

DIN ISTORIA MEDICAMENTULUI. ELEMENTE DE CONTINUITATE ȘI DISCONTINUITATE

Emilia STANCU

emi_stancu@yahoo.com

ABSTRACT. The evolution of drugs, from the prescriptions mentioned in ancient writings until the nowadays ones, reflects the changes in the therapeutical concepts and in the same time the progresses in sciences and tehnique. In our study, we present the medical substances and the prescriptions that resist in time, in opposition with those that are no longer valid today regarding their therapeutical usage.

Medicamentul, supus astăzi unor reglementări atât de riguroase care vizează fiecare etapă a drumului parcurs, de la momentul conceperii sale până la cel al consumului, are în urmă, pe lângă această istorie individuală, și un trecut tot atât de îndelungat cât însăși istoria umanității. Devenirea sa de-a lungul timpului, de la formulele menționate în scrierile antice până la cele actuale, reflectă evoluția concepțiilor terapeutice, a mentalităților societăților care le-au generat, fiind totodată expresie a progresului științei și tehnicii.

Din păcate, suferința și boala au însoțit omul încă de la începuturile sale determinându-l să încerce să găsească soluții. Au apărut vracii comunităților primitive cu practicile lor magico-religioase, în care, alături de remedii vegetale cu proprietăți vindecătoare certe se foloseau adesea și plante cu acțiune euforizantă sau halucinogenă.

Ulterior, sacerdoții civilizațiilor antice au devenit principalii deținători ai cunoștințelor legate de prepararea unor formule farmaceutice care de multe ori erau secrete fiind menționate în scrieri ca: „*Lacrima lui Ibis*”, „*Pana lui Thor*” sau alte denumiri simbolice. Divulgarea secretului formulilor era pedepsită prin aplicarea așa-numitului „*supliciu al piersicii*”, când cel vinovat era obligat să consume sâmburi de piersică în cantități atât de mari încât se determina moartea prin intoxicare cu acid cianhidric. Cu toate acestea, deținem informații importante despre mijloacele terapeutice utilizate în Egiptul antic datorită unor papirusuri cu însemnări medicale dintre care cel mai cunoscut este papirusul descoperit de Ebers, în care sunt menționate peste 800 de formule farmaceutice.

În școlile medicale laice apărute în Grecia antică s-au formulat concepții terapeutice și principii de tratament dintre care unele sunt valabile și astăzi. Astfel, „*Contraria contrariis curantur*” și „*Similia similibus curantur*” sunt cele două principii pe baza cărora s-a fundamentat terapia alopată și cea homeopată, care au coexistat până în perioada elenistică târzie. *Corpus hipocraticum*”, cea mai importantă scriere medicală, redactată în epoci diferite de reprezentanții școlii întemeiate de Hipocrat în insula Kos, a circulat ca manuscris în Europa occidentală până în secolul al XVI-lea fiind ulterior tipărit la Veneția (1526) și Basel (1538). În cele 60 de cărți care constituie *Corpus*-ul sunt înscrise aproximativ 300 de remedii de origine vegetală, animală și minerală. Se menționează utilizarea latexului și capsulelor de mac pentru inducerea analgeziei, denumirea de „*opium*” avându-și originea în cuvântul grecesc „*opos*” care înseamnă suc. Buna cunoaștere a acestui produs o putem intui din reprezentările unor zeițăți ale mitologiei grecești care poartă ca însemne distinctive capsule de mac: zeița nopții Nyx, zeul viselor Morfeu dar și zeul morții Thanatos. De asemenea, se consemnează folosirea scleroților de secară cornută (*Claviceps purpurea*) ca hemostatic uterin, a grăsimilor animale ca bază de unguent, a laptelui și mierii ca alimente-medicament precum și a organelor provenite de la animale proaspăt sacrificate. Această practică străveche (a utilizării organelor animale) s-a menținut de-a lungul secole-

lor fiind regăsită și în timpurile moderne la prepararea medicamentelor opoterapice folosite ca terapie de substituție.

