

# Παλαιά «άθανάτα» φάρμακα, που ακόμη και σήμερα χρησιμοποιούνται

**Δημήτριος Π. Τσιλιγγίρης**

Παθολόγος, Ακαδημαϊκός Υπότροφος, Α΄ Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική ΕΚΠΑ, Λαϊκό Νοσοκομείο, Αθήνα

**Σταύρος Θ. Λιάτης**

Παθολόγος με εξειδίκευση στο Σακχαρώδη Διαβήτη, Διευθυντής ΕΣΥ, Α΄ Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική ΕΚΠΑ & Διαβητολογικό Κέντρο, Λαϊκό Νοσοκομείο, Αθήνα

**Νικόλαος Α. Κατσιλάμπρος**

Όμοτιμος Καθηγητής Παθολογίας ΕΚΠΑ, Α΄ Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική ΕΚΠΑ, Λαϊκό Νοσοκομείο, Αθήνα

## 1. Εισαγωγή

Μετά από την έδραϊωση της βασισμένης σε ένδειξεις ιατρικής, διάγουμε σε μία εποχή που χαρακτηρίζεται από την επικράτηση μίας εξελισσόμενης θεραπευτικής φιλοσοφίας. Η ραγδαία ανάπτυξη των βιολογικών επιστημών, με τη συνεχόμενη διαπλάτυνση της γνώσης φυσιολογικών μηχανισμών και μεταβολικών οδών, έχει οδηγήσει στο χαρακτηρισμό νέων υποψήφιων θεραπευτικών στόχων σε μοριακό επίπεδο. Το γεγονός αυτό έχει στρέψει τη φαρμακευτική έρευνα στην ανάπτυξη νέων, επαναστατικών οικογενειών φαρμάκων, όπως οι βιολογικοί παράγοντες, οι ανταγωνιστές υποδοχέων αυξητικών παραγόντων και οι αναστολείς ανοσολογικών σημείων έλεγχου.

Από το 1906, όποτε ο Άμερικανός πρόεδρος Theodore Roosevelt υπέγραψε το νόμο περί τροφίμων και φαρμάκων (γεγονός που άνοιξε το δρόμο για την ίδρυση του FDA), περίπου 1.500 φάρμακα έχουν βρεί το δρόμο προς την αμερικανική αγορά<sup>1</sup>. Έξ' αυτών, 35 έχουν αποσυρθεί λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών, που έγιναν αντιληπτές κατά την περίοδο της φαρμακοεπαγρύπνησης<sup>2</sup>. Συμβάματα ασφαλείας (απόσυρση, προειδοποιήσεις ή ανακοινώσεις ασφαλείας) σημάδεψαν την κυκλοφορία 71 (επί συνόλου 222) φαρμάκων, που έγκρίθηκαν από τον FDA στο διάστημα 2001-2010<sup>3</sup>.

Κατά συνέπεια, στην ούτως ή άλλως υψηλή

δαπάνη της ανάπτυξης νέων φαρμάκων προστίθεται πλέον το θεμιτό βάρος των πολυεπίπεδων ελέγχων ασφαλείας. Τα τελευταία χρόνια, το μέσο κόστος για την ανάπτυξη ενός νέου φαρμακευτικού σκευάσματος ανέρχεται σε ιλιγγιώδη ύψη και μάλιστα παρουσιάζει αυξητική τάση<sup>4,5</sup>. Κατά συνέπεια, η έλευση μίας νέας φαρμακευτικής ουσίας συνήθως συνεπάγεται υψηλό κόστος αγοράς, το οποίο έπωμιζονται τα ασφαλιστικά ταμεία κι ενίοτε ο ίδιος ο άρρωστος.

Κατ' αντιδιαστολή προς τα ανωτέρω, στην κλινική πράξη επιβιώνει μία σειρά από φάρμακα, το αναντικατάστατο των οποίων έχει επιβάλει το πλέον αυστηρό κριτήριο: η άντοχή τους στη δοκιμασία του χρόνου. Η αναδρομή στην ιστορία και τη χρήση όρισμένων εξ αυτών, εκτός από ενδυνάμωση της μνήμης, προσφέρει σημαντικά στοιχεία στην αποτίμηση της πρόσφατης ιστορίας του οικοδομήματος της φαρμακολογίας και της σύγχρονης ιατρικής.

## 2. Αντιμικροβιακοί παράγοντες

### Ίσονιαζίδη

Η ισονιαζίδη συνετέθη για πρώτη φορά το 1912 από δύο Τσέχους φοιτητές<sup>6</sup>. Οι πρώτες ένδειξεις για τη δραστηριότητά της προέκυψαν το 1945, όταν μελέτες από τον Chorine V. ανέδειξαν την in vitro και σε τρωκτικά μυκοβακτηριδιοκτόνο δράση της χημικά συγγενούς νικοτιναμίδης<sup>7</sup>.

Το 1951, σε μία πρωτοφανή χρονική συγκυρία, τρεις φαρμακευτικές εταιρίες (Hoffmann-La Roche, Squibb, Bayer Chemical) ξεκίνησαν την παραγωγή ισονιαζίδης. Η εισαγωγή της στην κλινική πράξη, το 1952, έγινε σε χρονική στιγμή που οι μόνοι διαθέσιμοι αντιφυματικοί παράγοντες ήταν η στρεπτομυκίνη και το παρα-αμινοσαλικυλικό όξύ<sup>8</sup>. Η επανάσταση που έφερε στον τομέα της φυματιολογίας ήταν απότοκος του ικανοποιητικού προφίλ ασφαλείας, του χαμηλού κόστους και της εξαιρετικά υψηλής αποτελεσματικότητάς της.

Έκτοτε, τυγχάνει ευρείας εφαρμογής στη θεραπευτική της πρωτογενούς (λανθάνουσας), πνευμονικής και εξωπνευμονικής φυματίωσης, καθώς και λοιμώξεων από άτυπα μυκοβακτηρίδια.

### Πενικιλίνη

Το Σεπτέμβριο του 1928, ο βιολόγος Alexander Fleming, κατά την επιστροφή του στο εργαστήριο του στο St. Mary's Hospital στο Λονδίνο, παρατήρησε ότι η ανάπτυξη του μύκητα *Penicillium notatum*, σε ένα ξεχασμένο τρυβλίο, είχε αναστείλει κατά τόπους την ανάπτυξη αποικιών σταφυλόκοκκου<sup>9</sup>. Ονόμασε την υπαίτια ουσία «πενικιλίνη», χωρίς να χαρακτηρίσει περαιτέρω τις ιδιότητές της και δημοσίευσε τις παρατηρήσεις του σχετικά με τις αντιμικροβιακές της ιδιότητες, την ακόλουθη χρονιά<sup>10</sup>. Το 1939 οι Florey, Chain και Heatley ανέπτυξαν στην Όξφορδη μέθοδο εκχύλισης και απομόνωσης της πενικιλίνης. Οι πρώτες συστηματικές δοκιμές σε ανθρώπους έγιναν μεταξύ 1941 και 1942, ενώ συνεχίστηκαν μεσοнынτος του Β' Παγκοσμίου Πολέμου. Η πενικιλίνη βρήκε το δρόμο προς την αγορά το 1946<sup>11</sup>, ενώ είχε προλάβει να χαρίσει το βραβείο Nobel στους Fleming, Chain και Florey το 1945<sup>12</sup>.

Ο ίδιος ο Fleming, το 1945, προέβλεψε μία εποχή αλόγιστης χρήσης των αντιβιοτικών και συνακόλουθης ανάπτυξης αντοχής των μικροβίων σε αυτά<sup>13</sup>. Την ευρεία χρήση της πενικιλίνης δεν άργησε να ακολουθήσει η επικράτηση ανθεκτικών μικροβιακών στελεχών διεθνώς<sup>11</sup>.

Παρά την ανάπτυξη νεότερων β-λακταμών καθώς και λοιπών τάξεων αντιμικροβιακών, η πενικιλίνη, 90 έτη μετά από την ανακάλυψή της, αποτελεί φάρμακο εκλογής στις λοιμώξεις από β-αμολυτικό στρεπτόκοκκο ομάδας A (S.

pyogenes)<sup>14</sup>, του οποίου ούδέποτε έχουν απομωθωθεί ανθεκτικά στελέχη. Χρησιμοποιείται επίσης στη θεραπεία της ενδοκαρδίτιδας και μηνιγγίτιδας από επιλεγμένα ευαίσθητα βακτήρια, της σύφιλης, της ακτινομύκωσης, καθώς και στις κλωστηριδικές νεκρωτικές φλεγμονές μαλακών μοριών.

### Σουλφοναμίδες

Το 1932, στη Γερμανία, ο βακτηριολόγος Gerhard Domagk απέδειξε την in vivo δραστηριότητα της σουλφοαμιδοχρυσοϊδίνης, της πρώτης αντιμικροβιακής σουλφοναμίδης έναντι του *S. pyogenes* σε τρωκτικά<sup>15</sup>. Ακολούθως, η Bayer κυκλοφόρησε στην αγορά το φάρμακο υπό την ονομασία Prontosil, το οποίο υπήρξε το πρώτο εμπορικά διαθέσιμο αντιβιοτικό, και παρέμεινε έως τη δεκαετία του 1960, σταδιακά έκτοπιζόμενο από τις νεότερες σουλφοναμίδες με διευρυσμένο φάσμα έναντι θετικών και αρνητικών κατά gram μικροοργανισμών<sup>16</sup>.

