



ΕΝΟΤΗΤΑ Ι

ΓΕΝΙΚΕΣ ΑΡΧΕΣ ΤΗΣ ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΑΣ

1

ΕΙΣΑΓΩΓΗ ΣΤΗΝ ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΑ: ΓΝΩΣΤΙΚΟ ΑΝΤΙΚΕΙΜΕΝΟ ΚΑΙ ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΕΞΕΛΙΞΗ ΤΗΣ ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΑΣ

A. Γνωστικό αντικείμενο της Φαρμακολογίας: Έννοιες και Ορισμοί	17
B. Από την Λαϊκή Θεραπευτική στα Γαληνικά σκευάσματα	18
Γ. Η αναζήτηση της επιστημονικής βάσης και η γένεση της Πειραματικής Φαρμακολογίας	19
Δ. Η εξέλιξη της Φαρμακολογίας από το τέλος του 19 ^{ου} αιώνα	20
E. Η μεταπολεμική ανάπτυξη της Σύγχρονης Φαρμακολογίας υπό το πρίσμα της εξέλιξης των συναφών επιστημών και κοινωνικών μεταπτώσεων	22
Z. Κλάδοι της Φαρμακολογίας	27
H. Ονοματολογία φαρμάκων και πηγές πληροφόρησης για φάρμακα	29
Βιβλιογραφία	30

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1

ΕΙΣΑΓΩΓΗ ΣΤΗΝ ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΑ: ΓΝΩΣΤΙΚΟ ΑΝΤΙΚΕΙΜΕΝΟ ΚΑΙ ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΕΞΕΛΙΞΗ ΤΗΣ ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΑΣ

A. Γνωστικό αντικείμενο της Φαρμακολογίας: Έννοιες και Ορισμοί

Κεντρικό γνωστικό αντικείμενο της Φαρμακολογίας αποτελούν τα φάρμακα και οι ενέργειες που ασκούν στους οργανισμούς και ιδιαίτερα στον άνθρωπο. Με τον όρο **φάρμακο*** ορίζεται η αμιγώς φαρμακολογικά δραστική (θεραπευτική) ουσία ή σύνθεση ουσιών φυσικής, ημισυνθετικής, τεχνητής ή βιοσυνθετικής προέλευσης που μετά την χορήγηση στον οργανισμό (άνθρωπο ή ζώο) αποκαθιστά, βελτιώνει ή τροποποιεί παθολογικές διαταραχές (δηλ. θεραπεύει) ή ενίοτε συμβάλλει στην ιατρική διάγνωση (διαγνωστικό φάρμακο).

Η **Φαρμακολογία** ως επιστήμη εξετάζει τους μηχανισμούς απορρόφησης, κατανομής, μεταβολισμού και απέκκρισης των φαρμάκων, διερευνά και προσδιορίζει τους μηχανισμούς δράσης των φαρμάκων στο επίπεδο των κυττάρων, ιστών, οργάνων και συστημάτων και τέλος, διευκρινίζει τις σχέσεις δομής-δράσης (structure-activity relationships SAR). Επιπλέον, η Φαρμακολογία καταγράφει τις επιθυμητές και ανεπιθυμητές ενέργειες (ή παρενέργειες) των φαρμάκων, εισηγείται για τις τυχόν αντενδείξεις και αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα και τρόφιμα και τέλος, μελετά τις ιδιοσυγκρατικές αντιδράσεις που προκαλούν τα φάρμακα στον οργανισμό. Παράλληλα, η Φαρμακολογία συμβάλλει στην ανάπτυξη και μελέτη πρότυπων συστημάτων αλλά και μεθόδων για την αξιολόγηση της φαρμακολογικής αποτελεσματικότητας των φαρμακευτικών ουσιών και καθορίζει τα στάδια της προκλινικής ανάπτυξης αλλά και κλινικής δοκιμασίας. Τέλος, η Φαρμακολογία ασχολείται με δοσολογικά σχήματα (πρωτόκολλα) θεραπείας και τον φαρμα-

κοινητικό έλεγχο για την βέλτιστη απόδοση της δραστηριότητας των θεραπευτικών.

Η χορήγηση των φαρμάκων ανταποκρίνεται στις εκάστοτε ενδείξεις και αποσκοπεί είτε στην αντιμετώπιση των συμπτωμάτων και μόνο (π.χ. του πόνου, του άγχους κ.ά.) (**συμπτωματική θεραπεία**), ή την **ριζική θεραπεία** μιας νόσου (π.χ. μιας μικροβιακής λοίμωξης) ή την **βελτίωση των συνθηκών ζωής από μια χρόνια διαταραχή** (π.χ. αρθρίτιδα, ψυχοσωματική διαταραχή) ή τέλος στην **διάγνωση μιας παθολογολογικής διαταραχής** (εξέταση με σκιαγραφικά φάρμακα ή ραδιοφάρμακα).

Συχνά, η χορήγηση των φαρμάκων αποσκοπεί στην αντιμετώπιση της σεξουαλικής ανικανότητας, την αντισύλληψη, την υπνηλία ή αντίθετα την ψυχοδιέγερση αλλά και την ευφορία. Ενίοτε η χορήγηση φαρμάκων μπορεί να καταστεί αναγκαία για την αντιμετώπιση συνδρόμου αποστέρευσης από εξαρτησιογόνες ουσίες αλλά και μιας οξείας δηλητηρίασης (π.χ. με τα αντιδότα). Σε αρκετές περιπτώσεις η χορήγηση των φαρμάκων στοχεύει σε πρόληψη επιπλοκών (π.χ. προχειρουργική αγωγή για αποτροπή μεταχειρουργικών μικροβιακών λοιμώξεων). Τέλος, αναγκαστική χορήγηση φαρμάκων μπορεί να συμβεί κάτω από ανεπίτρεπτες συνθήκες σε συγκεκριμένες ομάδες ατόμων για έλεγχο της συμπεριφοράς ή την αλλοίωση της προσωπικότητάς τους. Η χορήγηση φαρμάκων για θεραπευτικούς σκοπούς που αποτελεί μέρος της ιατρικής κλινικής πράξης, πρέπει να διαχωρισθεί από την μη νόμιμη (illegal) χρήση και ιδίως την κατάχρηση (drug abuse) που δεν εξυπηρετεί θεραπευτικούς σκοπούς, αλλά άλλους στόχους, σκοπιμότητες ή προσωπικές επιθυμίες.

* Ο όρος «φάρμακα» αφορά φαρμακολογικά δραστικές ουσίες και δεν πρέπει να συγχέεται με τα φαρμακευτικά προϊόντα που αποτελούν προϊόντα μορφοποίησης φαρμακευτικών ουσιών και παλαιότερα ονομάζονται φαρμακευτικά ιδιοσκευάσματα.

B. Από την Λαϊκή Θεραπευτική στα Γαληνικά σκευάσματα

Όμως πώς έφθασε να εξελιχθεί η Φαρμακολογία σε επιστήμη με συγκεκριμένο γνωστικό αντικείμενο και ερευνητικές δραστηριότητες και να διαμορφώσει το σημερινό της προφίλ; Αναμφίβολα, οι ρίζες της Σύγχρονης Φαρμακολογίας πρέπει να αναζητηθούν στην λαϊκή θεραπευτική που διαισθάνθηκε, ανακάλυψε και εφήρμοσε ο πρωτόγονος άνθρωπος στην προσπάθειά του να ανακουφισθεί από τον πόνο, τις ασθένειες και να επιβιώσει στο φυσικό του περιβάλλον. Η βρώση φυτών ή βοτάνων αποτέλεσε όχι μόνο καθημερινό τρόπο διατροφής και συντήρησης, αλλά και απλή παρατήρηση ότι ορισμένα τουλάχιστον είδη του φυτικού βασιλείου (γνωστά αργότερα ως **φαρμακευτικά φυτά ή βότανα**) κατέχουν και ευεργετικές ιδιότητες, αφού ανακουφίζουν από τον πόνο, καταπολεμούν τις ασθένειες και βελτιώνουν την λειτουργία του οργανισμού.

Επομένως χωρίς υπερβολές, όπως σωστά κατεγράφηκε στην βιβλιογραφία, ο πρωτόγονος άνθρωπος υπήρξε ο πρώτος φαρμακολόγος, ο λαϊκός θεραπευτής αλλά συγχρόνως ο ερευνητής και καταναλωτής των φαρμακευτικών ουσιών.

Αυτή η πολύχρονη στενή σχέση του ανθρώπου με την χρήση των βοτάνων συνοδεύθηκε ανά τους αιώνες από αντιδράσεις δεισιδαιμονίας, μυστικισμού, τελετουργίες αλλά και αλλοπρόσαλλης συμπεριφοράς που εν μέρει οφείλονταν στις φαρμακολογικές ενέργειες των «βοτάνων» και εν μέρει στις προσωπικές εμπειρίες και παραδόσεις της πρώτης εποχής πριν από το ξέσπασμα της επιστήμης στις αρχές του 16^{ου} αιώνα. Η διαπίστωση ότι εκχυλίσματα βοτάνων προκαλούν παράλυση σε θυράματα διευκόλυνε το κυνήγι άγριων ζώων με βέλη εμπλουτισμένα σε ισχυρά δηλητήρια, εκχυλίσματα του κουραγίου. Τέτοιες παρατηρήσεις οδήγησαν αργότερα στην απομόνωση και μελέτη μυοχαλαρωτικών φαρμάκων της ομάδας του κουραγίου (αναστολείς της νευρομυϊκής σύναψης).

Δυστυχώς, το κεφάλαιο αυτό δεν επιτρέπει την λεπτομερή περιγραφή-ανασκόπηση-των γραπτών κειμένων ή αναφορών που εξιστορούν την εξέλιξη της Φαρμακολογίας από την «λαϊκή θεραπευτική» των παλαιών χρόνων ή τα τέλη του

19ου αιώνα και μετέπειτα λόγω της πληθώρας των πληροφοριών και ιστορικών καταγραφών. Φρονώ όμως ότι μια περιγραφή-ανασκόπηση των κυριότερων γεγονότων θα δώσει στον αναγνώστη μια γενική εικόνα των «σταθμών και πρωταγωνιστών», ανθρώπων και λαών που με ενδιαφέρον και αφοσίωση διαμόρφωσαν βήμα-βήμα το σημερινό πρόσωπο της Σύγχρονης Φαρμακολογίας. Εξάλλου, ο ενδιαφερόμενος αναγνώστης (φοιτητής ή μη) μπορεί να ανατρέξει σε πρόσθετες αναφορές και ιστορικά στοιχεία «ντοκουμέντα» για μια πιο λεπτομερή ανασκόπηση της εξέλιξης της Φαρμακολογίας.

