

مروری بر داروهای دارای رویکرد پزشکی فردمحور در ایران و انجام تست‌های فارماکوژنتیک هنگام تجویز آن‌ها

مرضیه نصرتی^۱ (Ph.D candidate)، ماندانا حسن‌زاد^۲ (Ph.D)، شکوفه نیک‌فر^۳ (Ph.D)

۱- گروه مدیریت و اقتصاد دارو، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

۲- مرکز تحقیقات ژنومیک پزشکی، علوم پزشکی تهران، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران

۳- مرکز تحقیقات پزشکی فردی، پژوهشکده علوم بالینی غدد و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

تاریخ دریافت: ۱۴۰۰/۲/۱۰ تاریخ پذیرش: ۱۴۰۰/۱۰/۲۲

* نویسنده مسئول، تلفن: ۰۹۱۲۳۲۷۱۲۰۰ Nikfar_sh@tums.ac.ir

چکیده

پزشکی فردمحور که به معنی انتخاب روش‌های درمانی مطابق با ویژگی‌های ژنتیکی بیماران است، یکی از پارادایم‌های جدید علم پزشکی می‌باشد. در این حوزه با استفاده از ویژگی‌های ژنتیکی و شاخص‌های بیولوژیک میزان پاسخ‌دهی بیماران به روش‌های درمانی مختلف ارزیابی شده و در نهایت رژیم درمانی خاص برای ایشان انتخاب می‌گردد. به عبارت دیگر با استفاده از اطلاعات ژنتیکی یا شاخص‌های بیولوژیک میزان ایمنی، اثربخشی و پیامدهای درمان بیماران ارزیابی شده و سپس جهت پیشگیری و درمان بهینه تصمیم‌گیری می‌شود. در دهه‌های اخیر، رویکرد پزشکی فردمحور مورد تمرکز واقع گردید و فرای دانش آزمایشگاهی در دستور کار خدمات و سیاست‌گذاری‌های سلامت قرار داده شد و تمایل به استفاده از این رویکرد به دلیل عدم اثربخشی و ایمنی ۱۰۰ درصد داروهای موجود افزایش یافته است. قلب پزشکی فردمحور، رویکرد درمان‌های هدفمند بر اساس تست‌های فارماکوژنتیک می‌باشد. انجام چنین تست‌هایی از طریق بررسی وجود یا عدم وجود شاخص‌های بیولوژیک مشخص هنگام تجویز یک دارو یا رژیم دارویی کمک خواهد کرد تا اثربخشی درمان افزایش یافته و از بروز واکنش‌های ناخواسته دارویی در حین درمان پیشگیری شود. مقاله‌ی پیش رو، بر انواع داروها موجود در فهرست رسمی دارویی کشور دارد که دارای شاخص‌های بیولوژیک بوده و نیاز به انجام تست‌های فارماکوژنتیک دارند، مروری داشته و به اهمیت انجام این تست‌ها در مواردی غیر از تعیین اندیکاسیون دارو اشاره دارد.

واژه‌های کلیدی: پزشکی فردمحور، فارماکوژنتیک، شاخص‌های بیولوژیک

مقدمه

پزشکی فردمحور (Precision medicine, PM) یا انتخاب روش‌های درمانی مطابق با ویژگی‌های ژنتیکی بیماران یکی از رویکردهای جدید در علم پزشکی می‌باشد [۱]. در این حوزه با استفاده از ویژگی‌های ژنتیکی و شاخص‌های بیولوژیک (Biomarker) میزان پاسخ‌دهی بیماران به روش‌های درمانی مختلف مورد ارزیابی قرار گرفته و در نهایت رژیم درمانی خاص انتخاب می‌گردد [۲]. به عبارت دیگر با استفاده از اطلاعات ژنتیکی یا شاخص‌های بیولوژیک میزان ایمنی، اثربخشی و پیامدهای درمان بیماران ارزیابی شده و سپس جهت پیشگیری و درمان بهینه تصمیم‌گیری می‌شود [۳، ۴]. شاخص بیولوژیک عبارت است از مشخصه‌ای که می‌تواند به عنوان نشانه‌ای از اجرای فرآیند بیولوژیکی طبیعی، به وجود آمدن فرآیند بیماری‌زا (Pathogenic) و پاسخ فارماکولوژیک به

