

تفاوت‌های بین‌نژادی

در پاسخ‌دهی

به داروها

دکتر عباس کبریایی‌زاده

گروه سم‌شناسی دانشکده داروسازی

دانشگاه علوم پزشکی تهران

در این مقاله به تفاوت‌های نژادی در پاسخ‌دهی به داروها اشاره می‌شود.

الف - تفاوت‌های نژادی در متابولیسم داروها:

برای اینکه بسیاری از داروها پس از مصرف از بدن قابل دفع شوند باید به متابولیت‌های محلول در آب و قابل دفع تبدیل شوند. کبد مهمترین عضو متابولیزه کننده داروها و مواد شیمیایی و همچنین مواد آندوژن بدن است. غلظت و توانایی آنزیم‌های متابولیزه کننده داروها در نژادهای مختلف متفاوت و در نتیجه اثربخشی داروها نیز در نژادهای گوناگون متغیر خواهد بود. برای مثال به چند نمونه از چندگانگی در متابولیسم داروها در نژادهای مختلف اشاره می‌شود:

۱- چندگانگی در استیل‌اسیون داروها:

استیل‌اسیون یکی از مهمترین راه‌های متابولیسم داروها است که توانایی افراد مختلف برای انجام این واکنش بر روی داروها و مواد شیمیایی متفاوت است. به طور کلی افراد را برحسب توانائیشان برای استیل‌اسیون

تفاوت‌های بین نژادی یکی از مهمترین عوامل دخیل در گوناگونی فردی در پاسخ‌دهی به داروها می‌باشد. نژادهای مختلف نسبت به دوز مشابهی از داروها، پاسخ‌های متفاوتی از خود نشان می‌دهند که این تفاوت‌ها دارای منشأ فارماکوکینتیک و فارماکودینامیک می‌باشند. از نظر فارماکوکینتیک، چندگانگی (پلی‌مورفیسم) در توانایی متابولیسم داروها در نژادهای مختلف نمود بیشتری داشته و ذهن بسیاری از محققین را به خود مشغول نموده است. منشأ چندگانگی در توانایی متابولیسم داروها می‌تواند ژنتیکی (منوژنیک و یا پلی‌ژنیک) و یا غیر ژنتیکی باشد. از نظر فارماکودینامیک نیز تفاوت غلظت آنزیم و یا حساسیت عضو هدف به داروها در نژادهای مختلف مسئول پاسخ‌های گوناگون در نژادهای مختلف به حساب می‌آید. بعنوان مثال پائین بودن غلظت آنزیم رنین در سیاه پوستان باعث تفاوت پاسخ‌دهی آنها نسبت به بتابلاکرها در مقایسه با سفیدپوستان می‌شود.

داروها به دو گروه تند و کند استیله کننده تقسیم می‌کنند. اثرات درمانی و سمی داروهای مانند ایزونیازید، هیدرالازین، پروکائینامید، داپسون و سولفانامیدها که مهمترین راه متابولیسمی آنها استیل‌اسیون است در اینگونه افراد متفاوت خواهد بود. برای مثال در افرادی که تند استیله کننده هستند ایزونیازید را سریعتر متابولیزه کرده و در نتیجه در این افراد برای ایجاد اثرات درمانی مقادیر زیادی از دارو مورد نیاز است. در این افراد عارضه جانبی اصلی هپاتیت است که بوسیله متابولیت استیله ایزونیازید (استیل هیدرازین) ایجاد می‌شود. درصد افراد کند و تند استیله کننده نژادهای مختلف متفاوت است. تحقیقات انجام شده در کشورهای مختلف نشان داده افراد کند استیله کننده ۵۵-۴۲ درصد سیاه پوستان، ۷۲-۵۲ درصد نژادهای قفقازی، ۲۴-۱۲ درصد نژاد چینی، ۲۱-۵ درصد اسکیموها و ۱۲-۷ درصد ژاپنیها را تشکیل می‌دهند این اعداد اهمیت تفاوت‌های نژادی در پاسخدهی به داروها را روشن‌تر می‌نماید.

