

برطرف شدن علائم ایدیوپاتیک با مدیریت جامع دارویی از منظر فارماکوژنومیک

خلاصه

تظاهرات بالینی پیری بیولوژیکی می تواند به طور قابل ملاحظه ای مشابه عوارض جانبی داروهای پرمصرف باشد. خستگی، درد عضلانی و گیجی شایع هستند و اغلب به عنوان بخشی از تاریخچه مناسب بیمار سالمندان مشترک نیستند. هنگامی که بیماران آنها را گزارش می کنند، یک علت اصلی معمولاً گیج کننده است. این علائم نه تنها بر نتایج سلامت و تندرستی، کیفیت زندگی بیمار و افزایش هزینه های سیستم مراقبت های بهداشتی تأثیر منفی می گذارد، بلکه ممکن است محدودیتی برای بهترین شیوه های ارائه دهنده باشد. بیمار، یک زن ۷۱ ساله اروپایی تبار، در برنامه مدیریت دارویی جامع دارویی با نگاه خاص فارماکوژنومیک (PGx+CMM) از طریق مزایای بازنشستگی خود ثبت نام کرد. در زمان آزمایش، تقریباً ۱۸ ماه از صدمه مغزی و عروقی او گذشته بود و توسط ارائه دهنده مراقبت های اولیه خود برای شرایط مزمن شایع تحت نظر بود. جالب اینجاست که او علائم بالینی گزارش نشده خستگی، افت فشار خون و درد عضلانی را نشان داده بود. پرداختن به این نگرانی های بیمار و به طور خاص تمرکز بر اهداف، ترس ها و نیازهای اساسی فرد، به جای تمرکز صرف بر فقدان بیماری، هسته اصلی پزشکی شخصی و برنامه هایی است که به مفهوم پیری سالم می پردازد. رژیم درمانی بیمار بر اساس بررسی داروساز PGx+CMM، استفاده از سیستم پشتیبانی تصمیم گیری بالینی (CDSS) و ارسال توصیه ها به پزشک تجویز کننده تنظیم شد. بیمار بهبودهای سریعی را در علائم مشاهده کرد که نشان می دهد ناشی از عوارض جانبی دارو است. فشار خون و سطح کلسترول او کنترل شده بود در حالی که عوارض



وحید رضا اصفهانی^۱

۱- کارشناسی ارشد سلولی مولکولی دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران
پژوهشگر مرکز تحقیقات پزشکی شخصی آمیتیس زن



و فیزیکی دست نخورده به منظور زندگی مستقل - اندازه گیری کرد. این قابلیت های ذاتی را می توان به طور قابل توجهی در جمعیت مسن تر توسط عواملی مانند پیری بیولوژیکی، وجود بیماری های متعدد و درمان دارویی ناقص کاهش داد. رویکردهای مختلفی برای رسیدگی به این عوامل ایجاد شده است، از جمله مدل های پرداخت مبتنی بر نتایج (به عنوان مثال، برنامه پرداخت کیفیت مدیکر)، مدل های مراقبت یکپارچه (مانند تیم های مراقبتی همسو با بیمار سالمندان، GeriPACT، در اداره سلامت کهنه سربازان) و جامع مدل های مراقبت در خانه (به عنوان مثال، منابع سالمندان برای ارزیابی و مراقبت از سالمندان، GRACE، مراقبت تیمی). صرف نظر از رویکرد، هدف اصلی طب سالمندی کمک به سالمندان است که پیری سالم را تجربه کنند.

با این حال، ارائه دهندگان خدمات اغلب در هنگام تشخیص افراد ۶۵ سال و بالاتر با چالش هایی مواجه می شوند، از جمله تمایز بین جنبه های پذیرفته شده فیزیولوژیکی پیری بیولوژیکی و موارد قابل پیشگیری یا درمان. برای کمک به این مسائل، ارائه دهندگان اکنون به ابزارهای تشخیصی اضافی - یعنی فارماکوژنومیک، سیستم های پشتیبانی تصمیم گیری بالینی (CDSS) و توافق نامه های مشترک با متخصصانی مانند داروسازان - برای تسهیل عمل پزشکی شخصی دسترسی دارند.

