

Τι είναι η φαρμακολογία;

ΕΠΙΣΚΟΠΗΣΗ

Σε αυτό το εισαγωγικό κεφάλαιο, εξηγούμε πώς δημιουργήθηκε και πώς εξελίχθηκε η φαρμακολογία ως επιστημονικός κλάδος και περιγράφουμε τη σύγχρονη δομή του επιστημονικού αντικειμένου και τις σχέσεις του με άλλες βιοϊατρικές επιστήμες. Η δομή που προέκυψε αποτέλεσε και τη βάση για την οργάνωση του υπόλοιπου βιβλίου. Οι αναγνώστες που ανυπομονούν να μάθουν για τα σύγχρονα δεδομένα της φαρμακολογίας μπορούν να παραλείψουν το κεφάλαιο αυτό.

ΤΙ ΕΙΝΑΙ ΦΑΡΜΑΚΟ

Για τους σκοπούς αυτού του βιβλίου, το φάρμακο ορίζεται ως μια χημική ουσία με γνωστή δομή, η οποία δεν αποτελεί θρεπτική ουσία ή απαραίτητο συστατικό της διατροφής¹ και η οποία, όταν χορηγείται σε ζωντανούς οργανισμούς, προκαλεί βιολογική απάντηση.

Επισημαίνονται ορισμένα σημεία. Ένα φάρμακο μπορεί να είναι μια συνθετική χημική ουσία, μια χημική ουσία που απομονώνεται από φυτά ή ζώα, ή ένα προϊόν γενετικής μηχανικής. Ένα ιδιοσκεύασμα είναι ένα χημικό παρασκεύασμα το οποίο συνήθως, αλλά όχι πάντοτε, περιέχει μία ή περισσότερες δραστικές ουσίες και χορηγείται με σκοπό να προκαλέσει θεραπευτικές επιδράσεις, προληπτικά ή διαγνωστικά, ή για να μεταβάλει μια φυσιολογική λειτουργία του οργανισμού. Τα ιδιοσκεύασματα συνήθως περιέχουν και άλλα συστατικά, τα οποία ονομάζονται έκδοχα (π.χ., σταθεροποιητές, διαλύτες, αποσαθρωτικά, χρωστικές, βελτιωτικά γεύσης ή οσμής κ.λπ.) που προσδίδουν στο ιδιοσκεύασμα τις κατάλληλες για τη χρήση του ιδιότητες. Για να θεωρείται φάρμακο, μια ουσία πρέπει να χορηγείται ειδικά για τον σκοπό αυτόν και όχι να εκλύεται μέσω φυσιολογικών μηχανισμών. Πολλές ουσίες (π.χ., η ινσουλίνη ή η θυροΞίνη) είναι ενδογενείς ορμόνες, αλλά και φάρμακα όταν χορηγούνται σκοπίμως. Πολλά φάρμακα δεν χρησιμοποιούνται σε φαρμακευτικά σκευάσματα, αλλά αποτελούν χρήσιμα ερευνητικά εργαλεία. Στην αγγλική γλώσσα, η λέξη *drug* συνδέεται συχνά με εθιστικές, ναρκωτικές ή ψυχοτρόπες ουσίες: αυτός ο αποχής αρνητικός συνειρμός ουθεί τους απληροφόρους να απορρίψουν κάθε μορφή χημικής θεραπείας. Σε αυτό το βιβλίο εστιάζουμε κυρίως στα φάρμακα που χρησιμοποιούνται για θεραπευτικούς σκοπούς, αλλά θα περιγράψουμε και μερικά σημαντικά παραδείγματα φαρμάκων ως πειραματικά εργαλεία. Τα δηλητήρια εμπύπτουν στον ορισμό του φαρμάκου, κατά την αυστηρή έννοια, αλλά δεν θα εξεταστούν στο βιβλίο αυτό.

¹ Όπως οι περισσότεροι ορισμοί, έτσι και αυτός έχει τους περιορισμούς του. Ενας από αυτούς είναι το ότι πολλά απαραίτητα συστατικά της διατροφής, όπως ο σίδηρος και διάφορες βιταμίνες, χρησιμοποιούνται και ως φάρμακα.

