

# Piccola storia della terapia antireumatica.

## II. L'aspirina

### *A short history of anti-rheumatic therapy.*

#### *II. Aspirin*

G. Pasero<sup>1</sup>, P. Marson<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Università di Pisa;

<sup>2</sup>Unità di Aferesi Terapeutica, U.O.C. Immunotrasfusionale, Azienda Ospedale, Università di Padova

#### SUMMARY

The discovery of aspirin, an antipyretic, anti-inflammatory and analgesic drug, undoubtedly represents a milestone in the history of medical therapy. Since ancient times the derivatives of willow (*Salix alba*) were used to treat a variety of fevers and pain syndromes, although the first report dates back to 1763 when the English Reverend Edward Stone described the effect of an extract of the bark willow in treating malaria. In the XIX century many apothecaries and chemists, including the Italian Raffaele Piria and Cesare Bertagnini, developed the biological processes of extraction and chemical synthesis of salicylates, and then analyzed their therapeutic properties and pharmacokinetic and pharmacodynamic characteristics. In 1899 the Bayer Company, where Felix Hoffmann, Heinrich Dreser and Arthur Eichengrün worked, recorded acetyl-salicylic acid under the name "Aspirin". In the XX century, besides the definition of the correct applications of aspirin in the anti-rheumatic therapy being defined, Lawrence L. Craven identified the property of this drug as an anti-platelet agent, thus opening the way for more widespread uses in cardiovascular diseases.

Reumatismo, 2010; 62(2):148-156

Non vi è dubbio che l'aspirina è il più "storico" di tutti i farmaci, in quanto l'impiego del salice e dei suoi derivati inizia nella notte dei tempi. Ma è anche il più noto e forse il più diffuso tra tutti i farmaci: nel mondo civilizzato sono poche le persone che non hanno fatto uso di aspirina almeno una volta nella loro vita.

Volendo schematizzare, nella storia dei derivati del salice si possono distinguere quattro periodi:

- 1) il *periodo antico*, che potremmo anche definire "etnografico", relativo all'impiego medico e popolare delle foglie di salice (Fig. 1);
- 2) il *periodo "pre-industriale"*, che va dal primo lavoro scientifico sulla corteccia di salice alla sintesi dell'aspirina;
- 3) il *periodo "reumatologico"*, relativo all'impiego dell'aspirina nel trattamento delle malattie reumatiche;

4) il *periodo "post-reumatologico"*, relativo al suo impiego come antiaggregante piastrinico.

La letteratura sulla storia dei salicilici è molto vasta e si è particolarmente arricchita negli ultimi anni, in coincidenza del centenario della scoperta dell'aspirina (1-20).

Il *periodo antico* si riferisce alla medicina classica, in particolare a quella greco-romana, ma interessa anche e soprattutto la medicina popolare ed etnografica. In alcune tavolette del periodo sumerico, risalenti a 3000 anni a.C., veniva segnalato l'uso di un estratto di foglie di salice (*Salix alba*) nelle affezioni muscolo-scheletriche dolorose e allo stesso scopo gli egiziani usavano un decotto di foglie di mirto e di salice (14).

Ippocrate, nel V sec. a.C., raccomandava l'uso delle foglie di salice (21), in particolare per alleviare i dolori del parto (1) e per combattere la febbre (2). Qualche secolo dopo, nel I sec. d.C., Dioscoride consigliava l'impiego delle foglie di salice nelle coliche (22) e, con un'indicazione più reumatologica, negli attacchi acuti di gotta (12).

L'uso delle foglie di salice, sotto forma di decotti

Indirizzo per la corrispondenza:

Dott. Piero Marson

Via delle Melette, 8/1 - 35138 Padova

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

e di tisane, rimase a lungo nella medicina popolare europea - ed anche, più in particolare, italiana (23) - come analgesico e antipiretico. Nella letteratura tedesca medioevale e rinascimentale esso viene citato da Santa Hildegarda di Bingen, Corrado di Meigenberg e Leonhard Fuchs (24) e in Irlanda lo consigliava San Kevin di Glendalough (19). Questa usanza non è stata, però, solo europea: Thomas John MacLagan (25), ad esempio, ne citava l'impiego tra gli ottentotti del Sudafrica e Dale E. Hammerschmidt (26) tra gli indiani Ojibway del Minnesota. L'impiego popolare di piante ad azione analgesica ed antipiretica non era poi limitato a quello del salice: i tedeschi immigrati in Pennsylvania (la comunità Amish), probabilmente ad imitazione dei nativi amerindi, utilizzavano a tale scopo una pianta chiamata "shepherd's purse"



Figura 1 - "The common willow" - *Salix alba* (da John Gerard, The herbal or generall historie of plantes, Bollifant, London, 1597).

("borsa del pastore") (6) e i nativi del Quebec il "the del Canada" (*Gaultheria procumbens*), una pianta che oggi sappiamo contenere derivati salicilici (1).

