



تحلیل‌های تکمیلی (متا آنالیز) نشان می‌دهند در بسیاری از موارد مربوط به عوارض جانبی که منجر به بستری در بیمارستان شده‌اند، تجویز دارو و روش استفاده از آن به‌طور صحیح و مناسب صورت گرفته است و علی‌رغم این ملاحظات، دارو باعث عارضه شده است (۱-۳).

معمای تفاوت در واکنش و پاسخ درمانی، همچنان بی‌جواب مانده که مثلاً چرا وقتی براساس شرایط بیماران و تشخیص بالینی، تجویز هر کدام از داروهای کاهنده‌ی فشارخون از خانواده‌های مختلف مثل بتابلوکرها، مهارکننده‌های آنزیم مبدل آنژیوتانسین، مهارکننده‌های کانال کلسیمی و ... برای دو فرد ظاهراً مشابه، از نظر منطقی نباید تفاوت داشته باشد، اما در شرایط واقعی، بیماران واکنش‌های مختلفی به این داروها نشان می‌دهند. این سوال چه از نظر آثار درمانی و چه از نظر عوارض جانبی سال‌ها است که مطرح است و تاکنون پاسخ مناسب و قطعی پیدا نشده است.

این وضعیت، منجر به پرسش‌های متعددی درباره‌ی رسالت دانش پزشکی شده است. هدف از پزشکی، کاستن از درد و رنج ناشی از بیماری است، ولی داروها در همه به یک میزان آثار مثبت یا منفی ندارند؛ آیا این که بیمارانی پاسخ‌های متفاوتی به داروها می‌دهند مهم است؟ یک پزشک چگونه باید درباره‌ی تشخیص خود و انتخاب مناسب‌ترین دارو تصمیم بگیرد؟ درصد احتمال عوارض جانبی، هزینه‌های درمان و درصد پاسخ درمانی چقدر اهمیت دارند؟

### رویکرد جدید

پرسش‌های فوق باعث شده‌اند که در صد سال گذشته حرکتی تدریجی آغاز شود و تلاش کند براساس خصوصیات فردی و ذاتی بیماران در کنار سایر اطلاعات در مورد انتخاب داروی مناسب برای هر فرد تصمیم بگیرد و پاسخ درمانی او را پیش‌بینی نماید. هدف از این رویکرد، کشف، توسعه و تولید داروهای جدید و مؤثرتر است. این واقعیت که تنظیم دوز دارو باید براساس خصوصیات شخصی هر بیمار و در بالین او صورت گیرد و این که بیمارانی از نظر جذب، تاثیر، کارایی و عوارض جانبی واکنش‌های مختلفی به یک دارو نشان می‌دهند، غیرقابل انکار است و سال‌هاست که پذیرفته شده است (۱).

در دنیای امروز، زمانی که بیمار به پزشک مراجعه می‌کند ممکن است بعد از بررسی علائم و معاینات بالینی آزمایش‌هایی مانند آزمایش خون، ادرار، عکس رادیولوژی و غیره درخواست شود. از دید بیمارانی این یک روند تشخیصی ساده و رایج است که درباره‌ی همه به‌صورت یکسان اعمال می‌شود. اما می‌دانیم به‌ندرت بیماری که تمام علائم تعریف شده و کلاسیک یک مرض مشخص را داشته باشد مراجعه می‌کند. علوم فیزیوپاتولوژی و ژنتیک نشان داده‌اند که بروز یک بیماری می‌تواند ناشی از علل مختلفی مانند جهش در ژن‌های متفاوت باشد در حالی که در بالین علائم یکسانی مشاهده می‌شود. به‌همین ترتیب، بسیاری از بیماری‌های شایع به دلیل مکانیسم‌های متفاوت مولکولی ایجاد می‌شوند که از نظر بالینی یک نوع علامت را بروز می‌دهند (۱).