ΑΠΑΡΧΕΣ ΚΑΙ ΠΡΟΠΟΜΠΟΙ

Μπορούμε να ορίσουμε τη φαρμακολογία ως «τη μελέτη των επιδράσεων των χημικών ουσιών στη λειτουργία των ζωντανών συστημάτων». Η επιστήμη της φαρμακολογίας γεννήθηκε στα μέσα του 19ου αιώνα, μαζί με πλήθωρα άλλων βιοϊατρικών επιστημών που βασίζονταν στις αρχές του πειραματισμού, αντί στις δογματικές απόψεις. Πολύ πριν από αυτό – από τη χαραυγή του ανθρώπινου πολιτισμού – χρησιμοποιούνταν ευρέως θεραπείες βασισμένες σε βότανα, συγγράφονταν φαρμακοποίες και ανθούσε το επάγγελμα του φαρμακοποιού, αλλά κανενδός είδους επιστημονική αρχή δεν εφαρμοζόταν στη θεραπευτική. Ακόμα και ο Robert Boyle, ο οποίος έθεσε τις επιστημονικές βάσεις της χημείας στα μέσα του 17ου αιώνα, δύτιν ασχολήθηκε με τη θεραπευτική [στο έργο του «Συλλογή επιλεγμένων θεραπειών» (*A Collection of Choice Remedies*, 1692)], δεν δίστασε να συστήσει παρασκευάσματα από σκουλήκια, κοπρά, ούρα ή βρύνα από κρανία νεκρών. Η ωθηση για την ανάπτυξη της φαρμακολογίας ήλθε από την ανάγκη να βελτιωθούν τα αποτελέσματα των θεραπευτικών παρεμβάσεων των ιατρών, οι οποίοι κατά την εποχή εκείνη είχαν πλέον αναπτύξει τις δεξιότητες της κλινικής παρατήρησης και της διάγνωσης, αλλά ήταν κατά κανόνα αναποτελεσματικοί στη θεραπεία.² Μέχρι τα τέλη του 19ου αιώνα, οι γνώσεις μας αναφορικά με τις φυσιολογικές και τις παθολογικές λειτουργίες του οργανισμού ήταν τόσο στοιχειώδεις, ώστε δεν μπορούσαν να δώσουν έστω και μια αδρή βάση για την κατανόηση των επιδράσεων των φαρμάκων, ενώ ταυτόχρονα οι ασθένειες και ο θάνατος θεωρούνταν περίπου «ιερά». ζητήματα που οφειλαν να αντιμετωπίζονται όπως όριζαν οι αυθεντίες και όχι σύμφωνα με επιστημονικές αρχές. Η κλινική πρακτική συχνά υποτασσόταν στις αυθεντίες και παρέβλεπε δεδομένα που έμοιαζαν αυταπόδεικτα. Π.χ., είχε διαπιστωθεί ότι ο φλοιός της κιγχόνης αποτελεί μια ειδική και αποτελεσματική θεραπεία για την ελονοσία, και είχε διατυπωθεί ένα ορθό πρωτόκολλο για τη χρήση του το 1765 από τον Lind. Το 1804, ωστόσο, ο Johnson απεφάνθη ότι η χρήση του δεν είναι ασφαλής μέχρι να υποχωρήσει ο πυρετός, και συνέστησε, αντί αυτού, τη χρήση μεγάλων δόσεων καλομέλανος (χλωριούχου υδραργύρου): αυτή η φονική συμβουλή τηρήθηκε δουλοπρεπώς για τα επόμενα 40 χρόνια.

To κίνητρο για την κατανόηση των δυνατοτήτων και των αδυναμιών των φαρμάκων προήλθε από την κλινική πρακτική, αλλά η σχετική επιστήμη έπρεπε να εδραιωθεί σε στερεά θεμέλια στη φυσιολογία, την παθολογία και τη χημεία. Μόλις το 1858 διατυπώθηκε η κυτταρική θεωρία από τον Virchow. Η πρώτη φορά που χρησιμοποιήθηκε δομικός τύπος για να περιγραφεί μια χημική ένωση ήταν το 1868. Τα βακτήρια ως αιτία ασθενειών ανακαλύφθηκαν το 1878 από τον Pasteur.

² Ο Oliver Wendell Holmes, εξέχων ιατρός, έγραφε το 1860: «Πιστεύω ακράδαντα ότι αν μπορούσαμε να βιθίσουμε ολόκληρη την περί ιατρικής ύλη στον βυθό της θάλασσας, αυτό θα ήταν καλό για την ανθρώποτητα και κακό για τα ψάρια.» (Porter, 1997).

Μέχρι τότε, η φαρμακολογία δεν είχε κανένα έρεισμα, και είναι πραγματικά αξιοθάμαστο το τολμηρό όραμα του Rudolf Buchheim, ο οποίος ίδρυσε το πρώτο ινστιτούτο φαρμακολογίας (στο ίδιο του το σπίτι) το 1847 στην Εσθονία.

Στα πρώτα της βήματα, πριν από την έλευση της συνθετικής οργανικής χημείας, η φαρμακολογία ασχολείτο αποκλειστικά με την κατανόηση των επιδράσεων των φυσικών ουσιών –κυρίως φυτικών εκχυλισμάτων και μερικών (ως επί το πλείστον τοξικών) χημικών ουσιών, όπως ο υδράργυρος και το αρσενικό. Μια από τις πρώτες εξελίξεις στη χημεία ήταν η απομόνωση δραστικών ενώσεων από τα φυτά. Ο Friedrich Sertürner, ένας νεαρός Γερμανός φαρμακοποιός, απομόνωσε τη μορφίνη από το όπιο το 1805. Γρήγορα ακολούθησαν και άλλες ουσίες: αν και η δομή τους ήταν άγνωστη, αυτές οι ενώσεις απέδειξαν ότι χημικές ουσίες, και όχι μαγικές ή «ζωτικές» δυνάμεις, είναι υπεύθυνες για τις επιδράσεις των φυτικών εκχυλισμάτων στους ζωντανούς οργανισμούς. Οι πρώτοι φαρμακολόγοι εστίαζαν κυρίως σε τέτοια φάρμακα φυτικής προέλευσης, όπως η κινίνη, η δακτυλίτιδα, η ατροπίνη, η εφεδρίνη, η στρυχνίνη και άλλα (πολλά από αυτά εξακολουθούν να χρησιμοποιούνται σήμερα και θα εξοικειωθείτε καλά μαζί τους μέχρι να τελειώσετε το βιβλίο αυτό).³

Η ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΑ ΣΤΟΝ 20^ό ΚΑΙ ΤΟΝ 21^ο ΑΙΩΝΑ

Κατά τον 20ό αιώνα, η συνθετική χημεία έδωσε νέα πνοή και έφερε επανάσταση στη φαρμακοβιομηχανία, και μαζί με αυτή και στην επιστήμη της φαρμακολογίας. Αρχισαν να εμφανίζονται νέα συνθετικά φάρμακα, π.χ., βαρβιτουρικά και τοπικά αναισθητικά, και η εποχή της αντιμικροβιακής χημειοθεραπείας ξεκίνησε με την ανακάλυψη των ενώσεων του αροενικού για τη θεραπεία της σύφιλης από τον Paul Ehrlich το 1909. Άλλες επαναστατικές εξελίξεις ήταν η ανακάλυψη των σουλφοναμιδών, των πρώτων αντιβακτηριακών φαρμάκων, από τον Gerhard Domagk το 1933, και η ανακάλυψη της πενικιλίνης από τους Chain και Florey κατά τον Δεύτερο Παγκόσμιο Πόλεμο, χάρη σε παλαιότερες εργασίες του Fleming.