پزشکی شخصی شامل تصمیم گیری بالینی چندبعدی و جامع برای به حداکثر رساندن نتایجی است که هر بیمار بیشتر ارزش آن را دارد و به حداقل رساندن عواملی که بیمار بیشتر از آنها می ترسد. فارماکوژنومیکس (PGx)، کاربرد نحوه تأثیر بیومارکرهای ژنتیکی بر پاسخ آنها به داروها، در توانمندسازی پزشکی شخصی و به طور خاص در بهبود سلامت بیماران مبتلا به افسردگی، بیماری های قلبی عروقی، پلی داروسازی و سایر شرایط مؤثر است. PGx از نظر بالینی مفید است زیرا تغییرات در ژن هایی که پروتئین هایی را رمزگذاری می کنند که داروها را از طریق غشاها انتقال می دهند و ژن هایی که داروها را متابولیزه می کنند، می توانند بر نتیجه بالینی عوامل درمانی خاص تأثیر بگذارند.

فهرست تغییرات تأثیرگذار بالینی و پاسخ های درمانی به بیومارکرهای ژنتیکی خاص همچنان در حال گسترش است و شامل داروهایی در کلاس های درمانی

جانبی قابل توجه حذف شد. این مطالعه موردی تأثیرات مثبت پزشکی شخصی سازی شده را نشان می دهد و نشان می دهد که چگونه داروسازان می توانند با CDSS برای تأثیر مثبت بر مراقبت های بهداشتی، بهبود یابد.

مقدمه:

پیری بیولوژیکی معمولاً به عنوان کاهش ذاتی در عملکرد فیزیکی در طول زمان ذکر می شود. این فرآیند پیچیده ای است که با کاهش تدریجی عملکردها و علائم فیزیولوژیکی، سلولی و مولکولی متعدد مانند کاهش شنوایی، خستگی، کاهش وزن و کاهش انرژی و شدت بینایی مشخص می شود. از آنجایی که بدن انسان با افزایش سن به طور طبیعی تغییر می کند، مداخلات دارویی به طور معمول برای پیشگیری، تسکین یا درمان بیماری هایی که ممکن است ایجاد شوند استفاده می شود. وجود همزمان بیماری ischemic قلب، فشار خون بالا، و چربی خون، یک سه گانه رایج از بیماری های مزمن، در میان بهره برداران Medicare بالای ۶۵ سال شایع است. این ترکیب از بیماری ها اغلب باعث می شود که بیمار به طور مزمن داروهایی مانند مسدود کننده های بتا برای خون تجویز شود. کنترل فشار، استاتین ها برای افزایش چربی خون و داروهای ضد انعقاد برای جلوگیری از تشکیل لخته خون. عوارض جانبی نامطلوب این داروهای رایج شامل خستگی، افسردگی، بی خوابی، از دست دادن اشتها، اسهال، کبودی آسان، خونریزی و میالژی است. این عوارض جانبی می تواند بر کیفیت زندگی بیمار تأثیر منفی بگذارد و می تواند مانعی برای پیری سالم باشد، به ویژه زمانی که به علائم بیماری های مزمن تحت درمان اضافه شود.

پیری سالم، همانطور که توسط سازمان جهانی بهداشت (WHO)، مرکز کنترل و پیشگیری از بیماری (CDC) و سایرین تعریف شده است، شامل فرآیند توسعه و حفظ توانایی های فیزیکی، ذهنی، اجتماعی و عملکردی بهینه می شود که بهزیستی را ممکن می سازد. سن بالاتر هدف مدافعان پیری سالم تغییر تعریف "سلامت" از عدم وجود بیماری به سمت پرورش و حفظ توانایی های عملکردی در طول زندگی است. به عنوان مثال، در مفهوم سالمندی سالم، کیفیت زندگی را می توان با توانایی فرد در کنترل نیازهای اساسی و ارزشمند - وجود عملکردهای ذهنی

بازنشستگی دعوت شد. او در مورد این برنامه با PCP خود صحبت کرد که او را تشویق به شرکت کرد. بیمار یک نمونه بزاق را از طریق کیت آزمایش DNA، DNA Genotek (OGD-510) Oragene•Dx®، انتاریو، کانادا) ارائه کرد و رضایت حاصل شد. این مطالعه توسط اتحاد تحقیقات بیومدیkal هیئت بررسی نهادی نیویورک تایید شد. DNA او متعاقباً توسط یک آزمایشگاه دارای مجوز CLIA و CAP مورد آنالیز قرار گرفت و نتایج برای بررسی در GeneDose LIVE™، یک CDSS، در اختیار داروساز قرار گرفت. نتایج فارماکوژنومیک برای ۱۴ ژن از ۱۶ ژن مورد سنجش با توجه به رژیم دارویی او از نظر بالینی غیرمعمول بود. نتایج مرتبط غیر معمول برای CYP2D6 *1/*6 و SLCO1B1 *1/*5 گزارش شد. داروساز بالینی از طریق تلفن با او تماس گرفت تا رژیم کامل دارویی او را تأیید کند، فاکتورهای مربوط به شیوه زندگی او (مانند مصرف الکل، دخانیات) را مستند کند و هرگونه مشکل بالقوه مرتبط با دارو را که ممکن است تجربه کرده است، تعیین کند.