In epoca più vicina a noi, la prima descrizione scientifica delle proprietà farmacologiche della corteccia del salice, con la quale ha inizio quello che abbiamo definito periodo "pre-industriale" della storia dell'aspirina, viene attribuita al reverendo inglese Edward Stone (27)<sup>1</sup>, di Chipping-Norton nello Oxfordshire, appassionato di botanica, che il 25 aprile 1763 comunicò al conte di Macclesfield, presidente della *Royal Society* di Londra, i buoni risultati ottenuti con la polvere della corteccia di salice nel trattamento delle febbri malariche. La sua scoperta fu il frutto di un empirismo molto ingenuo, basato su due supposizioni. La prima è che qualche anno precedente, per l'esattezza nel 1757, avendo assaggiato durante una passeggiata in campagna la corteccia di un salice bianco, constatò che era molto amara, quasi come la "corteccia peruviana", cioè la corteccia dell'albero della china, di cui erano già note le proprietà antimalariche (28), per cui pensò che avrebbe potuto avere un'azione simile e cominciò a sperimentarla. La seconda si ricollegava ad un'ipotesi, la cosiddetta "teoria della segnatura" elaborata nel Cinquecento dal botanico fiammingo Rambert Dodoens (29) - ma forse ancor prima da Paracelso (30) - ed a quei tempi molto in voga, in base al quale "molte malattie portano in sé la loro cura". Per tale motivo il salice, che cresce in terreni freddi ed umidi, avrebbe potuto essere utile nella cura della malaria, che si contrae di solito nelle zone acquitrinose.

L'effetto antipiretico e analgesico della corteccia di salice fu presto confermato, questa volta da parte di medici e tra i primi furono Justus Gottfried Günz nel 1772 e Matthias van Geuns nel 1778 (1). Di lì a poco due altre piante dimostrarono di possedere proprietà antipiretiche, analoghe a quelle della corteccia di *Salix alba* (fu poi dimostrato che anch'esse contengono come principio attivo l'acido salicilico): una rosacea, l'ulmaria, detta anche "regina dei prati" (*Spiraea ulmaria*, oggi nota con il nome scientifico di *Filipendula ulmaria*), ed un'ericacea, il già citato "thè del Canada" o "wintergreen" (8).

<sup>1</sup>Curiosamente, nel titolo della pubblicazione il nome di Stone è Edmund, mentre la lettera è firmata in modo corretto Edward: l'evidente errore è forse dovuto al fatto che davvero esisteva Edmund Stone, matematico, membro della *Royal Society* fin dal 1725, ed ancora vivente nel 1763 (3).

Da queste tre piante si cominciarono ad estrarre i principi attivi. Nel 1798 William White, un farmacista di Bath, fece i primi tentativi di estrarre il principio attivo della corteccia di salice (2), dalla quale nel 1828 Johann Andreas Buchner, un professore di farmacia di Monaco di Baviera, estrasse una sostanza giallastra, di natura glicosidica, che denominò salicina (8) e che l'anno successivo il farmacista francese Pierre Joseph Leroux (31) ottenne in forma cristallina. Tuttavia, già nel 1824 gli italiani Bartolomeo Rigatelli (32) e Francesco Fontana (33) avevano ottenuto la salicina, sia pure in piccola quantità e in preparazioni non prive di impurità (20)<sup>2</sup>. Nel 1831 il farmacista svizzero Johann S.F. Pagenstecher, per distillazione dei fiori di ulmaria (*Spiraea*), ottenne l'aldeide salicilica (3), dalla quale nel 1835 il chimico tedesco Karl Jacob Löwig ricavò l'acido salicilico, che denominò "Spirsäure" (9).

Nel 1838 l'italiano Raffaele Piria (35) - d'origine calabrese, lavorava allora a Parigi, nei laboratori della Sorbona, ma fu poi professore di chimica nelle Università di Pisa e Torino (36) - ottenne, invece, l'acido salicilico direttamente dalla salicina, distaccandone la componente zuccherina e ne stabilì anche la formula bruta. L'anno successivo Jean Baptiste Dumas stabilì che i composti isolati da Löwig e da Piria, che tra l'altro lavorava nel suo laboratorio, erano identici (9). Infine, nel 1842, l'americano William Proctor estrasse dall'olio di gaultheria il salicilato di metile<sup>3</sup>, che un anno dopo il francese Auguste Cahours idrolizzò ad acido salicilico (3).

Dai processi estrattivi si passò poi alle sintesi chimiche. Nel 1852 l'acido salicilico fu sintetizzato dal tedesco Henri Gerland (3) e nel 1859-60 Hermann Kolbe (38), professore di chimica a Marbur-

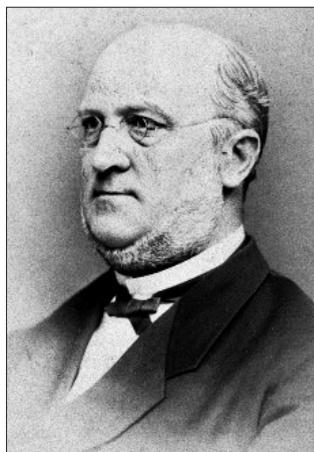


Figura 2 - Hermann Kolbe (1818-1884).

go (Fig. 2), ne identificò la struttura chimica come acido orto-ossibenzoico e ne realizzò la sintesi con un procedimento, che nel 1874, insieme al suo allievo Friedrich Von Heyden, applicò su scala industriale a Dresda (39), mettendolo in commercio ad un prezzo dieci volte inferiore a quello estratto dalla radice di salice (40). La sintesi dell'acido acetilsalicilico fu realizzata, sempre nel 1859, da Hermann von Gilm (41), farmacista tirolese e nel 1869, con un metodo più economico, da Karl Johann Kraut (11), ma sembra che già nel 1853 l'alsaziano Charles Frédéric Gerhardt (42) avesse ottenuto questo composto, peraltro in forma instabile e forse senza neppure identificarlo (6).