مداخله درمانی به طور عینی مورد اندازه‌گیری و ارزیابی قرار گیرد [۵]. در دهه‌های اخیر، از زمانی که توالی‌یابی ژنوم انسان‌ها انجام گرفت، رویکرد پزشکی فردمحور مورد تمرکز واقع گردید و فرای دانش آزمایشگاهی در دستور کار خدمات و سیاست‌گذاری‌های سلامت قرار داده شد. یکی از دلایل تمایل به استفاده از این رویکرد عدم اثربخشی و ایمنی ۱۰۰ درصد داروهای موجود در بازار دارویی است [۶]. بخشی از پژوهش‌ها در حوزه‌ی پزشکی فردمحور که به آن دانش فارماکوژنتیک (Pharmacogenetics or PGx tests) گویند، جهت برقراری ارتباط میان پروفایل ژنتیکی بیماران و نحوه پاسخ‌دهی به درمان‌های دارویی می‌باشد تا با استفاده از آن بتوان تجویز دارو و پیامدهای دارودرمانی را بهبود بخشید. انجام تست‌های فارماکوژنتیک پاسخگوی این سوال خواهد بود که "آیا ویژگی‌های ژنتیکی افراد مطابق با مشخصات داروی مورد نظر

این داروها در دسته‌ی مداخلات دارای رویکرد پزشکی فردمحور قرار می‌گیرند. سازمان غذا و داروی آمریکا جدولی را منتشر کرده و سالیانه به روزرسانی می‌نماید که در آن اسامی این داروها و شاخص بیولوژیک مرتبط با ایشان، عنوان گردیده است. آخرین نسخه این جدول که در تاریخ دسامبر ۲۰۲۰ به روزرسانی شده، شامل تعداد ۲۹۵ ترکیب دارویی و شاخص‌های بیولوژیک مربوط به هر یک می‌باشد. تاثیر ارزیابی شاخص‌های بیولوژیک در لیبیل هر دارو می‌تواند در مواردی نظیر تعیین اندیکاسیون، تنظیم دوز و تجویز، بروز عوارض جانبی، هشدارها و احتیاطات، موارد منع مصرف و تداخلات دارویی ذکر شده باشد که به تفکیک در جدول مذکور این توضیحات آمده است [۹].

تعداد ۱۳۶ مورد از داروهای دارای رویکرد پزشکی فردمحور که در جدول منتشر شده از سوی FDA ذکر شده است، در فهرست رسمی دارویی ایران موجود می‌باشند [۱۰، ۹]. این داروها مربوط به گروه‌های ضد سرطان (Oncology)، سایکولوژی (Psychology)، درمان بیماری‌های عفونی (Infectious disease)، قلب و عروق (Cardiovascular)، نورولوژی (Neurology)، بی‌هوش‌کننده‌ها (Anesthesiology)، گوارش (Gastroenterology)، غدد (Endocrinology) و گروه‌های دیگر می‌باشند. میزان داروها در هر گروه متفاوت بوده و بیش‌ترین داروها متعلق به دسته ضد سرطان‌ها می‌باشند. تعداد کل انواع شاخص‌های بیولوژیکی مرتبط با این ۱۳۶ دارو، ۴۲ مورد می‌باشد و گروه درمانی سرطان دارای بیش‌ترین تنوع شاخص بیولوژیک است.

شکل ۱ و ۲ به ترتیب میزان فراوانی داروهای دارای رویکرد پزشکی فردمحور موجود در ایران و میزان فراوانی شاخص‌های بیولوژیک مرتبط با این داروها را در هر گروه درمانی نشان می‌دهند.

شاخص‌های بیولوژیک مورد ذکر، در ابعاد مختلف نظیر اندیکاسیون، تعیین دوز، بروز عوارض جانبی، تداخلات، احتیاط، هشدار و موارد منع مصرف دارو در لیبیل داروها ذکر شده‌اند. جدول ۱ برای هر یک از شاخص‌های بیولوژیک، تعداد داروهای مربوطه و ابعاد ذکر شده در لیبیل داروها را توضیح می‌دهد. برخی از داروها دارای بیش از یک شاخص بیولوژیک می‌باشند. مشترک‌ترین شاخص بیولوژیک در بین داروها و گروه‌های درمانی CYP2D6 می‌باشد. پس از آن G6PD و CYP2C19 به عنوان فراوان‌ترین شاخص‌های بیولوژیک مشترک بین داروهای دارای رویکرد پزشکی فردمحور و موجود در لیست رسمی کشور هستند. هم‌چنین مطابق آن‌چه در جدول ۱ قابل مشاهده است، تعداد ۱۷ عدد از انواع شاخص‌های

