

Piccola storia della terapia antireumatica.

I. Una premessa sulle terapie tradizionali e farmacologiche

A short history of anti-rheumatic therapy.

I. An introduction on traditional and drug treatments

G. Pasero¹, P. Marson²

¹Università di Pisa;

²Unità di Aferesi Terapeutica, U.O.C. Immunotrasfusionale, Azienda Ospedale Università di Padova

SUMMARY

The origins of anti-rheumatic therapy are very old and mainly related to the use of traditional, sometimes extravagant, treatments, as a part of folk medicine. Spa therapy has long been used for the treatment of rheumatic diseases, as well as, in later times, physical treatments, including electrotherapy. Drug treatment has developed beginning from substances of vegetable origin, such as willow and colchicum extracts. Then it has been spread out through the chemical synthesis of compounds with specific action and therefore more effective, owing to the great development of pharmaceutical industry.

Reumatismo, 2010; 62(1):76-83

Attorno ai farmaci antireumatici vi sono molti pregiudizi, i più diffusi dei quali si riferiscono alla loro efficacia (“tanto i dolori bisogna tenerli”), alla loro specificità (“in fin dei conti le malattie reumatiche si curano tutte più o meno allo stesso modo”) ed alla loro tossicità (“i farmaci antireumatici sono tutti pericolosi”). Confutare questi pregiudizi non sarebbe difficile, ma da un punto di vista storico è forse più interessante cominciare col rilevare da quanto tempo disponiamo di quelli che sono - o sono stati fino a poco tempo fa - i farmaci più utilizzati nel trattamento delle malattie reumatiche (Tab. I). Se si riflette un attimo su queste date, ci si rende conto che appena un secolo fa la terapia delle malattie reumatiche non poteva che essere ben poca cosa: le cure termali, qualche altra terapia fisica e quelle che gli anglosassoni chiamano *quackeries* e che potremmo tradurre con “ciarlatanerie”. Se, a riprova di ciò, andiamo a rileggere quanto sta scritto sul *Trattato di Patologia Speciale Medica e Terapia* di Adolf von Strümpell (1), che a cavallo fra il XIX ed il XX

secolo ebbe numerose edizioni in tutto il mondo, rappresentando quello che oggi è l'*Harrison*, a proposito della terapia del reumatismo cronico (artrite reumatoide) troviamo che “la malattia può avvalersi fino a un certo punto dei rimedi interni”, mentre ci si dilunga sui “metodi curativi locali”: massaggi, ginnastica medica, elettroterapia, bagni di sabbia, di fango e di aria calda.

Cominciamo, quindi, con le terapie tradizionali. L'uso delle terapie termali risale, quanto meno, all'epoca romana, anche se Filostrato ricorda che molti feriti della guerra di Troia si sottoposero a cure termali ai Bagni di Agamennone, nei pressi di Smirne (2). La fama di alcune stazioni termali con preminente impiego nelle malattie dell'apparato locomotore risale, appunto, all'epoca romana (3) e proprio per questo motivo la cure termali sono un fenomeno quasi esclusivamente europeo. Basti pensare, per citare solo le più note, ad Aix-les-Bains e Vittel in Francia, Spa in Belgio (fra l'altro, in inglese “spa” è divenuto sinonimo di trattamento termale), Bath e Harrogate in Inghilterra, Baden-Baden, Wiesbaden e Aachen (Aquisgrana) in Germania, Badgastein in Austria, Karlovy Vary e Mariánské Lázně nella repubblica Ceca (Karlsbad e Marienbad, quando facevano ancora parte dell'impero austro-ungarico), Piestany

Indirizzo per la corrispondenza:

Dott. Piero Marson

Via delle Melette, 8/1

35138 Padova

E-mail: piero.marson@sanita.padova.it

in Slovacchia, Abano e Montegrotto, Sirmione, Acqui ed Ischia in Italia.

