اثر ژنتیك داروها

مجله علمی نظام پزشکی

شماره ۱ ، صفحه ۲۷ ، ۱۳۴۸

دکتر عباس پوستی *

مقدمه : مبحث جدیدی که امروز دانش فارماکوژنتیك نامیده میشود ازشیمی حیاتی وسازمانهای آنزیمی سلولهای بدن گیرنده دارو وعوامل ارثی که میتوانندد راین سازمانها اثر بگذارند بحث میکند .

عرضه روزافزون فرآورده‌های داروئی ببازار وتجویز آن بصورت آزاد یاتوسط پزشك اهمیت این مطلب را بیشتر روشن میسازد . معمولا وقتی یك ماده شیمیائی جدید از طرف کارخانه سازنده معرفی میشود ، اثرات فیزیولوژیك و فارماکولوژیك آن ابتدا روی حیوانات بررسی و پس از شناسائی کامل از متابولیسم ، عوارض ومسمومیت آن در صورت بی‌خطر بودن و نتایج درمانی رضایتبخش اجازه‌مصرف برای انسان صادر میگردد . ولی باوجود تمام این تشریفات چه‌بسا داروهائی که از تمام مراحل آزمایشی وتست‌های کنترل بدون عیب گذشته وحتی مصرف عمومی فراوانی نیز پیدا کرده است ، معذلك از راههای بیولوژیکی جدیدی فعالیت نوظهوری نشان میدهد که درموقع انجام تست‌های مربوطه مخفی مانده است و برای مثال کافی است ازداروی تراتوژن معروف یعنی تالیدومید نام ببریم وچنانکه میدانیم یکی ازداروهای پرمصرف مسکن حاملگی بود که تمام مراحل آزمایشی را پشت سر گذاشته بود و متأسفانه پس از طی چند سال که در نزد هزاران فامیل مصرف شد اثرات ناهنجار آن به ثبوت رسید و بطوریکه آمار نشان داد تنها درآلمان ده هزار بچه و در ژاپن هزاربچه و در انگلستان ۴۰۰ ودر اسکاندیناوی ۲۸۰ بچه ناقص‌الخلقه ازخود بیادگار گذاشت تا اینکه‌مصرف آن‌ممنوع گردید . وتازه این آمار وحشتناك پس‌ازمدتی کم درکشورهای پیشرفته‌ای که ازنظرعلمی وطبی در سطح بالائی بودند اعلام شد و در غیر اینصورت معلوم نبود این فاجعه بکجا خاتمه مییافت . اثر تراتوژنیك تالیدومید درس عبرتی است برای سایر موادشیمیائی که حتی اثر سلامتی بخش آنها در حیوانات به‌ثبوت رسیده واز مرحله کنترل استانداردهم گذشته باشند ولی ممکن است درروی اجتماعات مختلف اثرات سوئی ببار آورند .

تحقیقات ۱۵ سال اخیر نشان داده است که بسیاری موارد از حساسیتهای داروئی متوالی بعلت ناهنجاریهای ژنتیکی است که بطور منظم بااختلاف منطقه جغرافیائی و ریشه‌های نژادی ملت‌ها بستگی دارد .

معمولا داروها دربدن دستخوش تغییراتی میشوند که ممکن است مستقیم (اکسیداسیون ـ احیاء وغیره) ویا بصورت ترکیب (گلیکورونید ـ سولفات ـ مشتقات استیل و غیره) باشد و واضح است که وضع متابولیتی بیشتر اینداروها احتیاج بیك یا چند آنزیم دارد و تغییرات کمی و کیفی این آنزیمها است که روی متابولیسم داروها اثر میکندوبدین‌ترتیب نقصان ظرفیتی متابولیسم یك ماده‌شیمیائی باعث تجمع نابجای آن ماده یا متابولیت‌های آن در بدن گشته واثرات سمی غیرقابل انتظاری را بوجود میآورند وبرای کنترل ژنتیك این آنزیمها باید متابولیسم داروها را در بدن مطالعه کرده وطریقه انتقال واختلالات حاصل ازفاکتورهای ژنتیکی را نشان داد .

در سالهای اخیر درباره فارماکوژنتیك انتشارات زیادی بچشم میخورد ودراین مقاله‌سعی شده است چندنمونه ازاختلالات ارثی درزمینه متابولیسم داروهادردرمان شناسی موردبحث قرار گیرد.

