



نگاهی به

# تاریخچه فارماکولوژی

ترجمه: دکتر فریدون سیامکنژاد

اصولی تحقیقات داروشناسی مورد بررسی قرار گرفته‌اند. ریشه لغوی فارماکولوژی از کلمه یونانی Pharakos به معنی دارو گرفته شده و به علم بررسی اثرات داروها اطلاق می‌شود. فارماکولوژی به عنوان علمی تجربی تعریف می‌شود که هدف آن بررسی تغییرات درونی اندام‌های زنده در اثر مواد فعال شیمیایی است صرفنظر از درمانی و یا غیردرمانی بودن این اثرات. در واقع، فارماکولوژی علم مطالعه اثرات داروها و مکانیسم‌های بروز این اثرات است. بدیهی است مابین آنچه یک دارو انجام می‌دهد و چگونگی انجام آن تفاوت وجود دارد.

بدون شک فارماکولوژی سنگ بنای مطالعات و کشفیات دارویی است. بشر از طریق علم شیمی دارویی ترکیبات متعددی را تهیه می‌کند که بررسی بر روی اثرات فیزیولوژیک و درمانی آنها از طریق علم فارماکولوژی امکان‌پذیر است. پس از آن که متخصص فارماکوژی سودمندی یک ترکیب را تایید نمود. گروه‌های متعددی از متخصصین از جمله سم‌شناسان و میکروبی‌شناسان و پزشکان به بررسی این اثرات (چه سودمند، چه زیانبار) می‌پردازند. در این نوشتار به طور خلاصه پیشرفت‌های علم فارماکولوژی و روشهای

فارماکولوژی است که به ما می‌گوید چگونه آموکسی سیلین موجب بهبود گلودرد و سایمتیدین باعث زخم اثنی عشر می‌شود. آموکسی سیلین موجب مهار ساخت دیواره سلولی موکوپتیدی باکتری و سایمتیدین باعث توقف ترشح اسید معده از طریق اعمال اثر متضاد یا بازدارنده برگیرنده‌های H<sub>2</sub> هیستامین می‌گردد.

### **مطالعات فارماکولوژیک به‌طور عمده مبنی بر انجام مطالعات بر روی حیوانات آزمایشگاهی است. گرچه گاهی مواقع انجام مطالعات و آزمون‌های انسانی نیز مورد توجه دانشمندان قرار گرفته است.**

اهداف اصلی فارماکولوژیست‌ها در مطالعات دارویی، پیگیری و یافتن اثربخشی و فعالیت مطلوب در هر داروی جدید، تعیین نحوه اثر بخشی داروی جدید و تعیین سطح اثربخشی داروی جدید در مقایسه با داروهای در دسترس است.

در سال ۱۸۲۸ دانشمندی به نام Fredrich Wohler اوره را از مواد غیر آلی سنتز کرد که در واقع نقطه شروع و تولد شیمی آلی سنتتیک به حساب می‌آید ولی تولد علم فارماکولوژی را نمی‌توان با این دقت تعیین کرد. در اوایل قرن نوزدهم مطالعات فارماکولوژی بیشتر توسط متخصصین فیزیولوژی انجام می‌شد. به طور مثال محقق به نام Francois Magendie روی اثرات یک داروی گیاهی حاوی استرکنین