می‌باشد؟ [۸، ۷]. امروزه رویکرد درمان راهنمایی شده با تست‌های فارماکوژنتیک (Pharmacogenetics-guided treatment) که به معنی انجام این تست‌ها جهت انتخاب و چگونگی تجویز دارو یا رژیم دارودرمانی خاص می‌باشد [۷]، در بالین بیش از پیش به کار گرفته می‌شود. تست‌های فارماکوژنتیک از طریق بررسی وجود یا عدم وجود شاخص‌های بیولوژیکی مشخص هنگام تجویز یک دارو یا رژیم دارویی می‌توانند باعث افزایش اثربخشی درمان و پیشگیری از بروز واکنش‌های ناخواسته دارویی شوند [۶]. بدین ترتیب هزینه‌های دارودرمانی را به حداقل رسانده و روند آن را بهینه می‌کنند [۷]. دیگر مزایای به کارگیری معمول تست‌های فارماکوژنتیک در بالین بیماران عبارت است از: افزایش احتمال قطعیت در مورد تشخیص و مکانیسم بیماری، تعیین احتمال وقوع پیامدهای تاخیری (پیش‌آگهی‌ها) در بیماران به دنبال دریافت یک روش درمانی و تاثیر کلی آن بر مدیریت روند درمان بیماری، کاهش هدررفت منابع سلامت و ارتقاء کیفیت و هزینه اثربخشی درمان‌های تطابق یافته برای هر گروه از بیماران در مقایسه با رویکرد کورکورانه‌ی تجویز دارو در کل بیماران [۳].

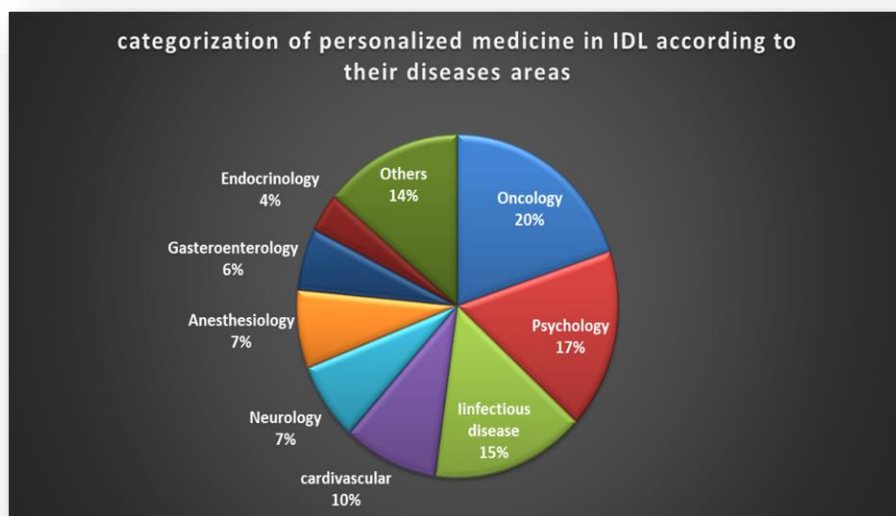
در لیبیل برخی از داروها لزوم انجام تست‌های فارماکوژنتیک و ارزیابی شاخص بیولوژیک خاص در یک بیمار هنگام تجویز داروی مشخص جهت تعیین مواردی نظیر تجویز دارو، تعیین دوز دارو، احتمال بروز تداخلات دارو یا عوارض جانبی و مواردی نظیر آن، اشاره شده است. سازمان غذا و داروی آمریکا (Food and Drug Administration (FDA)) لیستی از انواع داروهایی که در لیبیل ایشان ضرورت انجام تست‌های فارماکوژنتیک و ارزیابی شاخص بیولوژیک ذکر شده تهیه و منتشر کرده است [۸]. مقاله حاضر در خصوص داروهای دارای شاخص‌های بیولوژیک بر طبق لیست FDA که در فهرست رسمی دارویی ایران موجود هستند، توضیحاتی را ارائه می‌دهد و به اهمیت انجام این تست‌ها در مواردی غیر از تعیین اندیکاسیون دارو اشاره دارد.

معرفی داروهای دارای رویکرد پزشکی فردمحور در ایران لیبیل برخی از داروها حاوی اطلاعاتی در خصوص شاخص‌های بیولوژیک ژنومیک مرتبط با عملکرد ایشان است و چنانچه اشاره شد ارزیابی این شاخص‌ها می‌تواند میزان پاسخ‌دهی بالینی، خطر وقوع عوارض جانبی داروها، تنظیم دوز مرتبط با ژنوتیپ، مکانیسم اثر دارو، پلی‌مورفیسم دارو را نشان دهد. به عبارت دیگر با توجه به وجود یا عدم وجود شاخص بیولوژیک در خصوص تجویز این داروها، چگونگی تجویز آن‌ها و مانیتور کردن بیمار تصمیم‌گیری می‌شود و از این رو،