* گروه فارماکولوژی دانشکده پزشکی ـ دانشگاه تهران .

[Downloaded from jmciri.ir on 2026-06-03]

۱ ـ داروهای ضدمالاریای مصنوعی از گروه ۸ـ آمینوکینولین‌ها مثل پریماکین در بعضی موارد ایجاد کم‌خونی همولیتیك شدید مینمایند و تحقیقاتی که در جنگ کره توسط امریکائیها در روی سربازان انجام گرفته نشان‌داده است که این عارضه اتفاقی نبوده بلکه منحصراً در میان سربازان سیاه پوست دیده شده است و در مطالعات وسیعتر که ازسال ۱۹۵۴ تا ۱۹۵۶ در این زمینه در شیکاگو انجام گرفت علت همولیز را مربوط به کمبود آنزیم گلوکز-شش - فسفات ـ دهیدروژناز (G_6PD) در گلبولهای قرمز افراد مشکوك دانستند وطبق آمار ۱۰٪ از سیاهان امریکائی نیز این نقص آنزیمی را نشان میدادند ولی در بین سفید پوستان نادر بود .

درجنگ جهانی دوم که سولفونامیدها دردرمان بیماریهای عفونی مصرف زیادی پیدا کرده بود در بعضی موارد کم خونی همولیتیك حاد پس ازمصرف آنها گزارش میشد وچندی بعد موضوع توسط Sheba [۹] که پیوسته درقشون مصروفلسطین خدمت می‌کرد مورد مطالعه قرار گرفت و گزارش شد که این ناراحتی تنها درسربازانی که اهل مدیترانه هستند رؤیت شده ودر سربازان انگلیسی این منطقه بچشم نمیخورد وبعد معلوم شد که این آنمی همولیتیك در بین یهودیان خاورمیانه شایع بوده در حالیکه یهودیان اروپائی بندرت گرفتار میشوند و علت آن نیز کمبود آنزیم (G_6PD) گلبولهای قرمز است واین اختلال درنواحی مختلف فرق‌میکند مثلا دریمن ۵٪ ودر ایران‌وعراق (۱۵ ـ ۲۵٪) ودربین‌یهودیان Kurdish تا ۶۰٪ میرسد [۹]

این عیب آنزیمی بطور ژنی منتقل شده و مربوط بیك موتاسیون درکرموزم X میباشد وباعث میشود که گلبولهای قرمز نتوانند هگزوزمونوفسفات را بمصرف برسانند و در نتیجه ازساخته شدن گلوتاتیون‌احیا شده جلوگیری بعمل میآید وگلوتاتیون ترکیبی است که برای تمامیت وسلامت گلبولها نهایت اهمیت را دارد . (داروهائی که اثرهمولیزان آنها بعلت نقص آنزیم G_6PD شناخته شده درجدول نشان داده شده است .

۲ ـ استیلاسیون سریع و کند ایزونیازید : درسال ۱۹۵۷ بعد از مطالعات زیاد در روی دوقلوها نشان دادند که استیلاسیون ایزونیازید در بدن با فاکتورهای ژنتیکی بستگی دارد و سپس عکس‌العملهای فردی در متابولیسم آنتی‌پیرین ، دیکومارول و فنیل‌بوتازون را مربوط بعوامل ژنتیکی شناختند [۸]

واکنش بدن برای غیر فعال کردن ایزونیازید عبارت از تبدیل ترانس‌استیلاسیون به‌مشتقات استیله است و کلیه‌ها این ترکیبات استیله را خیلی بهتر ازخود ایزونیازید دفع میکنند بدین‌ترتیب انهدام وترشح دارو ازبدن بستگی به‌طرزسرعت استیله شدن‌آن دارد .

