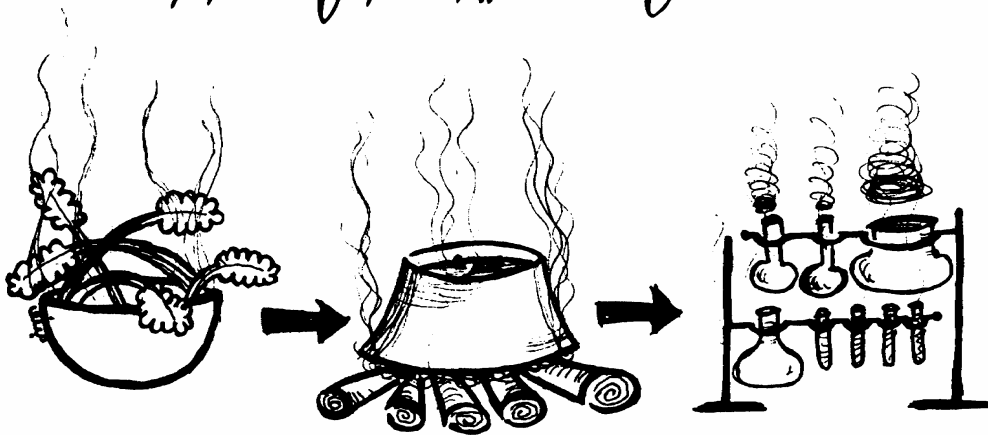


# نگاهی به سیر تحول دارو



ترجمه: دکتر محمد سیاح  
انسیتو پاستور ایران

ریشه کن شده‌اند و بیماری‌های مزمن که باعث کاهش کیفیت زندگی روزمره مبتلایان می‌شدند و بعضاً کشنده بودند از جمله آسم، دیابت، آنژین، آرتریت روماتوئید و بیماری‌های گوارشی، تا حد بسیار زیادی کنترل شده‌اند. امروزه سرطان دیگر به معنی خاتمه زندگی بیمار نیست و در موارد زیادی درک نسبتاً کاملی از آن بدست آمده و بیماری هم تا حدی قابل درمان است. دیگر آب سیاه و آب مروارید موجب کوری افراد نمی‌شود. بیماران قلبی

سیر تحول دارو از ابتدا تا به امروز در گذشته‌ای نه چندان دور یعنی در حدود یکصد سال پیش دارو و داروسازی اصلاً به شکل امروزی وجود نداشت ولی مواد مختلف از انواع عصاره‌ها و دم کرده‌های گیاهی گرفته تا مواد معدنی و حیوانی از بدو خلقت بشر برای درمان بیماری‌ها به کار گرفته می‌شد ولی در عرض صد سال اخیر شاهدیم که امراض مهلکی مثل طاعون، سیاه سرفه، دیفتری و ... در اغلب نقاط جهان



می‌توانند به زندگی ادامه دهند و بیماران اعصاب و روان با دارو قابل کنترل و درمان هستند و به دارالمجانین تبعید نمی‌شوند. همه اینها نتیجه تحقیقات برنامه‌ریزی شده و مطالعات دقیق می‌باشد.

در اواخر قرن ۱۹ بود که، ساخت دارو از عطار، حکیم و داروساز به کارخانجات عظیم با تکنولوژی بالا علمی منتقل شد و داروها کارآیی بسیار بهتری پیدا کردند. بسیاری از کارخانجات معروف امروز مانند بایر و هوخست آلمان، روش سوئیس، ولکام انگلیس، Squibb و Lilly آمریکا در آن دوره شکل گرفتند. سپس بتدریج قوانین و پروتکل‌های کنترل کیفیت و استاندارد مطرح شدند زیرا مشاهده شد که موادی مثل آنتی‌توکسین دیفتری که در کارخانجات مختلف تولید می‌شدند دارای اثر بخشی متفاوت بودند و این انتظار منطقی وجود داشت که در مقابل بهایی که بیماران بابت یک فرآورده در نقاط مختلف می‌پردازند باید به یک اندازه اثر درمانی در آنها ایجاد کند.