حال چگونه یک پزشک بیشترین تاثیر و کم‌ترین عوارض جانبی برای یک دارو را تخمین می‌زند؟ در اغلب موارد، دارو مؤثر خواهد بود اما در مواردی هم، بیمار یا پاسخ درمانی نشان نمی‌دهد یا دچار عوارض جانبی خواهد شد. اطلاعات موجود در دارونامه‌ها براساس نتایج آزمون‌های بالینی و فرم‌های ثبت اطلاعات شکل گرفته است که آن‌ها هم نتیجه‌ی تجربیات پزشکان قبلی بر روی بیمارانی مشابه است.

پاسخ‌های متفاوت بیمارانی به دارو باعث اختلاف نظر در تنظیم رژیم دارویی و دوز آن می‌شود. اغلب داروهای اصلی و رایج تنها در ۲۵ تا ۶۰ درصد از بیمارانی کارایی مناسب دارند و این درحالی است که در کشوری مانند آمریکا، سالانه بیش از ۲ میلیون مورد عارضه‌ی جانبی دارویی و یکصد هزار عارضه‌ی منجر به مرگ گزارش می‌شود که چهارمین تا ششمین علت مرگ در این کشور محسوب می‌گردد.

از طرف دیگر اگر دارویی در یکصد بیمار تجویز شود و تنها در بیست درصد آن‌ها نتایج مؤثری داشته باشد، نمی‌تواند مورد توجه و علاقه‌ی شرکت‌ها و مراکز تحقیقاتی قرار گیرد و به‌علاوه همین مسایل حاشیه‌ای و اقتصادی در بسیاری از موارد میزان واقعی اثرات درمانی داروها نادیده گرفته می‌شود. گزارش‌های ویژه‌ی مربوط به اثربخشی کم دارو و عوارض جانبی آن‌ها در بسیاری از کشورها باعث اعمال فشار قانونی و سیاست‌گذاری‌هایی برای کاهش عوارض جانبی داروها شده است. این همه درحالی است که

است. فارماکوژنتیک، دانش بررسی تاثیر تفاوت‌های ژنتیکی بر گوناگونی پاسخ انسان‌ها به داروهاست. با تکیه بر این دانش، امید است بتوان نوع پاسخ مثبت یا منفی بیماران به یک دارو را پیش‌بینی نمود. این توانایی ضمن ایجاد تحول در تجویز داروهای ایمن‌تر و موثرتر باعث ایجاد انقلابی در درمان و اقتصاد آن خواهد شد.

هدف فارماکوژنتیک بهبود بخشیدن به فهم اساس تفاوت پاسخ به داروها و به حداکثر رساندن توان تشخیص ویژگی هرفرد بیمار در پاسخ بالینی با حداقل عوارض است. از این راه می‌توان داروی خاص را برای شخص خاص با بیماری خاص تجویز نمود.

در توسعه‌ی داروهای جدید باید طوری عمل نمود که بتوان بیماران در معرض خطر عوارض جانبی دارو را غربالگری نمود، ولی پیشرفت واقعی در این است که دارو را نه تنها براساس ژنتیک بیماری و نحوه‌ی تعامل دارو با بدن انسان، بلکه متناسب با بیمار بسازیم، به عبارت دیگر "The right drug to the right patient".

مطالعات اخیر نیز حاکی از آن است که دارو درمانی براساس خصوصیات فردی، عوارض جانبی را به حداقل می‌رساند و داروسازی نوین با تکیه بر این اصول به تحوّل در کارآیی بالینی و مسایل اجتماعی و اقتصادی منجر خواهد شد. هرچند چشم‌انداز تولید داروی اختصاصی فردی بسیار مهیج و موثر به نظر می‌رسد، اما رسیدن به چنین هدف بزرگی با چالش‌های مهمی مواجه است و مستلزم تمهیدات و دانش کارآمدی است که باید مورد توجه و بررسی بیشتر قرار گیرد. سوال این است که آیا با دانستن جزئیات ژنتیکی عملکرد داروها می‌توان به نتیجه‌ی مطلوب دست یافت؟ تخمین و پیش‌بینی عوارض جانبی احتمالی علی‌رغم شناخت فارماکوژنتیک دارو، بسیار پیچیده و در تعامل با بسیاری از عوامل شناخته و ناشناخته است (۷).