Αυτά τα λίγα και πολύ γνωστά παραδείγματα δείχνουν πώς η ανάπτυξη της συνθετικής χημείας και η αναβίωση της χημείας φυσικών προϊόντων αναζωγόνησαν εντυπωσιακά τη θεραπευτική κατά το πρώτο ήμισυ του 20ού αιώνα. Κάθε νέα φαρμακευτική κατηγορία αποτελούσε νέα πρόκληση για τους φαρμακολόγους, και η φαρμακολογία εδραίωσε ουσιαστικά εκείνη την εποχή την ταυτότητά της και τη θέση της μεταξύ των βιοϊατρικών επιστημών.

3 Ένας μικρός αριθμός συνθετικών ουσιών απέκτησε μεγάλη σπουδαιότητα στη φαρμακολογία πολύ καρέ πριν από την εποχή της συνθετικής χημείας. Ο διαιθυλαιθέρας (που παρασκευάστηκε ως «γλυκό έλαιο βιτριολίου» κατά τον 16ο αιώνα) και το υποξειδίο του αζώτου (που παρασκευάστηκε από τον Humphrey Davy το 1799) χρησιμοποιήθηκαν για να «ζωηρεύουν» τις κοσμικές συγκεντρώσεις προτού αρχίσουν να χρησιμοποιούνται ως αναισθητικά στα μέσα του 19ου αιώνα (Κεφ. 40). Το νιτρώδες αμύλιο (Κεφ. 21) παρασκευάστηκε το 1859 και μπορεί να θεωρηθεί το πρώτο «օρθολογικό» θεραπευτικό φάρμακο: η θεραπευτική του δράση στη στρέψη προβλέφθηκε με βάση τη φυσιολογική του επίδραση –ένα πραγματικό «φαρμακολογικό» φάρμακο και ένας δύσοσμος πρόδρομος των αγγειοδιαστολέων που χρησιμοποιούνται εκτεταμένα σήμερα. Η ασπιρίνη (Κεφ. 26), το πιο διαδεδομένο φάρμακο στην ιστορία, συντέθηκε για πρώτη φορά το 1853, χωρίς να προορίζεται για θεραπευτική χρήση. Ανακαλύφθηκε σε νέου το 1897 στη εργαστήρια της γερμανικής εταιρίας Bayer, η οποία αναζήτησε ένα λιγότερο τοξικό παράγωγο του σαλικιλού οξείου. Η Bayer διέθεσε την ασπιρίνη στην αγορά το 1899 με τεράστια κέρδη.