همچنین باید مسئله سمیت مواد مصرفی هم کنترل می‌شد و این حرکت در زمانی آغاز شد که یک کارخانه آمریکایی دی‌اتیلن گلایکول را به عنوان حلال سولفونامیدها در پروسه تولیدش بکار برد و این ماده موجب نارسایی کلیوی در بیماران شد. سال به سال این قوانین سخت‌تر می‌شدند تا جایی که بروز فاجعه تالیدومید در سال ۱۹۶۸ موجب تصویب قانون ویژه‌ای در انگلستان شد. از دیگر داروهایی که عوارض جدی داشت نوریت اپتیک ناشی از انتروویفرم (یک داروی ضد اسهال) بود. این عوارض خطرناک موجب شده‌اند که امروزه در دنیا تک تک مراحل مربوط به تولید دارو از تحقیقات اولیه و مطالعات بالینی گرفته تا روند تولید در

کارخانه و اجازه ورود به بازار با قوانین سخت و سختی کنترل شوند.

بعضی از دست‌آوردهای جالب در زمینه دارو در هزاره دوم که الهام بخش داروسازی مدرن بودند عبارتند از:

۱- بکار بردن پوست درخت سین کونا برای درمان مالاریا در سال ۱۶۴۰ که امروزه مشتقات کینین از آن هستند.

۲- انتشار مقاله ویلیام ویتزینگ در زمینه گیاه Foxglove برای درمان نارسایی احتقانی قلب که دیگوکسین از دست‌آوردهای آن است.

۳- معرفی اتر بعنوان هوشبر توسط دندانپزشک آمریکایی ولیام مورتون و کلروفرم به وسیله پزشک اسکاتلندی جیمز سیمپسون

۴- کشف آسپیرین از پوست درخت بید

### علوم دارویی و پزشکی در قرن بیستم

قرن بیستم قرنی بود که انسان از هر نظر کام‌های بسیار بزرگی در راه پیشرفت علوم از جمله علوم دارویی برداشت. در سال ۱۹۱۱ پل ارلیش با کمک همکارش ساهاچیرو هاتا با مطالعه بر روی بیش از ۶۰۰ ماده توانست به سالوارسان دست یابد. هدف وی یافتن درمانی برای سیفلیس بود. او برای اولین بار اصلاح گلوله جادویی (Bullet Magic) را به کار برد یعنی ماده‌ای که به طور اختصاصی پاتوژن را از بین می‌برد و بر روی سلول‌های میزبان اثر سوء ندارد. این اصطلاح امروزه نیز بخصوص در دارودرمانی هدف‌گیری شده، بسیار به کار می‌رود.

در ۱۹۲۰ دو نفر به نام‌های Best و Banting برای اولین بار از پانکراس خوک انسولین استخراج کردند که شروع خوبی برای درمان بیماری دیابت

بود. در سال ۱۹۲۹ الکساندر فلمینگ پنی سیلین را کشف کرد.

دو سال بعد Florey و Chain دو محقق دانشگاه آکسفورد آن را به تولید انبوه رساندند و موفق به دریافت جایزه نوبل شدند که اخیراً هم پنی سیلین به عنوان داروی برتر بیستم انتخاب شد.

Dagmark در سال ۱۹۳۵ Prontosil red را کشف کرد که یک مشتق سولفونامیدی برای درمان عفونت‌های استرپتوکوکی بود.

در جدول ۱ فهرستی از مهمترین داروهای کشف شده در قرن بیستم نشان داده شده است. با توجه به این جدول در سال ۱۹۴۸ اولین داروهای ضد سرطان ابداع شد و این از آنجا نشأت گرفت که آقایان گودمن و گیلمن متوجه شدند که گازهای جنگی سلول‌های در حال تکثیر مانند سلول‌های خونی و دستگاه گوارش را از بین می‌برند و به فکرشان رسید که از آنها در معالجه سرطان استفاده نمایند.

دهه ۵۰ دهه طلایی کشف دارو بود. کشف استروئیدها به عنوان داروهای ضد التهاب بزرگترین کشف دارویی تا آن موقع بود. کشف کلرپرومازین و هالوپریدول برای اسکیزوفرنی و ایمی‌پرامین برای دپرسیون انقلابی در درمان بیماری‌های روانی ایجاد کرد چون بیماری‌هایی که تا آن موقع به غل و زنجیر کشیده می‌شدند و در تیمارستان زندانی بودند توانستند به اجتماع و زندگی نرمال برگردند.

دهه ۶۰ دهه کشف داروهای قلبی معروف است، پروپرانولول اولین بتابلوکری بود که با علم به وجود Subtype‌های گیرنده‌ها طراحی شد. همچنین در این دهه داروهای ضدبارداری خوراکی وارد بازار شد که توانست تا حدودی در

برابری حقوق زن و مرد تأثیر داشته و خانم‌ها توانستند بر بارداری و زندگی خود کنترل داشته باشند.