Η πρόμη ιστορία των σουλφοναμιδών γράφτηκε κατά τη σκοτεινή περίοδο της επικράτησης του ναζιστικού καθεστώτος για την ανάδειξη της σουλφοαμιδοχρυσοϊδίνης, στον Domagk άπενεμήθη το Nobel Ιατρικής το 1939, ο οποίος κατόπιν σύλληψης από την κρατική αστυνομία του 3<sup>ου</sup> Ράιχ υπέγραψε επιστολή παραίτησης από το βραβείο προς την αρμόδια επιτροπή<sup>17</sup>. Το 1942, στην ιατρική κοινότητα του 3<sup>ου</sup> Ράιχ υπήρξε διχογνωμία σχετικά με τη χορήγηση σουλφοναμίδης στο στρατηγό Reinhard Heydrich, υψηλό στέλεχος του καθεστώτος, κατόπιν της απόπειρας δολοφονίας του στην Πράγα από την Τσεχοσλοβάκικη αντίσταση. Το φάρμακο δεν χορηγήθηκε, και ο Heydrich κατέληξε μερικές ημέρες αργότερα από λοιμώδεις επιπλοκές των τραυμάτων του<sup>18</sup>. Στο διάστημα 1942-1945, στο στρατόπεδο συγκέντρωσης Ravensbrück βορείως του Βερολίνου, έλαβαν χώρα πειράματα με εξαναγκασμένη χορήγηση σουλφοναμιδών σε κρατούμενες γυναίκες<sup>19</sup>.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες των σουλφοναμιδών, όπως η πιθανότητα σοβαρών αντιδράσεων υπερευαισθησίας, η αιμόλυση σε καταστάσεις έλλειψης G6PD, ή πιθανότητα υπερκαλιαιμίας και υπογλυκαιμίας και η πληθώρα φαρμακευτικών αλληλεπιδράσεων, σταδιακά περιόρισαν τη χρήση τους<sup>20</sup>. Είναι ιδιαίτερα ενδιαφέρον, ότι οι σουλφοναμίδες, λόγω της υπογλυκαιμικής τους δράσης,

ἀποτέλεσαν τὸν πρόδρομο τῆς ἀνάπτυξης τῶν σουλφονυλουριῶν, πὸν ἀκόμη καὶ σήμερα χρησιμοποιοῦνται στὴ θεραπεία τοῦ διαβήτη τύπου 2. Μολαταῦτα, μέχρι σήμερα, μὲ κύριο ἐκπρόσωπο τὸ συνδυασμὸ τριμεθοπρίμης-σουλφαμεθοξαζόλης, οἱ σουλφοναμίδες χρησιμοποιοῦνται στὴ θεραπεία ποικίλων λοιμώξεων, ἰδιαίτερα αὐτῶν ἀπὸ MRSA τῆς κοινότητος<sup>21</sup>. Χρησιμοποιοῦνται ἐπίσης στὴ θεραπεία καὶ προφύλαξη λοιμώξεων ἀπὸ μὴ βακτηριακοὺς μικροοργανισμοὺς, ὅπως στὴν πνευμονία ἀπὸ *P. Jiroveci* καὶ τὴν τοξοπλάσμωση.

### Τετρακυκλίνες

Στὶς ἀρχὲς τῆς δεκαετίας τοῦ 1940 στὶς ΗΠΑ, ὁ Benjamin Duggar παρατήρησε ὅτι ὀρισμένες ἀποικίες ἐνὸς βακτηρίου τοῦ γένους *Streptomyces* ἦταν σὲ θέση νὰ ἀναστείλουν τὴν ἀνάπτυξη μίας μεγάλης γκάμας gram θετικῶν καὶ ἀρνητικῶν βακτηρίων *in vitro*. Ἐπιπλέον, ἐκχύλισμα ἀπὸ τὶς παραπάνω καλλιέργειες παρουσίαζε δραστικότητα ἔναντι τῶν ἀτύπων ἐνδοκυτταρίων παθογόνων *Rickettsia rickettsii* καὶ *Orientia tsutsugamushi*.<sup>22</sup>

Ἡ ὑπαίτια οὐσία ὀνομάστηκε τότε ἀουρεομυκίνη, λόγῳ τοῦ κίτρινου χρώματός της. Τὸ στοιχεῖο πὸν τὴν διαφοροποιοῦσε ἀπὸ τὰ τότε διαθέσιμα ἀντιβιοτικά ἦταν ἡ εὐρύτητα τοῦ φάσματός της ἀπέναντι σὲ κοινὸς καὶ ἄτυπους μικροοργανισμοὺς, σὲ συνδυασμὸ μὲ τὸ ἱκανοποιητικὸ προφίλ ἀσφαλείας της. Ὁ FDA ἐνέκρινε τὴν κυκλοφορία τῆς οὐσίας τὸ 1948<sup>22</sup>. Τὸ 1954, ὁ χημικὸς Lloyd Conover παρασκεύασε ἓνα ἀπογλωριωμένο παράγωγο τῆς ἀουρεομυκίνης, μὲ βελτιωμένα φαρμακοδυναμικὰ χαρακτηριστικὰ ἀπὸ τὸ ἀρχικὸ μόριο, πὸν ὀνομάστηκε τετρακυκλίνη ἀπὸ τοὺς τέσσερις γραμμικὰ συνδεδεμένους ἑξαμελεῖς δακτυλίου πὸν σχηματίζουν τὸ μόριό του. Τὰ ἐπόμενα χρόνια ἡ τετρακυκλίνη ὑπῆρξε τὸ εὐρύτερα συνταγογραφούμενο ἀντιβιοτικὸ στὶς ΗΠΑ<sup>23</sup>. Οἱ δεύτερης γενιᾶς ἡμισυνθετικὲς τετρακυκλίνες, δοξυκυκλίνη καὶ μινωκυκλίνη, ἐγκρίθηκαν ἀπὸ τὸν FDA τὸ 1967 καὶ 1971, ἀντίστοιχα<sup>24</sup>. Τὸ 2005 κυκλοφόρησε ἡ τιγκεκυκλίνη, στὸ ἀντιμικροβιακὸ φάσμα τῆς ὁποίας περιλαμβάνεται σημαντικὸς ἀριθμὸς πολυανθεκτικῶν νοσοκομειακῶν παθογόνων<sup>25</sup>.

Σήμερα, ἡ δοξυκυκλίνη (κυρίως) καὶ ἡ μινωκυκλίνη τυγχάνουν ἐφαρμογῆς σὲ λοιμώξεις ἀπὸ κοινὰ (καὶ ἰδίως ἀπὸ MRSA τῆς κοινότητος) καὶ

ἀπὸ ἄτυπα παθογόνα, ὅπως, ἡ βρουκέλλωση, ἡ τουλαραμία, ὁ πυρετὸς Q, σὲ γλαμυδιακές, ρικετσιακές καὶ μυκοπλασματικὲς λοιμώξεις<sup>26</sup>.

### 3. Φάρμακα τοῦ καρδιαγγειακοῦ συστήματος

#### Ἀσπιρίνη

Ἡ χρήση σαλικυλικῶν ἀναφέρεται σὲ ποικιλία ἱστορικῶν πηγῶν: ἀπὸ τὸν πολιτισμὸ τῶν ἀρχαίων Ἀσσυρίων διασώζονται λίθινες στήλες, πὸν περιγράφουν τὴν χρήση φύλλων ἰτέας γιὰ τὴν καταπολέμηση τῆς φλεγμονῆς<sup>27</sup>. Γιὰ τὸν ἴδιο σκοπὸ χρησιμοποιοῦντο καὶ στὴν ἀρχαία Αἴγυπτο, ὅπως ἀναφέρεται στὸν πάπυρο Ebers (16<sup>ος</sup> αἰῶνας π.Χ.), μαζὶ μὲ μίαν ἀκριβέστατη περιγραφή τῆς κλινικῆς εἰκόνας τῆς φλεγμονῆς. Ὁ Ἴπποκράτης, μεταλαμβάνοντας τὴν προϋπάρχουσα γνώση, συνιστοῦσε τὴν χρήση ἐκχυλίσματος τοῦ φλοιοῦ τῆς ἰτέας ὡς ἀναλγητικοῦ, κατὰ τὸν τοκετὸ καὶ ἀντιπυρετικοῦ<sup>28</sup>. Ἀντίστοιχες ἐφαρμογὲς τῶν φύλλων καὶ τοῦ φλοιοῦ τῆς ἰτέας προκύπτουν καὶ ἀπὸ πηγὲς τῆς ἀρχαίας Ρώμης, Κίνας, πολιτισμῶν τῆς Κεντρικῆς Ἀμερικῆς καὶ Νοτίου Ἀφρικῆς<sup>29</sup>.

Οἱ θεραπευτὲς τῆς ἀρχαιότητος ἀξιοποιοῦσαν τὴ σαλικίνη, οὐσία πὸν ἀνευρίσκεται στὸ φλοιὸ καὶ τὰ φύλλα τῆς ἰτέας (τοῦ γένους *Salix*) καὶ σὲ ἄλλες φυτικὲς πηγές. Μετὰ ἀπὸ τὴν ἀπὸ τοῦ στόματος λήψη, ἡ σαλικίνη μεταβολίζεται σὲ σαλικυλικὸ ὄξύ, τὸ ὁποῖο διαθέτει καλῶς χαρακτηρισμένους ἀντιφλεγμονώδεις, ἀναλγητικὲς καὶ ἀντιπυρετικὲς ιδιότητες<sup>28</sup>.

Τὸ 1838, ἡ σαλικίνη χρησιμοποιήθηκε ἀπὸ τὸν Raffaele Piria γιὰ τὴ σύνθεση σαλικυλικοῦ ὀξέος<sup>28</sup>. Τὸ 1874, ὁ Thomas McLagan χρησιμοποίησε μὲ ἐπιτυχία σαλικίνη στὴν θεραπεία τοῦ ρευματικοῦ πυρετοῦ<sup>30</sup>. Τελικὰ, τὸ 1897, ὁ ἐργαζόμενος στὴν ἐταιρεία Bayer χημικὸς Felix Hofmann πέτυχε τὴν ἀκετυλίωση τοῦ σαλικυλικοῦ ὀξέος, παράγοντας τὸ πλέον ἀνεκτὸ ἀκετυλοσαλικυλικὸ ὄξύ, πὸν ὀνομάστηκε δύο ἔτη ἀργότερα «ἀσπιρίνη»<sup>28</sup>.

Ἡ ἄφιξη πληθῶρας νεότερων καὶ ἀσφαλέστερων, γιὰ τὸ πεπτικὸ σύστημα, μὴ στεροειδῶν ἀντιφλεγμονωδῶν καὶ ἐκλεκτικῶν ἀναστολέων COX-2 ἔχει σταδιακὰ περιορίσει τὴν χρήση τῆς ἀσπιρίνης ὡς ἀντιφλεγμονώδους, μολονότι παραμένει φάρμακο ἐκλογῆς σὲ καταστάσεις ὅπως τὸ σύνδρομο μετὰ περικαρδιοτομῆς, ὁ ρευματικὸς πυρετὸς καὶ ἡ νόσος Kawasaki<sup>31</sup>. Ὡστόσο, παραμένει ἀντιαμπεταλιακὸς παράγων πρώτης ἐπιλογῆς

στην πρόληψη της καρδιαγγειακής νόσου, λόγω της εξαιρετικής αποτελεσματικότητάς της και του χαμηλού κόστους της<sup>32,33</sup>. Επιπλέον, η συσχέτιση της λήψης ασπιρίνης με μείωση της επίπτωσης και θνησιμότητας του αδενοκαρκινώματος παχέος έντερου έχει οδηγήσει σε σύσταση για χορήγηση ασπιρίνης στην πρωτογενή πρόληψή του σε επιλεγμένους ασθενείς<sup>33</sup>.