Anche se i re longobardi e carolingi furono assidui frequentatori delle terme (la corte di Carlo Magno era proprio ad Aquisgrana, la città dei “tepidi la-

Tabella 1 - Cronologia storica (I secolo d.C. - 2000) della farmacoterapia antireumatica

I sec. d.C.	Utilizzate le foglie di salice negli attacchi di gotta [Dioscoride]
V sec. d.C.	Utilizzate radici di colchico negli attacchi di gotta [Giacomo Psicrista]
1763	Utilizzata la corteccia di salice come antipiretico [Stone]
1874	Utilizzati i salicilici nella febbre reumatica [McLagan, Stricker e Reiss]
1885	Sintetizzata l'aminopirina (piramidone)
1887	Sintetizzata la fenacetina
1894	Utilizzata la chinina nel lupus cutaneo [Payne]
1899	Brevettata, da parte della Bayer, l'aspirina (acido acetilsalicilico)
1908	Utilizzato l'acido fenilchinolinicarbonico come antigottoso [Nicolai e Dohrn]
1929	Utilizzati i sali d'oro nell'artrite reumatoide [Forestier]
1942	Utilizzata la salazopirina nell'artrite reumatoide [Svartz]
1948	Introdotta il cortisone [Hench]
1948	Introdotta il fenilbutazone (il primo FANS, anche se questa qualifica è posteriore)
1951	Utilizzati i chinolinici nel LES [Page]
1951	Utilizzati antifolici (aminopterina) nell'artrite reumatoide [Gubner]
1951	Utilizzato il probenecid come uricurico [Talbot]
1954	Sintetizzato il prednisone (primo derivato cortisonico)
1961	Utilizzati i fluoruri nell'osteoporosi
1962	Utilizzato il methotrexate nell'artrite reumatoide
1963	Utilizzato l'allopurinolo nella gotta
1963	Introdotta l'indometacina (nascita del termine FANS)
1964	Utilizzata la penicillamina nell'artrite reumatoide [Jaffe]
1970	Introdotta la calcitonina nell'osteoporosi
1971	Introdotta l'ibuprofen (primo FANS meno potente, ma ben tollerato)
1976	Utilizzati i bisfosfonati nell'osteoporosi
1979	Utilizzo della ciclosporina nelle malattie immunomediate
1981	Introdotta il piroxicam (primo FANS ad emivita lunga)
1987	Prima sperimentazione di un anticorpo monoclonale nell'artrite reumatoide
1995	Utilizzo della leflunamide nell'artrite reumatoide
1999	Utilizzo dei coxib (FANS COX-2 selettivi)

vacri” di manzoniana memoria), nel Medio Evo vi fu, però, una fase di decadenza del termalismo, soprattutto perché la religione considerava peccaminosa l'eccessiva cura del corpo - lo si vedrà anche a proposito della massoterapia - con qualche eccezione nel sud dell'Europa, sotto l'influenza della medicina araba (4). Ed alla medicina araba si richiamò Pietro d'Abano (1250-1326), che fu un antesignano della rinascita del termalismo. Nel Rinascimento le remore religiose scomparvero, ma contro l'uso delle terme subentrò, almeno inizialmente, il timore di favorire la diffusione di malattie infettive come la peste, la lebbra e la sifilide. Nel periodo compreso fra i secoli XIV e XVI, comunque, ad occuparsi della terapia termale furono soprattutto medici italiani: solo per citarne alcuni, Pietro da Tossignano scrisse il *Liber de balneis Burmi*, Ugolino da Montecatini il *Tractatus de balneis*, Bartolomeo da Montagnana il *De balneis patavinis*, Gabriele Falloppia il *De medicatis aquis* ed il *De thermalibus aquis*, Girolamo Mercuriale il *De balneis pisanis*, Andrea Bacci il *De thermis* (5)



Figura 1 - Frontespizio del *De Thermis* (Roma, 1622) di Andrea Bacci (1524-1600).

(Fig. 1). Poi, a partire dalla fine del XVI secolo e nei secoli successivi il termalismo tornò in auge ed ebbe una diffusione sempre maggiore anche nel resto dell'Europa, dove la terapia termale ebbe un cultore d'eccezione come Philippus Aureolus Theophrastus Bombast von Hohenheim, meglio conosciuto come Paracelso (6).

