع
۴۱ (۳۴)	۷۸ (۶۵)	۳۴ (۴۴)	۴۴ (۵۶)	فوق سریع
<b>اسیتالوپرام</b>				
۲۰ (۲۵)	۶۰ (۷۵)	۲۷ (۴۵)	۳۳ (۵۵)	ضعیف
۳۱۹ (۲۷)	۸۴۶ (۷۳)	۳۲۲ (۳۸)	۵۲۲ (۶۲)	متوسط
۵۳۴ (۲۹)	۱۳۰۰ (۷۱)	۴۹۳ (۳۸)	۷۹۱ (۶۲)	طبیعی
۳۸۵ (۳۱)	۸۵۷ (۶۹)	۲۹۱ (۳۴)	۵۶۲ (۶۶)	سریع
۵۸ (۲۹)	۱۴۲ (۷۱)	۵۵ (۴۰)	۸۲ (۶۰)	فوق سریع



## اثرات جانبی

در نهایت، ما آزمایش کردیم که آیا وضعیت متابولیزه کننده با عوارض جانبی دارویی مرتبط است یا خیر. برای کاهش بار آزمایش چندگانه، ما بر گزارش هر گونه عارضه جانبی تمرکز کردیم (جدول ۳). در مقایسه با معمولی، متابولیسم‌های متوسط شانس بیشتری برای گزارش هر گونه عارضه جانبی برای سرتالین نشان دادند ( $OR = 1.23 [1.08-1.41]$ ;  $p = 0.009$ ). ارتباط با اسیتالوپرام یا سیتالوپرام از نظر آماری معنادار نبود (شکل ۱). به عنوان تجزیه و تحلیل ثانویه، ما برای ارتباط بین وضعیت متابولایزر و (i) تعداد عوارض جانبی یا (ii) گزارش ۲۳ عارضه جانبی خاص آزمایش کردیم. الگوی مشابهی از ارتباط با هر گونه عوارض جانبی برای تعداد عوارض جانبی مشاهده شد. متابولیسم‌های متوسط با احتمال افزایشی برای گزارش عوارض جانبی بیشتر در داروها ( $= 0.05$ ) و سرتالین ( $P = 0.002$ ). هنگام آزمایش عوارض جانبی خاص، هیچ نتیجه‌ای از آستانه تصحیح تست چندگانه تعریف شده ما باقی نماند ( $P > 0.0016$ ). با این وجود، پانزده ارتباط اسمی معنی دار شناسایی شد. ارتباط اسمی معنی دار ( $p < 0.05$ ) برای متابولیسم‌های کندتر (متوسط یا ضعیف) با افزایش خطر عوارض جانبی غنی شد. سه ارتباط مهم بین متابولیسم‌های متوسط (در مقایسه با متابولیسم‌های معمولی) و عوارض جانبی سرتالین (یعنی کاهش وزن  $OR = 2 [1.37-3.05]$ ، خستگی  $OR = 1.36 [1.35-1.63]$  و خواب آلودگی  $OR = 2 [1.37-3.05]$  و خواب آلودگی  $OR = 1.3 [1.07-1.53]$  بود).

## آنالیز توان

ما یک تحلیل توان را بر اساس شبیه‌سازی انجام دادیم (به روش‌ها مراجعه کنید). نتایج ما نشان داد که ما بیشترین قدرت را برای تشخیص ارتباط اسمی معنی دار ( $p < 0.05$ ) بین اثربخشی ضد افسردگی و وضعیت متابولیزه‌کننده متوسط یا سریع داریم. قدرت تشخیص این ارتباط با وضعیت متابولیسم ضعیف و فوق سریع کمتر بود. ما تخمین می‌زنیم که مطالعه ما بیش از ۸۰٪ قدرت تشخیص نسبت شانس در بین داروها بالاتر از ۰.۴۵ (یعنی ۱.۴۵ یا ۰.۶۹، ۰.۳، ۰.۱۴، ۰.۱۴) برای گروه‌های متابولیزه کننده متوسط، بسیار سریع و سریع به ترتیب دارد.

