

# 1. η φαρμακολογία και τα φάρμακα

*Φαρμακολογία* είναι η επιστήμη της Ιατρικής, η οποία εξετάζει τη χημική δομή, τη βιολογική δράση και τις εφαρμογές των φαρμάκων στην πρόληψη, στη διάγνωση ή στη θεραπεία των νοσημάτων, καθώς και στη βελτίωση φυσιολογικών λειτουργιών σε ανθρώπους και σε ζώα.

Ως *φάρμακα*, ορίζονται όλες εκείνες οι ουσίες που είναι σε θέση να παρέμβουν στη “συμπεριφορά” του βιολογικού υποστρώματος στο οποίο θα επιδράσουν και επομένως, να παρέμβουν στην λειτουργία της ζωής. Στις ουσίες αυτές περιλαμβάνονται, χημικές ενώσεις, δρόγες, καθώς και βιολογικά σκευάσματα, όπως είναι οι ορροί, τα εμβόλια κ.ά.

Οι χημικές ενώσεις δεν συμβάλλουν μόνο στη δομή και στις ενεργειακές ανάγκες των ζωντανών οργανισμών, αλλά ρυθμίζουν και τις φυσιολογικές τους λειτουργίες.

Η μελέτη των αντιδράσεων, ανάμεσα σε βιολογικά δραστικές ουσίες και σε οργανισμούς, συνέβαλε πολύ στην κατανόηση και στην ερμηνεία των διεργασιών της ζωής. Ακόμη, οι αντιδράσεις αυτές μας παρέχουν την δυνατότητα εφαρμογής αποτελεσματικών μεθόδων για την πρόληψη, τη διάγνωση και τη θεραπεία των ασθενειών.

Ο όρος *φάρμακο*, στη Φαρμακοκινητική, δεν περιλαμβάνει μόνο τη στενή έννοια της *δραστικής ουσίας*, η οποία είναι επακριβώς καθορισμένη από το μοριακό της βάρος και από την βιολογική της ενέργεια (ανεξάρτητα από το εάν αυτή χρησιμοποιείται ή όχι για το όφελος του αρρώστου), αλλά προσδιορίζει και το *φαρμακευτικό ιδιοσκεύασμα* (δισκίο, κάψουλα, υπόθετο κ.λ.π.), όπως ακριβώς αυτό χορηγείται στον άρρωστο, που όπως είναι γνωστόν δεν αποτελείται σχεδόν ποτέ από μία μόνο ουσία. Στα φαρμακευτικά ιδιοσκευάσματα είναι δυνατόν να περιέχονται μια ή περισσότερες δραστικές ουσίες, καθώς και ένα ή περισσότερα *έκδοχα*.

- φαρμακολογία
- φάρμακο
- δραστική ουσία
- φαρμακευτικό ιδιοσκεύασμα
- έκδοχα

Το φάρμακο στη μορφή του αυτή αποτελεί το προϊόν της *μορφοποίησης*, της φαρμακοτεχνικής δηλαδή μεθόδου με την οποία έχει παρασκευασθεί από τη φαρμακευτική βιομηχανία το ιδιοσκεύασμα. Αξίζει να σημειωθεί ότι η μορφοποίηση διαδραματίζει σημαντικό ρόλο για την απορρόφηση του δραστικού συστατικού.

- μορφοποίηση
- βιοδιαθεσιμότητα

Η διαφορά ανάμεσα στη δραστική ουσία (φάρμακο) και στο φαρμακευτικό ιδιοσκεύασμα (φάρμακο) είναι αναγκαία να τονιστεί, γιατί συχνά είναι πολύ ουσιαστική. Έχει αποδειχθεί, από σχετικές Φαρμακοκινητικές μελέτες, ότι δυο φάρμακα / φαρμακευτικά ιδιοσκευάσματα, τα οποία περιέχουν ίσες ποσότητες της ίδιας δραστικής ουσίας, είναι δυνατόν να εκδηλώσουν φαρμακολογική ενέργεια διαφορετικής έντασης. Το φαινόμενο αυτό αποδίδεται σε διαφορές που υπάρχουν στη μέθοδο μορφοποίησης με την οποία παρασκευάστηκαν τα δυο φαρμακευτικά ιδιοσκεύασμα, τα οποία, ως εκ τούτου, χαρακτηρίζονται και από διαφορετική *βιοδιαθεσιμότητα* (βλ. κεφ. 8.7).

