

ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΠΡΩΤΟ

Η ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΤΩΝ ΝΕΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ

- 1.1. Εισαγωγή
 - 1.2. Σύνθεση, φαρμακολογική και τοξικολογική δοκιμασία των νέων φαρμάκων
 - 1.3. Μελέτες στον άνθρωπο
 - 1.3.1. Φάση πρώτη
 - 1.3.2. Φάση δεύτερη
 - 1.3.2.1. Διπλό τυφλό πείραμα
 - 1.3.2.2. Η τυχαία θεραπεία
 - 1.3.2.3. Η επιλογή των ασθενών
 - 1.3.2.4. Τα ακριβώς καθορισμένα πρωτόκολλα
 - 1.3.3. Φάση τρίτη
 - 1.3.4. Φάση τέταρτη
-

1.1. Εισαγωγή

Μέχρι πριν εκατό χρόνια, τα περισσότερα φάρμακα που χρησιμοποιούνταν για την θεραπευτική αντιμετώπιση των διαφόρων ασθενειών, προέρχονταν από ουσίες που βρίσκονταν στην φύση, ήταν δηλαδή φυτικής ή ζωϊκής προέλευσης. Για παράδειγμα το *όπιο* από την μήκωνα την υπνοφόρο, η *κινίνη* από τον φλοιό της κιγχόνας και η *δακτυλίτιδα* από τα άνθη της δακτυλίτιδας της ερυθράς.

Το 1827 η γλυκωσίδη σαλικίνη εκχυλίστηκε από τον φλοιό της ιτιάς, και το 1874 έγινε η σύνθεση του σαλικυλικού νατρίου από τον Kolbe, εγκαινιάζοντας έτσι την εποχή των συνθετικών θεραπευτικών ουσιών.

Σήμερα, τα περισσότερα φάρμακα παρασκευάζονται συνθετικά στα εργαστήρια των φαρμακευτικών εταιρειών, και λίγα μόνο λαμβάνονται από φυσικές πηγές, φυτικές ή ζωϊκές.

1.2. Σύνθεση, φαρμακολογική και τοξικολογική δοκιμασία των νέων φαρμάκων

Η ανάπτυξη ενός νέου φαρμάκου γίνεται στα εργαστήρια της *συνθετικής χημείας*, όπου προσδιορίζεται η δομική ενέργειά του σε σχέση με άλλες συγγενείς ή ενδογενείς ουσίες του οργανισμού, με τις οποίες το νέο φάρμακο πρόκειται να αλληλεπιδρά. Μερικές φορές, όμως, συντίθενται εντελώς καινούργια φάρμακα, με σκοπό την εξέταση των πιθανών θεραπευτικών ενεργειών τους.

Ύστερα από την σύνθεση, προσδιορίζεται ο χημικός τύπος και η καθαρότητα του νέου φαρμάκου από την *αναλυτική χημεία*.

Στην συνέχεια, το φάρμακο περνά μία σειρά δοκιμασιών στα *πειραματόζωα* από τους τοξικολόγους, φαρμακολόγους και βιοχημικούς.

Με τις δοκιμασίες αυτές ελέγχεται:

1. *Η άμεση τοξικότητα του φαρμάκου.* Προσδιορίζονται οι δόσεις που προκαλούν τον θάνατο ενός ορισμένου πληθυσμού πειραματόζων και ο μηχανισμός με τον οποίο προέρχεται. Με άλλα λόγια εφαρμόζεται η *LD₅₀ δοκιμασία*, η οποία προσδιορίζει την δόση του φαρμάκου που φονεύει το 50% του πληθυσμού των πειραματόζων.

2. *Οι γενικές φαρμακολογικές έρευνες* οι οποίες διεξάγονται με καθιερωμένες τεχνικές σε απομονωμένα παρασκευάσματα οργάνων ή σε ολόκληρα πειραματόζωα διαφόρων ειδών ζώων.

Οι παραπάνω τεχνικές έχουν σχεδιαστεί προκειμένου να ανιχνευτεί η ενέργεια του φαρμάκου σε ένα ή περισσότερα συστήματα του οργανισμού και να ανευρεθεί ο πιθανός μηχανισμός ενέργειας, καθώς και η πιθανή θεραπευτική αξία του.

Λαμβάνεται φροντίδα, ώστε το παρασκεύασμα του ζώου στο οποίο γίνεται το πείραμα, να μην αποκρύπτει σημαντικές φαρμακολογικές ενέργειες. Για παράδειγμα, ο νευρομυϊκός αποκλεισμός της σουκκινυλοχολίνης αποκρύπτονταν στα πρώτα πειράματα στα οποία εξεταζόταν ο πιθανός αποκλεισμός των γαγγλίων που προκαλεί το φάρμακο, επειδή γινόταν σε ζώα στα οποία είχε χορηγηθεί d-τουβοκουραρίνη.

