

بررسی سیستماتیک مداخلات فارماکوژنتیک برای بهبود نتایج درمان در بیماران مبتلا به چند بیماری با مصرف چندین دارو به صورت همزمان

چکیده:

مداخلات برای بهینه‌سازی داروهای مورد استفاده توسط افراد مبتلا به چند بیماری به طور همزمان (multimorbidity) پیچیده و در عین حال محدود است و یک رویکرد جامع‌تر و یکپارچه‌تر برای ارائه مراقبت‌های بهداشتی مورد نیاز است. فارماکوژنتیک به عنوان یکی از اجزای بهینه‌سازی درمان دارای پتانسیل است. مطالعات مربوط به فارماکوژنتیک پلی‌فارمسی در بزرگسالان مبتلا به multimorbidity یا پلی‌دارویی، گزارش نتایج حاصل از مجموعه‌های پیامد اصلی مربوطه، در این بررسی سیستماتیک گنجانده شد. یک مطالعه‌ی مروری-روایتی برای خلاصه کردن داده‌ها انجام شد. متاآنالیز به دلیل ناهمگونی مطالعه نامناسب بود. پانزده مطالعه با طراحی متنوع و کیفیت متغیر گنجانده شد. یک مطالعه تصادفی کوچک که شامل بهینه‌سازی داروها زیر نظر داروساز، از جمله فارماکوژنتیک است، نشان می‌دهد که این رویکرد می‌تواند مزایای قابل توجهی برای بیماران و سیستم‌های بهداشتی داشته باشد. با این حال، به دلیل ناهمگونی طراحی مطالعه و کیفیت مطالعات وارد شده، نتیجه‌گیری قابل تعمیم دشوار است. مطالعات فارماکوژنتیک قوی و عمل‌گرایانه بیشتر در جمعیت‌های مختلف بیماران در دنیای واقعی، برای اثبات مزایای غربالگری فارماکوژنتیک پلی‌فارمسی بر نتایج بیمار مورد نیاز است.

مقدمه

جمعیت به سرعت در حال پیر شدن است. پیش بینی می‌شود تا سال ۲۰۵۰ تعداد افراد مسن (بیش از ۶۵ سال) در سراسر جهان دو برابر شود. بین افزایش سن و وجود multimorbidity (دو یا چند بیماری مزمن) و



وحید رضا اصفهانی^۱

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



است (تا ۸۷ درصد در برخی مطالعات). برای اهداف این بررسی، تداخلات دارویی به عنوان تداخلات دارو-دارو، دارو-ژن و دارو-دارو-ژن (آنهایی که ناشی از ترکیبی از تداخلات دارو-دارو و دارو-ژن هستند) تعریف می‌شوند. تداخلات دارو-دارو-ژن ممکن است شامل تداخلات مهاری، القایی یا تبدیلی باشد که به موجب آن واریانت ژنتیکی و داروی شاهد ترکیب می‌شوند تا در مسیرهای ناقل یا متابولیسم عمل کنند و غلظت دارو را به میزان قابل توجهی تغییر دهند. تجزیه و تحلیل فارماکوژنتیک ارزیابی این تغییرات مبتنی بر ژن در پاسخ‌های دارویی را امکان‌پذیر می‌سازد، که بسیار مهم است زیرا تخمین زده می‌شود که پلی‌مورفیسم‌های ژنتیکی باعث ایجاد ۱۵ تا ۳۰ درصد از تنوع پاسخ دارویی فردی می‌شوند و بیش از ۹۵ درصد از همه افراد حداقل یک ژنوتیپ فعال را دارند زمانی که برای پانل حداکثر ۱۲ ژن آزمایش شده است. بنابراین، آزمایش فارماکوژنتیک به پزشکان این فرصت را می‌دهد که به جای گذشته نگر، آینده نگر عمل کنند و امکان ارائه داروی مناسب در دوز مناسب در زمان مناسب را برای بیماران جداگانه فراهم می‌کند. اگرچه مقالات نشان می‌دهد که تداخلات دارو-ژن و دارو-دارو-ژن رایج و از نظر بالینی مرتبط هستند، فارماکوژنتیک در دستورالعمل‌های WHO، NICE و اسکاتلند در نظر گرفته نمی‌شود و به‌ندرت به عنوان بخشی از بهینه‌سازی داروها علیرغم پتانسیل بسیار زیاد آن استفاده می‌شود. علاوه بر این، دو مرور کارکین که مداخلات را برای بهبود نتایج برای بیماران مبتلا به multimorbidity و پلی‌فارماسی بررسی می‌کردند، اثربخشی نامشخصی داشتند. با این حال، مداخلات شامل فارماکوژنتیک شناسایی نشد.

چنین شواهد بالینی در دستورالعمل‌های منتشر شده توسط کنسرسیوم پیاده‌سازی فارماکوژنتیک بالینی (CPIC) و گروه کاری فارماکوژنتیک هلندی (DPWG) موجود است که توصیه‌های تجویزی مبتنی بر ژنوتیپ را ارائه می‌کند. CPIC و DPWG به طور مستقل بیش از ۱۰۰ تداخل دارویی-ژن را بررسی کرده‌اند و به ترتیب برای ۶۰ و ۵۵ تداخل دارویی-ژن فردی توصیه‌های عملی دارند. علیرغم دستورالعمل‌های تعیین شده، استفاده از فارماکوژنتیک در مراقبت‌های معمول از بیمار کند بوده است. موانع متعددی اغلب ذکر شده است، از جمله آموزش فارماکوژنتیک، نتایج متناقض در مورد کاربرد بالینی و

پلی‌فارماسی (تجویز چهار یا چند دارو، اگرچه تعاریف مختلفی استفاده می‌شود) ارتباط کاملاً شناخته شده‌ای وجود دارد. در افراد مسن، شیوع multimorbidity از ۵۵٪ تا ۹۸٪ برآورد شده است. علاوه بر این، وقوع پلی‌فارماسی مرتبط در حال افزایش است. آنالیز پایگاه داده جمعیت در اسکاتلند نشان داد که بین سال‌های ۱۹۹۵ تا ۲۰۱۰، نسبت بزرگسالانی که پنج دارو یا بیشتر مصرف می‌کنند، دو برابر شده و به ۲۰.۸ درصد رسیده است و نسبت بیماران مسن بیش از ۱۰ دارو بیش از سه برابر شده و به ۱۷.۲ درصد رسیده است. با این حال، موضوع multimorbidity و پلی‌فارماسی به سن محدود نمی‌شود و تعداد قابل توجهی از افراد جوان و میانسال نیز تحت تأثیر قرار می‌گیرند. چندین پیامد منفی سلامت با چند بیماری و پلی‌فارماسی مرتبط است، از جمله افزایش استفاده از مراقبت‌های بهداشتی، نرخ مرگ و میر، هزینه‌های مراقبت‌های بهداشتی و کیفیت پایین‌تر زندگی مرتبط با سلامت. با این وجود، سازماندهی و ارائه مراقبت‌های بهداشتی، و همچنین توسعه دستورالعمل‌های بالینی، اساساً حول بیماری‌های منفرد ساخته شده‌اند.

یک رویکرد جامع‌تر و یکپارچه‌تر برای ارائه مراقبت‌های بهداشتی و بهینه‌سازی داروها برای شناسایی دقیق تعادل صحیح بین پلی‌فارماسی مناسب و نامناسب برای هر بیمار multimorbidity مورد نیاز است. سازمان جهانی بهداشت (WHO) بر اهمیت پالایش سیستم‌های مراقبت‌های بهداشتی برای ایجاد مراقبت‌های اولیه‌ایمن‌تر برای مبتلایان به multimorbidity از طریق شخصی‌سازی درمان‌ها و با ترکیب بهترین شواهد موجود با دانش و قضاوت بالینی تأکید کرده است. دستورالعمل‌های مؤسسه ملی بهداشت و مراقبت عالی (NICE) برای مدیریت بیماری‌های چندگانه و دستورالعمل دولت اسکاتلند در مورد پلی‌دارویی نیز از رویکرد شخصی به مراقبت حمایت می‌کنند. چنین رویکردهای فردی با هدف بهبود نتایج درمان و پلی‌فارماسی مناسب با کاهش بار درمان نامناسب و مراقبت ناهماهنگ، در نتیجه اجتناب از مشکلات مرتبط با دارو، مانند عوارض جانبی دارویی و تداخلات دارویی، انجام می‌شود.