(Nux Vomica) بر روی سگها مطالعه کرده و نشان داد که اثرات ضد تشنجی این دارو به علت تاثیر آن بر روی بصل النخاع است و یا ۳۳ سال بعد یعنی در سال ۱۸۴۲، Claude Bernad کشف کرد که سم کورار به علت تاثیر بر پیوندگاه عصب - عضله موجب اختلال در تحریک عضلات توسط ایمپالس‌های عصبی و در نتیجه فلج عضلات می‌شود. فارماکولوژی به عنوان یک علم مستقل در سال ۱۸۴۷ پایه‌گذاری شد که اولین کرسی دانشگاهی مستقل به نام فارماکولوژی در دانشگاه Dorpat در استونی (که در آن زمان بخشی از خاک روسیه بود) ایجاد و پروفیسور Rudolf Buhheim این کرسی دانشگاهی را اشغال کرد گرچه دکتر Bunheim مجبور شد اولین آزمایشگاه فارماکولوژی را با هزینه شخصی و در زیرزمین منزلش ایجاد کند. گرچه وی اولین فردی بود که مطالعات نظری و غیرعلمی دارویی را به صورت علمی تجربی و آزمایشگاهی درآورد ولی به زودی وی در سایه شهرت شاگرد خود Oswald Schmiedeberg قرار گرفت. Schmiedeberg متولد ۱۸۲۸ و متوفی در سال ۱۹۲۱ به عنوان پدر علم فارماکولوژی نوین شناخته می‌شود. او در سال ۱۸۶۹ پست استاد خود دکتر Buchheim را اشغال کرد. Schmiedeberg در سال ۱۸۷۲ به عنوان استاد فارماکولوژی در دانشگاه استراسبورگ انتخاب و با حمایت مالی دولت تشکیلات بسیار مجهزی برای مطالعات فارماکولوژی ایجاد کرد. مطالعات وی در مورد کلرفرم و کلرال هیدرات بود و در سال ۱۸۶۹ نشان داد که موسکارین و تحریک الکتریکی عصب واگ اثرات مشابهی بر روی قلب

ایجاد می‌کنند. Schmieberg در سال ۱۸۷۸ اولین متن کلاسیک فارماکولوژی به نام Outline Of Pharmacology را چاپ کرده و در سال ۱۸۸۵ ماده Urethane را به عنوان داروی خواب‌آور معرفی کرد. او طی ۴۶ سال تدریس در دانشگاه استراسبورگ شاگردان بسیاری تربیت کرد که بعداً کرسی فارماکولوژی در سایر دانشگاه‌های آلمان و نیز کشورهای دیگر را اشغال کردند. پیشرفت صنایع داروسازی آلمان تا قبل از جنگ جهانی دوم تا حد زیادی مدیون مطالعات و کشفیات دکتر Schmieberg است. اولین کرسی تدریس فارماکولوژی در آمریکا در سال ۱۸۹۰ و در دانشگاه میشیگان ایجاد شد و یکی از شاگردان Schmieberg به نام Jacob Abel تدریس فارماکولوژی در آمریکا را شروع کرد. دکتر Abel در سال ۱۹۸۲ به دانشگاه جان هاپکینز در بالتیمور منتقل شد که مطالعات انجام گرفته در این دانشگاه موفقیت‌های قابل توجهی را به دنبال داشت از جمله، جداسازی اپی‌نفرین از عصاره غده آدرنال (۹۸ - ۱۸۹۷)، جداسازی هیستامین از عصاره هیپوفیز (۱۹۱۹) و تهیه انسولین کریستالی خالص (۱۹۲۶). یکی از شاگردان دکتر Abel به نام Reid Hunt در سال ۱۹۰۶ استیل کولین را در عصاره آدرنال کشف کرد. پس از آن تقریباً در تمام دانشکده‌های داروسازی و پزشکی کرسی مستقل فارماکولوژی تأسیس و تعداد زیادی محقق به انجام مطالعات فارماکولوژیک پرداختند.

مطالعات فارماکولوژیک به‌طور عمده مبتنی بر انجام مطالعات بر روی حیوانات آزمایشگاهی است. گرچه گاهی مواقع انجام مطالعات و

آزمونهای انسانی نیز مورد توجه دانشمندان قرار گرفته است.

به طور مثال فارماکولوژیستی آلمانی به نام Friedrich Sertuner که در سال ۱۸۰۵ اولین آلکالوئید را از تریاک استخراج کرد. دوز بالایی از آن را (۱۰۰ میلی‌گرم) به خود و سه تن از دوستانش تزریق نمود تا چگونگی بروز و شدت عوارض حاد ناشی از مسمومیت با تریاک را بررسی کنند. آنها آلکالوئید استخراج شده را مورفین نامیدند که از نام Morphens خدای خواب یونان باستان گرفته شده است. در دهه ۱۹۴۰ مثال جالبی از استفاده از انسان در آزمونهای دارویی اتفاق افتاد. در آن زمان گرچه برای مدت بیش از یک قرن دیژیتالیس به عنوان درمان مرسوم ناراحتی قلبی تجویز می‌شد، هیچ‌گونه روش قابل اعتمادی برای ارزیابی میزان اثربخشی آن وجود نداشت و نتایج حاصل

