

## Ιστορική αναδρομή στην ανάπτυξη της Φαρμακολογίας

---

**Μάριος Μαρσέλος**

*Καθηγητής Φαρμακολογίας, Ιατρική Σχολή,  
Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων*

### ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Αισθάνομαι την υποχρέωση να ευχαριστήσω την κα Σκρέττα για όσα ανέφερε για μένα προλογίζοντας την ομιλία μου, καθώς και την οργανωτική επιτροπή που μου έκανε την τιμή να είμαι ο πρώτος ομιλητής αυτού του κύκλου ομιλιών.

Στο επίπεδο της εικασίας, πιστεύουμε ότι ο άνθρωπος είχε μια σταδιακή άθροιση εμπειριών με ό,τι υπήρχε στο περιβάλλον του. Ασφαλώς, την απορία του και τον θαυμασμό του προσέλκυσαν από πολύ νωρίς τα φυτά, όλα αυτά τα πολύχρωμα πράγματα τα οποία εμφανίζονταν ξαφνικά από το τίποτα. Ο μύθος της Περσεφόνης συναντάται με παραλλαγές σε παγκόσμια κλίμακα, εκφράζοντας τη μυστικιστική σχέση ανάμεσα στο θάνατο και τη ζωή, το ζόφο του χειμώνα και την ανθοφορία της άνοιξης. Είναι τόσο μεγάλη αυτή η αντίθεση που προσέδωσε στα φυτά μια αυτοδύναμη θέση στη φύση, μια διάσταση θεόσταλτων δώρων. Δεν υπάρχει αμφιβολία ότι ο άνθρωπος τα περιεργαζόταν με τα χέρια του και τα δοκίμαζε με τη γεύση του, αντλώντας παράλληλα πληροφορίες από τη συμπεριφορά άλλων ζώων. Κατ' αρχάς πειραματίστηκε ως προς τον τρόπο που θα μπορούσε να χρησιμοποιήσει τα φυτά για τροφή. Ορισμένα απλώς του προξένησαν εντύπωση με την ομορφιά τους, όπως η πρίμουλα και η ίριδα, ή με το περίεργο σχήμα τους, όπως το φιδόχορτο. Ωστόσο, σύντομα ανακάλυψε ότι κάποια φυτά μπορεί να είναι δηλητηριώδη αλλά και χρήσιμα για κάποιες αρρώστιες, όπως το κολ-

χικό. Το φυτό αυτό περιέχει το αλκαλοειδές κολχικίνη, που από τη μία προκαλεί έντονη διάρροια και από την άλλη είναι πάρα πολύ καλό φάρμακο για την ποδάγρα, δηλαδή για τις κρίσεις της ουρικής αρθρίτιδας.

Επομένως, έχουμε ένα συνεχή πειραματισμό και ασφαλώς όλη αυτή η εμπειρία σιγά-σιγά αθροίζεται επί δεκαετίες και επί αιώνες σε ένα επίπεδο, αν θέλετε, παγκόσμιας εμπειρικής γνώσης. Δεν είναι ένα φαινόμενο που αφορά μόνο την Ελλάδα ή τη λεκάνη της Μεσογείου, αφορά όλο τον κόσμο. Τα φυτά, εκτός από τροφή, προσφέρονται με διάφορες χρηστικές εφαρμογές για την αντιμετώπιση των συμπτωμάτων διαφόρων ασθενειών. Παράλληλα, αναγνωρίζονται τα φυτά εκείνα που επιδρούν στο κεντρικό νευρικό σύστημα, με αποτέλεσμα να συνδέονται με υπερφυσικές δυνάμεις και να γίνονται μέσο θρησκευτικών τελετών και βοτανομαγείας. Έτσι, έχουμε το παράδειγμα της μήκωνος της υπνοφόρου, από τα χαραγμένα κώδια της οποίας (κάψες που απομένουν όταν πέσουν τα πέταλα του άνθους) βγαίνει ένας πηκτός χυμός, ένας οπός, που ξεραίνεται και αποτελεί το όπιο. Το φυτό αυτό ήταν γνωστό από χιλιετίες στη λεκάνη της Μεσογείου, όπου χρησιμοποιούσαν το όπιο, συνήθως ανακατεμένο με κρασί, ως αναλγητικό και καταπράυντικό φάρμακο. Σήμερα, γνωρίζουμε ότι οι ιδιότητες αυτές οφείλονται στα δραστικά αλκαλοειδή μορφίνη, κωδεΐνη και θηβαΐνη. Υπάρχουν ιστορικά κείμενα που αναφέρουν χρήση του οπίου στην Αίγυπτο. Άλλωστε, από τη Μινωϊκή Κρήτη έχει διασωθεί ένα γυναικείο αγαλματίδιο περίπου του 1500 π.Χ., με διάδημα από κώδια, γνωστό ως “Θεά των Μηκώνων”. Μερικοί πιστεύουν ότι παριστάνει μια θεά της γονιμότητας, επειδή τα κώδια είναι γεμάτα με εκατοντάδες μικρούς σπόρους, κατ’ αναλογία με το ρόδι που αποτελούσε σύμβολο γονιμότητας για τη Δήμητρα. Άλλοι, όμως, μεταξύ των οποίων και εγώ, πιστεύουν ότι επρόκειτο για κάποια ιέρεια βοτανομαγικών τελετών, στις οποίες σημαντικό ρόλο διαδραμάτιζαν οι ψυχοδραστικές ιδιότητες του οπίου.

Κάτι ανάλογο συμβαίνει και με το μανδραγόρα, ένα φυτό με περίεργη ανθρωπόμορφη ρίζα. Η χρήση του μανδραγόρα είχε συνδεθεί με πολλές μαγικές δοξασίες και τελετές. Σύμφωνα με μια θεωρία, μανδραγόρα χρησιμοποιούσαν και οι πυθίες των Δελφών προκειμένου να δώσουν τους χρησμούς τους. Πράγματι, ο μανδραγόρας είναι πολύ πλούσιος σε αλκαλοειδή του τροπανίου, του τύπου της ατροπίνης και της σκοπολαμίνης, που προκαλούν θόλωση της διάνοιας, ηχολαλία (τάση επανάληψης της τελευταίας λέξης μιας φράσης), καθώς και έντονη ξηροστομία και δυσαρθρία. Τα συμπτώματα αυτά είναι συμβατά με αρκετές πληροφορίες που έχουμε για τις πυθίες, οι οποίες ήταν εκστατικές και είχαν δυσνόητη εκφορά του λόγου. Ίσως θα αρκούσε να προσθέσω στο σημείο αυτό ότι και ο σημερινός “ορός της αλήθειας” είναι στην πραγματικότητα ένα διάλυμα σκοπολαμίνης.



*Απεικόνιση φαρμακευτικού φυτού σε πρώιμο ελληνικό χειρόγραφο του έργου του Διοσκοριδίου “Περί Ιατρικής Ύλης”. Διακρίνεται σχολιασμός στα αραβικά. Κώδικας της Βιβλιοθήκης της Νεαπόλεως.*

Και για να μη νομίζουμε ότι αυτά όλα αποτελούν ευρωπαϊκό νεωτερισμό, πρέπει να τονιστεί ότι αντίστοιχες βοτανομαγικές τελετές υπήρχαν σε ολόκληρο τον κόσμο, ανάλογα με τα βότανα που αυτοφύονται σε κάθε περιοχή της γης. Για παράδειγμα, στην άλλη μεριά του Ατλαντικού, οι Αζτέκοι είχαν θεοποιήσει και λάτρευαν τα μανιτάρια του γένους Ψιλοκύβη, για τα οποία ξέρουμε σήμερα ότι περιέχουν ψιλοκυβίνη, ουσία με ισχυρή ψευδαισθησιογόνο δράση. Κατά συνέπεια, παρό-

μοια φαινόμενα παρατηρήθηκαν σε όλα τα μήκη και σε όλα τα πλάτη, όποτε ο άνθρωπος είχε τη δυνατότητα να πειραματίζεται με τη φύση.

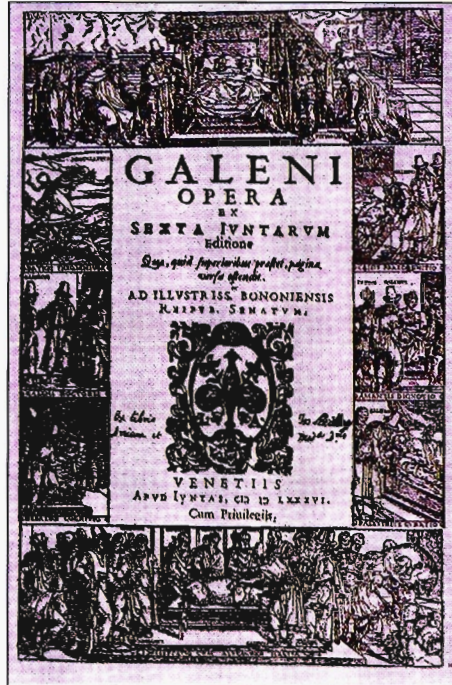
Στη σημερινή διάλεξη θα προσπαθήσω να δώσω ένα πανόραμα της ιστορικής εξέλιξης των φαρμάκων ως θεραπευτικών μέσων. Νομίζω ότι είναι απαραίτητο να ξεκινήσουμε από τη σημασία της λέξης “φάρμακο”. Η λέξη αυτή έχει περάσει σήμερα πρακτικώς σε όλες τις γλώσσες, με τον ένα ή τον άλλο τρόπο, ως *pharmacology*, *pharmacy* κ.ο.κ. Ίσως ακόμη και εμείς που είμαστε Έλληνες δεν γνωρίζουμε ότι η λέξη φάρμακο είναι ομηρική και σημαίνει “βοτάνι”, δηλαδή φυτό με κάποια γενική βιολογική δράση. Τα έπη του Ομήρου περιέχουν πολλά προσδιοριστικά επίθετα για φάρμακα, όπως “εσθλό” (ευεργετικό), “άχολο” (καταπραυντικό), “νηπενθές” (ευφορικό), “οδυνήφατο” (αναλγητικό), “λυγρό” (ολέθριο) ή “ουλόμενο” (θανατηφόρο). Ωστόσο, συνήθως δεν είναι σαφές για ποιο ακριβώς βότανο πρόκειται.