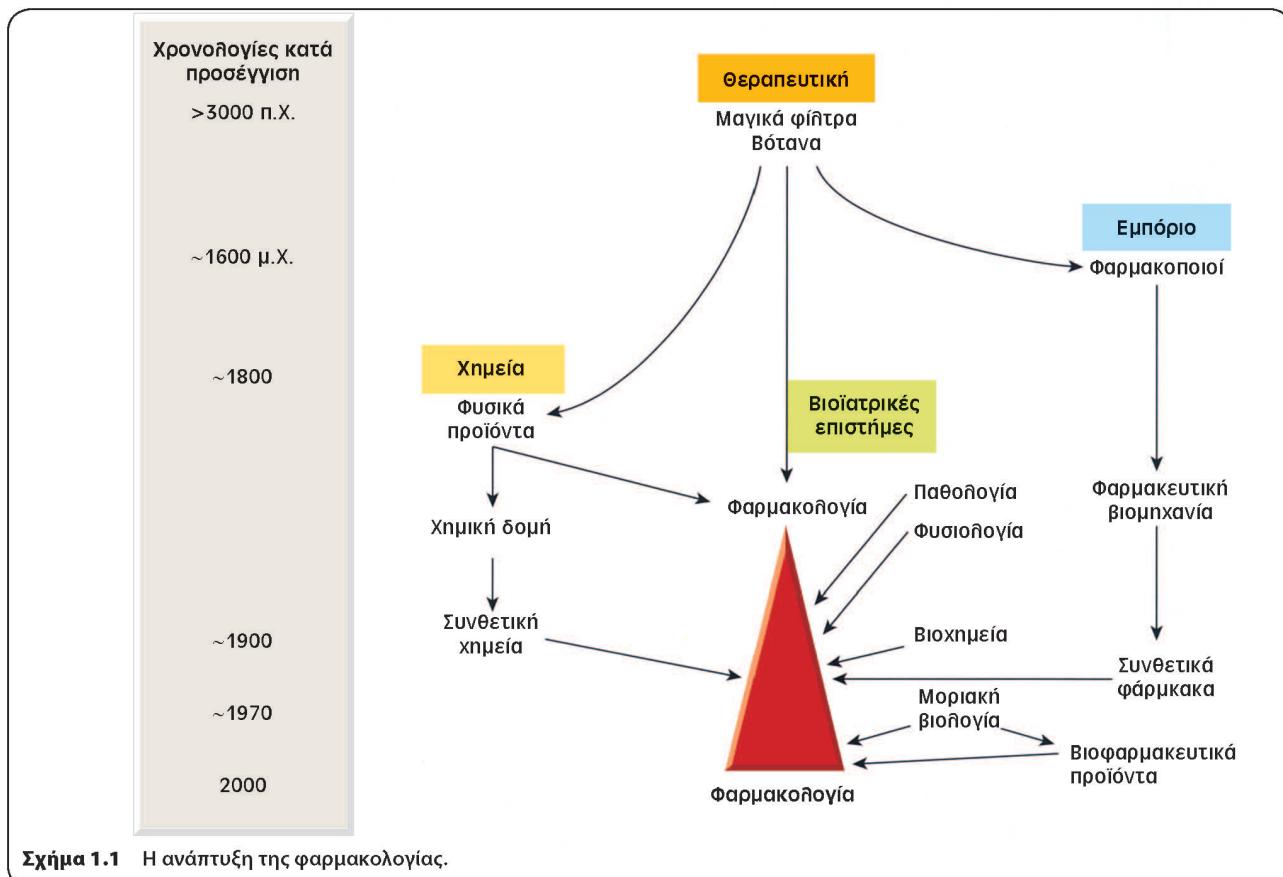
Παράλληλα με τον οργιώδη πολλαπλασιασμό των θεραπευτικών μορίων –κυρίως χάρη στη χημεία– που έδωσε πλούσια τροφή για σκέψη στους φαρμακολόγους, γρήγορη πρόοδος σημειώθηκε και στη φυσιολογία, ιδίως σε ό,τι αφορούσε τους χημικούς διαμεσολαβητές (οι οποίοι συζητούνται αναλυτικά σε άλλο σημείο αυτού του βιβλίου). Κατά την περίοδο αυτή ανακαλύφθηκαν πολλές ορμόνες, νευροδιαβιβαστές και διαμεσολαβητές φλεγμονής, και η διαπίστωση ότι η χημική επικοινωνία διαδραματίζει βασικό ρόλο σε όλους σχεδόν τους ρυθμιστικούς μηχανισμούς που διαθέτει ο οργανισμός μας έδειξε ότι υπάρχει μεγάλη αλληλοκάλυψη μεταξύ της φυσιολογίας και της φαρμακολογίας, καθώς οι αλληλεπιδράσεις μεταξύ χημικών ουσιών και ζωντανών συστημάτων ήταν αυτό ακριβώς που απασχολούσε τους φαρμακολόγους από την αρχή. Η έννοια των «υποδοχέων» για τους χημικούς διαμεσολαβητές, που προτάθηκε για πρώτη φορά από τον Langley το 1905, υιοθετήθηκε γρήγορα από φαρμακολόγους όπως οι Clark, Gaddum, Schild και άλλους και αποτελεί σταθερή έννοια στη σύγχρονη φαρμακολογία (όπως θα διαπιστώσετε σύντομα καθώς θα μελετάτε τα δύο επόμενα κεφάλαια). Η έννοια του υποδοχέα, και οι τεχνολογίες που αναπτύχθηκαν με βάση αυτή, επέδρασαν ριζικά στην ανακάλυψη φαρμάκων και στη θεραπευτική. Η βιοχημεία αναδύθηκε, επίσης, ως χωριστή επιστήμη στις αρχές του 20ού αιώνα και η ανακάλυψη των ενζύμων και η σκιαγράφηση των βιοχημικών οδών προσέφερε έναν ακόμη πλαίσιο για την κατανόηση των φαρμακολογικών επιδράσεων. Η εικόνα της φαρμακολογίας που προκύπτει από αυτή τη σύντομη ματιά στην ιστορία της (Σχ. 1.1) είναι η εικόνα ενός επιστημονικού αντικειμένου που εξελίχθηκε από την αρχαία, προεπιστημονική θεραπευτική, απέκτησε εμπορικό ενδιαφέρον από τον 17ο αιώνα και μετά, και απέκτησε επιστημονικό κύρος μόλις αυτό έγινε εφικτό στα μέσα του 19ου αιώνα. Η φαρμακολογία εξακολουθεί να δείχνει τα σημάδια από το καιροσκοπικό παρελθόν της, καθώς η φαρμακοβιομηχανία είναι πλέον ένας τεράστιος επιχειρηματικός κλάδος και μεγάλο μέρος της φαρμακολογικής έρευνας πραγματοποιείται σήμερα σε εμπορικό περιβάλλον, έναν χώρο πολύ πιο σκληρό και πραγματοκρατικό απ' ό,τι τα ακαδημαϊκά πεδία.⁴ Καμία άλλη βιοϊατρική επιστήμη δεν βρίσκεται τόσο κοντά στον Μαυμωνά.

ΑΡΧΕΣ ΕΝΑΛΛΑΚΤΙΚΗΣ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗΣ

Η σύγχρονη ιατρική στηρίζεται σε μεγάλο βαθμό στα φάρμακα ως το κύριο θεραπευτικό εργαλείο της. Φυσικά, άλλες θεραπευτικές διαδικασίες όπως οι χειρουργικές επεμβάσεις, η δίαιτα, η άσκηση κ.ά. είναι, επίσης, σημαντικές, αλλά καμία δεν εφαρμόζεται τόσο εκτεταμένα όσο η φαρμακευτική θεραπευτική.

