

فصل ۲: پژوهش بر روی انسان

مقدمه

همانگونه که در فصل ۱ گفته شد، چنانچه هدف یک پژوهش، گونه «انسان» باشد، انجام این پژوهش بر روی موجودات زنده دیگر به غیر از انسان منجر به نتایجی می‌شود که وارد شدن آن‌ها به بالین انسان شاید سالها زمان نیاز داشته باشد. در حقیقت علت این موضوع آن است که موجودات زنده دیگر غیر از انسان و روش‌های تحقیقاتی که از انسان استفاده نمی‌کنند، به احتمال زیاد نمی‌توانند شرایط واقعی بدن انسان را شبیه‌سازی نمایند. چنانچه هدف یک مطالعه، کشف روش درمانی یا تشخیصی جدید در انسان باشد، انجام پژوهش بر روی گونه هدف (انسان) نتایج موثقی تری نسبت به انجام پژوهش بر روی گونه‌های مدل (حیوانات) به دست می‌دهد. همچنین پژوهش بر روی انسان، معمولاً هزینه کمتری داشته و به زمان کمتری نیاز دارد. ضمناً نتایج حاصل از این پژوهش‌ها (نسبت به پژوهش‌های بعمل آمده بر روی حیوانات آزمایشگاهی) با سرعت بیشتری در بالین بیماران انسانی استفاده خواهد شد (۴۹).

واضح است که در رابطه با پژوهش بر روی انسان، لازم است کلیه مسائل اخلاقی پیرامون این قبیل پژوهش‌ها در نظر گرفته شود. بسیاری از بیماران انسانی که مبتلا به بیماری‌های عادی یا لاعلاج هستند تمایل دارند که در پژوهش‌هایی که به منظور شناخت بیماری یا کشف روش‌های درمانی برای آن صورت می‌گیرد، به صورت داوطلبانه شرکت کنند. تعداد موارد پژوهش‌های ثبت شده بر روی آزمودنی انسانی گواه این موضوع هستند که در اغلب موارد برای یافتن داوطلبان مشکلی وجود ندارد. چنانچه این پژوهش‌ها به درستی طراحی شده و هدایت گردند، می‌توان بدون آسیب زدن به حیوانات آزمایشگاهی و انسان‌های داوطلب، به نتایج بسیار ارزشمندی دست یافت که مستقیماً از گونه انسان به دست آمده و ممکن است در آینده نسبتاً نزدیک قابل استفاده در بالین بیماران انسان باشند (۱). روش‌های غیر تهاجمی پژوهش بر روی انسان را می‌توان در قالب آزمون‌های میکرو دوز (ریزدارو)^۱، روش‌های تصویربرداری غیرتهاجمی، استفاده از پایگاه‌های داده اطلاعات افراد، مطالعات اپیدمیولوژیک و نظایر آنها دسته‌بندی نمود.

روش میکرو دوزینگ (ریز تجویز)

فرآیند سنتی کشف داروهای جدید

فرآیند سنتی کشف تا عرضه داروها به بالین بیماران، فرآیندی طولانی و بسیار گرانتقیمت است. در ابتدا لازم است تحقیقات بر روی پاتوفیزیولوژی بیماری صورت گرفته تا بتوان مولکول‌های هدف یک ماده دارویی - که معمولاً پروتئین هستند- را شناسایی کرد. سپس لازم است ترکیبات عملکردی^۱ که قادر به تعامل با این اهداف بوده و آثار درمانی از خود به جای می‌گذارند را به روش‌های مختلف شناسایی نمود. برخی از این روشها عبارتند از: غربالگری پرتعداد^۲ یا روشهای کامپیوتری به منظور طراحی دارو بر پایه ساختار آن^۳. پس از شناسایی تعدادی از ترکیبات برتر، بهینه‌سازی آنها با سنتز صدها یا هزاران ترکیب مشتق از این ترکیبات اولیه صورت می‌گیرد. پس از اینکه یکی از این ترکیبات بهینه‌سازی شده به عنوان نامزد مطالعه دارویی شناسایی گردید، تحقیقات زیادی بر روی حیوانات آزمایشگاهی صورت گرفته تا ویژگی‌های فیزیکی و توکسیکولوژیک این ترکیب جدید در حیوانات شناسایی شود. در این حین چندین سال زمان لازم است تا ترکیب مذکور برای استفاده در مطالعات کارآزمایی بالینی بر روی انسان آماده شود.