## بحث

در اینجا، ما از داده‌های AGDS استفاده کردیم تا ارزیابی کنیم که آیا متابولیسم افتراقی سرتالین، سیتالوپرام یا اسیتالوپرام با اثربخشی، تحمل یا عوارض جانبی درمان مرتبط است یا خیر. تا آنجا که ما می‌دانیم، این بزرگترین مطالعه در مورد این موضوع تا به امروز است. تکرار آل پل مورفیسیم CYP2C19 در AGDS با تخمین‌های اخیر به‌دست‌آمده از یک زیرمجموعه اروپایی از مشتریان andMe ۲۳ بسیار مطابقت داشت. ما نشان دادیم که متابولیسم‌های میانی CYP2C19 شانس بیشتری برای گزارش عوارض جانبی بیشتر هم در سراسر داروها و هم به‌ویژه برای سرتالین دارند. نتایج ما با این فرضیه مطابقت دارد که متابولیسم‌های کندتر (متوسط) در معرض افزایش خطر عوارض جانبی نامطلوب هستند. قابل ذکر است، الگوی فرضی تحمل کمتر و عوارض جانبی بالاتر برای متابولیسم‌های ضعیف مشاهده نشد، این احتمالاً با اندازه کوچک گروه متابولیسم ضعیف توضیح داده می‌شود. مطالعه ما ارتباط آماری معنی‌داری بین وضعیت متابولیسم استنباط شده و اثربخشی یا تحمل درمان شناسایی نکرد. با این وجود، الگویی مشاهده شد که در آن متابولیسم‌های سریع‌تر اثربخشی کمتر و متابولیسم‌های کندتر کارایی بالاتری را گزارش کردند. به طور کلی، نتایج ما شواهدی از رابطه بین پاسخ درمانی و وضعیت متابولیزه‌کننده CYP2C19 ارائه می‌دهد، اما چندین ارتباط مورد انتظار به معنی آماری نرسیدند. در حالی که بار آزمایش چندگانه ممکن است این را توضیح دهد، فرضیه‌های قابل قبول دیگری می‌توانند زیربنای نتایج ما باشند. اولاً، CYP2C19 تنها آنزیم متابولیزه‌کننده دارو برای این ترکیبات نیست و متابولیسم متفاوت CYP2C19 روی همه داروها به طور یکسان تأثیر نمی‌گذارد. علاوه بر این، متابولیسم افتراقی سرتالین، سیتالوپرام یا اسیتالوپرام می‌تواند مستقل از اثربخشی درمان باشد، یا اندازه اثر متوسطی داشته باشد، که ما قادر به تشخیص آن نبودیم. این می‌تواند با اندازه اثر شناخته شده گونه‌های ژنتیکی رایج بر روی صفات پیچیده سازگار باشد. ما همچنین نمی‌توانیم مکانیسم‌های جبرانی پایین‌دستی را که به طور بالقوه غلظت ترکیبات فعال در مغز را عادی می‌کنند، رد کنیم. اگرچه این امر با تیتراسیون و اثرات دوز ناسازگار است، اکثر مطالعات عدم



هستند که 23andMe برای گزارش های مصرف کننده فارماکوژنتیک خود استفاده می کند.

علاوه بر این، برای جلوگیری از سردرگمی بالقوه ناشی از طبقه بندی جمعیت و ارتباط، ما بر زیر مجموعه ای از AGDS متشکل از شرکت کنندگان نامرتبط از تبار اروپایی تمرکز کرده ایم. بنابراین، هنگام تعمیم مشاهدات خود به سایر جمعیت ها باید احتیاط کرد. به عنوان یک مطالعه گذشته نگر، ما قادر به ارزیابی غلظت سرمی دارو نبودیم، که می توانست همبستگی دقیق تری بین تصویر بالینی، فراهمی زیستی دارو و پلی مورفیسیم های CYP2C19 ارائه دهد. بیشتر این محدودیت ها با طرح مطالعه ما مرتبط هستند، که هدف آن به حداکثر رساندن حجم نمونه برای شناسایی اثرات ظریف مرتبط با پیامدهای افسردگی است. چنین افزایشی در اندازه نمونه معمولاً با توانایی فنوتیپ محدود همراه است. با این وجود، AGDS یک مجموعه داده منحصر به فرد را نشان می دهد که نتایج دقیق گزارش شده توسط بیمار برای تشخیص تشخیص و پاسخ درمانی شامل اثربخشی و عوارض جانبی نامطلوب جمع آوری شده است.