Ως έκδοχα, χαρακτηρίζονται οι *φαρμακολογικά αδρανείς ουσίες* που προστίθενται στο δραστικό συστατικό, με σκοπό να αυξήσουν τη μάζα του ώστε να είναι δυνατή η παρασκευή του σε φαρμακοτεχνική μορφή, να συμπληρώσουν τις απαραίτητες προϋποθέσεις παρασκευής μιας φαρμακοτεχνικής του μορφής, να βελτιώσουν την γεύση ή την οσμή του δραστικού συστατικού κλπ.

## 1.1. οι ονομασίες των φαρμάκων· οι φαρμακοποιίες

Τα φάρμακα φέρουν περισσότερα από ένα ονόματα. Η *χημική ονομασία* ενός φαρμάκου (δραστικό συστατικό) δηλώνει τη δομή του μορίου του δραστικού συστατικού (π.χ. ακετυλ - σαλικυλικό - οξύ). Η ονομασία αυτή σπανιότατα χρησιμοποιείται στην καθημερινή πράξη για τα φάρμακα.

- χημική ονομασία
- κοινόχρηστο όνομα
- επίσημη ονομασία
- εμπορικό όνομα

Δεύτερο όνομα για κάθε φάρμακο αποτελεί η *κοινόχρηστη ονομασία* (International Noproprietary Name, INN) δηλαδή, το φαρμακολογικό όνομα με το οποίο έχει μελετηθεί το φάρμακο και έχει καταχωρηθεί στη φαρμακοποιία και με το οποίο πρέπει να αναγράφεται. Για το λόγο αυτό το κοινόχρηστο όνομα των φαρμάκων είναι τις περισσότερες φορές το ίδιο με το *επίσημο όνομα*, το όνομα δηλαδή με το οποίο έχει καταχωρηθεί στη Φαρμακοποιία το φάρμακο.

Τέλος, τα φάρμακα είναι σήμερα περισσότερο γνωστά με την *εμπορική ονομασία τους* (Comercial name), το όνομα δηλαδή που δίδει αυθαίρετα στο φαρμακευτικό ιδιοσκεύασμα η παρασκευάστρια εταιρεία, με το οποίο και συνταγογραφούνται όλα σχεδόν τα φάρμακα. Τα εμπορικά ονόματα των φαρμάκων είναι νομικά κατοχυρωμένα και αυτό υποδηλώνεται με την ένδειξη ® στο άνω δεξιό άκρο του εμπορικού ονόματος (Registered).



Επειδή τα εμπορικά ονόματα για ένα φάρμακο είναι περισσότερα του ενός, με αποτέλεσμα να υπάρχει άμεσος κίνδυνος σύγχυσης, έχει θεσπισθεί να αναγράφονται κάτω από την εμπορική ονομασία η επίσημος ονομασία του (αν υπάρχει), η κοινόχρηστη ονομασία και η χημική ονομασία.

Τα *επίσημα φάρμακα*, όλες δηλαδή οι ουσίες που χρησιμοποιούνται ύστερα από τον προβλεπόμενο έλεγχο για θεραπευτικούς και διαγνωστικούς σκοπούς, περιγράφονται σ' ένα βιβλίο που εκδίδεται από κάθε χώρα ή Οργανισμό, την *φαρμακοποιία*.

Στη Φαρμακοποιία περιγράφονται όλα τα επίσημα φάρμακα με αναλυτική αναφορά: στη χημική ουσία που αποτελεί το δραστικό συστατικό, στο ιδιοσκεύασμα με το οποίο κυκλοφορεί το φάρμακο, η μέθοδος ελέγχου που εφαρμόστηκε για τη διαπίστωση των ιδιοτήτων και της "καθαρότητας" του, οι προδιαγραφές με τις οποίες αναφέρεται το φάρμακο και ο/οι τίτλος/οι που απαντά.

Σε ότι αφορά στα *νέα φάρμακα* (μη επίσημα), αυτά καταχωρούνται αρχικά σε ειδικά βιβλία με τη χημική τους συνήθως ονομασία, όπως είναι το New and Non-official Drugs (N.N.D.), αφού βεβαιώς έχουν προηγηθεί ο έλεγχος σε ερευνητικό επίπεδο, καθώς και η θεραπευτική τους εφαρμογή.

Έγκυρες και ενημερωμένες Φαρμακοποιίες είναι εκείνες που επανεκδίδονται σε συχνά χρονικά διαστήματα, όπως είναι: η Martindale/The Extra Pharmacopoeia, η Βρετανική Φαρμακοποιία (B.P.) η Αμερικανική Φαρμακοποιία (U.S.P.) και η Διεθνής Φαρμακοποιία (I.P.).