Galenus (129–200), reprezentant al civilizației elenistice târzii a influențat covârșitor farmacologia Evului Mediu și a Renașterii el fiind cel care a impus terapia alopată în detrimentul celei homeopate, situație ce s-a menținut până în secolul al XVIII-lea când medicul Samuel Hahnemann (1755–1843) o „redescoperă”. Timp de secole, contribuția însemnată pe care Galenus a avut-o la îmbunătățirea formelor farmaceutice existente și obținerea unora noi, i-a fost recunoscută prin denumirea generică a acestora ca „preparate galenice”.

Perioada alchimică a Evului Mediu, datorată influenței civilizației arabe, a însemnat pentru domeniul medicamentului o creștere semnificativă a ponderii remediilor de origine anorganică în arsenalul terapeutic al vremii. Cu toate minusurile derivând în special din ideile fanteziste și practicile oculte, alchimia a impulsionat experimentul contribuind la dezvoltarea chimiei ca știință. Distilarea, antrenarea cu vapori de apă, calcinarea și alte operații frecvent folosite în practica farmaceutică au fost perfecționate în această perioadă caracterizată printr-un pronunțat spirit analitic. De asemenea, procedeul conspergării (acoperirii) pilulelor cu pulberi de matala nobile, aur sau argint, datează tot din perioada alchimică, fiindu-i atribuit medicului arab Ibn Sina (Avicenna, 980–1037).

Numărul mereu crescând al substanțelor utilizate în terapie, originea lor diversă precum și varietatea preparatelor rezultate prin anumite combinații și proporții de amestecare au impus apariția unor Codexuri și Farmacopei prin care să se reglementeze prepararea medicamentelor, punându-se astfel capăt arbitrariului și anarhiei. Primele lucrări de acest fel au apărut în Califatul arab, cea dintâi, numită „*Akrabadin*”, în secolul al IX-lea iar cea de a doua în secolul al XII-lea. În Europa, tot în secolul al XII-lea, medicul grec Nicolas format la școala medicală din Salerno redacta un „*Antidotarium*” cu peste 2500 de rețete care a fost utilizat în întreg Occidentul până în secolul al XVII-lea. Aceste Codexuri menționează substanțe nou introduse în farmacologia vremii: mercurul, azotatul de argint, litarga, ceruza etc.

Continuator al liniei inițiate de alchimiști, Paracelsus (1493–1542) este considerat întemeietorul perioadei iatrochimice din istoria medicamentului. Figură controversată a Renașterii, el are meritul de a fi remarcat și fixat în conștiința contemporanilor importanța dozei la administrarea oricărei substanțe, fapt cunoscut în trecut dacă ținem seama că prin cuvântul „pharmakon” grecii antici desemnau atât medicamentul cât și otrava. Paracelsus pornea de la premisa că fiecare substanță este o otravă care în funcție de doză poate deveni medicament. Astfel se explică încrederea cu care investea preparatele pe bază de stibiu, mercur și alte elemente chimice considerate foarte agresive sub aspectul toxicității. În lucrarea „*Despre boala franțuzească*” pledează asupra introducerii mercurului în terapia antiluetică iar remediile pe bază de stibiu, frecvent utilizate în practica sa medicală, erau considerate suverane în tratamentul multor maladii.

O altă contribuție însemnată a lui Paracelsus este fundamentarea ideii de principiu activ, cu referire în special la produsele vegetale. Acestea erau considerate „quintesența” plantei, „puterea ei supremă” și au fost denumite „archanus”. A formulat așa-numita „teorie a archanurilor” care reprezintă de fapt extracția cu ajutorul alcoolului, el însuși „quintesența” vinului, a componentelor răspunzătoare de acțiunea farmacologică. În acest fel se fac primii pași pe calea stabilirii metodologiei de separare și identificare a principiilor active din produsele vegetale fără de care farmacoterapia și farmacognozia actuală ar fi de neconceput.

Admirator al concepțiilor lui Paracelsus, medicul flamand Baptista van Helmont (1579–1644) scrie lucrarea „*Pharmacopolium ac dispensatorium modernum*” în care insistă pe utilizarea medicamentelor chimice indicând și modul lor de preparare. În plus, el intuiește existența unui chimism propriu organismului uman care în timpul terapiei interferă cu chimismul preparatului administrat. În acest sens utilizează cu succes substanțele alcaline pentru tratarea hiperacidității gastrice.