### Διγοξίνη

Η διγοξίνη αποτελεί αλκαλοειδές, απαντώμενο στα φύλλα του φυτού *Digitalis purpurea* (Διγίταλις ή πορφυρά ή δακτυλίτιδα)<sup>34</sup>. Η χρήση των αλκαλοειδών της δακτυλίτιδας ως έμετικών, καρδιοτονωτικών, αντιεπιληπτικών ή ακόμα και μυοκτόνων ή δηλητηρίων αναφέρεται σε αρκετές μεσαιωνικές πηγές<sup>35</sup>. Συστηματική καλλιέργεια του φυτού της δακτυλίτιδας αναφέρεται από την περίοδο της Αγίας Ρωμαϊκής αυτοκρατορίας, επί ηγεμονίας του Καρλομάγνου<sup>36</sup>.

Η πρώτη καταγραφή της χρήσης της στην καρδιακή ανεπάρκεια έρχεται στα τέλη του 18<sup>ου</sup> αιώνα, όταν ο Βρετανός ιατρός William Withering περιέγραψε τη χρήση (και τοξικότητα) του εκχυλίσματος της δακτυλίτιδας για τη θεραπεία των οίδημάτων<sup>37</sup>.

Η δακτυλίτιδα απαντάται συχνά στη θεματολογία της τέχνης: έχει σκιαγραφηθεί ή χρήση της ως δηλητήριο, σε αριθμό λογοτεχνικών πονημάτων, όπως της Agatha Christie και του George Eliott, καθώς και στον κινηματογράφο (James Bond: Casino Royale). Απεικόνιση δακτυλίτιδας ανευρίσκεται σε πίνακες του Vincent Van Gogh, ο οποίος θεωρείται ότι έλάμβανε θεραπεία με εκχύλισμα δακτυλίτιδας για τη θεραπεία «κροταφικής επιληψίας». Μάλιστα, ή άλλως γύρω από φωτεινά αντικείμενα και η επικράτηση του κίτρινου σε όρισμένους πίνακες, που χαρακτηρίσαν την «κίτρινη εποχή» του έργου του, αποδίδονται από ιστορικούς σε τοξικότητα από το φυτό της δακτυλίτιδας<sup>38</sup>.

Σήμερα, η διγοξίνη βρίσκει εφαρμογή στη θεραπευτική της καρδιακής ανεπάρκειας και της κολπικής μαρμαρυγής. Ωστόσο παρουσιάζει μικρό θεραπευτικό παράθυρο, πληθώρα φαρμακευτικών αλληλεπιδράσεων και, παρά την ανάπτυξη ειδικού μονοκλωνικού αντισώματος-αντιδότη (idarucizumab), εν δυνάμει απειλητική

για τη ζωή προαρρυθμική τοξικότητα. Το πτωχό προφίλ ασφαλείας της<sup>39</sup>, σε συνδυασμό με την ανάπτυξη ασφαλέστερων φαρμακευτικών παραγόντων επί των ιδίων ένδειξεων, περιορίζουν σταδιακά τη χρήση της στην Καρδιολογία.

### Νιτρογλυκερίνη

Η τρινιτρική γλυκερόλη ή νιτρογλυκερίνη παρασκευάστηκε το 1847 από τον χημικό Ascanio Sombbrero, στο Τορίνο, ως ισχυρή, ασταθής κι επικίνδυνη, έκρηκτική ουσία<sup>40</sup>. Ο Σουηδός Alfred Nobel χρησιμοποίησε νιτρογλυκερίνη στην εφεύρεση του, πλέον χημικά, σταθερού δυναμίτη.

Η χρήση νιτροδών (νιτροδούς άμυλου) για την αντιμετώπιση της στηθάγχης έγινε για πρώτη φορά από τον Σκώτο χειρουργό Sir Thomas Brunton, το 1867<sup>41</sup>. Το 1879, ο Βρετανός ιατρός William Murell δημοσίευσε τις παρατηρήσεις του για το διαρκέστερο θεραπευτικό αποτέλεσμα της νιτρογλυκερίνης σε σχέση με το νιτροδες άμυλο<sup>42</sup>. Έκτοτε η χρήση της για την αντιμετώπιση της στηθάγχης και της αρτηριακής υπέρτασης γενικεύθηκε. Η ουσία κυκλοφόρησε ως τρινιτρική γλυκερόλη, ούτως ώστε να μην προκαλεί φόβο στο κοινό. Ο ίδιος ο Alfred Nobel λάμβανε κατά τους τελευταίους μήνες της ζωής του νιτρογλυκερίνη για την αντιμετώπιση της στηθάγχης, επισημαίνοντας την ειρωνεία του γεγονότος αυτού σε επιστολές του<sup>43</sup>.

Η νιτρογλυκερίνη συνεχίζει να εφαρμόζεται σήμερα στην αντιμετώπιση και πρόληψη της στηθάγχης, για την αντιμετώπιση του άλγους στα όξια στεφανιαία σύνδρομα και στο καρδιογενές πνευμονικό οίδημα<sup>44</sup>. Χρησιμοποιείται επίσης στη συμπτωματική αντιμετώπιση του διάχυτου οίσοφαγικού σπασμού, των καλοήθων παθήσεων του πρωκτικού σωλήνα, στην επικονδυλίτιδα του άγκωνα και σπανίως στην επώδυνη διαβητική νευροπάθεια.

### Σπιρονολακτόνη

Η σπιρονολακτόνη είναι δομικά ανάλογο της προγεστερόνης, με δράση ανταγωνιστική αυτής των αλατοκορτικοειδών. Συνετέθη για πρώτη φορά το 1957, ως στεροειδές ικανό να επάγει νατριούρηση μέσω της παρεμπόδισης της επίδρασης της άλδοστερόνης<sup>45, 46</sup>. Η σπιρονολακτόνη διατέθηκε για τη θεραπεία της καρδιακής ανεπάρκειας το 1959<sup>47</sup>.

Μετά από 45 έτη, το 2002, ο FDA ενέκρινε την κυκλοφορία του δεύτερου ανταγωνιστή αλατο-

κορτικοειδών, της έπλερενόνης, ή όποία έμφανίζει έκλεκτική συγγένεια για τούς ύποδοχείς τών άλατοκορτικοειδών, και ώς έκ τούτου στερείται τών ένδοκρινικών άνεπιθύμητων ένεργειών της άλδοστερόνης (γυναικομαστία, στυτική δυσλειτουργία, μειωμένη libido και ύπογονιμότητα σέ άρρενες, διαταραχές τού καταμήνιου κύκλου σέ θήλειες)<sup>48</sup>. Έπιπλέον, πιθανώς έμφανίζει μικρότερη τάση πρόκλησης ύπερκαλιαιμίας και στερείται ένεργών μεταβολιτών με μακρό χρόνο ήμισείας ζωής<sup>49</sup>.

Παρά τά κλινικά πλεονεκτήματα της έπλερενόνης, ή σπιρονολακτόνη συνεχίζει νά χρησιμοποιείται στην καρδιακή άνεπάρκεια, με έλαττωμένο και διατηρημένο κλάσμα έξώθησης, σέ εύρύτατη κλίμακα, λόγω σημαντικά χαμηλότερου κόστους και συγκρίσιμης άποστελεσματικότητας<sup>50</sup>. Η χρήση της συνιστάται έπίσης για τήν άντιμετώπιση της ύπέρτασης και ύποκαλιαιμίας στόν πρωτοπαθή ύπεραλδοστερονισμό,<sup>51</sup> καθώς και στή θεραπεία της άνθεκτικής ύπέρτασης<sup>52</sup>. Έπιπλέον, οί παράπλευρες ένδοκρινικές επιδράσεις της άξιοποιούνται στή θεραπευτική τών κλινικών έκδηλώσεων τού ύπερανδρογονισμού σέ θήλεα άτομα<sup>53</sup>.

### Θειαζιδικά διουρητικά

Έως τά μέσα τού 20<sup>ου</sup> αιώνα, ή μόνη διαθέσιμη διουρητική θεραπεία άφορούσε σέ ένώσεις ύδραργύρου. Ό όρνκτός γλωριούχος ύδραργυρος (καλομέλας) χρησιμοποιήθηκε ώς διουρητικό για τήν θεραπεία τών οίδημάτων, άπό τόν Παράκελσο, τó 1552<sup>54</sup>.

Άπό τή δεκαετία τού 1930, ξεκίνησε μία εύρείας κλίμακας προσπάθεια για τήν άνάπτυξη άποτελεσματικών άπό τού στόματος διουρητικών. Στά τέλη της δεκαετίας τού 1930, ταυτοποιήθηκαν οί διουρητικές ιδιότητες όρισμένων σουλφοναμιδών, άποδιδόμενες στή δράση τους ώς άναστολέων της καρβονικής άνυδράσης. Μία άκόμα σουλφοναμίδη, πού ανακαλύφθηκε τó 1957, ή γλωροθειαζίδη, παρουσίαζε πολύ ισχυρότερη διουρητική δράση, όφειλόμενη κυρίως στήν άναστολή τού συμεταφορέα νατρίου γλωρίου στό άπω έσπειραμένο σωληνάριο. Η γλωροθειαζίδη, ή πρώτη έκπρόσωπος ούσία της κατηγορίας τών θειαζιδών, κυκλοφόρησε στήν άγορά ύπό τó έμπορικό όνομα Diuril, τó 1958<sup>55</sup>.

Οί θειαζίδες συνεχίζουν νά χρησιμοποιούνται σήμερα, συνηθέστερα ή ύδρογλωροθειαζίδη, άλλά

και ή μακροϋ χρόνου ήμιζωής, συγγενής με τίς θειαζίδες, γλωροθαλιδόνη<sup>56</sup>. Στή θεραπευτική της άρτηριακής ύπέρτασης εφαρμόζονται ώς μονοθεραπεία είτε σέ έτοιμους συνδυασμούς με άλλες κατηγορίες άντιυπερτασικών, ιδίως με φάρμακα άναστολής τού άξονα ρενίνης-άγγειτασίνης-άλδοστερόνης.