Σημαντικά ευρήματα συνηγορούν ότι φαρμακευτικά φυτά (βότανα), όπως η μήκων ή υποφόρος (από όπου εκχυλίζεται η μορφίνη) καταγράφηκαν για πρώτη φορά στον Όμηρο (8^{ος} αιώνας π.Χ) και ιδιαίτερα στην Ιλιάδα. Οι Αιγύπτιοι (1000 π.Χ) ασχολήθηκαν συστηματικά με τις θεραπευτικές ιδιότητες των βοτάνων όπως μαρτυρούν οι πάπυροι που βρέθηκαν από τους G. Ebers και E. Smith στην Αίγυπτο και χρονολογούνται πριν από το 1500 π.Χ..

Ο **Ιπποκράτης** (γύρω στο 350 π.Χ) συνέγραψε, κατέταξε και εισήγαγε 300 είδη βοτάνων στην Ιατρική θεραπευτική πράξη και καθιέρωσε την παρατήρηση ως βάση της θεραπείας έξω από μυστικισμούς. Μάλιστα δε υποστηρίζεται ότι πρώτος ο Ιπποκράτης εισήγαγε την μάσηση των φύλλων ιτέας (που περιέχουν το αναλγητικό σαλικίνη) για την ανακούφιση του πόνου κατά τον τοκετό. Στην αρχαία Ελλάδα ήταν γνωστή η γνώση και χρήση φυτικών εκχυλισμάτων ως **δηλητήρια**. Ο Πλάτων περιγράφει το **κόνειο** ως μέσο για την θανατηφόρο δηλητηρίαση του Σωκράτη.

Σημαντικό έργο στην εξέλιξη της Φαρμακολογίας επιτέλεσε ο Θεόφραστος (μαθητής του Αριστοτέλη) (372-287 π.Χ) που συνέγραψε εγχειρίδια Βοτανολογίας στα οποία περιγράφει τις θεραπευτικές ιδιότητες περίπου 400 βοτάνων. Ιδιαίτερο όμως σταθμό στην εξέλιξη της Φαρμακογνωσίας (γνώσης των βοτάνων και δρογών) και της Λαϊκής θεραπευτικής αποτελεί το έργο του **Πεναδίου Διοσκουρίδη «Περί ύλης Ιατρικής»** το περίφημο **«Materia De Medica»**. Ως Έλληνας ιατρός του Ρωμαϊκού στρατού, ο Διοσκουρίδης (40-90 μ.Χ) ασχολήθηκε σχολαστικά

με τα βότανα και κατέγραψε τις θεραπευτικές ιδιότητες και τα μορφολογικά χαρακτηριστικά τους σε πέντε βιβλία που διατηρήθηκαν ακέραια μέχρι σήμερα από τους Ρωμαϊκούς χρόνους. Το έργο του Διοσκουρίδη αποτέλεσε σημείο αναφοράς της Φαρμακογνωσίας για αρκετούς αιώνες.

Τα βήματα του Διοσκουρίδη ουσιαστικά συνέχισε αρκετές δεκαετίες αργότερα ο Έλληνας ιατρός **Γαληνός** (129-201μ.Χ) από την Πέργαμο που εργάστηκε στην Ρώμη εξασκώντας την Ιατρική και συγγράφοντας φαρμακολογικά κείμενα στα οποία μνημόνευσε τις φαρμακολογικές ενέργειες των βοτάνων και δρογών. Ο ίδιος μάλιστα καθιέρωσε και τον όρο «**Γαληνικό σκεύασμα**» που δηλώνει φαρμακοτεχνικό παρασκεύασμα που περιέχει εκχύλισμα από δρόγη (π.χ. βάμμα ευθαλείας, βάμμα δακτυλίτιδας).

Με την διάλυση της Ρωμαϊκής Αυτοκρατορίας ή γνώση των φαρμακολογικών ιδιοτήτων των βοτάνων περιήλθε στους Άραβες ιατρούς και μοναχούς σε διάφορα μοναστήρια της Ευρώπης. Η Ίδρυση των πρώτων Ευρωπαϊκών Πανεπιστημίων (Οξφόρδης, Μπολώνιας και Παδούης) συνέβαλε επίσης στην διατήρηση των συγγραμμάτων και την αναβίωση των Αρχαίων Ελληνικών κειμένων και της Ιατρικής-Θεραπευτικής Πρακτικής κατά την διάρκεια του μεσαίωνα. Στην περίοδο αυτή η χρήση των φαρμάκων (βοτάνων) στηρίζεται σχεδόν αποκλειστικά σε γραπτά συγγράμματα αξιόπιστων Αρχαίων Ελλήνων συγγραφέων αφού η παρατήρηση ως βάση της αναζήτησης της επιστημονικής έρευνας εξέλπει και επικράτησε ο δογματισμός.

Γ. Η αναζήτηση της επιστημονικής βάσης και η γένεση της Πειραματικής Φαρμακολογίας

Στις πρώτες δεκαετίες του 15^{ου} αιώνα άρχισαν δειλά-δειλά να εκδηλώνονται επιφυλάξεις για τον δογματισμό που επικρατούσε στην θεραπευτική «Περί φαρμάκων». Την κατάσταση αυτή κατήγγειλε δημοσίως ο νεαρός καθηγητής Phillipus Bombastus von Hohenheim (1493-1541) γνωστός ως Aureolus Theophrastus Parakelsus (ή Παράκελσος) στο Πανεπιστήμιο της Βασιλείας που καταδίκασε τον δογματισμό καίγοντας, όπως εικάζεται τα συγγράμματα του Γαληνού, του Αβικέννα και άλλων λόγιων συγγραφέων. Ο Παράκελσος υποστήριξε σθεναρά ότι η θεραπευτική

δράση των βοτάνων οφείλεται στην παρουσία θεραπευτικά δραστικών συστατικών βάζοντας έτσι σε στερεό έδαφος την επιστημονική αναζήτηση της γνώσης της Φαρμακολογίας. Ενεργός υποστηρικτικής της αλχημείας, ο Παράκελσος εισήγαγε στην θεραπευτική τα ανόργανα άλατα των μετάλλων και τον υδράργυρο για την θεραπεία της σύφιλης.

Επιπλέον ο Παράκελσος διεκήρυξε ότι η διαφορά ανάμεσα στην θεραπευτική και την δηλητηριώδη-τοξική δράση μιας ουσίας εντοπίζεται στην ποσότητα δηλ. την δόση, υποστηρίζοντας ότι οι φαρμακευτικές ουσίες μπορεί να θεραπεύσουν αλλά και να δράσουν καταστροφικά (τοξικά) επί των οργανισμών.

Η επιστημονική έρευνα παρά την ώθηση που έδωσε ο Παράκελσος ακολούθησε αργούς ρυθμούς και έτσι έγιναν περιορισμένες ανακαλύψεις. Συγκεκριμένα, διευκρινίστηκε ότι η γάγγραινα οφείλεται σε προσμιξεις από τα σκληρώτια του μύκητα της ερυσηβώδους όλυρας (*secale cornutum*) και ιδιαίτερα σε δραστικές ουσίες που περιέχει. Άρχισαν επίσης συστηματικές μελέτες για την αποτελεσματικότητα των φαρμάκων του οπίου, του αντιμονίου και της νικοτίνης μετά από ενδοφλέβια χορήγηση.

Η τελευταία μελέτη καθόρισε πλέον ότι τα φάρμακα από τον τόπο χορήγησης τους μεταφέρονται μέσω της κυκλοφορίας του αίματος στον τόπο δράσης δηλ. στα όργανα και ιστούς. Στα μέσα του 19ου αιώνα, ο P. Davis απέδειξε, από τυχαία παρατήρηση, ότι το εκχύλισμα ευθαλείας (*Atropa Belladonna*) προκαλεί μυδρίαση της κόρης του οφθαλμού και λίγο αργότερα διαπιστώθηκαν οι **καρδιοτονωτικές ενέργειες της δακτυλίτιδας**, σημαντικός σταθμός για τη θεραπεία της καρδιακής ανεπάρκειας.

Σημαντικός επίσης σταθμός στην Φαρμακολογία του 19ου αιώνα, αποτελεί η απομόνωση τη μορφίνης, του πρώτου αλκαλοειδούς του οπίου από τον F. Sertürner (1805) στην Γερμανία και η μετέπειτα απομόνωση και καθαρισμός άλλων συστατικών από βότανα στην Γαλλία (βερατρίνη, στρυχνίνη, κινίνη, κ.ά.). Στις αρχές του 19^{ου} αιώνα (1817) άρχισαν συστηματικά πειράματα με ζώα (κυρίως βάτραχο) για την ανεύρεση της δράσης των αλκαλοειδών και ιδιαίτερα της στρυχνίνης από τον F. Magendie (1783-1855) που κα-

τόρθωσε να εντοπίσει την δράση της επί του νωτιαίου μυελού. Τα πειράματα επί ζώων συνέχισε με επιτυχία ο Claude Bernard (μαθητής του F. Magendie) που διευκρίνισε τον τρόπο δράσης του κουραρίου (d-τουβοκουραρίνης) βάζοντας έτσι τα θεμέλια της **Πειραματικής Φαρμακολογίας** της οποίας δίκαια θεωρείται ιδρυτής και θεμελιωτής. Σημαντικά πειράματα στην κατεύθυνση με άλλα φάρμακα (π.χ. ατροπίνη, εργοταμίνη κ.ά.) ολοκληρώθηκαν από τον R. Buchheim που επίσης συνετέλεσε στην εξέλιξη της Πειραματικής Φαρμακολογίας. Την τύχη των φαρμάκων στον ανθρώπινο οργανισμό μελέτησε με ιδιαίτερο ενδιαφέρον ο Johanan Ernst Oswald Schmiedeberg, στα τέλη του 19^{ου} αιώνα θεμελιώνοντας έτσι ένα νέο κείμενο στην Σύγχρονη Φαρμακολογία. Παράλληλα, ο Schmiedeberg εισήγαγε την χρήση απομονωμένων οργάνων και ιστών στην αξιολόγηση της δράσης των φαρμάκων και μετεκπαίδευσε μια σειρά μαθητών που εδραίωσαν την «Φαρμακολογία» αυτής της περιόδου στην Ευρώπη αλλά και τις ΗΠΑ. Στα μέσα του 19^{ου} αιώνα διευκρινίστηκε η σχέση μεταξύ επινεφριδίων και υπόφυσης και απομονώθηκαν η αδρεναλίνη από John Abel (Καθ/τή Φαρμακολογίας στις ΗΠΑ) και η ακετυλοχολίνη από τον R. Heart γεφυρώνοντας έτσι τη Φυσιολογία με την Φαρμακολογία του αυτόνομου νευρικού συστήματος (ΑΝΣ).