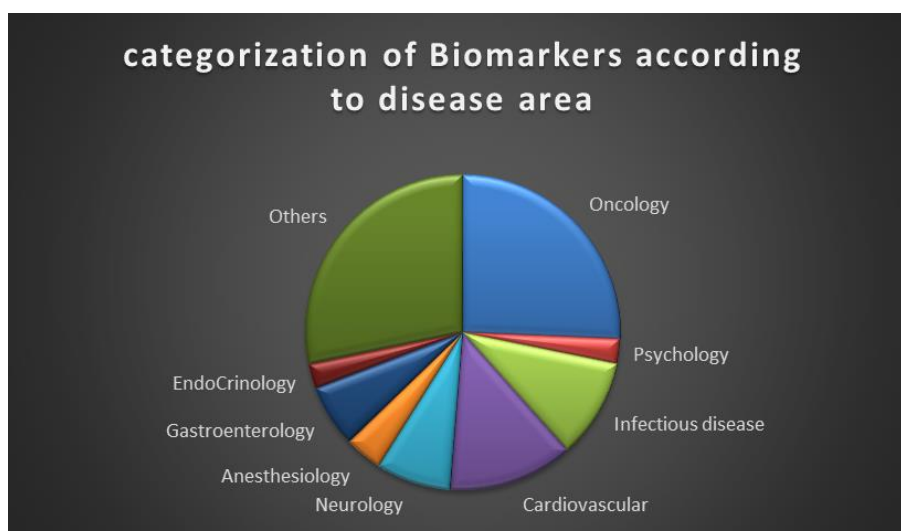
اغلب داروهای دارای شاخص بیولوژیک مرتبط با تجویز، مربوط به گروه درمانی ضد سرطان هستند. اغلب داروهای دارای رویکرد پزشکی فردمحور در ایران، دارای شاخص‌های بیولوژیکی هستند که ارزیابی آن‌ها می‌تواند در تنظیم دوز، بروز عوارض جانبی، احتیاط، هشدار و منع مصرف نقش داشته باشد. در ایران اغلب تست‌های فارماکوژنتیک هنگام تجویز داروها به منظور تعیین اندیکاسیون انجام می‌شود و در سایر موارد نظیر تنظیم دوز، بررسی بروز عوارض جانبی دارو، موارد منع مصرف و تداخلات دارویی پروتکل مشخصی در مورد انجام تست‌های فارماکوژنتیک پیش از تجویز وجود ندارد.

بیولوژیک مربوط به اندیکاسیون داروها می‌باشند. به این معنی که تجویز دارو برای بیمار مشروط به ارزیابی وجود این شاخص‌های بیولوژیک است. نکته مهم آن است که هیچ یک از مشترک‌ترین شاخص‌های بیولوژیک مورد اشاره، مربوط به تعیین اندیکاسیون داروها نبوده و به ابعاد دیگری نظیر تعیین دوز، احتیاط و هشدارها، موارد منع مصرف و بروز عوارض جانبی اختصاص دارند.

تعداد داروهای دارای شاخص بیولوژیک ویژه اندیکاسیون تجویز دارو، ۲۰ عدد هستند. نام داروها، شاخص بیولوژیک و اندیکاسیون‌های مربوط به هر یک در جدول ۲ آورده شده است.



شکل ۱. نمودار فراوانی داروهای دارای رویکرد پزشکی فرد محور موجود در فهرست رسمی دارویی ایران در هر گروه درمانی



شکل ۲. نمودار فراوانی شاخص‌های بیولوژیک مربوط به داروها دارای رویکرد پزشکی فردمحور موجود در فهرست رسمی دارویی ایران در هر گروه درمانی

جدول ۱. انواع شاخص‌های بیولوژیک مربوط به داروهای موجود در فهرست رسمی دارویی کشور

شخص بیولوژیکی	تعداد دارو (ها)	ابعاد بررسی شاخص بیولوژیکی
CYP2D6	42	dosing and administration precaution and Warning adverse drug reaction use in specific population drug interaction
G6PD	25	contraindication precaution and Warning adverse drug interaction use in specific population drug interaction
CYP2C19	17	dosing and administration precaution and Warning adverse drug interaction use in specific population adverse drug reaction clinical pharmacology drug interaction
ESR(Hormone Receptor)	8	Indication dosing and administration precaution and warning adverse drug reaction
BCR-ABL1 (Philadelphia chromosome)	5	Indication dosing and administration precaution and warning adverse drug reaction
CYB5R	5	overdose precaution and warning contraindication adverse reaction
CYP2C9	5	dosing and administration use in specific population clinical pharmacology drug interaction
IFNL3(IL28B)	5	clinical pharmacology
PGR	5	Indication dosing and administration precaution and warning adverse drug reaction
EGFR	4	Indication dosing and administration precaution and warning adverse drug reaction
HLA-B	4	dosing and administration precaution and warning contraindication
TPMT	4	Dosing and Administration precautions and warning drug Interactions adverse drug reactions clinical Pharmacology
UGT1A1	4	Dosing and Administration precautions and warning clinical Pharmacology
NUDT15	3	Dosing and Administration precautions and warning drug Interactions adverse drug reactions clinical Pharmacology contraindication
CYP2B6	2	use in specific population
DPYD	2	contraindication precautions and warning
ERBB2(HER2)	2	Indication
F5(Factor V Leiden)	2	precaution and warning clinical studies
PML-RARA	2	Indication precautions and warning clinical Pharmacology
PROC	2	precautions and warning contraindication
PROS1	2	precautions and warning contraindication
RAS	2	indication clinical pharmacology dosing and Administration precautions and warning Adverse drug reactions Clinical Studies
ASS1	1	Indication Dosing and administration
BCHE	1	Warning and precaution
CASR	1	Indication Clinical Studies