مراکز تحقیقاتی و کارخانه‌های داروسازی به‌دنبال ابداع روش‌هایی هستند که براساس آن، بیماران سریع‌ترین و موثرترین پاسخ بالینی را داشته باشند و این امر مستلزم طراحی شیوه‌های مطالعاتی جدید است. هم‌چنین پیشنهاد شده‌است که

دلایل کلی تفاوت مردان و زنان در پاسخ بالینی به داروها تا حدودی مشخص شده است و می‌دانیم متابولیسم دارو در زنان تحت تاثیر مصرف سیگار و الکل، ضعف هضم و مسایل خاص جنسیتی و هورمونی مانند یائسگی، بارداری و قاعدگی قرار می‌گیرد، همان‌طور که در مردان عوامل فیزیولوژیک دیگری باعث تغییر در عملکرد داروها می‌شوند. در مجموع می‌توان گفت تفاوت پاسخ به دارو، یک مساله‌ی چند عاملی است که شامل عوامل محیطی، ژنتیک، مکانیسم بیماری‌زا و عوامل موثر بر جذب، توزیع، متابولیسم و ترشح دارو می‌باشد و برآیند این عوامل است که مشخص خواهد کرد هر فرد چه پاسخی به درمان خواهد داد (۸).

رویکرد هدف‌گذاری مستقیم دارو منجر به تولید داروهای موثرتر و قابل تحمل‌تر با کاربردهای بالینی مشخص خواهد شد. اما مساله‌ی اصلی روش این هدف‌گذاری است. صحیح‌ترین یا معتبرترین هدف‌گذاری وقتی محقق می‌شود که براساس مستندات و مبتنی بر شواهد، تناسب و کارآیی یک دارو برای انسان تعیین شود، اما حقیقت آن است که طبق روش مرسوم، علی‌رغم هدف‌گذاری برپایه‌ی فرضیات علمی، داروهای تولید شده کارآیی لازم را ندارند.

داروسازی نوین برپایه‌ی فارماکوژنتیک و نه تنها براساس بیماری یا ژنتیک فرد بلکه بر پایه‌ی حداکثر پاسخ بالینی با کم‌ترین عوارض جانبی در حال شکل‌گیری است. راهی که منجر به تولید داروهای موثرتر و کارآتر می‌شود. مقالات متعددی نیز حاکی از تحقیق بر روی داروهایی است که برپایه‌ی ژنوتیپ بیمار بتوانند ایمنی و کارآیی بیشتری داشته باشند. این نوع نگاه در ضمن باعث می‌شود که دارو به صورت اختصاصی‌تر تولید شود و از صرف هزینه‌های گزاف و هدر رفتن آن‌ها به‌دنبال گزارش‌های عوارض جانبی پس از طی مراحل آزمون بالینی و بعد از ورود به بازار ممانعت به عمل آید (۵-۶).

## فارماکوژنتیک

واژه‌شناسی این دانش رو به گسترش، شامل دو اصطلاح «فارماکوژنتیک» و «فارماکوژنومیک» است که به‌طور معمول با اندکی اختلاف به جای یکدیگر به کار می‌روند. چنانکه می‌دانیم وضعیت جسمی هرفردی حاصل تعامل ژنتیک او با محیط

خاصه است و از چندین هزار خلق که خدای تعالی آفریده است، هرگز دو تن به یک مزاج، راستا راست نبوده است و نباشد... و هم‌چنین مردمان هراقلمی و هر هوایی را مزاجی و اعتدالی خاصه است» (۱۰).

بر اساس این نظریه، در یک طبقه‌بندی بالینی و در حقیقت فنوتیپی، افراد سالم و بیمار با در نظر گرفتن علایمی مانند رنگ چهره، حرارت بدن، خصوصیات نبض، وضعیت جسمی و روحی، کیفیت مواد دفعی و ...، در ۹ گروه مختلف قرار می‌گیرند. منظور از این دسته‌بندی، آموزش و تسهیل در تفکیک خصوصیات افراد است تا با ساده‌سازی، افرادی را که از نظر فنوتیپی و خصوصیات کلی بیشترین شباهت را به یکدیگر دارند در یک گروه قرار دهند و امروزه دلیل این شباهت‌ها براساس مسایل ژنتیک به‌سادگی قابل درک هستند.

