

CHIRURGIA ED EVOLUZIONE

Per **chirurgia** (gr: cheirourgia da χείρ, χεῖρός, mano ed ἔργον, opera) etimologicamente **si intende un'attività lavorativa manuale.**



1

Nel corso dell'ultimo secolo lo sviluppo delle conoscenze, la specificità di approccio a determinate malattie ed il loro incremento, problemi organizzativi, i chirurghi hanno reso necessario suddividere la chirurgia generale in numerose branche specialistiche. Alcune dedicate alla medesima Patologia generale: chirurgia oncologica, altre volte a quella specifica di organo o di apparato: cardiocirurgia, chirurgia toracica, o ancora alla medesima finalità: chirurgia plastica e ricostruttiva, o caratterizzate da tecniche peculiari: chirurgia laparoscopica, chirurgia robotica, chirurgia endoscopica.

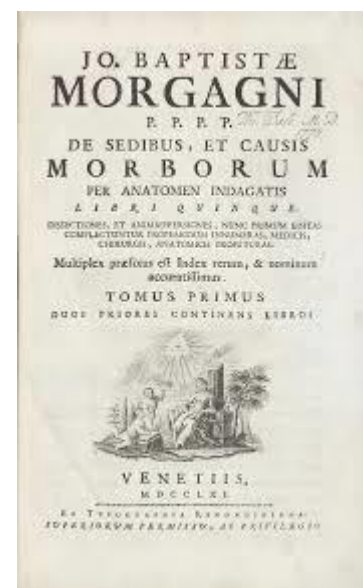
Trasversale a questi tipi di chirurgia, abbiamo la microchirurgia che prevede l'uso di strumentazione quanto mai delicata e finissima, quali lenti telescopiche o microscopio con autofocus per l'ingrandimento del campo operatorio, per ottenere la massima precisione e minimizzare le cosiddette "sequele", tessuti sani adiacenti alla zona di intervento che vengono interessati da imprecisioni oppure da una maggiore asportazione cautelativa (come avviene ad esempio in caso di sospetto di tumore).

In alcuni casi esistono, nell'ambito della stessa branca, ulteriori specializzazioni; come ad esempio la chirurgia della mano nell'ambito di quella ortopedica.

Storia

Nel 1761 il grande anatomico forlivese Giovanni Battista Morgagni pubblica il *De sedibus et causis morborum per anatomen indagatis*, un'opera fondamentale, frutto di studio accurato dei reperti autoptici raccolti in decenni di attività a Bologna, Venezia e soprattutto Padova. Con lui nasce il moderno concetto di malattia.

La malattia, considerata come la rottura del normale equilibrio dell'organismo dovuta ad alterazione della struttura o funzione di uno o più organi danneggiati da agenti esterni o interni e che si manifesta con segni e sintomi caratteristici, era un concetto fino ad allora



sconosciuto, a parte qualche intuizione geniale ma rimasta tale. Con conseguenze negative soprattutto sotto due aspetti: impossibilità di prevenire alcune patologie quali quelle infettive responsabili di epidemie che hanno falciato l'umanità e impossibilità di prescrivere terapie causali.

In realtà per molte patologie il rapporto causa-effetto risultava comunque evidente, come negli episodi traumatici in cui l'evento vulnerante determinava sintomi e segni immediatamente palesi sulle strutture esterne e quindi visibili del corpo: contusioni, ferite, emorragie, fratture. Ma anche su quelle interne, come era possibile osservare nella traumatologia aperta addominale e toracica, da sempre molto frequente per gli eventi bellici che hanno ininterrottamente segnato la storia dell'uomo.

In molti altri casi invece anche se i segni della malattia risultavano evidenti (tumefazioni erniarie, gozzi tiroidei, tumori cutanei, varici e varicoceli, etc.), la loro eziologia rimaneva sconosciuta. In ogni caso, sarà stata appunto questa evidenza a sollecitare una risposta terapeutica, prima "istintiva" e poi più ragionata, che nel corso dei secoli costituirà la base empirica su cui poggia tutta la chirurgia antica. Scheletri risalenti all'epoca del neolitico mostrano esiti di fratture consolidate e di trapanazioni craniche con segni di rigenerazione ossea, testimonianza di interventi seguiti da guarigione.

Così la storia documentata più antica, risalente a circa tremila anni fa, ci tramanda una chirurgia in grado di utilizzare tecniche e strumenti sempre più sofisticati, con utilizzo strumentale di leghe metalliche, e chirurghi dotati di straordinaria abilità manuale.

Una chirurgia quindi arte ancestrale, straordinariamente efficace nella sua praticità, ma relegata a un ruolo subalterno rispetto alla medicina. Così, come è possibile osservare in tutte le antiche civiltà, mentre la figura professionale del medico (il quale, incapace di spiegare la malattia, per giustificarla doveva necessariamente attingere a nozioni filosofiche, astrologiche, religiose, esoteriche che comunque lo lasciavano impotente sotto l'aspetto terapeutico) finì con l'identificarsi in quelle nobili di sacerdote, astrologo, filosofo o esoteriche di mago, sciamano, stregone, all'altro estremo si collocava il chirurgo, capace di guarire alcune patologie e di spiegarne molte, ma relegato tra le categorie volgari, quelle che praticavano le arti minori, spesso considerate sconvenienti.

Un antagonismo evidente già nel giuramento di Ippocrate, che vieterà tassativamente di "praticare il taglio della pietra", la litotomia, ritenuta atto chirurgico indegno di un medico, o che vedrà la Chiesa medioevale avocare a sé la medicina rifiutando in modo assoluto la pratica chirurgica perché cruenta e spregevole, per arrivare alla fine del XVII secolo quando ancora accadeva che un chirurgo, passando a studiare medicina per emancipare la propria condizione, era obbligato a sottoscrivere un atto notarile con il quale si impegnava a non praticare più atti operatori.



La storia della chirurgia può essere distinta, sia pure arbitrariamente, in tre fasi storiche:

- Chirurgia antica, dalla preistoria alla scoperta dell'antisepsi e dell'anestesia
- Chirurgia moderna, fino alla scoperta degli antibiotici
- Chirurgia attuale, quella dei trapianti e delle grandi applicazioni tecnologiche in chirurgia.

Caratteristiche

La chirurgia può essere identificata nella scienza che si occupa di studiare quelle malattie che potendo essere curate con le proprie mani vengono appunto dette chirurgiche. Considerata una branca delle scienze mediche, in realtà riveste pari dignità, come testimonia la storia della sua evoluzione, delle contrapposizioni e dei percorsi diversificati rispetto alla medicina nel corso di molti secoli e la definitiva riunificazione in un corso di studi universitari comune che conferisce appunto la laurea in medicina e chirurgia.

Si interessa dei vari aspetti (eziologia, diagnosi, terapia) di tutte le patologie di sua pertinenza e pertanto è detta chirurgia generale. Tuttavia, anche di molte malattie considerate mediche e che possono diventare chirurgiche per vari motivi: complicazioni, non responsività alla terapia farmacologica, scelte del paziente. Prima di un intervento chirurgico in genere è richiesto il consenso informato del paziente, e una valutazione rischi-benefici dell'operazione, considerate possibili complicanze o rari esiti di sequele locali (quali cicatrici, ipotrofia o fibrosi dei tessuti, ipotonìa o limitazione all'abduzione del muscolo, disestesìa, alterazioni del profilo o del circolo linfatico), prevenibili con la tecnica o trattabili successivamente.

Chirurgie specialistiche

- Cardiochirurgia
- Chirurgia dell'apparato digerente ed endoscopica
- Chirurgia d'urgenza
- Chirurgia generale
- Chirurgia maxillo facciale
- Chirurgia odontostomatologica
- Chirurgia pediatrica
- Chirurgia plastica e ricostruttiva
- Chirurgia toracica
- Chirurgia vascolare
- Ginecologia e Ostetricia
- Neurochirurgia
- Oftalmologia



- Ortopedia e traumatologia
- Otorinolaringoiatria e chirurgia cervico-facciale
- Urologia.

Argomenti specifici di storia della chirurgia

- Chirurgia della mano
- Chirurgia dello stomaco
- Ernia
- Guarigione delle ferite
- Litotomia
- Medicina
- Mastectomia
- Sutura meccanica
- Sutura chirurgica.

Chirurgia antica

Il periodo che definiamo chirurgia antica abbraccia la storia della chirurgia che va dall'epoca delle prime testimonianze scritte sino al XIX secolo. È un lasso di tempo estremamente lungo, individuato arbitrariamente rispetto alle suddivisioni canoniche della storiografia, caratterizzato da procedure non ancora scientifiche ma esclusivamente empiriche. Una chirurgia stupefacente per la qualità delle sue tecniche operatorie e per la perfezione degli strumenti adoperati, nonostante la povertà delle conoscenze anatomiche ed in campo patologico, ma drammaticamente limitata nella pratica da due ostacoli, il dolore e l'infezione, che saranno superati soltanto alla metà del XIX secolo.



Antichità

Nella prima raccolta di leggi scritte pervenutaci, nel codice di Hammurabi, re babilonese che regnò dal 1792 al 1750 a.C., troviamo la prima traccia documentata di pratiche chirurgiche. Il codice stabilisce infatti gli onorari per alcune prestazioni ma anche le pene in caso di danno procurato. Pecuniarie nella maggior parte dei casi ma che possono arrivare addirittura all'amputazione della mano in caso di morte o di lesioni gravi arrecate al paziente.

Nell'antico Egitto l'attività chirurgica riveste un ruolo importante. Nel papiro di Edwin Smith, risalente circa a 2.000 anni prima di Cristo si trova la descrizione accurata di alcune patologie quali le ferite e gli





ascessi cutanei ma soprattutto una sorprendente classificazione delle fratture ossee con relative manifestazioni cliniche e specifici trattamenti.

Appare singolare, ma il testo è incompleto, che non si faccia menzione della trapanazione del cranio, intervento che gli egiziani conoscevano e che eseguivano abitualmente

sul faraone morente. Ma questo intervento, eseguito con grande perizia tecnica come si desume dai reperti a noi giunti, aveva un significato più rituale che chirurgico (offrire ai demoni imprigionati nel corpo del faraone e responsabili della sua agonia di trovare una via di uscita attraverso il foro praticato nel cranio).

In Grecia la medicina inizialmente ha connotati magico-religiosi come attesta il culto del dio Asclepio, allievo del centauro Chirone, venerato in Epidauro. Ippocrate, vissuto intorno al 450 a.C., riesce a sottrarla a questi influssi sostenendo invece che la malattia piuttosto che a cause ultraterrene è dovuta a eventi legati all'ambiente e all'organismo. A pieno titolo Ippocrate è considerato il padre della medicina, anche per aver introdotto i concetti di diagnosi e prognosi.