3. *Προκαταρκτικές φαρμακοκινητικές μελέτες*: γίνονται στα πειραματόζωα, προκειμένου να εξεταστεί η απορρόφηση του φαρμάκου από τις διάφορες οδούς χορήγησης, η κατανομή του στα διαμερίσματα του οργανισμού, ο μεταβολισμός του και η απομάκρυνσή του από τον οργανισμό.

Ακόμη, εξετάζονται οι συγκεντρώσεις του φαρμάκου στο αίμα και στους ιστούς, που προκαλούν τις θεραπευτικές ή τις τοξικές ενέργειές του.

Οι παραπάνω έρευνες συνδέονται συχνά με φαρμακολογικές μελέτες στις οποίες εξετάζονται οι ενέργειες μεταβολών των φυσικοχημικών χαρακτηριστικών του φαρμάκου κατά την απορρόφησή του. Οι μελέτες αυτές εξαρτώνται από την ύπαρξη πολύ ευαίσθητων τεχνικών, στις οποίες χρησιμοποιούνται αέριος υγρή χρωματογραφία, ραδιοανοσολογική μέθοδος ή τεχνικές με ραδιο-ισότοπα.

4. *Χρόνιες τοξικολογικές έρευνες*: σχεδιάζονται με σκοπό τον προσδιορισμό των ενεργειών ενός φαρμάκου, ύστερα από μακροχρόνια χορήγηση. Στο χρονικό αυτό διάστημα μελετούνται η συμπεριφορά και οι φυσιολογικές δραστηριότητες του πειραματόζωου, καθώς και οι βιοχημικές και αιματολογικές μεταβολές που παρατηρούνται σ' αυτό. Ύστερα από τον θάνατο του ζώου γίνονται προσεκτικές ιστοπαθολογικές εξετάσεις όλων των ιστών του, και προσδιορίζονται οι ενέργειες του φαρμάκου στα διάφορα όργανα του σώματός του.

Στις μελέτες αυτές χρησιμοποιούνται δύο είδη ζώων, ένα είδος τρωκτικών και ένα είδος μη-τρωκτικών. Είναι προφανές ότι παρόμοιες μελέτες γίνονται σε ζώα του ίδιου είδους, τα οποία δεν λαμβάνουν το φάρμακο, προκειμένου να προσδιοριστούν τυχόν ανωμαλίες που δεν οφείλονται στο φάρμακο αλλά στους περιβαλλοντολογικούς παράγοντες στους οποίους εκτίθενται τα πειραματόζωα.

5. *Μελέτες γονιμότητας και αναπαραγωγής*: οι μελέτες αυτές έχουν αποκτήσει τεράστια σημασία, ύστερα από την καταστρεπτική ενέργεια της *θαλιδομίδης* στο αναπτυσσόμενο έμβρυο. Οι παραπάνω μελέτες κατατάσσονται σε τρεις κατηγορίες:

α) Μελέτες της γονιμότητας και γενικώς της αναπαραγωγής, κατά τις οποίες τα πειραματόζωα, συνήθως επίμνες, παίρνουν το φάρμακο πριν και μετά την συνουσία. Στην συνέχεια, εξετάζεται η γονιμότητα και των δύο φύλων, η εξέλιξη της εγκυμοσύνης, τα στάδια ανάπτυξης του εμβρύου, η γαλουχία και, γενικώς, η επίδραση του φαρμάκου ύστερα από την γέννηση.

β) Μελέτες τερατογένεσης, κατά τις οποίες εκτιμάται η επίδραση του φαρμάκου στην οργανογένεση. Για τον σκοπό αυτόν χρησιμοποιούνται τουλάχιστον δύο είδη πειραματοζώων, στα οποία χορηγείται το υπό εξέταση φάρμακο ύστερα από την συνουσία και κατά την περίοδο της οργανογένεσης. Εξετάζονται προσεκτικά τα έμβρυα για ορατές και σκελετικές ανω-

μαλίες, ο αριθμός των νεκρών εμβρύων καθώς και τα σημεία απορρόφησης στην μήτρα και στο ωχρό σωματίο.

γ) Καταγράφονται οι ανεπιθύμητες ενέργειες στην μητέρα και στα νεογέννητα, οι οποίες παρατηρούνται κατά την περιγεννητική περίοδο και στα αμέσως μετά την γέννηση στάδια έως τον αποθλασμό, ύστερα από την χορήγηση του φαρμάκου στην τελευταία τρίτη περίοδο της εγκυμοσύνης. Γίνονται παρατηρήσεις για καθυστερημένο ή παρατεταμένο τοκετό, για ανώμαλη γαλουχία ή μητρική φροντίδα και για άμεση τοξική επίδραση του φαρμάκου στα νεογέννητα.