Η Ελληνική Φαρμακοποιία εξεδόθη το πρώτον το 1837 στην Ελληνική και Λατινική γλώσσα και επανεκδόθηκε τα έτη 1924 και 1974!

## 1.2. τα νέα φάρμακα' πως γεννιούνται και αναπτύσσονται

Τα νέα φάρμακα γεννιούνται και αναπτύσσονται σήμερα κατά κύριο λόγο στα εργαστήρια της συνθετικής Χημείας. Σημαντική είναι ωστόσο και η προσφορά της αναλυτικής Χημείας, η οποία θα προσδιορίσει το χημικό τύπο και την καθαρότητα της νέας δραστικής ουσίας. Το προτελικό στάδιο των δοκιμασιών, το οποίο αφορά στην εφαρμογή της νέας δραστικής ουσίας για έλεγχο στα πειραματόζωα, αναλαμβάνουν ο φαρμακολόγος, ο τοξικολόγος και ο βιοχημικός.

Ο φαρμακολόγος, τέλος, σε συνεργασία με τον κλινικό γιατρό, θα μεταφέρουν τα αποτελέσματα που έχουν συγκεντρωθεί από τις παραπάνω δοκιμασίες στον άνθρωπο.

Επισημαίνεται, πως τα πράγματα δεν είναι εξίσου απλά, όσο είναι απλός ο τρόπος που περιγράφονται οι διαδικασίες των απαιτούμενων δοκιμασιών. Η μεταφορά των πειραματικών αποτελεσμάτων από το πειραματόζωο στον άνθρωπο, σε φυσιο-

λογικές ή σε παθολογικές καταστάσεις, είναι ιδιαίτερα δυσχερής και περικλείει κινδύνους. Οι διαφορές και οι ιδιαιτερότητες του ανθρώπινου οργανισμού από τον οργανισμό του πειραματοζώου και κυρίως η παρουσία του ψυχικού παράγοντα στον άνθρωπο, δημιουργούν τεράστιες δυσκολίες για το εγχείρημα αυτό.

Οι δοκιμασίες στο προτελικό στάδιο ελέγχου των νέων φαρμάκων πραγματοποιούνται στα πειραματοζώα με *in vitro*, καθώς και με *in vivo* πειραματικές δοκιμές, οι οποίες αποσκοπούν στον έλεγχο και στην καταγραφή:

- α. της γενικής φαρμακολογικής δραστηριότητας της νέας ουσίας σ' ένα ή σε περισσότερα συστήματα του οργανισμού
- β. της άμεσης και της χρόνιας τοξικότητας που ενδεχομένως να εμφανίζει η νέα ουσία: στην πρώτη περίπτωση προσδιορίζεται ο δείκτης LD<sub>50</sub>, ενώ στη δεύτερη, το πρωτόκολλο περιλαμβάνει και ομάδα μαρτύρων - πειραματοζώων, ώστε να αποκλεισθεί η περίπτωση να οφείλεται η τοξικότητα (ενδεχόμενη) σε περιβαλλοντολογικούς παράγοντες που συνυπάρχουν στο μακροχρόνιο διάστημα της πειραματικής δοκιμασίας
- γ. τις προκαταρκτικής φαρμακοκινητικής και φαρμακοδυναμικής συμπεριφοράς της νέας ουσίας
- δ. της ενδεχόμενης επίδρασης στη γονιμότητα, στην αναπαραγωγή, στην τερατογένεση, στη μετάλλαξη και στην καρκινογένεση