تداخلات دارویی هم با درمان مناسب بیماری‌های مزمن و هم با اکثریت بستری‌های مرتبط با دارو قابل پیشگیری

مداخلاتی در تمام تنظیمات مراقبت های بهداشتی و اطلاع رسانی به اجرای درمان هدایت شده فارماکوژنتیک در عمل بالینی انجام شد.

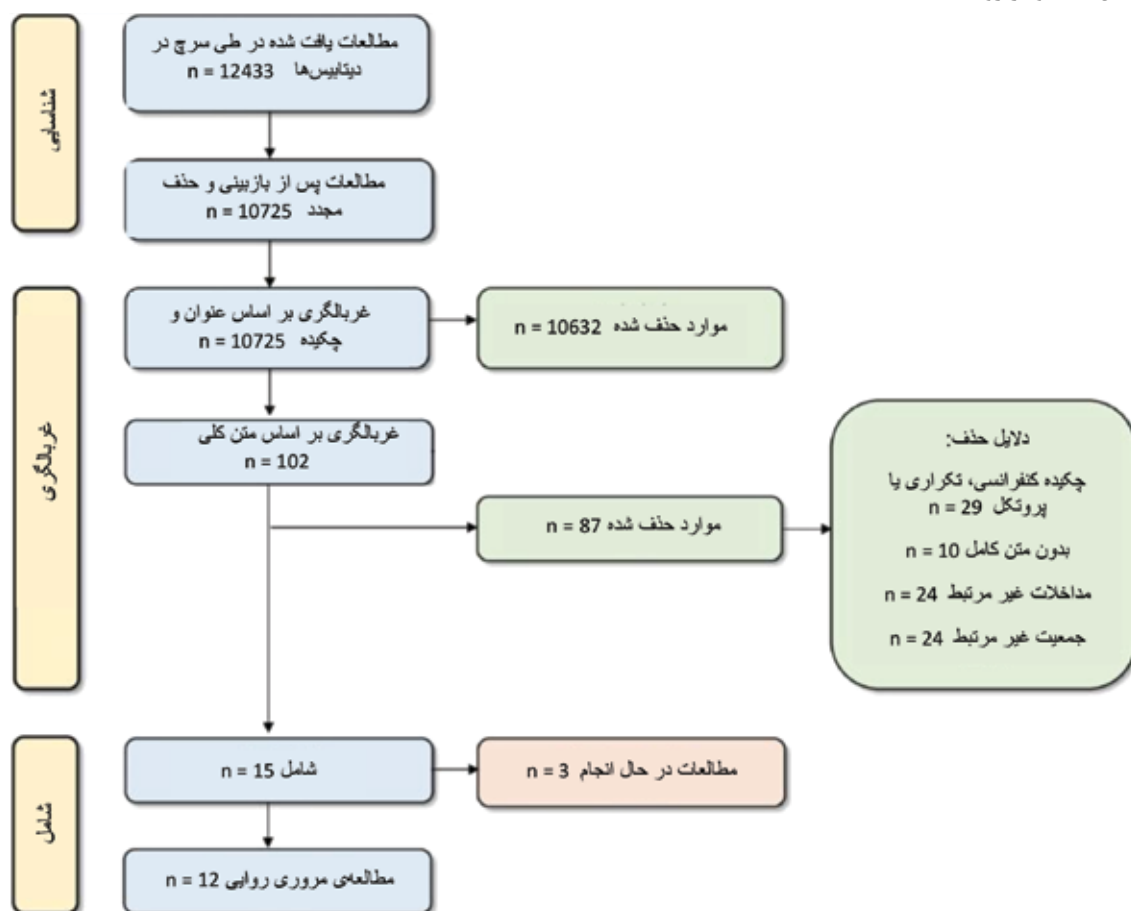
نتایج

نتایج جستجو

از طریق جستجو در پایگاه داده، ۱۲۴۳۳ فایل مرتبط یافت شد و ۱۰۷۲۵ فایل پس از حذف مجدد مورد بررسی قرار گرفت. از این تعداد، ۱۰۶۲۳ مطالعه معیارهای ورود را نداشتند و حذف شدند. پس از ارزیابی ۱۰۲ مطالعه باقی مانده در متن کامل، ۸۷ مورد حذف شدند. دلایل حذف را می توان در نمودار روند PRISMA (شکل ۱) و در مواد تکمیلی (جدول تکمیلی ۱) مشاهده نمود. ۱۵ مطالعه واجد شرایط ورود بودند که سه مورد از آن ها در حال انجام است. بنابراین، بررسی شامل دوازده مطالعه بود.

مقرون به صرفه بودن، نگرانی های نظارتی و بازپرداخت، نیاز به انفورماتیک برای حمایت از تصمیمات تجویزی مبتنی بر فارماکوژنتیک و نگرانی در مورد به اشتراک گذاری داده ها و همچنین سایر موارد اخلاقی، قانونی، و پیامدهای اجتماعی پیرامون فارماکوژنتیک پیش بینی می شود که غلبه بر این موانع انگیزه ای برای پذیرش گسترده دستورالعمل های فارماکوژنتیک فراهم می کند و امکان تحقق پتانسیل فارماکوژنتیک را فراهم می کند. در نتیجه، فارماکوژنتیک ممکن است در بهبود رویکردهای فعلی در استفاده از دارو، با پتانسیل برای بهبود پلی فارماسی مناسب و جلوگیری از مشکلات مربوط به دارو، نقش داشته باشد. با این حال، اثربخشی مداخلات فارماکوژنتیک چند ژنی، پلی فارماسی و چند بیماری در بزرگسالان مبتلا به multimorbidity یا پلی فارماسی تجویز شده هنوز مشخص نشده است. این بررسی سیستماتیک با هدف تعیین اثربخشی چنین

شکل ۱: نمودار روند PRISMA





ویژگی‌های مطالعه

دوازده مطالعه مداخلات فارماکوژنتیک چند ژنی، چند دارویی و چند بیماری را در بزرگسالان مبتلا به multimorbidity و پلی‌دارویی بررسی کردند (جدول ۱). شش مطالعه غیرمقایسه‌ای، سه مطالعه مشاهده‌ای و سه کارآزمایی تصادفی‌سازی و کنترل‌شده وارد شدند. متآنالیز برای مطالعات تصادفی مناسب نبود. تنوع بالینی و روش شناختی در این مطالعات به دلیل تنوع در پیامدهای ارزیابی شده وجود داشت. این مطالعات عمدتاً در ایالات متحده بود و بقیه در کانادا و هلند انجام شد. مطالعات تطبیقی اغلب از یک گروه کنترل بدون آزمایش برای فارماکوژنتیک استفاده می‌کردند، یا گروه کنترل مورد آزمایش قرار می‌گرفت و نتایج پنهان می‌شد. در مطالعه مورد شاهدی تودرتو و مقطعی، هر شرکت‌کننده تحت آزمایش فارماکوژنتیک قرار گرفت. در اولی، مقایسه بین موارد با مکرر و گروه شاهد با بستری شدن نادر انجام شد، در حالی که دومی مقایسه‌هایی را با گروهی انجام

داد که تداخلات دارویی-ژنی نداشتند. مطالعات وارد شده عمدتاً در مراقبت‌های اولیه انجام شد، به جز یک مطالعه که تأثیر پروفایل فارماکوژنتیک را بر تجویز در بیمارستان ارزیابی می‌کرد. اکثر مطالعات وارد شده شامل مدیریت صحیح دارو تحت نظارت داروساز با توصیه‌هایی بود که به پزشکان بیماران ارسال می‌شد. میانگین سنی بین ۵۷ تا ۷۸ سال، نسبت مردان بین ۳۱ تا ۶۷ درصد، میانگین تعداد بیماری‌ها و داروها به ترتیب از ۵ تا ۸ و ۴ تا ۲۰ سال متغیر بود و بیشتر شرکت‌کنندگان از قومیت قفقازی بودند (۶۷-۹۹٪). شباهت‌ها در رویکرد آزمایش ژنتیکی، با پانل اصلی متشکل از CYP2C9، CYP2C19، CYP2D6، CYP3A4، CYP3A5، VKORC1 و مشهود بود. سیستم‌های مختلف پشتیبانی تصمیم‌گیری بالینی (CDS) مورد استفاده قرار گرفت: YouScript، GENETWORx، IDgenetix، GeneYouIn، uMETHOD Health و تجویز ژنومیک و PRIMER.