Descoperirile geografice și colonizările care au urmat în secolele al XVI-lea și al XVII-lea, determină revigorarea interesului

pentru remediul vegetal, multe din rețetele vremii folosind la preparare și compuși exotici: balsamul de Peru, balsamul de Tolu, balsamul Copaive, lemnul de Guaiac, rădăcina de Sarsaparilla, scoarța arborelui de China etc. Tot în această perioadă se înființează pe lângă Universități sau pe lângă domeniile aristocraților pasionați de științele naturii primele grădini speciale pentru cultivarea plantelor precum și muzee botanice cu importante colecții de ierbare, farmaciștii fiind de multe ori inițiatorii acestor proiecte. În secolul al XVIII-lea, Karl Linné (1707–1778), fondatorul taxonomiei avea să-și înceapă activitatea în grădina botanică a Universității din Uppsala, iar contemporanul său, enciclopedistul Buffon (1707–1788), care a redactat lucrarea în 40 de volume „Histoire naturelle”, se ocupa și de administrarea grădinilor regale devenite astăzi celebra grădina botanică „*Jardin des Plantes*”.

Descrierea sistemului circulator de către William Harvey în lucrarea „*Mișcările inimii și circulația sângelui*”, în 1628, a antrenat o serie de experimente. Medicii Richard Lower și Jean Baptist Denis realizează primele transfuzii la animale și om iar arhitectul englez Christopher Wren, cu preocupări multiple care vizau și domeniul științific, a experimentat, în 1657, administrarea parenterală a unor soluții la animale. Deși nu și-au găsit aplicarea în epocă, aceste studii au contribuit la fundamentarea principiilor pe baza cărora se realizează transfuziile și au deschis drumul cercetării căii intravenoase de administrare a substanțelor medicamentoase.

Studiile microscopice au început și s-au desfășurat cu asiduitate în întreg secolul al XVII-lea de către Swammerdam (1658 descoperă hematia), Malpighi (descoperă capilarele), Hooke (1665 își publică rezultatele cercetărilor în lucrarea „*Micrographia*”) dar mai ales Leeuwenhoek, care deși nu avea o pregătire în domeniu, realizează cele mai performante microscopie din acea vreme și își descrie descoperirile cu multă rigoare și metodă în scrisorile care au marcat îndelungata corespondența purtată timp de 50 de ani cu Societatea Regală de Științe din Londra. Cunoștințele acumulate în urma acestor cercetări au pus sub semnul întrebării teoria „*generației spontanee*” și au creat premisele apariției bacteriologiei și

microbiologiei cu reprezentanții de seamă ai secolului al XIX-lea: Pasteur și Koch. Ca o consecință logică, ulterior s-au pus bazele imunologiei și s-a instituit vaccinarea în masă a populației. Nu trebuie uitată însă nici contribuția lui Edward Jenner (1749–1823), care deși nu cunoștea agentul patogen răspunzător de producerea variolei, a descoperit în 1796 că prin administrarea la o persoană sănătoasă a secreției pustulelor variolice, aceasta nu se mai îmbolnăvea în cazul apariției de noi epidemii. Lui Jenner i se datorează și introducerea în terminologia de specialitate a cuvântului „vaccin” de la latinescul „vaccinia” care desemnează variola bovinelor. Deși primită inițial cu scepticism, metoda sa de imunizare se răspândește rapid în Europa și America de Nord chiar de la sfârșitul secolului al XVIII-lea.

Introducerea vaccinurilor în farmacologie, corespunde pe deplin definiției actuale a medicamentului, care desemnează nu numai produsul ce tratează dar și pe cel cu rol în prevenție sau diagnostic.

Astăzi, grație progreselor științei și tehnicii, se folosesc tehnologii noi care au permis obținerea, experimentală sau pentru producția de serie, a unor medicamente moderne: sisteme vectorizate de transport la țintă, sisteme terapeutice transdermice, sisteme terapeutice tip OROS, produse „biotech” obținute prin inginerie genetică etc.