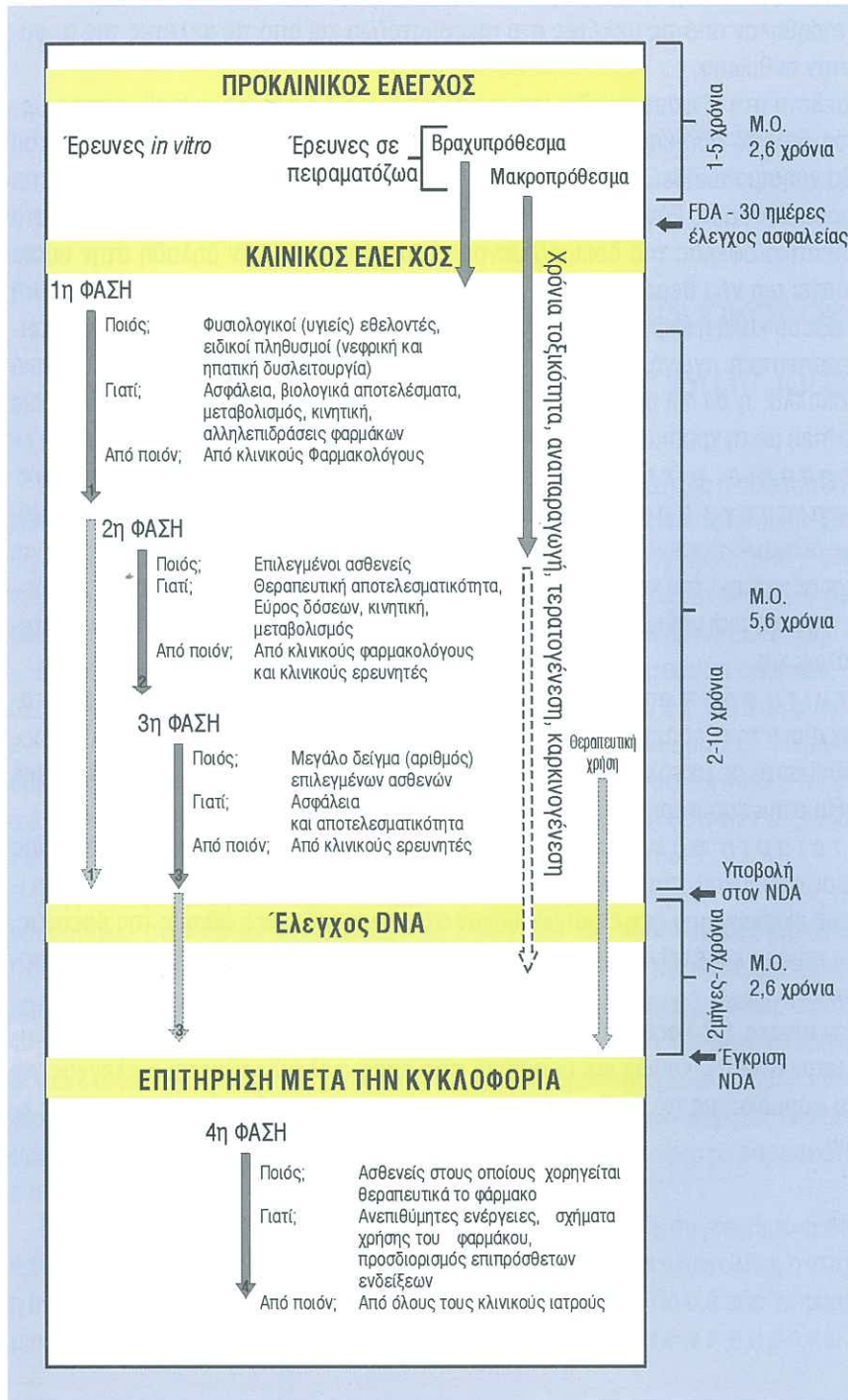
Το τελικό στάδιο, οι μελέτες δηλαδή στον άνθρωπο, είναι περσισότερ δύσκολο και περίπλοκο. Διακρίνεται σε τέσσερις φάσεις, η κάθε μία από τις οποίες περιλαμβάνει:

*Η πρώτη φάση*, η οποία αποτελεί στην ουσία προκαταρκτική μελέτη και σχεδιάζεται με σκοπό να απαντηθούν συγκεκριμένα ερωτήματα, διεξάγεται σε φυσιολογικά (υγιή) άτομα - εθελοντές. Στους εθελοντές - μάρτυρες προσδιορίζονται:

- α. τα χαρακτηριστικά της απορρόφησης, της βιομετατροπής και της απέκκρισης του νέου φαρμάκου από τον οργανισμό του ανθρώπου
- β. οι ενδεχόμενες μεταβολές των παραπάνω χαρακτηριστικών από τη μορφοποίηση, τη μακροχρόνια χορήγηση ή την ταυτόχρονη χορήγηση με άλλα φάρμακα
- γ. ο πιθανός θεραπευτικός δείκτης (Ti), σε σχέση με τη δόση που προκαλεί θεραπευτική ενέργεια, προς τη δόση που προκαλεί ανεπιθύμητες δράσεις
- δ. ο πιθανός μηχανισμός ενέργειας
- ε. η σύγκριση των φαρμακολογικών ενεργειών που καταγράφηκαν στον άνθρωπο, σε σχέση με αυτές που έχουν καταγραφεί στο πειραματοζώο.

