

# Piccola storia della terapia antireumatica - V. Gli analgesici

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

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 pharmacological treatment of pain has very ancient origins, when plant-derived products were used, including mandrake extracts and opium, a dried latex obtained from *Papaver somniferum*. In the XVI and XVII centuries opium came into the preparation of two compounds widely used for pain relief: laudanum and Dover's powder. The analgesic properties of extracts of willow bark were then recognized and later, in the second half of the XIX century, experimental studies on chemically synthesized analgesics were planned, thus promoting the marketing of some derivatives of para-amino-phenol and pyrazole, the predecessors of paracetamol and metamizol. In the XX century, nonsteroidal anti-inflammatory drugs were synthesized, such as phenylbutazone, which was initially considered primarily a pain medication. The introduction on the market of centrally acting analgesics, such as tramadol, sometimes used in the treatment of rheumatic pain, is quite recent.

Reumatismo, 2011; 63 (1): 55-60

La cessazione del dolore è una delle prime cose che il malato richiede al medico ed uno dei primi doveri di quest'ultimo ("divinum opus est sedare dolorem"). Nel linguaggio popolare, almeno in Toscana, ma probabilmente da molte altre parti, le malattie reumatiche sono identificate come "i dolori" per antonomasia. Per questo motivo i farmaci destinati ad attenuare il dolore, cioè gli analgesici - il termine "analgesia" (ossia "senza dolore": da "αλγος", dolore, preceduto dall'alfa privativo) è stato utilizzato per la prima volta da Democrito, filosofo greco del V sec a.C. (1) - hanno un posto di rilievo nella terapia delle malattie reumatiche, anche se il vero compito del reumatologo non sarebbe quello di eliminare il dolore in quanto tale, ma semmai di rimuoverne le cause. Naturalmente il dolore non si combatte solo con i farmaci, ma i farmaci sono sempre stati una componente essenziale nella terapia del dolore (2).

I primi farmaci del dolore sono stati, come era ovvio, d'origine vegetale. I popoli primitivi - e l'etnologia può portarne numero-

si esempi - hanno identificato molte piante che sono in grado di lenire il dolore e le hanno usate e le usano sia per applicazione esterna che per ingestione.

Gli Etruschi ed i Romani, ad esempio, impiegavano localmente degli impacchi di malva, un'usanza che persiste ancora nelle campagne. Le radici della mandragora venivano utilizzate soprattutto per combattere la sterilità - un effetto ricordato anche nella Bibbia e reso celebre da una commedia di Niccolò Machiavelli - ma tra le virtù magiche di questa pianta vi era anche il suo potere analgesico (3).

Il più "classico" tra gli analgesici d'origine vegetale è però l'**oppio**, estratto dalle capsule ancora immature di una varietà di papavero, il *Papaver somniferum* (Fig. 1). Recenti ricerche di archeo-botanica hanno dimostrato che questa specie di papavero era coltivata in Europa nel tardo neolitico, cioè in epoca preistorica (4), anche se questo non significa - o quanto meno rende del tutto ipotetico - che se ne conoscessero o se ne utilizzassero le proprietà. Queste pro-

Indirizzo per la corrispondenza:  
Dott. Piero Marson  
Via delle Melette, 8/1  
35138 Padova  
E-mail: piero.marson@sanita.padova.it



Figura 1 - *Papaver somniferum*.

prietà, comunque, erano già note ai Sumeri nel terzo millennio a.C., e sono citate in testi di medicina assiri ed egiziani (papiri di Ebers) e in epoca più tarda da Teofrasto (IV secolo a.C.) e da Dioscoride (I secolo d.C.) (5). Sembra quindi che il papavero tragga la sua origine dalla “mezzaluna fertile” e non, come si sarebbe tentati a credere, dall’India e dalla Cina, dove la coltivazione, importata dai commercianti arabi, sarebbe iniziata solo nel VII secolo d.C. (6).

Soprattutto in quei paesi, comunque, l’oppio assunse ben presto il carattere di una droga, per la sensazione di ottundimento e di benessere indotta dal suo uso, in particolare mediante inalazione (fumatori di oppio), tanto che nel 1729 l’imperatore cinese Yung-Cheng ne proibì sia l’uso che l’importazione, gestita soprattutto dalla *British East India Company*. Alla metà del XIX secolo il suo commercio illegale in Cina assunse tali dimensioni, da dare origine a due interventi armati (le cosiddette “guerre dell’oppio”) da parte dell’Inghilterra e di altre nazioni europee (7).