Chromosome 5q	1	Indication boxed warning adverse drug Reactions use in Specific Populations Clinical Studies
CPS1	1	Indication dosing and administration
CYP3A5	1	use in Specific Populations clinical Pharmacology
F2(Prothrombin)	1	Warning
FIP1L1-PDGFR	1	Indication dosing and administration Clinical Studies
GALNS	1	
HLA-A	1	
HPRT1	1	Warnings and Precautions
KIT	1	Indication
MS4A1(CD20 antigen)	1	Indication Dosing adverse drug reactions Use in Specific Populations Clinical Studies
NAGS	1	Indication precautions and Warnings use in Specific Populations Clinical Pharmacology Clinical Studies
OTC (Urea Cycle Disorders)	1	Indication Dosing and Administration
PDGFRB	1	Indication dosage and administration
POLG	1	warning contraindication
SERPINC1(Antithrombin III)	1	contraindication
SLCO1B1	1	clinical pharmacology
VKORC1	1	Dosing and Administration clinical Pharmacology

نام داروهای دارای شاخص بیولوژیک ویژه اندیکاسیون تجویز. جدول ۲

نام دارو	شاخص بیولوژیکی	بیماری
Arsenic Trioxide	PML-RARA	acute promyelocytic leukemia (APL)
Carglumic Acid	NAGS	Inborn Errors of Metabolism
Cetuximab	EGFR/RAS	metastatic colorectal cancer
Dasatinib	BCR-ABL1 (Philadelphia chromosome)	CML/ALL
Erlotinib	EGFR	metastatic NSCLC
Everolimus	ERBB2(HER2)/ESR	Advanced Hormone Receptor-Positive, HER2-Negative Breast Cancer (Advanced HR+ BC)
Exemestane	ESR/ PGR	estrogen-receptor positive early breast cancer
Gefitinib	EGFR/ CYP2D6	metastatic NSCLC
Goserelin	ESR/PGR	Advanced Breast Cancer
Imatinib	"KIT/BCR-ABL1 (Philadelphia chromosome)/ PDGFRB/FIP1L1-PDGFR"	Aggressive Systemic Mastocytosis (ASM) Kit+ Gastrointestinal Stromal Tumors (GIST) Adjuvant Treatment of GIST Philadelphia Positive Chronic Myeloid Leukemia (Ph+ CML) Ph+ CML in Blast Crisis (BC) Adult patients with Ph+ Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) Pediatric patients with Ph+ Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) Myelodysplastic/Myeloproliferative Diseases (MDS/MPD) Hyper eosinophilic Syndrome (HES) and/or Chronic Eosinophilic Leukemia (CEL)
Lenalidomide	Chromosome 5q	Myelodysplastic Syndromes
Letrozole	ESR/PGR	Early and Advanced Breast Cancer
Nilotinib	BCR-ABL1 (Philadelphia chromosome)	Newly Diagnosed Ph+ CML-CP
Parathyroid Hormone	CASR	Inborn Errors of Metabolism
Rituximab	MS4A1(CD20 antigen)	Non-Hodgkin's Lymphoma (NHL) Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL)
Sodium Phenylbutyrate	ASS1/CPS1/ OTC (Urea Cycle Disorders)	Inborn Errors of Metabolism
Tamoxifen	ESR/PGR	Metastatic Breast Cancer
Trastuzumab	ERBB2(HER2)/ESR	Adjuvant Breast Cancer
Tretinoin	PML-RARA	remission in patients with acute promyelocytic leukemia (APL)
Vincristine	BCR-ABL1 (Philadelphia chromosome)	Adult ALL in Second or Greater Relapse

علی‌رغم اهمیت هر یک از موارد فوق‌الذکر، در ایران ارزیابی هیچ یک حین تصمیم‌گیری در تجویز دارو به صورت روتین و طبق پروتکل مشخص در بالین صورت نمی‌گیرد.