### Βαρφαρίνη

Τή δεκαετία τού 1920, μία μυστηριώδης έπιδημία ξέσπασε μεταξύν τών βοοειδών στίς πεδιάδες τών ΗΠΑ και τού Καναδά: τά ζώα έβρισκαν τó θάνατο άπό άνεξέλεγκτες αίμορραγικές έκδηλώσεις. Ό κτηνίατρος Frank Schofield παρατήρησε ότι οί έκδηλώσεις ήσαν σοβαρότερες, ύπό συνθήκες πού εύνοούσαν τήν άνάπτυξη μυκήτων τού γένους Penicillium στό σανό τού Μελιλώτου. Μαζί με τόν Lee Roderick κατέδειξαν ότι ή άσθένεια μπορούσε νά προληφθεί με τήν άποφυγή κατανάλωσης μουχλιασμένου σανού και νά θεραπευθεί με τή μετάγγιση φρέσκου αίματος στά πάσχοντα ζώα<sup>57</sup>. Ό Roderick έπισήμανε τήν παρουσία παρατεταμένου χρόνου πήξης, πού απέδωσε σέ ποσοτική άνεπάρκεια της προθρομβίνης<sup>58</sup>.

Τó 1940, ή έρευνητική ομάδα τού Karl Link στό Wisconsin, ταυτοποίησε τήν ούσία 3,3'-methylenebis-(4-hydroxycoumarin) ή δικουμαρόλη, πού προκύπτει κατόπιν όξειδωσης της κουμαρίνης, πού ύπάρχει στό φυτό τού μελιλώτου<sup>59</sup>. Ό Link, διαβλέποντας τήν πιθανή έφαρμογή της νέας ανακάλυψης στή μυοκτονία, ανακάλυψε τήν πλέον δραστική βαρφαρίνη (WARF-arin), πού κυκλοφόρησε ώς μυοκτόνο τó 1948<sup>60</sup>.

Η άναστρεψιμότητα της δράσης της βαρφαρίνης με τή χορήγηση βιταμίνης K, ή μεγάλη άπό τού στόματος βιοδιαθεσιμότητα και ή δυνατότητα έργαστηριακής παρακολούθησης τού θεραπευτικού άποτελέσματος όδήγησαν στήν έγκρισή της για χρήση ώς άντιπηκτικού τó 1954<sup>57</sup>. Τά προβλήματα έπαναληψιμότητας στή μέτρηση τού χρόνου προθρομβίνης, πού προέκυπταν άπό τή χρήση διαφορετικής εύαισθησίας άντιδρασθριών θρομβοπλαστίνης, λύθηκαν με τήν είσαγωγή τού INR (International Normalized Ratio)<sup>60</sup>.

Η άφιξη τών νεότερων άπό τού στόματος άντιπηκτικών, με βασικό πλεονέκτημα τή μη άναγκαιότητα έργαστηριακής παρακολούθησης τού θεραπευτικού άποτελέσμάτος τους, έχει περιορί-

σει τή χρήση τής βαρφαρίνης. Μολαταῦτα, ἡ τελευταία διατηρεῖ τή θέση της, λόγω τοῦ χαμηλοῦ κόστους, τής ἀναστρεψιμότητας τῶν ἀντιπηκτικῶν της δράσεων καί τής δυνατότητας παρακολούθησης τής συμμόρφωσης στή θεραπεία. Ἐξάλλου, σέ ἐπιλεγμένες κλινικές καταστάσεις, ὅπως ἡ παρουσία μεταλλικῶν καρδιακῶν βαλβίδων, τὰ κουμαρινικά συνιστοῦν ἀκόμη τή μοναδική θεραπευτική ἐπιλογή<sup>61</sup>.

#### 4. Ἐνδοκρινικοί παράγοντες

##### Κορτικοστεροειδῆ

Στὰ τέλη τής δεκαετίας τοῦ 1920, οἱ χημικοὶ Edward Kendal καὶ Tadeus Reichstein, ἐργαζόμενοι ἀνεξάρτητα, πέτυχαν τὴν ἀπομόνωση στεροειδῶν ὁρμονῶν ἀπὸ ἐπινεφρίδια βοοειδῶν. Ἀπὸ αὐτές, τὸ μέγιστο ἐνδιαφέρον συγκέντρωσε ἡ ἔνωση «E» (compound E). Τὸ 1948, ὁ Kendal μὲ τὸν Philip Hench ἀντιμετώπισαν μὲ ἐπιτυχία τὰ συμπτώματα 30 ἀσθενῶν μὲ φλεγμονώδη ἀρθρίτιδα, χορηγώντας τους τὴ «θανυματουργῆ» ἔνωση «E», ποὺ ἔμελλε νὰ μετονομασθεῖ σὲ «κορτιζόνη». Στους Hench, Kendal καὶ Reichstein ἀπονειμήθηκε τὸ Nobel Ἰατρικῆς τὸ 1950<sup>62</sup>.

Ὁ χημικὸς Lewis Sarett πέτυχε τὴ σύνθεση κορτιζόνης, μέσῳ μίας πολὺπλοκῆς διαδικασίας 36 βημάτων, τὸ 1946<sup>63</sup>. Ἐνῶ ἀκολούθησε ἡ ἀνάπτυξη ταχύτερων καὶ φθηνότερων μεθόδων σύνθεσης τῶν κορτικοστεροειδῶν<sup>64</sup>. Στὸ θεραπευτικὸ ὄπλοστάσιο δὲν ἄρρησαν νὰ προστεθοῦν συνθετικὰ γλυκοκορτικοειδῆ, μὲ βελτιωμένες φαρμακοκινητικές παραμέτρους καὶ χαμηλότερη τάση κατακράτησης νατρίου, ὅπως ἡ πρεδνιζόνη, ἡ μεθυλπρεδνιζολόνη καὶ ἡ βηταμεθαζόνη.

Σήμερα, τὰ γλυκοκορτικοειδῆ ἀποτελοῦν μία ἀπὸ τὶς εὐρύτερα συνταγογραφούμενες κατηγορίες φαρμάκων, μὲ τὴν ἀξία τῆς ἀγορᾶς τους νὰ ἐκτιμᾶται στὰ 10 δισεκατομῦρια δολάρια ἐτησίως<sup>65</sup>. Παρὰ τὰ «θανυματουργὰ» θεραπευτικὰ ἀποτελέσματα, ἡ χρόνια ἀλλὰ καὶ ἐνδεχομένως ἡ βραχυπρόθεσμη<sup>66</sup> χορήγησή τους συνοδεύεται ἀπὸ ποικιλία καλῶς χαρακτηρισμένων καὶ ἐν δυνάμει σοβαρῶν ἀνεπιθυμητῶν ἐνεργειῶν.

##### Ἴνσουλίνη

Παρὰ τὴν πτωχότατη πρόγνωση τοῦ διαβήτη, εἰδικὰ κατὰ τὴν ἐμφάνισή του στὴν παιδικὴ ἡλικία, οὐδεμία ἀποτελεσματικὴ θεραπεία εἶχε

ἀναπτυχθεῖ μέχρι τὴν ἀυγὴ τοῦ 20<sup>ου</sup> αἰῶνα, ὅποτε οἱ George Zuelzer, Nicolae Paulescu καὶ ἄλλοι, σὲ ἀνεξάρτητες ἐρευνητικὲς προσπάθειες, πέτυχαν μείωση τῆς γλυκοζουρίας καὶ τῆς κέτωσης, σὲ παγκρεατομηθέντες σκύλους, μὲ τὴ χορήγηση ἀδρῶν ἐκχυλισμάτων παγκρεατικοῦ ἰστοῦ<sup>67</sup>. Ἀκολούθως, οἱ Frederick Banting, Charles Best, James Collip καὶ John McLeod πέτυχαν τὴν παρασκευὴ καθαρῶν ἐκχυλισμάτων ἰνσουλίνης, καὶ τὸν Ἰανουάριο τοῦ 1922 τὴν χρησιμοποίησαν σωτήρια γιὰ τὴν ἀντιμετώπιση διαβητικῆς κετοοξέωσης σὲ δεκατετράχρονο ἀγόρι, στὸ Γενικὸ Νοσοκομεῖο τοῦ Τορόντο<sup>68</sup>. Τὸ 1923, στοὺς Banting καὶ Macleod ἀπενειμήθη τὸ βραβεῖο Nobel γιὰ τὴν ἀνακάλυψη καὶ κλινικὴ ἐφαρμογὴ τῆς ἰνσουλίνης<sup>69</sup>.

Ἡ ἀπομόνωση τῆς ἰνσουλίνης σήμανε τὸ τέλος τῆς ἐποχῆς ποὺ ὁ σακχαρώδης διαβήτης τύπου 1 θεωρεῖτο μίᾳ νομοτελειᾶκῶς, ταχέως θανατηφόρα ἀσθένεια. Στὴν πορεία τοῦ 20<sup>ου</sup> αἰῶνα, μίᾳ σειρᾶ ἀπὸ ἀνακαλύψεις μορφοποίησαν σταδιακὰ τὸ χάρτη τῆς σύγχρονης ἰνσουλινοθεραπείας: ἡ ἀποσαφήνιση τῆς ἀμινοξικῆς ἀλληλουχίας τοῦ μορίου της ἀνοίξε τὸ δρόμο γιὰ τὴ χημικὴ σύνθεση ἀνθρώπινης ἰνσουλίνης καὶ τελικὰ τὴ μαζικὴ παραγωγή της μὲ μεθόδους ἀνασυνδυασμένου DNA. Ἡ ἀνάπτυξη ἀναλόγων ὑπερταχείας καὶ μακρᾶς δράσης, καθὼς καὶ ἡ τελειοποίηση τῶν φορητῶν ἀντλιῶν ἰνσουλίνης, ἔχουν πλέον καταστήσει τὴν ἰνσουλινοθεραπεία τοῦ σακχαρώδη διαβήτη ἀποτελεσματικότερη καὶ ἀσφαλέστερη<sup>70</sup>.

##### Μετφορμίνη

Τὸ ἐκχύλισμα τοῦ φυτοῦ γαλαγούσα (*Galega officinalis*) εἶναι πλούσιο σὲ γουανιδίνη, οὐσία ποὺ, παρὰ τὴ μεγάλη της τοξικότητα, εὐρέθη, τὸ 1918, νὰ ἐπιφέρει μείωση τῆς γλυκόζης αἵματος σὲ πειραματόζωα. Ἐνα λιγότερο τοξικὸ ἀλκαλοειδὲς τῆς γουανιδίνης, ἡ γαλεγίνη, χρησιμοποιήθηκε σὲ περιορισμένη κλίμακα γιὰ τὶς ὑπογλυκαιμικές της ιδιότητες στὴν θεραπεία τοῦ σακχαρώδη διαβήτη, στὴν δεκαετία τοῦ 1920<sup>71</sup>. Συγχρόνως, στὴν ἰατρικὴ βιβλιογραφία ἐμφανίζονται οἱ πρῶτες ἀναφορὲς γιὰ τὴ σύνθεση (1922) καὶ τὶς φαρμακολογικὲς ιδιότητες (1929) ἐνὸς διγουανιδίου, τῆς διμεθυλγουανιδίνης ἢ μετφορμίνης<sup>72</sup>. Ὡστόσο, λόγω τῆς συγκυρίας τῆς ραγδαίας διάδοσης τῆς χρήσης τῆς ἰνσουλίνης στὴν κλινικὴ πράξη, τὰ διγουανίδια προσωρινῶς παρέμειναν στὸ σκοτάδι.