در دهه هفتاد شاهد تهاجم به اولسر پپتیک هستیم که سایمتیدین اولین H<sub>2</sub> بلوکر در این زمینه بود از جمله داروهای جالب توجه Deferiprone است (برای حذف آهن سربار بیماران تالاسمی) که اوایل دهه ۱۹۹۰ توسط یک کمپانی هندی به نام Cipla ابداع شد و جانشین مناسبی برای دفروکسامین تزریقی است چون به صورت خوراکی مصرف می‌شود.

بالاخره Donepezil که در اواخر ۱۹۹۰ دومین داروی کشف شده بر علیه بیماری آلزایمر بود (جدول ۱). به چند نکته دست یافت:

۱- داروها در ابتدا به صورت تجربی و اتفاقی کشف می‌شد مثل پنی سیلین که البته محققین خلاق، نابغه و دارای ذهن پویا و چشمان تیزبین و نکته‌سنج می‌توانستند این نکات را ببینند و اهمیت آنها را درک کنند ولی با گذشت زمان تحقیقات به صورت جهت‌دار و برنامه‌ریزی شده انجام شده‌اند و در عرض چندین سال متوالی با تحقیقات متمرکز روی داروهای یک گروه خاص، به داروی ایده‌آل نایل شده‌اند.

۲- همیشه بیماری و مشکلات ایجاد شده برای بشر، ملاک کشف داروها بوده به طوری که در ابتدا به دلیل پایین بودن سطح بهداشت بیماری‌های عفونی خیلی تلفات می‌گرفت و داروها نیز در جهت برطرف کردن این مشکل تولید می‌شدند ولی به مرور با توسعه زندگی ماشینی و مدرنیسم بیماری‌های قلب و عروق، اضطراب، بیماری‌های عصبی و سرطان موجب توجه محققین به کشف داروها جهت درمان این بیماری‌ها شده است.

جدول ۱ - مهمترین داروهای کشف شده در قرن بیستم

سال کشف	نام دارو	کارخانه سازنده
1920	Insulin استخراج شده از پانکراس	
1944	Streptomycin	Merck
دهه 1940	Isoniazid	Squibb & Roche
1948	Busulphan	Wellcome
	Chlorambucil	Wellcome
1951	Cyclophosphamide	Asta
1952	Steroids	
1952	Chlorpromazine	Rhone-Poulenc
1953	Haloperidol	Jansenne
1955	Imipramine	Geigy
1960	Chlordiazepoxide	Roche
1961	Diazepam	Roche
اوایل دهه 1960	Isoprenaline	Boehringer-Ingelheim
	Salbutamol	Allen and Hanbury
1964	OCPs	
دهه 1960	NSAIDs	
	Indomethacine	Merck
	Ibuprofen	Boots
	Paracetamol	Sterling-Winthrop
	ASA	Bayer
اوایل دهه 1960	Acetazolamide	Lederke
	Chlorthiazide	Merck
1964	Propranolol	ICI
1964	Verapamil	Knoll
	Nifedipine	Bayer
دهه 1970	Atenolol	Stuart
	Metoprolol	Astra
1975	Captopril	Squibb
اواسط دهه 1990	Losartan	Du Pont-Merck
دهه 1970	Cimetidine	Smithkline & Beecham
	Ranitidine	Glaxo
اواخر دهه 1980	Omeprazol	Astra
اوایل دهه 1990	Deferiprone	Cipla
اواسط دهه 1990	Riluzole	Rhone-Poulenc Rorer
1994	$\beta$ -Interferon	Schering AG & Biogen
اواسط دهه 1990	Tacrine	Warner-Lambert
اواخر دهه 1990	Donepezil	Eisai

۳- در ابتدا محققین مستقل و دانشگاه‌ها اغلب تحقیقات و اکتشافات را انجام و به کارخانجات جهت تولید انبوه ارایه می‌دادند ولی امروزه خود کارخانجات دارای مراکز تحقیقات بزرگی هستند که بیشتر مطالعات به صورت سری در آنها انجام می‌شود، یعنی دارای بخش تحقیق و توسعه (RD) قدرتمندی هستند که درصد قابل توجهی از کل فروششان را روی این امر هزینه می‌کنند (۱۵ تا ۲۰ درصد) و محققین مجرب را در اختیار گرفته‌اند.