Στην κλασική αρχαιότητα, η λέξη φάρμακο διατηρεί την εννοιολογική ευρύτητα που της έδινε ο Όμηρος, δηλαδή γενικώς κάποιο δραστικό φυτό. Έτσι, εκτός από τα θεραπευτικά φάρμακα, υπάρχουν επίσης τα “δηλητήρια φάρμακα” (βλαπτικά βότανα). Άλλωστε, ξεχωριστή κατηγορία αποτελούσαν τα “τοξικά φάρμακα”, τα βότανα που χρησιμοποιούσαν οι τοξότες για να αλείφουν τις αιχμές των βελών τους. Από εκεί προκύπτει η λέξη “τοξικολογία” αλλά και η λέξη “τοξικός” ως επίθετο με την ευρύτερη έννοια του βλαπτικού παράγοντα, όπως έχει περάσει στη σύγχρονη διεθνή επιστημονική ορολογία.

Η Ιπποκρατική Σχολή (5ος και 4ος π.Χ. αιώνες) αναφέρει σχεδόν εκατό φυτικά φάρμακα, τα οποία αποτελούν την πρώτη γραπτή μαρτυρία για τη θεραπευτική χρήση βοτάνων, τουλάχιστον στην ελληνική γλώσσα. Οι ιατρικές εφαρμογές αυτών των φυτών δεν στερούνται επιστημονικής βάσης, όπως προκύπτει από τα δεδομένα της σύγχρονης Φαρμακογνωσίας, δηλαδή της επιστήμης που ασχολείται με τις ιδιότητες των φαρμακευτικών φυτών. Εκείνος, όμως, ο οποίος πραγματικά συνέβαλε στη διάδοση, την εγκαθίδρυση και την καθιέρωση της Φαρμακογνωσίας είναι ο Διοσκορίδης (1ος μ.Χ. αιώνας), γιατρός του ρωμαϊκού



στρατού, Έλληνας με καταγωγή από την Κιλικία. Ακολουθώντας τα στρατεύματα, ο Διοσκορίδης ταξίδευε σε όλη την ευρύτερη λεκάνη της Μεσογείου, συλλέγοντας πληροφορίες λαϊκής βοτανοθεραπευτικής, προσδιορίζοντας και ταξινομώντας φαρμακευτικά φυτά. Μεταξύ άλλων, ο Διοσκορίδης συνέγραψε πέντε βιβλία “Περί Ιατρικής Ύλης” (δηλαδή περί θεραπευτικών μέσων), στα οποία περιλαμβάνονται πολλά φυτά με αναγνωρισμένες από τη σύγχρονη επιστήμη φαρμακευτικές ιδιότητες. Αναφέρει επίσης διάφορα φυτά με κάποιες υποτιθέμενες ευεργετικές ιδιότητες, που όμως με τον καιρό εγκαταλείφθηκαν ως αναποτελεσματικά. Μεταγενέστερα χειρόγραφα του έργου του, με εξαιρετική εικονογράφηση, σώζονται σε κώδικα της Μονής Μεγίστης Λαύρας του Αγίου Όρους, καθώς και στις βιβλιοθήκες της Βιέννης και της Νάπολης.



Μία από τις πρώτες λατινικές εκδόσεις των έργων του Γαληνού (Βενετία, 1556).

Ανάλογη ήταν η πορεία των έργων του Γαληνού, επίσης ελληνικής καταγωγής Ρωμαίου γιατρού (2ος μ.Χ. αιώνας), ο οποίος συνέχισε την παράδοση της Ιπποκρατικής Ιατρικής, την κωδικοποίησε και την εμπλούτισε με τις θεραπευτικές γνώσεις της εποχής του.

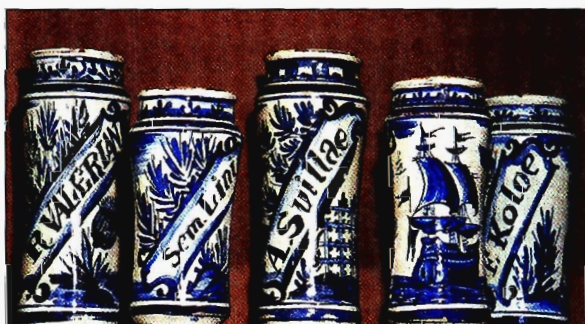
## ΜΕΣΑΙΩΝΑΣ – ΑΝΑΓΕΝΝΗΣΗ

Τα ελληνικά και λατινικά χειρόγραφα του Διοσκορίδη, του Γαληνού και των μαθητών τους αποτέλεσαν τη βάση της Βυζαντινής Ιατρικής, η

οποία τα αναπαρήγαγε και τα εμπλούτισε. Τυπικό παράδειγμα, το έργο “Δυναμερόν” του Νικολάου Μυρεψού (12ος μ.Χ. αιώνας), το οποίο αποτελεί ένα είδος θεραπευτικού οδηγού για πολλές ασθένειες και στο οποίο περιγράφονται οι “δυνάμεις” (ιδιότητες) πολλών βοτάνων.

Τα σημαντικότερα έργα του Διοσκορίδη και του Γαληνού μεταφράστηκαν σε πολύ πρώιμη φάση στα Αραβικά, επηρεάζοντας καθοριστικά όλη τη μετέπειτα εξέλιξη της Αραβικής Ιατρικής, όπως φαίνεται και από τα επιστημονικά κείμενα του διάσημου ιατροφιλόσοφου Αβικέννα (10ος μ.Χ. αιώνας). Παράλληλα, με την κατάληψη της Ισπανίας από τους Άραβες, οι μεταφράσεις αυτών των έργων πέρασαν στη νότια και κεντρική Ευρώπη, όπου αποτέλεσαν βιβλία αναφοράς επί πολλούς αιώνες.

Έτσι, οι πρωταρχικές πληροφορίες για τα φαρμακευτικά φυτά διαχέονται σε ολόκληρο τον τότε γνωστό κόσμο, όπου κυριολεκτικά κυριαρχούν μέχρι την Αναγέννηση. Ωστόσο, τα κείμενα αυτά, πέραν της προφανούς ωφέλειας για την Ευρωπαϊκή Ιατρική, μετέφεραν και την αίγλη κάποιας “αυθεντίας”, γεγονός που είχε ανασταλτική επίδραση στην ανανέωση των επιστημονικών γνώσεων. Ιδιαίτερα στην περίπτωση του Γαληνού, ακόμη και πολλές λανθασμένες αντιλήψεις του για την ανατομία και τη φυσιολογία του ανθρωπίνου σώματος αποτελούσαν δογματικές “αλήθειες” που καταρρίφθηκαν με μεγάλη δυσκολία, προς το τέλος της περιόδου της Αναγέννησης.



Φαρμακοδοχεία τύπου Arbarello από φαγεντιανή. R. Valerian (ρίζωμα βαλεριάνας), Sem. Lini (λιναρόσποροι) και A. Scillae (κόνδυλος σκυλοκρεμμύδας). Ισπανία, 17ος αιώνας.

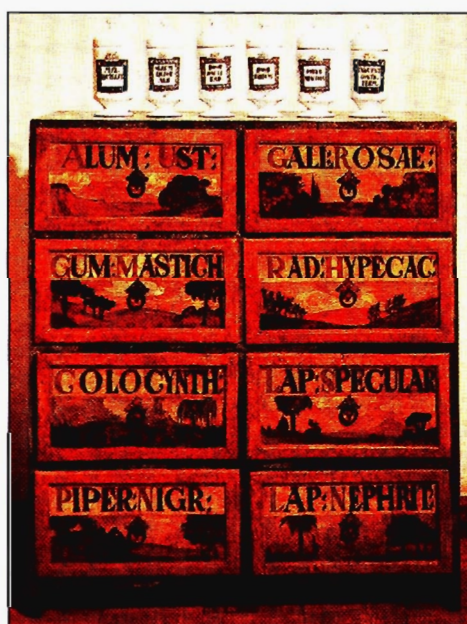
Τα ήδη γνωστά από την αρχαιότητα βότανα αποτελούν την αρχική παρακαταθήκη φαρμάκων στην Ευρωπαϊκή Ιατρική. Μερικά, μάλιστα, από αυτά θα παραμείνουν στο οπλοστάσιο της θεραπευτικής πρακτικώς μέχρι τη σημερινή εποχή.



Τα περισσότερα φάρμακα κατά το Μεσαίωνα και την Αναγέννηση αποτελούνται από μεμονωμένα βότανα ή από μίγματα βοτάνων. Ορισμένα από αυτά είναι εύκολο να τα αναγνωρίσουμε ακόμη και σήμερα, επειδή τα χρησιμοποιούσε η επίσημη Ιατρική μέχρι και τις αρχές του 20ού αιώνα. Για παράδειγμα, ο λιναρόσπορος ήταν απαραίτητος για τους “συναπισμούς”, δηλαδή για την εφαρμογή καταπλασμάτων επάνω σε πονεμένες αρθρώσεις. Από τη σκυλοκρεμμύδα, το γνωστό φυτό που συνδέεται με τα έθιμα των Χριστουγέννων, χρησιμοποιούσαν μέχρι το Β΄ Παγκόσμιο Πόλεμο το καρδιοτονωτικό αλκαλοειδές σκιλλαρένη. Η βαλεριάνα χρησιμοποιείται ακόμη και σήμερα ως ήπιο υπνωτικό, σε μερικά προϊόντα φυτικής προέλευσης.

Εκτός από τα θεραπευτικά μέσα που περιείχαν γνωστά βότανα, ευρεία χρήση είχαν και κάποια άλλα “φάρμακα”, εξωτικά και σπάνια, που ήταν πολύ ακριβά, όπως π.χ. η μαστίχα της Χίου, το μαύρο πιπέρι της Ασίας ή ο νεφρίτης λίθος της Αιγύπτου. Ο μυστικισμός αποτελεί ένα σημαντικό στοιχείο που συχνά περιβάλλει πολλά από τα φαρμακευτικά προϊόντα και την πρακτική του θεραπευτή. Τα σπάνια φάρμακα είναι πολύ δυσεύρετα και επομένως πολύ ακριβά. Κατά τεκμήριο, οφείλουν να είναι και πάρα πολύ αποτελεσματικά.