Evans [۱] در سال ۱۹۶۰ غلظت خونی ایزونیازید را درروی ۲۶۷ بیماریکه بمقدار استاندارد ۹/۸ میلی‌گرم/کیلو ازآنرا دریافت کرده بودند بعداز ۶ ساعت اندازه‌گیری کرد . این‌زمان طوری انتخاب شده بود که ازنظر جذب و انتشار و فعالیت دارو قابل قبول بود . محاسبات ومنحنی هیستوگرام نشان‌داد که این منحنی‌دومدی است (Bimodal) بدینمعنی که غلظت متوسط‌دارو برای عده‌ای‌ازافراد فوق‌تقریباً یك‌میکروگرم‌برای هرسانتیمتر مکعب پلاسما است وبرای‌عده‌ای دیگر بین ۴ - ۵ میکروگرم‌در سی‌سی بود . وبزودی این‌اختلاف ژنتیك درمتابولیسم‌ایزونیازید مورد دقت قرارگرفت‌ومعلوم‌شد که دونوع‌فنوتیپ جهت‌متابولیسم سریع وبطئی ایندارو وجود دارد وبصورت دوژن R و r میباشد ودرافرادیکه آنزیم برنده ومنتقل‌کننده عامل‌استیلاسیون (استیل ترانسفرازکبد) نقصان دارد متابولیسم کند صورت میگیرد ونیمه عمرایزونیازید بجای ۴۵ - ۸۰ دقیقه که عادی است به ۱۴۰ تا ۲۰۰ دقیقه میرسد (دخالت ژنوتیپ rr) و قریب ۵۲/۵٪ از افرادعادی ازایندسته‌اند - ولی درمتابولیسم‌سریع (ژنوتیپ Rr یا RR) که در گروه جداگانه‌ای قرار دارند ، قریب ۹۰٪ اسکیموها و۴۸٪ اروپائیان‌دیده میشوند. ولی‌نباید فراموش کرد که درنوع متابولیسم آهسته ایزونیازید دربدن تجمع پیداکرده وایجاد علائم مسمومیت وورم اعصاب محیطی میکند واین‌عوارض با تجویز قبلی پیریدوکسین جلوگیری میشود در حالیکه این

داروهائی که باعث آنمی همولیتیك میشوند	
ضد مالاریا	پریماکین - پاماکین - پنتاکین - کیناکرین (آتبرین) .
سولفونامیدها و سولفونها	سولفونامید - سولفاپیریدین - سولفاستامید - سولفاتیازول -سولفی‌ذوکزازول (گانتریزین) پیرادین -سولفوکسون-سولفامتوکسی‌پیریدازین
آنتی بیوتیکها	کلرآمفنیکول-نیتروفورانتومین-فورازولیدین،
متفرقه	نفتالن-ویتامین K - اسید پارا آمینوسالیسیلیك- اسیداستیل‌سالیسیلیك (آسپیرین) آنتی‌پیرین - استانیلید

[Downloaded from jmciri.ir on 2026-06-03]

ویتامین درعمل ضدسلی ایزونیازید دخالتی ندارد .

اوانس وهکمارانش [۲] علائم سمی حاصل از فنلزین (نارویل) را نیز شبیه متابولیسم بطئی‌ایزونیازید دانسته‌اند .

۳ ـ هیدرولیزسوکسی نیل‌کولین توسط کولین استرازپلاسما : دیده شده است بعضی‌ازبیماران بادریافت مقدار معمولی‌سوکسی‌نیل‌کولین عکس‌العمل شدیدی بصورت فلج طولانی‌که احتیاج به تنفس مصنوعی نیزدارند ازخود نشان میدهند و این حساسیتهای نامساعد را ایدیوسنکرازی مینامندکه فامیلیال میباشد وعلت‌این امرنه‌تنها مربوط به‌کمبود آنزیم‌کولین استراز بوده بلکه‌آنزیم موجود هم‌غیر معمولی (آتیپیك) وفعالیتش از حد عادی هم‌کمتر است و بطور ارثی توسط یك کاراکتر اتوزومی مغلوب منتقل میشود وباید توجه داشت که سه‌ژنوتیپ (طبیعی ـ هتروزیگوت‌ـ هموزیگوت غیر طبیعی) را باتست وقفه دهنده ریبوکائین میتوان مشخص نمود ، ومطالعات Kalow [۴] درروی مردم‌کانادا نشان دادکه در حدود ۳/۸٪ آنها دارای ژنهای غیر طبیعی بودند .

ازطرف دیگر بیمارانی‌یافت شده‌اندکه نسبت بسوکسی‌نیل‌کولین مقاوم بوده و علت آنرا مربوط بوجود استرازی دانسته‌اند که فعالیتش ازحدطبیعی بیشتراست وبزمینه ژنتیك‌نسبت‌داده‌اندبعلاوه معتقدند چنین آنزیمهائی در هیدرولیز پروکائین و بسیاری از داروهای بیحس‌کننده موضعی دیگر نیز دخالت دارند .