بحث و نتیجه‌گیری

مطابق آنچه در بخش‌های پیشین مقاله توضیح داده شد، تعداد ۴ درصد از داروهای موجود در فهرست رسمی داروی ایران دارای رویکرد پزشکی فردمحور می‌باشند. تنها ۲۲ درصد از این داروها، شاخص‌های بیولوژیک مربوط به تعیین اندیکاسیون دارند و در اغلب موارد داروهای دارای رویکرد پزشکی فردمحور موجود در کشور، شاخص‌های بیولوژیک مرتبط با تعیین دوز، پیش‌آگهی بروز عوارض جانبی، موارد منع مصرف و تداخلات دارویی دارند.

هم اکنون نمونه‌های بسیاری از تاثیر مثبت انجام تست‌های فارماکوژنتیک در خصوص کنترل عوارض جانبی دارو در دست می‌باشند. با این وجود، تعداد کمی از این تست‌ها به شکل روتین در بالین انجام می‌شوند [۱۲] و یکی از چالش‌های اصلی دانش فارماکوژنتیک دشواری تبدیل دانش به عملکرد مداوم در بالین است [۳].

مهم‌ترین موانع انجام تست‌های فارماکوژنتیک به شکل روتین در بالین، فقدان دانش کافی در مورد پزشکی فردمحور و دانش فارماکوژنتیک [۱۲] و عدم وجود شواهد کافی مبنی بر هزینه اثربخش بودن رویکرد فارماکوژنتیک [۱۲، ۱۴] می‌باشد. آنچه مسلم است عوارض جانبی دارویی موجب هدررفت هزینه در نظام سلامت می‌شود. مطالعات ارزیابی اقتصادی بسیاری انجام شده‌اند که نشان می‌دهند انجام تست‌های فارماکوژنتیک حین تجویز داروها هزینه اثربخش است. به عنوان مثال، نتایج مطالعه‌ای که توسط Alagoz و همکارانش انجام و در سال ۲۰۱۶ منتشر شده، نشان می‌دهد که انجام یک مرتبه تست فارماکوژنتیک در طول زندگی افراد جهت پیشگیری از وقوع عوارض جانبی دارو هزینه اثربخش می‌باشد [۱۵]. مطالعه‌ای با موضوع ارزیابی اقتصادی تست HLA-B پیش از تجویز کاربامازپین به منظور پیشگیری از بروز عوارض پوستی و سندرم استیونس جانسون و آباکاویر جهت ارزیابی احتمال وقوع مسمومیت کبدی نشان می‌دهد که انجام این تست در موارد تجویز این داروها هزینه اثربخش است [۱۲]. هم‌چنین، مطالعه‌ای با هدف بررسی هزینه اثربخشی انجام تست‌های فارماکوژنتیک برای انتخاب درمان مناسب در بیماران مبتلا به اختلالات افسردگی ماژور (Major depressive disorder) توسط Groessl و همکارانش انجام شده و نشان می‌دهد که انجام این تست‌ها هنگام انتخاب رژیم درمانی بیماران مبتلا به

اهمیت ارزیابی شاخص‌های بیولوژیک در موارد غیر از تعیین اندیکاسیون دارو

شواهد بسیاری نشان می‌دهد که میزان و شدت بروز عوارض جانبی داروها رو به افزایش است و باعث تاثیر منفی بر وضعیت سلامت و افزایش هزینه‌های تحمیلی ناشی از آن می‌شود [۱۱]. ارزیابی شاخص‌های بیولوژیک مرتبط با عملکرد داروها در مواردی غیر از تعیین اندیکاسیون، نظیر تنظیم دوز تجویز و بررسی پیش‌آگهی بروز عوارض جانبی درمان، در سال‌های اخیر و به دنبال هدررفت هزینه‌های درمان ناشی از بروز عوارض جانبی، اهمیت بیش‌تری پیدا کرده است. در زیر تعدادی از این موارد در خصوص ۳ شاخص بیولوژیک پرتکرار در داروهای با رویکرد پزشکی فردمحور در ایران به عنوان نمونه آورده شده است.

- ارتباط شاخص بیولوژیک CYP2D6 با داروهای مورفین (Morphine) و کدئین (Codeine): هنگامی که این آنزیم به صورت سریع متابولیزم داروی مورفین را انجام می‌دهد و به اصطلاح fast metabolizer است، بیمار مستعد ابتلا به بروز عارضه‌ی تنفسی (Respiratory depression) می‌شود. به عبارت دیگر احتمال وقوع مسمومیت با مورفین و کدئین در این بیماران بالاتر است.