Αρκετά συχνά, επειδή πολλά φαρμακεία αναπτύσσονται και λειτουργούν μέσα σε μοναστήρια, υπάρχουν διάφορες “σπενσιαλιτέ” από μίγματα βοτάνων



Πορσελάνινα φαρμακευτικά βάζα και ξύλινο ζωγραφισμένο ερμάριο για αποθήκευση πρώτων υλών. Διακρίνονται ορισμένα “εξωτικά φάρμακα”, όπως μαστίχα της Χίου και μαύρο πιπέρι. Αυστρία, 18ος αιώνας.

με ονομασίες θρησκευτικού περιεχομένου. Μερικά από αυτά τα μίγματα, όπως η βενεδικτίνη, έχουν επιβιώσει μέχρι σήμερα ως απλά ηδύποτα.

Το πιο διαδεδομένο μίγμα βοτάνων ήταν η θηριακή, την οποία είχε αναπτύξει αρχικά ο Γαληνός και είχαν συμπληρώσει οι μαθητές του Νίκανδρος και Ανδρόμαχος. Η θηριακή ήταν ένα μίγμα περίπου εξήντα βοτάνων το οποίο, όπως λέει και το όνομά του, προοριζονταν ως αντίδοτο κατά των “θηρίων”, δηλαδή για τα δαγκώματα άγριων ζώων και φιδιών ή για τους νυγμούς σκορπιών και εντόμων. Ένα πολύ χρήσιμο φάρμακο για τους μετακινούμενους σε άγνωστες περιοχές Ρωμαίους στρατιώτες. Δεν είναι, βεβαίως, τυχαίο ότι από τα εξήντα συστατικά της θηριακής πρωταρχική θέση κατείχε το όπιο.

Η θηριακή χρησιμοποιήθηκε ευρύτατα από όλους τους γιατρούς. Κατά την Αναγέννηση ήταν μία από τις βασικότερες πηγές πλούτου της Βενετίας, τουλάχιστον στο χώρο της φαρμακευτικής. Οι Βενετσιάνοι παρασκεύαζαν θηριακή σε δημόσια τελετή μέσα στο παλάτι των Δόγηδων, παρουσία ευγενών και απλών ανθρώπων. Τα εξήντα συστατικά, τα οποία η Βενετία ως θαλασσοκράτειρα είχε τη δυνατότητα να βρísκει και να συγκεντρώνει από τα πέρατα του κόσμου, ανακατεύονταν σε μεγάλες λεκάνες για να προκύψει το τελικό παχύρρευστο προϊόν. Η θηριακή της Βενετίας (*Theriaca Venetae*) αποτέλεσε τον προάγγελο των

“σπесиαιλίτέ” για τα φαρμακευτικά προϊόντα, επειδή ήταν ένα προϊόν έτοιμο προς χρήση, χωρίς περαιτέρω εργασία από το φαρμακοποιό. Η βενετσιάνικη θηριακή ήταν πραγματικά διάσημη και περιζήτητη, μέχρι και τα τέλη του 19ου αιώνα, όπως προκύπτει από επιστημονικά και λογοτεχνικά κείμενα. Στα “Συριανά διη-



Επισμαλτωμένα φαρμακευτικά μπουκάλια. Το ένα περιείχε παρασκεύασμα θηριακής. Γερμανία, 18ος αιώνας.



γήματα”, ο Ροϊδης περιγράφει τη χρήση και την κατάχρηση της θηριακής για το κοινό κρυολόγημα. Αυτή η θεραπευτική εφαρμογή, επειδή ακριβώς υπήρχε το όπιο, δεν είναι αξιοπερίεργη. Η αναλγητική και αντιβηχική δράση του οπίου είναι πράγματι ευεργετική για τα συμπτώματα της γρίπης. Εκείνο που πρέπει επίσης εδώ να αναφέρουμε, είναι ότι και η λέξη “θηριακλής” προέρχεται από ορισμένους ασθενείς οι οποίοι χρησιμοποιούσαν πολύ συχνά θηριακή και τελικά εγκαθιστούσαν ένα είδος φαρμακευτικής εξάρτησης, επειδή ακριβώς το όπιο έχει και εξαρτησιογόνες ιδιότητες.

Στο σημείο αυτό, θα ήταν παράλειψη να μην τονιστεί ότι οι Άραβες, εκτός από τη συμβολή τους στο να μεταφράσουν το Διοσκορίδη και να τον διαδώσουν μέσω της Ισπανίας στην Ευρώπη, συνέβαλαν στην ανάπτυξη της Φαρμακευτικής με την καλλιέργεια της Αλχημείας. Οι αλχημιστές πειραματιζόνταν, όπως είναι γνωστό, για την ανακάλυψη νέων χημικών στοιχείων και κυρίως για τη δυνατότητα μετατρο-



Δημόσια τελετή παρασκευής βενετσιάνικης θηριακής στο παλάτι των Δόγηδων. Χρωμολιθογραφία του G. Guidicini (Δημοτική βιβλιοθήκη της Μπολόνας, τέλη του 18ου αιώνα).

πής διαφόρων μη ευγενών μετάλλων σε χρυσό. Αυτή η προσπάθεια είχε τη μορφή συγκροτημένης και συστηματικής επιστημονικής έρευνας, η οποία όμως καλυπτόταν και από έναν έντονο μυστικισμό. Γεγονός παραμένει ότι οι αλχημιστές, με τα πενιχρά μέσα που είχαν στη διάθεσή τους, έθεσαν τα θεμέλια για την ανάπτυξη της Χημείας, και κατά συνέπεια και της Φαρμακευτικής. Εκείνο το οποίο πρέπει επίσης να αναγνωριστεί στους Άραβες είναι η σημαντικότερη ανακάλυψη της απόσταξης ήδη κατά το Μεσαίωνα. Η μέθοδος της απόσταξης αποτέλεσε πραγματική επανάσταση, επειδή από τα αδρά μέρη ενός φυτού –τους καρπούς, τα φύλλα, τις

ρίζες, τα ξεραμένα άνθη κ.λπ.– κατέστη δυνατή η απομόνωση αιθέριων ελαίων και άλλων δραστικών συστατικών. Άλλωστε, η απόσταξη αιθυλικής αλκοόλης προσέθεσε στη μεθοδολογία των αλχημιστών έναν ισχυρό οργανικό διαλύτη που επέτρεπε την επεξεργασία διαφόρων ρητινών και πολλών άλλων φυτικών προϊόντων. Με την πρακτική αυτή άνοιξε ο δρόμος για την περαιτέρω μελέτη μεμονωμένων και καθαρών χημικών ενώσεων, τόσο στο εργαστήριο όσο και στη Θεραπευτική.



*Αναπαράσταση εργαστηρίου σε Φαρμακείο της Βουδαπέστης του 16ου αιώνα, όπου φαίνονται οι επιρροές της Αλχημείας (Μουσείο Semmelweis της Ιστορίας της Ιατρικής).*

Όπως ήδη ανέφερα, τα φαρμακεία αναπτύσσονται πολύ συχνά μέσα σε μοναστήρια. Αυτό συμβαίνει για δύο κυρίως λόγους. Κατ' αρχάς, οι μοναχοί διαθέτουν παλαιά χειρόγραφα τα οποία αναπαράγουν στις βιβλιοθήκες τους, τα μελετούν και τα συμπληρώνουν. Γνωρίζουν τα φαρμακευτικά φυτά και τα καλλιεργούν. Με αυτόν

τον τρόπο καλύπτουν τις ανάγκες τους σε φάρμακα όταν οι ίδιοι αρρωστήσουν. Από την άλλη μεριά, έχοντας ανεπτυγμένα φαρμακεία και μεγάλη συλλογή βοτάνων, παρέχουν θεραπευτικές υπηρεσίες σε προσκυνητές και άλλους επισκέπτες. Έτσι, δημιουργούνται οι προϋποθέσεις για την ανάπτυξη μικρών νοσηλευτηρίων, τα οποία αποτελούν πρόδρομες μορφές των σημερινών νοσοκομείων. Αναπόσπαστο και απαραίτητο τμήμα αυτών των νοσηλευτηρίων αποτελεί το φαρμακείο, μια αυτόνομη και πλήρως οργανωμένη μονάδα για την παρασκευή φαρμάκων σε μικρές ή μεγάλες ποσότητες, ανάλογα με τις ανάγκες. Εδώ υπήρχαν πέτρινα ή σιδερένια γουδιά, μεγάλες λεκάνες ανάδευσης, αποστακτήρες, δοχεία φύλαξης των πρώτων υλών, καθώς και φιαλίδια και φαρμακοδοχεία από φαγεντιανή, γυαλί ή πορσελάνη. Τα έτοιμα φάρμα-



κα διατηρούνται στα ράφια του φαρμακείου, συνήθως με περίτεχνο ξύλινο διάκοσμο, που δημιουργεί το ανάλογο υποβλητικό περιβάλλον για τον ασθενή.

Ο θεραπευτής καθορίζει τη χρήση των φαρμάκων για κάθε ασθενή, αλλά έχει τη συμπαράσταση ενός βοηθού για την κοπιαστική προετοιμασία των τελικών προϊόντων, διαλυμάτων, βαμμάτων, πομάδων, καταπλάσμάτων και αλοιφών. Ανάλογη είναι η εικόνα του χώρου εργασίας των ιατρών γενικότερα, οι οποίοι είναι υποχρεωμένοι να διατηρούν τα δικά τους φάρμακα και να έχουν τη δυνατότητα παρασκευής νέων μιγμάτων για τους ασθενείς τους. Έτσι, είναι απαραίτητη η βοήθεια από έναν “φαρμακοποιό”. Στα ιατρεία και τα φαρμακεία της εποχής εκείνης είναι αναγκαία η εξασφάλιση παρακαταθήκης πρώτων υλών, μερικές φορές

εξαιρετικά δυσεύρετων που έρχονται σε μεγάλες ποσότητες από μακρινά μέρη. Συνήθως δίπλα στο κυρίως φαρμακείο, δημιουργείται η “αποθήκη”, που σε ορισμένες γλώσσες καταλήγει να σημαίνει “φαρμακείο” κατά συνεκδοχή (π.χ. Apotheke, Arteekki, Patika, στη γερμανική, φιλανδική και ουγγρική αντίστοιχα).