Το 1949, ο Φιλιππινέζος Eusebio Garcia δοκίμασε τη μετφορμίνη στη θεραπεία της γρίπης, υπογραμμίζοντας τις υπογλυκαιμικές της ιδιότητες. Οί παρατηρήσεις του Garcia κινητοποίησαν το Γάλλο διαβητολόγο Jean Sterne να δοκιμάσει τη μετφορμίνη στη θεραπεία του διαβήτη σε ανθρώπους, και να δημοσιεύσει τα αποτελέσματά του το 1957<sup>73</sup>. Σχεδόν ταυτόχρονα, αναπτύχθηκαν δύο ακόμα διγουανίδια, η φενφορμίνη και η βουφορμίνη, τα οποία χρησιμοποιήθηκαν μέχρι που η πρόκληση οξέωσης από αυτά οδήγησε σε σταδιακή απόσυρσή τους, στις περισσότερες χώρες.

Η χρήση της μετφορμίνης στην ιστορική μελέτη UKPDS φάνηκε να σχετίζεται με αύξηση της επιβίωσης, ανεξαρτήτως του επιπέδου του γλυκαιμικού ελέγχου<sup>74</sup>. Πλέον, ελλείψει αντενδείξεων, χορηγείται ως πρώτο θεραπευτικό βήμα σε όλους τους ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2. Χρησιμοποιείται επιπλέον στο σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών, για τη βελτίωση των διαταραχών του καταμηνίου κύκλου και του υπερανδρογονισμού, ενώ σταδιακά γενικεύεται η χορήγησή της στις προ-διαβητικές καταστάσεις και τον σακχαρώδη διαβήτη της κύησης<sup>75, 76</sup>.

## 5. Αναλγητικά

### Παρακεταμόλη

Το 1884, στο Στρασβούργο, οί νεαροί ιατροί A. Cahn και A. Hepp συνέστησαν σε ασθενή με έντερικη παρασίτωση να λάβει ναφθαλίνη, η οποία τότε ήταν σε χρήση ως αντισηπτικό του εντέρου. Η θεραπεία απέτυχε πλήρως στην έκριση της παρασίτωσης, κατά τη διάρκειά της όμως τα πυρετικά κύματα του ασθενούς παρουσίασαν κάμψη. Οί δύο ιατροί ανακάλυψαν, ότι στον ασθενή είχε χορηγηθεί κατά λάθος ακετανιλίδη αντί ναφθαλίνης<sup>77</sup>. Ακολούθησαν δοκιμές, οί οποίες διαπίστωσαν τις αντιπυρετικές δράσεις της ακετανιλίδης με το κόστος της επαγωγής μεθαμοσφαιριναμίας<sup>78</sup>.

Το 1913, ο χημικός Oscar Hinsberg επινόησε μέθοδο σύνθεσης της φенаκετίνης, η οποία παρουσίαζε μικρότερη τάση πρόκλησης μεθαμοσφαιριναμίας και πιδ παρατεταμένη δράση, σχετικά με τη χημικά όμοιογη ακετανιλίδη<sup>78, 79</sup>. Η φенаκετίνη χρησιμοποιήθηκε ευρύτατα τα επόμενα χρόνια, έως ότου η χρήση της συνδέθηκε αιτιολογικά με την πρόκληση διάμεσης νεφρίτιδας και νεφροπά-

θειας έξ' αναλγητικών<sup>80</sup>.

Το ενδιαφέρον στράφηκε σε ένα μεταβολίτη της φенаκετίνης, την παρακεταμόλη, η οποία είχε συντεθεί αρχικά το 1877 από τον Harmon Morse. Σε ανθρώπους χρησιμοποιήθηκε το 1887, από τον Joseph von Mering, μέχρι η χρήση της να παραγνωμιστεί προς όφελος της φенаκετίνης, λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών που οφείλονταν σε προσμίξεις άλλων μεταβολιτών στα παρασκευάσματά της<sup>81</sup>. Η παρακεταμόλη εμφανίστηκε στην αγορά φαρμάκων τη δεκαετία του 1950 ως αποτελεσματικό και ασφαλές αναλγητικό και αντιπυρετικό, ενώ η δημοτικότητά της ανήλθε έκθετικά μετά από την αιτιολογική σύνδεση της άσπιρίνης με την πρόκληση συνδρόμου Reye σε παιδιά<sup>82</sup>. Σήμερα, η παρακεταμόλη είναι το συνηθέστερα χρησιμοποιούμενο αναλγητικό-αντιπυρετικό και ένα από τα ευρύτερα διαδεδομένα φάρμακα παγκοσμίως<sup>83</sup>.

Όστόσο, η ευρεία διαθεσιμότητά της έχει οδηγήσει στην αύξηση των περιστατικών ήπατοτοξικότητας από σκόπιμη ή ακούσια υπερδοσολογία, λόγω του τοξικού μεταβολίτη N-ακέτυλο-P-βενζοκινονική ιμίνη (NAPQI). Παρά την ύπαρξη αποτελεσματικής θεραπείας, τον καθορισμό της μέγιστης ημερήσιας δόσης στα 3-4 γραμμάρια, του περιορισμού της περιεκτικότητας των σκευασμάτων και την ελάττωση των δισκίων ανά συσκευασία, στο Ήνωμένο Βασίλειο αποδίδονται σε υπερδοσολογία της παρακεταμόλης 90-155 θάνατοι ετησίως<sup>84</sup>. Η χρήση παρακεταμόλης έχει συσχετιστεί με αυξημένη πιθανότητα καρδιαγγειακού θανάτου, νεφρικής βλάβης και γαστρεντερικής αιμορραγίας<sup>85</sup>. Τα παραπάνω ίσως οδηγήσουν στο μέλλον στην αύστηροποίηση του τρόπου απόκτησής της.

### Μορφίνη

Το όπιο λαμβάνεται ως αποξηραμένη ρητίνη των καρπών της παπαρούνας Μύκων ή ύπνοφόρος (Papaver somniferum). Η μορφίνη αποτελεί το ισχυρότερο από τα αλκαλοειδή του όπιου, στα οποία περιλαμβάνονται η παπαβερίνη, η κωδεΐνη κ.ά.<sup>86</sup>.

Οί εφαρμογές του όπιου ως ευφορικού προηγήθηκαν της αξιοποίησής του, στην ιατρική, ως αναλγητικού. Αναφορές για τη χρήση του υπάρχουν στον πολιτισμό των Σουμερίων, την 3<sup>η</sup> χιλιετία π.Χ., οί οποίοι αναφέρονταν στην P. somniferum ως "hut gil" (φυτό της χαράς), ενώ περιγραφή του πιθανώς έμπεριέχεται στον Αιγυπτιακό

ακό πάπυρο Ebers (16<sup>ος</sup> αἰ. π.Χ.)<sup>87</sup>.

Ἡ μορφίνη ἀπομονώθηκε γιὰ πρώτη φορὰ ἀπὸ τὸν Γερμανὸ Friedrich Sertürner τὸ 1806, ὁ ὁποῖος τὴν ὀνόμασε, ἀπὸ τὸ θεὸ τῶν ὄνειρων, Μορφέα<sup>88</sup>. Ταυτόχρονα, ἡ μορφίνη κατέστη ἐμπορικὰ διαθέσιμη ὡς ἀναλγητικὸ καὶ γιὰ τὴ θεραπεία τῆς ἐξάρτησης ἀπὸ τὸ ἀλκοόλ. Μὲ τὴν τελειοποίηση τῆς ὑποδερμικῆς σύριγγας, στὰ μέσα τοῦ 19<sup>ου</sup> αἰῶνα, ἡ χρήση τῆς εἰσήχθη στὴν περιεγχειρητικὴ ἀναλγησία καὶ ἀναισθησία καὶ στὴν θεραπεία τοῦ χρόνιου πόνου<sup>87</sup>.

Τὸ ἰσχυρὸ ἐξαρτησιογόνον δυναμικὸ τῆς δὲν ἄργησε νὰ γίνῃ φανερό, μὲ ἡχηρὸ παράδειγμα τὴν ἐξαιρετικὰ διαδεδομένη κατάχρηση μορφίνης ἀπὸ στρατιῶτες, κατὰ τὴν περίοδο μείζονων πολεμικῶν συρράξεων, ὅπως ὁ Ἀμερικανικὸς ἐμφύλιος (1861-1865)<sup>89</sup>, ὁ πόλεμος τῆς Κριμαίας (1853-1856) καὶ ὁ Γαλλο-Πρωσικὸς πόλεμος τοῦ 1870<sup>90</sup>. Τὰ γεγονότα αὐτὰ «εὐλόγησαν» τὴν ἀνάπτυξη ἡμι-συνθετικῶν καὶ συνθετικῶν ὀπιοειδῶν στὴν προσπάθεια τῆς ἀμβλυνσης τοῦ κινδύνου ἀντοχῆς καὶ ἐξάρτησης. Εἰρωνικά, πρῶτο ἐμφανίστηκε τὸ ἀκετυλιωμένο παράγωγο διακετυλομορφίνη ἢ ἠρωίνη, τὸ 1898. Ἡ συνθετικὴ πεθιδίνη κυκλοφόρησε τὸ 1939, ἡ μεθαδόνη τὸ 1946 καὶ, ἡ φεντανύλη τὸ 1959<sup>91</sup>.

Στὴ σύγχρονη πρακτικὴ, ἡ μορφίνη καὶ τὰ ὑπόλοιπα ὀπιοειδῆ ἀποτελοῦν σημαντικοὺς ἀρωγοὺς στὴ χειρουργικὴ ἀναισθησία καὶ ἀναλγησία, στὴν ἀντιμετώπιση τοῦ χρόνιου πόνου καὶ στὴν παρηγορητικὴν θεραπεία τερματικῶν νοσημάτων<sup>92</sup>. Ἡ πολύτιμη συνεισφορά τους σπιλώνεται ἀπὸ τὴν συνεχιζόμενη πανδημίαν τῆς ἐξάρτησης ἀπὸ τὴν ἠρωίνη καὶ τὰ ὑπόλοιπα ὀπιοειδῆ: καθημερινά, μόνο στὶς ΗΠΑ, 115 ἄνθρωποι καταλήγουν ἀπὸ ἐπιπολοῦσες τῆς κατάχρησης<sup>94</sup>.