Nel mondo occidentale, invece, l’oppio è

stato prevalentemente usato, a parte le ovvie eccezioni, per attenuare le sensazioni dolorose. Thomas Sydenham scrisse che “tra i rimedi che l’Onnipotente ha donato all’uomo per il sollievo delle sue sofferenze nessuno è tanto universale ed efficace quanto l’oppio” (8). Meritano di essere ricordate due storiche preparazioni a base di oppio. La prima, il **laudano**, era una tintura alcoolica di oppio, miscelata ad altre piante, in particolare zafferano (“tintura d’oppio crocato”).

Esso pare essere stato introdotto nel XVI secolo da Paracelso (9), cui deve anche il nome, che deriverebbe, secondo Joseph Du Chesne (Quercetanus) - autore nel 1619 di una farmacopea - dal latino *laudare*, a testimonianza del carattere pregevole del rimedio, oppure, secondo altri, da *labdanum* o *ladanum*, un’oleoresina ottenuta da piante del genere *Cistus* (1).

La seconda, la **polvere di Dover**, dal nome del capitano Thomas Dover, un allievo di Thomas Sydenham, consisteva in una miscela a base di oppio, salnitro, liquerizia e ipecacuana, la cui aggiunta serviva, provocando il vomito, a prevenirne l’abuso (10). Sempre nel XVI secolo, il medico e naturalista portoghese (in realtà nativo del Mozambico ed attivo soprattutto in Spagna) Cristovão Acosta fu il primo a documentare che l’oppio determinava “dipendenza” (11) e nel XVII secolo il medico inglese Thomas Willis<sup>1</sup> fu il primo a dimostrare che l’oppio non agisce alla periferia, ma a livello del sistema nervoso centrale (12).

Agli inizi del XIX secolo i progressi della chimica consentirono di isolare dall’oppio i suoi principi attivi, in particolare la **morfina**, isolata nel 1805 dal farmacista tedesco Friedrich Wilhelm Sertürner<sup>2</sup> (13) (Fig. 2), inizialmente denominata acido meconico, ma che nel 1817 (14) ricevette il suo nome attuale (in realtà, venne usato il termine *morfium*), che deriva da quello

<sup>1</sup>Willis fu un importante studioso del sistema nervoso centrale: il suo eponimo è rimasto ad un poligono (poligono di Willis) formato dalle arterie della base dell’encefalo.

<sup>2</sup>L’identificazione della morfina da parte di Sertürner (1783-1841) è il primo esempio d’isolamento di un alcaloide vegetale.



**Figura 2** - Friedrich Wilhelm Serturner (1783-1841).

di Morfeo, il dio dei sogni della mitologia greca (15).

Nel frattempo, però, la scoperta delle proprietà antipiretiche ed analgesiche della **corteccia di salice** (16) e dei suoi derivati (salicina, acido salicilico, fino all'aspirina) limitò progressivamente l'impiego dell'oppio e dei suoi derivati, almeno per quanto riguarda le malattie reumatiche, anche



**Figura 3** - Josef von Mering (1849-1908).

perché - ma inizialmente non lo si sapeva - i salicilici hanno un'attività antiflogistica, che l'oppio e la morfina non possiedono.

Fu soprattutto la sintesi dell'aspirina, nel 1899 (17), a dare una svolta decisiva alla terapia del dolore reumatico (18). C'è un episodio emblematico di questa svolta: nei laboratori della Bayer, Felix Hoffmann, pochi mesi dopo la sintesi dell'aspirina, aveva realizzato anche quella dell'eroina, un derivato acetilato della morfina ed inizialmente Heinrich Dreiser, che era il superiore di Hoffmann, piuttosto scettico sulle prospettive dell'aspirina, sembrava preferirle l'eroina, in quanto la riteneva addirittura utile per evitare l'assuefazione alla morfina, che in quel tempo cominciava a rappresentare un problema abbastanza serio (19). Poi, ovviamente, venne presa la strada giusta!

Nella seconda metà del XIX secolo erano stati sintetizzati, intanto, altri farmaci **analgesici di sintesi**, che appartengono a due serie principali: quella dei derivati del para-amino-fenolo (anilide) e quella dei derivati del pirazolo.