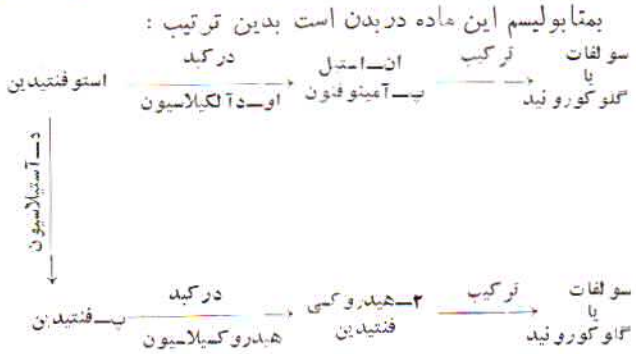
۴ ـ متابولیسم‌کند دی‌فنیل هیدانتوئین (دیلانتین) ـ این‌داروی ضدتشنجی‌خیلی کم‌ازکلیه‌هاترشح‌میشودوجهت‌بهتر دفع‌شدن‌میبایستی به‌مشتقات‌محلول درآب ومتابولیتهای‌هیدروکسیله تبدیل‌شودتابا اسیدگلوکورونیك‌ترکیب شده واز ادرار خارج گردد .

هیدروکسیلاسیون دی فنیل هیدانتوئین (DPH) توسط یك سیستم آنزیمی موجود در میکروزومهای‌کبد انجام میگیرد ونقصان‌این سیستم آنزیمی جهت متابولیزه کردن DPH اولین بار توسط Kutt وهمکارانش [۵] دریك فامیل گزارش شد ونخستین بیمار کسی بودکه با دریافت مقدار معمولی دارو علائم مسمومیت را نشان دادودرحالیکه افزایش‌غلظت خونی اوخیلی بالا بود معهذا متابولیت هیدروکسیله آن در ادرارکمتر از عادی نشان میداد و اظهار نظر شدکه این عیب ارثی و مربوط به هیدروکسیلاز میکروزومی کبد است وبعضی‌ها هم معتقد بودندممکن است‌بعدم قدرت درتولید این آنزیم بستگی داشته باشد ، درهرصورت‌این افرادباید مقدارکمتری‌دارو دریافت کنند تاعلائم مسمومیت‌ظاهر نگردد . همچنین‌کات‌ثابت‌کردبرعکس‌دربعضی بیماران‌متابولیسم ایندارو سریعتر از معمول است و بمقدار بیشتری دارو احتیاج دارند تااثردرمانی ظاهر گردد واینکه هیدروکسیلازکبداینده‌سته چه خصوصیاتی دارد هنوز روشن نشده است .

دریك گزارش دیگرکات و همکارانش [۶] خاطر نشان‌کردندکه عده‌ای ازبیمارانی‌که DPH وایزونیازید را توأماً بمقادیر عادی مصرف می‌کنند ، نیستاگموس ، عدم تعادل ، و خواب آلودگی که‌درحقیقت‌علائم‌مسمومیت‌با DPH است نشان‌میدهنددرصورتیکه اگر این بیماران همان مقدار DPH را به تنهائی دریافت‌کنند هیچگونه علائم‌سمی نشان نمیدهند بنابراین پرواضح است‌که‌این ایزونیازید است‌که تحمل‌بیماران رانسبت به DPH تقلیل‌میدهد وآزمایشات دراین زمینه در روی میکروزومهای کبد موش بطور In Vitro نشان داد [۷] که ایزونیازید سبب توقف متابولیسم دی‌فنیل هیدانتوئین میشود ومعقول است‌که بگوئیم ایزونیازید یك عامل متوقف‌کننده هیدروکسیلاسیون DPH دربیماران فوق بوده است وبعلاوه‌کات تأییدکردکه بیمارانی‌که درموقع تجویز توأم ایزونیازید و DPH عدم تحمل نشان میدهند جزء آنهائی هستندکه ایزونیازید رابامتابولیسم بطیی غیر فعال می‌کنند .

وبالاخره مطالعات‌جدیدتر در روی‌گروههای خونی نشان‌میدهد که خانمهائی‌که ازگروه خونی A و AB و یا B هستند و از قرص‌های ضد حاملگی خوراکی استفاده مینمایند خیلی بیشتراز خانمهای‌گروه خونی O بعوارض ترمبوآمبولی‌دچار میشوند[۳] واین مثال جالب دیگری در مورد یافته‌های ژنتیکی در مقابل واکنش‌های داروئی است .