## 6. Φάρμακα χρησιμοποιούμενα στὴ ρευματολογία

### Ἄλλοπουρινόλη

Ἡ πρώτη αἰτιολογικὴ συσχέτιση τῆς ἀρθρίτιδας μὲ τὸ οὐρικό ὄξύ ἔγινε ἀπὸ τὸν Sir Alfred Garrod, τὸ 1859. Ὡστόσο, μέχρι τὰ μέσα τοῦ 20<sup>ου</sup> αἰῶνα, τὰ βασικά μέσα γιὰ τὴν πρόληψη τῶν κρίσεων οὐρικής ἀρθρίτιδας ὑπῆρξαν ἡ διαιτητικὴ προσαρμογὴ καὶ οἱ οὐρικοζουρικοὶ παράγοντες, οἱ ὁποῖοι αὐξάναν τὸν κίνδυνο λιθίασης τοῦ οὐροποιητικοῦ<sup>95</sup>.

Ἀπὸ τὸ 1950, ἡ προσπάθεια ἀνάπτυξης πουργινικῶν ἀναλόγων μὲ ἀντινεοπλασματικὴ δράση στὰ ἐργαστήρια Wellcome Research Laboratories, μὲ ἐπικεφαλῆς τὸν George Hitchings, ὀδήγησε στὴ σύνθεση τῆς ἄλλοπουρινόλης, ἐνὸς ἀναλόγου τοῦ ὁποῖο ἀνέστειλε τὸ ἔνζυμο ξανθίνη ὀξειδάση, χωρὶς νὰ ἐπηρεάζει σημαντικὰ τὴν βιοσύνθεση τῶν πουργινῶν. Ἀρχικῶς δοκιμάστηκε ὡς ἐνισχυτικὸ τῆς ἀντινεοπλασματικῆς δράσης τῆς 6-μερκαπτοπουργίνης, σύντομα ὅμως ἔγινε ξεκάθαρο, πὼς ἡ μείωση τῶν ἐπιπέδων τοῦ οὐρικοῦ ὀξέος θὰ ἀποτελοῦσε τὸ πεδίο ἐφαρμογῆς τῆς<sup>96,97</sup>. Γιὰ τὸ σύνολο τῶν σημαντικῶν εὐρημάτων τῆς ἐρευνητικῆς ὁμάδας τοῦ G. Hitchings, συμπεριλαμβανομένης τῆς ἄλλοπουρινόλης, στὸν Hitchings καὶ στὴν Gertrude B. Elion ἀπονειμήθηκε τὸ Nobel Ἰατρικῆς, τὸ 1988<sup>98</sup>.

Ἡ ἄλλοπουρινόλη συνεχίζει νὰ χρησιμοποιεῖται γιὰ τὴν θεραπεία τῆς τοφώδους ἀρθρίτιδας, καθὼς καὶ γιὰ τὴν προφύλαξη ἀπὸ τίς κρίσεις οὐρικής ἀρθρίτιδας, τὸ σύνδρομο λύσης ὄγκου καὶ στὴν λιθίαση τοῦ οὐροποιητικοῦ ἀπὸ λίθους οὐρικοῦ ὀξέος<sup>95</sup>. Ἡ συνήθης κατάχρηση τοῦ φαρμάκου γιὰ τὴν θεραπεία τῆς ἀσυμπτωματικῆς ὑπεουριχαιμίας θὰ πρέπει νὰ ἀποφεύγεται, ἀφοῦ ἡ χορήγησή του συνοδεύεται ἀπὸ σχετικὰ συχνῆς καὶ ἐν δυνάμει σοβαρῆς ἀνεπιθύμητες ἐνέργειες<sup>99</sup>. Μολαταῦτα, τὸ χαμηλὸ κόστος, ἡ πολυετής ἐμπειρία μὲ τὴν χρήση τῆς καὶ τὰ πιθανὰ ὀφέλη τῆς ἄλλοπουρινόλης, ὡς πρὸς τὰ καρδιαγγειακὰ συμβάματα καὶ τὴν ἐπιβίωση<sup>100,101</sup> τὴν διατηροῦν πρῶτη θεραπευτικὴ ἐπιλογή, σὲ σχέση μὲ νεότερα φάρμακα ἐπὶ τῶν ἰδίων ἐνδείξεων.

### Κολχικίνη

Ἡ κολχικίνη ἀπαντᾶται στὰ ἄνθη καὶ τοὺς βολβοὺς τοῦ βοτάνου «Κολχικὸ τὸ Φθινοπωρινὸ» (*Colchium autumnale*). Ἡ ὀνομασία του προέρχεται εἴτε ἀπὸ τὴν τοποθεσίαν τῆς Κολχίδος, στὸν Καύκασο, λόγω τῆς ἀφθονίας του στὴν περιοχὴ<sup>102</sup> εἴτε ἀπὸ τὴ Μήδεια τῆς Κολχίδος, ἡ ὁποία, σύμφωνα μὲ τὴ μυθολογία, χρησιμοποίησε κολχικὸ γιὰ νὰ δηλητηριάσει τὰ τέκνα τῆς<sup>103</sup>.

Περιγραφή τῆς χρήσης κολχικοῦ, γιὰ τὴν θεραπεία τῶν ρευματισμῶν, ὑπάρχει στὸν Αἰγυπτιακὸ πάπυρο Ebers (περίπου 16<sup>ος</sup> αἰ. π.Χ.). Στὴν ἀρχαία Ἑλλάδα εἶναι πιθανὸ πὼς τὸ βότανο χρησιμοποιεῖτο σὲ ποικιλία καταστάσεων, συμπεριλαμβανόμενων



βανομένης τής ποδάγρας, κυρίως όμως λόγω των καθαρωτικών, μάλλον, παρά των αντιφλεγμονωδών ιδιοτήτων του. Πρώτος ο Βυζαντινός ιατρός Άλεξάνδρος ο Τραλλιανός τό χρησιμοποιήσε ως ειδική θεραπεία για την ούρική αρθρίτιδα, τον 6<sup>ο</sup> αιώνα μ.Χ.<sup>104</sup>.

Τò 1820, οί Γάλλοι Pierre Pelletier και Jean Caventou (περισσότερο γνωστοί για την απομόνωση τής κινίνης και τής στρυχνίνης) απομόνωσαν τò ενεργό άλκαλοειδές από τò μητρικό βότανο. Έκτοτε, ή χρήση τής κολχικίνης στην ούρική αρθρίτιδα βρήκε εύρεία εφαρμογή<sup>104</sup>.

Η κολχικίνη παραμένει ένα φάρμακο στενοῦ θεραπευτικοῦ παραθύρου, με τὰ έπακόλουθα τής υπερδοσολογίας νὰ είναι συχνά θανατηφόρα, ώστόσο διατηρείται, μεταξύ άλλων, στο θεραπευτικό όπλοστάσιο τής αντιμετώπισης τής όξείας ούρικής αρθρίτιδος, τής πρόληψης των ύποτροπών κατά την έναρξη ύποουριχαιμικών παραγόντων, τής όξείας και ύποτροπιάζουσας περικαρδίτιδος, τού μεσογειακού πυρετού και τής νόσου Άδαμαντιάδη-Bechet. Οί έμπλουτιζόμενες γνώσεις για τς άνοσοτροποποιητικές της ιδιότητες καθιστούν πιθανή τή μελλοντική διεύρυνση τής εφαρμογής της στη δευτερογενή πρόληψη καρδιαγγειακών συμβαμάτων<sup>105, 106</sup>.

## 7. Νευρολογικά και ψυχιατρικά φάρμακα

### Λίθιο

Τò 1817, ό χημικός Johan Arfwedson, έργαζόμενος με όρυκτό πεταλίτη, ανακάλυψε ένα στοιχείο με παρόμοιες ιδιότητες προς αυτές όρισμένων άλκαλιών. Όνόμασε τò νέο στοιχείο «λίθιο» από την έλληνική λέξη σχετική με την πέτρα<sup>107</sup>. Ιστορικά, ή πρώτη χρήση τού λιθίου πιθανώς άφοροῦσε στους σκοπούς τής θεραπευτικής. Ό Σορανός ό Έφέσιος (2<sup>ος</sup> αί. μ.Χ.) περιγράφει τή χρήση άλκαλικού μεταλλικού ύδατος για τή θεραπεία τής μανίας<sup>108</sup>. Τήν ανακάλυψη και τò χαρακτηρισμό τού στοιχείου, μετά από άνεπιτυχείς εφαρμογές του στην αντιμετώπιση τής ποδάγρας, άκολούθησε ή χρήση βρωμιούχου λιθίου σε πάσχοντες από μανία, τò 1871, από τόν William Hammond, στη Νέα Υόρκη. Άνθρακικό λίθιο χρησιμοποιήθηκε στα τέλη τού αιώνα για την αντιμετώπιση τής «μελαγχολίας», από τò Δανό ψυχίατρο Frederik Lange<sup>109</sup>.

Έκτοτε, τò λίθιο παρέμεινε στη λήθη τής ψυχιατρικής θεραπευτικής μέχρι τὰ μέσα τού 20<sup>ου</sup> αιώνα. Τò 1949, ό John Kade χρησιμοποίησε με έπιτυχία λίθιο σε άνθρωπους με άνθεκτική στη θεραπεία μανία<sup>109</sup>. Η καθιέρωση τού λιθίου στη θεραπευτική τής διπολικής διαταραχής ξεκίνησε από τή Δανία τò 1952, όταν ό Mogens Schou έπιβεβαίωσε, σε τυχαιοποιημένη μελέτη, την άποτελεσματικότητά του για την αντιμετώπιση των όξέων έπεισοδίων μανίας. Τò 1967, μαζί με τόν ψυχίατρο Paul Baastrup ανέδειξαν τή λειτουργία του ως σταθεροποιητικού τής διάθεσης<sup>110</sup>. Δεδομένου τού στενοῦ του θεραπευτικοῦ παραθύρου, ή ανάπτυξη μεθόδων προσδιορισμοῦ των έπιπέδων λιθίου στο πλάσμα άνοιξε τò δρόμο για τή γενίκευση τής χρήσης του σε διεθνή κλίμακα<sup>109</sup>.