در این دیدگاه در هر بیماری، تغییر خاصی در مزاج فرد رخ می‌دهد که طبق یک‌سری اصول مدون و طبقه‌بندی‌شده قابل تشخیص و افتراق است. نکته‌ی مهم در این است که در مبانی طب سنتی ایران، هر ماده‌ی خوراکی اعم از غذاها و داروها نیز دارای مزاج خاصی هستند که با توجه به‌نحوه‌ی تاثیر خود، در تعامل با بدن مصرف‌کننده قرار می‌گیرند. براین اساس تمامی موادی که مورد مصرف انسان قرار می‌گیرند در یکی از شش دسته‌ی غذای مطلق، دمای مطلق، غذای دوابی، دمای غذایی، دمای سمی و سم مطلق قرار دارند. غذاها از دیدگاه حکما علاوه براین که «بَدَلُ مَا يَحَلُّلُ» یعنی جایگزین آنچه از دست رفته می‌گردند و انرژی لازم برای حرکت و سوخت و ساز و ترمیم بافت‌ها را تامین می‌کنند، بر کل بدن و هم‌چنین اعضای مختلف اثرات مثبت یا منفی از خود به‌جای می‌گذارند و جسم و روان شخص را تحت تاثیر قرار می‌دهند که برای حفظ سلامتی هر فرد و یا تلاش برای بهبودی بیماری‌های او باید به این نکات توجه داشت (۱۱-۱۵).

### بحث و نتیجه‌گیری:

به نظر می‌رسد با نگاهی علمی و به‌دور از افراط و تفریط و تعصب، دسته‌بندی مزاجی که طی قرن‌ها تجربه‌ی حکمای بزرگی مانند رازی، ابن‌سینا، جرجانی و ... به‌دست آمده است، می‌تواند بعد از اثبات و مبتنی بر شواهد به

محققان برای توسعه‌ی داروها باید بر زیرگروه‌های بیماران خاص که از یک راه تشخیصی مشابه انتخاب شده‌اند و یا پاسخ درمانی مشابهی به یک دارو داشته‌اند، تمرکز نمایند تا شاید بتوان براساس شواهد، دلیل شباهت یا تفاوت بیماران را مشخص نمود (۸).

### نظریه‌ی مزاج‌ها در طب سنتی ایران

مزاج در طب سنتی ایران، مفهومی کلیدی در تعریف سلامت و بیماری انسان و نقطه‌ی عطف فیزیوپاتولوژی بیماری‌ها است و به زبان ساده برپایه‌ی این فلسفه، هر موجودی اعم از جاندار و بی‌جان، از ترکیب ارکان به‌عنوان مواد اولیه با کیفیت‌های متفاوت و به‌نسبت‌های مختلف تشکیل شده است. در این تعریف، مزاج و درصد ترکیبی هیچ دو انسانی با یکدیگر یکسان نمی‌باشد، همان‌طور که اثر انگشت هیچ دو فردی یکسان نیست.