Oggi è abbastanza facile minimizzare il valore delle terapie termali nel trattamento delle malattie reumatiche, enfatizzando il ruolo di fattori come il calore (oltretutto, "terme" deriva proprio da θερμός, caldo) e il *relax* del soggiorno termale o sottolineando come nelle malattie reumatiche infiammatorie, in fase acuta o di riacutizzazione, vi sia addirittura una controindicazione al loro impiego. Tuttavia, se i benefici delle cure termali fossero soltanto illusori, la loro fama non si sarebbe prolungata fino ad oggi. Certamente, le stazioni termali non erano solo luoghi di cura - già i romani davano alle pratiche termali un significato igienico e ludico, più che francamente terapeutico - ma anche (e lo sono tuttora!) luoghi di riposo e di svago od occasione per incontri della più diversa natura, compresi molti Congressi di Reumatologia. Non dimentichiamo che le premesse per l'unità d'Italia furono gettate nel corso di un incontro a Plombières, una piccola stazione termale francese nella regione dei Vosgi, tra Cavour e Napoleone III, il primo dei quali, perlomeno, non risulta fosse affetto da malattie reumatiche¹.

Vi è, del resto, una sorta di filo diretto che collega la medicina termale alla reumatologia (8). L'idea di costituire un organismo internazionale per lo studio delle malattie reumatiche fu lanciata dall'olandese Jan van Breemen, in occasione di un Congresso Internazionale di Terapia Fisica che si tenne nel 1912 a Berlino, ma, dopo l'interruzione per la prima guerra mondiale, un *Comité Internationale pour l'étude des Maladies Rhumatismales* fu creato nel 1924 a Parigi, durante il *meeting* annuale della *International Society of Hydrology* (9). Da questo comitato nacque poi, nel 1927, l'ILAR (*International League against Rheumatism*) (10). La sezione *Rheumatism and Rehabilitation* della *Royal Society of Medicine* inglese nacque come filiazione della sezione *Balneology and Climatology* (11). La stessa Società Italiana di Reumatologia fu fondata nel 1949 ad Acqui, una cittadina termale (12). In Germania ancor oggi la maggior parte del-

¹Napoleone III, invece, soffriva di calcolosi renale e "reumatismi", e fu per questo un assiduo frequentatore di stazioni termali, fra le quali Vichy, Baden-Baden e Salsomaggiore (7).

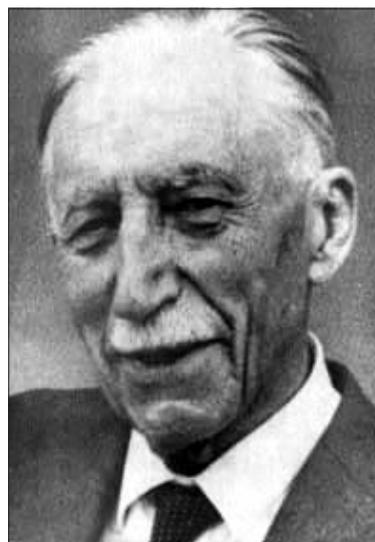


Figura 2 - Jacques Forestier (1890-1978).

le strutture reumatologiche ha sede presso stazioni termali. E una delle prime - anzi, proprio la prima - terapia "moderna" dell'artrite reumatoide, quella con sali d'oro, si deve a Jacques Forestier (13) (Fig. 2), medico termalista e reumatologo di Aix-les-Bains.

Anche le altre terapie fisiche hanno una storia remota. Ne accenniamo appena, ma è sufficiente ricordare che, quando ancora non esistevano le modalità di erogazione di energie di vario tipo (marconi-, radar-, ultrasuono-, laser-, magneto-terapia, eccetera), che attualmente hanno un largo e forse eccessivo impiego nella terapia delle malattie reumatiche, il massaggio, le manipolazioni e le trazioni erano già largamente diffuse. All'uso delle trazioni, ad esempio, fa cenno già Ippocrate (14) ed i testi antichi di medicina riportano non poche illustrazioni di apparecchi ideati per esercitare trazioni a livello del rachide (15), spesso veri e propri letti di tortura. L'elettricità è stata definita come tale solo nel 1650, ad opera di Walter Charleton (Fig. 3) nel suo *Ternary of paradoxes* (16) e l'impiego terapeutico dell'energia elettrica inizia nel XVIII secolo, ma una sorta di elettroanalgesia era stata praticata in tempi ormai remotissimi: in una tomba egiziana, che risale al 2790 a.C. vengono raffigurati alcuni pesci, sul tipo della lampreda (*Malapterurus electricus*), capaci di dare scariche elettriche per attenuare il dolore, ed allo stesso scopo i latini utilizzavano la torpedine mazzata (*Torpedo marmorata*) (17).