۴- چند سالی است که کمپانی‌های بزرگ و معروف داروسازی در هم ادغام می‌شوند تا با افزایش سرمایه و کاهش هزینه‌های ثابت و با کمک آخرین و جدیدترین فن‌آوری‌ها به امر کشف و تولید داروهای بسیار مؤثر بپردازند. این کار باعث می‌شود که رقبای بزرگ شریک یکدیگر شوند و با انجام سرمایه‌گذاری‌های خیلی سنگین، نگرانی از هزینه سرسام‌آور پژوهش و تولید نداشته باشند. با ادغام کمپانی‌های هوشمند و ماریون و راسل شرکت HMR تشکیل شد که در سال گذشته مقام نخست در تحقیق و توسعه را نیز بدست آورد. همچنین گلاسکو و ولکام با هم متحد و فارماسیا و آپجان نیز در هم ادغام شده‌اند.

### چالش‌های قرن حاضر و جهت تحقیقات دارویی

#### الف - ایدز

بیماری ویروسی ایدز ضربه‌ای بود که در آخر قرن بیستم بر پیکره سلامت جامعه انسانی وارد آمد به ویژه که در کشورهای در حال توسعه، میلیون‌ها نفر را مبتلا کرده است. در ابتدا این بیماری غیرقابل علاج به نظر می‌رسید ولی با عرضه Zidovudine ساخت کمپانی ولکام (در سال ۱۹۸۰) امید به زنده ماندن بیماران مبتلا به ایدز

افزایش یافته است. این دارو در زمان کوتاهی طراحی و تولید شد. در حال حاضر با تلاش مراکز تحقیقاتی داروهای بسیار مؤثری بر علیه این بیماری مهلک ساخته شده که مهارگرهای پروتئاز و مهارگرهای آنزیم Reverse transcriptase از این زمره‌اند و مطالعات در این زمینه با شدت تمام ادامه دارد.

#### ب - سل

این بیماری که دوباره مطرح شده به دلیل مقاومت آن نسبت به داروهای موجود ضد سل موجب نگرانی‌های بسیار شده است در حال حاضر نیز کمپانی‌های دارویی شدیداً به دنبال کشف داروهای جدید و موثر علیه سل هستند.

#### ج - بیماری‌های ژن‌هایم و پارکینسون

مطالعات گسترده‌ای در جهت کشف داروهای موثر بر این دو بیماری، در حال انجام است.

#### د - محصولات بیوتکنولوژی

تولد بیوتکنولوژی توسط شرکت Lilly در دهه ۱۹۸۰ با معرفی انسولین انسانی تولید شده با تکنولوژی نو ترکیب به بازار، آغاز شد. البته این محصول کشف بزرگی نبود ولی شروعی بود برای استفاده از مهندسی ژنتیک در تولید دارو استفاده از بیوتکنولوژی در ساخت دارو دارای چندین مزیت است:

۱- در مورد داروهایی که از منابع حیوانی بدست می‌آید بیوتکنولوژی می‌تواند به تولید این گونه داروها بپردازد.

۲- این محصولات فاقد مشکل آنتی ژنی و تحریک سیستم ایمنی هستند چون از روی ژنوم انسان تکثیر شده‌اند.

۳- تولید انبوه، استاندارد یکنواخت دارو و خلوص زیاد

۴- از نظر حمایت از حقوق حیوانات مناسب‌اند.

جدول ۲ - داروهایی که از طریق بیوتکنولوژی تولید شده اند

نام دارو	کاربرد	شرکت سازنده
Somatren	هورمون رشد نوترکیبی مصرف در کوتاهی قد ناشی از کمبود هورمون رشد	Genetech
Alteplase	فعال کننده پلاسمینوژن بافتی، حل لخته های خونی در عروق کرونر به صورت هدف گیری شده	Genetech
Hepatitis B vaccine	پیشگیری از ابتلاء به هیپاتیت B	Smithkline & Beecham and Merck & Co.
$\alpha$ -Interferon	مصرف در بعضی از انواع سرطانهای خون و بیماری هیپاتیت B و C مزمن و سارکوم کاپوسی وابسته به ایدز	Schering Plough and Roche
Recombinant Erythropoietin	عمل محرک خونسازی در بعضی از انواع کم خونی	Amgen
Filgrastim	Colony Stimulating Factor مصرف در درمان نوتروپنی ناشی از شیمی درمانی یا عوامل دیگر	Amgen
Dornase $\alpha$ (Pulmozyme)	آنزیم شکننده DNA خارج سلولی درمان کننده فیبروز سیستیک به صورت هدف گیری شده	Genetech
Abciximab (Reo Pro)	مهار کننده تجمع پلاکتی، مصرف همراه با آسپیرین و هپارین برای پیشگیری از ایجاد لخته در حین آنژیوپلاستی	Centrocort/Lilly
Rituximab	آنتی بادی مونوکلنال ضد سرطان	Iddec/Roche
Trastuzumab	آنتی بادی ضد سرطان	Roche