Μέχρι σήμερα, παραμένει φάρμακο πρώτης έκλογής στην αντιμετώπιση τού μανιακού άκρου τού φάσματος τής διπολικής διαταραχής, καθώς και πολύτιμο θεραπευτικό έργαλείο στην πρόληψη των κυκλικών ύποτροπών της και στα άνθεκτικά, στη συνήθη θεραπεία, μείζονα καταθλιπτικά έπεισόδια<sup>111</sup>. Τὰ άνωτέρω, σε συνδυασμό με τή στοιχειακή φύση τού φαρμάκου και την πολυετή περιφρονητική στάση τής ιατρικής κοινότητας άπέναντί του, έξασφάλισαν στο λίθιο τò προσωνόμιο τής «Σταχτοπούτας τής ψυχοφαρμακολογίας» (Cinderella of psychopharmacology)<sup>112</sup>.

## 8. Επίλογος

Κοινò γνώρισμα τής έτερογενοῦς συλλογής των άνωτέρω φαρμάκων άποτελεί ή μακρά και ένδιαφέρουσα ιστορία πού φέρουν. Έκαστο μπορεί νὰ αναδύθηκε στην έπιφάνεια τής έφηρμοσμένης γνώσης ως συνέχεια παμπάλαιων προφορικών θεραπευτικών παραδόσεων, από τύχη, ως εύρημα τής παρατηρητικότητας και όξυδέρκειας μεμονωμένων ιατρών κι έρευνητών ή ως άποτελέσματα προσωπικής ή συλλογικής κοπιώδους στοχευμένης έρευνας. Άνεξαρτήτως τής όδοῦ, βέβαιο είναι πώς θα συνεχίσουν νὰ άποτελοῦν πολύτιμα έργαλεία τής θεραπευτικής προσπάθειας και στα χρόνια πού έπονται.

## Βιβλιογραφία

1. Kinch MS, Haynesworth A, Kinch SL, Hoyer D. An overview of FDA-approved new molecular entities: 1827-2013. Drug Discov Today. 2014;19(8):1033-9.
2. 35 FDA-Approved Prescription Drugs Later Pulled from the

- Market. ProConorg. last modified January 30, 2014.
3. Downing NS, Shah ND, Aminawung JA, Pease AM, Zeitoun JD, Krumholz HM, et al. Postmarket Safety Events Among Novel Therapeutics Approved by the US Food and Drug Administration Between 2001 and 2010. *JAMA*. 2017;317(18):1854-63.
  4. Prasad V, Mailankody S. Research and Development Spending to Bring a Single Cancer Drug to Market and Revenues After Approval. *JAMA Intern Med*. 2017;177(11):1569-75.
  5. DiMasi JA, Grabowski HG, Hansen RW. Innovation in the pharmaceutical industry: New estimates of R&D costs. *J Health Econ*. 2016;47:20-33.
  6. Murray JF, Schraufnagel DE, Hopewell PC. Treatment of Tuberculosis. A Historical Perspective. *Ann Am Thorac Soc*. 2015;12(12):1749-59.
  7. Chakraborty S, Rhee KY. Tuberculosis Drug Development: History and Evolution of the Mechanism-Based Paradigm. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2015;5(8):a021147.
  8. Murray JF. A century of tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;169(11):1181-6.
  9. Alharbi SA, Wainwright M, Alahmadi TA, Salleeh HB, Faden AA, Chinnathambi A. What if Fleming had not discovered penicillin? *Saudi J Biol Sci*. 2014;21(4):289-93.
  10. Swann JP. The search for synthetic penicillin during World War II. *Br J Hist Sci*. 1983;16(53 Pt 2):154-90.
  11. Lobanovska M, Pilla G. Penicillin's Discovery and Antibiotic Resistance: Lessons for the Future? *Yale J Biol Med*. 2017;90(1):135-45.
  12. R. G. The Discovery of Penicillin—New Insights After More Than 75 Years of Clinical Use. *Emerging Infectious Diseases*. 2017;23(5):849-53.
  13. Bartlett JG, Gilbert DN, Spellberg B. Seven ways to preserve the miracle of antibiotics. *Clin Infect Dis*. 2013;56(10):1445-50.
  14. Shulman ST, Bisno AL, Clegg HW, Gerber MA, Kaplan EL, Lee G, et al. Clinical practice guideline for the diagnosis and management of group A streptococcal pharyngitis: 2012 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2012;55(10):1279-82.
  15. Otten H. Domagk and the development of the sulphonamides. *J Antimicrob Chemother*. 1986;17(6):689-96.
  16. Estee Torok EM, and Fiona Cooke. *Oxford Handbook of Infectious Diseases and Microbiology*: Oxford University Press; 2009.
  17. Hager T. *The Demon Under the Microscope: From Battlefield Hospitals to Nazi Labs, One Doctor's Heroic Search for the World's First Miracle Drug*: Broadway Books 2006.
  18. Williams M. Reinhard Heydrich: The Biography. Ulric Publishing; 2003.
  19. Sabbatani S. [The infectious diseases experiments conducted on human guinea pigs by Nazis in concentration camps]. *Infez Med*. 2013;21(2):151-66.
  20. Hammoudeh DI, Zhao Y, White SW, Lee RE. Replacing sulfa drugs with novel DHPS inhibitors. *Future Med Chem*. 2013;5(11):1331-40.
  21. Bowen AC, Carapetis JR, Currie BJ, Fowler V, Jr., Chambers HF, Tong SYC. Sulfamethoxazole-Trimethoprim (Cotrimoxazole) for Skin and Soft Tissue Infections Including Impetigo, Cellulitis, and Abscess. *Open Forum Infect Dis*. 2017;4(4):ofx232.
  22. Nelson ML, Levy SB. The history of the tetracyclines. *Ann N Y Acad Sci*. 2011;1241:17-32.
  23. Wright PM, Seiple IB, Myers AG. The evolving role of chemical synthesis in antibacterial drug discovery. *Angew Chem Int Ed Engl*. 2014;53(34):8840-69.
  24. Fischer JG, C. Robin Analogue-based Drug Discovery: John Wiley & Sons; 2006.
  25. Rose WE, Rybak MJ. Tigecycline: first of a new class of antimicrobial agents. *Pharmacotherapy*. 2006;26(8):1099-110.
  26. Chopra I, Roberts M. Tetracycline antibiotics: mode of action, applications, molecular biology, and epidemiology of bacterial resistance. *Microbiol Mol Biol Rev*. 2001;65(2):232-60; second page, table of contents.
  27. Jack DB. One hundred years of aspirin. *Lancet*. 1997;350(9075):437-9.
  28. Mackowiak PA. Brief history of antipyretic therapy. *Clin Infect Dis*. 2000;31 Suppl 5:S154-6.
  29. Vane JR, Flower RJ, Botting RM. History of aspirin and its mechanism of action. *Stroke*. 1990;21(12 Suppl):IV12-23.
  30. Maclagan T. The Treatment of Rheumatism by Salicin and Salicylic Acid. *Br Med J*. 1876;1(803):627.
  31. Maxine A. Papadakis SJM, Michael W. Rabow. *CURRENT Medical Diagnosis and Treatment*. 57<sup>th</sup> ed: McGraw Hill; 2018.
  32. Ittaman SV, VanWormer JJ, Rezkalla SH. The role of aspirin in the prevention of cardiovascular disease. *Clin Med Res*. 2014;12(3-4):147-54.
  33. Richman IB, Owens DK. Aspirin for Primary Prevention. *Med Clin North Am*. 2017;101(4):713-24.
  34. Πανεπιστήμιο Ίωαννίνων Σχολή Ήπιστημών Ύγείας, Τμήμα Ήατρικῆς, Ήργαστήριο Φαρμακολογίας. Digitalis Purpurea [14/8/2018]. Available from: [http://mediplantepirus.med.uoi.gr/pharmacology/plant\\_details.php?id=401](http://mediplantepirus.med.uoi.gr/pharmacology/plant_details.php?id=401).
  35. Patel S. Plant-derived cardiac glycosides: Role in heart ailments and cancer management. *Biomed Pharmacother*. 2016;84:1036-41.
  36. Somberg J, Greenfield B, Tepper D. Digitalis: historical development in clinical medicine. *J Clin Pharmacol*. 1985;25(7):484-9.
  37. Norn S, Kruse PR. [Cardiac glycosides: From ancient history through Withering's foxglove to endogenous cardiac glycosides]. *Dan Medicinhist Arbog*. 2004:119-32.
  38. Lee TC. Van Gogh's vision. Digitalis intoxication? *JAMA*. 1981;245(7):727-9.
  39. Qureshi W, O'Neal WT, Soliman EZ, Al-Mallah MH.