Ca și în alte domenii, asistăm în zilele noastre la un proces de globalizare în domeniul medicamentului care privește producția, controlul și consumul acestuia. Apar în continuare companii multinaționale și se stabilesc reglementări legislative cu acoperire zonală din ce în ce mai largă.

Înceind această incursiune, care se dorește a fi o punctare a unor momente mai importante din vasta și sinuoasă istorie a medicamentului, mă voi referi în continuare la prima Farmacopee română și la unele monografii înscrise în aceasta, abordând aspectul menținerii credibilității terapeutice a unor substanțe și preparate farmaceutice sau dimpotrivă.

Apărută în 1862, în timpul domniei lui Al. I. Cuza, într-o perioadă de mari preschimbări care nu au lăsat deoparte nici dome-

niul farmaceutic, lucrarea a fost redactată în latină și româna, în principal, de către C-tin C. Hepites, figură reprezentativă a profesiei. Conținutul Farmacopeei este structurat în trei părți:

- „*materia pharmaceutica*” care face referire la substanțele utilizate în practica farmaceutică;

- „*preparata pharmaceutica*” care descrie modul de obținere al diferitelor forme farmaceutice;

- „*regentia et tabulae varia*” care menționează reactivii folosiți în practica farmaceutică pentru identificări și controlul calității precum și diverse tabele.

Cele 301 monografii care compun „*Materia Pharmaceutica*”, menționează substanțele medicamentoase și auxiliare, de origine vegetală, minerală și animală, utilizate pentru obținerea unei game variate de forme farmaceutice. Analizând ponderea lor, am constatat că 222 de monografii se referă la produse vegetale (73%), 59 de monografii la substanțe minerale (20%) și 20 de monografii la produse de origine animală (7%).

Deși devenite desuete ca urmare a progreselor înregistrate în domeniul medicamentului de sinteză, multe din produsele vegetale folosite cu aproape 150 de ani în urmă își justifică și astăzi locul important pe care îl ocupau în farmacoterapia vremii: *Absintum herba* (pelin: stomahic, vermifug), *Allium bulbosum* (usturoi: antimicrobial, antimicotic), *Anisum stellatum semen* (anason: carminativ), *Borrago folia et flores* (limba mielului: emolient), *Belladonnae radix* (mătrăgună: antispastic și hiposecretor gastro-intestinal), *Chelidonium majus radix et herba* (rostopască, iarbă de negi: hepatoprotector, hipolipemiant; cheratolitic în utilizarea externă a latexului), *Chamomilla flores* (mușețel: antiinflamator, cicatrizant), *Cacao semen*, *Digitalis folia* (degețel: cardi tonic), *Hypericum herba florens* (sunătoare: coleretic, colagog, cicatrizant), *Ipecacuanha radix* (expectorant sau emetic în funcție de doză; ameobicid), *Juglans folia* (nuc: astringent), *Lupulus strobuli* (conurile femele de hamei: sedativ), *Populus gemmae* (muguri de plop), *Lavandula flores* (levănțică: stomahic, vermifug), *Mentha piperita folia* (izamnă: anestezic local, antiseptic), *Ruta herba* (emenagog),

Sinapis alba et nigra semen (muștar: rubefiant), *Taraxacum herba et radix* (păpădie: depurativ, coleretic-colagog, diuretic), *Uva ursi folia* (strugurii ursului: antiseptic urinar), *Valeriana radix* (odolean: sedativ) etc.

Se utilizau amestecuri de produse vegetale cu acțiune sinergică cunoscute sub denumirea de „*Species*”: *Species amaricantis* (specii amare), *Species emollientes* pro cataplasme, *Species pectoralis*, *Species lignorum* („specii de lemne” cu acțiune sudorifică) etc. Principiilor active obținute prin extracția din produse vegetale, le sunt destinate câteva monografii: *Camphora*, *Oleum Citrum*, *Oleum Lavandula* etc. Figurează de asemenea monografiile unor oleorezine provenite de la unii arbori exotici ca de exemplu: *Balsamum copaivae*, *Balsamum peruvianum nigrum*, *Balsamum toltanum*, *Benzoe* (smirna), *Olibanum* (tămâia), *Asa foetida* precum și substanțe auxiliare folosite curent în practica farmaceutică *Gummi arabicum*, *Gummi tragacanthae*, *Gummi guttae*. Există de asemenea monografiile „*Kreosotum*”, destinată produsului obținut prin distilări repetate ale lemnului de fag și „*Carbo ligni*” pentru cărbunele medicinal de origine vegetală.