### **برای مطالعه داروهای ضدالتهاب، موش‌های صحرایی را با تزریق یک سوسپانسیون روغنی (حاوی باکتری‌های کشته شده) به آرتریت مبتلا و مورد مطالعه قرار می‌دهند.**

از آزمون‌های bioassay بر روی حیوانات چندان رضایت بخش نبودند. در سال ۱۹۴۲ گروهی از متخصصین قلب روش bioassay دیژیتالیس را در انسان آرایه نمودند. این روش مبنی بر تغییرات الکتروکاردیوگرام بیماران بود. مشکل این روش یافتن تعداد کافی بیماران بود که بتوان الکتروکاردیوگرام آنان را کاملاً

استاندارد ساخت. خوشبختانه با پیشرفت‌های حاصل بعدی به خصوص مطالعات شیمیایی بر روی گلیوزیدهای فعال دیژتالیس و نیز بهبود روشهای آنالیز به زودی کلیه مشکلات موجود برطرف گردید. گرچه در حال حاضر از انسان هیچ‌گاه به عنوان حیوان آزمایشگاهی استفاده نمی‌شود، استفاده از داوطلبان انسانی برای انجام مطالعات فارماکولوژیک ضروری است. در حال حاضر، پس از آنکه یک ترکیب شیمیایی کلیه مراحل آزمون‌های پیش بالینی خود برای تعیین اثربخشی و نیز بی‌خطر بودن را گذرانده، کلیه یافته‌ها بایستی توسط مرجعی همچون FDA بررسی تا مجوز تجویز آن برای گروه کوچکی از داوطلبان انسانی صادر شود. این بخش از مطالعه بایستی تحت نظارت و کنترل دقیق و برابر استانداردهای پذیرفته شده جهانی صورت پذیرد. در فاز یک مطالعات پیش بالینی بیشتر از حیوانات پستاندار از جمله موش، خرگوش، سگ و خوکچه هندی استفاده می‌شود. موش به علت جثه کوچک و زمان کوتاه تولید مثل اغلب ترجیح داده می‌شود. برای مطالعات سرطان‌زایی، عوارض جنین و همچنین سمیت حاد، تحت حاد و مزمن هر داروی جدید همواره از حیوانات سالم و دست نخورده استفاده می‌شود. فارماکولوژی بیشتر از بافت‌ها و اندام‌های جدا شده حیوانات استفاده می‌شود تا اثر آن را بر بافت یا اندام هدف مورد بررسی قرار دهند. طی اولین پیشرفت‌های روشهای مطالعات فارماکولوژی مشخص شد که اندام یا بافت جدا شده اگر در محلولی فیزیولوژیک حاوی املاح قرار گیرد تا چند ساعت به فعالیت طبیعی خود ادامه می‌دهد. در قرن نوزدهم برای اولین بار

Henrick Magnus از این روش برای مطالعه روی روده و در سال ۱۹۰۴ محقق به نام Jean-Francois Heymans بر روی بافت قلب پستانداران و سپس Claude Bernad بر روی بافت عصب - عضله استفاده کردند. انجام جراحی‌های خاص در حیوانات برای انجام مطالعات فیزیولوژیک - فارماکولوژی از قرن نوزدهم شروع شد. در سال ۱۸۴۹ یک آناتومیست آلمانی به نام Arnold Berthold بافت بیضه را به یک خروس اخته شده پیوند زد و نشان داد که این عمل موجب رشد تاج خروس می‌شود. این مطالعه پایه و اساس مطالعاتی شد که در قرن بیستم به جداسازی و مطالعه هورمون‌های جنسی انسان منجر گردید. هم چنین در سال ۱۹۲۴ دو محقق آمریکایی به نام‌های Edward Doisy و Edgar Allen با استفاده از موشهای صحرایی که تخمدان‌های آنها برداشته شده بود، اثرات هورمون‌های استروژنی را مورد بررسی قرار دادند. برای مطالعه داروهای ضد التهاب، موشهای صحرایی را با تزریق یک سوسپانسیون روغنی (حاوی باکتری‌های کشته شده) به آرتريت مبتلا و مورد مطالعه قرار می‌دهند.