Il suo limite, inevitabile per la sua epoca, è l'impossibilità di individuare una connessione tra l'evento morboso e la causa che lo determina. Ippocrate per spiegare la malattia è pertanto costretto a riprendere alcuni concetti filosofici preesistenti elaborandoli in una teoria degli umori per la quale la malattia sarebbe la conseguenza di un loro squilibrio. Siamo ben lontani dal concetto moderno di eziologia e di terapia causale (mirata), e Ippocrate si limita a proporre l'uso di blandi medicinali utili più che altro ad aiutare la natura a guarire il paziente associandoli alle pratiche del clistere, del salasso, del vomito necessarie a portar fuori dall'organismo gli umori il cui eccesso è responsabile della malattia.

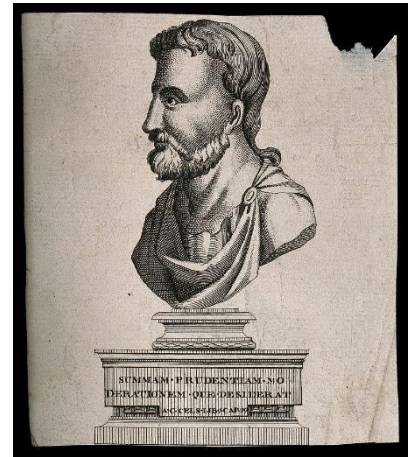
Ippocrate ebbe inoltre il merito di elaborare una sorta di codice deontologico che viene ben rappresentato nel giuramento a lui attribuito e che ancora oggi i medici sono tenuti a prestare appena laureati. In esso Ippocrate faceva espresso divieto ai medici di praticare il taglio della pietra (litotomia) intervento da lasciare ai chirurghi.

Per spiegare questa sua profonda avversione per la chirurgia è opportuno ricordare che a quell'epoca era sconosciuta ogni pratica anestesiológica e antisettica con conseguenze fatali. Solo persone disperate accettavano un trattamento operatorio nel corso del quale era altissima la probabilità di morire per il dolore o successivamente per l'infezione che inevitabilmente lo seguiva.

Questi enormi limiti tuttavia non impedirono la messa a punto di tecniche operatorie sofisticate e valide, né il posto di rilievo che occupò la chirurgia, soprattutto quella traumatologica di guerra. Si trattava tuttavia di una pratica cruenta, violenta, straziante, subita con terrore e quindi delegata a figure alternative obbligate ad indossare abiti corti per essere meglio distinte dai medici che invece vestivano lunghe tuniche drappeggiate.



Anche a Roma, in un tempio eretto sull'isola Tiberina, era venerato un dio, Esculapio il cui culto fu importato dalla Grecia nel 293 a.C. a seguito di una epidemia di peste. I romani, pur tenendole in gran conto, non amavano praticare personalmente alcune attività e così affidavano agli schiavi, spesso greci o alessandrini, l'educazione culturale dei propri figli ed anche la loro salute. I più eminenti medici della Roma augustea provenivano per lo più dalla periferia dell'Impero. Uno di questi fu Aulo Cornelio Celso un enciclopedista vissuto



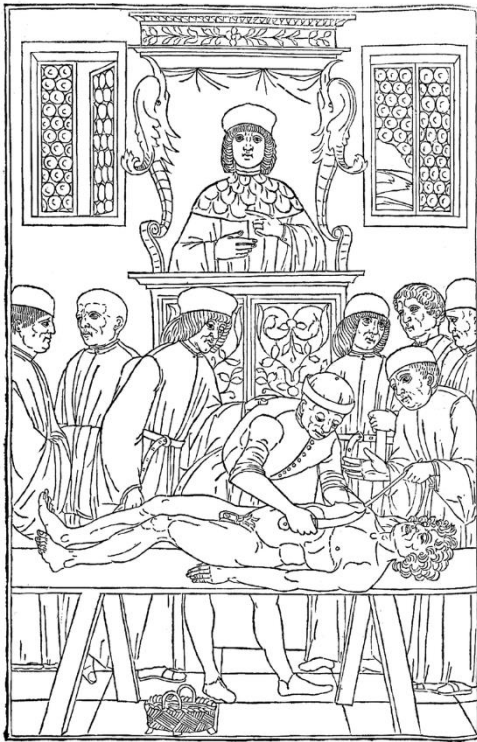
nel I secolo e originario forse della Gallia che nell'ultimo volume del suo De Medicina tratta lo stato dell'arte chirurgica ai suoi tempi fornendoci utili informazioni. Descrive perfettamente molti interventi da quello per cataratta a quello di tonsillectomia alla craniotomia, alla incisione degli ascessi, alla litotomia, alla cura delle fratture, alle manovre ostetriche più complesse. Celso dimostra una buona conoscenza dell'anatomia e anche degli oppiacei, che usa per lenire il dolore. A lui si deve la individuazione («notae vero inflammationis sunt quattuor: rubor et tumor cum calor et dolor») dei quattro sintomi dell'infiammazione: arrossamento, tumefazione, calore e dolore. Quintiliano lo definisce «mediocri vir ingenii» mettendo in discussione anche il fatto che fosse un medico ma in realtà Celso fu uno dei più autorevoli esponenti della medicina, molto apprezzato dai contemporanei e colpevolmente dimenticato dai posteri, che gli preferirono il quasi contemporaneo, Galeno.

In realtà Galeno di Pergamo (131-201 d.C.) visse un secolo dopo. In quanto medico dei gladiatori ebbe la possibilità di fare molta esperienza in campo traumatologico e chirurgico praticando tutti gli interventi usuali a quell'epoca. In ciò l'aiutava anche una buona conoscenza dell'anatomia per la consuetudine di eseguire autopsie sui cadaveri dei morti nell'arena ma soprattutto vivisezioni sul maiale (che considerava l'animale più simile all'uomo) e sulla scimmia. Contribuirono ad accrescere



la fama ed il prestigio i risultati eccellenti dei suoi interventi chirurgici, legati all'utilizzo degli oppiacei per lenire il dolore e soprattutto all'adozione di alcune elementari norme igieniche. L'igiene, momento essenziale della cura del corpo (mens sana in corpore sano) fu molto importante nel mondo romano come testimonia il gran numero di terme, di acquedotti e di fognature costruite in tutto l'Impero, ma anche dei Valetudinaria anticipazione dei moderni ospedali che furono costruiti a Roma, e sulla cui concezione si basarono le prime strutture mobili, da campo, che seguivano le legioni e nelle quali operavano i chirurghi militari.





Alto Medioevo

La deposizione nel 476 dell'ultimo imperatore romano Romolo Augusto segna la fine dell'Impero romano d'Occidente e l'inizio del Medioevo, epoca in cui la chirurgia continua un declino iniziato già dopo la morte di Teodosio nel 395.

La medicina è appannaggio quasi esclusivo dei religiosi, soprattutto di alcuni ordini monastici in particolare i benedettini. Ogni monastero è fornito di spazi destinati al ricovero e alla cura degli infermi e nella Regola di S. Benedetto un intero capitolo, il XXXVI, è dedicato alla cura dei fratelli malati. Nell'ambito della costante ricerca di una spiegazione della malattia come fenomeno e delle cause che la determinano inevitabilmente si afferma la relazione tra evento morboso e causa sovrannaturale; è una ipotesi che nella

7

storia dell'umanità periodicamente riaffiora e contro la quale aveva combattuto lo stesso Ippocrate.

La malattia è considerata una punizione divina e quindi la sua guarigione può essere ottenuta più che con le cure, che peraltro sono obiettivamente scarse ed empiriche, con le preghiere, impetrate al santo protettore: San Biagio della gola, Santa Lucia degli occhi, Sant'Agata della mammella, Sant'Antonio dalla lebbra, San Rocco dalla peste. Al più si può ricorrere a blande terapie dietetiche e fisiche, secondo la tradizione ippocratica e galenica, o all'erboristeria, arte in cui i monaci eccellono, utilizzando estratti delle piante officinali.

I monaci inizialmente svolgono insieme pratica medica e chirurgica, ma questa attività verrà scoraggiata e in alcuni casi decisamente proibita dalla Chiesa preoccupata per il fatto che il rigore della regola benedettina, che aveva caratterizzato la vita monastica dell'VIII e IX secolo, viene sempre più turbato da interessi extra spirituali e in particolare dall'esercizio dell'attività medica a fine di lucro.

Le restrizioni riguardano soltanto il Clero, anzi una sua componente, ma inevitabilmente in una società in cui il Clero costituisce la classe dominante e in cui il Monastero ancor più del Castello rappresenta il punto di riferimento della popolazione rurale, esse inevitabilmente condizionano lo sviluppo teorico e pratico della medicina.

Nell'Alto Medioevo e agli inizi del Basso Medioevo l'attività chirurgica viene quindi esercitata da figure minori. Nei monasteri comincia a essere delegata, quasi naturalmente, ai barbieri che si adoperano anche a fare qualche salasso, cavare



qualche dente, incidere un ascesso, acconciare qualche osso. Ai barbieri, ai cerusici, ai norcini e altre figure ambulanti, che percorrono il territorio raggiungendo i paesi più sperduti viene affidata di fatto la chirurgia, ridotta a poche pratiche ritenute indegne.

Sul giudizio che la chirurgia fosse riprovevole e sul suo immiserimento incideva il fatto che in quell'epoca, come era accaduto nel passato e sarebbe stato ancora per molti secoli, gli interventi chirurgici erano molto cruenti e gravati da una mortalità altissima sia per la mancanza dell'anestesia che delle più elementari norme igieniche.



Per molto tempo e da parte di molti storici si è insistito sul ruolo ostativo della Chiesa nei confronti della Chirurgia. In particolare veniva citata la frase <Ecclesia abhorret a sanguine> riferita al contesto specifico dei Concili di Tours del 1163 e di Roma del 1215 come prova dell'esplicito divieto di praticare gli interventi chirurgici.

Parte della storiografia moderna ridisegnando il rapporto tra Chiesa e Chirurgia nega ogni influenza negativa della prima sulla seconda, aprendo un ampio dibattito sull'argomento.

Per quanto riguarda la frase Ecclesia abhorret a sanguine invece è stata dimostrata la infondatezza delle fonti in quanto non solo essa non è riscontrabile in nessun documento ufficiale della Chiesa ma appare per la prima volta in un testo del 1774 di François

Quesnay, storico della Facoltà di Chirurgia di Parigi, che, citando un passo dalle "Recherches de la France" di Étienne Pasquier ("et comme l'eglise n'abhorre rien tant que le sang"), lo traduce in latino.

Basso Medioevo

L'epoca di passaggio tra alto e basso medioevo rappresenta un momento importante nella storia della chirurgia. È l'epoca in cui il confluire di culture diverse contribuisce alla nascita di scuole di pensiero alternative e complementari a quelle dominanti.