Δ. Η εξέλιξη της φαρμακολογίας από το τέλος του 19^{ου} αιώνα

Πριν από το τέλος του 19ου αιώνα, τα φαρμακευτικά προϊόντα παρασκευάζονται από εκχυλίσματα δρογών ως Γαληνικά σκευάσματα. Στο δεύτερο ήμισυ του 19ου αιώνα οι συνθήκες θεραπευτικής άρχισαν να αλλάζουν παράλληλα με την ανάπτυξη της Φαρμακευτικής Βιομηχανίας και της Τεχνολογίας που αναπτύχθηκε. Στα τέλη του 19ου αιώνα, απομονώθηκε η κοκκαΐνη, παρασκευάστηκαν η αντιπυρίνη (1887) και η ασπιρίνη (από την Bayer το 1897) και άρχισαν να εμφανίζονται νέες φαρμακομορφές (δισκία) αφού αναπτύχθηκε η τεχνική της δισκοποίησης. Περίπου στα μέσα του 19^{ου} αιώνα οι εργασίες των μικροβιολόγων R. Koch, J. Lister και L. Pasteur οδήγησαν στο συμπέρασμα ότι για τις θανατηφόρες λοιμώξεις ευθύνονται οι μικροοργανισμοί

(βακτήρια) και εδραίωσαν στην θεωρία “germ theory” που αποτέλεσε την βάση της ανάπτυξης της Μικροβιολογίας και οδήγησε όχι μόνο στην Τεχνολογία των θρεπτικών υγρών για απομόνωση μικροβίων αλλά και στην βελτίωση των συστημάτων υγιεινής, ύδρευσης και αποχέτευσης. Στα πλαίσια της “germ theory” αναπτύχθηκε η ιδέα των «ανοσολογικών φαρμάκων» για αντιμετώπιση των μολύνσεων που δεν ήταν τίποτε παραπάνω από προϊόντα -κλάσματα του αίματος. Μετά το 1880, ο L. Pasteur ανέπτυξε τον αδρανοποιημένο ιό λύσσας ως εμβόλιο βάζοντας τις βάσεις για την ανάπτυξη των εμβολίων. Στο τέλος του 19^{ου} αιώνα απομονώθηκε ο αντιορός του τετάνου και λίγο αργότερα της διφθερίτιδας και της τουβερκουλίνης (ουσία που παράγεται από το μυκοβακτήριο της φυματίωσης). Στο διάστημα αυτό της ανάπτυξης της Μικροβιολογίας εγκαθιδρύθηκε η «Παστεριανή λογική» και ορισμένα κέντρα στις ΗΠΑ και την Ευρώπη άρχισαν την παραγωγή των εμβολίων. Παράλληλα με τις εξελίξεις αυτές, αναπτύχθηκε δυναμικά η Φαρμακευτική Χημεία. Παρασκευάστηκε η κινίνη (1956) και πλήθος χρωστικών ορισμένες από τις οποίες παρουσίαζαν θεραπευτικές ιδιότητες. Μεγάλη άνθηση της Φαρμακευτικής Χημείας Οργανικών Ενώσεων παρατηρήθηκε στην Γερμανία και την Ελβετία όπου αργότερα αναπτύχθηκαν οι μεγαλύτερες φαρμακοβιομηχανίες. Το 1899 εισήλθε στην κυκλοφορία η ασπιρίνη, ενώ λίγα χρόνια πριν η ανάπτυξη του θερμομέτρου επέτρεψε την αξιολόγηση των αντιπυρετικών φαρμάκων.

Προς το τέλος του 19^{ου} αιώνα παρατηρήθηκε μια ιδιαίτερη συνειδητοποίηση του κοινωνικού συνόλου για την παραγωγή ασφαλών και αποτελεσματικών φαρμάκων καθώς και προϊόντων διατροφής. Στην δημόσια υγεία καθιερώθηκαν κανόνες διασφάλισης της ποιότητας και δημιουργήθηκαν τα πρώτα ινστιτούτα και δημόσιοι οργανισμοί για να εποπτεύουν την εφαρμογή κανόνων και προδιαγραφών στην παραγωγή, αξιολόγηση φαρμάκων, εμβολίων και άλλων προϊόντων. Στις αρχές του 20^{ου} αιώνα, επειδή το κοινό έγινε ακόμα πιο ευαίσθητο στα θέματα Υγιεινής και Ασφάλειας εμφανίστηκε η ανάγκη θέσπισης νομικών διατάξεων και η Ίδρυση αρμόδιων υπηρεσιών ελέγχου. Η συγκρότηση επιτροπών για την αντιμετώπιση θανατηφόρων λοιμώξεων (τύ-

φος, φυματίωση κ.ά.) αποτελεί χαρακτηριστικό αυτής της περιόδου. Πριν κλείσει ο 19^{ος} αιώνας ανακαλύφθηκαν οι αναισθητικές ιδιότητες του αιθέρα και του χλωροφορμίου και ενισχύθηκε η Οργανική Συνθετική Χημεία που απέδωσε αρκετές νέες ενώσεις.

Στις αρχές του 1900, ο G. Mendel άνοιξε τον δρόμο της Γενετικής με την καθιέρωση των κανόνων της κληρονομικότητας και δέκα χρόνια αργότερα ο T. Hunt Morgan ανακάλυψε τις μεταλλάξεις που στο διάβα των χρόνων βοήθησαν να κατανοήσουμε την δράση των μεταλλαξιόνων-τερατογόνων φαρμάκων και τοξικών ουσιών. Σημαντικότερες όμως ανακαλύψεις αυτής της περιόδου αποτελούν η διατύπωση της θεωρίας του Paul Ehrlich για την χημειοθεραπεία γνωστή ως “magic bullet concept” (1906) και η μετέπειτα ανάπτυξη της σαλβαρσάνης (αρσενικούχος ουσία 606) από την εταιρεία Hoechst (1910) που συνέβαλε στην αντιμετώπιση της σύφιλης. Κατά την άποψη του P. Ehrlich ήταν δυνατόν να σχεδιασθούν, παρασκευασθούν και αξιολογηθούν φάρμακα που θα μπορούσαν να δράσουν εκλεκτικά επί των λοιμογόνων παραγόντων ως «μαγικές σφαίρες». Η πανδημία της γρίπης που ξέσπασε μεταξύ 1917-1920 και είχε 20 εκατ. θύματα έδειξε την αδυναμία της ιατρικής και θεραπευτικής της εποχής εκείνης να ανταποκριθεί στις ιογενείς λοιμώξεις. Η αστική ανάπτυξη που συνοδεύθηκε από μετακινήσεις πληθυσμών επιδείνωσε τα προβλήματα της Δημόσιας Υγείας. Η δεκαετία 1920-1930 που ακολούθησε χαρακτηρίστηκε από την ανάπτυξη τεχνολογιών και συσκευών που συνέβαλαν στην ανάλυση βιολογικών και φαρμακευτικών ουσιών (φυγοκέντρηση, X-Ray κρυσταλλογραφία, μέθοδοι φυσιολογίας κ.ά.). Παράλληλα, έγιναν σοβαρές προσπάθειες να αναπτυχθούν ισχυρά αντιμικροβιακά φάρμακα επί των αρχών της θεωρίας του P. Ehrlich και να αντιμετωπισθεί ο σακχαρώδης νεανικός διαβήτης. Η παρατήρηση ότι ο διαβήτης οφείλεται σε έλλειψη της ορμόνης «**ινσουλίνης**» από τους F. Banting και C. Best στο Καναδά άνοιξε τον δρόμο στην παραγωγή και χρήση της ινσουλίνης για την συμπτωματική θεραπεία του διαβήτη. Η εξάπλωση σοβαρών μικροβιακών λοιμώξεων του αναπνευστικού (πνευμονία, φυματίωση κ.ά.) με χιλιάδες θύματα ώθησε

τους συνθετικούς οργανικούς χημικούς στην παρασκευή πολλών ενώσεων με την ελπίδα ότι κάποια φάρμακα θα αποβούν «θαυματουργά» όπως η σαλβαρσάνη. Παράλληλα, η παραγωγή χρωστικών για την διάγνωση των μικροβίων αλλά και τις ανάγκες της χρωματογραφίας των βαφών, αύξησε τον αριθμό των νέων συνθετικών ουσιών και οδήγησε αναπάντεχα στην παρατήρηση του Γερμανού G. Domagk ότι ένα από τα αζωχρώματα-το προντοζίλ-αποτελεί ισχυρό βακτηριοκτόνο φάρμακο. Αυτές οι διαπιστώσεις άνοιξαν τον δρόμο στην ανάπτυξη των σουλφοναμιδών που δρουν ως αντιμεταβολίτες μικροβίων. Η σπουδαιότερη όμως ανακάλυψη της δεκαετίας 1920-1930 είναι η ανακάλυψη της πενικιλίνης από τον Alexander Fleming (1929) σε μύκητες (*Penicillium notatum*) ως ισχυρή αντιμικροβιακή ουσία επί των σταφυλοκόκκων (*St. Aureus*). Στις σημαντικές ανακαλύψεις της περιόδου αυτής ανήκουν επίσης η απομόνωση των βιταμινών A, D και K, της τεστοστερόνης και η χρήση των ραδιοϊσοτόπων για ραδιοϊχνοθέτηση στην έρευνα αλλά και ως ραδιοφάρμακα για θεραπευτικούς σκοπούς (π.χ. θεραπεία του καρκίνου).

Η ραγδαία εξέλιξη που ακολούθησε στην Μικροβιολογία, Φυσιολογία, Μικροσκοπία και ιδιαίτερα Οργανική Συνθετική Χημεία προετοίμασε το γόνιμο έδαφος για νέες ανακαλύψεις στην δεκαετία του 1940-1950. Λίγο πριν το τέλος του 1939, ο Rene Dubos απομόνωσε την τυροτριχίνη, ένα αντιβιοτικό από μικρόβια του εδάφους που δρα καταστρεπτικά επί gram(+) μικροοργανισμών, ωθώντας έτσι την έρευνα για ανακάλυψη νέων φαρμάκων από μικροοργανισμούς εδάφους. Στο πλαίσιο αυτό βρήκαν πρόσφορο έδαφος οι παρατηρήσεις του A. Fleming και άλλων Γάλλων ερευνητών αφού οδήγησαν τους H.W. Florey και E.B. Chain του Πανεπιστημίου της Οξφόρδης να απομονώσουν την πενικιλίνη στις αρχές του 1940. Η τεράστια ανάγκη να αντιμετωπισθούν οι τραυματίες του Β' Παγκοσμίου Πολέμου ανάγκασε τους Αμερικανούς να προωθήσουν μαζική παραγωγή της πενικιλίνης μέσω της φαρμακευτικής Βιομηχανίας που χρησιμοποιήθηκε με επιτυχία σε ασθενείς με σύφιλη, γονόρροια και πλήθος μικροβιακών λοιμώξεων το 1944. Αναμφισβήτητα, η ανακάλυψη της πενικιλ-

λίνης άνοιξε τον δρόμο στην ανάπτυξη εκατοντάδων αντιβιοτικών και τον έλεγχο των λοιμώξεων. Συγκεκριμένα, ακολούθησε η απομόνωση της ακτινομυκίνης (1944), των αμινογλυκοζιδίων με κύριο εκπρόσωπο την στρεπτομυκίνη από τους Waksman, Schatz και Bugie (1948) καθώς και πολλά άλλα αντιβιοτικά, (χλωροτετρακυκλίνη, βακιτρακίνη, κεφαλοσπορίνη κ.ά.) όλα δευτερογενή προϊόντα μικροοργανισμών (μυκήτων).