● **اثرات درمانی داروهای مثل بتابلاکرها تابع سن، اعتیاد به سیگار، بیماریها، مصرف سایر داروها و فنوتیپ اکسیداسیون است.**

تحقیقات انجام شده توسط Gurumurthy و همکارانش موضوع را پیچیده‌تر کرده است. آنها نشان دادند که شیوع هپاتیت در افراد کند استیله کننده هندی و سریلانکائی تفاوت قابل

توجهی ندارد. در حالیکه شیوع هپاتیت در ۹۰-۸۰ درصد مردم هاوایی که تند استیله کننده هستند قابل توجه بوده است. بنابراین تفاوت نژادی یک امر مهم در کسب نتیجه درمانی مطلوب و یا بروز اثرات سمی برای داروهای استیله شونده می‌باشد.

۲- چندگانگی در اکسیداسیون داروها:

آنزیمهای سیتوکروم P-450 که مسئول اکسیداسیون داروها، سموم و مواد آندوژن بدن هستند نیز در نژادهای مختلف عملکرد متفاوتی دارند. آنزیمهای سیتوکروم P-450 انواع مختلف دارند و تا کنون بیشتر از بیست نوع از آنها شناسائی شده که تفاوت نژادی در مورد هر یک از آنها مشاهده شده است. بنابراین افرادی که فعالیت آنزیمی در آنها شدیدتر است اثرات فارماکولوژیک دارویی که بوسیله آن آنزیم متابولیزه می‌شود کمتر خواهد بود. تنوع فعالیت آنزیمهای سیتوکروم P-450 دارای منشاء ژنتیکی و غیرژنتیکی می‌باشد. سرعت متابولیسم استروئیدهای آدرنال، دبریزوکین (داروی پائین آورنده فشار خون)، مفنئ توئین، تولبوتامید، اتانول، فناستین و ... که بوسیله انواع مختلف سیتوکروم P-450 صورت می‌گیرد در نژادهای مختلف متفاوت است.

دبریزوکین:

افراد را برحسب قدرت متابولیزه کنندگی دبریزوکین به دو دسته متابولیزه کننده‌های شدید و ضعیف تقسیم می‌کنند. داروهای زیادی هستند که متابولیسم آنها تابع پلی مورفیسم دبریزوکین است بنابراین پاسخدهی افراد مختلف به آنها نیز متفاوت است از این

دسته می‌توان بتابلاکرها، نورتریپتیلین، انکائینید و ... را نام برد. ۱۰-۵ درصد نژاد قفقازی و ۷-۰ درصد نژاد چینی و ژاپنی برای دبریزوکین قدرت متابولیزه کنندگی ضعیف دارند. بنابراین سطح پلاسمایی داروهای فوق در نژاد چینی و ژاپنی بالاتر از قفقازی‌ها خواهد بود. تفاوت‌های بین نژادی برای AMP حلقوی که عضو هدف بسیاری از داروها از جمله بتابلاکرها است نیز دیده شده است. نشان داده شده که حساسیت نژادهای مختلف نسبت به سطح پلاسمایی مشابهی از دارو نیز متفاوت است. برای مثال بیماران چینی نسبت به بتابلاکرها حساستر بوده و برای ایجاد اثر ضد فشارخونی و ضد آریتمی نیاز به دوز ۱۰-۴/۵ مرتبه کمتر از دوز معمولی دارند پیچیدگی تغییرات نژادی فارماکوکینتیکی باعث توجه بیشتر به ارزیابی نژادی و حتی فردی بسیاری از داروهای حیاتی از جمله داروهای قلب و عروق شده است. ارزیابی دقیق پاسخدهی افراد نسبت به داروهای مختلف باعث کاهش و یا حتی حذف آثار سمی و ناخواسته قابل کنترل داروها و در نتیجه درمان مطلوب بیماریها بخصوص بیماریهای که برای درمان آنها نیاز به مصرف طولانی داروها وجود دارد خواهد شد. بنابراین جا دارد که در کشور ما نیز حساسیت مردم به داروها و تفاوت آن با پاسخدهی جوامع دیگر بررسی شود.

مفنی توئین:

مفنی توئین به صورت ایزومرهای R و S وجود دارد. در این نوع از پلی مورفیسم تفاوت‌هایی بین

نژادهای مختلف برای متابولیسم شکل S مفنی توئین دیده می‌شود. این یافته‌ها پیچیدگی چندگانگی متابولیسم داروها را پیچیده‌تر می‌کند. سه درصد سفیدپوستان قفقازی، ۴/۱۷ درصد چینی‌ها و ۵/۲۲ درصد ژاپنی‌ها قادر نیستند شکل S مفنی توئین را بخوبی متابولیزه کنند. طبعاً متابولیسم داروهای دیگری که از این راه متابولیزه می‌شوند مانند فنوباربیتال، وارفارین، دیازپام و ... نیز در نژادهای فوق متفاوت خواهد بود.