Dopo pochi anni i derivati salicilici avrebbero però cambiato indicazione terapeutica. All'inizio gli estratti di salice, spirea e gaultheria, al pari dei primi derivati salicilici, furono utilizzati soprattutto per le loro proprietà antipiretiche, in particolare nelle febbri malariche, anche per limitare l'importazione dal Sud-America della corteccia di China

<sup>2</sup>Nella letteratura storica sull'aspirina vengono riportati erroneamente i nomi di Luigi Valentino Brugnatelli (che fu professore di chimica a Pavia) e di Felice Fontana (che fu il primo direttore del Museo di Scienze Naturali di Firenze), certamente più noti di Bartolomeo Rigatelli e Francesco Fontana, due oscuri farmacisti di provincia, il primo di Verona, il secondo di Lazise, sulla riva veronese del Lago di Garda, che avevano pubblicato i loro risultati in due giornali locali a diffusione molto limitata. Tra l'altro sia Brugnatelli che Felice Fontana erano già morti quando Rigatelli e Francesco Fontana isolarono il principio attivo della corteccia di salice (34).

<sup>3</sup>Il salicilato di metile è sostanza assai importante in botanica, in quanto, come ormone vegetale, stimola la respirazione cellulare delle piante. La sua attivazione, inoltre, comporta produzione di calore che libera molecole volatili come indoli e/o poliammine utili per l'impollinazione entomofila. Infine, è responsabile della resistenza a fitopatogeni attraverso la produzione di particolari enzimi (37).

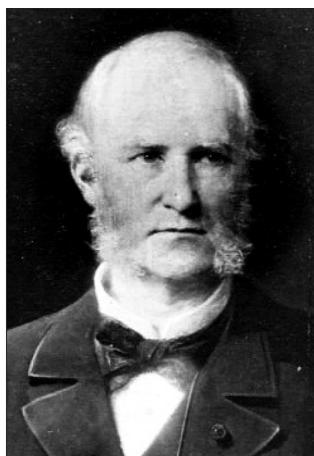


Figura 3 - Germain Sée (1818-1896).



Figura 4 - Arthur Eichengrün (1867-1949).



Figura 5 - Felix Hoffman (1868-1946).



Figura 6 - Heinrich Dreser (1860-1924).

- di fatto molto costosa - e che, nel corso delle guerre napoleoniche, era divenuta anche difficoltosa per il blocco navale esercitato dagli inglesi. Nel 1874, però, lo scozzese Thomas John MacLagan (43) utilizzò con successo la salicina nel trattamento del reumatismo acuto (febbre reumatica), malattia nella quale, nello stesso anno e indipendentemente l'uno dall'altro, il tedesco Franz Stricker (44) utilizzò l'acido salicilico ed il suo connazionale Ludwig Reiss (45) il salicilato di sodio. L'anno successivo il francese Germain Sée (46) (Fig. 3) estese l'indicazione anche al reumatismo cronico ed alla gotta. Il salicilato di sodio si impose per la sua minore tossicità e per molti decenni, anche dopo la diffusione dell'aspirina, ha rappresentato uno dei farmaci di elezione della febbre reumatica.

Nell'ultimo decennio del XIX secolo, con il lancio dell'aspirina, si passa a quella che abbiamo definito periodo industriale e, più precisamente, **periodo "reumatologico"**. L'aspirina fu sintetizzata nei laboratori della Bayer, allora una piccola fabbrica di coloranti e di farmaci (47), nata nel 1862 a Wuppertal per l'iniziativa di due amici: Friedrich Bayer, un commerciante di coloranti, e William Wesscott, un tintore (13). Nel 1880 era stato aggiunto un settore dedicato ai farmaci, con annessi laboratori di ricerca, suddivisi in due sezioni: una farmaceutica, di cui era responsabile Arthur Eichengrün (Fig. 4), che aveva come collaboratore Felix Hoffman (Fig. 5), figlio di un commerciante del Württemberg, ed una farmacologica, di cui era responsabile Heinrich Dreser (Fig. 6). Hoffman, Eichengrün e Dreser sono i tre protagonisti della scoperta dell'aspirina, ma i loro meriti (e demeriti) relativi non sono mai stati del tutto definiti, anche se recentemente si è cercato di fare una certa chiarezza (10, 18).

Fu certamente Hoffman - riconosciuto dalla storia come lo scopritore dell'aspirina - che nell'agosto 1897, modificando il metodo di Gerhardt, mise a punto un procedimento semplice ed economico per la sintesi di acido acetilsalicilico allo stato puro. Hoffman, tra l'altro, si sarebbe interessato alla ricerca di nuovi derivati salicilici perché suo padre, che soffriva di artrite, non tollerava il salicilato di sodio (4). Sembra che all'inizio vi sia stato un certo scetticismo da parte di Dreser, che riteneva addirittura che l'aspirina fosse cardiotossica (10), ma, dopo che Eichengrün, che ha poi rivendicato il merito (48), la sperimentò su sé stesso alla dose di 5 g/die, confermando la sua efficacia, la Bayer nel 1898 cominciò a distribuire campioni del nuovo farmaco a vari medici.