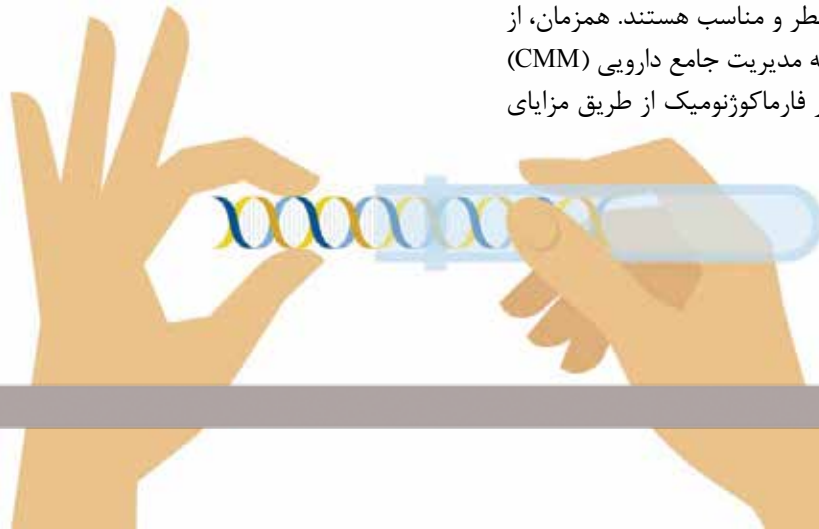
در زمان بررسی دارو، او گزارش داد که رژیم دارویی او حاوی متوپرولول سوکسینات طولانی رهش، ۲۵ میلی گرم یک بار در روز است. همچنین سیمواستاتین، ۴۰ میلی گرم یک بار در روز؛ الیکویس ۵ میلی گرم، یک بار در روز؛ امپرازول ۴۰ میلی گرم یک بار در روز؛ ارگوکلسیفرول ۱.۲۵ میلی گرم یک بار در هفته، کربنات کلسیم ۶۰۰ میلی گرم به اضافه ویتامین D ۲۰۰ واحد بین المللی؛ یک مکمل مولتی ویتامین کامل و یک مولتی ویتامین B کمپلکس است (شکل ۱). علاوه بر این، او سابقه فشار خون، هیپرلیپیدمی، فیبریلاسیون دهلیزی، سکته مغزی، اختلال ریفلکس معده، کمبود ویتامین D و پوکی استخوان را گزارش کرد. او علائم خستگی، سرگیجه گاه به گاه هنگام ایستادن، درد یا گرفتگی دو طرفه شبانه پا، و به طور کلی کم انرژی را فهرست کرد. او توضیح داد که برای مدتی احساس انرژی

مختلف با اطلاعات قابل عمل بالینی است. به عنوان مثال، آلل *5 (Val174Ala، rs4149056) در ناقل داروی کبدی SLCO1B1 با عوارض جانبی ناشی از سیمواستاتین همراه است. این نوع با تداخل در مکان یابی مناسب غشای پلاسمایی ناقل، منجر به غلظت بالای سیمواستاتین سیستمیک می شود. واریانت های موجود در ژن CYP2D6 توانایی و سرعت آنزیم CYP2D6 را برای متابولیسم و حذف داروهایی از جمله متوپرولول، یک بتا بلاکر، تغییر می دهد. بیمارانی که میزان متابولیسم متوپرولول با CYP2D6 کاهش یافته است، غلظت پلاسمایی متوپرولول بالاتری خواهند داشت و ممکن است در معرض خطر عوارض جانبی از جمله کاهش انتخاب قلبی باشند. کارشناسان پیشنهاد می کنند که یک استاتین متفاوت را انتخاب کنید و دوز متوپرولول را در پاسخ به انواع شناسایی شده در آزمایش های ژنتیکی تنظیم کنید تا از عوارض جانبی بالقوه خطرناک و نگرانی های مربوط به کارایی جلوگیری شود.