جدول ۱: ویژگی های مطالعات حاضر در بررسی نهایی					
منبع	طراحی مطالعه	شرح مطالعه	شرکت کنندگان	میانگین تعداد بیماری های همزمان	میانگین تعداد دارو
کارآزمایی های تصادفی شده					
الیوت ۲۰۱۷ ایالات متحده	کارآزمایی تصادفی	IG: MTM تحت نظارت داروساز بر روی بیمارانی که تحت آزمایش PGx قرار می گیرند و به دنبال آن پروفایل های خطر، DDI، DGI و DDGI با استفاده از YouScript CDST ایجاد می شود. نتایج آزمایش PGx و پیشنهادات تجویز به پزشکان ارسال شد. CG: مقایسه هایی با یک گروه آزمایش نشده که مراقبت های معمول را دریافت کردند (داروساز استاندارد (MTM). ژن ها: CYP2C9، CYP2C19، CYP2D6، CYP3A4، CYP3A5 و VKORC1.	بیماران سالمند پلی فارماسی IG=۵۷ CG=۵۳	گزارش نشده	IG=۱۱.۶ CG=۱۱.۸
کیم ۲۰۱۸ ایالات متحده	کارآزمایی تصادفی شده (آنالیز پس از آن)	IG: MTM تحت نظارت داروساز با استفاده از YouScript با و بدون PGx (به ترتیب IG1 و IG2). تحت آزمایش PGx قرار گرفت و به دنبال آن پروفایل های خطر DDI، DGI و DDGI توسعه یافت. نتایج آزمایش PGx و پیشنهادات تجویز به پزشکان آنها ارسال می شود. IG۲ (تست نشده برای PGx) برای ارزیابی اثر CDST به تنهایی استفاده شد. CG: مقایسه هایی با یک گروه آزمایش نشده که مراقبت های معمول را دریافت کردند (داروساز استاندارد (MTM). ژن ها: CYP2C9، CYP2C19، CYP2D6، CYP3A4، CYP3A5 و VKORC1.	بیماران پلی فارماسی IG۱=۵۸ IG۲=۱۸۰ CG=۱۰۹	گزارش نشده	G1=11.5±4.1 IG2=11.5±4.3 CG=11.2±3.8 IG1=6.5±2.8 IG2=6.6±2.6 CG=6.2±2.2
سالدیوار ۲۰۱۶ ایالات متحده	کارآزمایی تصادفی شده (نتایج غیر مقایسه ای)	همه بیماران آزمایش شده؛ آنهایی که نتایج مثبت داشتند به طور تصادفی به IG یا CG تقسیم شدند. IG: MTM تحت نظر داروساز با استفاده از IDgenetix برای تولید توصیه های DDI و DGI. نتایج آزمایش PGx و پیشنهادات تجویز به پزشکان آنها ارسال می شود. نتایج فقط برای این گروه فهرست شده است (CG). (n=۱۳۲): نتایج PGx پنهان شد. ژن ها: CYP2C9، CYP2C19، CYP2D6، CYP3A4، CYP3A5، VKORC1، CYP1A2، HTR2A، HTR2C، SLC6A4، SLC6A2، COMT، OPRM1، SLCO1B1، MTHFR، F2	بیماران در یک مرکز مراقبت طولانی مدت n=۱۳۲	گزارش نشده	۱۲.۰

کارآزمایی های غیر تصادفی (مطالعات مشاهده ای و غیر مقایسه ای)					
بریکستر ۲۰۱۶ ایالات متحده	مطالعه کوهورت غیرهمزمان	IG: MTM تحت نظارت داروساز بر روی بیمارانی که تحت آزمایش PGx قرار می گیرند و به دنبال آن پروفایل های خطر DDI، DGI و DDGI با استفاده از YouScript CDST ایجاد می شود. نتایج آزمایش PGx و پیشنهادات تجویز به پزشکان آنها ارسال می شود. CG: مقایسه های انجام شده در برابر یک گروه تاریخی آزمایش نشده (تطبیق بر روی متغیرهای کلیدی از طریق روش امتیاز گرایش). ژن ها: CYP2C9، CYP2C19، CYP2D6، CYP3A4، CYP3A5 و VKORC1.	بیماران سالمند پلی فارماسی IG=۲۰۵ CG=۸۲۰	گزارش نشده	۴.۰

۲۰۳	۷۰	بیماران سالمند پلی فارماسی n=۳	شرکت کنندگان برای بهینه‌سازی درمان خود، آزمایش PGx را توسط پزشک معالج خود ارائه کردند. آنالیز از GENETWORx استفاده شد. مرکز آزمایش، گزارش‌های دقیق یافته‌ها و مواد آموزشی پایه را ارائه کرد که اصول کلی آزمایش PGx را توضیح می‌داد. ژن‌ها: CYP2C9، CYP2C19، CYP2D6، CYP3A4، CYP3A5، VKORC1 و	مطالعه کیس-سری غیرمقایسه‌ای	فینکلستین ۲۰۱۶ ایالات متحده
IG=۱۴.۳±۵.۳ CG=۱۴.۰±۲.۹	IG=۸.۲±۱.۲ CG=۸.۲±۲.۰	بیماران سالمند پلی فارماسی IG=۶ CG=۶	نمونه‌ها: از بین بیماران واجد شرایط با نرخ بالای بستری انتخاب شده است. کنترل: شامل بیماران واجد شرایط با بستری شدن نادر در بیمارستان با موارد سن، نژاد، قومیت و امتیاز بیماری مزمن بود. آزمایش PGx روی همه بیماران انجام شد. GENETWORx برای آنالیز استفاده شد. مرکز آزمایش گزارش‌های PGx و مطالب آموزشی را ارائه می‌کند که اصول کلی آزمایش PGx را توضیح می‌دهد. شدت DGI توسط یک داروساز مستقل تایید شد. ژن‌ها: CYP2C9، CYP2C19، CYP2D6، CYP3A4، CYP3A5، VKORC1 و	مطالعه موردی-شاهدی تودرتو	فینکلستین ۲۰۱۶ ایالات متحده
۱۱.۵	گزارش نشده	بیماران سالمند پلی فارماسی n=۲۹۵	بیماران با سابقه خانوادگی بیماری آلزایمر، زوال شناختی خفیف یا بیماری آلزایمر خفیف وارد مطالعه شدند. پلت فرم پزشکی دقیق uMethod Health برای تجزیه و تحلیل DDIs، DGIها، بار آنتی کولینرژیک و داروهای محرک افسردگی استفاده شد. پیشنهادات تجویز PGx توسط یک پزشک بررسی و به بیماران ارسال شد. ژن‌ها: پانل ژن جزئیاتی ندارد.	مطالعه کیس-سری غیرمقایسه‌ای	کین ۲۰۱۹ ایالات متحده
۸.۹	۷.۶	بیماران سرپایی پلی فارماسی n=۸۶۷	شرکت کنندگان پروژه ۱۲۰۰ بیمار ژنوتیپ شده برای بستری شدن در بیمارستان (n=۲۰) برای بررسی تغییرات دارویی، اطلاعات PGx قابل اجرا و اقدامات احتمالی تجویز با استفاده از FDA، CPIC و اطلاعات PGx CDST سیستم تجویز ژنومیک تجزیه و تحلیل شدند. ژن‌ها: CYP2C9، CYP2C19، CYP2D6، CYP4F2، VKORC1، SLCO1B1، KIF6، GNB3، LTC4S، ADD1، GLCC11.	مطالعه کیس-سری غیرمقایسه‌ای	لی ۲۰۱۹ ایالات متحده آمریکا
۴.۹	گزارش نشده	بیماران داروخانه n=۱۰۰	داروسازان آموزش دیده در PGx بیمارانی را ثبت نام کردند که فکر می‌کردند از این خدمات بهره‌مند خواهند شد. Geneyouin آزمایش‌ها و گزارش‌های مبتنی بر شواهد (FDA و CPIC) را ارائه کرد که نمایه‌های متابولیک بیماران و داروهای خطرناک را برجسته می‌کرد. نتایج آزمایش PGx و پیشنهادات تجویز به پزشکان ارسال شد. ژن‌ها: CYP2C9، CYP2C19، CYP2D6، CYP3A4، VKORC1، CYP1A2، OPRM1 و SLCO1B1.	مطالعه کیس-سری غیرمقایسه‌ای	۲۰۱۷ Papastergiou کانادا