شیخ‌الرئیس ابن‌سینا در کتاب قانون درباره‌ی مزاج مخصوص انسان و تنوع و گستردگی آن می‌فرماید: «... هو الاعتدالُ الَّذِي لِلْإِنْسَانِ بِالْقِيَاسِ إِلَى سَائِرِ الْكَائِنَاتِ وَ هُوَ شَيْءٌ لَهُ عَرَضٌ وَ لَيْسَ مُنْحَصِرٌ فِي حَدٍّ وَ لَيْسَ ذَلِكَ أَيْضاً كَيْفٌ اِتَّفَقَ بَلْ لَهُ فِي الْإِفْرَاطِ وَ التَّفْرِيطِ حَدٌّ؛ إِذَا خَرَجَ عَنْهُمَا بَطَلَ الْمَزَاجُ عَنْ أَنْ يَكُونَ مَزَاجَ الْإِنْسَانِ» و در جای دیگر نیز می‌نویسد: «وَ هُوَ الْمَزَاجُ الَّذِي يَجِبُ أَنْ يَكُونَ لِشَخْصٍ مُعَيَّنٍ حَتَّى يَكُونَ موجوداً حياً صحیحاً وَ لَهُ أَيْضاً عَرَضٌ يَحْدَهُ طَرَفَا إِفْرَاطٍ وَ تَفْرِيطٍ وَ يَجِبُ أَنْ تَعْلَمَ أَنَّ كُلَّ شَخْصٍ يَسْتَحِقُّ مَزَاجاً يَخِصُّهُ؛ يَنْدِرُ أَوْ لَايَمْكِنُ أَنْ يَشَارَكَهُ فِيهِ الْآخَرُ...» (۹). به‌این ترتیب وی در درجه‌ی اول، مزاج انسان را مزاجی خاص می‌داند که باعث تمایز او از سایر موجودات هستی می‌گردد. در درجه‌ی دوم، این مزاج یک طیف وسیع و گسترده دارد که محدوده‌ی مشخصی از آن طبیعی محسوب می‌شود و خارج از آن محدوده غیرطبیعی خواهد بود. نکته‌ی آخر این‌که هیچ دو انسانی نمی‌توانند کاملاً شبیه به‌هم باشند بلکه فقط به‌ندرت ممکن است که تا حد زیادی شبیه باشند.

حکیم سیّد اسماعیل جرجانی نیز در کتاب ذخیره‌ی خوارزم‌شاهی می‌نویسد: «..... هر تنی را مزاجی و اعتدالی

دارند و از طرفی روند تولیدات دارویی در جهان متکی بر مسایل پیچیده اقتصادی و فناوری‌هایی است که نمی‌توان انتظار داشت رویکرد فارماکوژنومیک نیز ارزان شدن یا تسهیل دسترسی به خدمات درمانی را در پی داشته باشد. هزینه‌های گزاف آزمایش‌های وابسته به این رویکرد نیز مانع بزرگی بر سر راه پیشرفت سریع این دیدگاه است. در مورد کاهش بروز عوارض جانبی هم چندعاملی بودن بروز بیماری در انسان مساله‌ای است که احتمال موفقیت صددرد به‌دنبال ساخت داروهای اختصاصی ژنوم خاص هر فرد و بیماری را زیر سوال می‌برد، چنان‌که همانند بسیاری از تجربه‌های قبلی بشر که با گشوده شدن یک روزنه، افقی امیدوار کننده را پدیدار کرده‌اند، اما گذشت زمان محدودیت‌های آن را نشان داده است.

تجربیات محدودی وجود دارد که نشان می‌دهد با تقسیم‌بندی بیماران براساس نوع بیماری و مزاج فرد و مزاج بیماری و توام کردن این مساله با مزاج خاص داروها می‌توان در پیش‌بینی میزان کارایی دارو یا احتمال بروز عوارض جانبی موفقیت بیشتری را کسب نمود. اثبات چنین نظری در پژوهش‌های کاربردی می‌تواند ضمن تلفیق با یافته‌های جدید، دسترسی به داروهای جدید و اختصاصی برای بیماران را تسریع نماید.

کمک دانش امروزی بیاید. این گمان نیز وجود دارد که نحوه تقسیم‌بندی بالینی انسان‌ها براساس تفاوت و تشابه فنوتیپی که از تفاوت مزاجی نشات گرفته است از منطقی استوار برخوردار بوده است که در دنیای امروز هم می‌تواند توجیه تجربی و قابل آزمون داشته باشد. به عنوان مثال، در یک مطالعه‌ی اولیه، تفاوت‌های عوامل ایمنولوژیک در مزاج‌های گرم و سرد مورد بررسی قرار گرفت و به‌خوبی نشان داده شد که این عوامل به‌طور معنی‌داری متفاوت بودند و این تفاوت با واکنش‌ها و تظاهرات بالینی این افراد که در طب سنتی ایران تعریف و پیش‌بینی شده‌اند، هم‌خوانی کامل دارد. طبق این مطالعه، در اشخاص دارای طبیعت گرم، نسبت به افراد دارای مزاج سرد، سیستم عصبی سمپاتیک فعال‌تر بوده و سیستم پاراسمپاتیک، سمپاتیک آدرنال و کورتیکواستروئیدهای فوق‌کلیوی فعالیت کم‌تری داشتند و در مجموع، سیستم ایمنی افراد گرم مزاج به پاسخ‌های ایمنی وابسته به لنفوسیت‌های T کمکی نوع دوّم انحراف داشت (۱۶).