● در یک تحقیق نشان داده شده که پروپرانولول، فعالیت رنین پلاسمایی چینی‌ها را بیشتر از سایرین (قفقازی‌ها) کاهش می‌دهد.

پلی مورفیسم در هیدرولیز الکل:

الکل پس از مصرف بوسیله آنزیمهای الکل دهیدروژناز و آلدئید دهیدروژناز متابولیزه می‌شود. انواع مختلف الکل دهیدروژناز شناسایی شده است. یک نوع غیرعادی آن که بیشتر در چینی‌ها و ژاپنی‌ها وجود دارد الکل را سریعتر متابولیزه می‌کند در نتیجه در این افراد عوارض ناشی از متابولیت استالدئید الکل سریعتر و شدیدتر ظاهر می‌شود، بطوریکه اصولاً این افراد نمی‌توانند الکل را بخوبی تحمل کنند. علاوه بر این ژاپنی‌ها و چینی‌ها فاقد ایزوزیم آلدئید دهیدروژناز که مسئول تبدیل استالدئید (متابولیت الکل) به اسیداستیک است می‌باشند. به همین دلیل غلظت استالدئید در این افراد بالاتر بوده و به علت عدم تحمل الکل

الکلیسم در این افراد کمتر دیده می‌شود.

● **داروهایی که در یک نژاد و حتی یک فرد با ژنوتیپ خاص اثرات درمانی مطلوب با حداقل عوارض سوء را باعث می‌شود، ممکن است در فرد یا جمعیت دیگری علاوه بر ایجاد اثرات درمانی، عوارض سوء محدود کننده مصرف دارو را ایجاد کند.**

۳- تفاوت‌های بین‌نژادی در پاسخ به داروهای قلب و عروق:

اثرات درمانی داروهائی مثل بتابلاکرها (پروپرانولول و ...) تابع سن، اعتیاد به سیگار، بیماریها، مصرف سایر داروها و فنوتیپ اکسیداسیون است. اثرات درمانی این داروها در نژادهای مختلف با مقادیر متفاوت ظاهر می‌شود. برای مثال فعالیت رنین پلاسمایی (Plasma Renin Activity (PRA)) سفیدپوستان بیشتر از سیاه پوستان است به همین دلیل پاسخدهی این دو نژاد به بتابلاکرها و همچنین بسیاری از داروهای مختلف قلب و عروق متفاوت است. چینی‌ها نیز به اثرات ضد فشارخون پروپرانولول حساستر بوده‌اند. مطالعات انجام شده نشان داده است که کلیرانس پروپرانولول در چینی‌ها بالاتر از قفقازیها بوده است ولی با این حال چینی‌ها به اثرات دارو حساستر بوده‌اند. مطالعات بعدی نشان داد که غلظت پروپرانولول آزاد در چینی‌ها خیلی بیشتر از سایر افراد است. از آنجا که تنها شکل آزاد دارو (Unbound drug)

در معرض متابولیسم و همچنین مسئول ایجاد اثرات فارماکولوژیک دارو است کلیرانس و همچنین اثرات فارماکولوژیک دارو در چینی‌ها بیشتر خواهد بود. علاوه بر این نشان داده شده که غلظت شکل S پروپرانولول که فرم مؤثر دارو می‌باشد در چینی‌ها بالاتر از قفقازی‌ها است لذا ممکن است عامل حساستر بودن این افراد افزایش غلظت Propranolol - (-) در آنها باشد. در تحقیق دیگری نشان داده شده که پروپرانولول فعالیت رنین پلاسمایی چینی‌ها را بیشتر از سایرین (قفقازی‌ها) کاهش می‌دهد.