La Scuola Medica Salernitana sottrae il sapere medico all'egemonia ecclesiastica e lo riporta in ambito laico restituendo in particolare dignità alla chirurgia. Così i suoi grandi maestri tra cui Trotula de Ruggero, la prima donna autrice di un trattato di ginecologia, o Rogerio Frugardi, "Mastro Rogerio Salernitano", descriveranno e praticheranno numerosi interventi chirurgici. Sull'altra sponda culturale, nel mondo islamico, troveremo Maimonide, Avicenna autore del Canone, straordinario compendio delle teorie aristoteliche, ippocratiche e galeniche e soprattutto



Abulcasis che sarà un grandissimo chirurgo. A lui si deve la legatura dei vasi, la descrizione di interventi complessi per tumore della mammella o del testicolo, per ernia, per riduzione di fratture particolari, quali quelle dell'osso nasale, del femore, del bacino, l'utilizzo della tracheotomia, e la ideazione di strumenti chirurgici originali. È fuor di dubbio che l'occidente deve moltissimo al mondo arabo. Quest'ultimo ebbe modo di attingere liberamente, nei contatti e scontri con l'impero bizantino, alla tradizione romana, greca ed alessandrina tramandataci con i manoscritti dei più grandi medici dell'antichità, laddove in occidente quella straordinaria cultura rimase imprigionata nelle biblioteche dei grandi monasteri. Ciò li preservò dalla distruzione portata dalle orde barbariche che devastarono ripetutamente l'Italia, ma li escluse anche dalla libera circolazione e quindi dalla conoscenza più capillare. Gli arabi, per credenza religiosa e per prescrizione coranica, dovevano favorire l'igiene personale e seguire una dieta particolare e ciò li favorì nella prevenzione di alcune malattie infettive epidemiche. Inoltre, come prescritto anche dalla chiesa cristiana, dovevano astenersi nella vita di ogni giorno, dagli atti cruenti e così si spiega la sostituzione nella medicina araba del bisturi tagliente con il cauterio, un ferro arroventato che tagliava e assicurava l'emostasi contemporaneamente, ma che soprattutto favoriva la formazione del pus, bonum et laudabile.

Nel frattempo a Salerno, cittadina del sud dell'Italia dotata di un porto molto trafficato dai Crociati, vicina alla repubblica marinara di Amalfi (in entrambi i casi erano abituali i contatti con gli arabi e con il mondo ebraico e bizantino), sede di alcuni rinomati cenobi benedettini e che aveva accolto gli ultimi esponenti della Scuola parmenidea fuggiti da Elea per sottrarsi alle incursioni musulmane, vengono naturalmente a confluire esperienze e culture diverse che, favorite anche da un orientamento tollerante e laicista dei suoi governanti, portano alla nascita di una scuola, la Scuola Medica Salernitana che almeno per tre secoli sarà considerata la massima espressione della cultura medica e che varrà a Salerno il titolo di Hippocratica Civitas. Questa scuola rappresenta il primo caso di insegnamento della medicina e come tale sarà insignita del titolo di Accademia di Governo da un decreto di Federico II nel 1231 e precorrerà di qualche decennio la nascita delle grandi università: Bologna, Padova, Montpellier.

A Salerno insegneranno molti laici ma anche molti esponenti importanti del mondo ecclesiastico. Per tutti merita di essere citato un islamico convertitosi al cattolicesimo, Costantino l'Africano che avrà il merito di tradurre i grandi trattati arabi in latino, consentendone così la massima diffusione.





A Salerno, come nelle successive università di Bologna e di Padova, si formeranno i grandi maestri di anatomia e chirurgia e quest'ultima tornerà finalmente all'antico prestigio. Ricordiamo: Rogerio Frugardi a Salerno, Mondino dei Liuzzi, considerato il padre dell'anatomia, a Bologna, il suo allievo Guy de Chauliac, fondatore della chirurgia francese ed archiatra di tre papi, Ugo de' Borgognoni e suo figlio Teodorico ancora a Bologna, così come il loro allievo Henri de Mondeville, chirurgo del re di Francia.

10

Questi personaggi sono autori di opere fondamentali sulle quali si formeranno intere generazioni di chirurghi. Rispettosi della tradizione riprenderanno le vecchie tecniche ritenute tanto valide da richiedere raramente delle modifiche, ma in molti casi continueranno a subire il fascino di Galeno.

Così per quanto riguarda il trattamento delle ferite si seguiranno orientamenti diversi e mentre i due Borgognoni e Mondeville esorteranno a lavarle con aceto e a fasciarle con teli puliti in modo da evitare la infezione proscrivendo rigorosamente l'uso del ferro rovente e dei caustici, la scuola araba, quella salernitana e quella francese di Guy de Chauliac ne raccomanderanno l'utilizzo per favorire la formazione del pus. Frugardi riprenderà l'uso romano di adoperare gli oppiacei per lenire il dolore imbevendo una spugna, la spongia somnifera, con derivati dell'oppio, altri la riterranno inutile.

Una gran confusione quindi nella quale, oltretutto, a parte che negli agglomerati urbani, la chirurgia continuerà ad essere esercitata principalmente dai barbieri dai cerusici e dai norcini ambulanti.

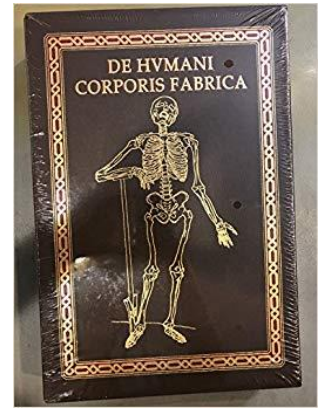
Dal Rinascimento al XIX secolo

Anche la chirurgia risente positivamente del movimento culturale rinascimentale. Leonardo da Vinci e Michelangelo studiano l'anatomia umana ed al primo si attribuiscono oltre 30 autopsie che gli creeranno non pochi problemi con le autorità ecclesiastiche. Con Galileo e Cartesio si afferma una visione meccanicistica della natura e si sviluppa la scienza sperimentale per la quale ogni evento naturale deve essere studiato in tutti i suoi aspetti e la sperimentazione deve dimostrare la connessione tra causa ed effetto. Sono presupposti essenziali allo sviluppo della medicina ma dovranno passare ancora alcuni secoli perché essa ne possa cogliere i frutti. Per la chirurgia questo periodo è invece particolarmente fecondo per lo sviluppo degli studi anatomici.



Andrea Vesalio a Padova è il primo a scendere dallo scranno per eseguire personalmente le autopsie e nel suo *De Humani Corporis Fabrica*, nel 1543, riscrive l'anatomia confutando molti assunti galenici.

Il suo lavoro viene portato avanti, sempre a Padova, dal suo allievo Gabriele Falloppia, al quale si deve la descrizione delle tube uterine poi da Girolamo Fabrici d'Acquapendente che farà costruire a proprie spese un anfiteatro anatomico ancora esistente e che sarà il maestro di William Harvey scopritore nel 1628 della circolazione sanguigna. Il francese Ambroise Paré, vissuto nel Cinquecento, cerusico divenuto poi chirurgo militare ha modo di studiare le ferite da arma da fuoco e scopre che esse guariscono meglio se trattate con un unguento emolliente, sembra consigliatogli da un norcino al suo servizio, piuttosto che con il vecchio sistema di versarvi sopra dell'olio bollente. Bandisce l'utilizzo del cauterio nelle amputazioni di arto ricorrendo alla pratica già nota ma dimenticata di legare i vasi sanguigni. Philippus Aureolus Theophrastus Bombastus von Hohenheim (1493-1541), che dopo aver studiato all'università di Ferrara, come era usanza, latinizzò il suo nome in Paracelsus, più noto come alchimista ed astrologo che come medico fa bruciare in pubblico i testi di Galeno ed Avicenna accusandoli di ignoranza.



I progressi delle conoscenze anatomiche contribuiscono al miglioramento delle tecniche operatorie ma la chirurgia continua ad essere fortemente limitata dai suoi eterni nemici: il dolore e l'infezione. Anche la medicina segna il passo. Continua ad essere studiata in corsi universitari insieme a materie come la filosofia o la dialettica. Le terapie sono essenzialmente basate sui rimedi galenici in particolare sul salasso e sul clistere, con effetti a volte tragici a volte comici.

Di salassi, che vengono praticati soprattutto dai barbieri-cerusici, si abusa anche troppo e non sono pochi i casi in cui l'eccesso ha come conseguenza una anemia mortale. Per quanto riguarda l'uso del clistere esso viene considerato una sorta di panacea che diventa col tempo anche un fatto di costume, una moda. Per prepararlo si usavano le più strane sostanze, tra cui anche il fumo di tabacco, alcune essenze profumate, il brodo di carne, e veniva praticato nei luoghi e nei momenti più disparati. Madame de Pompadour vi si sottoponeva quotidianamente ed era considerato un onore l'essere ricevuti nel suo boudoir in quei momenti. Voltaire in una lettera si compiace di aver ricevuto in dono una siringa da clistere così pratica da poterla adoperare «in ogni luogo». Luigi XIV era talmente convinto della loro utilità che oltre che assumerli personalmente aveva dato disposizione che fossero praticati anche ai suoi cani preferiti.

Il medico, *doctor phisicus* continua ad essere distinto dal chirurgo che si trova associato in corporazione con i barbieri. In Inghilterra la Barber Surgeon's Guild viene fondata nel 1540 e sarà sciolta solo agli inizi dell'Ottocento. A Parigi la



corporazione dei barbieri-chirurghi o collegio di St. Côme è più antica e sarà sciolta insieme a tutte le altre durante la Rivoluzione francese. In Italia la distinzione in alcuni casi è ancora più netta. A Firenze, a metà del Cinquecento, nell'ambito della professione sanitaria, vengono distinte una serie di categorie che prevedono al primo posto i medici fisici, quindi i chirurghi-cerusici, poi i chirurghi-norcini, che possono operare ma sotto supervisione del medico ed infine i barbieri. La difficoltà delle comunicazioni legata anche all'inesorabile decadenza del latino quale lingua dotta a scapito delle lingue nazionali insieme a situazioni ambientali diverse sotto l'aspetto politico e religioso ostacola la diffusione delle scoperte e delle idee, indispensabile al progresso.

Nell'ambito della chirurgia sono emblematiche le vicende di Miguel Servetus, William Harvey e Gaspare Tagliacozzi. Servetus (1511-1553) teologo, confessore personale di Carlo V, e medico spagnolo nel 1546 scrive *Christianismi Restitutio* in cui giunge a conclusioni innovative sulla circolazione del sangue. Forti contrasti con il clero cattolico e con Calvino che lo denuncerà per eresia lo porteranno al rogo insieme ai suoi libri ed alle sue teorie. Che saranno riprese solo un secolo dopo da Harvey (1578-1657), in una pubblicazione del 1628, *Exercitatio anatomica de motu cordis et sanguinis in animalibus*, nella quale dimostra che la circolazione del sangue parte dal cuore e non dal fegato e demolisce la teoria galenica che imperava da quasi 1500 anni. Ma anche per la scoperta di Harvey, che naturalmente fece molto scalpore, mancò quel ritorno pratico che pur era lecito attendersi.



Importanti furono i contributi del chirurgo Tagliacozzi (1546-1599), professore di anatomia nell'ateneo bolognese e considerato antesignano della chirurgia plastica. Colpito dalla condizione miseranda dei pazienti affetti da gravi mutilazioni del naso legate a traumi e ad alcune patologie, in particolare la sifilide, perfezionò notevolmente una tecnica di ricostruzione mediante l'utilizzo della pelle del braccio. Questa tecnica era conosciuta in Italia già dal 1400 e viene comunemente indicata con il nome di metodo italiano. Il "metodo Tagliacozzi" descritto nel *De curtorum chirurgia per insitionem* – Venezia, 1597 fu accolto molto favorevolmente all'inizio, ma poi venne quasi dimenticato per i due secoli successivi e fu riscoperto solo nel 1800.