*Το Φαρμακείο του νοσοκομείου Hôtel Dieu της Λιόν, με αυθεντικό εξοπλισμό από τα τέλη του 17ου αιώνα. Διακρίνονται ορειχάλκινα σκεύη για την παραγωγή φαρμάκων, καθώς και ένας μεγάλος αποστακτήρας.*

Στις πόλεις-κράτη του Μεσαίωνα, οι άρχοντες διατηρούν δικό τους φαρμακείο και έχουν τον προσωπικό τους ιατρό ή φαρμακοποιό. Τα άτομα αυτά απολαμβάνουν ιδιαιτέρων αμοιβών και προνομίων, επειδή ανήκουν στο στενό περιβάλλον του άρχοντα. Πολύ συχνά αποκτούν και τίτλους ευγενείας. Έτσι, ο άρχοντας και η οικογένειά του εξασφαλί-

ζουν έναν έμπιστο θεραπευτή και απομακρύνουν τον κίνδυνο να δηλητηριαστούν από τους τυχόν δολοπλόκους της αυλής τους.

Όσοι γνωρίζουν τα φαρμακευτικά φυτά, τα δραστικά τους μέρη και τον τρόπο επεξεργασίας τους για την παρασκευή φαρμάκων δημιουργούν με την πάροδο του χρόνου τη συντεχνία των φαρμακοποιών. Η Φαρμακευτική αναπτύσσεται ως ξεχωριστή επιστήμη, παράλληλα με την Ιατρική. Έτσι, τα φαρμακεία εξελίσσονται σε αυτοτελείς χώρους συλλογής, αποθήκευσης και επεξεργασίας βοτάνων και διάθεσης φαρμακευτικών προϊόντων.

Στα πρώτα φαρμακεία διακρίνει κανείς εύκολα ένα χαρακτήρα λιτής μεγαλοπρέπειας. Ο ασθενής ο οποίος πηγαίνει να πάρει το φάρμακό του βρίσκεται σε ένα περιβάλλον σχεδόν εκκλησιαστικό, όπου κυριαρχεί η αυστηρή και πλούσια επίπλωση, καθώς και ο διάκοσμος από πολυτελή φαρμακοδοχεία με ακατανόητες λατινικές ονομασίες ουσιών. Αναμφισβήτητα, όλα αυτά τα στοιχεία αποτελούν μέρος της θεραπείας, με την έντονη υποβλητικότητα τους. Η συνταγή του ιατρού αποτελεί γραπτή εντολή προς το φαρμακοποιό για την παρασκευή ενός ή περισ-



Φαρμακείο στα τέλη του 19ου αιώνα. Ειδικός καθιστικός χώρος αναμονής του πελάτη, μέχρι “να εκτελεστεί” η συνταγή (Βουδαπέστη, Μουσείο Semmelweis της Ιστορίας της Ιατρικής).

σοτέρων φαρμάκων. Ο ασθενής περιμένει να εκτελεστεί η συνταγή του. Συνήθως ο φαρμακοποιός πηγαίνει σε ένα μικρό εργαστήριο πίσω από τον πάγκο για να εκτελέσει τη συνταγή. Ως ανάμνηση αυτής της εποχής, έχουμε την επιγραφή που βλέπουμε σήμερα στα φαρμακεία “Εκτελούνται συνταγαί του ΙΚΑ”. Η διαδικασία αυτή διατηρήθηκε μέχρι τα

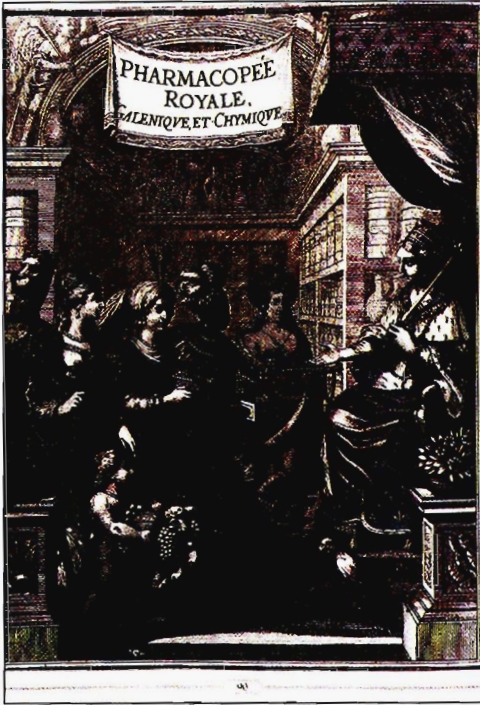
μέσα του 20ού αιώνα, οπότε περάσαμε στη σημερινή μορφή των φαρμακείων με τα έτοιμα φαρμακευτικά ιδιοσκευάσματα, τα οποία διακινούνται ως απλά εμπορικά προϊόντα.

Με το τέλος του Μεσαίωνα και την ανατολή της Αναγέννησης, στο πεδίο της Θεραπευτικής σημειώνονται δύο σημαντικές καινοτομίες: τα θεραπευτικά μέσα εμπλουτίζονται με άγνωστα φαρμακευτικά φυτά που εισάγονται από το Νέο Κόσμο, ενώ παράλληλα αξιοποιούνται οι γνώσεις της Αλχημείας σχετικά με διάφορα μέταλλα ή αμέταλλα χημικά στοιχεία. Έτσι αλλάζει σημαντικά το τοπίο της παραδοσιακής “Ιατρικής Ύλης” του Διοσκορίδη και του Γαληνού.

Ο Παράκελσος, Ελβετός ιατροφιλόσοφος (1493-1541), εισάγει στη Θεραπευτική πολλά ανόργανα στοιχεία, ενώ αμφισβητεί τις κλασικές αντιλήψεις για την παθογένεια των νόσων. Δηλαδή, στη φάση αυτή, ξεφεύγουμε από τα καθιερωμένα φαρμακευτικά προϊόντα φυτικής προέλευσης και περνάμε σε πειραματισμούς με άλλα φυσικά μέσα όπως ο υδράργυρος, το θείο κ.ά. Αν και αμφισβητήθηκαν έντονα από τους σύγχρονους του, οι νέες αντιλήψεις του Παράκελσου έδωσαν μεγάλη ώθηση στη Θεραπευτική. Πολλά από τα φάρμακά του ήταν χρήσιμα και επιβίωσαν για μεγάλο χρονικό διάστημα: οι ενώσεις υδραργύρου ως αντισηπτικά, ο αντιμονιούχος οίνος ως εμετικό, τον οποίο χρησιμοποιούσαν μέχρι τις αρχές του 20ού αιώνα, ή ο γνωστός σε όλους μας σίδηρος, που χρησιμοποιείται ακόμη και σήμερα σε περιπτώσεις σιδηροπενικής αναιμίας.

Με την ανακάλυψη της Αμερικής και τα ταξίδια των εξερευνητών σε ολόκληρο τον κόσμο, εισάγονται πολλά εξωτικά φαρμακευτικά προϊόντα φυτικής ή ζωικής προέλευσης. Επιπλέον, δημοσιεύονται πολλές μελέτες για τη χλωρίδα των νέων κτήσεων, κυρίως από Ισπανούς και Ολλανδούς μελετητές. Εκτός από τα νέα φυτά τα οποία περιγράφονται σε πολλές από αυτές τις μελέτες έχουμε και νέες θεραπευτικές μεθόδους, όπως η εισπνοή καπνού ή ο υποκαπνισμός ολόκληρου του σώματος. Κορυφαία φυσιογνωμία στη μελέτη και την εισαγωγή νέων φαρμακευτικών φυτών ήταν ο Nicolas Monardes, Ισπανός γιατρός και φυσιοδίφης (1493-1588), ο οποίος είχε ακολουθήσει κάποιες από τις πρώτες





Εξώφυλλο της Γαλλικής Φαρμακοποιίας του 1676. Η Φαρμακευτική παρουσιάζεται αλληγορικά ως βασίλισσα που δέχεται τα φυτικά, ζωικά και ορυκτά δώρα των τεσσάρων ηπείρων (Ευρώπη, Ασία, Αφρική και Αμερική).

αποστολές προς την Αμερική. Μάλιστα, σε ένα από τα έργα του (“Ιατρικά Φυτά των Δυτικών Ινδιών”, Σεβίλη 1574), παρουσιάζει με ιδιαίτερη θέρμη το φυτό tabaco, του οποίου εξυμνεί τις “σπουδαίες αρετές” και τις “αξιοθαύμαστες επιδράσεις” στον ανθρώπινο οργανισμό. Ο καπνός (*Nicotiana tabacum*) είχε πράγματι θεωρηθεί για ένα μεγάλο διάστημα σπουδαίο φάρμακο κατά της ημικρανίας. Όπως πολλά άλλα “θαυματοουργά” φάρμακα, έκανε και αυτός τον κύκλο του πριν καταλήξει στη σημερινή του χρήση που δεν έχει σχέση με την επίσημη Θεραπευτική.

Το κείμενο του Monardes είναι χαρακτηριστικό εκείνης της εποχής, επειδή πολλά νέα

φυτά περιβάλλονται πράγματι με φαρμακευτική αίγλη. Υπάρχουν παραδείγματα που δείχνουν ότι αυτός ο αρχικός ενθουσιασμός δεν ήταν πάντοτε εφήμερος. Από τη Λατινική Αμερική εισήχθησαν μεταξύ άλλων το κουράριο και η κινίνη. Το κουράριο, μετά από τις μνημειώδεις μελέτες του Claude Bernard, καθιερώθηκε ως πολύτιμο φάρμακο στην αναισθησιολογία, χάρη στις μυοχαλαρωτικές του ιδιότητες. Η κινίνη είναι γνωστή σε όλους, επειδή συνέβαλε σημαντικά στην εκρίζωση της ελονοσίας. Άλλωστε η κινιδίνη, που είναι το ισομερές της κινίνης, εξακολουθεί να αποτελεί ένα χρήσιμο αντιαρρυθμικό φάρμακο.