Τονίζεται για μία ακόμη φορά ότι σε όλες αυτές τις μελέτες χρησιμοποιείται μεγάλος αριθμός μαρτύρων πειραματοζώων, προκειμένου να εκτιμηθεί η επίδραση του φαρμάκου με ακρίβεια.

6. *Δοκιμασίες που ελέγχουν την πιθανή μετάλλαξη*: οι δοκιμασίες αυτές γίνονται πριν το νέο φάρμακο χορηγηθεί στον άνθρωπο. Για τον σκοπό αυτόν χρησιμοποιούνται μικροβιολογικές δοκιμασίες, παραδείγματος χάριν η δοκιμασία του Ames, στις οποίες η μετάλλαξη ανιχνεύεται στα μικροβιολογικά συστήματα της *Escherichia coli* ή της *Salmonella typhimurium*. Οι δοκιμασίες αυτές μπορούν να ανιχνεύσουν τις πιθανές καρκινογόνες ιδιότητες ενός φαρμάκου. Η ικανότητα των παραπάνω δοκιμασιών να ανιχνεύσουν συγγενείς ανωμαλίες παραμένει ακόμη αβέβαιη.

7. *Η δοκιμασία καρκινογένεσης*: η δοκιμασία αυτή προϋποθέτει την χορήγηση του φαρμάκου για πολύ μεγάλο χρονικό διάστημα στα πειραματόζωα, και γίνεται με την ιστολογική εξέταση για την ανάπτυξη νεοπλασματικών επεξεργασιών.

Εάν οι δοκιμασίες του ελέγχου πιθανής μετάλλαξης είναι αρνητικές και οι δοκιμασίες καρκινογένεσης δεν παρέχουν στοιχεία για το ενδεχόμενο καρκινογένεσης, τότε δεν χρειάζεται να γίνουν δοκιμασίες καρκινογένεσης στον άνθρωπο για χορήγηση μίας δόσης ή για βραχείας διάρκειας θεραπεία σε φυσιολογικούς εθελοντές ή σε ασθενείς.

1.3. Μελέτες στον άνθρωπο

Η μελέτη του φαρμάκου στον άνθρωπο μπορεί να διακριθεί:

α) *Στην προφυλακτική*, κατά την οποίαν εξετάζεται η ικανότητα του νέου φαρμάκου να προστατεύει από μία νόσο, για παράδειγμα τα ανθελονοσιακά φάρμακα και τα εμβόλια.

β) *Στην θεραπευτική*, κατά την οποίαν εξετάζεται η ικανότητα του φαρμάκου να θεραπεύει μία νόσο, και, τέλος,

γ) *Στην τοξικολογική*, κατά την οποίαν δίνεται έμφαση της έρευνας μάλλον στις τοξικολογικές παρά στις θεραπευτικές ενέργειες του φαρμάκου.

Για παράδειγμα, ενώ η δακτυλίτιδα και η ασπιρίνη έχουν εισαχθεί στην θεραπευτική εδώ και πολλά χρόνια, εν τούτοις γίνονται ακόμη μελέτες που αφορούν τις τοξικές ενέργειές τους και τους μηχανισμούς πρόκλησης των ενεργειών αυτών.

Οι μελέτες που αφορούν τις θεραπευτικές ικανότητες των νέων φαρμάκων διεξάγονται στις ακόλουθες τέσσερις φάσεις:

1.3.1. Φάση πρώτη

Η πρώτη φάση αποτελεί μία προκαταρκτική μελέτη, που διεξάγεται σε εθελοντές-φυσιολογικά άτομα. Ο σχεδιασμός της φάσης αυτής γίνεται με σκοπό να απαντηθούν τα ακόλουθα ερωτήματα για το νέο φάρμακο:

1. Ποιά είναι τα χαρακτηριστικά της απορρόφησης, του μεταβολισμού και της απέκκρισης του νέου φαρμάκου από τον οργανισμό του ανθρώπου;

2. Τα χαρακτηριστικά αυτά μεταβάλλονται από την μορφοποίηση, την παρατεταμένη χορήγηση ή την ταυτόχρονη χορήγηση άλλων φαρμάκων;

3. Έχει το φάρμακο τις ίδιες φαρμακολογικές ενέργειες στον άνθρωπο που βρέθηκαν στα πειραματόζωα;

4. Ποιός είναι ο πιθανός θεραπευτικός δείκτης του φαρμάκου, ο οποίος εκφράζεται με την σχέση της δόσης που προκαλεί την θεραπευτική ενέργεια προς την δόση που προκαλεί ανεπιθύμητες ενέργειες; Ποιές είναι οι ειδικές δοσο-εξαρτώμενες και δοσο-ανεξάρτητες ανεπιθύμητες ενέργειες; Για την απάντηση αυτών των ερωτημάτων απαιτούνται προσεκτικές εκτιμήσεις κλινικών, αιματολογικών και βιοχημικών μεταβλητών πριν και μετά την χορήγηση του φαρμάκου.