In passato, per il trattamento delle malattie reumatiche una delle poche alternative alle cure termali ed ai primi tentativi di terapia fisica erano rimedi privi di qualsiasi approccio razionale, se non vere



Figura 3 - Walter Charleton (1619-1707).

e proprie stregonerie. Qualche esempio “alla spicciolata” può dare un’idea della fantasia dei medici e della credulità dei malati di allora. Nel XIII secolo un monaco benedettino, Radulphus Bockingus, sostenne di non avere più avuto attacchi di gotta da quando aveva calzato gli stivali del vescovo Riccardo, divenuto poi santo (18). Sempre nel XIII secolo Pietro Hispano - salito poi al soglio pontificio come Giovanni XXI, ma che in precedenza era medico (19) - propose di curare la sciatica con impiastri di escrementi di lepre (20). Nel XVI secolo Thomas Cogan, per ottenere lo scioglimento dei tofi, suggerì l’applicazione locale di vecchio formaggio duro in pezzi, ammorbidito in un brodo fatto con un quarto di lardo (21). Queste assurdità, che oggi dovrebbero essere considerate veri e propri reati da codice penale, per truffa o quanto meno per circonvenzione d’incapace, sono state dure a morire. Bisogna, anzi, riconoscere che, tra tutte le branche della medicina, la reumatologia è stata forse quella nella quale le

“magie” sono sopravvissute più a lungo. Nei primi decenni del XX secolo, in Toscana, vi era un medico, il dottor Rinaldi, che curava i “dolori” - probabilmente da osteoartrosi, ma più verosimilmente da fibromialgia - con misteriose iniezioni che praticava intorno alla mezzanotte, in un ambiente carico di suggestione. Alla sua morte, i figli si affrettarono a vendere la formula ad un’industria farmaceutica, che a sua volta si affrettò a metterla in commercio: si trattava di una “innocua” miscela di glicerofosfati (22). Pochi anni fa Stefano Di Vittorio raccontava di malati piemontesi, che si recavano nella vicina Francia da un medico che praticava la “vaccinazione” contro l’antigene HLA-B27!

Anche la terapia farmacologica delle malattie reumatiche, comunque, risale molto indietro nel tempo: ve ne sono esempi nella medicina cinese, assira ed egiziana. Avremo modo di ricordare in seguito come due dei farmaci che ancor oggi vengono impiegati in reumatologia, i derivati dell’acido salicilico e la colchicina, abbiano origini molto antiche. Il termine greco φάρμακον aveva il duplice significato di “veleno” e di “rimedio”, e solo nel XVI secolo questo vocabolo e i suoi derivati hanno perduto i legami semantici con l’azione tossica conservando quelli con l’effetto curativo (23).

Le prime sostanze utilizzate come farmaci sono state, ovviamente, quelle facilmente reperibili in natura, soprattutto sostanze di origine vegetale. Dioscoride (I sec. d.C.), che molti considerano il “padre” della farmacologia ed al quale dobbiamo il termine “materia medica” con il quale si designava in passato lo studio dei farmaci, era soprattutto un botanico (24). Di origine o quanto meno di derivazione vegetale sono non pochi farmaci utilizzati ancora oggi in reumatologia: ai salicilici e alla colchicina, già ricordati, possiamo aggiungere, ad esempio, gli analgesici oppioidi e i chinolici. E ancor oggi, mentre la maggior parte delle sostanze utilizzate per la cura delle malattie è di origine sintetica, vi sono malati reumatici che preferiscono ricorrere alle erboristerie.

Nel Medio Evo cominciò a svilupparsi la chimica, alla quale si devono, appunto, i moderni farmaci di sintesi. L’origine del termine chimica si confonde con quella del termine alchimia: “chimica” sembra derivare dal bizantino *chemia*, che a sua volta deriverebbe dal verbo greco χέω, fondere i metalli (25) o dall’egiziano *kem*, nero (Plutarco chiamava l’Egitto il “paese nero”) (23); “alchimia”, invece, deriva dall’aggiunta dell’articolo arabo *al* (25) oppure dal vocabolo, sempre arabo, *al-kimiya*, con il

significato di “mescolamento, miscuglio”, per designare la pietra filosofale, che avrebbe trasformato i metalli vili in oro (23). Per molti secoli, infatti, la scena non è stata dominata dai chimici, nel senso moderno della parola, ma dagli alchimisti, che erano di regola degli autodidatti, privi di vere conoscenze scientifiche, tanto che a poco a poco il termine venne ad assumere un significato quasi spregiativo.