Η αναζήτηση νέων φαρμάκων οδήγησε συχνά και σε κάποια ακραία φαινόμενα, όπως η χρησιμοποίηση σκόνης από αιγυπτιακές μούμιες που έφεραν μαζί τους Γάλλοι στρατιώτες μετά από την εκστρατεία του Ναπολέοντα στην Αίγυπτο (τέλη 18ου αιώνα). Ασφαλώς η πρακτική αυτή κρύβει ένα έντονο στοιχείο μυστικισμού, όπως ήδη αναφέρθηκε για άλλα εξωτικά προϊόντα. Κάτι το εξαιρετικά δυσεύρετο και το πολύ ακριβό έπρεπε να είναι κατά τεκμήριο και αποτελεσματικό, όταν μάλιστα είναι ανθρώπινης προέλευσης.

Αξίζει να σημειωθεί ότι η πρακτική αυτή συνεχίστηκε, με την καλούμενη “βιοθεραπεία” που γνώρισε μεγάλη άνθηση στις αρχές του 20ού αιώνα, αλλά εξακολουθεί να έχει μερικούς οπαδούς ακόμη και σήμερα. Αρχικά, η βιοθεραπευτική Ιατρική χρησιμοποιούσε σκόνη από αποξηραμένους ανθρώπινους ιστούς, κυρίως ενδοκρινείς αδένες. Αυτό είναι κατανοητό για μια εποχή όπου δεν υπήρχαν συνθετικά ανάλογα των ανθρωπίνων ορμονών. Η σύγχρονη εκδοχή της βιοθεραπείας περιλαμβάνει κάποιες περίεργες θεραπευτικές προσεγγίσεις, οι οποίες χρησιμοποιούν εκχυλίσματα ανθρωπίνων κυττάρων, με αόριστες θεραπευτικές ενδείξεις και χωρίς τεκμηριωμένη αποτελεσματικότητα. Οι περισσότερες από αυτές τις “θεραπείες” στερούνται επίσημης κρατικής έγκρισης, παρ’όλα αυτά έχουν κάποια σταθερή πελατεία. Κατά πάσα πιθανότητα, η δημοτικότητα αυτών των πρακτικών έχει τις ρίζες της σε κάποια στοιχεία αρχέγονου μυστικισμού και αυθυποβολής.

## ΝΕΟΤΕΡΟΙ ΧΡΟΝΟΙ

Η μεγαλύτερη τομή στη φαρμακοθεραπεία συμβαίνει περίπου στα μέσα του 19ου αιώνα, ως αποτέλεσμα της θεαματικής ανάπτυξης αφενός της Οργανικής Χημείας και αφετέρου της βιομηχανίας. Μεταξύ του 1850 και του 1950 πραγματοποιούνται γιγαντιαία βήματα στους ρυθμούς ανακάλυψης και ανάπτυξης νέων φαρμάκων. Μέσα σε εκατό χρόνια η πρόοδος της Φαρμακολογίας είναι τόσο εντυπωσιακή, ώστε υπερφαλαγγίζει κατά πολύ τις γνώσεις που είχαν αθροιστεί σε όλο το προηγούμενο διάστημα της ανθρώπινης Ιστορίας. Συμβαίνουν πραγματικά



Χρωμολιθογραφία του 1901, στην οποία παρουσιάζονται τα αλκαλοειδή που διέθετε στο εμπόριο η εταιρεία New York Quinine and Chemical Works.

συγκλονιστικά πράγματα, όσα δεν είχαν συμβεί επί σχεδόν 25 αιώνες πριν.

Πρωτίστως, η ανάπτυξη της βιομηχανίας επέτρεψε τη μαζική επεξεργασία των φαρμακευτικών φυτών, την απομόνωση των δραστικών τους συστατικών, την τυποποίηση των πρώτων υλών και τη διανομή τους σε ολόκληρο τον κόσμο. Ουσίες όπως η μορφίνη, η στρυχνίνη και η κοκαΐνη διατίθενται μέσω του εμπορίου και είναι εύκολο να μελετηθούν περαιτέρω στο εργαστήριο ή στην κλινική πράξη. Στην Ευρώπη, η βιομηχανική επανάσταση βαίνει παράλληλα με την τεράστια ανάπτυξη της Οργανικής Χημείας, ιδιαίτερα στη Γερμανία, τη Γαλλία

και την Αγγλία. Η ανάλυση των δραστικών φαρμακευτικών ουσιών επιτρέπει τον πειραματισμό για την τροποποίηση των μορίων τους. Οι νέες συνθέσεις δοκιμάζονται στη Θεραπευτική. Έτσι, από τα αδρά φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία χρησιμοποιούνταν μέχρι τότε, όπως το όπιο, περνάμε σε καθαρές χημικές ενώσεις, όπως η μορφίνη. Με τη διακετυλίωση της μορφίνης προστίθεται στο οπλοστάσιο των φαρμάκων ένα νέο ημισυνθετικό μόριο, η ηρωΐνη, η οποία μάλιστα εισάγεται και στη θεραπευτική ως ένα απλό αντιβηχικό φάρμακο.

Τα παραδείγματα εισαγωγής νέων φαρμακευτικών μορίων είναι ατελείωτα. Σημειώνεται αληθινή φρενίτιδα στην ανάπτυξη νέων φαρμάκων, με απλές προσθήκες κάποιων χημικών ομάδων σε ήδη γνωστές χημικές



ενώσεις. Αυτό το βλέπει κανείς αν ανοίξει παλιά βιβλία των αρχών του 20ού αιώνα. Για παράδειγμα, στα τοπικά αναισθητικά υπάρχουν περισσότερες από 15 διαφορετικές φαρμακευτικές ενώσεις, χωρίς να αναφέρεται κάποια εξειδικευμένη δράση ή κάποιο πλεονέκτημα μιας νεότερης ένωσης έναντι κάποιας παλαιότερης. Ήταν κάτι που δεν απασχολούσε κανένα. Κύριος στόχος ήταν απλώς η εισαγωγή νέων μορίων.

Παράλληλα, η παραγωγή των φαρμάκων μαζικοποιείται και φεύγει από τα χέρια των φαρμακοποιών. Οι βιομηχανίες παρασκευάζουν τις “σπεςιαλιτέ”, δηλαδή τα έτοιμα φαρμακευτικά προϊόντα που θα διατεθούν από το φαρμακείο. Ο φαρμακοποιός αρχίζει να “εκτελεί” τη συνταγή του γιατρού, με την απλή πώληση έτοιμων ιδιοσκευασμάτων. Στην Ελλάδα, οι πρώτες “σπεςιαλιτέ”, δηλαδή τα έτοιμα προϊόντα που παίρνει ο φαρμακοποιός από το ράφι και τα δίνει στον πελάτη, ήταν σταθεροί συνδυασμοί κινίνης και σιδήρου για την αντιμετώπιση της ελονοσίας. Έκαναν την εμφάνισή τους στα φαρμακεία περί το 1920 και προέρχονταν από την Ιταλία (Ferroquina του οίκου Bisleri στο Μιλάνο).

Θα ήταν παράλειψη να αφήσουμε το 19ο αιώνα χωρίς να κάνουμε αναφορά ιδιαίτερα σε δύο επιστήμονες. Ο ένας είναι ο Claude Bernard (1813-78), ο οποίος θεωρείται ο πατέρας της Φυσιολογίας, αλλά είναι εκ



Εντιπωσιακή διαφήμιση για αντιβηχικό φάρμακο, τον 1890, στην οποία όμως δεν υπάρχει καμία πληροφορία για τα δραστικά συστατικά του προϊόντος.



*Ο Claude Bernard και οι μαθητές του.  
Ελαιογραφία του L. Lhermitte (Παρίσι, 1889).*

των πραγμάτων και ο πατέρας της Φαρμακολογίας. Ο Claude Bernard μελετούσε τις φυσιολογικές λειτουργίες των ζώων και του ανθρώπου χρησιμοποιώντας φάρμακα ως “εργαλεία”, δηλαδή ως διερευνητικά μέσα. Λόγου χάρη, περιέγραψε πολύ καλά πώς λειτουργεί η νευρομυϊκή σύναψη, όπου το ηλεκτρικό

ερέθισμα περνάει από το νεύρο στο μυ και έχουμε τελικώς την κίνηση των μυών. Αυτό κατέστη δυνατό με τη χρήση του κουραζίου, το οποίο είχε εισαχθεί από τη Λατινική Αμερική. Στον Claude Bernard οφείλουμε, γενικότερα, τη γένεση της Πειραματικής Ιατρικής. Είναι ο πρώτος ο οποίος υπέδειξε ότι υπάρχει ανάγκη να μελετούνται τα φάρμακα, θεμελιώνοντας έτσι την ιδέα ότι χρειαζόμαστε τη Φαρμακολογία ως ένα νέο επιστημονικό κλάδο έρευνας. Υπάρχει η Φαρμακευτική που παρασκευάζει τα φάρμακα, υπάρχει η Ιατρική που τα χρησιμοποιεί ως θεραπευτικά μέσα, αλλά εκεί ανάμεσα έπρεπε να αναπτυχθεί κάτι άλλο σε βασικό επιστημονικό επίπεδο έρευνας και αυτό είναι η Φαρμακολογία, η επιστήμη που μελετά τη δράση των φαρμάκων. Δεν είναι τυχαίο ότι το 1850 ιδρύεται για πρώτη φορά στην Ευρώπη έδρα Πειραματικής Φαρμακολογίας στο Πανεπιστήμιο της πόλης Ταρτού, η οποία ανήκε τότε στην Πρωσία και σήμερα ανήκει στην Εσθονία. Την έδρα αυτή κατέλαβε ο Γερμανός Rudolf Buchheim, διάσημος για τις μελέτες του με την αιθυλική αλκοόλη.