سنجش این بیومارکرهای ژنتیکی مرتبط با بالینی شامل یک تست آزمایشگاهی ارزان و غیر تهاجمی است که نتایج آن مکمل بررسی کامل ایمنی دارو برای شناسایی خطر و اثربخشی و راهنمایی تجویز است. یک بررسی جامع ایمنی دارو شامل ارزیابی خطرات کاهش اثربخشی یا افزایش سمیت ناشی از تداخلات دارو با دارو، موارد منع مصرف و عوامل سبک زندگی است.

توضیح کیس مورد مطالعه

یک زن ۷۱ ساله اروپایی الاصل که تقریباً ۱۸ ماه از صدمه مغزی و عروقی او گذشته بود و توسط ارائه دهنده مراقبت های اولیه (PCP) برای شرایط مزمن از جمله فشار خون بالا، چربی خون بالا، فیبریلاسیون دهلیزی و اختلال ریفلکس معده به مری تحت نظر بود. بیمار گزارش داد که نگران افزایش ناگهانی داروهای تجویز شده پس از سکته مغزی است و می خواست مطمئن شود که داروهایش برای او بی خطر و مناسب هستند. همزمان، از او برای شرکت در برنامه مدیریت جامع دارویی (CMM) همراه شده با نقطه نظر فارماکوژنومیک از طریق مزایای



فارماکوژنومیک، جمعیت‌شناسی، عوامل سبک زندگی، نشانه‌ها و رژیم‌های دارویی برای بررسی CMM در CDSS گنجانده شد. برای بررسی داروساز، CDSS خطرات را در ۹ منبع بالقوه نشان داد که با هر یک از داروهای بیمار مرتبط بود.

به طور خاص، CDSS دو اخطار از معیارهای Beers Criteria® انجمن سالمندان آمریکا برای استفاده از داروی بالقوه نامناسب در افراد مسن، یک هشدار جعبه سیاه FDA ایالات متحده، خطر بار آنتی کولینرژیک، و دو تداخل ژنتیکی بالینی مهم مرتبط با رژیم دارویی بیمار را شناسایی کرد. گزارش فارماکوژنومیک او را به عنوان متابولیزکننده واسطه متوپرولول توسط آنزیم CYP2D6 شناسایی کرد. همچنین میزان جذب متوسط سیمواستاتین توسط کبد را تحت تاثیر SLCO1B1 دانست. هیچ گونه منع مصرف یا هشدار مرتبط با رژیم غذایی بیمار کشف نشد.

داروساز از CDSS برای ارزیابی داروهای جایگزین، در سیلیکون، استفاده کرد تا در نهایت به رفع نگرانی‌های مربوط به اثربخشی و عوارض جانبی کمک کند. پس از مکالمه تلفنی با بیمار و بررسی کامل خطرات، داروساز تشخیص داد که جایگزین‌های مناسب برای متوپرولول سوکسینات ۲۵ میلی گرم و سیمواستاتین ۴۰ میلی گرم در چارچوب رژیم دارویی به ترتیب بیزوپرولول ۵ میلی گرم و روزوواستاتین ۵ میلی گرم است. بیزوپرولول یک بتا بلاکر جایگزین است که به متابولیسم CYP2D6 وابسته نیست. پاسخ بیمار به روزوواستاتین تحت تأثیر پلی مورفیسم‌های SLCO1B1 قرار نمی‌گیرد. با استفاده از CDSS، داروساز متعاقباً یک برنامه اقدام دارویی (MAP) ایجاد کرد که تغییرات رژیم پیشنهادی را برای پزشک مراقبت‌های اولیه بیمار خلاصه می‌کرد. MAP نگرانی‌های ایمنی داروها را برجسته می‌کند، توجیه مختصری برای تغییرات توصیه‌شده ارائه می‌دهد، و شامل یک فرم سفارش نسخه از قبل پر شده برای راحتی پزشک است. ارائه دهنده مراقبت‌های اولیه MAP را بررسی کرد و رژیم درمانی بیمار را بر اساس هر یک از توصیه‌های داروساز تنظیم کرد. به طور خاص، متوپرولول سوکسینات، ۲۵ میلی گرم یک بار در روز به بیزوپرولول، ۵ میلی گرم تغییر یافت. سیمواستاتین ۴۰ میلی گرم یک بار در روز با روزوواستاتین ۵ میلی گرم جایگزین شد.

کمتری داشته است، اما ابراز کرد که به دلیل کاهش سلامت قلبی عروقی و افزایش سن احساس می‌کند که این مورد انتظار می‌رود.