Δυστυχώς, όμως η ανακάλυψη των αντιβιοτικών δεν κατάφερε να αναχαιτίσει την ελονοσία. Επειδή η κινίνη ως φυσικό προϊόν δεν επαρκούσε για να αντιμετωπισθεί το πρόβλημα στις ΗΠΑ άρχισε η συνθετική παραγωγή της κινίνης από τους D.E. Doering και R.B. Woodward. Κινίνη και χλωροκίνη (που παρασκεύασε η εταιρία Bayer) έδωσαν μια ανάσα στην αναχαιτίση της ελονοσίας. Ο συστηματικός ψεκασμός περιοχών με έλη στις οποίες ενδημούσε ο κώνωπας ο ανωφελής με DDT την περίοδο αυτή συνέβαλε στον έλεγχο της ελονοσίας.

Παράλληλα με τις ανακαλύψεις που διαδραματίστηκαν στην Φαρμακολογία, συνέβηκαν σημαντικότερες παρατηρήσεις στην Βιολογία, Μικροβιολογία και γενικά Βιοϊατρικές Επιστήμες που μελλοντικά επηρέασαν την εξέλιξη της θεραπευτικής. Το 1944 για πρώτη φορά ο Oswald Avery με τους συνεργάτες του C. MacLeod και M. McCarty στην Ν. Υόρκη έδειξαν ότι το DNA αποτελεί το γενετικό υλικό των μικροβίων θέτοντας τις βάσεις για μια από τις δύο συνταρακτικότερες ανακαλύψεις αυτού του αιώνα. Η ανακάλυψη του DNA άνοιξε τον δρόμο στην ανάπτυξη της Γενετικής, της Μοριακής Βιολογίας, της Βιοχημείας των νουκλεϊκών οξέων, την Βιοτεχνολογία του ανασυνδυασμένου DNA (rDNA) και άλλες συναφείς επιστήμες. Στην δεκαετία αυτή διευκρινίσθηκε η δομή και οι βιολογικές δράσεις της κορτιζόνης, ανακαλύφθηκε η δικουμαρόλη ως ισχυρό αντιπηκτικό, άρχισε η ανάπτυξη αντικαρκινικών φαρμάκων (της μεθοτρεξάτης και των αντιμεταβολικών της πουρίνης), αναγνωρίστηκε η σημασία των μεταλλάξεων ως κύρια αιτία εμφάνισης φαινοτυπικών μεταβολών και εδραιώθηκε η θεωρία ότι ένα γονίδιο αντιστοιχεί πιθανά σε ένα ένζυμο. Την περίοδο αυτή κατέστη δυνατή η ανάπτυξη του ιού της πολιομυελί-

τιδας σε καλλιέργειες ανθρώπινων κυττάρων γεγονός που επιτάχυνε την ανάπτυξη του εμβολίου Polio. Σημαντική εξέλιξη το διάστημα αυτό αποτέλεσε η έναρξη του βιολογικού και χημικού πολέμου (1940) με χρήση μολυσματικών μικροοργανισμών, ιών ή προϊόντων (τοξινών) και χημικά ασφύξιογόνα αέρια, για την εξόντωση του εχθρού. Ο ψεκασμός με τον λοιμογόνο παράγοντα της βουβωνικής πανώλης από τους Γιαπωνέζους και η χρήση του αζωθούπερίτη στον Β΄ Παγκόσμιο Πόλεμο αποτελούν χαρακτηριστικά παραδείγματα που δυστυχώς οδήγησαν μέχρι πρόσφατα στον βάκιλλο του άνθρακα και τα αέρια τύπου Sarin στα χέρια τρομοκρατών. Η μυελοκατασταλτική δράση των παραγώγων του αζωθούπερίτη σε Αμερικανούς στρατιώτες του Β΄ Παγκοσμίου Πολέμου ώθησε τους A. Gilman και F. Philips στην ανάπτυξη των αλκυλωτικών (μουστάρες του αζώτου) ως φάρμακα έναντι του καρκίνου. Εκτός όμως από τις ανακαλύψεις που περιγράφηκαν, σημαντική πρόοδος παρατηρήθηκε και στον τομέα της ασφάλειας πειραμάτων κλινικής δοκιμασίας φαρμάκων με ασθενείς. Τα πειράματα των Ναζιστών επί των Εβραίων και συμμάχων κρατουμένων στα στρατόπεδα συγκέντρωσης επέβαλε την καθιέρωση του «κώδικα της Νυρεμβέργης» που απαγόρευσε τα ανεξέλεγκτα πειράματα επί ανθρώπων υποχρεώνοντας αυτούς που συμμετέχουν σε κλινικές μελέτες δοκιμασίας φαρμάκων ή άλλους ιατρικούς πειραματισμούς να συνενούν, να συμμετέχουν εθελοντικά και να γνωρίζουν τις πιθανές επιπτώσεις του πειράματος στην υγεία. Οι μελέτες αυτές, επεβλήθη, να γίνονται από ειδικούς, να προστατεύεται η ανθρώπινη αξιοπρέπεια και να αποφεύγονται τυχόν επιβλαβείς συνέπειες επί της σωματικής και ψυχικής υγείας τους.

Ε. Η μεταπολεμική ανάπτυξη της Σύγχρονης Φαρμακολογίας υπό το πρίσμα της εξέλιξης των συναφών επιστημών και κοινωνικών μεταπτώσεων

Το τέλος του Β΄ Παγκοσμίου Πολέμου διαδέχθηκε η έναρξη του ψυχρού πολέμου ανάμεσα στις ΗΠΑ και την άλλοτε Σοβιετική Ένωση. Η περίοδος αυτή χαρακτηρίστηκε από τον ανταγωνισμό των εξοπλισμών, την ανάπτυξη των πυρηνικών όπλων, την οικονομική ανόρθωση της κατεστραμ-

μένης Ευρώπης και τον καταναλωτισμό στις ΗΠΑ. Στα πλαίσια αυτά ενισχύθηκε και χρηματοδοτήθηκε η έρευνα για την ανάπτυξη κοινωνικών αγαθών, διευρύνθηκε η Οργανική Συνθετική Χημεία και εδραιώθηκε η Μοριακή Βιολογία και Γενετική με την ανακάλυψη της δομής της διπλής έλικας του DNA από τους J. Watson, F. Crick και M. Wilkins (1953). Διαχωρίστηκαν επίσης τα φάρμακα σε συνταγογραφούμενα και μη συνταγογραφούμενα (ΜΗ.ΣΥ.ΦΑ) και αναπτύχθηκαν οι ιστοκαλιέργειες των ανθρώπινων κυττάρων και η πεπτιδοχημεία. Το αντισυλληπτικό “χάπι” αποτέλεσε μέσο του ελέγχου των γεννήσεων αυτή τη περίοδο. Σε μεγάλο βαθμό βελτιώθηκαν η χρωματογραφία, η ηλεκτροφόρηση, η φασματοσκοπία μάζας και αναπτύχθηκε το εμβόλιο έναντι της πολιομυελίτιδας από τον J. Salk. Την περίοδο αυτή συνεχίστηκε η ανακάλυψη τριών νέων αντιβιοτικών (ερυθρομυκίνη, νοβοβιοκίνη, καναμυκίνη) και της ιντερφερόνης και ενισχύθηκε η βιοϊατρική-βιοχημική έρευνα επί των ενζύμων. Στα μέσα της δεκαετίας του 1950 εισήχθησαν οι ημιαγωγοί (transistors) και λίγο αργότερα τα τυπωμένα κυκλώματα που εδραίωναν την ανάπτυξη των ηλεκτρονικών υπολογιστών. Παράλληλα, αναπτύχθηκαν οι ραδιοανοσοβιολογικές μέθοδοι ποσοτικού προσδιορισμού φαρμάκων και βιολογικών ουσιών από την R. S. Yalow και τον A. Benson και ταυτοποιήθηκε το **γ-αμινο-βουτυρικό οξύ (GABA)** ως νευροδιαβιβαστής στο κεντρικό νευρικό σύστημα (ΚΝΣ).

Τις σημαντικές αυτές ανακαλύψεις ακολούθησε η ανακάλυψη του **ακετυλο-συνενζύμου Α, του νευροτροφικού παράγοντα των νευρώνων NGF** και της **σωματοτρόπου αυξητικής ορμόνης**. Στις αρχές της δεκαετίας άρχισαν και τα πρώτα πειράματα κλωνοποίησης σωματικών κυττάρων που υπήρξαν επιτυχή μόνο στα αμφίβια το 1958 από τον John Gurdon (Cambridge, U.K.) και έφθασαν πρόσφατα στην κλωνοποίηση της “Ντόλυ” (προβάτου) στα ανώτερα θηλαστικά (1997). Την περίοδο αυτή (1957) αναγνωρίστηκε για πρώτη φορά από τον V. Ingram (MIT, USA) ότι μια απλή σημειακή μετάλλαξη στο γενετικό υλικό οδηγεί στην αντικατάσταση ενός αμινοξέος στην αιμοσφαιρίνη που χαρακτηρίζει την δρεπανοκυτταρική αναμία. Η παρατήρηση αυτή συνέβαλλε αργότερα στην κατανόηση των γενετικών νόσων.

Σημαντικότερη ανακάλυψη αυτής δεκαετίας αποτελεί η απομόνωση της **κορτιζόνης**, του πλέον ισχυρού αντιφλεγμονώδους και ανοσοκατασταλτικού φαρμάκου, καθώς και ο συνδυασμός αντιφυματικής θεραπείας (**π-αμινοσαλικυλικό οξύ (PAS)-ισονιαζίδη-στρεπτομυκίνη**). Παράλληλα, αναπτύχθηκαν τα **θειαζιδικά διουρητικά**, η **αλοθάνη** ως γενικό αναισθητικό και η **χλωροπρομαζίνη** ως ισχυρό ηρεμιστικό. Δεν είναι υπερβολή να υπογραμμίσω ότι η δεκαετία του 1950 βρίθει από πολλαπλές ανακαλύψεις που εδραίωναν τις βιοϊατρικές επιστήμες και επηρέασαν σε μεγάλο βαθμό την ανάπτυξη της Σύγχρονης Φαρμακολογίας. Στην περίοδο αυτή απομονώθηκαν και καλλιεργήθηκαν τα καρκινικά κύτταρα HeLa που για πολλά χρόνια απετέλεσαν ενδιαφέρον σύστημα αντικαρκινικής έρευνας. Επιπλέον, απομονώθηκαν η RNA πολυμεράση (S. Ochoa, 1953) και η DNA πολυμεράση (A. Kornberg, 1953) και διατυπώθηκε το **κεντρικό δόγμα της Βιολογίας** από τον F. Crick (DNA → RNA → πρωτεΐνη). Οι εξελίξεις αυτές επηρέασαν βαθιά την Βιοχημεία των πρωτεϊνών και την ανάπτυξη μεθόδων ταυτοποίησης της πρωτοταγούς δομής τους από τους F. Sanger και P. V. Edman. Η διευκρίνιση διαμόρφωσης της δομής του μορίου της αιμοσφαιρίνης με X-Ray κρυσταλλογραφία από τους Max Perutz και John Kendrew στο Cambridge της Μ. Βρετανίας (1953) αποτελεί από τα λαμπρότερα επιτεύγματα της Βιοχημείας αφού συνέβαλλε στην κατανόηση της διαμόρφωσης των πρωτεϊνών που παίζουν ρόλο μεταφορέων (π.χ. O₂, ιόντων, φαρμάκων, αμινοξέων κ.α.). Οι μελέτες αυτές έθεσαν το γόνιμο έδαφος για την κατανόηση των αντιδράσεων φαρμάκων και μακρομορίων που απαιτούν γνώση Βιοχημείας και Δομικής Βιολογίας των πρωτεϊνών.