۵ـ متهموگلوبینمی ازاستوفنتیدین : شهیدی[۱۰] دردوخواهر از یك فامیل سویسی‌که از استوفنتیدین استفاده‌کرده بودند یك واکنش غیر عادی گزارش دادکه باصرف ۲ـ۵ گرم از ایندارو همولیزشدید ومتهموگلوبینمی ظاهرمی گشت.وی‌بعدازتجسسات فراوان باین‌نتیجه رسیدکه‌علت متهموگلوبینمی وهمولیزمربوط بمتابولیسم این ماده دربدن است بدین ترتیب :



شمای فوق نشان میدهدکه متابولیت ایندارو دربدن از دو راه

[Downloaded from jmciri.ir on 2026-06-03]

است . یکی راه اصلی ومعمولی توسط اوـ دآلکیلاسیون که سرانجام به‌مشتقات سولفات یا گلوکورونید تبدیل واز ادرار دفع میشود. راه دیگر که فرعی است بوسیله داستیلاسیون است که برای انجام هردو راه احتیاج به‌سیستم آنزیمی اکسیداتیو میکروزمهای کبد است . شهیدی ازراه تجزیه ادرار در دوخواهر فوق‌الذکر نشان داد که علت همولیز وهموگلوبینمی مربوط به نقص سیستم آنزیمی جهت راه متابولیت اصلی (اوـ دآلکیلاسیون) بوده که ناچاراً دارو از راه فرعی داستیلاسیون و هیدروکسیلاسیون تبدیل بـه ۲ـهیدروکسی‌فنتیدین گشته‌است ویك اوـ آمینوفنول را مسئول این عوارض سمی دانسته است .

تغییرات ژنتیك باداروهای دیگر : چند سالی است که اختلافات فردی‌وسیعی‌در نیمه عمر بیولوژیك‌ومتابولیسم داروهای گوناگون شناخته شده است ازجمله : دیکومارول ـ آنتی پیرین وفنیل‌ـ بوتازون را میتوان نام برد وبطورکلی افراد باساختمان ژنتیکی و بیولوژیك‌خاص‌خودنسبت‌بهریك‌از داروهای مزبورواکنش‌نشان میدهند. بسیاری‌ازمحققین‌دراین‌مواردهم‌آنزیمهای میکروزمهای کبدرا دخیل‌میدانندچنانکه سولومن [۱۱] دریك بیمارمتابولیسم آهسته دیکومارول‌را بانیمه‌عمر ۸۲ ساعت گزارش کرددرصورتیکه برای همین مقدار دارو بطور طبیعی نیمه‌عمر آن ۵ ± ۲۷ ساعت است ولی همین شخص هم بعداز دریافت مقدار کمی ازترکیبات کومارین (وارفارین) حساسیت غیرطبیعی نشان داد و به‌هماتوم طناب‌نخاعی‌وفلج دائمی‌مبتلا گشت . بایداضافه شود که‌متابولیسم دیکومارول بطورکامل روشن نیست واحتمالا توسط آنزیمهای میکروزمهای کبد هیدروکسیله می گردد ولی آنتی‌پیرین وفنیل بوتازون بطور حتم توسط آنزیمهای فوق متابولیزه می گردند.

درمواقعیکه‌آنومالیهای‌تشریحی‌میکرو سکوپیك وماکروسکوپیك ارثی در افراد دیده میشود امکان بروز حوادث نامطلوب‌داروئی زیاد است وبایستی توجه نمود . مثلا بیماران مبتلا به‌گلوکومی که بطورارثی دارای زاویه اطاق قدامی تنگ(گلوکوم بازاویه بسته) هستندنسبت بآتروپین ودارهای میدریاتیك دیگر افزایش شدید فشار داخل چشمی نشان میدهند .

بیماران‌منگولیسم‌نیز بآتروپین‌خیلی‌حساس‌بوده وحتی‌مقادیری‌که افرادعادی‌براحتی‌قبل‌ازعمل‌جراحی‌تحمل‌میکنندممکن‌است‌برای آنها کشنده‌باشد وهمچنین‌ثابت شده است که تقطیرموضعی‌آتروپین درچشم منگولیسم‌ها، میدریازی خیلی بیشترازافراد عادی‌میدهد.