دانش امروز نشان داده است که از طرفی مکانیسم ایجاد بسیاری از بیماری‌های شایع به‌صورت چندعاملی (مولتی فاکتوریال) است که ژنتیک و ژنوم در یک سوی طیف آن قرار

## منابع

- Roses AD. Pharmacogenetics and the practice of medicine. *Nature* 2000; 405: 857-65.
- Wilkinson GR. Drug metabolism and variability among patients in drug response. *N Engl J Med* 2005; 352: 2211-21.
- Phillips KA, Veenstra D, Oren E, Lee JK, Sadee W. Potential role of pharmacogenomics in reducing adverse drug reactions: A systematic review. *JAMA* 2001; 286(18): 2270-85.
- Tanaka E. Gender-related differences in pharmacokinetics and their clinical significance. *J Clin Pharm Ther* 1999; 24: 339-46.
- Roses AD, Burns D, Chisoe S, Middleton L, St.Jean P. Disease-specific target selection: a critical first step down the right road. *Drug Discov Today* 2005; 10(3): 177-89.
- Roses AD. Pharmacogenetics and drug development: the path to safer and more effective drugs. *Nature* 2004; 5(9): 645-56.
- Roses AD. Genome-Based pharmacogenetics and the pharmaceutical industry. *Nature* 2002; 1: 541-9.
- Schmith VD, Campbell DA, Sehgal S, Anderson WH, Burns DK, Middleton LT, et al. Pharmacogenetics and disease genetics of complex diseases. *Cell Mol Life Sci* 2003; 60: 1636-46.

۹. ابوعلی سینا، شیخ الرئيس: القانون فی الطب. ج. ۱، انتشارات دار احیاء التراث العربی، بیروت، ص: ۲۶، ۲۰۰۵.

۱۰. جرجانی، حکیم سید اسماعیل: ذخیره خوارزمشاهی. تصحیح: محرری، محمدرضا. ج. ۱. انتشارات فرهنگستان علوم پزشکی

ایران، تهران، ص: ۱۲، ۱۳۸۰.

۱۱. عقیلی علوی، میرمحمد حسین‌خان: مخزن الادویة. ج. ۱. تصحیح: موحد ابطحی، سید علی. انتشارات حبل المتین، قم، صص: ۲۸-۳۷، ۱۳۸۰.

۱۲. چغمینی، محمود بن محمد: قانونچه در طب. ترجمه‌ی: میر، محمد تقی. انتشارات دانشگاه علوم پزشکی ایران، ص: ۴۲، ۱۳۷۵.

۱۳. عقیلی علوی، میرمحمد حسین‌خان: خلاصة الحکمة. تصحیح: ناظم، اسماعیل. انتشارات اسماعیلیان، قم، صص: ۴۳۰-۴۴۵، ۱۳۸۵.

۱۴. ناصری، محسن؛ رضایی‌زاده، حسین؛ چوپانی، رسول؛ انوشیروانی، مجید: مروری بر کلیات طب سنتی ایران. ویرایش دوّم. انتشارات نشر شهر، تهران، صص: ۲۷-۳۴، ۱۳۸۸.

۱۵. ناصری، محسن: دهکده‌ی سلامتی. انتشارات طب سنتی و مکمل، تهران، صص: ۶۰-۶۹، ۱۳۸۸.

16. Shahabi S, Hassan ZM, Mahdavi M, Dezfouli M, Torabi M, Naseri M, et al. Hot and cold natures and some parameters of neuroendocrine and immune systems in traditional iranian medicine: A preliminary study. *J Altern Complement Med* 2008; 14(2): 147-56.