Chirurgia moderna

La **chirurgia moderna** si sviluppa alla fine del XVIII secolo con la scoperta dell'anestesia e dell'antisepsi e con gli studi di Pasteur e Koch che dimostrano la eziologia infettiva di alcune malattie.

XIX secolo

È stato definito il secolo della chirurgia perché in quest'arco di tempo avvennero due scoperte, quella dell'anestesia e quella dell'antisepsi che segnarono la svolta fondamentale della sua storia. In soli cento anni, la medicina raccolse i frutti che avevano seminato il fervore scientifico del Rinascimento e dell'Illuminismo.

Il momento iniziale di questa rivoluzione si può fissare nell'anno 1761, quando Giovanni Battista Morgagni (1682-1771) pubblica *de sedibus et causis morborum per anatomen indagati*. Il medico, allievo e poi collaboratore di Antonio Maria Valsalva, con il quale perfezionò la tecnica autoptica. Chiamato in cattedra all'Università di Padova poco più che trentenne arricchì la propria esperienza compiendo scoperte rilevanti in campo anatomico.

Egli individuò la relazione tra la malattia, caratterizzata da una causa ed una sintomatologia specifica (*causis morborum*), e l'organo malato (*de sedibus*), dimostrandola attraverso l'esame autoptico (*per anatomen indagatis*). È la confutazione rigorosa della teoria umorale di Ippocrate e Galeno.

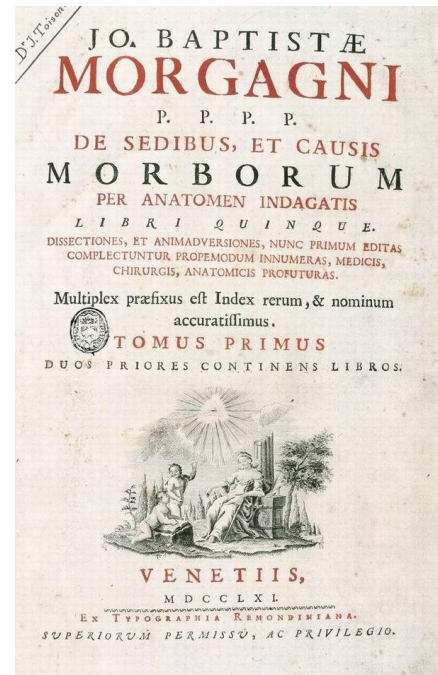
Rudolf Virchow, che quasi un secolo dopo con i suoi studi sulla patologia cellulare le darà la spallata definitiva, riconosce in Morgagni il padre dell'anatomia patologica.

Una volta dimostrato il rapporto tra organo e malattia la scienza si rivolge ora alla ricerca delle cause che la determinano: alla eziologia e con essa alle possibilità di curarla, alla terapia causale. Conoscere la causa di una malattia significa infatti avere la possibilità di aggredirla con una terapia mirata, ma anche evitarla o quanto meno prevenirla, almeno nella maggior parte dei casi.

La chirurgia trarrà grandi benefici da queste scoperte ma ancora a metà dell'Ottocento la situazione appare complessa.

Florence Nightingale

Nel 1854 Florence Nightingale, come riferisce nelle sue memorie, sbarcando a Scutari fu colpita da un odore ripugnante che diventava sempre più forte man mano che si avvicinava all'ospedale dove erano ricoverati i soldati feriti o ammalatisi durante la guerra di Crimea. La scena che si presentò ai suoi occhi fu orribile. I pazienti si dividevano in poche brande sistemate in camere buie e umide, ma la



maggior parte di essi giaceva sul pavimento ricoperto di terriccio e paglia, sommerso dal sudiciume.

Le ferite, coperte da bende imbrattate di sangue e di pus maleodorante, emanavano un odore sgradevole ma il fetore proveniva soprattutto da quelle colpite dalla cancrena. Temuta perché quasi sempre fatale nonostante il tentativo di evitarla con l'amputazione degli arti colpiti.

Erano le condizioni usuali in cui versavano gli ospedali di guerra in cui, ancora e come accadeva da sempre, i chirurghi militari cercavano di lottare contro il nemico invisibile, l'infezione. Ma anche nei grandi ospedali civili la situazione, anche se migliore, non era diversa.

John Collins Warren

Nel 1846 erano numerosi gli studenti che giungevano a Boston per fare tirocinio presso uno dei più grandi ospedali dell'occidente, il Massachusetts General Hospital. Molti di loro interessati alla chirurgia, ma anche tanti spinti solo dalla curiosità (la stessa che attirava anche estranei e cronisti, e proprio a costoro dobbiamo la descrizione accurata degli avvenimenti che ricorderemo), aspettavano con ansia le sedute operatorie del famoso John Collins Warren professore di Anatomia e Chirurgia presso quella Università.

Non trovavano affatto strano che solo a pochi metri di distanza, Warren, in redingote e a mani nude, intervenisse su pazienti svegli, atterriti, immobilizzati dai suoi nerboruti assistenti. Anzi ne apprezzavano il temperamento autoritario e la freddezza con cui operava senza anestesia quei malcapitati, insensibile al loro strazio. Erano i requisiti richiesti a chi voleva praticare la chirurgia e già Celso, ben 1500 anni prima, li aveva indicati come doti caratteriali indispensabili in quella professione.

Ignaz Philipp Semmelweis



Ignaz Philipp Semmelweis (1818-1865), professore di ostetricia e ginecologia presso la Clinica Ostetrica di Vienna Semmelweis era colpito dalle numerose puerpere che morivano dopo il parto a seguito di una malattia conosciuta come febbre puerperale e stupito per il fatto che nel suo reparto universitario la frequenza dei decessi era significativamente più alta rispetto a quella dell'attiguo reparto ospedaliero in cui operavano soprattutto ostetriche.

Una serie di circostanze fortuite, ma che Semmelweis riuscì a cogliere e a collegare tra loro, gli consentirono di intuire la verità.

Era usanza del suo reparto che i medici e gli studenti al mattino si recassero in sala settoria a eseguire l'esame autoptico sulle puerpere decedute e successivamente



salissero in corsia per visitare le partorienti. Lo facevano naturalmente senza cambiarsi di abito e senza disinfettarsi le mani. Il concetto di infezione e quindi di disinfezione era di là da venire (la relazione eziologica tra microrganismi e malattia infettiva sarà dimostrata mezzo secolo più tardi) ma Semmelweis intuì *pur ignorandone il perché* che la malattia era in qualche modo legata a questa pratica. Una semplice intuizione che lo indusse a emanare una disposizione interna, peraltro contestata, che obbligava il personale a immergere le mani in una bacinella contenente una soluzione di cloruro di calcio prima di accedere al reparto. Bastarono pochi giorni per assistere a cambiamento: la mortalità del reparto universitario calò drammaticamente attestandosi sui valori del reparto ospedaliero contiguo (ove non erano previste le sedute di pratica autoptica).

Eravamo nel 1847 ma questa intuizione suscitò prevalentemente polemiche. Lo stesso Rudolph Virchow la contesterà duramente e Semmelweis deriso e disprezzato morirà in un reparto manicomiale per agitati a seguito di infezione delle ferite procurategli dalle percosse dei suoi guardiani.

Joseph Lister

Sorte diversa avrà invece il chirurgo scozzese Joseph Lister (1827-1912). Impressionato dalla frequenza di gran lunga maggiore con la quale la cancrena, complicazione sistematicamente fatale, colpiva i pazienti ricoverati in ambiente ospedaliero rispetto a quelli esterni, intuì, anche a seguito della lettura di alcuni lavori di Louis Pasteur, che la causa andava ricercata in un *qualcosa* che si trasferiva da un malato all'altro.



Poiché Pasteur aveva dimostrato che il calore impediva la fermentazione giunse alla conclusione che occorreva trovare un sistema analogo che fosse capace di impedire la putrefazione delle ferite. In tal modo sarebbe stato impossibile che il *qualcosa* si trasferisse da una ferita all'altra. A questo scopo pensò di utilizzare un acido che era stato sintetizzato nel 1860 da due chimici francesi e che veniva impiegato nella pulizia delle fognie: l'Acido fenico. L'occasione gli fu offerta da un caso di frattura esposta di femore. Il trattamento con l'acido fenico salvò l'arto e la vita del paziente e indusse Lister a continuare le sue sperimentazioni e di pubblicarne gli ottimi risultati in *Antiseptic Principle of the Practice of Surgery*, dove per la prima volta troviamo il termine Antisepsi. Era il 1865.

Questa scoperta, come nel caso di Semmelweis, non fu recepita immediatamente, anzi fu osteggiata e derisa. Addirittura, apparve su un giornale dell'epoca una vignetta in cui si vedeva Lister che in modo caricaturale, usando un buffo apparecchio, si affannava a irrorare l'aria di acido carbolico per uccidere animaletti



invisibili. Ma Lister aveva una forte personalità ed amicizie influenti nell'ambiente scientifico e poté sostenere con forza le proprie teorie, che alla fine, anche perché suffragate da risultati oggettivi, dovettero essere accettate anche dagli scettici assicurandogli, già in vita, un enorme prestigio e una grande fama.

Quelle di Semmelweis, di Lister e di Pasteur furono delle importanti intuizioni della infezione che solo pochi anni dopo troverà il suo inquadramento concettuale definitivo con le scoperte di Robert Koch e la dimostrazione dei microrganismi, resa possibile dall'utilizzo del microscopio che pure era stato inventato due secoli prima.

Il trattamento antisettico rapidamente si estende dalle ferite ai ferri chirurgici, poi agli ambienti e alle suppellettili adoperate in sala operatoria, agli abiti e alle mani del chirurgo e contribuisce in modo determinante a limitare i danni, fino ad allora devastanti, della infezione.

Jules Pean

Ma anche la pratica dell'antisepsi non avrà vita facile. In un celebre quadro di *Henry Gervex* datato 1887 ed esposto al Museo d'Orsay a Parigi osserviamo, con stupore, il celebre Jules-Émile Péan che attorniato da studenti ed in elegante abito da passeggio fa una dimostrazione pratica dell'uso delle pinze emostatiche da lui inventate su una paziente narcotizzata ed ancora nel 1915, durante la battaglia di Gallipoli, un fotografo ha fissato in una immagine cruda la condizione della chirurgia da campo.



Dall'antisepsi si passa all'asepsi e all'utilizzo di ambienti chiusi esclusivamente dedicati all'attività chirurgica. Nascono le prime sale operatorie e finalmente i chirurghi cominciano ad indossare indumenti più consoni al loro delicato lavoro. In pochi anni si diffonde l'uso dei camice, quindi dei cappelli (con Gustave Neuber nel 1883) poi dei guanti (con William Stewart Halsted) ed infine delle mascherine (con von Mikulicz).