În ceea ce privește actualitatea substanțele medicamentoase de origine minerală, sunt de menționat monografiile destinate acetatului de plumb (*Acetas plumbi venalis*, sarea lui Saturn; se folosește la obținerea soluției de acetat bazic de plumb utilizată ca desconggestionant în aplicații locale pe tegumente), sulfatului de aluminiu și potasiu (*Alumen venale*, piatră acră, alaun; folosit extern ca astringent), carbonatului de magneziu (*Carbonas magnesiae*, antiacid, laxativ), sulfatului de magneziu (*Sulphas magnesiae*; laxativ, purgativ, anticonvulsivant), sulfatului de bariu (*Sulphas barytae nativus*; utilizat astăzi ca substanță de contrast în radiologie însă acțiunile pentru care era folosit în epocă nu le cunosc încă), sulfului (*Sulphur venale*, pucioasă; cheratolitic, antiparazitar). Celelalte monografii se referă la elemente chimice (*Bismuthum*, *Cuprum*, *Ferrum*, *Hydrargyrum* (argintul viu), *Iodum*, *Phosphorus venalis*, *Plumbum*) sau compuși depășiți terapeutic, mulți dintre ei cu un grad ridicat de toxicitate: *Acidum*

arseniosum (șoricioaică), Carbonas plumbi venalis (carbonat de plumb, cerusă), Minium (oxidul roșu de plumb), Sulphas cadmii (sulfatul de cadmiu), Sulphas cupri venalis (sulfatul de cupru), Sulphuretum hydrargyrii rubrum (sulfura de mercur, cinabru) etc.

Argentum foliatum și Aurum foliatum erau folosite ca atare, sub formă de foiță, sau ca pulbere pentru conspergarea pilulelor.

În monografiile „Cera” și „Cetaceum” se descriu două din produsele de proveniență animală, cele mai frecvent folosite ca substanțe auxiliare în practica farmaceutică de receptură, atât în trecut cât și astăzi. Axungia (untura de porc), utilizată și ea multă vreme la obținerea ungentelor, nu mai este folosită în prezent. Mult apreciate pentru calitățile lor olfactive, ambra (Ambra grisea) și moscul (Moschus) au fost și ele abandonate. La fel gândăceii (Cantharides), cârmăsu (Coccionella), cornul de cerb (Cornu cervi) și cornul ars de cerb (Cornu cervi ustum), oasele de sepia (Ossa sepia), ochii de raci (Oculi cancrorum) care nu mai prezintă astăzi decât valoare documentară asupra evoluției medicamentului.

Cea de a doua parte a lucrării, „Preparata Pharmaceutica” conține 504 monografii care descriu modul de obținere a unor forme farmaceutice variate: ape aromatice (Aqua carminativa simplex, Aqua feniculi, Aqua lauro-cerasi), suspensii care erau folosite după îndepărtarea sedimentului (Aqua calcis, Aqua magnesiae), siropuri (Syrupus diacodii, Syrupus ferri iodati, Syrupus papaveris Rhoeados = „sirupu de paparóné”), emplastre (Emplastrum miraculosum, Emplastrum anglicanum, Emplastrum hydrargyri), pilule (Pilulae carbonatis ferrosi = „pilule feruginoase”, Globuli ad erysipelas = „globulețe pentru brâncă”), soluții alcoolice (Liqior ammoni caustici annisatum = „spiritu de țipirig anisat”; Spiritus formicarum = „spiritu de furnici”, Spiritus camphorates = „spiritu camforat”), soluții apoase (Solutio arsenicalis Fowleri = „soluțiunea arsenicală a lui Fowleru”), tincturi (Tinctura aconiti, Tinctura opii crocata, Tinctura ambrae aetherea, Tinctura iodii), trochiști (Trochisci bechici = „cofeturi în contra tusei”), comprimate (Pastilli natri bicarbonici = „pastile de Vichy”) unguente (Unguentum calendulae = alifia de gălbenele, Unguentum hydrargyri mitius =