La storia dei **derivati del para-amino-fenolo** (20, 21) inizia nel 1886, quando Arnold Cahn e Paul Hepp (22), allievi di Adolf Kussmaul all'Università di Strasburgo, scoprirono, sembra casualmente - la sostanza sarebbe stata scambiata per errore con un'altra che stavano studiando<sup>3</sup> - le proprietà antipiretiche e analgesiche dell'acetanilide (antifebrina), sintetizzata nel 1853 da Charles Frederick Gerhardt, che fu però presto abbandonata perché causava metemoglobinemia (23). Si passò allora alla meno tossica acetofenetidina o fenacetina, sintetizzata da Oscar Hinsberg

<sup>3</sup>La scoperta ha davvero dell'incredibile! Cahn e Hepp, infatti, stavano sperimentando se il naftalene fosse efficace come antielmintico. Siccome essi non ottenevano alcun risultato, decisero di provare lo stesso prodotto su un paziente affetto da diverse malattie, fra cui di vermi intestinali. Il composto somministrato a questo paziente risultò estremamente efficace come antipiretico, ma in realtà non si trattava del naftalene. I due medici, infatti, si accorsero che il composto utilizzato non aveva il caratteristico odore di naftalina. Per di più, il flacone da cui essi avevano preso quella sostanza aveva l'etichetta rovinata ed illeggibile. Per scoprire di quale prodotto si trattasse, si rivolsero ad un chimico, cugino di Hepp: fu questi, quindi, ad identificare l'acetanilide.



**Figura 4** - Ludwig Knorr (1859-1921).

e Alfred Kast (24) nel 1887 e introdotta nell'uso clinico da Franz Mahner nel 1888 (25), che ha avuto un impiego larghissimo per vari decenni, anche se fu poi documentato che poteva determinare danni renali anche gravi (nefropatia da analgesici) (26). Nel 1949 venne infine accertato che nell'organismo l'acetanilide e la fenacetina si trasformano entrambe in una sostanza, nota sia come acetaminofene che come paracetamolo (27), che di conseguenza le ha abbastanza rapidamente soppiantate ed è ancor oggi uno degli analgesici più utilizzati. Curiosamente, l'acetaminofene era stato già sperimentato da Josef von Mering (Fig. 3), che gli aveva poi preferito la fenacetina, ritenendola meno tossica (28).

L'altra serie di analgesici di sintesi, quella dei **derivati del pirazolo**, ha avuto inizio, nel 1883 con la sintesi dell'antipirina da parte di Ludwig Knorr<sup>4</sup> (29) (Fig. 4), seguita subito dopo, nel 1885, da quella dell'amidopirina o aminopirina o amino-

<sup>4</sup>Anche in questo caso, come in quello dell'acetanilide, la scoperta sarebbe stata casuale, in quanto Knorr avrebbe preso le mosse da un'errata interpretazione della formula di struttura della chinina (30).

fenazione (31), molto più nota con il nome commerciale di piramidone. Questo farmaco ha avuto un larghissimo e duraturo successo in Europa, mentre in America fu poi visto con sospetto perché, a partire dal 1922 (32), cominciò ad essere segnalata la comparsa relativamente frequente di agranulocitosi. Per questo motivo il farmaco fu tolto dal commercio, dapprima negli Stati Uniti e, con un certo ritardo, anche in Europa. Viene invece ancora largamente utilizzato un altro derivato pirazolico, il dipirone o metamizolo (Novalgina®), introdotto nel 1922 (33). Nel 1946 fu sintetizzato un ulteriore derivato pirazolico: il fenilbutazone, che inizialmente fu considerato un farmaco prevalentemente analgesico e come tale commercializzato in associazione all'amidopirina (Irgapirina®), per favorirne la solubilità.

Fu poi accertato che questa associazione aveva anche una significativa attività antiflogistica e che questa attività era dovuta fondamentalmente al fenilbutazone, che nel 1949 fu introdotto in terapia da solo (Butazolidina®) con questa specifica qualifica (34). Il fenilbutazone, a prescindere dall'aspirina, si può considerare il primo di quelli che oggi sono noti come farmaci antiflogistici non steroidei (FANS).

Da questo momento la storia degli analgesici si sovrappone in larga misura con quella dei FANS (35). Praticamente tutti i FANS hanno anche un'attività analgesica, che è dovuta anzitutto alla riduzione del dolore in quanto sintomo d'inflammatione, ma anche ad un effetto centrale.

Alcuni FANS, o comunque composti chimicamente correlati con i FANS, hanno dimostrato di avere un'azione prevalentemente analgesica e sono utilizzati, spesso per semplici motivi commerciali, soprattutto per questa loro attività: è sufficiente ricordare i derivati antranilici (acido flufenamico, mefenamato, glafenina), il diflunisal, il ketorolac e la stessa nimesulide. I FANS, ovviamente, hanno sostituito in larga misura gli analgesici nelle loro indicazioni reumatologiche, anche se questi ultimi sono ancora utilizzati nei reumatismi non infiammatori, come l'osteoartrite, ad integrazione dei FANS o quando se ne vuole

le evitare l'impiego, come nella fase degli accertamenti diagnostici.