به طور کلی، ما شواهدی برای ارتباط بین متابولیسم کندتر CYP2C19 و عوارض جانبی نامطلوب پیدا کردیم. این نتیجه با دستورالعمل های فعلی و اثرات فرضی مطابقت دارد. ما همچنین جهت مورد انتظار اثرات را بین وضعیت متابولیزه کننده و پاسخ درمانی مشاهده کردیم. با این حال، بسیاری از این انجمن ها پس از محاسبه تصحیح تست های چندگانه به اهمیت آماری نرسیدند. با توجه به اندازه نمونه ما، انتظار داریم که قدرت کافی برای شناسایی اثرات متوسط وضعیت متابولیسم را داشته باشیم. با این وجود، کاهش قدرت را می توان از قرار گرفتن در معرض مواد مخدر متمایز به دلیل تنظیم دوز انتظار داشت، که در این مطالعه نمی توان آن را به حساب آورد. بنابراین، مطالعات فارماکوژنومیک باید بر افزایش حجم نمونه و اجرای مطالعات مداخله ای یا طولی به اندازه کافی برای ارزیابی اینکه آیا وضعیت متابولیزه کننده نه تنها از نظر آماری، بلکه از نظر بالینی به درمان با SSRI ها مرتبط است یا خیر، متمرکز شود.

#### منبع

<https://www.nature.com/articles/s41397-022-00267-7>

وجود هر گونه اثر وابسته به دوز واضحی را برای سرتالین پیشنهاد کرده اند. در نهایت، این احتمال وجود دارد که اثربخشی با عوامل سبب شناختی مرتبط با ناهمگونی MDD مانند مسیرهای ایجاد کننده افتراقی، بیماری های فیزیکی همزمان، الکل همراه یا سوء استفاده از مواد دیگر مرتبط باشد. در نهایت، سرتالین، سیتالوپرام، و اسیتالوپرام دارای پنجره های درمانی گسترده ای هستند، با محدوده وسیعی بین غلظت های موثر و سمی دارو. بنابراین، تغییرات کوچک تا متوسط در دسترس بودن دارو ناشی از پلی مورفیسیم های CYP2C19 ممکن است برای ایجاد تغییرات در پاسخ درمانی کافی نباشد.

برخی از محدودیت های مطالعه حاضر باید در نظر گرفته شود. اول، این یک مطالعه گذشته نگر است. اقدامات گزارش شده توسط بیمار در مورد اثربخشی ضد افسردگی و عوارض جانبی در معرض تعاریف و تعاریف ناهمگن است. AGDS اطلاعات خاصی در مورد دوزهای ضد افسردگی جمع آوری نکرد، که در مورد وضعیت متابولیزه کننده ایده آل است. پزشکان معمولاً دوزها را بر اساس ویژگی های بیمار و پس از آن، پاسخ و عوارض جانبی تنظیم می کنند. علاوه بر این، چندین ماده و دارو برای مهار، القاء یا متابولیزه شدن توسط CYP2C19 شناخته شده است. ما اطلاعات دقیقی در مورد مصرف همزمان دارو یا مواد جمع آوری نکردیم و نتوانستیم آن را توضیح دهیم. این دو عامل (تغییر رژیم و تبدیل فنو) ناهمگنی را افزایش می دهند و توانایی ما را برای شناسایی ارتباطات معنی دار کاهش می دهند. این واقعیت که ما ارتباط معنی داری بین متابولیسم کندتر و عوارض جانبی شناسایی کردیم، می تواند به عنوان شواهدی باشد که تیتراسیون بر اندازه گیری های ما از عوارض جانبی به میزان کمتری در مقایسه با معیارهای اثربخشی تأثیر می گذارد. این مورد انتظار می رود زیرا اثربخشی با ساختار گسترده تری اندازه گیری می شود که می تواند فاکتورهای متمایزی مانند کاهش علائم، نمایه عوارض جانبی و پیامدهای طولانی مدت را در بر گیرد. علاوه بر این، ما بر روی سه آلل رایج CYP2C19 تمرکز کردیم. آلل های کمیاب تری وجود دارند، اما تایپ کردن یا نسبت دادن آن ها همچنان چالش برانگیز است. با این حال، اینها حداقل پانل آلل های متغیر (سطح ۱) توصیه شده توسط AMP هستند و آن ها واریانت هایی