„alifia cu hydrargyru mai blajină”, Unguentum cantharidum = „alifia de gândăcei”), vinuri (Vinum stibiatum, Vinum antiscorbuticum, Vinum colchici seminum) balsamuri (Balsamum vitae Hoffmani = „balsamu de viață a lui Hoffmann”), decocturi (Decoctum cornum cervi compositum = „decoctu de cornu de cerbu compus”, Decoctum Zittmanni). De asemenea se descrie modul de obținere a bismutului purificat și a sării acestuia, în monografiile „Bismutum depuratum” și „Bismutum subnitricum”. Este cunoscut că și în prezent compușilor acestui element le sunt destinate două monografii în Farmacopeea română ediția a X-a (în vigoare din 1993): Bismuthi subcarbonas și Bismuthi subnitras. De asemenea, subcitratul de bismut este folosit la obținerea preparatului industrial „De-nol”, datorită proprietăților absorbante și protectoare asupra mucoasei gastrice a sărurilor acestui element.

În continuare voi prezenta numai două preparate:

- „*Eluctorium aromaticum cum opio*” denumit „Theriaca”, alegerea sa datorându-se longevității și faimei menținute timp de secole care, din păcate, astăzi nu se mai justifică și

- „*Limonada citratis magnesiae*” care este menționat și în Farmacopeea română actuală

Folosită încă din antichitate, „*Theriaca*” se compunea dintr-un număr impresionant de ingrediente fiind considerată panaceu și antidot universal. O primă atingere a faimei i-a fost adusă în 1745 prin publicarea de către W. Heberden a articolului intitulat: „*Antitheriaca – eseu despre Mithridatum și Theriaca*”. Cu toate acestea, continuă să fie folosită și să figureze în Farmacopeile europene până la sfârșitul secolului al XIX-lea. Formula menționată în prima noastră Farmacopee se compunea dintr-o serie de pulberi vegetale, în proporții anume stabilite, la care se adauga „opiu puru foarte subțire frecatu” și „miere depurată” până la obținerea „după legea artei” a eluctoriului de consistență tare.

„*Limonada citratis magnesiae*”, cunoscută ca limonada Rogé, este folosită și în prezent pentru proprietățile sale purgative datorate acțiunii ionului de magneziu, ea figurând ca monografie și în Farmacopeea a X-a. „*Limonada citratis magnesiae aerata*”, numită

limonada gazoasă, prezintă în plus și acțiune antivomitivă. Deși apar diferențe în ceea ce privește raportul componentelor și unele aspecte legate de modul de obținere, preparatele acestea continuă să fie credibile sub aspect terapeutic.

În concluzie, deși cei 145 de ani derulați de la redactarea primei Farmacopeei române nu înseamnă mult pe scara timpului în ceea ce privește istoria remediului terapeutic, care din punct de vedere temporar se suprapune cu însăși istoria umanității, caracterul exclusiv documentar al unor formule farmaceutice este evident. Pe de altă parte, perenitatea unor remedii provenite în special din regnul vegetal este de asemenea de menționat.

Bibliografie:

- [1] Dan Bălălău, Daniela Baconi, „*Toxicologie generală*”, București, 2005.
- [2] Ana Carata, „*Les médicaments et la technique pharmaceutique dans les pharmacopées roumaines du XIX – siècle*”, p. 131–133, în „*Acta 34 Congressus Internationalis Historiae Pharmaciae*”, Firenze, 20–23 ottobre 1999.
- [3] François Chast, „*Histoire contemporaine des médicaments*”, Ed. „La Découverte”, Paris, 1995.
- [4] Ray Spangerburg, Diane Moser, „*Istoria științei*”, vol. 1–3, București, Editura Lider, f.a.
- [5] C. C. Velluda, „*Evoluția farmacologiei*”, Sibiu, 1944.
- [6] *** „*Farmacopeea română*”, Ediția a I-a, 1862.
- [7] *** „*Farmacopeea română*”, Ediția a X-a, 1993.