Οι μελέτες στα φυσιολογικά άτομα - εθελοντές πραγματοποιούνται μόνο στα Νοσηλευτικά Ιδρύματα, στα οποία οι επιτροπές δεοντολογίας εξετάζουν, ελέγχουν και εγκρίνουν τα πρωτόκολλα της μελέτης με βάση και την κείμενη Νομοθεσία. Οι μελέτες των νέων φαρμάκων στα παιδιά και στους ασθενείς με ψυχιατρικά προβλήματα προϋποθέτουν την εφαρμογή πρωτοκόλλων με ειδικές προδιαγραφές.

Πίνακας 1.2-Ι. Η σχηματική απεικόνιση της διαδικασίας που ακολουθείται κατά τον έλεγχο των νέων φαρμάκων (από Goodman και Gilman, 1996).



*Η δεύτερη φάση* της μελέτης των νέων φαρμάκων στον άνθρωπο αρχίζει μετά την έγκριση της αρμόδιας επιτροπής της χώρας (συνήθως) και στοχεύει στον προσδιορισμό των ομοιοτήτων ή των διαφορών των θεραπευτικών ενεργειών που παρατηρήθηκαν από τις μελέτες στο πειραματόζωο και από τις μελέτες της α' φάσης στον άνθρωπο.

Η μελέτη στη β' φάση αρχίζει ως *ανοικτή μελέτη* (open trial), τόσο ο άρρωστος δηλαδή όσο και ο γιατρός - ερευνητής γνωρίζουν τη φύση του φαρμάκου που θα χρησιμοποιηθεί, καθώς και τις φαρμακολογικές ενέργειες που αναμένεται να παρουσιαστούν. Εάν ωστόσο τα αποτελέσματα είναι θετικά, σε ότι αφορά στο θεραπευτικό όφελος του δοκιμαζόμενου νέου φαρμάκου, εάν δηλαδή στην ουσία προκύπτει μια νέα θεραπευτική αγωγή, τότε, πρέπει να ελεγχθεί κατά πόσο αυτή είναι εξίσου καλή ή περισσότερο αποτελεσματική από μια ήδη υπάρχουσα αντίστοιχη θεραπευτική αγωγή. Για το σκοπό αυτό συμπεριλαμβάνονται στο ερευνητικό πρωτόκολλο: η *διπλή τυφλή δοκιμασία* (διπλό τυφλό πείραμα / double blinde trial) με τη χρησιμοποίηση και ενός εικονικού φαρμάκου (placebo), η *τυχαία θεραπεία, η επιλογή ασθενών* και τα πρόσθετα *επακριβώς καθορισμένα πρωτόκολλα*. Στα πρωτόκολλα αυτά επιπλέον προσδιορίζονται: οι αντικειμενικοί σκοποί της έρευνας, η μέθοδος που θα χρησιμοποιηθεί για τον προσδιορισμό της κάθε παραμέτρου, ο χρόνος που θα χρησιμοποιηθεί το φάρμακο, η στατιστική μέθοδος που θα χρησιμοποιηθεί για την επεξεργασία των αποτελεσμάτων κ.α.

*Η τρίτη φάση* αποσκοπεί, εφ' όσον τα αποτελέσματα των α' και β' φάσεων αποδεικνύουν την θεραπευτική αξία και την ασφάλεια του νέου φαρμάκου, στο να δοκιμασθεί αυτό σε μεγάλο αριθμό αρρώστων, με σκοπό να εκτιμηθεί η θεραπευτική του αξία στην ευρύτερη κλινική πράξη.

*Η τέταρτη φάση*, η οποία ακολουθεί μετά την έγκριση της κυκλοφορίας του νέου φαρμάκου, αποσκοπεί στην καταγραφή των ανεπιθυμητών ενεργειών και ιδιαίτερα εκείνων που δεν επισημάνθηκαν στις προηγούμενες φάσεις της έρευνας, καθώς επίσης και εκείνες που σχετίζονται με τη μακροχρόνια χρήση του νέου φαρμάκου.

Στον πίνακα 1.2-1 φαίνονται σχηματικά τα στάδια του ελέγχου (προκλινικό, κλινικό, "μετακλινικό"), καθώς και οι φάσεις στις οποίες ολοκληρώνεται ο έλεγχος για τα νέα φάρμακα, με τις διαδικασίες που περιέχονται σε καθεμιά από τις φάσεις ελέγχου.