۱۲.۰	گزارش نشده	بیماران پلی فارماسی n=7۰۵	پزشکان آزمایش PGx را برای بیماران واجد شرایط سفارش دادند. ژنوتیپها با فنوتیپهای پیش‌بینی شده در گزارش PRIMER همبستگی داشتند. داروسازان (DDIs) MTM و (DGIs) را انجام دادند و شدت تداخلات را رتبه‌بندی کردند. نتایج آزمایش PGx و پیشنهادات تجویز به پزشکان ارسال شد. ژن‌ها: CYP2C9، CYP2C19، CYP2D6، CYP3A4، CYP3A5، VKORC1، CYP1A2، SLC6A4، COMT، OPRM1، SLCO1B1، F2، F5 و MTHFR.	مطالعه کیس-سری غیرمقایسه‌ای	رینولدز ۲۰۱۷ ایالات متحده
۱۹.۰	گزارش نشده	بیماران بستری در یک مرکز مراقبت طولانی مدت n=۱۱۲	MTM تحت نظارت داروساز با استفاده از IDgenetix برای تولید توصیه‌های DDI و DGI. نتایج آزمایش PGx و پیشنهادات تجویز به پزشکان آن‌ها ارسال می‌شود. ژن‌ها: CYP2C9، CYP2C19، CYP2D6، CYP3A4، CYP3A5، VKORC1، CYP1A2، HTR2A، HTR2C، SLC6A4، MTHFR و SLC6A2، COMT، OPRM1، SLCO1B1.	مطالعه کیس-سری غیرمقایسه‌ای	شوگرمن ۲۰۱۶ ایالات متحده
G1 = 3.9 ± 3.4 G2 = 4.0 ± 2.9 G3 = 4.4 ± 3.0 G1 = 4.4 ± 2.4 G2 = 4.9 ± 2.6 G3 = 4.4 ± 2.3	بیماران داروخانه G1 = ۱۳۸ G2 = ۴۹ G3 = ۹	داروسازان برای نظارت بر درمان، آزمایش‌های PGx را برای بیماران واجد شرایط درخواست کردند. دستورالعمل‌های DPWG توصیه‌هایی را ارائه می‌کند که برای داروسازان و پزشک بیمارار ارسال شده است. داده‌های PGx در هر دو پرونده پزشکی الکترونیکی برای استفاده در آینده ذخیره شد. پیگیری ۲.۵ سال بود. بیماران به سه گروه تقسیم شدند: با DGI مواجه نشدند یا با DGI مواجه شدند و متخصص مراقبت‌های بهداشتی از دستورالعمل‌ها پیروی کردند یا به آن‌ها پایبند نبودند. ژن‌ها: CYP2C9، CYP2C19، CYP2D6، CYP3A5، DPYD و SLCO1B1، TPMT، VKORC1.	مطالعه مقطعی	Van der Wouden 2019 هلند	

ADD: آلفا آدوسین، CDST: ابزار پشتیبانی تصمیم‌گیری بالینی، CG: گروه کنترل، COMT: کاتکول-O-متیل ترانسفراز، CPIC: کنسرسیون اجرای فارماکوژنتیک بالینی، CYP: سیتوکروم DPWG، P4۵۰: گروه کاری فارماکوژنتیک هلندی، DPYD: دی هیدروپیریمیدین دهیدراز، DDI: تداخل دارو-دارو، DDGI: تداخل دارو-دارو-ژن، DGI: تداخل دارو-ژن، ED: بخش اورژانس، F2: پروترومبین فاکتور، F5: فاکتور V لیدن، FDA: سازمان غذا و داروی ایالات متحده، G: گروه، GLCCI: ناشی از گلوکوکورتیکوئید، GNB: زیرواحد G پروتئین بتا، HTR: گیرنده ۵-هیدروکسی تریپتامین، IG: گروه مداخله، KIF: عضو خانواده کینزین، LTC4S: لوکوترین C4 سنتاز، MTHFR: متیلن تتراهیدروفولات ردوکتاز، MTM: مدیریت درمان دارویی، PGx: فارماکوژنتیک، OASIS: مجموعه اطلاعات نتیجه و ارزیابی، OPRM1: گیرنده مسکن‌های SLC، mu: حامل املاح (نقل دهنده سروتونین)، SLCO: ناقل آنیون آلی حامل املاح، TPMT: متیل ترانسفراز تیوپورین، VKORC: کمپلکس اپوکسید ردوکتاز ویتامین K. a با Brixner D. ارتباط گرفته شد. تخمین زده می‌شود که اکثر آنها چهار دارو یا بیشتر مصرف می‌کردند.

خلاصه نتایج

۴۰٪ (p = ۰/۰۵) و ۷۰٪ (p < ۰/۰۰۱) گزارش کردند، در حالی که در مطالعات الیوت و همکارانش به ترتیب کاهش ۵۲٪ (p < ۰/۰۱) و ۴۲٪ (p < ۰/۰۵) دیده شد. افزایش ۴۷ درصدی در مراجعات سرپایی (p > ۰/۰۰۰۱) در بیماران تحت آزمایش فارماکوژنتیک توسط بریکسندر گزارش شد. افزایش نرخ بستری در بیماران مسن با پلی مورفیسم فارماکوژنتیک توسط Finkelstein ثبت شد.

چهار مطالعه تأثیر مداخلات فارماکوژنتیک بر استفاده از مراقبت‌های بهداشتی را بررسی کردند. پس از آزمایش ژنتیک و بهینه‌سازی دارو، کاهش در بستری شدن در بیمارستان و بازدیدهای بخش اورژانس مشاهده شد. بریکسندر و همکاران کاهش بستری شدن در بیمارستان و مراجعه به بخش اورژانس را به ترتیب به میزان



تقویت شده است. پزشکان بین ۳۰ تا ۷۹ درصد از توصیه‌های مربوط به مشکل دارویی را دنبال کردند. ارتباط بین پذیرش پزشک و جدیت توصیه و اینکه آیا توصیه شامل فارماکوژنتیک بود، یافت شد. Van der Wouden و همکارانش اهمیت نگهداری دقیق سوابق برای حفظ ارزش آزمایش ژنتیکی را نشان دادند. در طی ۲.۵ سال، میانگین ۲.۷۱ دارویی که نتایج آن در دسترس بود، تجویز شد. ۲۴ درصد از این تداخلات دارویی و ژن قابل عمل بودند. مشخص شد که داروسازان نسبت به پزشکان عمومی بهتر می‌توانند داده‌های فارماکوژنتیک را ثبت کنند (۹۶٪ در مقابل ۶۸٪). نتایج بالینی، در حالی که در مجموعه‌های پیامد اصلی اولویت دارند، تنها در الیوت و همکاران شرح داده شده‌اند. کاهش آماری ناچیز در مرگ و میر گزارش شد. با این حال، این مطالعه برای بررسی مرگ و میر طراحی نشده بود و این پیامد را بعداً شامل شد. معیارهای کیفیت انتخابی (مانند درد، افسردگی و اضطراب) و تعداد شکست‌ها نیز ثبت شد که تفاوت‌های نسبتاً کمی را نشان داد.

خطر سوگیری

خطر ارزیابی سوگیری در مواد تکمیلی (جدول تکمیلی ۲) به تفصیل آمده و در شکل‌های ۲ و ۳ خلاصه شده است. به طور کلی، خطر سوگیری از متوسط نگرانی‌ها تا خطر بالا متغیر بود. ۲ RoB برای دو مطالعه تصادفی استفاده شد. مشخص شد که الیوت و همکارانش در معرض خطر بالای سوگیری قرار دارند، در حالی که مطالعه‌ی کیم سوگیری‌های کمتری داشت. ROBINS-I برای دو مطالعه غیر تصادفی استفاده شد. هر دو در معرض خطر متوسط سوگیری قرار داشتند. مطالعه سالدیوار و همکاران. به عنوان یک کارآزمایی تصادفی طراحی شد. با این حال، این یک "ارزیابی اولیه" است و نتایج غیر مقایسه‌ای را ارائه می‌دهد. به طور مشابه، مطالعه مورد-شاهدی توسط Finkelstein و همکاران. اثر مداخله دریافتی را مقایسه نکرد. ارزیابی مطالعات غیرمقایسه‌ای امکان پذیر نبود زیرا پیش نیاز در ROBINS-I وجود مطالعه تطبیقی است. مطالعات غیرمقایسه‌ای بیشتر به دلیل عوامل مخدوش کننده در معرض خطر بحرانی سوگیری در نظر گرفته شدند.