Με το κλείσιμο της δεκαετίας του 1950 άνοιξε μια από τις πλέον εκρηκτικές περιόδους της κοινωνικής μετεξέλιξης και ατομικής απελευθέρωσης που συνδέθηκε με τον χώρο της **Κοινωνικής Φαρμακολογίας**. Χαρακτηριστικά της δεκαετίας του '60 υπήρξαν τα διάφορα ριζοσπαστικά κοινωνικά ρεύματα (π.χ. οι “χίπις”, η εμφάνιση του “rock and roll”, οι Beatles, το κίνημα του Μάη 1968), η ροπή στην υπερκατανάλωση φαρμάκων (αγχολυτικών, ευφοριακών, αντισυλλη-

πικίων, ηρεμιστικών) αλλά και η κατάχρηση και εξάρτηση σε παράνομες ουσίες (drug addiction and abuse) (μαριχουάνα, παραισθησιογόνα, οπιούχα, ψυχοδιεγερτικά). Στην περίοδο αυτή εισήχθησαν οι **βενζοδιαζεπίνες**, αρκετά αντιυπερτασικά καθώς και αντιψυχωσικά φάρμακα. Παρατηρήθηκαν σημαντικές εξελίξεις στην παρασκευή, ανάλυση και έλεγχο ποιότητας των φαρμάκων με την περαιτέρω βελτίωση χρωματογραφικών και φασμαφωτομετρικών μεθόδων GC, GC/MS, TLC, NMR, IR, UV κ.α. Η σεξουαλική απελευθέρωση αυτή την περίοδο δημιούργησε νέα πρότυπα συμπεριφοράς, ενίσχυσε την κατάχρηση των απαγορευμένων (παράνομων) φαρμακευτικών ουσιών σε κέντρα διασκέδασης της νεολαίας (μουσικά φεστιβάλ, μπαρ κ.α.) και τροφοδότησε έντονα το κίνημα του “φεμινισμού” και την αντιπολεμική αντίδραση έναντι του Βιετναμικού Πολέμου. Αυτές οι κοινωνικές μεταβολές ανέδειξαν και την έκταση του σοβαρού προβλήματος της “**σωματικής και ψυχικής εξάρτησης**” στα φάρμακα, ένα πολυσχιδές κοινωνικό πρόβλημα με χιλιάδες θύματα νέους και κοινωνικές επιπτώσεις που δυστυχώς, συνεχίζονται με το γνωστό “**κοινωνικό πρόβλημα των ναρκωτικών**”. Το LSD θεωρήθηκε το πλέον επικίνδυνο παραισθησιογόνο της δεκαετίας του 1960.

Το 1961 υπογράφηκε η Διεθνής συνθήκη για τη δημιουργία κέντρων αποτοξίνωσης εξαρτημένων ατόμων. Σιγά-σιγά θεσμοθετήθηκαν νομοθετικές ρυθμίσεις για τη χρήση “ναρκωτικών ουσιών” και δημιουργήθηκαν οι πρώτες θεραπευτικές κοινότητες απεξάρτησης. Τα “**εξαρτησιογόνα**” αποτέλεσαν πλέον “μόδα και μέσο διασκέδασης” στον φαντασμαγορικό κόσμο του κινηματογράφου και των αστέρων της ζοφερής αυτής περιόδου. Δυστυχώς, στη δεκαετία αυτή συνέβη η τραγική ιστορία της **θαλιδομίδης**, [ενός Ευρωπαϊκού ήπιου ηρεμιστικού-αντιεμετικού φαρμάκου] που η χορήγηση της σε εγκυμονούσες μητέρες οδήγησε στην “**φωκομελία**” (ατροφία πάνω άκρων) χιλιάδων νεογέννητων, σηματοδοτώντας έτσι την γένεση της Τοξικολογίας των εμβρυοτοξικών και τερατογόνων φαρμάκων. Το γεγονός αυτό έγινε και αφορμή για τον υποχρεωτικό, πλήρη τοξικολογικό έλεγχο των φαρμάκων πριν την έγκρισή τους από τις αρμόδιες υπηρεσίες (π.χ. FDA). Αυτή η ανασφάλεια για φάρ-

μακα, επεκτάθηκε σε χρωστικές καθώς και σε προσθετικά ποτών και τροφίμων που φθάνει ως την σημερινή “**διατροφική τρομοκρατία**”.

Στα πλαίσια της εξασφάλισης των ανθρώπινων δικαιωμάτων και της αποτελεσματικότητας και ασφάλειας των φαρμάκων, σημαντικότερη εξέλιξη αποτέλεσε η διακήρυξη της συνθήκης του Ελσίνκι (1964) που καθόρισε τις συνθήκες για την κλινική έρευνα και δοκιμασία φαρμάκων σε άτομα που συμμετέχουν και οφείλουν να προστατεύονται γνωρίζοντας τις πιθανές επιπτώσεις στην υγεία τους. Την ίδια χρονιά αναπτύχθηκε η τεχνολογία της στάγδην ενδοφλέβιας χορήγησης φυσιολογικού ορού, γλυκόζης διατροφικής σημασίας καθώς και φαρμάκων διαλυτών στον ορό που συνέβαλε τα μέγιστα στην θεραπεία ανήμπορων ή σε κωματώδη κατάσταση ασθενών.

Στα τέλη της δεκαετίας του 1960, αναπτύχθηκαν οι μέθοδοι κλασμάτωσης των κυττάρων, ο διαχωρισμός των παραγόντων του αίματος, επιτεύχθηκε η πλάσμαφαίρεση και ενισχύθηκε η βιομηχανία παραγόντων του αίματος, ορών, αντισωμάτων, αντιπηκτικών παραγόντων κ.α. Το αίμα ως πολύτιμο υλικό και εμπορεύσιμο αγαθό για μεταγγίσεις απέκτησε ιδιαίτερη σημασία. Η αθρόα προσέγγιση αιμοδοτών διαφόρου προέλευσης (μετανάστες, εξαρτημένα άτομα, άτομα επιμολυσμένα με ιούς κ.α.) σε συνδυασμό με την εξασφάλιση της ποιότητας και την αποφυγή κινδύνου επιμόλυνσης μεταδοτικών νόσων μέσω του αίματος, επέβαλε αυστηρούς ελέγχους ποιότητας που εντάθηκαν τα τελευταία χρόνια εν όψει της ηπατίτιδας B, C και της νόσου AIDS. Η ανάπτυξη της υγρής χρωματογραφίας υψηλής απόδοσης (HPLC) ως μέσον ελέγχου ποιότητας φαρμάκων και βιολογικών προϊόντων υπήρξε σημαντική εξέλιξη αυτής της δεκαετίας. Τη δεκαετία αυτή ανακαλύφθηκαν υποδοχείς των φαρμάκων που εντοπίστηκαν επί της κυτταρικής μεμβράνης. Το 1966 αναπτύχθηκε και εφαρμόστηκε η μέθοδος αξιολόγησης της αντιμικροβιακής δράσης φαρμάκων με μικρούς χάρτινους δίσκους εμποτισμένους με αντιβιοτικά (disc diffusion assay) γεγονός που επέτρεψε τον αξιόπιστο έλεγχο δραστηριότητας χιλιάδων φαρμακευτικών ουσιών καθώς και την ανίχνευση ανθεκτικών στελεχών μικροβίων καθιερώνοντας το “**αντιβιογράμμα**” ως μέσον για την επιλογή του κατάλληλου χημειοθερα-

πεντυκού σχήματος στις ανθεκτικές μικροβιακές λοιμώξεις.

Η αποδοχή της δίκλωνης δομής του DNA έδωσε το έναυσμα για νεότερες ανακαλύψεις, ορισμένες από τις οποίες υπήρξαν καθοριστικές για το μέλλον της Βιολογίας και την ανάπτυξη νέων φαρμάκων (βιοτεχνολογικών). Στις αρχές της δεκαετίας του 1960 οι F. Jacob και J. Monod (Institut Pasteur, Paris) πρότειναν την θεωρία του **οπερονίου στον έλεγχο της γονιδιακής ρύθμισης** ανοίγοντας έτσι τον δρόμο στην ανάπτυξη “μοντέλων” γονιδιακής ρύθμισης σε αρκετά βιολογικά συστήματα. Την ίδια περίοδο οι M. Nirenberg και H. Matthaei υλοποίησαν την πρωτεϊνοσύνθεση *in vitro* και διευκρίνισαν τον **γενετικό κώδικα** (αντιστοιχία τριάδας βάσεων και αμινοξέων). Τέλος, την περίοδο αυτή αναδύθηκε το σοβαρό πρόβλημα της αντίστασης (αντοχής) στα αντιβιοτικά παρά την επανάσταση που επέφεραν τα φάρμακα αυτά στον έλεγχο των μικροβιακών λοιμώξεων.

Η δεκαετία του 1970 που ακολούθησε έφερε μαζί της επίσης σημαντικές ανακαλύψεις που εμπλούτισαν ακόμη περισσότερο την Φαρμακολογία. Η απόφαση των ΗΠΑ να χρηματοδοτήσουν με τεράστια κονδύλια την βασική έρευνα έναντι του καρκίνου διακηρύσσοντας “**τον πόλεμο κατά του καρκίνου ως προτεραιότητα**” ενίσχυσε την έρευνα και την ανάπτυξη νέων φαρμάκων και πιο αποτελεσματικών θεραπευτικών σχημάτων (πρωτόκολλα συνδυασμένης χημειοθεραπείας). Οι ανακαλύψεις της **κυκλοσπορίνης**, της **ριφαμπικίνης** και της **σιμετιδίνης** συνέβαλλαν ουσιαστικά στην εξέλιξη της θεραπευτικής. Η ανακάλυψη των περιοριστικών νουκλεολυτικών ενζύμων (ή DNAασών περιορισμού) επέτρεψε την παρασκευή ανασυνδυασμένων μορίων DNA (rDNA) από τον P. Berg και την κλωνοποίησή τους σε πλασμίδια από τους H. Boyer και S. Cohen θέτοντας τις βάσεις της Γενετικής Μηχανικής (Βιοτεχνολογίας του ανασυνδυασμένου DNA) Η εξέλιξη αυτή επέφερε ουσιαστική επανάσταση στην Βιολογία και την παραγωγή νέων φαρμακευτικών πρωτεϊνών (**βιοσυνθετική ινσουλίνη, αυξητική ορμόνη, ερυθροποιητίνη κ.α.**) δημιουργώντας μια νέα φαρμακοβιομηχανική δραστηριότητα που συνεχώς διευρύνεται. Η ανακάλυψη του ενζύμου **ανάστροφη μεταγραφά-**

ση ή τρανσκριπτάση από τους D. Baltimore και H. Temin αποτελεί ιδιαίτερο σταθμό στις βιοϊατρικές επιστήμες αφού συνέβαλε στην κατανόηση του κύκλου αναπαραγωγής των ρετροϊών, και βοήθησε αργότερα στην αντιμετώπιση της νόσου του AIDS.