Non è però certo che sia stato Eichengrün a sperimentarla per primo su sé stesso: altre fonti, ad esempio, ritengono sia stato Hoffman, che l'avrebbe somministrata anche a suo padre (6), ed altre ancora (14) riportano perfino lo stesso Dreser. Resta, comunque, il fatto che l'11 febbraio 1899 la Bayer registrò il marchio "Aspirina" (in tedesco, "Aspirin": "a" sta per acetile, "spir" per "Spirsäure", denominazione tedesca dell'acido salicilico e "in" o "ina" è il suffisso che veniva adottato per i prodot-

ti isolati da sostanze naturali<sup>4</sup>) e pochi mesi dopo la mise in commercio (Fig. 7). Nello stesso anno Dreser pubblicò il primo lavoro farmacologico (50), senza neppure citare i suoi giovani collaboratori. Oltre tutto, l'ufficio tedesco per i brevetti non volle concederle al procedimento di Hoffman, ritenendolo non sufficientemente diverso da quello di Gerhardt, per cui Hoffman, il cui contratto prevedeva delle *royalties* solo per i prodotti brevettabili, non trasse alcun beneficio dalla sua scoperta, mentre si arricchì Dreser, tutto sommato il meno meritevole, in quanto il suo contratto prevedeva delle *royalties* per ogni farmaco che veniva poi introdotto in commercio (19).

Il successo dell'aspirina fu, comunque, immediato: sempre nel 1899 Kurt Witthauer (51) e Julius Wohlgemut (52) pubblicarono i primi lavori clinici e il texano F.C. Floeckinger (53) il primo studio americano. Il farmaco fu presentato a più di 30.000 medici, primo esempio di *marketing* di massa (6). Cinque anni dopo James Burnet (54) poteva affermare sul *Lancet*: "the treatment of rheumatism is now universally standardized". Inizialmente l'aspirina venne commercializzata in polvere, ma già nel 1904 la Bayer realizzò la preparazione in compresse (14). Nel 1970, infine, alcuni ricercatori francesi riuscirono a mettere a punto anche una preparazione iniettabile, d'utilizzo prevalente, perlomeno allora, come analgesico: l'acetilsalicilato di lisina (55).

Il seguito è storia recente. Mentre nei paesi latini (Francia ed Italia soprattutto) e in parte in Germania il salicilato di sodio è stato utilizzato fino a tempi abbastanza recenti, soprattutto nel trattamento del reumatismo articolare acuto – come allora veniva denominata la febbre reumatica nei paesi latini - nei paesi anglosassoni esso è stato rapidamente e completamente sostituito dall'aspirina. Per contro, mentre la prevalenza della febbre reumatica andava progressivamente riducendosi, aumentava in misura sempre maggiore quella dell'artrite reumatoide, affezione nella quale, ancora oggi, l'aspirina rappresenta il farmaco sintomatico di primo impiego, almeno negli Stati Uniti.

Il principale effetto indesiderato dei salicilici – a parte i ronzii auricolari che compaiono per gli alti

<sup>4</sup>Fu Louis Joseph Gay-Lussac che, nel tentativo di uniformare la terminologia chimica, propose di utilizzare il suffisso "in" ("ine", "ina") per tutte le sostanze derivate dal mondo naturale: fu così, ad esempio, che "morfium", il termine impiegato inizialmente da Friedrich Wilhelm Sertürner, divenne morfina (49) e pochi anni dopo il principio attivo della corteccia di salice fu denominato salicina.



Figura 7 - Aspirin-Bayer (1899).

dosaggi e che l'italiano Cesare Bertagnini, allievo di Piria, aveva segnalato già nel 1855, dopo avere sperimentato su di sé la salicina (56) – è rappresentato dalla gastrolesività, ciò che ha determinato il moltiplicarsi di preparazioni farmaceutiche tamponate o gastro-resistenti per poterla attenuare (57). Il motivo di questo effetto indesiderato è stato chiarito, insieme al meccanismo d'azione del farmaco, nel 1971, quando John R. Vane (58), che per questa scoperta riceverà nel 1982 il premio Nobel per la medicina, dimostrò che i FANS (farmaci antiflogistici non steroidei, alternativamente denominati *aspirin-like*, termine utilizzato anche da Vane nel suo primo lavoro) agiscono inibendo la ciclo-ossigenasi, l'enzima che promuove la sintesi delle prostaglandine a partire dall'acido arachidonico. Le prostaglandine, infatti, sono mediatori chimici implicati nelle reazioni infiammatorie, ma esercitano anche importanti effetti fisiologici, tra i quali, appunto, un effetto inibente sulla secrezione gastrica. Di questo argomento tratteremo un po' più diffusamente in un altro capitolo, anche se è utile premettere che l'aspirina, a differenza dagli altri FANS, contrae un legame irreversibile con la ciclo-ossigenasi (59), caratteristica che risulterà determinante per il suo impiego a basso dosaggio nella profilassi antitrombotica, come antiaggregante piastrinico.

A metà del XX secolo, intanto, si erano resi disponibili, quasi contemporaneamente, il fenilbutazone (60), il primo di quelli che verranno poi denominati FANS e il cortisone (61), un ormone naturale della corteccia surrenale, dotato di una poten-

te attività antiflogistica ed antireattiva. Era ovvio che queste due alternative all'aspirina avrebbero limitato le sue indicazioni reumatologiche, almeno in Europa (negli Stati Uniti l'impiego, ormai tradizionale, dell'aspirina nel trattamento dell'artrite reumatoide è sempre rimasto molto elevato). Il consumo di aspirina, comunque, rimase molto alto anche in Europa, per merito soprattutto del suo impiego come "farmaco da banco" nella piccola patologia di tutti i giorni: il mal di testa, le sindromi influenzali, le affezioni febbrili delle prime vie respiratorie e... perfino le sborne. Infatti, dopo un certo abuso di alcoolici, con il classico "cerchio alla testa", si ricorre largamente, ancora oggi, ad un preparato effervescente di aspirina e bicarbonato di sodio, che sfrutta anche il miglioramento della cenesi indotto proprio dall'aspirina (62). Motivo, tra l'altro, per il quale molti malati di fibromialgia traggono maggiore beneficio dall'aspirina che non dagli altri FANS.