شکل ۲: نمودار خطر سوگیری (۲ RoB) - نتیجه بررسی در

Van der Wouden تفاوت معنی داری در استفاده از مراقبت‌های بهداشتی پیدا نکرد.

بهبودهای تخمینی در هزینه‌های مراقبت‌های بهداشتی در چندین مطالعه گزارش شده است. بریکسنر و همکارانش دریافتند که هزینه آزمایش ژنتیک تقریباً یا به طور کامل با صرفه جویی ناشی از کاهش استفاده از مراقبت‌های بهداشتی با استفاده از میانگین و میانگین داده‌های ملی جبران می‌شود. با استفاده از میانگین، ۱۱۳۲ دلار صرفه جویی به ازای هر بیمار انجام شد، در حالی که میانگین منجر به صرفه جویی ۷۸۸ دلار در طول ۱۶ هفته پیگیری شد. الیوت گزارش داد که صرفه جویی در هزینه مدل‌سازی شده بر اساس میانگین هزینه بستری مجدد همه علل مدیر و هزینه بخش اورژانس، که باعث صرفه جویی ۴۳۸۲ دلار برای هر بیمار در طی ۸ هفته پیگیری می‌شود. دو مطالعه انجام شده در مراکز مراقبت طولانی مدت صرفه جویی در هزینه را ۱۴۳۰ دلار و ۳۰۰۰ دلار در طول ۲.۳ سال تخمین زدند (متوسط مدت اقامت). پلی مورفیسیم‌های فارماکوژنتیک قابل پیگیری در همه جا وجود داشت. پتانسیل افزایش ایمنی دارویی از طریق مدیریت تداخل دارویی، با حداکثر هفت توصیه تداخل دارویی مبتنی بر ژن برای هر بیمار، نشان داده شد. الیوت نشان داد که اکثر بیماران حداقل یک واریانت نایجای CYP را داشتند. رینولدز تداخلات دارو-ژن را در ۷۸ درصد از شرکت کنندگان شناسایی کرد. شوگرمن و همکارانش نشان داد دلایل تغییر دارو در ۲۸ درصد بیماران منحصراً ژنتیکی بود. برای بیمارانی که داروهایشان بدون تغییر باقی مانده است، نسبت بالایی از تغییرات ژنتیکی که می‌تواند بر نسخه‌های بعدی تأثیر بگذارد، مشاهده شد. توسط Van der Wouden گزارش شد که اهداف شناسایی شده برای آزمایش فارماکوژنتیک، گزارش تعداد نسخه‌های تازه شروع شده با تداخلات بالقوه دارو-ژن با افزایش سن و تعداد بیماری‌های همراه و کم‌دیگال‌ها افزایش می‌یابد، اما این از نظر آماری معنی دار نیست. لی و همکارانش دریافتند که تجویز پیشنهادی برای بیماران بستری را می‌توان با ژنوتایپینگ پیش‌گیرانه برای افرادی که در معرض خطر بستری شدن در بیمارستان هستند (بیماران پلی دارویی مسن) اطلاع رسانی کرد، زیرا بسیاری از نسخه‌های آغاز شده در بیمارستان شامل داروهای فارماکوژنتیک می‌شدند. به نظر می‌رسد تصمیم‌گیری بالینی توسط مداخلات

حوزه‌های مختلف برای مطالعات تصادفی

حوزه‌های مختلف برای مطالعات تصادفی							
Overall	D5	D4	D3	D2	D1		
*	-	*	-	+	+	Elliott	مطالعه
-	-	+	-	+	+	Kim	
<p>حوزه‌ها:</p> <p>D1: سوگیری ناشی از فرآیند تصادفی سازی</p> <p>D2: سوگیری به دلیل انحراف از مداخله مورد نظر</p> <p>D3: سوگیری به دلیل از دست دادن داده‌های نتیجه</p> <p>D4: سوگیری در ارزیابی نتیجه</p> <p>D5: سوگیری در انتخاب نتیجه گزارش شده</p>						<p>نتیجه‌ی بررسی:</p> <p>* بالا</p> <p>- در برخی موارد</p> <p>+ کم</p>	
<p>خطر سوگیری برای مطالعات تصادفی ناشی از طراحی، انجام و گزارش مطالعه، به‌عنوان «کم» (سبز)، «برخی نگرانی‌ها» (زرد) یا «بالا» (قرمز) خطر سوگیری گزارش شده است.</p>							

شکل ۳: نمودار خطر سوگیری (ROBINS-I) - نتیجه بررسی در حوزه‌های مختلف

حوزه‌های مختلف برای مطالعات تصادفی									
Overall	D7	D6	D5	D4	D3	D2	D1		
-	+	-	+	+	+	+	+	Brixner	مطالعه
-	+	-	+	+	+	-	-	Van der Wouden	
<p>حوزه‌ها:</p> <p>D1: سوگیری به دلیل سردرگمی</p> <p>D2: سوگیری در انتخاب شرکت کنندگان</p> <p>D3: سوگیری در طبقه بندی مداخلات</p> <p>D4: سوگیری به دلیل انحراف از مداخلات مورد نظر</p> <p>D5: سوگیری به دلیل داده‌های از دست رفته</p> <p>D6: سوگیری در ارزیابی نتایج</p> <p>D7: سوگیری در انتخاب نتیجه گزارش شده</p>								<p>نتیجه‌ی بررسی:</p> <p>- در برخی موارد</p> <p>+ کم</p>	
<p>خطر سوگیری برای مطالعات غیرتصادفی ناشی از طراحی، انجام و گزارش مطالعه، به‌عنوان خطر سوگیری «کم» (سبز)، «متوسط» (زرد) یا «بالا» (قرمز) گزارش شده است.</p>									

کارآزمایی کنترل‌شده تصادفی‌سازی شده مراقبت‌های اولیه iDrug آلمان (Stingl و همکاران) شامل بیماران سالخورده multimorbid و پلی‌فارماسی است که به‌طور تصادفی ارزیابی خطر فردی (شامل تداخلات دارو-دارو و فارماکوژنتیک) یا ارزیابی ریسک استاندارد (بدون اطلاعات فردی) را برای تجزیه و تحلیل اثر دریافت می‌کنند. این اطلاعات در مورد عوارض جانبی است. پیامدها عبارتند

خلاصه مطالعات در حال انجام مرتبط

سه کارآزمایی در حال انجام واجد شرایط بودند. فراهم کردن مقدمات برای Stingl و همکارانش (DRKS00006256) و همچنین گروه پژوهشی Delate (NCT04120480) در حال انجام است. در حالی که کارآزمایی سوم توسط van der Wouden و همکاران. (NCT03093818) فعال است اما استخدام نمی‌کند.



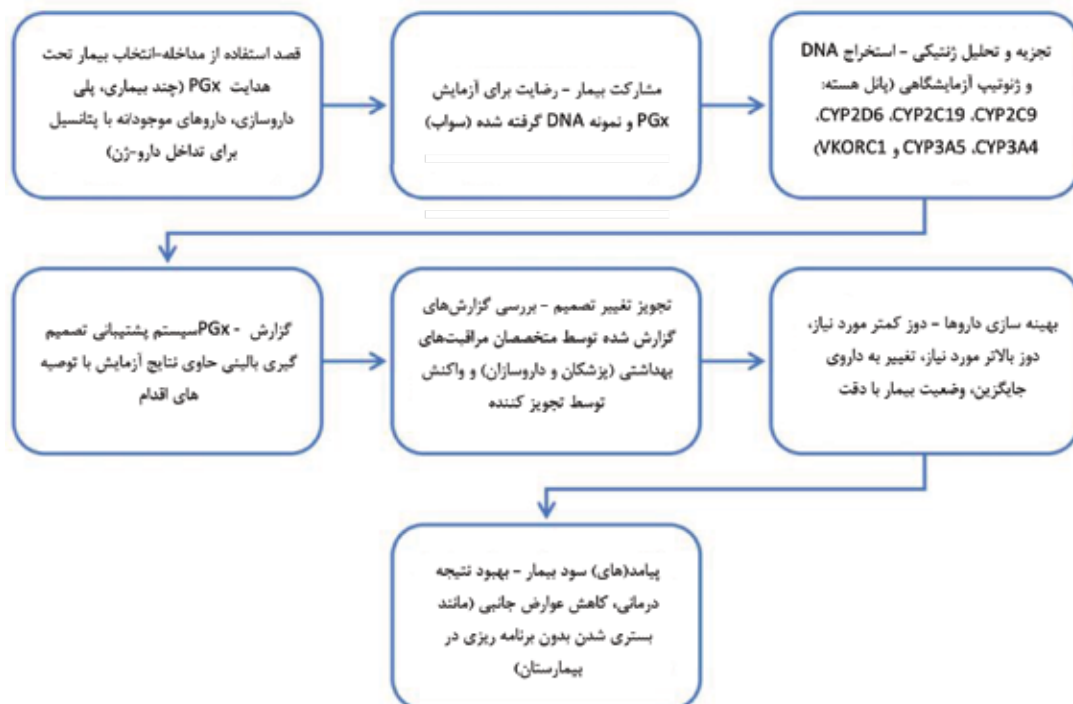
چند دارو از ۴۲ دارو با دستورالعمل DPWG دریافت می‌کردند، به‌طور تصادفی برای دریافت درمان با هدایت فارماکوژنتیک یا مراقبت‌های معمول انتخاب شدند. در گروه مداخله، نتایج فارماکوژنتیک ممکن است برای هدایت دارو و انتخاب دوز بر اساس دستورالعمل‌های DPWG استفاده شود. بیماران یک "کارت کد ایمنی" حاوی نتایج فارماکوژنتیک آنها دریافت می‌کنند که می‌تواند توسط سایر متخصصان مراقبت‌های بهداشتی در طول نسخه‌های بعدی استفاده شود. پیامدها شامل هزینه‌ها، واکنش‌های نامطلوب دارویی، تغییرات دارویی، کیفیت زندگی، نگرش و دانش فارماکوژنتیک، و پیروی پزشک و داروساز از دستورالعمل‌های DPWG است.