Η δεύτερη μεγάλη φυσιολογία της εποχής εκείνης, στο πέρασμα από το 19ο στον 20ό αιώνα, είναι ο Paul Ehrlich (1845-1915). Ο Ehrlich είχε στραμμένο το ενδιαφέρον του στην κλινική εφαρμογή των φαρμάκων και ειδικότερα στα φάρμακα εκείνα που προορίζονται για την καταπολέμηση λοιμογόνων αιτιών. Ας μην ξεχνάμε ότι βρισκόμαστε ακόμη στην εποχή κατά την οποία η ανθρωπότητα μαστίζεται από ασθένειες όπως η φυμα-

τίωση και η σύφιλη. Στο πλαίσιο αυτό, περιέγραψε για πρώτη φορά την ανάγκη να δημιουργηθούν μόρια με πολύ μεγάλη εκλεκτικότητα δράσης, τα οποία θα μπορούν να προσβάλλουν μόνο το παθογόνο αίτιο, είτε πρόκειται για μικρόβιο είτε για εξαλλαγμένο καρκινικό κύτταρο το οποίο αρχίζει να πολλαπλασιάζεται κατά τρόπο ανεξέλεγκτο. Η προσέγγιση αυτή έχει μείνει γνωστή ως “δόγμα της μαγικής σφαίρας”. Προϋπόθεση για την εκλεκτική δράση των φαρμάκων ήταν κατά τον Ehrlich να συνδέονται με ειδικές θέσεις μεγαλομορίων, όπως το κλειδί ταιριάζει στην κλειδαριά. Δηλαδή η εκλεκτική δράση προϋποθέτει την παρουσία ειδικών υποδοχέων πάνω στους οποίους συνδέονται τα φάρμακα.



*Paul Ehrlich (1845-1915)*

Εντελώς τυχαία, λίγες δεκαετίες αργότερα ο Alexander Fleming (1881-1955) ανακάλυψε ένα τέτοιο μόριο. Ήταν το μόριο της πενικιλίνης, το οποίο πράγματι λειτουργεί σαν “μαγική σφαίρα”, διότι καταστρέφει εκλεκτικά το μικροβιακό τοίχωμα ορισμένων παθογόνων μικροοργανισμών, χωρίς να επηρεάζει καθόλου τα κύτταρα του ανθρώπου. Ο Selman Waksman (1888-1973), συνεργάτης του Fleming, ακολουθώντας την ίδια συλλογιστική κατάφερε να απομονώσει τη στρεπτομυκίνη από το στρεπτομύκητα, όπως ο Fleming είχε απομονώσει την πενικιλίνη από το μύκητα *Penicillium*.

Όπως προανέφερα, όλη αυτή η εποχή χαρακτηρίζεται από την αθρόα κυκλοφορία νέων εμπορικών προϊόντων, που δυστυχώς δεν έχουν πάντοτε μελετηθεί αρκετά πριν δοθούν σε ασθενείς. Δεν υπάρχουν θε-





*Alexander Fleming (1888-1973) και Selman Waksman (1881-1955)*

σμοθετημένοι μηχανισμοί ελέγχου των νέων φαρμάκων. Οι “σπεσιαλιτέ” αντιμετωπίζονται ως κοινά εμπορικά προϊόντα, σε αντίθεση με τα παλαιά φάρμακα των οποίων η χρήση συνοδευόταν από την εμπειρία εκατοντάδων ετών, γεγονός που τα καθιστούσε πολύ ασφαλέστερα. Άλλωστε, ο παραδοσιακός τρόπος παραγωγής στα φαρμακεία και η διακίνηση

με ιατρική συνταγή αποτελούσαν επιπρόσθετους παράγοντες εγγυημένης ποιότητας και ασφάλειας.

Τα φαινόμενα αυτά, αν τα δει κανείς σήμερα από μακριά και με κάποια νηφαλιότητα, θα μπορούσε να πει ότι σε ορισμένες περιπτώσεις άγγιζαν την πλήρη ασυδοσία. Αρκεί να αναφέρω το χαρακτηριστικό παράδειγμα του αλκοολούχου διαλύματος ιωδίου (βάμμα ιωδίου). Από τη γνωστή χρήση του βάμματος ως τοπικού αντισηπτικού του δέρματος, κάποιος είχε τη φαινή ιδέα να χορηγήσει ιωδιούχο νάτριο ενδοφλεβίως, ως συστηματικό αντιμικροβιακό φάρμακο. Αυτή η πρακτική αποδείχθηκε ολέθρια για πολλούς ασθενείς, οι οποίοι έχασαν την όρασή τους. Σήμερα γνωρίζουμε ότι τα ενδοφλεβίως χορηγούμενα ιωδιούχα άλατα καταστρέφουν τον αμφιβληστροειδή χιτώνα του ματιού που είναι υπεύθυνος για την όραση.

Διάφορα παρόμοια περιστατικά οδήγησαν στη θέσπιση κανόνων ασφαλείας για την έγκριση νέων φαρμακευτικών προϊόντων αλλά και για τον τρόπο χορήγησής τους στους ασθενείς. Έτσι προέκυψαν αφενός νομοθετικές ρυθμίσεις για τα ποιοτικά κριτήρια των νέων φαρμάκων και αφετέρου δεοντολογικοί κανόνες για τη δοκιμασία νέων προϊόντων σε ασθενείς. Παρ’ όλα αυτά, έπρεπε να ακολουθήσει η καλούμενη “τρα-

γωδία της θαλιδομίδης” το 1960, πριν ολοκληρωθεί το σχετικό νομοθετικό πλαίσιο. Η θαλιδομίδη, ένα ηρεμιστικό φάρμακο, εισήχθη στη θεραπευτική το 1958 και χρησιμοποιήθηκε κυρίως στη Γερμανία και την Αγγλία. Μεταξύ άλλων, είχε προταθεί με ενθουσιασμό και ως φάρμακο κατάλληλο για την πρωινή αδιαθεσία των εγκύων. Αυτή η κλινική εφαρμογή είχε ως αποτέλεσμα τη γέννηση περίπου 10.000 παιδιών με φωκομέλεια, δηλαδή με ατροφικά άκρα. Η δυσπλασία αυτή ήταν μέχρι τότε πολύ σπάνια. Έτσι εντοπίστηκε με ευκολία ο τοξικός ρόλος του νέου φαρμάκου και θεσπίστηκαν ειδικοί κανόνες για τη χρήση φαρμάκων κατά τη διάρκεια της κύησης.



*Ετικέτα από μπουκάλι με “Βάμμα Αρνίκης”, φαρμακευτικό προϊόν από μοναστήρι του Saint-Laurent-les-Bains. Αναγράφονται πολλές θεραπευτικές ενδείξεις. Σήμερα, η αρνίκη έχει εγκαταλειφθεί ως φυτό με σχετικά μεγάλη τοξικότητα (Γαλλία, 1870).*

Η σημερινή πρακτική για την έγκριση νέων φαρμακευτικών ουσιών εστιάζεται στο τρίπτυχο “ποιότητα, ασφάλεια και αποτελεσματικότητα”. Απαιτείται τεκμηρίωση της χημικής σύνθεσης, της ατοξικότητας και της θεραπευτικής αποτελεσματικότητας στις προτεινόμενες ενδείξεις. Η διεθνής αποδοχή αυτής της πρακτικής προσέγγισης στη διαδικασία έγκρισης νέων φαρμακευτικών προϊόντων είναι απολύτως απαραίτητη στη σύγχρονη εποχή, η οποία χαρακτηρίζεται από την κατάργηση των εμπορικών συνόρων.

Μετά το Β΄ Παγκόσμιο Πόλεμο, η επανάσταση των αντιβιοτικών άλλαξε ριζικά την αντιμετώπιση των λοιμώξεων και οδήγησε σε εκρίζωση πολλών ασθενειών. Από αυτή την άποψη, μπορούμε να πούμε ανεπιφύλακτα ότι δικαιώθηκαν οι προσδοκίες για αποτελεσματικά

αντιμικροβιακά φάρμακα, τα οποία διαδραμάτισαν καθοριστικό ρόλο στη δημόσια υγεία και την ποιότητα ζωής.

Παράλληλα, κατά τη δεκαετία του '60 σημειώνεται μεγάλη πρόοδος στη Βιοχημεία. Μεγάλα ερευνητικά εργαστήρια εστιάζουν την προσοχή τους στα ένζυμα και σε άλλα πρωτεϊνικά μεγαλομόρια. Αρχίζει σιγά-σιγά να βρίσκει έδαφος και να υλοποιείται η θεωρία του Ehrlich για την εκλεκτική δράση των φαρμάκων. Διαπιστώνεται ότι πολλά μεγαλομόρια αποτελούν πράγματι κομβικά σημεία για ορισμένες φυσιολογικές λειτουργίες, επειδή λειτουργούν ως υποδοχείς για τη δράση πολλών ενδογενών ουσιών, όπως οι ορμόνες. Επομένως, η ανάπτυξη φαρμάκων που μπορούν να συνδέονται με αυτούς τους υποδοχείς θα ήταν δυνατόν να οδηγήσει σε εξειδικευμένη και εκλεκτική δράση, μεταβάλλοντας τις φυσιολογικές λειτουργίες που ελέγχονται μέσω αυτών των υποδοχέων.