- Systematic review and meta-analysis of mortality and digoxin use in atrial fibrillation. *Cardiol J.* 2016;23(3):333-43.
40. Berlin R. Historical aspects of nitrate therapy. *Drugs.* 1987;33 Suppl 4:1-4.
41. Sneader W. *Drug Discovery: A History*: John Wiley & Sons Ltd; 2006.
42. Murrell W. NITRO-GLYCERINE AS A REMEDY FOR ANGINA PECTORIS. *Lancet.* 1879;113(2890):80-1.
43. Stoker HS. *General, Organic and Biological chemistry.* 6th Edition ed: Mary Finch; 2013.
44. Boden WE, Padala SK, Cabral KP, Buschmann IR, Sidhu MS. Role of short-acting nitroglycerin in the management of ischemic heart disease. *Drug Des Devel Ther.* 2015;9:4793-805.
45. Kagawa CM, Cella JA, Van Arman CG. Action of new steroids in blocking effects of aldosterone and desoxycorticosterone on salt. *Science.* 1957;126(3281):1015-6.
46. Liddle GW. Sodium diuresis induced by steroidal antagonists of aldosterone. *Science.* 1957;126(3281):1016-8.
47. *Aging and Heart Failure. Mechanisms and management*: Springer; 2014.
48. Delyani JA, Rocha R, Cook CS, Tobert DS, Levin S, Roniker B, et al. Eplerenone: a selective aldosterone receptor antagonist (SARA). *Cardiovasc Drug Rev.* 2001;19(3):185-200.
49. Struthers A, Krum H, Williams GH. A comparison of the aldosterone-blocking agents eplerenone and spironolactone. *Clin Cardiol.* 2008;31(4):153-8.
50. Chatterjee S, Moeller C, Shah N, Bolorunduro O, Lichstein E, Moskovits N, et al. Eplerenone is not superior to older and less expensive aldosterone antagonists. *Am J Med.* 2012;125(8):817-25.
51. Aronova A, Fahey TJ, III, Zarnegar R. Management of hypertension in primary aldosteronism. *World J Cardiol.* 2014;6(5):227-33.
52. Dudenbostel T, Calhoun DA. Use of Aldosterone Antagonists for Treatment of Uncontrolled Resistant Hypertension. *Am J Hypertens.* 2017;30(2):103-9.
53. Katsambas AD, Dessinoti C. Hormonal therapy for acne: why not as first line therapy? facts and controversies. *Clin Dermatol.* 2010;28(1):17-23.
54. Giebisch's S. *The Kidney (Fifth Edition)* 5<sup>th</sup> ed: Academic Press; 2013.
55. Moser M, Feig PU. Fifty years of thiazide diuretic therapy for hypertension. *Arch Intern Med.* 2009;169(20):1851-6.
56. Kountz DS, Goldman A, Mikhail J, Ezer M. Chlorthalidone: the forgotten diuretic. *Postgrad Med.* 2012;124(1):60-6.
57. Lim GB. Milestone 2: Warfarin: from rat poison to clinical use. *Nat Rev Cardiol.* 2017.
58. Lee RM. A problem in the coagulation of the blood. «Sweet clover disease of cattle». *American Journal of Physiology* 1931;96:413-25.
59. Stahmann MAHCF, Link K. P. . Studies on the hemorrhagic sweet clover disease: V. Identification and synthesis of the hemorrhagic agent. *J. Biol. Chem.* 138, 513-527 (1941. *Journal of Biological Chemistry.* 1941;138 513-27.
60. Wardrop D, Keeling D. The story of the discovery of heparin and warfarin. *Br J Haematol.* 2008;141(6):757-63.
61. Wadhwa RK, Russell CE, Piazza G. Cardiology patient page. Warfarin versus novel oral anticoagulants: how to choose? *Circulation.* 2014;130(22):e191-3.
62. Saenger AK. Discovery of the wonder drug: from cows to cortisone. The effects of the adrenal cortical hormone 17-hydroxy-11-dehydrocorticosterone (Compound E) on the acute phase of rheumatic fever; preliminary report. *Mayo Clin Proc* 1949;24:277-97. *Clin Chem.* 2010;56(8):1349-50.
63. Sarett LH. Partial synthesis of pregnene-4-triol-17(beta), 20(beta), 21-dione-3,11 and pregnene-4-diol-17(beta), 21-trione-3,11,20 monoacetate. *J Biol Chem.* 1946;162:601-31.
64. Marker RE, Wagner RB, et al. Steroidal sapogenins. *J Am Chem Soc.* 1947;69(9):2167-230.
65. Ramamoorthy S, Cidlowski JA. Corticosteroids: Mechanisms of Action in Health and Disease. *Rheum Dis Clin North Am.* 2016;42(1):15-31, vii.
66. Waljee AK, Rogers MA, Lin P, Singal AG, Stein JD, Marks RM, et al. Short term use of oral corticosteroids and related harms among adults in the United States: population based cohort study. *BMJ.* 2017;357:j1415.
67. Rosenfeld L. Insulin: discovery and controversy. *Clin Chem.* 2002;48(12):2270-88.
68. Rendell M. Insulin: moments in history. *Drug Development Research.* 2008;69(3):95-100.
69. Foundation TN. The Nobel Prize in Physiology or Medicine 1923 [17/8/2018]. Available from: <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/1923/summary/>
70. Borgono CA, Zinman B. Insulins: past, present, and future. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2012;41(1):1-24.
71. C.J. Bailey CD. Metformin: its botanical background. *Practical Diabetes International.* 2004;21(3):115-7.
72. S. Sekhar GT, A. Suhaj. The story of metformin continues .... *Journal of Pharmacy Practice and Research.* 2014;44(4):289-90.
73. G. Patade ARM. Metformin: A Journey from countryside to the bedside. *Journal of Obesity and Metabolic Research.* 2014;1(2):127-30.
74. Scarpello JH. Improving survival with metformin: the evidence base today. *Diabetes Metab.* 2003;29(4 Pt 2):6S36-43.
75. Lily M, Godwin M. Treating prediabetes with metformin: systematic review and meta-analysis. *Can Fam Physician.* 2009;55(4):363-9.
76. Tripathi R, Tyagi S, Goel V. Metformin in gestational diabetes mellitus. *Indian J Med Res.* 2017;145(5):588-91.
77. Cahn A HP. Das Antifebrin, ein neues Fiebermittel. *Zentralblatt für klinische Medizin.* 1886;7:561-4.

78. Brune K, Renner B, Tiegs G. Acetaminophen/paracetamol: A history of errors, failures and false decisions. *Eur J Pain*. 2015;19(7):953-65.
79. O. H. Zur Geschichte der Entdeckung der synthetischen Antipyretica. *Angewandte Chemie* 1913;26(21):158-9.
80. Waddington F, Naunton M, Thomas J. Paracetamol and analgesic nephropathy: Are you kidneying me? *Int Med Case Rep J*. 2015;8:1-5.
81. Bertolini A, Ferrari A, Ottani A, Guerzoni S, Tacchi R, Leone S. Paracetamol: new vistas of an old drug. *CNS Drug Rev*. 2006;12(3-4):250-75.
82. Lee MSMLPR. *Bad Medicine: The Prescription Drug Industry in the Third World*: Stanford University Press. Ch. 5, pp.. ISBN 1992. p. 88-90.
83. Jozwiak-Bebenista M, Nowak JZ. Paracetamol: mechanism of action, applications and safety concern. *Acta Pol Pharm*. 2014;71(1):11-23.
84. Hawton K, Bergen H, Simkin S, Arensman E, Corcoran P, Cooper J, et al. Impact of different pack sizes of paracetamol in the United Kingdom and Ireland on intentional overdoses: a comparative study. *BMC Public Health*. 2011;11:460.
85. Roberts E, Delgado Nunes V, Buckner S, Latchem S, Constanti M, Miller P, et al. Paracetamol: not as safe as we thought? A systematic literature review of observational studies. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(3):552-9.
86. L. K. *Opium Poppy: Botany, Chemistry, and pharmacology*. CRC Press; 1997. p. 164.
87. Brownstein MJ. A brief history of opiates, opioid peptides, and opioid receptors. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1993;90(12):5391-3.
88. Dahan A, Aarts L, Smith TW. Incidence, Reversal, and Prevention of Opioid-induced Respiratory Depression. *Anesthesiology*. 2010;112(1):226-38.
89. J. L. *The Army Disease: Drug Addiction and the Civil War*. War in History. 2014;21(1):102-19.
90. Duarte DF. [Opium and opioids: a brief history.]. *Rev Bras Anesthesiol*. 2005;55(1):135-46.
91. Stanley TH. The history and development of the fentanyl series. *J Pain Symptom Manage*. 1992;7(3 Suppl):S3-7.
92. Nersesyan H, Slavin KV. Current approach to cancer pain management: Availability and implications of different treatment options. *Ther Clin Risk Manag*. 2007;3(3):381-400.
93. Pyati S, Gan TJ. Perioperative pain management. *CNS Drugs*. 2007;21(3):185-211.
94. Seth P SL, Rudd RA, Bacon S. Overdose Deaths Involving Opioids, Cocaine, and Psychostimulants Overdose Deaths Involving Opioids, Cocaine, and Psychostimulants. United States, 2015-2016. *Morbidity and Mortality Weekly Report*. 2017;67:349-58.
95. Nuki G, Simkin PA. A concise history of gout and hyperuricemia and their treatment. *Arthritis Res Ther*. 2006;8 Suppl 1:S1.
96. Rundles RW WJ, Hitchings GH, Elion GB, Silberman HR. Effects of a xanthine oxidase inhibitor on thiopurine metabolism, hyperuricaemia and gout. *Transactions of the Association of American physicians*. 1963;76:126-40.
97. GW R. The Development of Allopurinol. *Archives of Internal Medicine* 1985;145(8):1492-503.
98. Pacher P, Nivorozhkin A, Szabo C. Therapeutic effects of xanthine oxidase inhibitors: renaissance half a century after the discovery of allopurinol. *Pharmacol Rev*. 2006;58(1):87-114.
99. Ragab G, Elshahaly M, Bardin T. Gout: An old disease in new perspective - A review. *J Adv Res*. 2017;8(5):495-511.
100. Singh JA, Ramachandaran R, Yu S, Curtis JR. Allopurinol use and the risk of acute cardiovascular events in patients with gout and diabetes. *BMC Cardiovasc Disord*. 2017;17(1):76.
101. White WB, Saag KG, Becker MA, Borer JS, Gorelick PB, Whelton A, et al. Cardiovascular Safety of Febuxostat or Allopurinol in Patients with Gout. *N Engl J Med*. 2018;378(13):1200-10.
102. Graham W, Roberts JB. Intravenous colchicine in the management of gouty arthritis. *Ann Rheum Dis*. 1953;12(1):16-9.
103. Tsoucalas G, Papaioannou T, Panayiotakopoulos G, Saridaki Z, Vrachatis DA, Karamanou M. Colchicum Genus in the Writings of Ancient Greek and Byzantine Physicians. *Curr Pharm Des*. 2018;24(6):648-53.
104. Bhattacharjee S. A brief history of gout. *Int J Rheum Dis*. 2009;12(1):61-3.
105. Nidorf SM, Eikelboom JW, Budgeon CA, Thompson PL. Low-dose colchicine for secondary prevention of cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(4):404-10.
106. Qaseem A, Harris RP, Forciea MA, Clinical Guidelines Committee of the American College of P. Management of Acute and Recurrent Gout: A Clinical Practice Guideline From the American College of Physicians. *Ann Intern Med*. 2017;166(1):58-68.
107. WWW WTptot. Lithium: historical information [11/8/2018]. Available from: <https://www.webelements.com/lithium/history.html>.
108. DeVaugh-Geiss J. Mineral springs and spring fever. Lithium: fact and fantasy in psychopharmacology. *Med Hypotheses*. 1978;4(6):521-30.
109. Shorter E. The history of lithium therapy. *Bipolar Disord*. 2009;11 Suppl 2:4-9.
110. Baastrup PC, Schou M. Lithium as a prophylactic agents. Its effect against recurrent depressions and manic-depressive psychosis. *Arch Gen Psychiatry*. 1967;16(2):162-72.
111. Lopez-Munoz F, Shen WW, D'Ocon P, Romero A, Alamo C. A History of the Pharmacological Treatment of Bipolar Disorder. *Int J Mol Sci*. 2018;19(7).
112. Kline NS. Lithium comes into its own. *Am J Psychiatry*. 1968;125(4):558-60.