مدل فرآیند عمومی

برای کمک به توسعه مداخلات فارماکوژنتیک آینده، یک نمودار فرآیند مشتق شده از مراحل شرح داده شده در هر یک از مطالعات شامل (شکل ۴) تولید شد. این مدل مراحل مورد نیاز برای یک مداخله فارماکوژنتیک را تشریح می‌کند که می‌تواند باعث بهینه‌سازی داروها، سود بیمار و کاهش عوارض جانبی شود.

از مرگ و میر، استفاده از مراقبت‌های بهداشتی، هزینه‌ها، تغییرات دارویی، واکنش‌های نامطلوب دارویی و کیفیت زندگی. تاریخ تخمینی تکمیل گزارش نشده است. در ایالات متحده، Delate و همکاران. در حال انجام یک کارآزمایی تصادفی سازی و کنترل شده تحت نظارت داروساز هستند که شامل بیماران پلی‌فارماسی پرخطر است که به‌طور تصادفی برای دریافت درمان با هدایت فارماکوژنتیک یا مراقبت‌های معمول برای تعیین اثربخشی بالینی و اقتصادی، انتخاب شده‌اند. محققان فرض می‌کنند که آزمایش فارماکوژنتیک و بررسی داروساز در مورد مناسب بودن دارو، استفاده از مراقبت‌های بهداشتی و هزینه‌های یک ساله را در مقایسه با گروه کنترل کاهش می‌دهد. پیامدها شامل استفاده از مراقبت‌های بهداشتی، هزینه‌ها، تغییرات دارویی، تطابق دارو و تبعیت از آن است. تاریخ تخمینی تکمیل دسامبر ۲۰۲۲ است. کارآزمایی تصادفی سازی و کنترل شده PREPARE (وان در وودن و همکاران) که در چندین کشور اروپایی انجام شد، تاریخ تکمیل تخمینی آن در آوریل ۲۰۲۱ است و نتایج آن هنوز منتشر نشده است. در این کارآزمایی، بزرگسالانی که اولین نسخه را برای یک یا

شکل ۴: مدل فرآیند کلی برای مداخلات فارماکوژنتیک (PGx): این مدل فرآیند کلی PGx برگرفته از مراحل توصیف شده در هر یک از مطالعات، مراحل مورد نیاز برای مداخله PGx را مشخص می‌کند که می‌تواند باعث تغییرات دارویی، سود بیمار و کاهش عوارض جانبی مانند بستری شدن بدون برنامه ریزی در بیمارستان شود.



بحث

این اولین مرور سیستماتیک برای بررسی اثربخشی مداخلات فارماکوژنتیک پلی فارماسی در مدیریت مبتلایان به multimorbid و یا پلی فارماسی تجویز شده است. این مطالعه نشان می دهد که وقتی دامنه بازبینی فراتر از تداخلات تک دارو-ژن گسترش می یابد، شواهد محدودی در دسترس است. پس از بازیابی ۱۰۷۲۵ رکورد، ۱۵ مطالعه واجد شرایط گنجانده شدند که سه مورد از آنها در حال انجام است و نتیجه گیری را محدود می کند. با این وجود، مطالعه شامل الیوت و همکاران. شواهد کارآزمایی کنترل شده تصادفی سازی شده را، هرچند در یک جمعیت کوچک و منتخب، به نفع ادغام آزمایش های فارماکوژنتیک در مراقبت های اولیه برای بهبود نتایج برای افراد مبتلا به multimorbid و پلی فارماسی ارائه می کند. تفاسیر سایر مطالعات تصادفی شده توسط طراحی پس از انجام کیم و همکاران محدود شده است. کمبود اطلاعات ارائه شده توسط سالدیوار و همکاران. به طور کلی، رویکردهای بهینه سازی داروها در حال حاضر فارماکوژنتیک را به عنوان یک علت مشکلات مربوط به دارو ترکیب نمی کنند. برعکس، فارماکوژنتیک منبع چنین مشکلاتی است و می تواند بعد مهم جدیدی را به فرآیندهای ارزیابی تداخل دارویی مرسوم بیافزاید. بیشتر نتایج جستجو فقط در دهه گذشته منتشر شده است و نشان می دهد که فارماکوژنتیک یک زمینه نوظهور است. سه کارآزمایی در حال انجام، که یکی از آنها در سرتاسر اروپا در حال انجام است (مطالعه PREPARE)، تقریباً ۷۰۰۰ شرکت کننده را در بر گرفته است و شواهد مهم جدیدی را ارائه خواهد کرد. این مطالعات و مطالعات عمل گرایانه تر در جمعیت های مختلف بیماران در دنیای واقعی، برای اثبات مزایای فارماکوژنتیک پلی فارماسی مورد نیاز است.

ناهمگونی طرح های مطالعه به کار گرفته شده در این فضا باید مورد توجه قرار گیرد. فقدان شواهد از کارآزمایی های تصادفی سازی و کنترل شده استاندارد طلایی اغلب به عنوان دلیلی برای تأخیر در اجرای فارماکوژنتیک ذکر می شود، علی رغم وجود پایگاه شواهد قابل توجه و دستورالعمل های منتشر شده. این ضرورت به چالش کشیده شده است؛ بسیاری استدلال می کنند که الزام اجباری درک شده برای شواهد آینده نگر برای

حمایت از اعتبار بالینی یک آزمایش فارماکوژنتیک، قبل از اجرای آن در مراقبت های معمول، نامناسب و غیر منطقی است. پیشنهادهایی برای استفاده از اشکال جایگزین شواهد مانند مطالعات بالینی در مقیاس کوچکتر، غیرتصادفی و شواهد مشاهده ای قوی وجود دارد. با این حال، محدودیت هایی وجود دارد، و طرح هایی مانند مطالعات مورد-شاهدی و کوهورت، که در فارماکوژنتیک بسیار رایج هستند، می توانند مستعد سوگیری های مخدوش کننده و مختلف باشند. بنابراین، نتایجی که می توان از مطالعات گنجانده شده با استفاده از چنین طرح های جایگزین گرفت، محدود است. این امر بر اهمیت و نیاز به کارآزمایی های مستحکم تر، به خوبی طراحی شده، عمل گرایانه و کنترل شده تصادفی با حجم نمونه بزرگ، مانند مطالعه PREPARE تأکید می کند. شواهد با کیفیت خوب بیشتر به تعیین اثربخشی و کاربرد واقعی فارماکوژنتیک در مراقبت شخصی از بیمار، و پیشبرد کشف و توسعه استراتژی های بهبود نتیجه مناسب بیمار کمک می کند.