مهارکننده‌های آنزیم تبدیل کننده آنژیوتانسین (ACEI):

اثرات (ACEI) وابسته به سطح پلاسمایی رنین است. افرادی که فعالیت رنین پلاسمایی (PRA) آنها بیشتر بوده پاسخدهی بهتری نسبت به این داروها داشته و هیپوتانسیون در آنها شدیدتر بوده است. در همین رابطه اثرات درمانی کاپتوپریل در سفیدپوستان واضحتر از سیاهپوستان بوده و فشار خون در آنها بیشتر کاهش می‌یابد.

۴- تفاوت پاسخدهی به داروهای مؤثر بر CNS در نژادهای مختلف:

۱- بنزودیازپینها: تحقیقات انجام شده نشان می‌دهد که غلظت پلاسمائی بنزودیازپینها وقتی مقادیر مشابهی از دارو استفاده شود در ملل آسیایی بالاتر از قفقازیها است. این تفاوت فارماکوکینتیکی علت بروز اثرات فارماکودینامیک متفاوت در این دو جمعیت است. همچنین نشان داده شده که چینی‌ها حساسیت بیشتری به اثر ساداتیو دیازپام

دارند.

۲- ضد افسردگیهای سه حلقه‌ای: مقدار مورد نیاز از این داروها برای کسب اثر ضدافسردگی در آسیائیهایی خیلی کمتر از اروپائیان است در همین رابطه اثرات جانبی و سمی این داروها در ملل آسیایی زودتر از اروپائیان تظاهر می‌نماید. به هر حال تاثیر فرهنگ و اعتقادات و همچنین شرایط زندگی را نیز باید در تاثیرگذاری این داروها در نظر داشت. بعلاوه نشان داده شده اثرات درمانی سایر داروهای مؤثر بر CNS مانند لیتیموم و نورولپتیکها در آسیائیهایی و بخصوص چینی‌ها در دوز خیلی پائین‌تر دیده می‌شود. در همین افراد کمی افزایش در دوز دارو می‌تواند منجر به بروز اثرات سمی و ناخواسته شود.

لوودوپا: لوودوپا (داروی ضدپارکینسون) در اثر کربوکسیلاسیون به دوپامین تبدیل و اثرات درمانی خود را ایجاد می‌کند. علاوه بر مسیر فوق بوسیله آنزیم COMT به 3-O-Methyldopa تبدیل می‌شود که محصول اخیر با اثرات ضدپارکینسونی داروی فوق مقابله می‌کند بنابراین در افرادی که فعالیت COMT آنها بیشتر باشد اثرات درمانی دارو کمتر خواهد بود. فعالیت COMT گلوبولهای قرمز افراد آسیایی بیشتر از قفقازیها است.

نتیجه:

امروزه در ارزیابی اثرات داروها به تفاوت‌های نژادی در پاسخدهی به داروها توجه بیشتری می‌شود. داروئی که در یک نژاد و حتی یک فرد با ژنوتیپ خاص اثرات درمانی مطلوب با حداقل

عوارض سوء را باعث می‌شود ممکن است در فرد یا جمعیت دیگری علاوه بر ایجاد اثرات درمانی، عوارض سوء محدود کننده مصرف دارو را ایجاد کند، به همین دلیل و با توجه به مثالهایی که در همین زمینه طرح شد بررسی دقیق اثرات جانبی و ناخواسته و احتمالاً سمی بسیاری از داروها در ایران ضروری به نظر می‌رسد. به همین منظور کمیته ثبت و ارزیابی عوارض سوء داروها در وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی تشکیل و فعالیتهایی را در این زمینه آغاز نموده و برای پیشبرد کار خود دست نیاز و همکاری به طرف یکایک همکاران شاغل در مراکز درمانی کشور دراز می‌کند و انتظار دارد که همکاران عزیز به عوارضی که پس از مصرف دارو در بیمار تظاهر می‌نماید توجه دقیق نموده و از طریق فرمهای ویژه که در اختیار مراکز درمانی قرار داده می‌شود با گزارش این عوارض با کمیته ADR همکاری نماید.

منابع:

- 1- Alastair J.J. wood and Hong Hao Zhou: Ethnic Differences in Drug Disposition and Responsiveness; clin. Pharmacok. 20(5): 350-373, 1991.
- 2- F. Peter Guengerich; Polymorphism of Cytochrome P-450 in Humans; TIPS March. 10:107-109, 1989.
- 3- Reynold Spector et al: Therapeutic Drug Monitoring; Clin. Pharmacol. & Therap. 43(4) 345-353, 1988.