L'antisepsi, rappresentando una conquista determinante, da sola non sarebbe stata sufficiente alla emancipazione definitiva della chirurgia dai suoi limiti storici rappresentati dalla infezione.

Horace Wells

Un dentista di provincia Horace Wells scopre per caso che il protossido d'azoto, conosciuto come *gas esilarante* per il suo effetto euforizzante sfruttato in alcuni spettacoli per divertire il pubblico, ne ha anche un altro che è quello di bloccare la percezione del dolore. Sperimenta il gas prima su se stesso, poi sui suoi pazienti con risultati tanto positivi da indurlo a presentarli alla comunità scientifica. Si rivolge quindi a un suo vecchio allievo e collega, William Green Morton, perché lo metta in



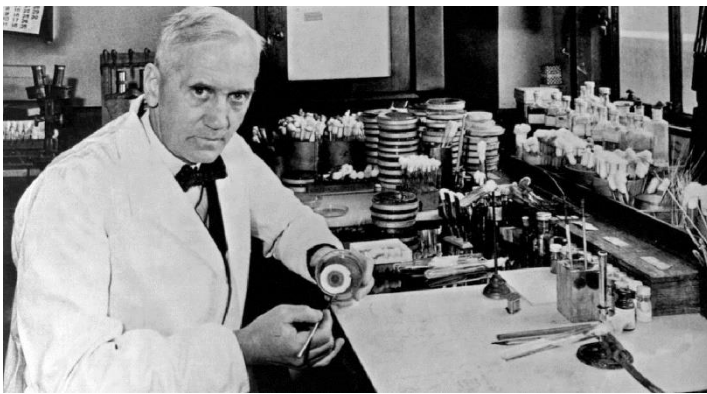
contatto con il professore Warren, al quale intende proporre una dimostrazione degli effetti del protossido d'azoto sul dolore.

Warren accetta e nel corso di una seduta operatoria permette a Wells di fare la sua dimostrazione. Ma, per varie ragioni, l'esperimento fallisce e Wells viene allontanato. Ma Morton, presente alla scena, prosegue gli esperimenti e dopo aver utilizzato lo stesso gas passa all'etere (sostanza che era stata adoperata con successo



già da un altro chirurgo Crawford Long che non aveva ritenuto di pubblicizzare la cosa) con risultati ancora migliori. Anche Morton, come Lister, ha una forte personalità e buone conoscenze per cui non gli è difficile convincere il professore Warren, comunque scettico, a eseguire di nuovo un intervento sotto anestesia. Così 16 ottobre 1846 al Massachusetts Hospital di Boston per la prima volta e con esito positivo, viene eseguita l'asportazione di un voluminoso tumore del collo al paziente Albert Abbott.

È la data che segna per la chirurgia la nascita dell'anestesia.



XX secolo

L'avvento dell'anestesia e dell'antisepsi fanno sì che in pochi anni il chirurgo possa avventurarsi in interventi sempre più complessi e lunghi. Alcuni distretti del corpo rimangono comunque ancora una sorta di sacrario inviolabile. L'apertura della cavità addominale,

toracica e cranica, è rischiosa per la possibilità che si instaurino infezioni non facilmente domabili (sarà la scoperta della penicillina dovuta a sir Alexander Fleming a fornire al chirurgo l'arma efficace per combatterle).

Tuttavia, l'applicazione di una asepsi rigorosa consente un accesso relativamente tranquillo anche agli organi interni. Al periodo tra la fine dell'Ottocento e i primi del Novecento è legata l'elaborazione di molte tecniche che riguardano interventi sul polmone, sullo stomaco, sull'intestino, tanto valide da essere utilizzate ancora oggi. Theodor Billroth mette a punto interventi complessi di chirurgia gastrica, Theodor Kocher tratta la chirurgia tiroidea, William Halsted propone la mastectomia radicale allargata alle stazioni linfatiche per la cura del cancro della mammella, Edoardo Bassini propone una cura chirurgica radicale dell'ernia, patologia frequente e che, per il grado di invalidità che comporta, aveva costituito uno degli interventi della disperazione nel senso che i pazienti erano stati costretti a mettersi nelle mani dei cerusici e dei norcini e che ora ritornava alla chirurgia.



FARMACI E MOLECOLE

(ASA Bayer – Penicillina Fleming – Cortisone E. Calvin)

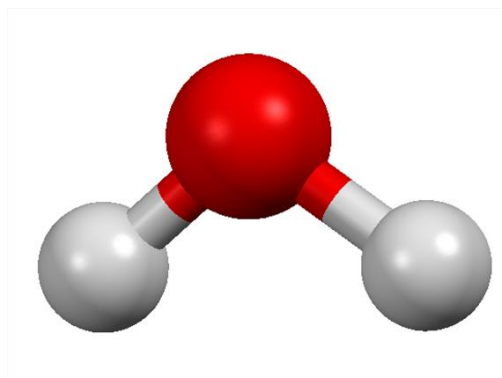
In farmacologia, un **farmaco** è un **prodotto, realizzato con molecole, imprescindibilmente conformi alle EUGMP** [The rules governing medicinal products in the European Union], classificate quali API (active pharmaceutical ingredient), esogene, organiche o inorganiche, naturali o sintetiche, capaci di indurre modificazioni funzionali in un organismo

vivente, positivamente o negativamente, attraverso un'azione fisica, chimica o fisico-chimica. **La parola farmaco** deriva dal greco pharmakon, che **vuol dire "rimedio, medicina", ma anche "veleno"**. È un termine dal significato più ampio di medicamento, che indica i prodotti usati a scopo terapeutico per curare le varie patologie mediche. Il Farmacista e il Farmacologo (lo specialista in Farmacologia) sono le figure professionali competenti per l'impiego degli API (active pharmaceutical ingredient) conformi alle EUGMP nella realizzazione dei farmaci.



18

In chimica, la **molecola** (dal latino scientifico molecula, derivato a sua volta da moles, che significa "mole", cioè "piccola quantità") **è un'entità elettricamente neutra composta da due o più atomi, dello stesso elemento o di elementi diversi, uniti fra loro da un legame chimico covalente.**



Nella definizione del compendium of Chemical Terminology della IUPAC gli atomi formano una buca di potenziale coulombiano sufficientemente profonda da consentire la presenza di almeno uno stato vibrazionale. Viene spesso definita come **la più piccola parte in cui può essere suddivisa una sostanza conservandone la composizione e le proprietà chimiche che la caratterizzano.**

In chimica organica e biochimica, il termine molecola identifica talvolta anche ioni poliatomici, mentre nella teoria cinetica dei gas è spesso utilizzato per ogni particella gassosa, indipendentemente dalla sua composizione: con tale definizione anche i singoli atomi nella famiglia dei gas nobili possono essere considerati molecole.

Una molecola può essere composta da più atomi di un solo elemento chimico o da atomi di elementi diversi. Famiglie di molecole costituite dagli stessi atomi disposti nello spazio in maniera diversa sono dette isomeri, e la disposizione influisce sulle proprietà fisiche della sostanza.



Cenni storici



La storia del farmaco è lunga quanto la civiltà. Nel passato la preparazione di un farmaco era soggetta a precisi rituali che ne consentivano la trasmissione nel tempo. Ad esempio la teriaca di Andromaco, una panacea composta da duecento elementi, è giunta alle soglie della nostra

19

epoca, infatti si trovano ordinanze sindacali che ne regolano la vendita nelle principali città fino al 1916. La storia recente del farmaco in Italia è legata alla nascita delle prime industrie farmaceutiche, dovute all'iniziativa di farmacisti, come Francesco Angelini, Archimede Menarini, Carlo Erba, Franco Dompè, Giacomo Chiesi e Giovanni Battista Schiapparelli, che realizzarono i primi stabilimenti dopo aver avuto successo con le loro specialità preparate in laboratorio. Fra le due guerre si impone la chemioterapia, negli anni trenta il sulfamidico, nel decennio successivo l'antibiotico.

Descrizione

Un farmaco può essere utilizzato o somministrato allo scopo di ripristinare, correggere, modificare funzioni fisiologiche, esercitando un'azione farmacologica, immunologica o metabolica, oppure per stabilire una diagnosi medica. Un farmaco può anche essere utilizzato per sospendere o far cessare funzioni fisiologiche.



Affinché possa essere commercializzato (Italia compresa), un farmaco deve possedere tre caratteristiche: qualità, sicurezza ed efficacia. A queste si possono aggiungere limitazioni imposte da diversi stati in cui viene commercializzato o non commercializzato un farmaco. Ogni farmaco terapeutico tipicamente presenta uno o più principi attivi, una destinazione d'uso, una modalità d'uso, una posologia, controindicazioni ed effetti collaterali, tipicamente descritti all'interno del cosiddetto foglietto illustrativo. In generale vale il principio di sommo buon senso secondo il quale ogni farmaco è prescritto dal medico curante al paziente in virtù dei suoi effetti curativi che superino gli effetti collaterali (benefici maggiori degli svantaggi) con modalità e tempi di assunzione che possono variare da soggetto a soggetto in virtù della sua personale risposta al farmaco, dunque in stretta collaborazione tra medico e paziente.



Poiché l'assunzione di farmaci senza la necessaria competenza può portare svariati effetti collaterali fino al decesso, è istituito uno speciale regime di vendita che varia da nazione a nazione. I farmaci possono essere suddivisi in tre categorie: OTC (over the counter, i cosiddetti farmaci da banco), SOP (senza obbligo di prescrizione, prevalentemente ad appannaggio del farmacista) e farmaci dispensabili solo dietro presentazione di ricetta medica. Questi ultimi, che per alcune caratteristiche o per la modalità d'impiego potrebbero comportare dei seri rischi se usati in modo inappropriato, possono essere dispensati solo da un farmacista abilitato in farmacia e presentando la relativa prescrizione scritta redatta esclusivamente da un medico abilitato. Certe particolari classi di farmaci, come gli stupefacenti e i loro derivati, sono soggette a restrizioni ancora maggiori (ricetta ministeriale a ricalco, RMR), mentre alcune classi di farmaci possono essere prescritte solo da determinati medici specialisti (ricetta limitativa).

In generale, i farmaci vanno conservati al buio in luogo fresco e asciutto, fuori dalla portata dei bambini. Si conservano di solito per un periodo di tempo che va da 2 a 5 anni. Lo smaltimento dei farmaci deve essere effettuato in contenitori presenti nelle farmacie, perché le sostanze presenti in essi, se trattate negli impianti di smaltimento tradizionali insieme con gli altri rifiuti, possono dare origine a tossicità. Sperimentazione, commercializzazione e modalità di impiego dei farmaci sono soggetti alla autorizzazione della Agenzia italiana del farmaco, Food and Drug Administration negli USA, Medicine and Healthcare products Regulatory Agency nel Regno Unito.

Aspetto e composizione

Il componente principale di un medicinale è il suo principio attivo, cioè la sostanza che è la principale responsabile del suo effetto terapeutico. Al/i principio/i attivo/i vengono aggiunte una serie di eccipienti, ottenendo una determinata formulazione che ne permette la somministrazione ai pazienti nel modo più sicuro e idoneo (per esempio compresse, pastiglie, sciroppo, granulati, supposte, pomate, liquido per iniezioni ecc.): alcuni principi attivi sono presenti sul mercato in decine di formulazioni diverse, adatte a pazienti di ogni età e in ogni condizione.