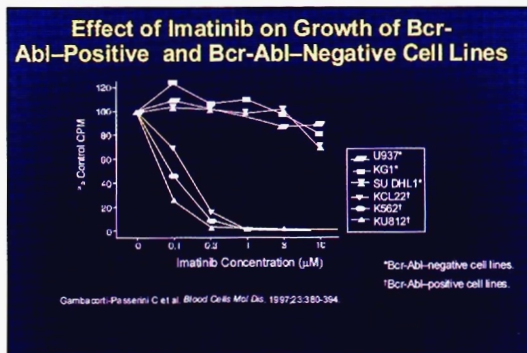
Τα ένζυμα που συμμετέχουν στις βιοχημικές εξεργασίες ως μεγαλομόρια αποτελούν εξ ορισμού δυνητικούς υποδοχείς για φαρμακευτική παρέμβαση. Τα φάρμακα που συνδέονται με ένζυμα μπορεί να επιτείνουν ή να αναστείλουν τη δράση τους, και επομένως να τροποποιήσουν μια φυσιολογική λειτουργία. Έπρεπε λοιπόν να βρεθούν τέτοια φάρμακα. Πράγματι, στις δεκαετίες του '60 και του '70 παρατηρείται αθρόα δημιουργία νέων χημικών ενώσεων, που ακολουθούν το δόγμα της μαγικής σφαίρας. Ένα χαρακτηριστικό παράδειγμα είναι τα φάρμακα που χρησιμοποιούνται για το πεπτικό έλκος, όπως η ρανιτιδίνη. Έχει διαπιστωθεί ότι υπό φυσιολογικές συνθήκες η ισταμίνη διεγείρει την έκκριση γαστρικών υγρών από τα τοιχωματικά κύτταρα του στομάχου. Μπορούμε λοιπόν με ένα φάρμακο που λειτουργεί ως ανταγωνιστής της ισταμίνης να αναστείλουμε αυτή τη δράση και επομένως να μειώσουμε την έκκριση των γαστρικών υγρών, περιορίζοντας έτσι τη βλάβη σε έναν ελκοπαθή.

Ανάλογη ήταν η πρόσφατη ανάπτυξη ενός φαρμάκου για τη χρόνια μυελογενή λευχαιμία. Στην περίπτωση αυτή είμαστε πράγματι ένα βήμα πιο κοντά στο δόγμα της μαγικής σφαίρας. Η χρόνια μυελογενής λευχαιμία είχε συνδεθεί, ήδη από το 1960, με την παρουσία μιας καρυοτυπικής



αλλαγής των λευκών αιμοσφαιρίων, το καλούμενο χρωμόσωμα Philadelphia. Συγκεκριμένα, ένα τμήμα του χρωμοσώματος 22 έλειπε και είχε μετατοπιστεί στο χρωμόσωμα 9, ένα φαινόμενο γνωστό ως “αντιμετάθεση”. Η παρατήρηση αυτή είχε οδηγήσει μάλιστα και στη διατύπωση της γενικής θεωρίας ότι πολλές μορφές καρκίνου πρέπει να έχουν την αφετηρία τους σε κάποια γονιδιακή εξαλλαγή, την οποία είχα διαβάσει και εγώ ως φοιτητής της Ιατρικής τη δεκαετία του '70. Δεν ήταν, όμως, τότε γνωστό τι σημαίνει από λειτουργική άποψη αυτή η αντιμετάθεση στα χρωμοσώματα 22 και 9. Μόλις το 1980 διαπιστώθηκε ότι το μεταλλαγμένο χρωμόσωμα 9 παράγει σε μεγάλες ποσότητες το ένζυμο τυροσινο-κινάση, που οδηγεί τελικώς σε υπερβολικό πολλαπλασιασμό των λευκοκυττάρων και στην κλινική εμφάνιση λευχαιμίας. Από το 1990, άρχισε ένας αγώνας δρόμου για την ανακάλυψη ειδικών αναστολέων για την παθολογική τυροσινο-κινάση των λευχαιμικών κυττάρων. Τελικά, το 1999, η έρευνα υπέδειξε την ουσία ιματινίβη ως τον καταλληλότερο αναστολέα του ενζύμου. Τα αποτελέσματα της ιματινίβης στην πορεία της νόσου ήταν πράγματι εντυπωσιακά, με κατακόρυφη μείωση του αριθμού των κακοήθων λευκοκυττάρων.

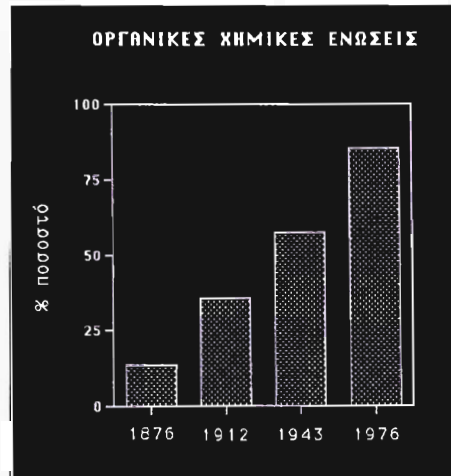
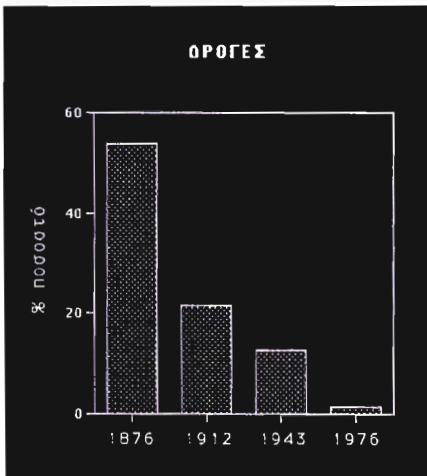
Στα παραδείγματα που ανέφερα η ερευνητική προσέγγιση είναι κάπως διαφορετική από την προσέγγιση της κλασικής Φαρμακολογίας. Ο Claude Bernard χρησιμοποιούσε τα φάρμακα για να καταλάβει το βιολογικό υπόστρωμα, ενώ σήμερα κατανοούμε καλύτερα το βιολογικό υπόστρωμα και προσπαθούμε, με υπολογιστικά μοντέλα, να κατασκευάσουμε εξειδικευμένα μόρια τα οποία θα μπορέσουν να έχουν απόλυτα



*Η επίδραση της ιματινίβης σε φυσιολογικά και κακοήθη λευκοκύτταρα, ως παράδειγμα εκλεκτικής τοξικότητας. Οι καλλιέργειες των φυσιολογικών κυττάρων δεν επηρεάζονται από το φάρμακο. Αντίθετα, η αναστολή της μεταλλαγμένης τυροσινο-κινάσης οδηγεί στο θάνατο τα λευχαιμικά κύτταρα.*

εκλεκτική τοξικότητα χωρίς παρενέργειες. Στο πεδίο αυτό είναι τεράστια η συμβολή, τόσο της Πληροφορικής, όσο και της Μοριακής Βιολογίας, δύο επιστημονικών κλάδων που έχουν σημειώσει θεαματική πρόοδο κατά την τελευταία εικοσαετία.

Στο σημείο αυτό θα ήθελα να κάνω μια μικρή ανακεφαλαίωση. Επειδή μιλάμε συνέχεια για φάρμακα κάνοντας μια ιστορική ανασκόπηση πολλών αιώνων, θέλω να είμαι βέβαιος ότι έχουμε συνειδητοποιήσει όλοι τι συμβαίνει τα τελευταία εκατό χρόνια. Οι συνεργάτες μου και εγώ, στο εργαστήριό μας στα Ιωάννινα, πήραμε τέσσερα συγγράμματα Φαρμακολογίας, τα οποία καλύπτουν το διάστημα από το 1876 μέχρι το 1976, και μελετήσαμε τα είδη φαρμάκων που αναφέρονται στα περιεχόμενά τους. Τα συγγράμματα αυτά έχουν περίπου την ίδια χρονική απόσταση μεταξύ τους ανά μία γενεά φοιτητών, δηλαδή περίπου ανά τριάντα χρόνια. Συγγραφείς ήσαν οι Αφεντούλης (1876), Δοντάς (1912), Ιωακείμογλου (1943) και Βαρώνος (1976). Οι δρόγες, δηλαδή τα φάρμακα φυτικής προέλευσης, σημειώνουν εντυπωσιακή και σταθερή πτώση από βιβλίο σε βιβλίο. Δηλαδή από περίπου 55% που ήταν στο βιβλίο του Αφεντούλη έχουν πέσει σε λιγότερο από 5% στο βιβλίο του



*Η βαθμιαία μείωση του αριθμού των φυτικών φαρμάκων (δρόγες) και η αντίστοιχη αύξηση των οργανικών φαρμακευτικών ενώσεων, σε τέσσερα ελληνικά συγγράμματα Φαρμακολογίας.*

Βαρώνου. Ουσιαστικά, έχουν παραμείνει ελάχιστα φυτικά φάρμακα με την ευρύτερη έννοια, όπως η δακτυλίτιδα, η πενικιλίνη, η ταξόλη κ.λπ. Αντίθετα, οι οργανικές ενώσεις είναι ελάχιστες στο βιβλίο του Αφεντούλη και αναπτύσσονται με έναν σταθερό και “ιχνογραφημένο” τρόπο. Πρέπει να τονιστεί, μάλιστα, ότι οι οργανικές ενώσεις δεν αυξάνονται απλώς αλλά συνεχώς ανανεώνονται, με αποτέλεσμα σε κάθε μεταγενέστερο σύγγραμμα να είναι σχεδόν όλες διαφορετικές από ό,τι στο προηγούμενο. Παρατηρείται λοιπόν μια τρομακτική αύξηση των οργανικών ενώσεων, κατά τη διάρκεια του 20ού αιώνα.

## ΜΕΛΛΟΝΤΙΚΕΣ ΕΞΕΛΙΞΕΙΣ

Σήμερα εμφανίζεται με ταχείς ρυθμούς μια νέα κατηγορία φαρμάκων. Είναι τα προϊόντα τα οποία κατέστη δυνατόν να αναπτυχθούν με την τεράστια εξέλιξη της Πληροφορικής και της Βιοτεχνολογίας. Τα βιοτεχνολογικά προϊόντα είναι μια αναδυόμενη δύναμη, που εγώ προσωπικά δεν θα εκπλαγώ καθόλου αν κατά τον 21ο αιώνα δώσουν ακριβώς την ίδια εικόνα με αυτήν που έδωσαν οι οργανικές ενώσεις κατά τον 20ό αιώνα. Αν δούμε τις τελευταίες εγκρίσεις στον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων, διαπιστώνουμε ότι υπάρχει μια σταθερή εισαγωγή νέων βιοτεχνολογικών προϊόντων στην ευρωπαϊκή αγορά. Αυτό ήταν μάλλον ένα άπιαστο όνειρο πριν από 15-20 χρόνια.