5. Ποιός είναι ο μηχανισμός ενέργειας του φαρμάκου;

Από τα παραπάνω συνάγεται ότι η πρώτη φάση περιλαμβάνει σημαντικές κλινικές μελέτες σε σχετικά περιορισμένο αριθμό ατόμων υγιών-εθελοντών.

Οι μελέτες σε εθελοντές-φυσιολογικά άτομα επιτρέπουν την εκτίμηση των φαρμακολογικών ιδιοτήτων ενός φαρμάκου που πρέπει να συγκριθούν με εκείνες που τροποποιούνται από την νόσο.

Είναι σημαντικό εκείνοι που λαμβάνουν μέρος στην φάση αυτή να είναι πραγματικά εθελοντές, χωρίς κανέναν εξαναγκασμό. Στα άτομα αυτά πρέπει να γίνει λεπτομερής ενημέρωση του σκοπού της έρευνας, των μεθόδων που θα χρησιμοποιηθούν και, τέλος, το ενδεχόμενο των πιθανών κινδύνων της φαρμακολογικής έρευνας.

Στα περισσότερα ιδρύματα, που γίνονται οι μελέτες αυτές, υπάρχουν επιτροπές δεοντολογίας, οι οποίες εξετάζουν τα πρωτόκολλα της μελέτης, πριν από την έναρξή της. Μελέτες νέων φαρμάκων στα παιδιά και σε ασθε-

νείς με ψυχιατρικά νοσήματα, προϋποθέτουν πρωτόκολλα με ειδικές προδιαγραφές.

1.3.2. Φάση δεύτερη

Η φάση αυτή σχεδιάζεται με σκοπό να προσδιορίσει εάν το νέο φάρμακο έχει στον άνθρωπο εκείνες τις θεραπευτικές ενέργειες που βρέθηκαν στις μελέτες στα πειραματόζωα και στις έρευνες της πρώτης φάσης που έγιναν σε εθελοντές-φυσιολογικά άτομα.

Σε πολλές χώρες, όπως στις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής και στην Μεγάλη Βρετανία, η δεύτερη φάση αρχίζει ύστερα από την έγκριση της αρμόδιας επιτροπής της χώρας, η οποία έχει μελετήσει τα πορίσματα των ερευνών που έγιναν στα πειραματόζωα και στην πρώτη φάση της μελέτης του νέου φαρμάκου.

Οι έρευνες στην αρχή της δεύτερης φάσης αρχίζουν με *ανοικτή μελέτη*, υπό την έννοια ότι ο ερευνητής και ο ασθενής γνωρίζουν την φύση του φαρμάκου που χορηγείται και τις ενέργειες που πρόκειται να παρουσιαστούν.

Εάν τα αποτελέσματα των αρχικών αυτών *ανοικτών μελετών* είναι ευνοϊκά για το θεραπευτικό όφελος του φαρμάκου, τότε πρέπει να δοθούν απαντήσεις στα ακόλουθα ερωτήματα:

α) Έχει το φάρμακο σημαντικές θεραπευτικές ενέργειες, όταν συγκρίνεται με ένα παρόμοιο *εικονικό φάρμακο* (= placebo);

β) Είναι η νέα θεραπευτική αγωγή εξίσου καλή ή και καλύτερη από την ήδη υπάρχουσα θεραπευτική αγωγή;

Η απάντηση στο πρώτο ερώτημα θα μας πει εάν πράγματι το φάρμακο έχει θεραπευτική ενέργεια, όταν η μεροληψία του ερευνητή και του ασθενή έχει αποκλεισθεί.

Ακόμη, κι όταν είναι δραστικό, το φάρμακο μπορεί να μη κριθεί κατάλληλο να εισαχθεί στην θεραπευτική, εάν η ενέργειά του είναι κατώτερη από την ενέργεια των άλλων φαρμάκων που βρίσκονται ήδη σε κυκλοφορία. Έτσι δίνεται η απάντηση για το δεύτερο ερώτημα.

Για τον σκοπό αυτόν σχεδιάζεται μία τεκμηριωμένη κλινική έρευνα προκειμένου να απαντηθεί η δεύτερη ερώτηση· η έρευνα αυτή συνήθως περιλαμβάνει τέσσερις ασφαλιστικές δικλείδες για τον αποκλεισμό μεροληπτικής κρίσης:

1.3.2.1. Το διπλό τυφλό πείραμα.

1.3.2.2. Την τυχαία θεραπεία.

1.3.2.3. Την επιλογή ασθενών.

1.3.2.4. Τα ακριβώς καθορισμένα πρωτόκολλα.