Numerosi medicinali o forme farmaceutiche, contengono anche eccipienti particolari in grado di modificare alcune caratteristiche del principio attivo, come il tempo d'azione (effetto retard o prolungato), il sito d'azione o la solubilità apparente e quindi l'efficacia, la conservatività, ecc.



Farmaci generici o equivalenti

Si tratta di farmaci il cui brevetto è scaduto e che pertanto sono producibili anche da case



farmaceutiche diverse da quella che ha depositato il brevetto, tenendone l'esclusiva di produzione per un periodo che dovrebbe servire a ripagare i costi di ricerca e sviluppo sostenuti.

Tale prodotto per via della concorrenza, dei costi di ricerca non sostenuti dai nuovi produttori e di pubblicità che possono non essere necessari se il prodotto gode di un ampio mercato, consentono una riduzione del prezzo al cliente finale che si assesta fino a una media del 30%. Vigge il vincolo di legge che il generico di un medicinale di marca oltre ad avere lo stesso principio attivo deve essere bioequivalente: ovvero possedere le stesse capacità curative, deve liberare le stesse quantità di farmaco nel tempo e deve raggiungere le stesse concentrazioni ematiche rispetto al farmaco di marca con uno scarto che non può essere superiore al $\pm 20\%$. Meno nette sono le specifiche sulla percentuale e la tipologia di eccipienti usati.

Negli Stati Uniti (ed in molte nazioni europee), esiste una precisa regolamentazione sulla denominazione dei farmaci generici (nome del principio attivo - nome dell'azienda che lo commercializza; es.: 'Nimesulide - Merck Generics Italia') che ne consente un immediato riconoscimento, dal momento che i farmaci 'originali' utilizzano invece nomi di fantasia, come 'Aulin' - Marchio Registrato di Roche. In Italia, invece, l'appartenenza o meno di un farmaco alla categoria dei farmaci generici è più difficile da cogliere, dal momento che la procedura di registrazione non comporta necessariamente il cambiamento del nome.

In base al decreto Storace del giugno 2005, ogni farmacia deve esporre l'elenco dei generici corrispondenti ai farmaci di fascia A e C e informare il cliente se esiste un generico a prezzo minore. Inoltre il decreto ha introdotto uno sconto praticabile in farmacia massimo del 20% sui farmaci OTC (farmaco da banco), precisando che lo sconto sia uguale per tutti i prodotti e per tutti i clienti, lasciando al farmacista la scelta della percentuale di sconto da applicare.

Anche per i farmaci di fascia C, completamente a carico del cittadino, come già accadeva prima del decreto per quelli di fascia A, il farmacista può sostituire il farmaco con un generico equivalente se il medico non ha scritto sulla ricetta "farmaco non sostituibile".

L'espressione «farmaco equivalente» per definire questi medicinali è stata introdotta con la legge n. 149 del 26 luglio 2005 («Conversione in legge con modificazioni del decreto legge n. 87/05 recante disposizioni urgenti per il prezzo dei farmaci non rimborsabili dal SSN»). La legge, all'articolo 1, dispone che le aziende farmaceutiche appongano la nuova dicitura, considerata più precisa, nelle confezioni dei medicinali in commercio: il termine «generico» è dunque destinato in breve tempo ad essere sostituito. Infatti, l'uso del termine «generico» si è rivelata infelice poiché suggerisce l'idea di un farmaco non specifico, ad azione "generica", cosa che non corrisponde alla realtà; si è pensato quindi di coniare «equivalente», un'espressione più appropriata perché rimanda all'idea di un farmaco esattamente



equivalente dal punto di vista qualitativo e quantitativo all'analogo farmaco brevettato.

I farmaci generici di importazione (ad esempio da India e Cina) sono sottoposti ai controlli sanitari previsti dalle normative dei Paesi di origine, non agli stessi controlli dei farmaci italiani.

Farmaci personalizzati

Nel terzo millennio le cure personalizzate, quindi rivolte a un numero ristretto di persone o al singolo individuo sono aumentate. In alcuni casi, come nel 2005 con il farmaco DiBill studiato per gli afroamericani, si è sollevata l'accusa di razzismo. A seguire i foglietti illustrativi di alcuni farmaci sono stati modificati in base alle osservazioni cliniche della farmacovigilanza. Un esempio è l'episodio accaduto nel 12 dicembre 2007 dove l'FDA ha modificato il foglietto illustrativo della carbamazepina, un antiepilettico, segnalando un maggiore rischio di ipersensibilità cutanea al farmaco nella popolazione cinese e indiana.

22

Fasce farmacologiche

In Italia si hanno le seguenti fasce farmacologiche:

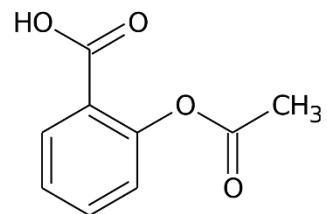
- Farmaco di fascia "a"
- Farmaco di fascia "c"
- Farmaco di fascia "h"
- Farmaci da banco.

Farmaco da automedicazione

- Farmaco da banco
- Farmaco senza obbligo di prescrizione medica
- Farmaco e tutela della proprietà intellettuale

ASA, Bayer

L'**acido acetilsalicilico** o **ASA** (IUPAC: acido 2-(acetilossi) benzoico), comunemente **noto con il nome di aspirina** (italianizzato da Aspirin, il suo primo nome commerciale tedesco di larga diffusione) **è un farmaco antinfiammatorio non-steroidale** (FANS) **della famiglia dei salicilati**. Il suo numero CAS è 50-78-2.

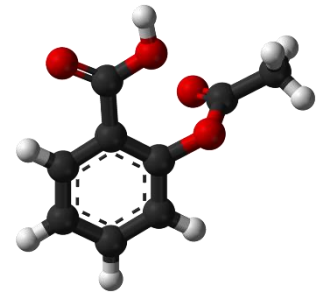


Puro, a temperatura ambiente si presenta come un solido dai cristalli incolori. Il composto è assai scarsamente solubile in acqua (3 g/L ovvero 0,3% circa), ma molto solubile in etanolo. Proprio per ovviare alla scarsa solubilità in acqua l'industria



farmaceutica ha sintetizzato alcuni sali maggiormente idrosolubili, tra cui l'acetilsalicilato di lisina, la cui solubilità raggiunge e supera il 40%.

Il composto trova impiego solo, o associato ad altri principi e a moderatori degli effetti collaterali come analgesico per dolori lievi, come antipiretico (per ridurre la febbre) e come antinfiammatorio. È classificato come farmaco antiaggregante; per il suo effetto fluidificante sul sangue, è utilizzato a piccole dosi e a lungo termine contro gli attacchi cardiaci sia in via preventiva, sia come terapia antiaggregante a seguito di evento ischemico non emorragico di non particolare gravità.



23

Il nome "Aspirin" è stato inizialmente un marchio commerciale coniato dalla Bayer, in riferimento alla produzione per via sintetica e non più legata alla Spirea (Spirea ulmaria), ma in diverse lingue si è volgarizzato diventando il termine generico per indicare l'acido acetilsalicilico, indipendentemente dalla perdita legale della capacità distintiva necessaria alla sua validità come marchio di commercio. In Italia il marchio è legalmente in vigore, e acido acetilsalicilico e acetilsalicilati, puri o in combinazione con eccipienti, sinergici e/o moderatori degli effetti collaterali si trovano sotto diversi nomi commerciali come analgesici antipiretici e antiaggreganti (secondo il prontuario farmaceutico nazionale, con i nomi di Ascriptin, CardioAspirin, Aspegic, Aspidol, Flectadol, e diversi altri tra i parafarmaci non censiti dal prontuario).

In passato questi farmaci hanno trovato largo impiego nel combattere i sintomi dell'influenza; oggi si tende a ricorrere al paracetamolo in quanto non presenta gastrotossicità, oppure ad altri FANS, come per esempio l'ibuprofene, che in alcuni casi hanno effetti epato-tossici più pronunciati.

Un basso dosaggio di acetilsalicilati a lungo termine blocca irreversibilmente la formazione del trombossano A2 nelle piastrine, con un conseguente effetto inibitore sull'aggregazione delle piastrine, che si traduce in una fluidificazione del sangue. Questa proprietà la rende utile per ridurre l'incidenza degli infarti. Farmaci prodotti a questo scopo sono solitamente confezionati in compresse da 100 mg di principio attivo, e forti dosi sono spesso prescritte immediatamente dopo attacchi cardiaci acuti.

Una ricerca della Oxford University su 25.000 pazienti ha mostrato nel 2010 che una bassa dose di acido acetilsalicilico - 75 mg - assunta quotidianamente per un periodo tra i quattro e gli otto anni riduce sostanzialmente il tasso di morte di almeno un quinto per comuni forme di tumore indipendentemente dal sesso. Scendendo nel dettaglio la riduzione è del 40% per il cancro all'intestino, del 30% per quello ai polmoni, 10% per la prostata e 60% per il cancro all'esofago, mentre le riduzioni nel cancro al pancreas, stomaco, cervello, seno e ovaie sono state difficili da



quantificare a causa dell'insufficienza dei dati, sebbene si stiano effettuando ulteriori studi al riguardo.

Gli effetti collaterali più indesiderati - specialmente ad alti dosaggi per assunzione a stomaco vuoto - riguardano il tratto gastro-intestinale, dove si possono avere ulcere ed emorragie. Il meccanismo di azione coinvolge la riduzione della sintesi di sostanze che proteggono la mucosa gastrica. Per ridurre questi effetti spesso vengono aggiunti composti di natura basica, o a effetto tampone, nonché associati farmaci a effetto gastro protettivo o/e inibitori della pompa idrogenionica cellulare, o simili inibitori della secrezione cloridrica. Un altro effetto collaterale sgradito, dovuto proprio alle proprietà antiaggreganti, è l'aumento della perdita di sangue nelle donne durante le mestruazioni e il rischio di emorragia critica perioperatoria.

La scoperta e la sintesi

La scoperta dell'acido acetilsalicilico, composto scarsamente presente in natura ma principalmente di sintesi, è dovuta al chimico francese Charles Frédéric Gerhardt. La sintesi industriale è invece tuttora fonte di controversie, e vi è una polemica irrisolta tra Felix Hoffmann e Arthur Eichengrün sulla paternità della procedura di sintesi della molecola registrata commercialmente dalla Bayer. Charles Frédéric Gerhardt aveva in ogni caso, già nel 1853, sintetizzato tale composto, e ne aveva registrato in Francia il brevetto. La reazione prevedeva l'impiego di salicilato di sodio, di origine vegetale, e cloruro di acetile, sintetico; nel 1859, Von Gilm sintetizzò l'acido acetilsalicilico con acido salicilico e cloruro di acetile, e nel 1869 vennero variamente ripetute entrambe le sintesi dimostrando l'identità del prodotto di reazione.