Pur senza volerle necessariamente attribuire un significato di tale genere, a questo punto occorre accennare all’“omeopatia” (dal greco ὅμοιος: uguale, simile e πάθος: malattia), un procedimento terapeutico introdotto nel 1796 - ma così denominato nel 1810 - dal medico tedesco Christian Friedrich Samuel Hahnemann (26), che conserva ancora dei fedelissimi cultori, ed al quale ricorrono non pochi malati reumatici. Il principio su cui si basa è che una sostanza, capace di riprodurre nel soggetto normale certe manifestazioni di una malattia, è in grado di curare la stessa malattia, quando viene somministrata a dosi estremamente piccole (27), in modo non dissimile dal principio su cui si basa la terapia desensibilizzante specifica nelle malattie allergiche. Lo stesso principio, peraltro, era stato già enunciato nel XVI secolo da Paracelso (Fig.



Figura 4 - Paracelso [Theophrastus Philippus Aureolus Bombastus von Hohenheim] (1493-1541).

4), quando aveva affermato che “ciò che rende un uomo malato è anche in grado di curarlo” (28).

Nel Rinascimento furono pubblicate le prime “farmacopoe”, intese come elenchi, a carattere ufficioso od ufficiale, delle sostanze utilizzabili a scopo terapeutico e della loro composizione. Come prima viene spesso citata quella pubblicata a Norimberga nel 1546 (29), anche se in realtà essa è preceduta dal *Ricettario Fiorentino* che risale al 1498 (30). Tuttavia, solo dopo l’introduzione del metodo sperimentale da parte di Galileo Galilei e dopo il secolo dei lumi si può cominciare a parlare di terapia farmacologica come noi la intendiamo oggi.

Una delle prime conseguenze dello sviluppo della chimica è stata la modernizzazione nell’impiego delle piante medicinali: fino ad allora, infatti, esse venivano utilizzate sotto forma di infusi o di decotti e solo a partire degli inizi del XIX secolo ha avuto inizio l’identificazione dei loro principi attivi. Per riferirci agli esempi, già fatti, di due piante utilizzate nella terapia delle malattie reumatiche, oggi non utilizziamo più gli estratti di corteccia di salice, ma i derivati dell’acido salicilico, isolato dal chimico svizzero Karl Jacob Löwig (31) nel 1835, come non usiamo più gli estratti di radice di colchico autunnale (Fig. 5) o l’acqua di Husson (32), ma l’alcaloide del colchico, cioè la colchicina, isolata nel 1820 dai francesi Joseph Pierre Pelletier e Joseph Bienaimé Caventou (21).

Accanto ai farmaci di origine vegetale ed a quelli derivanti da sintesi chimiche aveva intanto cominciato a diffondersi l’impiego di sostanze di origine animale. I primi tentativi del genere si riferiscono all’impiego di “estratti di organo”, che si definisce “opoterapia” (dal greco οπός, che significa “succo di una pianta”, radicale da cui deriva anche “oppio”), termine proposto nel 1898 dal clinico francese Louis Théophile Joseph Landouzy (33) e che in passato ha avuto larga fortuna, soprattutto nel trattamento delle insufficienze endocrine. Anche in reumatologia, però, l’opoterapia ha avuto una certa fortuna, ad esempio, nella terapia dell’osteoartrosi con estratti di cartilagine e di altri tessuti. Come era già avvenuto per le sostanze di origine vegetale, si passò poi all’impiego dei principi attivi degli estratti di tessuto, in particolare agli “ormoni”, termine che deriva dal greco ορμή: spinta o slancio, utilizzato per la prima volta, anche se in senso generico, nell’edizione del 1755 del *Lexicon Medicum* di Bartolomeo Castelli (34) e riesumato, con riferimento specifico alle sostanze secrete dalle ghiandole endocrine, nel 1905 da Henry Starling



Figura 5 - Colchicum autumnale (G. Henderson, London, 1836).