Πριν από την έλευση των επιστημονικών προσεγγίσεων, είχαν γίνει επανειλημμένες προσπάθειες να κατασκευαστούν συστήματα θεραπευτικής πολλές από αυτές έδωσαν αποτελέσματα χειρότερα από τον απλό εμπειρισμό. Ένα από αυτά

4 Μερικοί από τους πιο διακεριμένους πρωτόπορους της φαρμακολογίας δραστηριοποιήθηκαν στη βιομηχανία: π.χ., ο Henry Dale, ο οποίος έθεσε τα θεμέλια των γνώσεων μας στη χημική διαβίβαση και στο αυτόνομο νευρικό σύστημα (Κεφ. 11). ο George Hitchings και η Gertrude Elion, οι οποίοι περιέγραψαν την αρχή των αντιμεταβολιτών και παρήγαγαν τα πρώτα αποτελεσματικά αντικαρκινικά φάρμακα (Κεφ. 54). και ο James Black, ο οποίος ανέπτυξε τους πρώτους ανταγωνιστές των β-αδρενεργικών και ισταμινικών H_2 υποδοχέων (Κεφ. 13 και 17). Δεν είναι τυχαίο το ότι σε αυτό το βιβλίο, που εστιάζει στις επιστημονικές αρχές της φαρμακολογίας, τα περισσότερα από τα παραδείγματα είναι βιομηχανικά, και όχι φυσικά, προϊόντα.



ήταν η λεγόμενη **αλλοπάθεια**, που νιοθετήθηκε από τον James Gregory (1735–1821). Συνιστούσε θεραπείες όπως η αφαιμαξή, τα εμετικά και τα καθαρτικά, τα οποία χορηγούνταν μέχρι να υποχωρήσουν τα πρόχοντα συμπτώματα της νόσου. Πολλοί ασθενείς απεβίωναν μετά από τέτοια θεραπεία και, σε απάντηση προς αυτό το σύστημα, ο Hahnemann εισήγαγε την πρακτική της ομοιοπαθητικής στις αρχές του 19ου αιώνα. Οι θεμελιώδεις αρχές της ομοιοπαθητικής είναι:

- τα δομοια θεραπεύονταν δομοια
- η δραστικότητα μπορεί να ενισχυθεί με την αραίωση.

Το σύστημα αυτό γρήγορα εκφυλίστηκε σε παραλογισμούς: π.χ., ο Hahnemann συνιστούσε τη χρήση φαρμάκων σε αραιώσεις 1:10⁶⁰, οι οποίες ισοδυναμούν με συγκεντρώσεις ενός μορίου σε δύκο μιας σφαίρας με διάμετρο ίση με την τροχιά του Ποσειδώνα.

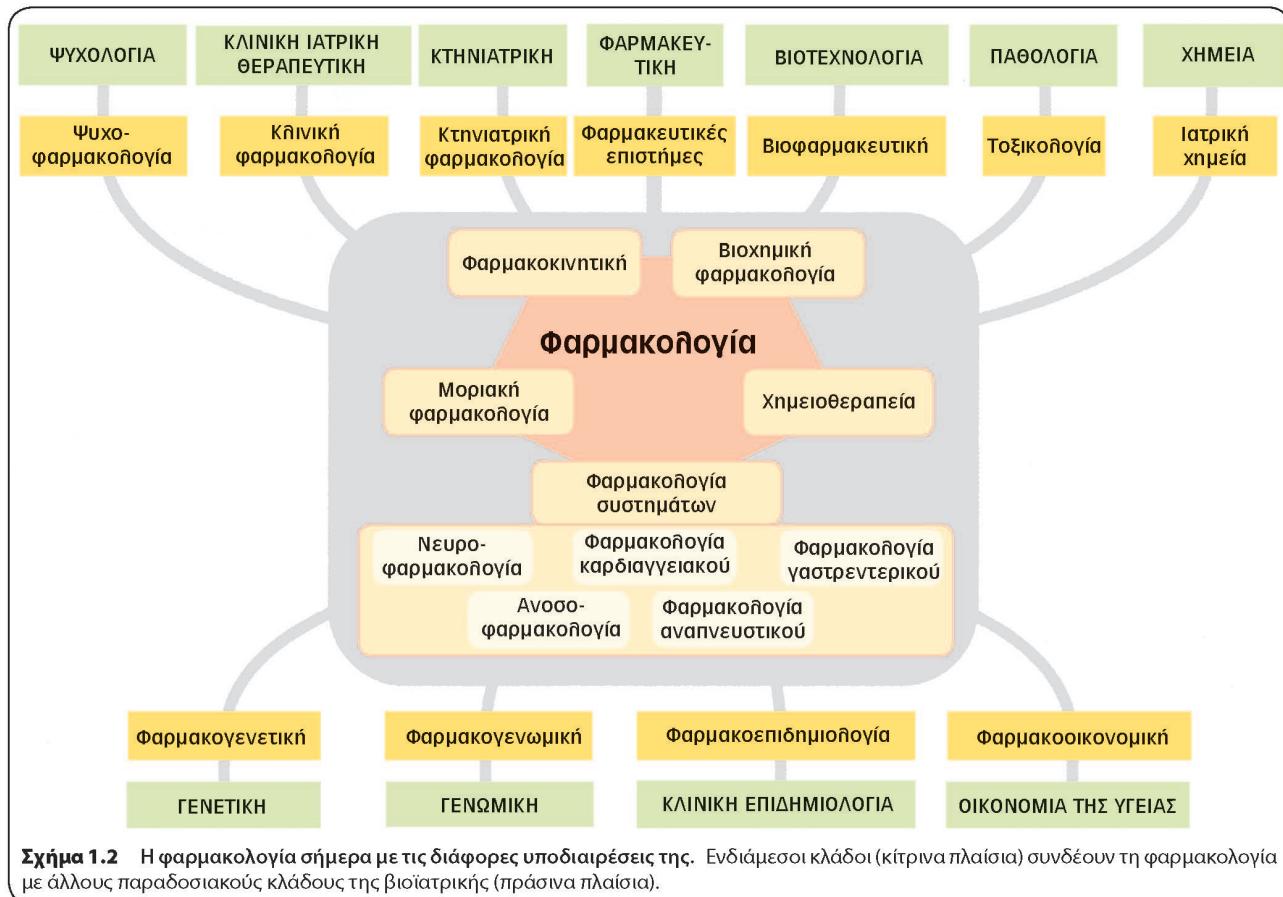
Πολλά άλλα συστήματα θεραπευτικής ήλθαν και παρήλθαν, και η ποικιλία των δογματικών αρχών που αντιπροσώπευαν μάλλον παρεμπόδιζε παρά πρωθυόσε την επιστημονική πρόοδο. Σήμερα διαδίδονται θεραπευτικά συστήματα των οποίων η βάση βρίσκεται εκτός του επιστημονικού πλαισίου, με τη γενική ονομασία της «εναλλακτικής» ή «συμπληρωματικής» ιατρικής. Ως επί το πλείστον, αυτά απορρίπτουν το «ιατρικό μοντέλο», το οποίο αποδίδει τις ασθένειες σε μια υποκειμενη διαταραχή της κανονικής λειτουργίας, που μπορεί να προσδιοριστεί με βιοχημικούς ή δομικούς όρους, να ανιχνευθεί με αντικειμενικά μέσα και να επηρεαστεί ευεργετικά με κατάλληλες χημικές ή φυσικές παρεμβάσεις. Αντιθέτως, εστιάζουν κυρίως στην υποκειμενική δυσφορία,