L'aspirina è, comunque, un farmaco pieno di risorse<sup>5</sup> e attorno alla metà del XX secolo si è passati a quello che abbiamo definito **periodo "post-reumatologico"**. Infatti, mentre andavano progressivamente riducendosi le sue indicazioni reumatologiche, vi è stato un vero e proprio *boom* del suo impiego come antiaggregante piastrinico e, di conseguenza, nella profilassi delle trombosi, coronariche e non. Una prima segnalazione sulla possibile interferenza dei derivati salicilici nell'emocoagulazione e nell'emostasi risale addirittura alla seconda metà dell'800, quando il francese E. Ballette osservò che i derivati salicilici sembravano favorire la comparsa di emorragie (65), osservazione confermata nel 1893 da Carl Binz (66), farmacologo di Bonn (67). Sembra anche che l'aggravamento dell'emofilia dello zarevic Alessio fosse dovuto all'uso incongruo di aspirina - allora ritenuta una sorta di panacea o forse perché gli ematriti si associano a una sintomatologia dolorosa (artropatia emofilica) - e che, di conseguenza, il miglioramento ottenuto da Rasputin si spieghi non con i suoi pretesi poteri taumaturgici, ma semplicemente con la sospensione di questo farmaco (68). Comunque che anche l'aspirina determina una maggiore facilità alle emorragie fu documentato nel 1940 da Karl Paul Link (69) (Fig. 8) - uno statunitense di origine tedesca, cui si deve, tra l'altro, la scoperta degli antiprotrombinici di sintesi (dicumarolo e warfarin) (70) - che, tuttavia, si limitò a raccomandare una maggiore cautela nel suo impiego, senza pensare al possibile impiego del farmaco nella prevenzione delle trombosi, come in-

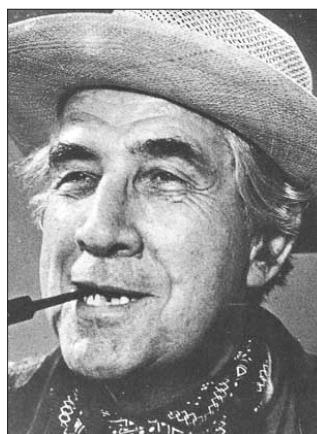


Figura 8 - Karl Paul Link (1901-1978).

vece suggerì Paul Gibson (71) nel 1948. Gibson (72), anzi, ottenne qualche risultato promettente in una piccola serie di malati con affezioni trombotiche. Nel 1955 anche il francese Jean-Louis Beaumont (73), avendo osservato che l'aspirina determina un allungamento del tempo di emorragia, preconizzò la sua utilizzazione nella prevenzione delle trombosi<sup>6</sup>.

L'autore francese, quasi certamente, non era, però, a conoscenza (le pubblicazioni erano avvenute su riviste a diffusione molto limitata) che un otorinolaringoiatra di Glendale, in California, Lawrence L. Craven, dopo avere osservato che, quando utilizzava l'aspirina come analgesico negli interventi di tonsillectomia, si verificava un più frequente sanguinamento, aveva già messo in pratica questo nuovo impiego dell'aspirina. Con una breve nota nel 1950 (75)<sup>7</sup> e più estesamente nel 1953 (77), egli aveva segnalato, infatti, che, di alcune centinaia di soggetti in sovrappeso e sedentari, ai quali aveva cominciato a somministrare piccole quantità quotidiane di aspirina, nessuno aveva avuto un infarto

<sup>5</sup>In questa revisione storica sull'aspirina non ci si sofferma su di un effetto particolarmente "intrigante" dell'utilizzo di questo farmaco, che tuttavia non ha ancora ricevuto una risposta definitiva dalla comunità scientifica: il ridotto rischio di sviluppare neoplasie, in particolare quelle del colon-retto (63,64).

<sup>6</sup>L'anno precedente, anche due ematologi di Liegi, Yves Bounameaux e Henry Van Cauwenberge, sulla stessa rivista francese *Sang*, pubblicarono uno studio sugli effetti di cortisone, ACTH e salicilato di sodio sulla coagulazione del sangue, dimostrando che, mentre i primi due esercitavano un'azione procoagulante, il salicilato riduceva l'attività coagulativa (74).

<sup>7</sup>Nello stesso anno Craven pubblicò anche una nota (76) in cui si avanzava l'ipotesi di una prevenzione della trombosi coronarica attraverso l'utilizzo dell'aspirina, con evidenti ripercussioni sotto il profilo assicurativo, considerate le caratteristiche, allora come oggi (perlomeno fino al compimento definitivo della riforma promossa dal presidente Obama), del sistema sanitario statunitense.

od altra manifestazione trombotica. All'inizio questa nuova terapia antitrombotica non suscitò eccessivo entusiasmo: in quel tempo vi era un maggiore interesse per i farmaci anticoagulanti (dicumarolici ed eparina), dei quali si conosceva l'esatto meccanismo di azione, mentre non si sapeva ancora a cosa attribuire l'azione antitrombotica dell'aspirina. Ciononostante, uno dei primi malati che fece uso di aspirina come antitrombotico sembra essere stato Winston Churchill, cui il farmaco fu prescritto dal suo medico Charles McMoran Wilson (poi fregiato del titolo di Lord Moran), dopo il primo episodio di ictus (78)<sup>8</sup>.