(23). Per quanto riguarda la terapia delle malattie reumatiche, è sufficiente citare il cortisone nella terapia dei reumatismi infiammatori, e gli estrogeni, la calcitonina e il paratormone in quella dell'osteoporosi, anche se attualmente gli ormoni utilizzati come farmaci, così come i principi attivi delle piante medicinali, non sono più di origine estrattiva, ma sintetizzati chimicamente.

Più recentemente ai farmaci di origine vegetale o animale ed a quelli derivati da sintesi chimiche si sono aggiunti i cosiddetti farmaci biologici (35), termine che non va confuso con quello di farmaci di origine animale. Quando si parla oggi di farmaci biologici ci si riferisce a farmaci prodotti da strutture viventi (batteri o cellule neoplastiche immortalizzate in cultura) mediante due tecniche nate negli ultimi decenni: quella del DNA ricombinante e quella per la produzione di anticorpi monoclonali. Sino alla fine del XIX secolo i farmaci venivano

preparati nel retrobottega delle farmacie (od officina, da cui il termine "officinale") in base a formule definite "galeniche", in omaggio al grande medico romano Galeno (in realtà nativo di Pergamo, nell'Asia Minore). L'abilità di un farmacista consisteva non solo nel pesare con precisione, ma anche nel miscelare - teniamo presente il significato del termine alchimia - i vari costituenti del farmaco, in massima parte prodotti di origine vegetale o animale o sostanze chimiche relativamente semplici. Tra l'altro va ricordato, ad esempio, che nella storia dell'aspirina, e in generale fino a buona parte del XIX secolo, molti progressi nello sviluppo dei farmaci siano dovuti non solo a chimici e medici, ma anche a semplici farmacisti.

Oggi i farmaci vengono prodotti a livello industriale, con molte maggiori garanzie di purezza e di efficacia. Le industrie farmaceutiche sono nate tra la fine del XIX e l'inizio del XX secolo e spesso sono vecchie industrie chimiche che si sono riciclate e specializzate nella produzione di farmaci. A Basilea, fino ai recenti accorpamenti, operavano quattro tra le più importanti industrie farmaceutiche europee: Ciba, Geigy, Roche e Sandoz; in precedenza erano industrie chimiche che producevano coloranti - fin dal Medio Evo, infatti, Basilea era il principale centro europeo per la tintura delle stoffe - così come lo era inizialmente la Bayer (36).

Le industrie farmaceutiche non si limitano, però, a produrre i farmaci, ma si sono dedicate, in misura sempre maggiore, alla loro scoperta: ogni anno vengono sintetizzate e quindi immesse in commercio decine e decine di nuove molecole e le industrie che hanno la *leadership* in questo settore sono divenute potenze economiche, in grado di influenzare la politica sanitaria di molti paesi. Le norme regolatorie internazionali prevedono un lungo *iter* tra la sintesi di una nuova molecola farmacologicamente attiva e la sua introduzione in terapia. Ciò comporta, ovviamente, qualche difficoltà nello stabilire la "data di nascita" di un farmaco, in quanto non è chiaro se si debba considerare come tale la data della sintesi, della prima sperimentazione nell'uomo o della loro commercializzazione. La recente introduzione dei farmaci biologici, inoltre, ha comportato un'importante modifica nella messa a punto di un nuovo farmaco. Quando i farmaci erano in prevalenza sostanze chimiche, estranee alla composizione dell'organismo, occorreva sintetizzare numerose - talora centinaia - di molecole prima di trovarne una con possibili applicazioni terapeutiche: questa fase era molto lunga e

comportava investimenti finanziari molto elevati, mentre una volta che il farmaco passava alla fase di produzione industriale i costi si riducevano sensibilmente. Oggi, con l'avvento dei farmaci biologici, una volta che si è individuato l'obiettivo da realizzare o il bersaglio da colpire, compito che di regola non compete all'industria, la scelta del farmaco è ristretta ad un numero assai limitato di molecole ed è quindi relativamente rapida, ma la produzione comporta tecniche estremamente complesse e costose, costo che non si riduce significativamente quando il farmaco passa alla produzione industriale.

Ancora, quando i farmaci erano, per definizione, sostanze estranee all'organismo, gli aspetti tossicologici erano fondamentali e in un certo senso ineludibili: sotto questo aspetto è sempre stata un'illusione pensare di ottenere un farmaco del tutto privo di effetti indesiderati. Al contrario, i farmaci biologici non possono essere tossici nel senso proprio di questo termine ed i loro effetti indesiderati non hanno carattere tossico, ma sono legati piuttosto ad eventuali e spesso imprevisi effetti negativi del principio attivo o dell'eliminazione di

quello che rappresenta il bersaglio dell'anticorpo monoclonale.