### در فاز یک مطالعات پیش بالینی بیشتر از حیوانات پستاندار از جمله موش، خرگوش، سگ و خوکچه هندی استفاده می‌شود.

با پیشرفت علم پزشکی، فیزیولوژی، فارماکولوژی و بیوشیمی، کم‌کم علم داروسازی به سمت تهیه داروهایی با اثربخشی اختصاصی

و محل اثر خاص در بدن پیش رفت که علم فارماکولوژی در شناخت نحوه عملکرد این گونه داروها نقش بسیار مهمی بر عهده دارد. به طور مثال با دانش حاصل از مطالعات بیولوژی سلولی و بیوشیمی بدن انسان در دهه ۷۰، گروه مطالعاتی دکتر Ordetti در شرکت داروسازی اسکویپ داروی کاپتوپریل را تهیه کردند که به طور اختصاصی بر روی آنزیم تبدیل کننده آنژیوتانسین اثر می‌گذارد. این دارو و مشتقات بعدی این گروه از داروها نقش مهمی در درمان زیادی فشار خون دارند. نقطه اوج دانش فارماکولوژی و کشف داروهای جدید زمانی بود که شناخت کافی از نقش و ساختار گیرنده‌های سلولی بدن به دست آمد. نظریه گیرنده‌های سلولی برای اولین بار یک صد سال پیش توسط Paul Ehrlich مطرح شد.

ارلیش باکتریولوژیست و شیمیست برجسته‌ای بود که سالوارسان (Salvarsan) را برای درمان سفلیس تهیه کرد. وی بر اساس مطالعات خود بر روی سموم باکتریها اعلام کرد که سلولهای بدن حاوی گیرنده‌هایی است که این گیرنده‌ها با مواد غذایی موجود در مایعات بدن ترکیب می‌شوند. ارلیش به این نتیجه رسید که فرآورده‌های متابولیک هر باکتری خاص با گیرنده‌های موجود بر روی بعضی سلولها ترکیب یا متصل شده و موجب بروز صدمات سلولی می‌شود. فرضیه ارلیش با نظریه‌های جدید مربوط به گیرنده‌ها بسیار نزدیک بوده و مطابقت دارد که گیرنده‌ها را به صورت ترکیبی از آنزیمها و یا پروتئینها می‌شناسند که بر اساس ویژگی‌های ساختاری خود با داروهای خاصی ترکیب

می‌شوند. داروهای مؤثر بر سیستم آدرنرژیک دستگاه عصبی نمونه خوبی از اهمیت شناخت و مطالعات مربوط به گیرنده‌های سلولی به شمار می‌روند. این سیستم دو نوع گیرنده آلفا و بتا دارد. پروپرانولول اولین داروی اختصاصی مسدود کننده‌های بتا آدرنرژیک است که در سال ۱۹۶۴ به بازار مصرف عرضه شد. این دارو به زودی به صورت درمان خط اول آنژین پکتوریس، آریتمی‌های قلبی و فشار خون درآمد. در دهه هفتاد نسل دوم مسدودهای بتا آدرنرژیک ساخته شدند که برخلاف پروپرانولول به صورت اختصاصی بر گیرنده‌های بتایک اثر می‌کنند. این گیرنده‌ها بیشتر در عضله قلب یافت می‌شوند. در دهه هشتاد مسدودهای اختصاصی گیرنده آلفا آدرنرژیک از قبیل پرازوسین و سپس مسدودهای اختصاصی گیرنده آلفا-۱ آدرنرژیک مانند ترانزوسین (۱۹۸۷) به بازار عرضه شدند. مسدودهای هر دو گیرنده آلفا و بتا مانند لابتولون و کارودلول در اواسط دهه نود تهیه شدند که اثر اختصاصی بر آلفایک و غیر اختصاصی بر بتا دارند. فارماکولوژی نیز مانند هر علم دیگری بر پایه مطالعات ابتدایی شروع و به تدریج با انجام تحقیقات بیشتر و دستیابی به روشهای تحقیقاتی نوین رشد و ارتقا یافته است. بدون شک امروزه فارماکولوژی نقش مهمی در کشف داروهای جدید و شناسایی داروهای مؤثر برای استفاده بالینی بر عهده دارد.

منبع:

Sanly Scheidlin. A brief history of Pharmacology. Modern Drug Discovery. 2001; 4: 87-91