η οποία μπορεί να σχετίζεται με την ασθένεια, αλλά μπορεί και όχι. Η εγκατάλειψη της αντικειμενικότητας ως προς τον προσδιορισμό και τη μέτρηση της νόσου συνοδεύεται από μια αντίστοιχη εκτροπή από τις επιστημονικές αρχές αξιολόγησης της θεραπευτικής αποτελεσματικότητας και του κινδύνου, με συνέπεια να γίνονται αποδεκτές αρχές και πρακτικές που δεν ικανοποιούν κανένα από τα κριτήρια εγκυρότητας τα οποία θα έπειθαν έναν επιστήμονα με κριτική σκέψη και τα οποία πρέπει διά νόμου να πληρούνται προκειμένου να αρχίσει η θεραπευτική χρήση ενός νέου φαρμάκου. Δυστυχώς, η αποδοχή από το ευρύ κοινό έχει ελάχιστη σχέση με την αποδεδειγμένη αποτελεσματικότητα.⁵

Η ΕΛΕΥΣΗ ΤΗΣ ΒΙΟΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑΣ

Από τη δεκαετία του 1980, η βιοτεχνολογία έχει αναδειχθεί σε σημαντική πηγή νέων θεραπευτικών ουσιών σε μορφή αντισωμάτων, ενζύμων και διαφόρων ρυθμιστικών πρωτεΐνων, όπως ορμόνες, αυξητικοί παράγοντες και κυτταροκίνες (Buckel 1996, Walsh 2003). Αυτά τα προϊόντα (που ονομάζονται **βιοφαρμακευτικά προϊόντα**) παράγονται κατά κανόνα μέσω γενετικής μηχανικής και όχι μέσω συνθετικής χημείας, αλλά οι φαρμακολογικές αρχές είναι ουσιαστικά ίδιες με των συμβατικών φαρμάκων. Οι γενετικές και οι κυτταρικές θε-

⁵ Ο αντιεπιστημονικός λαϊκισμός και οι εμπορικές πιέσεις ανάγκασαν πρόσφατα τη βρετανική Ρυθμιστική Υπηρεσία Φαρμάκων και Υγειονομικής Περιθαλψης (MHRA) να εγκρίνει ένα προϊόν ομοιοπαθητικής, παρότι δεν υπήρχαν στοιχεία που να δείχνουν ότι είναι αποτελεσματικό.



ραπείες (Κεφ. 59), αν και προς το παρόν βρίσκονται ακόμη σε εμβρυϊκό στάδιο, αναμένεται να φέρουν τη θεραπευτική σε ένα νέο επίπεδο. Οι αρχές που διέπουν τη σχεδίαση, τη χορήγηση και τον έλεγχο της λειτουργίας των τεχνητών γονιδίων που εισάγονται στα κύτταρα ή των τροποποιημένων κυττάρων που εισάγονται στον οργανισμό διαφέρουν πολύ από τις αρχές της φαρμακευτικής θεραπευτικής και θα χρειαστούν ένα διαφορετικό εννοιολογικό πλαίσιο, με το οποίο θα πρέπει να συμμορφώνονται ολοένα και περισσότερο τα κείμενα, όπως το ανά χείρας βιβλίο, προκειμένου να συμβαδίζουν με τις σύγχρονες ιατρικές θεραπείες.