در فاز یک کارآزمایی بالینی، تمرکز مطالعه بر ویژگیهای فارماکولوژیک داروی مورد نظر بوده و نسبت به اثرات بالینی مفید آن کمتر توجه می‌شود. مطالعات کارآزمایی بالینی فاز دو که در آن اثبات مفهوم^۴ صورت می‌گیرد، نیز چندین سال پس از شناسایی اولیه مولکولهای هدف انجام می‌شود (۳۶). در فاز سه کارآزمایی بالینی، کارایی و ایمنی ترکیب مورد بررسی تأیید شده و در فاز آخر (فاز چهار کارآزمایی بالینی)، مطالعات ایمنی بر روی داروی نهایی که در حال عرضه به عموم بیماران می‌باشد، صورت می‌گیرد.

-
- 1 hit compounds
 - 2 High Throughput Screening
 - 3 structure-based drug design
 - 4 proof of concept

در جریان مطالعات بعمل آمده بر روی ترکیبات کاندیدای دارویی^۱، اثرات این ترکیبات بر بدن معمولاً در طی دو فرایند بررسی می‌گردد:

۱. فرایند فارماکوکینتیک که شامل جذب، پخش، متابولیسم، و دفع ترکیب می‌باشد. این فرایند همچنین موضوع پروفایل غلظت-زمان دارو در دستگاه گردش خون و بافت هدف را بررسی می‌نماید.

۲. فرایند فارماکودینامیک که عبارت از تعامل دارو با موضع هدف آن می‌باشد.

در این رابطه، با توجه به تفاوت فارماکوکینتیک و فارماکودینامیک داروها در بدن انسان و حیوانات، برخی ترکیبات ممکن است در مطالعات پیش‌بالینی (بر روی حیوانات آزمایشگاهی) اثرات مثبت از خود نشان داده، لیکن در فازهای آتی کارآزمایی بالینی شکست بخورند. در این زمینه، بیشترین میزان شکست ترکیبات دارویی در فاز دو کارآزمایی بالینی (به میزان ۶۲ درصد) می‌باشد (۳۶).

فرآیند ساخت داروهای جدید به روش فوق، اقدامی بسیار طولانی، پیچیده و پرهزینه است. در حقیقت ارائه یک داروی جدید به بازار حدوداً ۱۰ تا ۱۵ سال زمان نیاز داشته و بین ۵۰۰ میلیون تا یک میلیارد پوند هزینه به همراه دارد. مطابق یک ارزیابی که در سال ۲۰۱۷ صورت گرفت، میزان موفقیت برای دریافت تأییدیه نهایی ارائه یک داروی جدید به بازار در حدود فقط ۵ درصد می‌باشد (۵۵) و به عبارت دیگر ۹۵ درصد از تحقیقات بعمل آمده برای کشف داروهای جدید با شکست مواجه می‌شوند! مطالعات سالهای اخیر نشان داده که با وجود افزایش روز به روز سرمایه‌گذاری در بخش توسعه دارویی، لیکن تعداد داروهایی که مجوز ورود به بازار را دریافت می‌کنند، همچنان ثابت بوده یا حتی در مواردی کاهش یافته است. به عنوان مثال با وجود ۷۰ درصد افزایش سرمایه‌گذاری در تحقیقات و توسعه داروهای جدید در بین سال‌های ۱۹۹۴ تا

۱ ماده شیمیایی که به تازگی کشف یا ساخته شده و احتمال دارد در آینده بتوان آن را به عنوان یک دارو مورد استفاده قرار داد. با این حال تا زمان تبدیل این ماده به دارویی که در بازار قابل دسترس باشد، راه بسیار طولانی در پیش است که مستلزم صرف هزینه هنگفت، ارزیابی هزاران ماده مشابه و سالها مطالعه و بررسی می‌باشد.