Queste prime dimostrazioni stimolarono, però, l'approfondimento sui rapporti tra aspirina ed emostasi (79): dopo che nel 1967 l'americano Harvey J. Weiss (80) e l'inglese Gustav V.R. Born (81)<sup>9</sup> dimostrarono che l'aspirina è in grado di inibire l'aggregazione delle piastrine, sono partite le grandi indagini multicentriche (83,84), che hanno definitivamente confermato l'efficacia profilattica dell'aspirina nei confronti della trombosi (85). Nel

frattempo gli studi di Vane sul meccanismo d'azione dei FANS consentivano di spiegare questo effetto, in quanto uno dei derivati dell'acido arachidonico, attraverso la via della ciclo-ossigenasi, è il tromboxano-A<sub>2</sub>, un promotore dell'aggregazione piastrinica (86).

L'aspirina ha da circa un decennio "festeggiato" il suo centenario. Il suo fatturato annuo è stato valutato qualche tempo fa, nei soli Stati Uniti, in quasi due miliardi di dollari (10). L'aspirina è stata anche uno dei primi farmaci ad arrivare sulla luna, in quanto era presente nel pronto soccorso della navicella Apollo, che nel 1969 vi portò i primi astronauti (14). E pensare che tutto questo ha preso le mosse dalla passeggiata di un prete di campagna, appassionato di botanica!

<sup>8</sup>Churchill ebbe il suo primo ictus nel 1953: la terapia con aspirina, comunque, non impedì che egli andasse poi incontro ad un secondo ictus, che lo condusse a morte nel 1965.

<sup>9</sup>Quest'ultimo, di origine tedesca, era figlio di Max Born, premio Nobel nel 1954 per la fisica (82).

## RIASSUNTO

La scoperta dell'aspirina, farmaco ad azione antipiretica, anti-infiammatoria ed analgesica, rappresenta senza dubbio una delle tappe fondamentali nella storia della terapia medica. Fin dai tempi antichi i derivati del salice (*Salix Alba*) venivano impiegati nel trattamento delle varie febbri e sindromi dolorose, anche se la prima segnalazione si fa risalire al 1763, quando il reverendo inglese Edward Stone descrisse l'efficacia dell'estratto della corteccia del salice nel combattere le febbri malariche. Nell'Ottocento numerosi studiosi, fra i quali gli italiani Raffaele Piria e Cesare Bertagnini, svilupparono i processi di estrazione biologica e di sintesi chimica dei salicilati, e quindi ne analizzarono le proprietà terapeutiche e le caratteristiche farmacocinetiche e farmacodinamiche. Nel 1899 l'industria farmaceutica Bayer, presso la quale operavano Felix Hoffman, Heinrich Dreser e Arthur Eichengrün, registrò l'acido acetil-salicilico con il nome di "Aspirin". Nel Novecento, oltre ad esserne definite le corrette applicazioni nell'ambito della terapia anti-reumatica, l'americano Lawrence L. Crawen identificò le proprietà antiaggreganti del farmaco, aprendo la strada ad un utilizzo sempre più diffuso nelle malattie cardiovascolari.

**Parole chiave** - Aspirina, salicilati, storia della reumatologia, industria farmaceutica, emostasi.

**Key words** - *Aspirin, salicylates, history of rheumatology, drug industry, haemostasis.*

## BIBLIOGRAFIA

- Gross M, Greenberg LA. The salicylates. A critical bibliographic review. New Haven, Hillhouse Press, 1948.
- Bywaters EGL. The history of salicylates. In: Salicylates. An international Symposium sponsored by the Empire Rheumatism Council (Dixon ASTJ, Smith MJH, Martin BK, Wood PNH, eds), Boston, Little Brown, 1963.
- Collier HOJ. Aspirin. Scientific American 1963; 209: 96-108.
- Tainter ML, Ferris AJ. Aspirin in modern therapy. New York, Bayer Company Division of Sterling Drug, Inc., 1969.
- Rodnan GP, Benedek TG. The early history of anti-rheumatic drugs. Arthritis Rheum 1970; 13: 145-65.
- Schindler PE. Aspirin Therapy. New York, Walker & Co., 1978.
- Rainsford KD. Aspirin and the salicylates. Woburn, Massachusetts, Butterworths Publishers Inc., 1984.
- Léca AP. Histoire illustrée de la rhumatologie. Paris, Dacosta, 1987.
- Weissmann G. Aspirin. Scientific American 1991; 264: 58-64.
- Mann CC, Plummer ML. The aspirin wars: money, medicine and 100 years of rampant competition. New York, Alfred Koepf Inc., 1991.