Στην δεκαετία του 1970 η θεραπεία του καρκίνου έγινε πολυσχιδής (χειρουργική με χημειοθεραπεία ή ραδιοακτινοβολία) και τα νέα χημειοθεραπευτικά πρωτόκολλα συνέβαλλαν στην θεραπεία ορισμένων νεοπλασμάτων (π.χ. χοριοκαρκίνωμα, όγκος των όρχεων κ.α.). Παράλληλα, με τις εξελίξεις στον χώρο της χημειοθεραπείας του καρκίνου, σημαντικά επιτεύγματα παρατηρήθηκαν στην Βιοχημεία-Μοριακή Βιολογία και Βιοτεχνολογία. Αυτά περιλαμβάνουν: (α) Την ανάπτυξη **μεθόδων αλληλούχισης των βάσεων του DNA** από ανεξάρτητες ομάδες καθώς και την παραγωγή της βιοσυνθετικής ινσουλίνης και άλλων πρωτεϊνών. (β) Την ανάπτυξη των προσωπικών ηλεκτρονικών υπολογιστών (PC) από τις εταιρείες IBM και Apple και (γ) την **τεχνολογία των υβριδωμάτων** (από τους C. Milstein, G. Kohler και N. Jerne) για την παραγωγή μονοκλωνικών αντισωμάτων και ανοσοδιαγνωστικών υψηλής εξειδίκευσης και (δ) Την **μέθοδο Southern** (ανάλυση τμημάτων DNA ή γονιδίων με μοριακό υβριδισμό), που δίκαια θεωρείται πρόδρομος της **τεχνολογίας DNA chip**.

Την περίοδο της δεκαετίας 1970-1980 διευκρινίστηκαν οι **μηχανισμοί της χημικής καρκινογένεσης** και διαπιστώθηκε η καρκινογόνος δράση της ασβέστου, των συνθετικών οιστρογόνων καθώς και των ρυπογόνων ενώσεων του περιβάλλοντος (π.χ. πολυκυκλικοί αρωματικοί υδρογονάνθρακες). Το 1977 ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (WHO) δημοσιοποίησε την λίστα των “**208 βασικών φαρμάκων**” που μπορούν να θεραπεύουν σχεδόν όλες τις θεραπεύσιμες ασθένειες βοηθώντας έτσι αρκετές χώρες να εφαρμόσουν θεραπευτικά προγράμματα δημόσιας υγείας.

Στις αρχές της δεκαετίας του 1980 ξέσπασε το σύνδρομο της ανοσολογικής ανεπάρκειας (**γνωστό ως σύνδρομο AIDS**) σε ομάδες υψηλού κινδύνου στην Ν. Υόρκη και εξαπλώθηκε σε ολόκληρο τον κόσμο με χιλιάδες θύματα. Το 1994 οι Robert Gallo (στις ΗΠΑ) και Luc Montagnier (Γαλλία) απομόνωσαν τον ρετροϊό του AIDS δι-

νοντας νέα διάσταση στην έρευνα του HIV (ιών ανοσολογικής ανεπάρκειας ανθρώπου) ενισχύοντας παράλληλα την έρευνα στην Ανοσοβιολογία που ήδη είχε ενταθεί μετά τις ανακαλύψεις του κύριου συστήματος αντιγόνων ιστοσυμβατότητας (HLA) από τους Benaceraff, Snell, Dausset και των μηχανισμών παραγωγής αντισωμάτων μέσω γενετικού ανασυνδυασμού των γονιδίων των ανοσοσφαιρίνων από τον Tonegawa. Το 1987 εγκρίθηκε και χρησιμοποιήθηκε η **AZT (αζιδοθυμιδίνη)** ως το πρώτο αντιρετροϊκό φάρμακο στη νόσο του AIDS. Την περίοδο αυτή, εισήλθαν στην αγορά ηλεκτρονικοί υπολογιστές με **προγράμματα γραφικής παράστασης τρισδιάστατης δομής (3D) φαρμακομορίων** δίνοντας ιδιαίτερη ώθηση στον σχεδιασμό νέων φαρμάκων που δυστυχώς δεν απέδωσε τα αναμενόμενα. Ιδιαίτερο χαρακτηριστικό της περιόδου αυτής είναι η ανάπτυξη εκατοντάδων εταιρειών Βιοτεχνολογίας που αποσκοπούσαν στην ανάπτυξη καινοτομικών φαρμακευτικών προϊόντων σε συνεργασία με μεγάλες φαρμακοβιομηχανίες. Την περίοδο αυτή έγινε επίσης κατανοητό ότι οι διατροφικοί περιβαλλοντικοί παράγοντες και γενικά ο τρόπος ζωής επηρεάζουν την εμφάνιση ορισμένων ασθενειών (π.χ. καρδιοπάθειες) γεγονός που επέβαλε αλλαγή στον τρόπο ζωής και φυσικής άσκησης. Η ευρεία χρήση των προφυλακτικών για την αποφυγή της επιμόλυνσης από την νόσο του AIDS και η αλλαγή της σεξουαλικής συμπεριφοράς αποτελούν επίσης χαρακτηριστικά της δεκαετίας του 1980.

Η ανάπτυξη της **τεχνολογίας PCR** (της αλυσιδωτής αντίδρασης της πολυμεράσης) το 1985 από τον Kary Mullis (1993) προκάλεσε επανάσταση στην Μοριακή Βιολογία του Γονιδίου και την Βιοτεχνολογία. Σε συνδυασμό με την αυτόματη αλληλούχιση των γονιδίων, η PCR οδήγησε ταχύτατα στην χαρτογράφηση των γονιδιωμάτων πολλών οργανισμών και την **ανάπτυξη της Γενομικής (ή Γονιδιοματικής)**. Στο διάστημα της δεκαετίας αυτής ανακαλύφθηκε πλήθος υποδοχέων φαρμάκων και νευροδιαβιβαστών και άρχισε η χαρτογράφηση των αντίστοιχων γονιδίων τους.

Η τελευταία δεκαετία του αιώνα που πέρασε (20^{ος} αιώνας) σηματοδοτήθηκε από σημαντικές εξελίξεις που περιλαμβάνουν την ανάπτυξη της **Γονιδιακής Θεραπείας**, την βελτίωση των συστη-

μάτων κλωνοποίησης γονιδίων και παραγωγής βιοφαρμακευτικών πρωτεϊνών και ενζύμων, την **χαρτογράφηση γονιδιωμάτων**, την **τεχνολογία κλωνοποίησης σωματικών ενήλικων κυττάρων**, με την μέθοδο του εκπυρηνισμένου ωαρίου τύπου “Doly”, την **εφαρμογή της τεχνολογίας DNA chip (1994)**, την χρήση ανθρωπινων ιστών για περισσότερες μεταμοσχεύσεις και την Φαρμακογονιδιοματική για την εξατομίκευση της θεραπείας. Τα πεπτιδομιμητικά φάρμακα και οι ανασυνδυαστικές βιβλιοθήκες (Combinatorial Libraries) αποτελούν σημαντικές εξελίξεις αυτής της περιόδου.

Ο αυτοματισμός και γενικότερα η ρομποτική των συστημάτων μαζικής αξιολόγησης δραστηριότητας χιλιάδων φαρμακευτικών ενώσεων σήμερα επιταχύνουν την ανάπτυξη των φαρμάκων. Μόρια ολιγονουκλεοτιδίων επισήμασμένα με φθορίζουσες ουσίες βρήκαν γρήγορα εφαρμογή στην ποσοτική μελέτη της έκφρασης γονιδίων σε ιστούς, γεγονός που επιτρέπει την αξιολόγηση της δράσης φαρμάκων επί της λειτουργίας χιλιάδων γονιδίων με μικροδιατάξεις (cDNA microarrays) (**Φαρμακογονιδιοματική ανάλυση**). Παράλληλα με τις εξελίξεις αυτές εδραιώθηκε η **Γενομική (Genomics)** και η **Πρωτεομική (Proteomics)**, δύο νέοι κλάδοι της Μοριακής Βιολογίας και Γενετικής που επιτρέπουν την δομική και λειτουργική μελέτη των γονιδίων και των προϊόντων τους (πρωτεΐνες) σε διάφορους οργανισμούς. Η χαρτογράφηση των γονιδιωμάτων του αιμόφιλου της ινφλουέντζας (από τον G. Venter 1995), του σακχαρομύκητα και άλλων οργανισμών οδήγησε σε τεράστιο όγκο γενετικών δεδομένων για επεξεργασία και έδωσε γόνιμο έδαφος στην ανάπτυξη της **Βιοπληροφορικής**. Στο τέλος του 20^{ου} αιώνα εισήλθε στην αγορά πλήθος βιοφαρμακευτικών πρωτεϊνών, ενζύμων, αναπτυξιακών παραγόντων, ορών, μονοκλωνικών αντισωμάτων και ανοσοδιαγνωστικών μέσων. Η ανάπτυξη της τεχνολογίας της **αναπαραγωγικής κλωνοποίησης** ανώτερων θηλαστικών το 1997 από τον Ian Wilmut και της **θεραπευτικής κλωνοποίησης** για την παραγωγή ιστοσυμβατών κυττάρων, ιστών και πιθανά οργάνων, άνοιξε μια νέα σελίδα στις Βιοϊατρικές Επιστήμες που υπόσχεται πολλά στην θεραπευτική. Στο διάστημα αυτό παρήχθησαν πολλές ανασυνδυασμένες πρωτεΐνες από διαγο-

νιδιακά ζώα (αιγοπρόβατα κ.α.) που χρησιμοποιήθηκαν ως αντιγόνα για εμβόλια, διαγνωστικά καθώς και θεραπευτικά μέσα. Τέλος, αναπτύχθηκαν μωσχεύματα για θεραπεία εγκαυμάτων δέρματος, εφαρμόστηκε η αυτόλογη μεταμόσχευση μυελού των οστών, και επιχειρήθηκε η μεταμόσχευση “ανθρωποποιημένων ζωϊκών ιστών”. Τα τελευταία χρόνια αναπτύχθηκαν και τα DNA εμβόλια (**DNA vaccines**) που όμως δεν απέδωσαν τα αναμενόμενα.