- اهمیت ارزیابی G6PD در بیماران دریافت‌کننده کلروکین (Chloroquine)، راسبوریکز (Rasburicase) و داپسون (Dapsone): در بیماران دارای کمبود این شاخص بیولوژیک، مصرف این داروها منجر به وقوع همولیز می‌شود [۱۲].

- ارزیابی CYP2C19 در بیماران دریافت‌کننده کلوییدوگرل (Clopidogrel): در بیمارانی که مداخلات قلب و عروق دارند تجویز هم‌زمان آسپرین و کلوییدوگرل انجام می‌شود. مطالعات نشان می‌دهند که کلوییدوگرل توسط تعدادی از آنزیم‌های سیتوکروم P450 متابولیزه شده و به یک متابولیت فعال تبدیل می‌شود. یکی از مهم‌ترین آنزیم‌ها، CYP2C19 می‌باشد. پلی‌مورفیسم CYP2C19 باعث می‌شود که افراد مختلف، پاسخ‌دهی متغیری نسبت به درمان داشته باشند. چرا که میزان فعالیت آنزیم در ژنوتیپ‌های مختلف متفاوت است. از این رو، در برخی از جمعیت‌ها دارو کم‌تر به متابولیت فعال تبدیل می‌شود در حالی‌که در گروهی دارو بیش‌تر به متابولیت فعال تبدیل شده و می‌تواند خطر خونریزی را داشته باشد [۱۲، ۱۳]. بنابراین از یک سو، در گروه اول منجر به کاهش اثربخشی و در گروه دوم منجر به بروز عوارض خطرناک می‌شود.

Health 2012; 15: 1162-1171.

<https://doi.org/10.1016/j.jval.2012.05.006>

PMid:23244820

[4] Food UJ. Master protocols: efficient clinical trial design strategies to expedite development of oncology drugs and biologics. Guidance Indust 2018.

[5] Redekop WK, Mladi D. The faces of personalized medicine: a framework for understanding its meaning and scope. Value Health 2013; 16: S4-S9.

<https://doi.org/10.1016/j.jval.2013.06.005>

PMid:24034312

[6] Groessl EJ, Tally SR, Hillery N, Maciel A, Garces JA. Cost-effectiveness of a pharmacogenetic test to guide treatment for major depressive disorder. J Manag Care Spec Pharm 2018; 24: 726-734.

<https://doi.org/10.18553/jmcp.2018.24.8.726>

PMid:30058980

[7] Verbelen M, Weale ME, Lewis CM. Cost-effectiveness of pharmacogenetic-guided treatment: are we there yet? Pharmacogenomics J 2017; 17: 395-402.

<https://doi.org/10.1038/tpj.2017.21>

PMid:28607506 PMCID:PMC5637230

[8] <https://www.fda.gov/drugs/science-and-research-drugs/table-pharmacogenomic-biomarkers-drug-labeling>.

[9] <https://www.fda.gov/ir/fa/> دارو/فهرست رسمی-دارویی-کشور

[10] Marques FB, Penedones A, Mendes D, Alves C. A systematic review of observational studies evaluating costs of adverse drug reactions. Clinicoecon Outcomes Res 2016; 8: 413.

<https://doi.org/10.2147/CEOR.S115689>

PMid:27601925 PMCID:PMC5003513

[11] Collins SL, Carr DF, Pirmohamed M. Advances in the Pharmacogenomics of Adverse Drug Reactions. Drug Safety 2016; 39: 15-27.

<https://doi.org/10.1007/s40264-015-0367-8>

PMid:26650062

[12] Amin AM, Chin LS, Azri Mohamed Noor D, SK Abdul Kader MA, Kah Hay Y, Ibrahim B. The personalization of clopidogrel antiplatelet therapy: the role of integrative pharmacogenetics and pharmacometabolomics. Cardiol Res Pract 2017; 2017.

<https://doi.org/10.1155/2017/8062796>

PMid:28421156 PMCID:PMC5379098

[13] Groessl EJ, Tally SR, Hillery N, Maciel A, Garces JA. Cost-effectiveness of a pharmacogenetic test to guide treatment for major depressive disorder. J Manag Care Spec Pharm 2018; 24: 726-734.

<https://doi.org/10.18553/jmcp.2018.24.8.726>

PMid:30058980

[14] Alagoz O, Durham D, Kasirajan K. Cost-effectiveness of one-time genetic testing to minimize lifetime adverse drug reactions. Pharmacogenomics J 2016; 16: 129-136.

<https://doi.org/10.1038/tpj.2015.39>

PMid:25987241

[15] Plothner M, Ribbentrop D, Hartman JP, Frank M. Cost-effectiveness of pharmacogenomic and pharmacogenetic test-guided personalized therapies: a systematic review of the approved Active substances for personalized medicine in Germany. Adv Ther 2016; 33: 1461-1480.