11. Vane JR, Botting RM: Aspirin and other salicylates. London, Chapman & Hall Medical, 1992.
12. Mueller RL, Scheidt S. History of drugs for thrombotic disease: discovery, development, and directions for the future. *Circulation* 1994; 89: 432-49.
13. Zündorf U. Aspirin. 100 years. The future has just began. Leverkusen, Bayer, 1997.
14. Jack DB. One hundred years of aspirin. *Lancet* 1997; 350: 437-9.
15. Hedner T, Everts B. The early clinical history of salicylates in rheumatology and pain. *Clin Rheumatol* 1998; 17: 17-25.
16. Schiavon F, Ruffatti A, Todesco S. 100 anni di aspirina nelle malattie reumatiche. *Reumatismo* 1999; 51: 119-27.
17. Rinsema TJ. One hundred years of aspirin. *Med Hist* 1999; 43: 502-7.
18. Sneader W. The discovery of aspirin: a reappraisal. *Br Med J* 2000; 321: 1591-4.
19. Jones R. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs prescribing: past, present, and future. *Am J Med* 2001; 110: S1-5.
20. Marson P, Pasero G. Il contributo italiano alla storia dei salicilati. *Reumatismo* 2006; 58: 66-75.
21. Butler RN. Thanks, Hippocrates, for the first miracle drug. *Geriatrics* 1998; 53: 15.
22. Riddle JM. Dioscorides on pharmacy and medicine. Austin, University of Texas Press, 1985.
23. Gatto Trocchi C. Magia e medicina popolare in Italia: rimedi empirici, decotti, pozioni e filtri magici per la cura della salute secondo le più diffuse ricette tradizionali. Roma, Newton Compton, 1983.
24. Haas H. History of antipyretic analgesic therapy. *Am J Med* 1983; 75 (5A): 1-3.
25. MacLagan TJ. The treatment of acute rheumatism by salicin. *Lancet* 1876; i: 342-3 e 383-4.
26. Hammerschmidt DE. The first commercial bottle of aspirin: March 6, 1899. *J Lab Clin Med* 1998; 132: 556.
27. Stone E. An account of the success of the bark of the willow in the cure of agues. *Philos Trans R Soc Med London (Biol)* 1763; 53: 195-200.
28. Lee MR. Plants against malaria. Part 1: Cinchona or the Peruvian bark. *J R Physicians Edinb* 2002; 32: 189-96.
29. Dodoens R. A Nieuwe Herball or Historie of Planes. London, Edm. Bollifant, 1595. Citato da (2).
30. Koelbing HM. Storia della Terapia Medica. Origio, Ciba-Geigy Edizioni, 1989.
31. Leroux PJ. Découverte de la salicine. *J Chim Méd* 1830; 6: 341.
32. Rigatelli B. Sostituto indigeno del solfato di chinina. *Biblioteca Italiana o sia Giornale di Letteratura, Scienze ed Arte* 1824; 33: 267.
33. Fontana F. Salicina, principio medicamentoso del salice bianco (*Salix alba*) o base vegetale salificabile. *Giornale di farmacia-chimica e scienze accessorie* 1824; 1: 644-8.
34. Marson P, Pasero G. A mistake in the history of aspirin. *Clin Exp Rheumatol* 2005; 23: 913.
35. Piria R. Recherches sur la salicine et les produits qui en dérivent. *Ann Chim Phys* 1838; 69: 218-325.
36. Zito F. Raffaele Piria e la sua opera. Bari, Laterza, 1917.
37. Karl T, Guenther A, Turnipseed A, Patton EG, Jardine K. Chemical sensing of plant stress at the ecosystem scale. *Biogeosciences* 2008; 5: 1287-94.
38. Kolbe H. Über die Synthese der Salicylsäure. *Liebigs Ann* 1860; 113: 125-7.
39. Kolbe H. Über eine neue Darstellungsmethode und einige bemerkenswerte Eigenschaften der Salicylsäure. *J Prakt Chem* 1874; 10: 89-112.
40. Sneader W. Drug discovery. Chichester, John Wiley & Sons, 1985
41. von Gilm H. Acetyl-derivate der Phloretin - und Salicylsäure. *Liebigs Ann* 1859; 112: 180-2.
42. Gerhardt CF. Untersuchungen über die wasserfreien organischen Säuren. *Ann Chim Pharm* 1853; 87: 149-79. Citato da (8).
43. Buchanan WW, Kean WF. The treatment of acute rheumatism by salicin, by T.J. MacLagan – *The Lancet*, 1876. *J Rheumatol* 2002; 29: 1321-3.
44. Stricker F. Aus der Traubschen Klinik. Über die Resultate der Behandlung des Polyarthrits rheumatica mit Salicylsäure. *Berl Klein Wschr* 1876; 13: 1-2/8/13 e 15. Citato da (15).
45. Reiss L. Nachtrag zur Anwendung der Salicylsäure bei dem akuten Gelenkrheumatismus. *Berl Klein Wschr* 1876; 13: 86-9. Citato da (5).
46. Sée G. Études sur l'acide salicylique et les salicylates; traitement du rhumatisme aigu et chronique, de la goutte et des diverses affections du système nerveux sensitif par les salicylates. *Bull Acad Méd Paris* 1877, 6, 689 e 897. Citato da (8).
47. McTavish JR. What did Bayer do before aspirin? *Pharm Hist (Lond)* 1999; 41: 3-15.
48. Eichengrün A. 50 Jahre Aspirin. *Pharmazie* 1949; 4: 582-4.
49. Hamilton GR, Baskett TF. In the arms of Morpheus: the development of morphine for postoperative pain relief. *Can J Anaesth* 2000; 47: 367-74.
50. Dreser H. Pharmacologisches über Aspirin (Acetylsalicylsäure). *Pflugers Arch* 1899; 76: 306-18.
51. Witthauer K. Aspirin, ein neues Salicylpräparat. *Die Heilkunde* 1899; 3: 396-8.
52. Wohlgemut J. Über Aspirin (Acetylsalicylsäure). *Therap Mschr* 1899; 3: 276-8.
53. Floeckinger FC. An experimental study of aspirin, a new salicylic acid preparation. *Med News* 1899; 75: 641-72.
54. Burnet J. The therapeutics of aspirin and mesotan. *Lancet* 1905; i: 1193-6.
55. Doutre LP, Perissat J, Hirigoyen P, Beaulieu JC. Utilization of E.B. 49G (lysine acetylsalicylate) in intramuscular administration in post-operative analgesia. *Bord Med* 1970; 3: 3081-2.
56. Bertagnini C. Sulle alterazioni che alcuni acidi subiscono nell'organismo animale. *Il Nuovo Cimento* 1855; 1: 363-72.
57. Leist ER, Ranvell JB. Products containing aspirin. *New Engl J Med* 1974; 291: 710-2.
58. Vane JR. Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action of aspirin-like drugs. *Nature New Biol* 1971; 231: 232-5.