درتابلو زیر خلاصه‌ای از متابولیسم ارثی واختلالات ملکولی ژنتیك داروها عرضه میشود .

موارد ارثی	دارو	اثرات
۱ـ عیوب آنزیمی گلبولهای قرمز : گلوکز ـ ۶ ـ فسفات ـ دهیدروژناز	پریماکین دی آمینودی‌فنیل سولفون سولفونامیدها	همولیز
۶ـ فسفوگلوکورونیك دهیدروژناز گلوتاتیون ردوکتاز سنتز گلوتاتیون دیافوراز (متهموگلوبین ردوکتاز)	مشتقات نیتروفوران سولفونامیدها ـ استانیلید‌ـنیتریت‌ها . آمین‌ها	متهموگلوبینمی
۲ـ هموگلوبین‌های مختلف : هموگلوبین H هموگلوبین زوریخ (Zurich)	سولفونامیدها ـ نیتریت‌ها سولفونامیدها ـ پریماکین	همولیز همولیز
۳ـ گلوکورنیل ترانسفرازکبد : (Crigler - Najjar syndrom)	سالیسیلاتها ـ مانتول ـ تتراهیدروـ کورتیزون	نقصان ترکیباتی مثل گلوکورونیدها
۴ـ پورفیری(تیپ کبدی)	باربیتوریك‌ها	افزایش سنتز پورفیرین
۵ـ پنتوزوری	آمینوپیرین ـ مانتول	افزایش ترشح گزیلوز

[Downloaded from jmciri.ir on 2026-06-03]

خلاصه : دراین مقاله باذکر چند مثال یادآوری شدکه بعلت وجود اختلافات ژنتیکی نسبت بموادشیمیائی بایستی سمیت‌دارو، اختلاف نژاد ومنطقه جغرافیائی را در متابولیسم وتوزیع دارو درمد نظر داشت و واضح است که اثر سمی یك دارو را نبـاید محدود به کنترل افراد معدودی کرده ومصرف آنرا برای عموم جایز دانست‌وحتی‌داروهائی که دربعضی کشورهای بزرگ‌پیشرفته جهان ارزیابی شده ومصرف زیادی هم‌پیداکرده است بدون‌چون وچرا وکنترل مجدد برای سایر کشورها و ملتها (که از نظر نژادی ومحل جغرافیائی اختلاف دارند) نبایدتعمیم داده شود .

یك داروی جدید وقتی وارد کشوری می گردد باید حتماً تحت کنترل وآزمایش‌کلینیکی قرارگیرد وهرگونه واکنش نامطلوب وعوارض‌سمی‌آن‌توسط صاحب‌نظران حرفه‌ای ومؤسسات‌بهداشتی کشور مربوطه مورد تبادل نظر قرارگرفته وگزارش شود و در صورت‌سالم بودن اجازه مصرف‌آن‌برای عموم صادرگرددوبرای نمونه ازقرصهای ضد حاملگی خوراکی‌نام برده میشودکه‌اکنون در سراسر دنیا تحت بررسی و مطالعه است وگزارشهای رسیده از انگلستان حاکی است که دربعضی موارد خرابی نسج‌کبد و ترمبوآمبولی بااین داروها دیده شده است .

REFERENCES

1. Evans, D. A P. (1960). Brit. Mea. J., 2, 485
2. Evans, D. A. P. et al. (1965). Clin. Pharmacol. Therap., 6, 430.
3. Jick, H. et al. (1969). Lancet, 1, 539.
4. Kalow, W. et al (1957). Canad. J. Biochem., 35, 339.
5. Kutt, H. et al. (1964). Neurology, 14, 542.
6. Kutt, H. et al. (1966) Neurology, 16, 594.
7. Kutt, H. et al. (1968). Neurology, 18, 706.
8. La Du, B. N. (1969). J. Med. Clin. North Amer., 53, 839.
9 Szeinberg, A. and Sheba, Ch., (1968). Israel, J. Med. Sc., 4, 488.
10. Shahidi, N. T. (1968). Ann. N. Y. Acad. Sci., 151, 822.
11. Soloman, H. M. (1968). Ann. N. Y. Acad. Sci., 151, 932.

[Downloaded from jmciri.ir on 2026-06-03]