<https://doi.org/10.1007/s12325-016-0376-8>

PMid:27406232 PMCID:PMC5020122

اختلالات افسردگی مازور، هزینه اثربخش می‌باشد [۱۴].
بعلاوه، یک مطالعه مروری در آلمان، به بررسی ارزیابی‌های اقتصادی انجام شده در مورد انجام تست‌های فارماکوژنتیک حین تجویز داروها در کشور آلمان پرداخته است. نتایج بیانگر آن است که در اغلب موارد انجام این تست‌ها به منظور تصمیم‌گیری برای انتخاب درمان، هزینه اثربخش می‌باشد [۱۶].
با توجه به آن‌که در ایران اغلب داروهای دارای رویکرد پزشکی فردمحور، دارای شاخص‌های بیولوژیک در ابعادی غیر از تعیین اندیکاسیون و به ویژه در رابطه با احتیاط و هشدارها و بروز عوارض جانبی هستند، مطالعات بیش‌تر در خصوص ارزیابی هزینه اثربخش بودن انجام تست‌های فارماکوژنتیک در این موارد در کشورمان می‌تواند زمینه‌ساز تصمیم‌گیری بهتر در خصوص اجرای هر چه بیش‌تر رویکرد پزشکی فردمحور به صورت روتین در مواردی غیر از تعیین اندیکاسیون در پروتکل‌های درمانی باشد.

مشارکت و نقش نویسندگان

مرضیه نصرتی: جمع‌آوری اطلاعات از سایت FDA و بررسی لیست رسمی دارویی ایران، گردآوری مطالب و تدوین متن مقاله. شکوفه نیک‌فر: نظارت بر آنالیز اطلاعات مربوط به لیست داروهای FDA و فهرست رسمی دارویی ایران، نظارت بر گردآوری مطالب، ارائه پیشنهادات و اصلاحات. ماندانا حسن‌زاد: ارائه پیشنهادات و اصلاحات مقاله

منابع

[1] Payne K, Annemans L. Reflections on market access for personalized medicine: recommendations for Europe. Value Health 2013; 16: S32-S38.

<https://doi.org/10.1016/j.jval.2013.06.010>

PMid:24034310

[2] Janiaud P, Serghiou S, Ioannidis JP. New clinical trial designs in the era of precision medicine: an overview of definitions, strengths, weaknesses, and current use in oncology. Cancer Treat Rev 2019; 73: 20-30.

<https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2018.12.003>

PMid:30572165

[3] Faulkner E, Annemans L, Garrison L, Helfand M, Holtorf A-P, Hornberger J, et al. Challenges in the development and reimbursement of personalized medicine: payer and manufacturer perspectives and implications for health economics and outcomes research: a report of the ISPOR Personalized Medicine Special Interest Group. Value

A review on precision medicine and conducting pharmacogenetics tests of drugs

Marzieh Nosrati (Ph.D candidate)¹, Mandana Hasanzad (Ph.D)^{2,3}, Shekoufeh Nikfar (Ph.D)^{*1,3}

1 - Dept of Pharmacoeconomics and Pharmaceutical Administration, Faculty of Pharmacy, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

2 - Medical Genomics Research Center, Tehran Medical Sciences, Islamic Azad University, Tehran, Iran

3- Personalized Medicine Research Center, Endocrinology and Metabolism Clinical Sciences Institute, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

* Corresponding author. +98 9123271200 nikfar_sh@tums.ac.ir

Received: 31 May 2021; Accepted: 12 Jan 2022

Precision medicine, the selection of treatment based on the genetic characteristics of patients, is one of the new paradigms of medical science. Using genetic characteristics and biomarkers, patients' response to different treatments is evaluated and finally, a specific one is selected for them. In other words, using genetic information or biomarkers, the safety, effectiveness and outcomes of treatments are evaluated and then decisions are made for the best method of prevention or efficient treatment. In recent decades, precision medicine has been focused and placed beyond laboratory knowledge in health services and policies. Besides, the tendency to apply this approach has increased due to the ineffectiveness and unsafety of all available medicines. The main issue of precision medicine is a targeted treatment approach based on pharmacogenetic tests. Performing such tests by checking for the presence or absence of specific biomarkers, when prescribing a drug or medication regimen, will help to increase the effectiveness of treatment and prevent adverse drug reactions during therapy. The present article reviews the types of medicines in Iran drug list (the official list of drugs in the country) that have biomarkers and require pharmacogenetic tests. In addition, this article points out the importance of applying these tests in cases other than determining the drug indication.

Keywords: Precision Medicine, Pharmacogenetics, Biomarkers