L'acido acetilsalicilico può essere prodotto anche mediante sintesi di Kolbe: il fenolo viene deprotonato trattando con base forte, poi viene sottoposto a carbossilazione e acidificando forma l'acido salicilico, il quale reagisce con anidride acetica formando così l'acido acetilsalicilico. L'interesse per questa classe di molecole ha però origini molto più remote.

Erodoto nelle Storie narrava che esisteva un popolo stranamente più resistente di altri alle comuni malattie; tale popolo usava mangiare le foglie di salice. Ippocrate, considerato il padre della medicina, descrisse nel V secolo a.C. una polvere amara estratta dalla corteccia del salice che era utile per alleviare il dolore e abbassare la febbre. Un rimedio simile è citato anche dai sumeri, dagli antichi egizi e dagli assiri. Anche i nativi americani lo conoscevano e lo usavano per curare mal di testa, febbre, dolori muscolari, reumatismi e brividi.



Nell'era moderna è stato il reverendo Edward Stone, nel 1757, a scoprire gli effetti benefici della corteccia di salice, da lui assaggiata, oltre al suo sapore amaro. Sei anni dopo, scrisse una famosa lettera alla Royal Society, nella quale giustificava in modo razionale l'utilizzo della sostanza contro le febbri.

La sostanza attiva dell'estratto di corteccia del salice bianco (*Salix alba*), chiamato salicina, fu isolato in cristalli nel 1828 da Johann A. Buchner e in seguito da Henri Leroux, un farmacista francese, e da Raffaele Piria, un chimico calabrese emigrato a Parigi, che diede al composto il nome attuale (acide salicylique). La salicina è abbastanza acida quando viene sciolta in acqua (una sua soluzione satura ha pH 2,4), per questo venne ribattezzata acido salicilico. Il composto fu isolato anche dai fiori di olmaria (*Spiraea ulmaria*) da alcuni ricercatori tedeschi, come Karl Jakob Löwig nel 1839.

Nel 1860 Hermann Kolbe e i suoi studenti dell'Università di Marburgo riuscirono a sintetizzare l'acido salicilico, immettendolo poi sul mercato (nel 1874) a un prezzo dieci volte inferiore all'acido estratto dalla salicina, e già nel 1876 un gruppo di scienziati tedeschi, tra i quali Franz Stricker e Ludwig Riess, pubblicarono su "The Lancet" gli esiti delle loro terapie basate sulla somministrazione di sei grammi di salicilati al giorno.

Secondo la storia maggiormente nota, nel 1897 Felix Hoffmann, dopo l'idea del suo superiore Arthur Eichengrün, chimici impiegati presso la Friedrich Bayer & Co. esterificò il gruppo fenolico (-OH) dell'acido salicilico con un gruppo acetile utilizzando anidride acetica, e formando l'acido acetil-salicilico, nonché acido acetico come sottoprodotto. Tale composto presentava gli stessi effetti terapeutici dell'acido salicilico, ma con minori effetti collaterali. Soltanto alla fine del XX secolo si conobbero le controversie sulla paternità della molecola (il primato in ambito tedesco di Eichengrün e la precedente sintesi di Gerhardt in Francia). Nacquero così, in ogni caso, il primo farmaco sintetico - una molecola nuova, non una copia di una molecola già esistente in natura - e la moderna industria farmaceutica.

Il meccanismo di azione dell'aspirina fu conosciuto in dettaglio solamente nel 1970.

Il nome Aspirin

Il nome "aspirin", a indicare la propria produzione industriale di acido acetilsalicilico, fu brevettato dalla Bayer il 6 marzo 1899, componendo il prefisso "a-" (per il gruppo acetile) con "-spir-" (dal fiore *Spirea ulmaria*, da cui si ricava l'acido spireico, ovvero l'acido salicilico) e col suffisso "-in" (generalmente usato per i farmaci all'epoca).

La Bayer perse tuttavia il diritto a usare il proprio marchio in molte nazioni dopo che gli Alleati

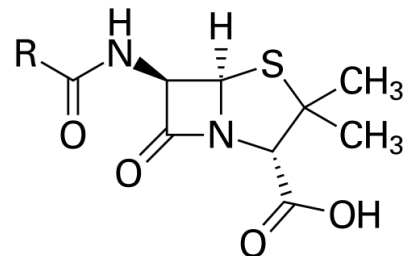


occuparono e rivendettero le sue proprietà dopo la Prima guerra mondiale. Il diritto a usare il marchio "Aspirin" negli Stati Uniti fu acquistato nel 1918 dalla Sterling Drug Inc. Già nel 1917, prima ancora che il brevetto scadesse, la Bayer non riuscì a impedire che il nome e la formula del farmaco fossero impiegati da altri. Sul mercato apparvero quindi "Aspirine" prodotte da numerose diverse case farmaceutiche finché nel 1921 una sentenza della corte federale degli Stati Uniti fece di "aspirin" un nome generico non più soggetto a brevetto. L'aspirina, così come l'eroina, non fu quindi un marchio registrato.

In altre nazioni, tra cui l'Italia e il Canada, il nome "Aspirina" è invece ancora un marchio registrato.

Penicillina, Fleming

Le **penicilline** sono antibiotici beta-lattamici isolati da prodotti del metabolismo di alcune specie di **Penicillium**, in particolare il *Penicillium notatum* oggi noto come *Penicillium chrysogenum*.



Descrizione

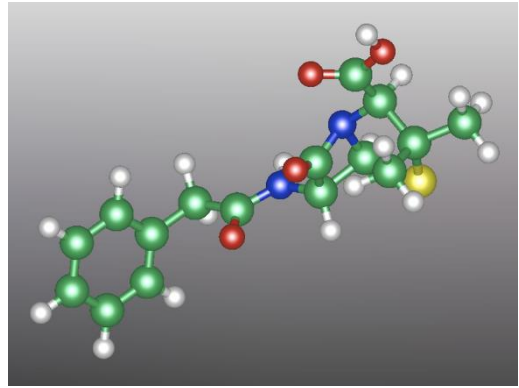
Le penicilline sono attive contro la maggior parte dei batteri Gram positivi come gli stafilococchi e gli streptococchi, contro le spirochete (*Treponema pallidum* e *Leptospira*), contro gonococchi e meningococchi. Nonostante le penicilline siano antibiotici battericidi, a causa dell'intenso uso che se ne è fatto e alla produzione di particolari enzimi (penicillinasi o β -lattamasi) da parte dei batteri, spesso si incorre in fenomeni di resistenza batterica. Le penicilline naturali sono inattive nei confronti del batterio della tubercolosi e dei batteri Gram negativi. Le penicilline semi-sintetiche, prodotte da colture biologiche di *Penicillium*, hanno in comune un sistema beta-lattamico-diazolico e hanno un ampio spettro di azione, anche contro alcuni batteri gram negativi.

Le penicilline sono disponibili sotto diverse preparazioni farmaceutiche: preparazioni somministrabili per via orale (sotto forma di capsule, compresse, sciroppi, polvere solubile, gocce), per via parenterale (sospensioni sterili liofilizzate in flaconi da ricostituire e somministrare poi per via sottocutanea, intramuscolare, endovenosa), ma anche supposte e ovuli, ecc., preparazioni somministrabili per via topica, come creme, pomate, unguenti, colliri, pomate oftalmiche.

Nel gennaio del 1895, l'ufficiale medico Vincenzo Tiberio pubblicò un lavoro sulla rivista "Annali d'Igiene sperimentale", con il titolo "Sugli estratti di alcune muffe", dove illustrava gli effetti chemiotattici e battericidi di alcune muffe.



Alexander Fleming, nel 1928, stava lavorando su alcuni ceppi di batteri, coltivati in una capsula di coltura. Assentatosi per alcuni giorni per una breve vacanza, al suo ritorno, notò che in una capsula c'era un alone chiaro inusuale: in quella zona i batteri non erano cresciuti. Al centro dell'area più chiara, c'era una muffa che aveva contaminato le colture. Fleming pensò che la muffa fosse la causa della morte dei batteri.



27

Le prime sperimentazioni della penicillina sull'uomo non ebbero grandi risultati; bisognava renderla più efficace. Con lo scoppio della Seconda guerra mondiale cresceva infatti la richiesta di un antibiotico per le truppe e i civili colpiti dalle infezioni. Si pensò di far arrivare campioni di muffe *Penicillium*, partendo dal presupposto che alcune producevano penicillina e altre meno, per trovare quella capace di produrre la maggior quantità di antibiotico. La muffa migliore fu scoperta da Mary Hunt su un melone comprato in un supermercato. Tale muffa, battezzata "muffa-Mary", aumentò di oltre dieci volte le capacità produttive e lanciò definitivamente la produzione su larga scala della penicillina.

La penicillina è un estratto del fungo *Penicillium chrysogenum* (precedentemente noto come *Penicillium notatum*). Sono estratti beta-lattamici che contengono cioè un anello beta-lattamico (deriva dalla condensazione di una funzione carbossilica con l'ammina sul C β). La base è l'acido 6-amino penicillanico. L'anello beta-lattamico è condensato con un anello tiazolidinico (è a 5 termini con S e N) e prende nome di nucleo penam.

I gruppi funzionali principali sono:

- carbossile in posizione 3
- 2 metili in posizione 2
- gruppo amminico in posizione 6 acilato con acidi di tipo diverso, responsabili delle diverse caratteristiche delle penicilline.

Ci sono tre C asimmetrici:

- C3 che ha configurazione assoluta S e lega il carbossile
- C5 e C6 che hanno configurazione assoluta R, hanno ognuno un H in cis tra loro.

Il radicale R è responsabile della sensibilità all'idrolisi da parte delle β -lattamasi, del legame con le proteine carriers, e al legame con le proteine batteriche PBPs che trasportano la penicillina all'interno della cellula.

C'è un'analogia strutturale con il dipeptide D-Ala-D-Ala (anche per la lunghezza del legame) che è il substrato della transpeptidasi. L'anello β -lattamico è molto tensionato e quindi molto reattivo; quello a cinque termini è leggermente ripiegato



(più reattivo): il nucleofilo O(-) serinico della transpeptidasi attacca il C carbonilico del β -lattamico per l'analogia e la reattività; si forma l'estere serinico che non è più idrolizzabile perché c'è grande ingombro sterico. È quasi una inibizione irreversibile che porta alla morte batterica.

A causa della presenza del legame ammidico, queste molecole vengono facilmente idrolizzate sia da acidi anche deboli sia da basi; è importante quindi controllare l'ambiente di conservazione per evitare perdita di attività.

Storia

La scoperta della penicillina viene attribuita allo scozzese Alexander Fleming nel 1929, che per essa vinse il premio Nobel per la medicina nel 1945.

Fleming nel 1928 osservò che in una piastra di coltura contaminata da una muffa la crescita batterica era inibita; così nacque la



penicillina G capostipite di tutta la famiglia, usata ora solo come profarmaco per sintetizzare le nuove penicilline. La penicillina G era attiva solo su Gram positivi e per effettuare iniezioni endovenose doveva essere salificata (penicillina G sodica o potassica) ma ciò la rendeva estremamente caustica e dolorosa. Risulta doveroso ricordare che il medico molisano Vincenzo Tiberio già nel 1895 pubblicò all'Università di Napoli uno studio sugli effetti di questa muffa che egli notò in un pozzo vicino alla sua casa di Arzano.