59. Roth GJ, Stanford N, Majerus PW. Acetylation of prostaglandin synthase by aspirin. *Proc Natl Acad Sci USA* 1975; 72: 3073-6.
60. Wilhelmi G. Über einem neuen Präparatus der Pyrazolreihe. *Schweiz Med Wschr* 1949; 79: 577.
61. Hench PS, Kendall EC, Slocumb CF, Polley PF. The effects of a hormone of the adrenal cortex (17-hydroxy-11-dehydrocorticosterone, compound E) and of pituitary adrenocorticotrophic hormone in rheumatoid arthritis; a preliminary report. *Proc Staff Meet Mayo Clin* 1949; 24: 181-7.
62. Anonimo. Alka-Seltzer. *Med Lett Drugs* 1973; 15: 36.
63. Bosetti C, Gallus S, La Vecchia C. Aspirin and cancer risk: a summary review to 2007. *Recent Results Cancer Res* 2009; 181: 231-51.
64. Elwood PC, Gallagher AM, Duthie GG, Mur LA, Morgan G. Aspirin, salicylates, and cancer. *Lancet* 2009; 373: 1301-9.
65. Balette E. De l'action du salicylate de soude sur l'utérus. Paris, Ollier-Henry, 1883.
66. Binz C. Über Wirkung der Salicylsäure auf die Gebärmutter. *Berl Klin Wschr* 1893; 30: 85-7.
67. Bickel MH. Carl Binz (1832-1913): an early pioneer of pharmacology and chemotherapy. *Pharm Hist (Lond)*, 1996; 38: 134-9.
68. Jeffreys D. Aspirin. The Remarkable Story of a Wonder Drug. New York, Bloomsbury Publishing, 2004.
69. Link KP, Overman RS, Sullivan WR, Nuebner CF, Scheel LD. Studies on hemorrhagic sweet clover disease. *J Biol Chem* 1943; 147: 463-74.
70. Kresge N, Simoni RD, Hill RL. Hemorrhagic sweet clover disease, dicumarol, and warfarin: the work of Karl Paul Link. *J Biol Chem*. 2005; 280: e5.
71. Gibson PC. Salicylic acid for coronary thrombosis? *Lancet* 1948; i: 965.
72. Gibson PC. Aspirin in the treatment of vascular diseases. *Lancet* 1949; ii: 1172-4.
73. Beaumont JL, Willie A. Influence sur l'hémostase, de l'hypertension artérielle, des antivitamines K, de l'héparine et de l'acide acétylsalicylique. *Sang* 1955; 26: 880-91.
74. Bounameaux Y, Van Cauwenberge H. Action de la cortison, de l'ACTH e du salicylate de soude sur les thrombocytes et la coagulation sanguine. *Sang* 1954; 25: 889-99.
75. Craven LL. Acetylsalicylic acid, possible preventive of coronary thrombosis. *Ann West Med Surg* 1950; 4:95-9.
76. Craven LL. Coronary thrombosis can be prevented. *J Insur Med* 1950; 5: 47-9.
77. Craven LL. Experience with aspirin (acetylsalicylic acid) in the nonspecific prophylaxis of coronary thrombosis. *Miss Valley J Med* 1953; 75: 38-44.
78. Lovell R. Lord Moran's prescriptions for Churchill. *Br Med J* 1995; 310: 1537-8.
79. Weiss HJ. The discovery of the antiplatelet effect of aspirin: a personal reminiscence. *J Thromb Haemost* 2003; 1: 1869-75.
80. Weiss HJ, Aledort LM. Impaired platelet-connective tissue reaction in man after aspirin ingestion. *Lancet* 1967; ii: 495-7.
81. Born GV. Platelets: some historical background. *Agents Actions Suppl* 1987; 21: 11-21.
82. Born M. Autobiografia di un fisico. 2a edizione, trad. P.Camiz, Roma, Ed. Riuniti, 2005.
83. The Coronary Drug Project Research Group. Aspirin and coronary heart disease. *J Chron Dis* 1976; 29: 625-42.
84. The Canadian Cooperative Study Group. A randomized trial of aspirin and sulfapyrazone in threatened stroke. *N Engl J Med* 1978; 299: 53-9.
85. Eidelman RS, Hebert PR, Weisman SM, Hennekens CH. An update on aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease. *Arch Intern Med* 2003; 163: 2006-10.
86. Vane JR. The fight against rheumatism: from willow bark to COX-1 sparing drugs. *J Physiol Pharmacol* 2000; 51: 573-86.