Η ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΑ ΣΗΜΕΡΑ

Όπως συμβαίνει και με άλλους βιοϊατρικούς κλάδους, τα όρια της φαρμακολογίας δεν είναι αυστηρά καθορισμένα ούτε παραμένουν σταθερά. Ως γνήσιοι πραγματιστές, οι λειτουργοί της είναι πάντοτε έτοιμοι να οικειοποιηθούν το πεδίο και τις τεχνικές άλλων κλάδων. Ο εννοιολογικός και τεχνικός της πυρήνας, αν υπήρξε ποτέ, σήμερα έχει συρρικνωθεί σχεδόν μέχρι εξαφάνισης, και το αντικείμενό της ορίζεται από τον στόχο της, την κατανόηση των επιδράσεων των φαρμάκων στους ζωντανούς οργανισμούς, και συγκεκριμένα της χρήσης των επιδράσεων αυτών για θεραπευτικούς σκοπούς, και όχι από την επιστημονική του συνοχή.

Το Σχήμα 1.2 δείχνει τη δομή της φαρμακολογίας σήμερα. Το κύριο αντικείμενό της χωρίζεται σε διάφορα διαμερίσματα (νευροφαρμακολογία, ανοσοφαρμακολογία, φαρμακοκινητική κ.ά.) που αποτελούν εύχρηστες αλλά όχι και απόλυτες

υποδιαιρέσεις. Αυτά τα θέματα αποτελούν τον κορμό της ύλης του βιβλίου αυτού. Στην περιφέρεια υπάρχουν διάφοροι συναφείς κλάδοι που δεν εξετάζονται σε αυτό το βιβλίο, αλλά αποτελούν σημαντικές γέφυρες μεταξύ της φαρμακολογίας και άλλων τομέων της βιοϊατρικής. Η φαρμακολογία έχει περισσότερες τέτοιες γέφυρες απ' ότι άλλες επιστήμες, ενώ πρόσφατα προστέθηκαν αντικείμενα όπως η φαρμακογνοιδιατρική, η φαρμακοεπιδημιολογία και η φαρμακοοικονομία.

Βιοτεχνολογία. Αρχικά, ο κλάδος αυτός αφορούσε στην παραγωγή φαρμάκων ή άλλων χρήσιμων προϊόντων με βιολογικά μέσα (π.χ., παραγωγή αντιβιοτικών από μικροοργανισμούς ή παραγωγή μονοκλωνικών αντισωμάτων). Σήμερα, η βιοτεχνολογία ανήκει στη βιοϊατρική και αφορά κυρίως στη χρήση τεχνολογίας ανασυνδυασμένου DNA για μια μεγάλη ποικιλία εφαρμογών, όπως η παραγωγή θεραπευτικών πρωτεΐνων, οι διαγνωστικές αναλύσεις, οι γονοτυπικές αναλύσεις, η δημιουργία διαγονιδιακών ζώων κ.ά. Έχει, επίσης, πολλές μη ιατρικές εφαρμογές, όπως στη γεωργία, στην ιατροδιαστική, στις περιβαλλοντικές επιστήμες κ.ά.

Φαρμακογενετική. Πρόκειται για τη μελέτη των γενετικών επιδράσεων στην ανταπόκριση στα φάρμακα. Αρχικά, η φαρμακογενετική εστίαζε σε οικογενειάς ιδιοσυγκρασιακές φαρμακολογικές αντιδράσεις, κατά τις οποίες τα προσβεβλημένα άτομα παρουσιάζουν αφύσικη (και συνήθως δυσμενή) ανταπόκριση σε φάρμακα μιας ορισμένης κατηγορίας (Nebert & Weber 1990). Σήμερα καλύπτει μια ευρύτερη κλίμακα ποικιλομορφίας στη φαρμακευτική ανταπόκριση, με πιο πολύπλοκη γενετική βάση.

Φαρμακογενωμική. Αυτός ο όρος δημιουργήθηκε πρόσφατα και αλληλοκαλύπτεται εν μέρει με τη φαρμακογενετική, καθώς περιγράφει τη χρήση γενετικών πληροφοριών για την καθοδήγηση της φαρμακευτικής θεραπείας σε εξατομικευμένη βάση. Στηρίζεται στην αρχή ότι οι διαφορές μεταξύ ατόμων ως προς την ανταπόκριση σε θεραπευτικά φάρμακα μπορούν να προβλεφθούν με βάση τη γενετική τους σύνθεση. Διαρκώς αυξάνονται τα παραδείγματα που το επιβεβαιώνουν αυτό (Κεφ. 11). Μέχρι σήμερα, αυτά αφορούν κυρίως σε γενετικούς πολυμορφισμούς σε ένζυμα μεταβολισμού φαρμάκων ή σε υποδοχείς (Weinshilbaum & Wang, 2004; Swen et al., 2007). Τελικά, η σύνδεση συγκεκριμένων γενετικών παραλλαγών με παραλλαγές στις θεραπευτικές ή τις δυσμενείς επιδράσεις ενός ορισμένου φαρμάκου αναμένεται να επιτρέψει την προσαρμογή των θεραπευτικών επιλογών με βάση τον γονότυπο του κάθε ατόμου. Οι συνεχείς βελτιώσεις στο κόστος και την εκτελεσιμότητα των ατομικών γονοτυπικών αναλύσεων θα αυξήσουν την εφαρμοσιμότητά τους, με ευρύτατες επιπτώσεις στη θεραπευτική.⁶

Φαρμακοεπιδημιολογία. Πρόκειται για τη μελέτη των φαρμακολογικών επιδράσεων σε πληθυσμιακό επίπεδο

(Strom, 2000). Ασχολείται με τη μεταβλητότητα στις φαρμακολογικές επιδράσεις μεταξύ ατόμων σε έναν πληθυσμό ή μεταξύ διαφορετικών πληθυσμών. Αποκτά διαρκώς μεγαλύτερη σημασία για τις κανονιστικές αρχές, οι οποίες αποφασίζουν εάν τα νέα φάρμακα μπορούν να εγκριθούν για θεραπευτική χρήση. Η μεταβλητότητα μεταξύ ατόμων ή πληθυσμών επηρεάζει αρνητικά τη χρησιμότητα ενός φαρμάκου, ακόμα και αν το μέσο επίπεδο δράσης είναι ικανοποιητικό. Οι μελέτες φαρμακοεπιδημιολογίας λαμβάνουν, επίσης, υπ' όψιν τη συμμόρφωση των ασθενών και άλλους παράγοντες που εμπλέκονται όταν το φάρμακο χρησιμοποιείται υπό πραγματικές συνθήκες.