Ma se oggi è l'industria a scoprire i farmaci possiamo dire, in modo un po' paradossale e provocatorio, che è stato un farmaco - e per l'appunto un farmaco antireumatico - a "lanciare" l'industria farmaceutica. Nel 1899 l'immissione in commercio dell'acido acetil-salicilico con il marchio "Aspirina" (37) diede inizio a un vero e proprio "salto di qualità" di queste industrie. Nel 1985 la produzione di aspirina è stata calcolata in 28,2 milioni di libbre (38) e solo negli Stati Uniti, nei quali il 15% della popolazione consuma aspirina almeno una volta alla settimana (39), si vendono ogni anno da 20 a 30 miliardi di compresse (40). Qualche anno fa circolò la voce - anche se sembra che non sia vero (41) - che, al termine della prima guerra mondiale, una delle condizioni imposte alla Germania con il trattato di Versailles sarebbe stata, addirittura, la rinuncia alla proprietà del marchio "Aspirina" da parte della Bayer. Ed è anche per l'importanza "storica" di questo farmaco che nel prossimo articolo di questa *Piccola storia della terapia antireumatica* si parlerà proprio dell'aspirina.

RIASSUNTO

Le origini della terapia antireumatica sono molto antiche e legate principalmente all'utilizzo di trattamenti tradizionali, talvolta stravaganti, nell'ambito della medicina popolare. Anche le risorse termali sono state a lungo impiegate nella cura delle malattie reumatiche, così come, in tempi successivi, le terapie fisiche, in particolare l'elettroterapia. Il trattamento farmacologico si è sviluppato partendo da sostanze di origine vegetale, come gli estratti di salice o di colchico, e quindi attraverso la sintesi di composti ad azione specifica e quindi più efficaci, soprattutto nel XX secolo, grazie al grande sviluppo dell'industria farmaceutica.

Parole chiave - Storia della medicina, reumatologia, terapie tradizionali, farmaci, terapie termali, terapie fisiche.

Key words - History of medicine, rheumatology, traditional treatments, drugs, spa therapy, physical therapy.

BIBLIOGRAFIA

1. Strümpell A. Trattato di Patologia Speciale Medica e Terapia ad uso dei medici e studenti. Milano, Vallardi, 7a ed. italiana (14ª tedesca), 1903, v. II/1: 170.
2. Ricci G. Il termalismo. Cenni storici. In: Trattato di Medicina Fisica e Riabilitazione (Valobra GN, ed). Torino, UTET, 2ª ed., 2000: 896.
3. Monticelli G, Marosi G. Ortopedia e terapie termali nella storia e nell'arte. Arch Ortop Reumatol 1986; 99: 285-304.
4. van Tubergen A, van der Linden S. A brief history of spa therapy. Ann Rheum Dis 2002; 61: 273-5.
5. Pazzini A. Storia delle cure idrologiche e climatologiche. In: Trattato di Idroclimatologia Clinica (Messini M, ed), Bologna, Cappelli Editore, 1950: 13-185.
6. Davis A. Paracelsus: a quincennial assessment. J R Soc Med 1993; 86: 653-6.
7. Sterpellone L. Napoleone III: la cura delle acque. In: Artrosi famose, Promoidea srl, 2005:64-73.
8. Marson P. Le terme Euganee nella storia della Reumatologia. Un breve itinerario attraverso i secoli. Reumatismo 2001; 53 (Suppl. 4): 222-5.
9. Messini M. Creation of the first League against Rheumatism. In: History of the International Society of Medical Hydrology and Climatology. Pisa, Nistri e Lischi, 1966: 14.
10. Engleman EP. International League against Rheumatism. A brief history and update. Arthritis Rheum 1986; 29: 929-31.