Η ανάγκη μεγαλύτερης χρηματοδότησης ερευνητικών προγραμμάτων για ανάπτυξη φαρμάκων και το υψηλό κόστος παραγωγής οδήγησαν σταδιακά στη συγχώνευση μεγάλων φαρμακοβιομηχανιών. Η **χρήση του διαδικτύου (Internet)** ως μέσο επικοινωνίας αλλά και προώθησης φαρμακευτικών προϊόντων μέσω ηλεκτρονικού εμπορίου θεωρείται από τους σημαντικότερους σταθμούς της περασμένης δεκαετίας. Η εμφάνιση του **φαρμάκου “Viagra”** για την αντιμετώπιση της ανδρικής σεξουαλικής ανικανότητας λόγω στυτικής δυσλειτουργίας σηματοδότησε το τέλος αυτής της δεκαετίας.

Οι εξελίξεις που διαδραματίστηκαν στην θεραπευτική από τα τέλη του 19^{ου} αιώνα, οδήγησαν σε σημαντική αύξηση του μέσου όρου ζωής (από 47 σε 73) και βελτίωσαν την υγεία των ανθρώπων περιορίζοντας την παιδική θνησιμότητα. Κατά την περίοδο αυτή η φαρμακευτική δραστηριότητα μετατοπίστηκε σταδιακά από το φυσικό βασίλειο (βότανα κ.α.), στα συνθετικά οργανικά φάρμακα και πολύ πρόσφατα στα βιολογικά-φαρμακευτικά προϊόντα (Φυσικό Βασίλειο → Συνθετικά Φάρμακα → Βιοτεχνολογικά Προϊόντα), παρόμοια σε δομή με τα φυσιολογικά μακρομόρια του ανθρώπινου οργανισμού (π.χ. αυξητικούς παράγοντες) που ρυθμίζουν ομοιοστατικά τις λειτουργίες των κυττάρων και ιστών. Μετά το τέλος της δεκαετίας 1990 αναπτύχθηκαν οι τεχνολογίες βλαστοκυττάρων (stem cells) με σκοπό την ανάπτυξη προϊόντων κυτταρικής θεραπείας για την αναγέννηση των ιστών (tissue regeneration) και την θεραπευτική εκφυλιστικών παθήσεων.

Δυστυχώς, για μια ακόμη φορά το τέλος του περασμένου αιώνα και η αυγή της τρίτης χιλιετίας και της “**παγκοσμιοποίησης**” βρίσκει την ανθρωπότητα εκ νέου διχασμένη με πολέμους και τρομοκρατία, μοιρασμένη σε πλούσιους και

φτωχούς λαούς, σε άτομα που μπορούν να θεραπεύονται και σε άλλους που η ανέχεια, η φτώχεια, η μιζέρια και η ανυπαρξία φαρμάκων αποτελούν σκληρή καθημερινότητα της κοινωνικής ανισότητας.

Μάλιστα δε, στις ανεπτυγμένες και πλούσιες χώρες, δεν έχουν εξασφαλισθεί μόνο φάρμακα για την αντιμετώπιση-θεραπεία αρκετών νόσων αλλά, έχει αυξηθεί υπέρμετρα η κατανάλωση φαρμάκων του “κοσμοπολίτικου τρόπου ζωής” (αγχολυτικά, φάρμακα για την αντιμετώπιση της ανδρικής σεξουαλικής ανικανότητας, εξαρτησιγόνα φάρμακα-καλλυντικά για την αισθητική του σώματος κ.α.). Παράλληλα, ένα μεγάλο τμήμα της νεολαίας παγκοσμίως έχει εγκλωβισθεί στον κόσμο των «ναρκωτικών-εξαρτησιογόνων ουσιών» με δυσάρεστες επιπτώσεις στο κοινωνικό σύνολο. Δυστυχώς, τα οικονομικά κίνητρα του λαθρεμπορίου, της διαφθοράς και το ξέπλυμα «μαύρου χρήματος» που διακινείται εντείνουν το κοινωνικό πρόβλημα των ναρκωτικών που αποτελεί ένα από τα σοβαρότερα προβλήματα της εποχής μας.

Αυτές οι δραματικές αλλαγές από τον κόσμο των βοτάνων και της λαϊκής θεραπευτικής μέχρι τα βιοτεχνολογικά φάρμακα και τα “σχεδιασμένα” φαρμακευτικά προϊόντα προηγμένης θεραπείας (γονιδιακής και θεραπείας με σωματικά κύτταρα αλλά και προϊόντα μηχανικής των ιστών), Advanced Therapy Medicinal Products, ATMPs δείχνουν έκδηλα την μεταμόρφωση και μετεξέλιξη της Φαρμακολογίας διαμέσου των αιώνων. Ασφαλώς οι νέες ανακαλύψεις στην Βιολογία, Γενετική και Χημεία στο μέλλον θα συνεχίσουν να μεταμορφώνουν τον κόσμο της Φαρμακολογίας στα πλαίσια της ιατροφαρμακευτικής περίθαλψης, διάγνωσης και θεραπείας.

Z. Κλάδοι της Φαρμακολογίας

Με τη διαμόρφωση των σύγχρονων βιολογικών αντιλήψεων η Φαρμακολογία βελτιώθηκε, διαπλατύνθηκε και εξειδικεύτηκε. Τα φάρμακα φυτικής ή ζωικής προέλευσης περιορίστηκαν σημαντικά και αντικαταστάθηκαν από νέα φάρμακα συνθετικής ή βιοσυνθετικής προέλευσης, περισσότερο εκλεκτικής δράσης και χαμηλότερης τοξικότητας. Παράλληλα αναπτύχθηκαν τα εμβόλια, οι οροί και άλλες μορφές θεραπείας και βελτιώ-

θηκαν οι μέθοδοι ελέγχου ποιότητας και βιολογικής δράσης των θεραπευτικών. Η πρόοδος που επιτελέστηκε στην Παθολογία, την Γενετική των νόσων καθώς και στη μελέτη των σχέσεων δομής-δράσης φαρμάκων σε ένζυμα ή υποδοχείς, βοήθησε στην κατανόηση των μηχανισμών δράσης νέων θεραπευτικών. Η Φαρμακολογία συνεχίζει να διευρύνεται σε τομείς που αλληλοσυμπληρώνονται από Χημικές (Χημεία φυσικών προϊόντων, Οργανική Χημεία, Φαρμακευτική Χημεία, Ανόργανη Χημεία, Αναλυτική Χημεία) και Βιοϊατρικές επιστήμες (Φυσιολογία, Ανατομική, Παθολογία, Κυτταροφυσιολογία, Κυτταρική Βιολογία, Μοριακή Βιολογία, Νευροβιολογία, Μικροβιολογία, Ιολογία, Ογκολογία, Αιματολογία, Τοξικολογία, Ενζυμολογία, Βιοχημεία, Ανοσοβιολογία, Ενδοκρινολογία, Γενετική Ανθρώπου, Βιοτεχνολογία κ.α.). Η συμβολή της Φαρμακευτικής Τεχνολογίας στην παρασκευή φαρμακευτικών προϊόντων βραδείας ή εκλεκτικής αποδέσμευσης φαρμάκων στους ιστούς και κύτταρα είναι σημαντική.

Στους κλάδους της Φαρμακολογίας που αναπτύχθηκαν διακρίνουμε την:

- α) **Βιοχημική ή Μοριακή Φαρμακολογία:** Διερευνά την βιοχημική ή μοριακή δράση των φαρμάκων σε βιολογικό υπόστρωμα, δηλ. τις αντιδράσεις των φαρμάκων με υποδοχείς, ένζυμα, νουκλεϊνικά οξέα και άλλα μόρια στόχους βιολογικού ενδιαφέροντος στους διάφορους οργανισμούς και ιδιαίτερα τον άνθρωπο.
- β) **Πειραματική Φαρμακολογία:** Εξετάζει τις δράσεις των φαρμάκων επί μεμονωμένων ιστών και οργάνων καθώς και πειραματόζωων.
- γ) **Χημειοθεραπεία:** Αποσκοπεί στην ανάπτυξη φαρμάκων-προϊόντων συνθετικής Χημείας που δρουν έναντι των μικροβίων, παρασίτων, ιών αλλά και έναντι του καρκίνου ως αντιμεταβολίτες και κυτταροστατικά φάρμακα.
- δ) **Φαρμακοδυναμική*:** Περιγράφει τους μηχανισμούς δράσης των φαρμάκων και εξετάζει τις επιθυμητές αλλά και τις ανεπιθύμητες ενέργειες (παρενέργειες) των φαρμάκων στα διάφορα συστήματα, π.χ. γαστρεντερικό, αιμοποιητικό, κυκλοφορικό και με ιδιαίτερη έμφαση στους τόπους δράσης.
- ε) **Νευροφαρμακολογία:** Εξετάζει τους μηχανισμούς δράσης και φαρμακολογικής ενέργειας φαρμάκων που δρουν επί του κεντρικού και αυτόνομου νευρικού συστήματος.
- ζ) **Κλινική Φαρμακολογία-Φαρμακοκινητική:** Στοχεύει στην κλινική δοκιμασία νέων φαρμάκων, στον προσδιορισμό των φαρμακοκινητικών παραμέτρων (απορρόφηση, κατανομή, μεταβολισμός και απέκκριση φαρμάκων), τον θεραπευτικό έλεγχο επιπέδου φαρμάκων σε βιολογικά υγρά του οργανισμού, τον καθορισμό δοσολογικών σχημάτων καθώς και την καταγραφή θεραπευτικών ιδιοτήτων και παρενεργειών.
- η) **Ανοσοφαρμακολογία:** Ασχολείται με τις αντιδράσεις υπερευαισθησίας σε φάρμακα και αλλεργιογόνα καθώς και φάρμακα που δρουν στο ανοσοποιητικό σύστημα (ανοσοκατασταλτικά, ανοσοενισχυτικά, ανοσοτροποποιητές κ.α.)
- θ) **Ψυχοφαρμακολογία:** Συγγενής προς την Νευροφαρμακολογία, εξετάζει τα ψυχοτρόπα φάρμακα και θεραπευτικά σχήματα που επηρεάζουν τη διάθεση (ψυχική σφαίρα), τις συναισθηματικές διαταραχές και γενικότερα τη συμπεριφορά των ανθρώπων.
- ι) **Ενδοκρινοφαρμακολογία:** Εξετάζει το φαρμακοβιολογικό ρόλο των ορμονών και φαρμάκων που επηρεάζουν το μεταβολισμό και την δράση των πεπτιδικών και στεροειδών ορμονών, προϊόντων των ενδοκρινών αδένων.
- κ) **Αναπτυξιακή Φαρμακολογία Θεραπευτικών:** Αποσκοπεί στη σύνθεση, ανάπτυξη και δοκιμασία (in vitro και in vivo) νέων φαρμακευτικών ενώσεων που προορίζονται για κλινική πράξη.
- λ) **Φαρμακογενετική:** Εξετάζει τους γενετικούς παράγοντες που αφορούν την ιδιοσυγκρασία ορισμένων ατόμων στα φάρμακα. Ιδιαίτερος κλάδος της Φαρμακογενετικής αποτελεί η **Φαρμακογονιδιοματική** που συσχετίζει τις γενετικές ιδιομορφίες των ασθενών με την Φαρμακολογική ασφάλεια και αποτελεσματικότητα. Προβλέπεται να εκμεταλλευθεί τη γνώση του γενετικού προφίλ των ασθενών για εξατομικευμένη, εκλεκτική και αποδοτικότερη θεραπεία (personalized medicine).