Φαρμακοοικονομία. Αυτός ο κλάδος της οικονομίας της υγείας αποσκοπεί στην ποσοτική εκτίμηση, με οικονομικούς όρους, του κόστους και των οφελών από τη θεραπευτική χρήση των φαρμάκων. Προέκυψε από την ανησυχία πολλών κυβερνήσεων σχετικά με τη χρηματοδότηση των υπηρεσιών υγείας από τα φορολογικά έσοδα, καθώς τότε προκύπτουν ζητήματα ως προς το ποιες θεραπευτικές διαδικασίες παρέχουν το μεγαλύτερο όφελος σε σχέση με το κόστος. Αυτό προφανώς οδηγεί σε έντονες διαμάχες, επειδή σε τελική ανάλυση αποδίδει χρηματική αξία στην υγεία και τη μακροζωία. Όπως και με τη φαρμακοεπιδημιολογία, οι κανονιστικές αρχές ζητούν σε διαρκώς μεγαλύτερο βαθμό τη διενέργεια οικονομικών αναλύσεων και την παροχή αποδείξεων για το κατ' ατόμο όφελος όταν καλούνται να πάρουν αποφάσεις ως προς την έγκριση των φαρμάκων. Για περισσότερες πληροφορίες σχετικά με αυτό το πολύπλοκο ζήτημα, βλέπε Drummond et al. (1997), Rascati (2009).

⁶ Ένα ενδιαφέρον πρόσφατο παράδειγμα αφορά σε ένα νέο αντικαρκινικό φάρμακο, τη γεφιτινίμπτη, που είναι ιδιαίτερα αποτελεσματική στην αντιμετώπιση του καρκίνου των πνευμόνων αλλά μόνο στο 10% των περιπτώσεων περίπου. Οι ανταποκρινόμενοι ασθενείς έχουν μεταλλάξεις στο γονίδιο του υποδοχέα της τυροσινικής κινάσης (Κεφ. 3) η οποία αποτελεί τον στόχο του φαρμάκου αυτού και μπορούν να αναγνωριστούν πριν τη θεραπεία μέσω γονοτυπικής ανάλυσης (Lynch et al., 2004).

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΠΑΡΑΠΟΜΠΕΣ ΚΑΙ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ ΓΙΑ ΠΕΡΑΙΤΕΡΩ ΜΕΛΕΤΗ

- Buckel, P., 1996. Recombinant proteins for therapy. Trends Pharmacol. Sci. 17, 450–456. (*Thoughtful review of the status of, and prospects for, protein-based therapeutics*)
- Drews, J., 1998. In quest of tomorrow's medicines. Springer-Verlag, New York. (*An excellent account of the past, present and future of the drug discovery process, emphasising the growing role of biotechnology*)
- Drummond, M.F., O'Brien, B., Stoddart, G.I., Torrance, G.W., 1997. Methods for the economic evaluation of healthcare programmes. Oxford University Press, Oxford. (*Coverage of the general principles of evaluating the economic costs and benefits of healthcare, including drug-based therapeutics*)
- Evans, W.E., Relling, M.V., 1999. Pharmacogenomics: translating functional genomics into rational therapeutics. Science 286, 487–501. (*A general overview of pharmacogenomics*)
- Lynch, T.J., Bell, D.W., Sordella, R., et al., 2004. Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib. N. Engl. J. Med. 350, 2129–2139. (*An important early example of a genetic determinant of therapeutic efficacy depending on mutations affecting the drug target – a likely pointer to what is to come*)
- Nebert, D.W., Weber, W.W., 1990. Pharmacogenetics. In: Pratt, W.B., Taylor, P. (Eds.), Principles of Drug Action, third ed. Churchill Livingstone, New York. (*A detailed account of genetic factors that affect responses to drugs, with many examples from the pregenomic literature*)
- Porter, R., 1997. The greatest benefit to mankind. Harper-Collins, London. (*An excellent and readable account of the history of medicine, with good coverage of the early development of pharmacology and the pharmaceutical industry*)
- Rascati, K.L., 2009. Essentials of pharmacoconomics. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia.
- Strom, B.L. (Ed.), 2005. Pharmacoepidemiology, fourth ed. Wiley, Chichester. (*A multiauthor book covering all aspects of a newly emerged discipline, including aspects of pharmacoeconomics*)
- Swen, J.J., Huizinga, T.W., Gelderblom, H., et al., 2007. Translating pharmacogenomics: challenges on the road to the clinic. PLoS. Med. 4, e209.
- Walsh, G., 2003. Biopharmaceuticals: biochemistry and biotechnology. Wiley, Chichester. (*Good introductory textbook covering many aspects of biotechnology-based therapeutics*)
- Weinshilbaum, R., Wang, L., 2004. Pharmacogenomics: bench to bedside. Nat. Rev. Drug Discov. 3, 739–748. (*Discusses, with examples, the growing importance of the correlation between genetic make-up and response to therapeutic drugs*)