داروهای مصرفی بیمار							عوارض جانبی
Metoprolol	Simvastatin	Eliquis®	Omeprazole	Ergocalciferol	Calcium+ Vitamin D	Multivitamin B-Complex	
•	•		•		•		درد شکم
		•					خون ریزی
•							↑برادی کاردی
•	•		•	•	•	•	↑بیوست
•							↑افسردگی
•			•				↑اسهال
•			•				↑سرگیجه
•				•			↑خستگی
						•	گر گرفتگی
	•		•	•		•	سر درد
•							نارسایی قلبی
•		•					افت فشار خون
	•		•				↑عفونت
	•						بیخوابی
	•						↑میالژی
•	•		•	•			حالت تهوع
•		•	•				راش

شکل ۱: فهرست داروهای بیمار و عوارض جانبی که معمولاً گزارش شده است
بیمار گزارش داد که این داروها را طبق تجویز پزشک اولیه خود مصرف کرده است. این داروها عوارض جانبی رایجی دارند (•). علائم شناخته شده مرتبط با پیری بیولوژیکی ذکر شده است (↑). بیمار به طور خاص علائم سرگیجه، خستگی، و میالژی (که با رنگ خاکستری برجسته شده است) را گزارش کرد. تلاقی علل احتمالی - دارو و پیری بیولوژیکی - با یک علامت، چالش‌های شناسایی منبع علائم ایدیوپاتیک بیمار را نشان می‌دهد.

بحث

در این مطالعه موردی، ما پیامدهای سلامتی مثبت یک بیمار را شرح دادیم که در یک برنامه مدیریت دارویی جامع غنی شده با فارماکوژنومیک که به عنوان یک مزیت از طریق برنامه سلامت سیستم بازنشستگی دولتی او ارائه شده بود، ثبت نام کرده بود. به طور خاص، او متوجه کاهش علائم ناخواسته، افزایش کیفیت زندگی خود گزارش شده و تعاملات مثبت با ارائه دهندگان مراقبت‌های بهداشتی شد. بیمار در ابتدا سابقه خستگی، سرگیجه، درد ساق پا و انرژی کم را گزارش کرد که هر یک از علائم رایج در بین بیماران سالمند است. بسیار محتمل است که تغییرات دارویی قبلاً توسط پزشک بیمار مورد توجه قرار نگرفته باشد زیرا فشار خون وی در محدوده طبیعی توصیه شده در هر ویزیت بوده و اثربخشی درمان را نشان می‌دهد. علاوه بر این، بیمار عدم گزارش علائم خود را به پزشک خود اذعان کرد زیرا احساس می‌کرد این علائم "معمولی برای افراد مسن مانند من است." موضوع گیج کننده ماهیت ایدیوپاتیک این علائم بود - علل آن می‌تواند پیری بیولوژیکی، عوارض جانبی داروها یا عوارض تشخیص داده نشده باشد. فارماکوژنومیک عامل مهمی در کشف علت این علائم و در نهایت هدایت تنظیمات درمانی است که برای این بیمار موفقیت آمیز بود. کاهش متابولیسم متوپرولول و انتقال سیمواستاتین با علائم ناشی از عوارض جانبی داروها به جای پیری بیولوژیکی سازگار بود. این به تنهایی پیری بیولوژیکی را به عنوان علت رد نکرد. با این حال، کاهش مثبت در عوارض جانبی بیش از ۱۸ ماه پس از تنظیم رژیم دارویی - بدون تاثیر منفی بر هدف درمانی - نشان می‌دهد که عوارض جانبی دارو علت علائم این بیمار بوده است.

بهینه‌سازی درمان دارویی در جمعیت مسن تر مبتلا به پلی‌فارماسی و بیماری‌های چندگانه همچنان یک چالش همیشگی است زیرا تغییرات مرتبط با سن در فارماکوکینتیک و فارماکودینامیک به طور قابل توجهی خطر پیامدهای نامطلوب را افزایش می‌دهد. علاوه بر این، پذیرش بالینی و اجرای CMM، و به طور جداگانه آزمایش فارماکوژنومیک، در اکثر کشورها موفقیت جزئی داشته است. چالش بزرگ تر این بوده است که چگونه از بینش‌های ترکیبی فارماکوژنومیک و CMM

در مقیاس جمعیتی و در چارچوب مدل‌های ارائه سلامت پراکنده که امروزه وجود دارد، استفاده کنیم. هر چنین برنامه‌ای باید ارائه‌دهندگان مراقبت‌های بهداشتی را با ابزارهای اضافی مسلح کند تا به طور دقیق مسائل مربوط به استفاده نامناسب از دارو را با سرعت و دقت شناسایی و حل کند و آن نتایج را برای انجام عمل ارائه دهد.