این بررسی سیستماتیک ملاحظات مختلفی را برای مطالعات آینده ارائه می دهد. یک رویکرد مشترک و مراقبت اولیه شامل پزشکان، داروسازان و بیماران نشان داده شد که اساس اجرای فارماکوژنتیک است (شکل ۴). داروسازان با آموزش، تماس مکرر با بیمار و نقش در بهینه سازی داروها و همچنین نظارت بر دارو، ممکن است کاندیدهای پیشرو برای مدیریت ترکیب فارماکوژنتیک در بهینه سازی داروها باشند. دانش داروسازان از فارماکوژنتیک و فارماکودینامیک ممکن است در کاربرد بالینی فارماکوژنتیک مفید باشد. این مورد توسط اکثر مطالعاتی که در این مرور شامل مدیریت دارو به رهبری داروساز است، و همچنین سایر مطالعات آزمایشی انجام شده در محیط های داروخانه پشتیبانی می شود. مطالعات نشان داده است که داروسازان علاقه مند به گنجانده شدن خدمات فارماکوژنتیک در فعالیت های خود هستند، البته ممکن است نیاز به آموزش بیشتر باشد. دوره های جامع توسعه حرفه ای مداوم، که در مطالعه PRIME توسعه یافته اند، ممکن است دانش، آمادگی و راحتی را در استفاده از فارماکوژنتیک در مراقبت از بیمار بهبود بخشد. هم داروسازان جامعه و هم پزشکان عمومی ممکن است نقش های طولانی مدت و منظمی در مراقبت از بیماران



فناوری مناسب‌تر برای پیاده‌سازی در مقیاس بزرگ‌تر در حال حاضر تبدیل می‌کند. یکی دیگر از ملاحظات مهم هزینه برای متخصص مراقبت‌های بهداشتی است، به عنوان مثال، زمان پرداخت نشده برای مشاوره، سفارش آزمایش‌های فارماکوژنتیک و انجام بهینه‌سازی داروها.

علاوه بر این، آموزش نیروی کار مراقبت‌های اولیه و حمایت در مورد فارماکوژنتیک و زیرساخت مناسب برای ادغام فارماکوژنتیک برای هموار کردن راه برای فارماکوژنتیک در دسترس بسیار مهم است. مانع دوم ممکن است با ادغام بیشتر نتایج فارماکوژنتیک در پرونده الکترونیک سلامت (EHRs) و توسعه و استقرار CDS به عنوان بخشی از EHRها برطرف شود. در ایالات متحده، چندین مطالعه پیاده‌سازی که نتایج آزمایش فارماکوژنتیک را در سیستم‌های EHR و CDS ادغام می‌کند، آغاز شده است، مانند مطالعات PG4KDS و eMERGE-PGX، IGNITE، INGENIOUS برای سیستم‌های مراقبت‌های بهداشتی با زیرساخت‌های EHR محدود، «کارت کد ایمنی» مورد استفاده در مطالعه PREPARE اروپایی ممکن است گزینه مناسبی برای در دسترس قرار دادن داده‌های فارماکوژنتیک و CDS باشد. این کارت بخشی از یک سیستم CDS مبتنی بر موبایل است که مستقل از زیرساخت‌های فناوری اطلاعات موجود است و پس از اسکن کد پاسخ سریع، امکان بازیابی دستورالعمل‌های دوز فارماکوژنتیک مربوط به بیمار را فراهم می‌کند. به جای یک EHR در سراسر کشور، رویکردی مانند این ممکن است دسترسی و به اشتراک گذاری نتایج فارماکوژنتیک را در داخل و بین محیط‌های مختلف مراقبت‌های بهداشتی و متخصصان مراقبت‌های بهداشتی بهبود بخشد.

این بررسی با تمرکز عملی خود، بررسی اثربخشی درمان با هدایت فارماکوژنتیک پلی‌فارماسی در مراقبت از مبتلایان به multimorbidity یا پلی‌فارماسی در مقایسه با مقالات تثبیت‌شده با تمرکز بر یک دارو، بیماری یا ترکیب‌های محدود دارو-ژن، تقویت شده است. این بررسی هیچ محدودیتی برای زبان یا منطقه جغرافیایی ایجاد نمی‌کند و دید وسیع‌تری از مداخلات فارماکوژنتیک در سطح بین‌المللی را ممکن می‌سازد. بررسی ما همچنین با روش‌شناسی قوی مورد استفاده تقویت شده است و مطابق با بیانیه PRISMA توسعه یافته است و ابزارهای

پلی‌فارماسی داشته باشند و بتوانند نتایج آزمایش‌های فارماکوژنتیک را در EHR خود ثبت کنند، که تسهیل‌کننده محوری سودمندی بالینی و مقرون به صرفه بودن آزمایش فارماکوژنتیک است. بنابراین، آزمایش فارماکوژنتیک در عمل داروسازی ممکن است در نظر گرفته شود و می‌تواند نقش مهمی در انتقال فارماکوژنتیک از تحقیق به مراقبت از بیمار ایفا کند. با این حال، موانع اجرای فارماکوژنتیک وجود دارد. شواهد مقرون به صرفه بودن و کاربرد آزمایش یکی دیگر از موانع اصلی برای اجرای گسترده‌تر فارماکوژنتیک است. بحث‌های قابل توجهی در مورد رویکرد بهینه آزمایش فارماکوژنتیک در عمل بالینی، به ویژه روش‌شناسی ژنوتیپ وجود دارد. برخی از ژنوتیپ‌های واکنشی برای یک تداخل دارو-ژن در مرحله تجویز و برخی دیگر از رویکرد مبتنی بر پانل پیشگیرانه قبل از تجویز پشتیبانی می‌کنند. رویکرد قبلی دارای چندین معایب است. به عنوان مثال، اگر بیماران برای چندین دارو با پیامدهای فارماکوژنتیک نسخه دریافت کنند، ممکن است نیاز به آزمایش اضافی برای چندین ژن واحد داشته باشند. در اینجا، هزینه آزمایش افزایش می‌یابد و درمان ممکن است در انتظار نتایج آزمایش به تعویق بیفتد. از آنجایی که هزینه کلی آزمایش‌های مبتنی بر پانل و آزمایش‌های تک ژنی مشابه است، یک رویکرد پانل پیشگیرانه ممکن است این نگرانی‌ها را کاهش دهد، همانطور که در مطالعه PREDICT برجسته شده است. از سفارش ۱۴۶۵۶ آزمایش ژنتیکی زمانی که داده‌های مربوط به چندین ژن از قبل در دسترس بود اجتناب شد، در نتیجه با کاهش ۶۰ درصدی تعداد آزمایش‌های منفرد در هزینه‌های آزمایش ژنوتیپ صرفه‌جویی کرد. حوزه‌ی پلی‌فارماسی و چند ژنی این بررسی، تخمین‌های خوشی از صرفه‌جویی در هزینه ارائه می‌کند.

با توجه به کوتاه بودن مدت زمان پیگیری و اینکه نتایج آزمایش فارماکوژنتیک مادام‌العمر است، ارزش به دست آمده از هزینه یک بار آزمایش احتمالاً در طول زمان با مدیریت مداوم بیمار افزایش می‌یابد. در مقایسه با روش‌های آزمایش قبلی، توالی‌یابی کل ژنوم اطلاعات عمیق‌تری ارائه می‌دهد. با این حال، هزینه‌های مرتبط، داده‌های بسیار زیاد، زمان‌های طولانی انجام آزمایش و تفسیر پیچیده احتمالاً رویکرد مبتنی بر پانل را به یک

مواد و روش ها

این بررسی سیستماتیک در PROSPERO (شماره ثبت CRD42020178126) ثبت شد و مطابق با بیانیه PRISMA 2020 توسعه یافت. گنجاندن مطالعه بر اساس چک لیست EPOC کاکرین (که شامل کارآزمایی های تصادفی سازی شده، کارآزمایی های غیر تصادفی، مطالعات کنترل شده قبل و بعد، و تجزیه و تحلیل های سری زمانی منقطع) و همچنین مطالعات مشاهده ای و غیرمقایسه ای بود. طرح های مطالعه گسترده برای اطمینان از تهیه گزارش جامع در مورد مقالات موجود گنجانده شد.

استراتژی جستجو

ما به طور سیستماتیک PubMed، Embase، Cochrane، CENTRAL، CINAHL، AMED و PsycInfo را از ابتدا تا آوریل 2020 با استفاده از کلمات کلیدی و واژگان کنترل شده مرتبط با «فارماکوژنتیک»، «فارماکوژنومیک» «multimorbidity» و «پلی فارماسی» جستجو کردیم. استراتژی جستجو با همکاری یک کتابدار موضوعی خبره ایجاد شد. ما جستجوهای را برای کارآزمایی های در حال انجام یا منتشر نشده در ClinicalTrials.gov (www.clinicaltrials.gov)، ثبت کارآزمایی های بالینی اتحادیه اروپا (www.clinicaltrialsregister.eu) و ثبت کارآزمایی های بالینی بین المللی WHO (http://apps.who.int/trialsearch) انجام دادیم. استراتژی جستجو در مواد تکمیلی (جدول تکمیلی 3) گزارش شده است.