11. Scott JT. Historical. In: Copeman's Textbook of the Rheumatic Diseases (Scott JT, ed). Edinburgh, Churchill & Livingstone, 6th ed, 1986: 3.
12. Pasero G. I sessant'anni della SIR. *Reumatismo* 2008; 60 (N. spec. 1): 20-1.
13. Forestier J. L'aurothérapie dans les rhumatismes chroniques. *Bull Mém Soc Méd Hôp Paris* 1929; 53: 323-7.
14. Sterpellone L. *La Medicina Greca*. Origgio (VA), Novartis Edizioni, 1998.
15. Peltier LF. *Orthopedics. A history and iconography*. San Francisco (USA), Peltier, 1993.
16. van Helmont JB. A ternary of paradoxes. The magnetic cure of wound, nativity of tartar in wine. Image of God in man. Written originally by Joh. Bapt. Van Helmont, and translated, illustrated and amplified by Walter Charleton. London, J. Flesher and W. Lee, 1650.
17. Franchignoni F. TENS. In: *Trattato di Medicina fisica e Riabilitazione* (Valobra GN, ed). Torino, UTET, 1992: 188.
18. Radulphus Bockingus. Citato da Léca AP. *Histoire illustrée de la rhumatologie* Paris, Dacosta, 1993.
19. Carcassi U. Papa Giovanni XXI (1276-1277). *Papa medico, cultore di reumatologia*. *Reumatismo* 2000; 52: 142-8.
20. Delpeuch A. *Histoire des maladies. La goutte et le rhumatisme*. Paris, Carré et Naud, 1900.
21. Copeman WSC. *A short history of the gout and the rheumatic diseases*. London, Cambridge University Press, 1964.
22. Messini M. *Trattato di terapia clinica*. Torino, UTET, 1944: 1130.
23. Marcovecchio E. *Dizionario etimologico storico dei termini medici*. Firenze, Festina Lente, 1993:659 (farmaco), 171 (chimica), 37 (alchimia) e 429 (ormoni).
24. Koelbing HM. *Storia della terapia medica. Momenti fondamentali*. Origgio (VA), Ciba-Geigy Edizioni, 1989.
25. Russo L. *La rivoluzione dimenticata. Il pensiero scientifico greco e la scienza moderna*. Milano, Feltrinelli, 3a ed, 2003: 197.
26. Tamaccio A. Homeopathy: from Hahnemann to the present. *Med Secoli* 1990; 2: 5-45.
27. Vannier P. *L'omeopatia: storia, principi e pratica dell'omeopatia e dei suoi rimedi*. Roma, Ed. Mediteranee, 1968.
28. Atherden JC. Paracelsus. In: *The New Encyclopedia Britannica*, 1982. Macropedia, v XIII:982.
29. Cordus V: *Das Dispensatorium*. Faksimile des im Jahre 1546 erschienenen ersten Druckes durch Joh. Petreium in Nürnberg, Mittenwald, A. Niemayer, 1934.
30. *Ricettario fiorentino*, 1498. Facsimile dell'emplare palatino, con una nota di L. Crocetti. Firenze, Biblioteca Nazionale Centrale, 1968.
31. Löwig KJ. Citato da Léca AP. *Histoire illustrée de la Rhumatologie*. Paris, Dacosta, 1987.
32. Godden Jones E. *An account of the remarkable effects of the Eau médicinale d'Husson in the gout*. London, White and Cochrane, 1810.33.Landouzy LTJ. *Les sérothérapies. Leçons de thérapeutique et de matière médicale*. Paris, Carré et Naud, 1898.
34. Castelli B. *Lexicon Medicum Graeco-latinum* (a Jacobo Pancrazio Brunone locupletatum). Padova, Tip. del Seminario Giovanni Manfrè, 1755.
35. Moreland LW. Potential biologic agents for treating rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin North Am* 2001; 27: 445-91.
36. McTavish JR. What did Bayer do before aspirin? *Pharm Hist* 1999; 41: 3-15.
37. Zuendorf U. *Aspirin 100 years. The future has just began*. Bad Oeynhausen, Kunst- und Werberdruck, 1997.
38. Müller RL, Scheidt S. History of drugs for thrombotic disease: discovery, development, and direction for the future. *Circulation* 1994; 89: 432-49.
39. Schindler PE: *Aspirin therapy*. New York, Walker & Co., 1978.
40. Mann CC, Plummer ML. *The aspirin wars: money, medicine and 100 years of rampant competition*. New York, Alfred Koepf Inc., 1991.
41. Dilleman G. *Acide acétylsalicylique et aspirine*. *Rev Hist Pharm (Paris)* 1977; 24: 99-105.