CDSS مورد استفاده در برنامه PGx+CMM

شرح داده شده در این مطالعه موردی،

به طور عملکردی سه مؤلفه اساسی

- آموزش و ثبت نام، آزمایش

فارماکوژنومیک، و بررسی داروساز

را به هم مرتبط می‌کند. به طور

خلاصه، ابتدا مطالب آموزشی در

مورد آنچه فارماکوژنومیک می‌تواند

و نمی‌تواند انجام دهد، درک خطرات و

فواید، مسائل مربوط به حریم خصوصی

و هزینه، و روشی برای ثبت نام در اختیار

بیمار قرار گرفت. سپس نمونه DNA بیمار

توسط آزمایشگاه آنالیز شد و نتایج به CDSS

اضافه شد. در نهایت، یک داروساز آموزش دیده، مرور

PGx+CMM را با استفاده از CDSS جامع برای ادغام

و انتقال پیشنهادات تنظیم دارو از طریق یک نقشه

مختصر انجام داد. سپس داروساز این اختیار

را داشت که نتایج را به پزشک تجویز

کننده بیمار در میان بگذارد. داروساز

متخصص مرکز مراقبت از بیمار

با استفاده از CDSS بود، آنها

واسطه‌های آموخته شده‌ای

بودند که قادر به کشف، برقراری

ارتباط و تأثیر بر تغییرات بودند.

ادغام داروی شخصی‌سازی شده

در برنامه مراقبت از این بیمار

سالمند نمونه‌ای از این که چگونه

سیستم‌های بهداشتی می‌توانند نتایج

بیمار را بهبود بخشند و از اهداف پیری

سالم حمایت کنند، ارائه می‌کند. این بیمار

بهبود کیفیت زندگی را تجربه کرد که با افزایش



نتیجه گیری

در حالی که پیری بیولوژیکی یک روند طبیعی کاهش است، برنامه‌های نوآورانه ممکن است تضمین کنند که بیماران با تمرکز بر ارزش‌ها و نتایج بیمار محور، پیری سالم را تجربه می‌کنند. پلی داروسازی، چند بیماری و در نتیجه افزایش خطر پیامدهای بد سلامتی در میان بیماران سالمند برجسته است. واکنش‌های نامطلوب دارویی به طور بالقوه می‌تواند نشانه‌های پیری طبیعی را تقلید کند و توانایی ارائه دهندگان را برای شناسایی علت علائم مختل کند. آزمایش ژنتیک جزء جدایی ناپذیر پزشکی شخصی است که انتخاب سریع، دقیق و مناسب دارو را برای کاهش عوارض جانبی و افزایش اثربخشی درمانی تسهیل می‌کند. این مورد بالینی نشان داده است که فرآیندی که فارماکوژنومیک را با بررسی داروساز ادغام می‌کند، می‌تواند کیفیت زندگی بیماران را بهبود بخشد و به طور مثبت به پیری سالم کمک کند.

منبع:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35145831/>

ظرفیت برای تکمیل فعالیت‌هایی که بیشتر برایش ارزش قائل بود اندازه‌گیری شد. از آنجایی که او احساس سلامتی می‌کرد، توانست فعالیت بدنی خود را افزایش دهد. این می‌تواند منجر به بهبودهای دیگری در سلامت و تندرستی او مانند کاهش فشار خون، وزن و کلسترول شود. توانایی تعامل آزادانه در جامعه او همچنین باعث بهبود سلامت روانی می‌شود، زیرا حس خوب دوباره به دست می‌آید. زمانی که داروساز داروخانه‌ای ارزان قیمت را برای یکی از داروهای نگهداری او شناسایی کرد، او همچنین توانست هزینه‌های خود را برای داروهای تجویزی کاهش دهد. این مورد یک برنامه یکپارچه PGx+CMM را تأیید کرد که می‌تواند تأثیر مثبتی بر بیمار و ارائه دهنده مراقبت‌های بهداشتی او بگذارد. تحقیقات بیشتر در مورد این برنامه برای درک تأثیر بر جمعیت بزرگتر ضروری است و باید معیارهایی (به عنوان مثال، نتایج اقتصادی، بالینی و انسانی) برای هدف چهارگانه در مراقبت‌های بهداشتی را شامل شود.