Data l'elevata idrosolubilità della molecola si distribuiva male nell'organismo e occorreva una somministrazione ogni 4 ore. Si pensò a una forma più oleosa per iniezioni, così venne esterificata prima con la procaina e in seguito con la benzatina (degli anestetici locali) che permettevano di aumentare gli intervalli di somministrazione fino a 48 ore, poiché necessitavano di esterasi dei tessuti per staccarsi dalla penicillina. Infine venne modificata direttamente la molecola portando alla scoperta della penicillina V o fenossimetilpenicillina somministrabile anche per via orale ma ancora inefficace su Gram negativi e inibita dalle penicillasi.

È solo dal 1941, comunque, che la penicillina viene utilizzata contro infezioni batteriche. Nel 1943 l'industria americana, spinta dalla necessità di curare i feriti nel corso della Seconda guerra mondiale, ne cominciò la produzione a livello industriale, rivoluzionando il mondo della medicina e creando una nuova era per la moderna farmacoterapia.

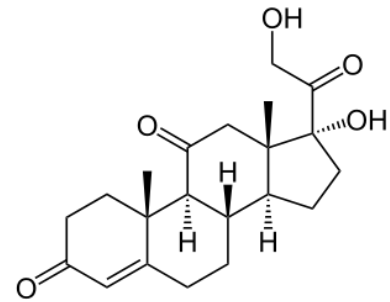


Cortisone, E. Calvin

Il **cortisone** è un ormone usato come farmaco.

Chimicamente è un corticosteroide di formula $C_{21}H_{28}O_5$ strettamente correlato al corticosterone.

Corticosteroidi e adrenalina sono ormoni rilasciati nel sangue dalle ghiandole surrenali in situazioni di stress. Essi elevano la pressione arteriosa e preparano l'organismo alla reazione di lotta o fuga.

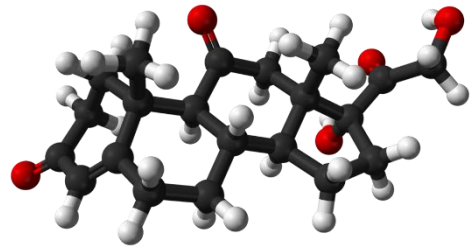


Il cortisone è il precursore inerte della molecola del cortisolo. Esso viene attivato per riduzione dell'11-cheto gruppo mediante un enzima chiamato 11- β -steroidideidrogenasi. La forma attiva del cortisone è il cortisolo, detto anche idrocortisone. In chimica farmaceutica il cortisone è usato nel trattamento di diversi disturbi, somministrato per via orale, endovenosa e cutanea. Uno degli effetti del cortisone sull'organismo, potenzialmente dannoso per certi aspetti, è di deprimere il sistema immunitario.

Il cortisone fu scoperto per primo dal chimico statunitense Edward Calvin Kendall al quale venne attribuito nel 1950 il Premio Nobel per la medicina e la fisiologia - insieme a Philip S. Hench e Tadeusz Reichstein - per la scoperta degli ormoni della corteccia surrenale, delle loro strutture e funzioni.

Storia

Durante la seconda guerra mondiale, i piloti tedeschi della Luftwaffe e i kamikaze in Giappone facevano uso di un prodotto, derivante dagli estratti delle ghiandole surrenali di origine bovina dall'Argentina. Edward Calvin Kendall, ricercatore



della Mayo Clinic di Rochester (Stati Uniti), si interessò agli effetti di questi estratti e condusse ricerche sulla componente corticale delle ghiandole surrenali.

Isolò così da questi tessuti otto composti cristallini, assegnando a ciascuno una lettera dell'alfabeto. Il composto isolato come quinto in ordine di tempo, chiamato per questo "E", possedeva un elevato potere antinfiammatorio. Dopo complessi processi produttivi, Lewis H. Sarett nel 1944 arrivò alla sintesi del composto E, chiamandolo cortisone.

Nel 1949 fa il giro del mondo la notizia di un "artritico in bicicletta". In seguito infatti a una intuizione, Philip S. Hench, ex medico militare, usò il cortisone in un paziente affetto da artrite reumatoide, consentendogli di ritrovare la mobilità perduta.

A metà ottocento Thomas Addison, un medico inglese, aveva descritto dei particolari casi di persone colpite da una strana malattia mortale. Eseguendo delle



autopsie, scoprì che tutti questi pazienti avevano le surrenali semidistrutte. A quei tempi pochi conoscevano o avevano sentito parlare delle ghiandole surrenali.

Nel 1716 la Bordeaux Academy of Sciences aveva bandito un concorso, con tanto di premio finale, il titolo “Qual è l'importanza delle surrenali?”, ma nessun concorrente aveva presentato qualcosa di serio e meritevole. Delle surrenali si sapeva soltanto che erano ghiandole senza condotto, cioè quelle che riversano il loro prodotto direttamente nel sangue, oggi chiamate “ghiandole endocrine”. Ebbe così inizio una ricerca affannosa dei principi attivi prodotti dalle ghiandole.

Si vide che nelle surrenali erano distinguibili due parti, la midollare e la corticale, che la prima produceva un ormone detto adrenalina, ma che fosse la corticale ad essere di vitale importanza per l'organismo.

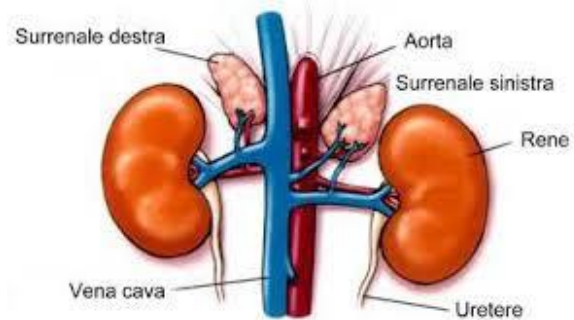
Molti laboratori stavano facendo ricerche per trovare il principio attivo della corticale, da più parti erano arrivate notizie circa la produzione di un estratto rilevatosi utile in pazienti colpiti dalla malattia di Addison.

Alla fine degli anni trenta si arrivò alla conclusione che la corticale liberava sia ormoni regolatori dell'equilibrio salino, o minerale, dunque chiamata mineralcorticoidi, sia ormoni che controllavano il metabolismo degli zuccheri, o glucidi, detti per questo glucocorticoidi. La corticale produceva una miscela di composti diversi, che studiarono Edward Kendall (USA) e Tadeus Reichstein (Basilea). Scoprirono che queste sostanze erano degli steroidi che chiamarono composto A, B, C, ecc. Kendall scoprì che i composti A, B, E e F restituivano agli animali privi di surrenali la possibilità di resistere a particolari situazioni di stress.

Durante la Seconda guerra mondiale i servizi segreti statunitensi scoprirono che alcune delle sostanze studiate da Kendall, in particolare il composto E, veniva somministrato agli aviatori della Luftwaffe, e li faceva sentire a proprio agio anche oltre i 13.000 metri di altezza. Questo fece in modo che ci fosse una brusca accelerata delle indagini, era necessario che il composto E fosse disponibile anche per gli aviatori statunitensi.

All'inizio del 1941, al termine di un convegno, Kendall e Hench (un altro medico che analizzava le sostanze, cercando di aiutare i pazienti che soffrivano di artrite reumatoide), presero il formale impegno di provare il composto E nei pazienti con artrite reumatoide non appena la sostanza fosse stata disponibile.

Nel 1944, Lewis Sarett, un chimico della casa farmaceutica Merck, era riuscito a sintetizzare in laboratorio il composto E, a partire da un'altra molecola, l'acido deossicolico, ricavato dalla bile dei bovini macellati. Così Hench chiese alla casa farmaceutica di sperimentare la nuova sostanza in una ventinovenne affetta da una grave forma di artrite reumatoide. La risposta fu affermativa, e così il 28 settembre 1948 fu fatta la



prima storica iniezione del farmaco. La risposta fu immediata, dopo appena tre giorni la signora era già migliorata e continuò a migliorare ulteriormente nei giorni successivi. La sostanza fu poi sperimentata anche a pazienti affetti dalla malattia di Addison e gli effetti furono ottimi. Le notizie girarono per tutto il mondo, ma ci fu una confusione, molti pensarono che il composto E e la vitamina E fossero la stessa cosa, così per evitare ogni equivoco, Kendall e Hench decisero di chiamare la sostanza **cortisone**. Mentre il cortisone liberava da infiammazione le doloranti articolazioni dei malati, la scoperta del cortisone fu paragonata a quella della penicillina. Il cortisone fu poi prodotto in diversi modi, da patate dolci messicane a ormoni femminili, ecc. Nel 1950, Kendall, Hench e Reichstein vinsero il premio Nobel per la fisiologia e la medicina.

Avvertenze

Osteoporosi: la somministrazione di corticosteroidi, in particolare a dosaggi elevati e/o per tempi prolungati, può indurre perdita di massa ossea con un aumento del rischio di frattura. Valutare, sulla base del dosaggio e della durata del trattamento, la necessità di un monitoraggio periodico della densità ossea, tramite esame radiografico della colonna vertebrale. Alcuni autori raccomandano nei pazienti in terapia corticosteroidica superiore a 3 mesi, per la prevenzione dell'osteoporosi, oltre alla supplementazione di calcio, vitamina D, dieta proteica e regolare esercizio fisico, l'uso di bifosfonati o di analoghi dell'ormone paratiroideo nei pazienti con rischio elevato di frattura ossea.

Effetti e usi

Uno degli effetti potenzialmente dannosi del cortisone è però quello di sopprimere il sistema immunitario (una possibile spiegazione della correlazione tra stress e malattie), ma appunto per questo motivo è usato per sopprimere le risposte autoimmuni in persone sottoposte a trapianti di organi, al fine di prevenirne il rigetto. Il cortisone è un farmaco oggi usato in una numerosa varietà di trattamenti, e può essere somministrato per via orale, intravenosa o cutanea.

Effetti collaterali

Il cortisone e i corticosteroidi possono avere vari effetti collaterali e, anche se usati topicamente o per inalazione, possono incrementare il rischio di diabete e osteoporosi. Altri effetti collaterali comuni sono immunosoppressione, infezioni, disfunzioni sessuali, ipertensione, leucopenia, depressione, malattie cardiocircolatorie.

Ha importanti effetti catabolici con accumulo di adipe e perdita di massa magra, contrastati con la prescrizione medica di DHEA (Il 5-deidroepiandrosterone (DHEA-5) è un ormone steroideo naturale endogeno a 19 atomi di carbonio. Esso è il principale ormone steroideo prodotto dalla secrezione delle ghiandole surrenali, viene anche prodotto nelle gonadi e nel cervello. Il DHEA è lo steroide circolante più abbondante degli esseri umani).











Corso di Medicina 2018

A cura di
Dott. Giuliano Vella