## ۵- داروهای گیاهی یا داروهای با منشأ گیاهی

### گیاهی

همیشه طبیعت و بویژه گیاهان منبع مهمی برای تهیه دارو بوده‌اند. همانطور که در طب سنتی خودمان اغلب داروهای منشأ گیاهی داشته و امروزه در هر خانه‌ای به دانه و چهار تخمه برای التیام کلو درد، رازیانه و بادیه‌انه به عنوان ضدنفخ، عرق نعنا برای مسمومیت غذایی و مقوی معده و ... وجود دارد ولی با ابداع داروهای شیمیایی و صنعتی، بازار ترکیبات سنتی کساد شد. امروزه ترکیبات گیاهی دوباره مورد توجه واقع شده و سازمان بهداشت جهانی هم شدیداً از این مسأله حمایت می‌کند. مسأله مهم این است که طب سنتی را به زبان علم امروز تبدیل کنیم و داروهای گیاهی نیز به شکل علمی و دقیق بررسی و آرایه شوند. همانطوری که دیگوکسین، آسپیرین، کینین‌ها، آتروپین، وینکریستین و وینبلاستین و اخیراً تاکسول از این راه بدست آمده‌اند. به تازگی دارویی بنام Zandopa ساخت کارخانه Zandu هند از FDA مجوز گرفته که یک مشتق گیاهی L-Dopa است و برای درمان پارکینسون به کار می‌رود، این دارو فاقد عوارض ناخواسته‌ای چون تهوع، کجی، بی‌اشتهایی، اسهال و یبوست که با L-Dopa رخ می‌دهد هستند یا میزان بروز عوارض با این دارو بسیار کم است چون برخلاف L-Dopa سریعاً در خون به پیک غلظت پلاسمایی نمی‌رسد. این دارو عوارض اش ۴ برابر کمتر از L-Dopa است.

## ۶- چاقی و داروهای ضد چاقی

در کتاب‌های فارماکولوژی جدید بخش جدیدی تحت عنوان داروهای ضد چاقی مطرح شده

است. امروزه چاقی را به عنوان یک بیماری مطرح می‌کنند و مطالعات بسیار وسیع و عمیقی در جهت کشف داروهای ضد چاقی انجام می‌شود.

### Life style drugs - ز

به داروهایی گفته می‌شود که بر کیفیت و نوع زندگی اثر دارند و زیاد جنبه درمانی ندارند بلکه باعث بهبود کیفیت زندگی افراد می‌شوند. این داروها اغلب با قیمت‌های خیلی زیادی به فروش می‌رسند، استقبال زیادی از آنها می‌شود و مشتری‌های خاص خود را دارند. از جمله این داروها می‌توان موارد زیر را نام برد:

۱- داروهای ضد چاقی Orlistat (مهارگر آنزیم

لیپاز) و Sibutramine (مهارگر برداشت سروتونین)

۲- داروهای ضد افسردگی و سندرم پیش از

قاعدگی در خانم‌ها مثل فلوکستین

۳- دارو جهت برطرف کردن روحیه

انزواگرایی و خجالت کشیدن مثل پاروکستین

۴- Propecia (Finasteride) جهت جلوگیری

از ریزش مو

۵- و بالاخره داروی جنجال برانگیز Viagra

(sildenafil) جهت درمان ناتوانی جنسی آقایان.

استراتژی که در حال حاضر کارخانه‌های

بزرگ داروسازی در پیش گرفته‌اند و مدیران آنها

دائماً در مقالات خود بیان می‌کنند این است که

چون توان خرید کشورهای در حال توسعه پایین

است و از طرف دیگر هزینه تمام شده دارو زیاد

است، به سود کمتر قناعت کنند و از طریق افزایش

فروش، به سود زیاد برسند.

منبع:

Scrip Magazine, 1997 - 1999.