Δεν χρειάζεται να μπούμε σε λεπτομέρειες για το πόσο δύσκολο είναι να αναπτυχθεί ένα νέο φάρμακο, πόσος χρόνος απαιτείται και πόσα χρήματα. Θα αναφέρω μόνο δύο νούμερα, κατ’ εκτίμηση. Συνήθως, η ανάπτυξη ενός νέου φαρμάκου, από την ανακάλυψη του μορίου μέχρι την έγκριση να κυκλοφορήσει, απαιτεί μία δεκαετία. Υπολογίζεται ότι το κόστος μπορεί να πλησιάσει ακόμη και το ένα εκατομμύριο δολάρια. Είναι μια τεράστια δαπάνη, η οποία γίνεται με την προσδοκία ότι το φάρμακο θα αποφέρει και τεράστια κέρδη. Αξίζει να δούμε την κατανομή των κερδών από την πώληση ενός φαρμάκου. Περίπου το 55% αντιστοιχεί στην απόσβεση βασικών εξόδων που έχουν γίνει για την ανάπτυξη

ξη του συγκεκριμένου προϊόντος και την προώθησή του στην αγορά. Το 15% επενδύεται στην ανάπτυξη νέων προϊόντων, το 10% αντιστοιχεί σε φόρους και το υπόλοιπο 20% είναι αυτό το οποίο τελικώς μπορεί να επενδυθεί σε νέες εγκαταστάσεις ή να αποδοθεί ως κέρδος στους μετόχους. Εδώ όμως υπάρχει ένα πρόβλημα: εφόσον μιλάμε για τέτοια τεράστια ποσά, το ερώτημα είναι ποιος μπορεί να χρησιμοποιήσει αυτά τα ακριβά φάρμακα. Μπορούν να τα χρησιμοποιήσουν όσοι πραγματικά τα έχουν ανάγκη; Επίσης, υπάρχει το ερώτημα κατά πόσον μια φαρμακευτική εταιρεία θα επενδύσει αυτά τα τεράστια ποσά σε κάποια φάρμακα που αφορούν λίγους ασθενείς, δηλαδή κάποιες πολύ σπάνιες αρρώστιες, γνωρίζοντας ότι δεν θα αποσβέσει ποτέ τις δαπάνες. Έχουν αρχίσει να δημιουργούνται τέτοια εύλογα ερωτήματα. Δεν θα τα απαντήσω, θα τα αφήσω απλώς να αιωρούνται.

Το τελευταίο διάστημα, έχει καλλιεργηθεί από τις εφημερίδες μια υπέρμετρη αισιοδοξία για το μέλλον των φαρμάκων, μετά από την πρόσφατη χαρτογράφηση του ανθρώπινου γονιδιώματος. Σαν να είμαστε πράγματι προ των θυρών για την ανάπτυξη “εξατομικευμένων φαρμάκων”. Η αποθέωση του δόγματος της μαγικής σφαίρας. Ειδικά φάρμακα για κάθε πάθηση, και μάλιστα σε ένα συγκεκριμένο άρρωστο. Η απλή καταγραφή του ανθρώπινου γονιδιώματος είναι μόνον η αρχή. Η αλήθεια είναι ότι πρέπει να διανύσουμε ακόμη πολύ δρόμο μέχρι να κατανοήσουμε πώς λειτουργούν όλα αυτά τα γονίδια. Πρέπει να καταλάβουμε τι κάνουν και πώς το κάνουν, καθώς και πώς αλληλεπιδρούν μεταξύ τους.

Εν τω μεταξύ, έχουν προκύψει σοβαρά θέματα δεοντολογίας. Μεγάλη κριτική έχει ασκηθεί στη δυνατότητα “πατέντας” φυσικών βιολογικών προϊόντων, που σχετίζονται με το γενετικό κώδικα. Η Ισλανδία, ένα νησί με πολύ λίγους κατοίκους αλλά με πάρα πολύ καλά ιατρικά αρχεία ήδη από τον προπερασμένο αιώνα, έχει δεχθεί να “νοικιάσει” το γονιδίωμα όλου του Ισλανδικού πληθυσμού σε μεγάλη εταιρεία βιοτεχνολογίας. Έτσι, θα μελετηθούν ορισμένες οικογενείς ασθένειες που εμφανίζονται στο νησί και θα εντοπιστεί η περιοχή του γονιδιώματος



στην οποία αντιστοιχεί η βλάβη που συνδέεται με αυτές τις ασθένειες. Σε παρόμοιες διαπραγματεύσεις βρίσκεται η Λιθουανία, με άλλη εταιρεία βιοτεχνολογίας. Όλα αυτά τα πρωτόγνωρα φαινόμενα δημιουργούν δικαιολογημένα ερωτηματικά.

Στο μέλλον, ίσως μπορούμε να επεμβαίνουμε διορθωτικά στην παθογένεια μιας ασθένειας, αφού θα έχουμε κατανοήσει πλήρως το μηχανισμό της. Όπως καταλαβαίνετε, αυτό θα πάρει πάρα πολύ χρόνο. Επομένως, η πραγματικότητα δεν έχει καμία σχέση με την υπεραισιοδοξία των εφημερίδων. Θα απαιτηθεί πολύς χρόνος για να κατανοήσουμε πώς λειτουργούν όλα αυτά τα γονίδια, τι αλληλεπιδράσεις έχουν μεταξύ τους και πώς μπορούμε εμείς να επεμβούμε στην έκφραση των γονιδίων. Να σας θυμίσω και πάλι το χρωμόσωμα Philadelphia. Μια μικρή μετακίνηση ενός χρωμοσωμιακού τμήματος και μια αλλαγή στη συστοιχία δύο διπλανών γονιδίων έδωσε ένα νέο πρωτεϊνικό μόριο τυροσινο-κινάσης, εντελώς διαφορετικό από αυτό το οποίο υπάρχει ως φυσιολογικό ένζυμο.



Χρωμολιθογραφία του 1822, στην οποία ο George Cruikshank σατιρίζει την τάση για πειραματισμούς αυτοθεραπείας ("Ετοιμάζοντας μια συνταγή για κάλους").

## ΕΠΙΛΟΓΟΣ

Ανακεφαλαιώνοντας, θα ήθελα να αναφερθώ και πάλι στα σημεία εκείνα που αποτελούν σημαντικούς σταθμούς στην ανάπτυξη της Φαρμακολογίας. Η καταγραφή των βοτάνων από μεγάλους επιστήμονες της αρχαιότητας, όπως ο Θεόφραστος, ο Διοσκορίδης και ο Γαληνός, έμελλε

να επηρεάσει τη δυτική Ιατρική επί σχεδόν είκοσι ολόκληρους αιώνες. Κατά το Μεσαίωνα, σημαντική είναι επίσης η συμβολή της Αλχημείας, με τη μελέτη των ανόργανων ενώσεων, αλλά κυρίως με την ανακάλυψη της απόσταξης που επέτρεψε την απομόνωση δραστικών συστατικών από αδρά φυτικά προϊόντα.

Τον 19ο αιώνα, κυριαρχεί η ανάπτυξη της Οργανικής Χημείας, η απομόνωση και η βιομηχανική εκμετάλλευση φαρμακευτικών πρώτων υλών. Επίσης, η μελέτη των φαρμάκων και η πειραματική ιατρική έρευνα βρίσκουν την κατ' εξοχήν έκφρασή τους στην ιδιοφυΐα του Claude Bernard. Αναγνωρίζεται η Φαρμακολογία ως ανεξάρτητος επιστημονικός κλάδος και ιδρύεται η πρώτη πανεπιστημιακή έδρα στην Ευρώπη.

Τεράστια σημασία έχει ο 20ός αιώνας για την ανακάλυψη της πενικιλίνης και την ανάπτυξη πολλών αντιβιοτικών, που άλλαξαν κυριολεκτικά τη φυσιολογία όλου του κόσμου και απάλλαξαν την ανθρωπότητα από φοβερές ασθένειες. Επίσης, μεγάλη πρόοδος παρατηρείται στη χημειοθεραπεία πολλών κακοηθών νεοπλασμάτων.

Μετά το 1960, η “τραγωδία της θαλιδομίδης” αποτέλεσε το έναυσμα για την καλύτερη οργάνωση των υπηρεσιών Υγείας σε ό,τι αφορά τον προεγκριτικό έλεγχο των φαρμακευτικών προϊόντων. Σήμερα, στον τομέα αυτό έχει αναπτυχθεί διεθνής συνεργασία, την οποία έχει επιβάλει η ελεύθερη διακίνηση του εμπορίου. Επίσης, έχει θεσμοθετηθεί ο ρόλος της φαρμακοεπαγρύπνησης, με τη μετεγκριτική καταγραφή των φαρμακευτικών ανεπιθύμητων ενεργειών.

Ο 21ος αιώνας ανέτειλε με την τεράστια επιτυχία της καταγραφής του ανθρώπινου γονιδιώματος, μια πραγματική επανάσταση στις βιολογικές επιστήμες. Η νέα εποχή που ανοίγεται μπροστά μας, η εποχή της “εξατομικευμένης φαρμακοθεραπείας”, δεν θα αργήσει να δώσει εντυπωσιακά αποτελέσματα. Ίσως σε πενήντα χρόνια, ίσως σε λιγότερο.

Παρά τη μεγάλη πρόοδο της Ιατρικής και παρά τα τρομακτικά πράγματα επιστημονικής φαντασίας τα οποία συμβαίνουν γύρω μας, προσωπικά πιστεύω ότι ο άνθρωπος θα έχει πάντοτε το βλέμμα του στραμ-



μένο στη φύση για λόγους καθαρά “αταβιστικούς”, δηλαδή για λόγους αρχετυπικής μνήμης. Η φύση αποτελεί για μας μια ανάγκη, όπως αναγκαία είναι και η τάση μας να πειραματιζόμαστε με διάφορα ήπια προϊόντα αυτοθεραπείας. Είναι κάτι που έχει περάσει στο ανθρώπινο υποσυνείδητο. Η ανάγκη για το ελιξίριο της ζωής, το ελιξίριο του έρωτα ή το αθάνατο νερό των παραμυθιών.