انتخاب مطالعه

مطالعات در صورتی که معیارهای زیر را برآورده می کردند، شامل می شدند: مداخلات بررسی شده شامل درمان چند ژنی، چند دارویی، چند بیماری با هدایت فارماکوژنتیک، شرکت کنندگان ≤ 18 سال که multimorbidity (وجود دو یا چند بیماری مزمن در یک فرد) یا پلی فارماسی تجویز شده (تجویز چهار یا بیشتر دارو) را تجربه کرده اند. و حداقل دو پیامد ناشی از مجموعه های پیامد اصلی مبتنی بر اجماع multimorbidity و پلی فارماسی را در جدول 2 گزارش کرد. ما تمام تنظیمات مراقبت های بهداشتی و مداخلات ارائه شده توسط هر متخصص مراقبت های بهداشتی را گنجانده ایم. مطالعاتی که شامل تک ژن، تک دارو، مداخلات فارماکوژنتیک بیماری منفرد، بدخیمی،

کاکرین برای ارزیابی خطر سوگیری استفاده شده اند.

محدودیت ها

این مطالعه محدودیت هایی دارد که باید در نظر گرفته شود. اول، تنها یک تحلیل روایی به دلیل ناهمگونی قابل توجه در مقالات وارد شده انجام شد. بنابراین، نتایج تنها نمایش سطح بالایی از تأثیر آزمایش فارماکوژنتیک در بیماران مبتلا به multimorbidity و یا پلی فارماسی را ارائه می دهند. دوم، ما به دلیل پراکندگی شواهد موجود در مورد اثربخشی فارماکوژنتیک در این زمینه محدود هستیم. کمبود شواهد کارآزمایی های تصادفی سازی و کنترل شده با استاندارد طلایی در این زمینه، نیاز به گنجاندن مطالعات مشاهده ای و مطالعات غیرمقایسه ای را ضروری می سازد. در نهایت، مطالعات انجام شده در جمعیت های multimorbidity با تمرکز خاص بر روی یک دارو یا کلاس دارویی منفرد گنجانده نشد و ما منتظر نتایج بزرگترین مطالعه عملگرایانه فارماکوژنتیک هستیم که تا به امروز انجام شده است.

نتیجه گیری

ادغام آزمایش فارماکوژنتیک در فرآیند بهینه سازی داروها می تواند مزایای قابل توجهی برای ارائه دهندگان مراقبت های بهداشتی و برای بیماران با کاهش استفاده از مراقبت های بهداشتی و هزینه ها، افزایش شناسایی تداخلات دارویی مهم بالینی، و بهبود تصمیم گیری بالینی داشته باشد. به دلیل نبود مطالعات روش شناختی قوی و با کیفیت بالا، حجم نمونه کوچک و مدت زمان پیگیری نسبتاً کوتاه، ما شواهد محدودی در مورد اثربخشی مداخلات فارماکوژنتیک برای بهبود نتایج در بیماران مبتلا به multimorbidity یا پلی فارماسی تجویز شده پیدا کردیم. در یک مطالعه تصادفی کوچک، نتایج دلگرم کننده ای با استفاده از رویکرد فارماکوژنتیک چند ژنی، چند بیماری و چند دارویی به عنوان بخشی از بهینه سازی داروها توسط یک داروساز پیدا شد. نتیجه می گیریم که درمان با هدایت فارماکوژنتیک نویدبخش درمان فردی است. با این حال، مطالعات قوی و عملگرایانه بیشتر، در تمام تنظیمات مراقبت از بیمار، برای ایجاد تأثیر غربالگری فارماکوژنتیک بر نتایج بیمار مورد نیاز است.



به ترتیب برای مطالعات تصادفی و غیر تصادفی ارزیابی شد. ابزار 2 RoB چارچوبی برای ارزیابی خطر سوگیری در برابر پنج حوزه فراهم می‌کند: فرآیند تصادفی‌سازی، انحراف از مداخلات مورد نظر؛ داده‌های از دست رفته نتیجه؛ اندازه‌گیری نتیجه؛ و انتخاب نتیجه گزارش شده ROBINS-I دارای هفت حوزه مخدوش کننده است. انتخاب شرکت کنندگان در مطالعه؛ طبقه بندی مداخلات؛ انحراف از مداخلات مورد نظر؛ داده‌های از دست رفته؛ اندازه‌گیری نتایج؛ و انتخاب نتیجه گزارش شده منابع بالقوه سوگیری در "2 RoB کم"، "برخی نگرانی‌ها" یا "بالا" و ROBINS-I به عنوان "کم"، "متوسط"، "جدی" یا "بحرانی" درجه بندی شدند. ارقام خطر سوگیری با استفاده از robvis ایجاد شد.

ارائه نتایج

به دلیل ناهمگونی در روش‌ها و نتایج مطالعات گنجانده شده، امکان انجام فراتحلیل وجود نداشت. یافته‌های این پژوهش به صورت ترکیب روایی گزارش شده و شامل شرح ویژگی‌های مطالعه و خلاصه‌ای از نتایج مطالعه می‌باشد.

منبع:

<https://www.nature.com/articles/s41397-021-00260-6>

مراقبت تسکینی، ویروس نقص ایمنی انسانی و هیپاتیت بود حذف شدند. انتخاب مطالعه شامل یک غربالگری دو مرحله‌ای و فرآیند تعیین صلاحیت توسط دو بازبین به طور مستقل از طریق Covidence بود. در ابتدا، عناوین و چکیده‌ها از نظر مرتبط بودن مورد ارزیابی قرار گرفتند و پس از آن یک مرور متن کامل انجام شد.

استخراج داده‌ها

استخراج داده‌ها توسط دو مرورگر به طور مستقل و با تمرکز بر چهار حوزه انجام شد: ویژگی‌های مطالعه (طراحی مطالعه، حجم نمونه، مدت زمان پیگیری، معیارهای ورود)، جمعیت‌شناسی بیمار (سن، جنسیت، قومیت، تعداد بیماری‌های مزمن و داروهای همراه)، جزئیات مربوط به مداخله (مولفه (های فارماکوژنتیک)، شرح مداخله و کنترل) و یافته‌های مطالعه (نتایج و نتایج). اطلاعات اضافی مربوط به انتشار (تأمین مالی و تضاد منافع) نیز برای ارزیابی کیفیت مطالعه جمع آوری شد.

ارزیابی کیفی

خطر سوگیری توسط دو بازبین به طور مستقل با استفاده از ابزارهای 2 Cochrane RoB و ROBINS-I

جدول ۲: ترکیبی از مجموعه‌های پیامد اصلی برای multimorbidity و پلی‌فارماسی.

نتایج بالینی	پیامدهای مرتبط با نظام سلامت	دانش و رفتار بیمار	پیامدهای مرتبط با دارو	پیامدهای مرتبط با بیمار	نتایج مربوط به مشاوره
مرگ و میر ^a سلامت روان ^a	استفاده از خدمات بهداشتی/ بستری در بیمارستان هزینه‌های مراقبت‌های بهداشتی کیفیت مراقبت‌های بهداشتی (مرتبط با بیمار)	دانش بیماران خود ارزیابی سلامت رفتار خود مدیریتی خودکار کارآمدی	مناسب بودن دارو a عوارض جانبی جدی دارویی ^a پیچیدگی رژیم دارویی ^a عوارض دارویی ^a تبعیت تداخلات دارویی قابل توجه بالینی تعداد داروهای «معمولی» تجویز شده تکرار درمانی اشتباهات تجویزی	کیفیت زندگی/ کیفیت زندگی مرتبط با سلامت ^a شکست ^a بار درمانی/ دارویی عملکرد شناختی عملکرد فیزیکی فعالیت‌های عملکرد زندگی روزمره فعالیت بدنی	ارتباط تصمیم‌گیری مشترک اولویت بندی

^a تقدم نتایج - همه مطالعات باید آنها را در نظر بگیرند و سپس بقیه را بسته به مطالعه فردی در نظر بگیرند.