* Ο όρος είναι ταυτόσημος με την Φαρμακολογία.

μ) **Κοινωνική Φαρμακολογία:** Εξετάζει την επίδραση της χρήσης των Φαρμάκων σε τομείς της καθημερινής δραστηριότητας (οδήγηση, αθλητισμός), την Δημόσια Υγεία, τη διαβίωση ατόμων με ειδικές ανάγκες, το ασφαλιστικό σύστημα και την κοινωνική συνοχή. Σημαντικό αντικείμενο της Κοινωνικής Φαρμακολογίας αποτελεί η κατάχρηση των φαρμάκων, το κοινωνικό πρόβλημα των ναρκωτικών, το θέμα του “εθισμού” (ή αντοχής), ο μη ορθολογικός καταναλωτισμός των φαρμάκων και καλ-λυντικών.

Η. Ονοματολογία φαρμάκων και πηγές πληροφορίας για φάρμακα

Ο όρος «φάρμακο» εννοιολογικά περιγράφηκε στην αρχή του κεφαλαίου και χαρακτηρίζει κάθε ουσία ή σύνθεση ουσιών (φυσικής, τεχνητής ή ημισυνθετικής προέλευσης) που παρεμβαίνει σε ένα βιολογικό υπόστρωμα (π.χ. ανθρώπινο οργανισμό, μικρόβια κ.ά.) και ασκεί είτε θεραπευτική δράση ή επανορθώνει μια φυσιολογική λειτουργία που έχει ήδη διαταραχθεί. Υπό την ευρύτερη κλινική φαρμακολογική έννοια του όρου «φάρμακο» δεν εννοούμε μόνο την φαρμακολογικά δραστική ουσία αλλά συχνά το φαρμακευτικό προϊόν (ή όπως παλιότερα ήταν γνωστό ως φαρμακευτικό ιδιοσκεύασμα) που κυκλοφορεί υπό διάφορες φαρμακοτεχνικές μορφές (δισκία, ενέσιμα κλπ.). Τα φαρμακευτικά προϊόντα (ή κοινώς φάρμακα) χορηγούνται σε ορισμένες ενδείξεις θεραπευτικής αγωγής που καθορίζονται αυστηρά κατά την έγκρισή τους για κυκλοφορία.

Σε αντίθεση με τις απλές φαρμακευτικές ουσίες (φάρμακα), τα φαρμακευτικά προϊόντα περιέχουν επιπλέον της φαρμακευτικής ουσίας και φαρμακοδυναμικά αδρανείς ουσίες (έκδοχα) που διευκολύνουν την μορφοποίηση αυξάνοντας την μάζα του μίγματος φαρμάκου-εκδόχων και προσδίδουν ιδιαίτερα φαρμακοτεχνικά χαρακτηριστικά. Ενίοτε, τα έκδοχα επηρεάζουν τον ρυθμό αποδέσμευσης της δραστικής ουσίας από την φαρμακομορφή σε συγκεκριμένα σημεία του γαστρεντερικού συστήματος (π.χ. στομάχι, λεπτό έντερο) αλλά και την βιοδιαθεσιμότητα (το ποσοστό της αρχικής δόσης του φαρμάκου που εισέρχεται στον οργανισμό).

Συχνά όμως επικρατεί σύγχυση με την ονομα-

σία των φαρμάκων που επιβάλλεται να διευ-κυνθεί. Αρχικά κάθε «φάρμακο» αναφέρεται ως δραστική ουσία με συγκεκριμένη χημική ονομασία (Chemical name) που υποδηλώνει την χημική του δομή (π.χ. π-αμινο-σαλικυλικό οξύ, PAS). Το δεύτερο όνομα του «φαρμάκου» είναι το κοινό-χρηστο γενόσημο όνομα (generic name) με το οποίο έχει καταχωρηθεί σε επίσημες πηγές (π.χ. φαρμακοποιίες). Όμως στην καθημερινότητα γνωρίζουμε καλά ότι τα «φάρμακα» ως φαρμακευτικά προϊόντα κυκλοφορούν και χρησιμοποιούνται κυρίως με την εμπορική τους ονομασία (Trade name or Commercial name), που δίνεται αυθαίρετα από την παραγωγό φαρμακευτική εταιρεία στο φαρμακευτικό προϊόν. Τα εμπορικά ονόματα είναι νομικά κατοχυρωμένα (Registered) ως «σήματα» κάθε παράγωγου οίκου και υποδηλώνονται με το γράμμα R τοποθετημένο πάνω δεξιά από το εμπορικό όνομα (π.χ. η ομεπραζόλη κυκλοφορεί ως Losec®). Αυτό σημαίνει ότι για την ίδια φαρμακολογικά δραστική ουσία (π.χ. ρανιτιδίνη) συχνά κυκλοφορούν εκτός από το πρωτότυπο «Zantac®» και άλλα πολύ περισσότερα προϊόντα (αντίγραφα) με διάφορα εμπορικά ονόματα που ανήκουν σε άλλες φαρμακευτικές εταιρείες. Οι φαρμακευτικές ουσίες που περιέχονται στα φαρμακευτικά προϊόντα που κυκλοφορούν με έγκριση του FDA (στις ΗΠΑ), του EMEA (Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων) και του ΕΟΦ (Εθνικού Οργανισμού Φαρμάκων) στην Ελλάδα αλλά και μέσω διακρατικών συμβάσεων υπό διάφορες φαρμακομορφές περιγράφονται σε φαρμακοποιίες, συγγράμματα Φαρμακολογίας και Ιατροφαρμακευτικά εγκόλπια.

Κύριες πηγές πληροφορίας για φαρμακευτικές ουσίες και φαρμακευτικά προϊόντα αποτελούν: το Εθνικό Συνταγολόγιο (Εκδόσεις 2003 και 2007 και η ηλεκτρονική Έκδοση 2006). Η Ελληνική Φαρμακοποιία (Έκδοση 1995) ή Martindale Extra Pharmacopeia, ή Βρετανική, η Αμερικανική Φαρμακοποιία (British and USA Pharmacopeia), ή Remington Pharmaceuticals, το Merk-Index, το Physician Reference Desk, USA (PDR) και το Εθνικό Συνταγολόγιο των USA (National Formulary). Επιπλέον, σημαντικές πληροφορίες παρέχει η Ευρωπαϊκή Φαρμακοποιία, το American Medical Association Drug Evaluation (AMA Drug Evaluation), καθώς και

έγκριτα Διεθνή περιοδικά που ανασκοπούν την βιβλιογραφία δράσεων των φαρμάκων. Ενδεικτικά στον κατάλογο αυτό ανήκουν τα: *Pharmacology Reviews*, *Pharmacology and Therapeutics*, *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, *Drugs*, *The New England Journal of Medicine*, *Journal of American Medical Association*, *British Medical Journal* κ.ά. Για την Φαρμακευτική επαγρύπνηση υπάρχουν εκδόσεις π.χ. *The Prescriber Letter*, *Medical Letter* κ.ά. που ενημερώνουν το κοινό για θέματα που αφορούν τα φάρμακα. Στην Ελληνική Επικράτεια σημαντική πηγή ενημέρωσης αποτελούν τα ιατροφαρμακευτικά εγκόλπια που περιλαμβάνουν τόσο τα εμπορικά φαρμακευτικά προϊόντα, όσο τις φαρμακολογικά δραστικές ουσίες αλλά και χρήσιμες άλλες πληροφορίες (δόσεις, φαρμακομορφές, ενδείξεις, αντενδείξεις κ.ά.). Πρόσφατα υπάρχουν πολύτιμες πληροφορίες για φάρμακα και στο διαδίκτυο (Internet) που μπορεί να βρει ο κάθε ενδιαφερόμενος σε διάφορους τόπους (Web-sites). Σημαντικότερες όμως πηγές συνεχίζουν να αποτελούν τα διάφορα συγγράμματα Φαρμακολογίας και Θεραπευτικής, συγγράμματα Σύγχρονης Διαγνωστικής και Θεραπευτικής αλλά και ένα μεγάλο πλήθος ειδικών Εκδόσεων (Ειδικά Περιοδικά Φαρμακολογίας και Θεραπευτικής). Πληροφορίες επίσης μπορεί να αντλήσει ο ενδιαφερόμενος από το EMEA και το FDA κυρίως για θέματα που αφορούν την Νομοθεσία για την παραγωγή ελέγχου και έγκρισης κυκλοφορίας φαρμακευτικών προϊόντων.

Βιβλιογραφία

1. Διοσκουρίδης. Περί ύλης Ιατρικής (De Materia Medica), Ελληνικός Κώδικας 1 της Εθνικής Βιβλιοθήκης της Νεάπολης. Εκδόσεις Γένους, Αθήνα.
2. Παραδέλλης Α. Κλινική Φαρμακολογία, Univ. Studio Press (1992), σελ. 21.
3. Τσιφτσόγλου Α. Σ. και Νιώπας Ι. Εισαγωγή στις Φαρμακευτικές Επιστήμες (Σημειώσεις), ΑΠΘ, Υπηρεσία Δημοσιευμάτων, Θεσ/νίκη 2000.
4. Schreiber W. and F. Karl Mathys. Infectio: Infectious Diseases in the History of Medicine. Editiones "Roche" E. Hoffman-La Roche & Co: LDT, Basel, Switzerland 1987.
5. Bliss M. Η ανακάλυψη της Ινσουλίνης, Πανεπιστημιακές Εκδόσεις Κρήτης (1995).
6. Higby G.J. Evolution of Pharmacy, Chapter 2, In "Remington: The Science and Practice of Pharmacy", Editors: A.R. Gennaro et al. Published in the 18th year of the Philadelphia College of Pharmacy and Science, 20th Edition 2000, p. 7-18.
7. The Pharmaceutical Century: Ten Decades of Drug Discovery "Supplement to American Chemical Society Publications", Edition 2000.
8. Lodish H, Baltimore D, Berk A, Zipursky LS, Matsudaira P and Darnell J. In "Molecular and Cell Biology, 3rd Edition, Scientific American Books, W.H. Freeman and Co, New York, (1995) p. 4.
9. Εθνικό Συνταγολόγιο, Εκδόσεις ΕΟΦ, Αθήνα, 2006 (Ηλεκτρονική Έκδοση).
10. www.emea.europa.eu
11. www.fda.gov
12. McMeish J. Embryonic Stem Cells in Drug Discovery. Nature Reviews Drug Discovery 3: 10-80 (2004).