Per completare la storia degli analgesici, anche se questo interessa solo marginalmente la terapia delle malattie reumatiche, occorre accennare ad alcuni **analgesici ad azione centrale** - per intenderci, sulla scia degli oppioidi - resisi disponibili negli ultimi decenni. Va comunque premesso che, nel corso della seconda metà del XX secolo, le conoscenze sui meccanismi d'azione degli oppioidi hanno compiuto progressi veramente importanti.

Nel 1973, infatti, è stato dimostrato che nel sistema nervoso centrale esistono dei recettori specifici per gli oppioidi (36,37) e nel 1971 l'équipe di Davis J. Mayer (38) ha eseguito le prime ricerche sulla possibile esistenza di sostanze endogene oppioido-simili, capaci di legarsi a questi recettori.

Queste sostanze furono quindi identificate nel 1975 da un gruppo di ricercatori di Aberdeen in Scozia, fra i quali spiccano i nomi di John Hughes e Hans Walter Kosterlitz (39), in alcuni polipeptidi ai quali venne data la qualifica di "encefaline".

A queste, nel 1976, due diversi gruppi di ricercatori (40, 41) aggiunsero altri polipeptidi, denominati "endorfine". Tali acquisizioni hanno portato, negli ultimi decenni, alla messa a punto di un numero crescente di agonisti e antagonisti di questi recettori: tra i primi, che hanno evidentemente attività analgesica centrale, è sufficiente ricordare, perché sono stati occasionalmente impiegati in reumatologia (42-44), il destropropossifene, la pentazocina (che, peraltro, al pari degli oppioidi tradizionali si è dimostrata capace di indurre sia dipendenza che sindrome da astinenza).

#### RIASSUNTO

*Il trattamento farmacologico del dolore ha origini antichissime, quando erano utilizzati prodotti di origine vegetale come la mandragora e soprattutto l'oppio, derivato dal Papaver somniferum. Nei secoli XVI e XVII l'oppio entrò nella preparazione di due composti diffusamente impiegati nella terapia del dolore, il laudano e la polvere di Dover. Successivamente furono scoperte le proprietà analgesiche degli estratti della corteccia di salice e quindi, nella seconda metà del XIX secolo, fu iniziata la sperimentazione e vi fu poi l'immissione in commercio degli analgesici di sintesi chimica, derivati dal para-amino-fenolo e dal pirazolo, ovvero i predecessori del paracetamolo e del metamizolo. Nel XX secolo furono sintetizzati i primi anti-infiammatori non steroidei, come il fenilbutazone, che inizialmente fu considerato prevalentemente un farmaco analgesico. Del tutto recente è invece l'introduzione degli analgesici ad azione centrale, come ad esempio il tramadolo, talora utilizzato nella terapia del dolore in reumatologia.*

**Parole chiave:** Storia della reumatologia, analgesici, oppio, laudano, polvere di Dover, paracetamolo, metamizolo.  
**Key words:** History of rheumatology, analgesics, opium, laudanum, Dover's powder, paracetamol, metamizol.

#### ■ BIBLIOGRAFIA

- Marcovecchio E. Dizionario etimologico storico dei termini medici. Firenze, Festina Lente, 1992:53 (analgesia), 498 (laudano).
- Haas H. History of antipyretic analgesic therapy. Am J Med 1983; 75(5A):1-3.
- Peduto VA. La radice di mandragora nel "Dioscoride Viennese". Minerva Anestesiol 2001; 67:751-66.
- Merricles RS. Opium again in antiquity. Antiquity 1979; 11: 167-71.
- Seefeldler M. Oppio. Storia di una droga dagli Egizi a oggi. Milano, Garzanti, 1990.
- Corneo E. Il dolore nei secoli tra curiosità e storia. Milano, Documenti Scientifici Recordati, 1986.
- Inglis B. The Opium war. London, Hodder and Stoughton, 1976.
- Giua M, Giua-Lollini C. Dizionario di Chimica generale e industriale. Torino, UTET, 1948, vol 2: 612. Citato anche in Jaffe JH, Martin WR. Opioid analgesics and antagonists. In: Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics (Gilman AG, Goodman LS, Gilman A, eds), New York, McMillan Publ, 1980: 494.
- Sigerist HE. Laudanum in the works of Paracelsus. Bull Hist Med 1941; 9: 530-44.
- Duke M. Thomas Dover - physician, pirate

- and powder, as seen through the looking glass of 20th-century physicians. *Conn Med* 1985; 49: 179-82.
11. Acosta C. Trattato di Christoforo Acosta africano medico e chirurgo della istoria, natura et virtù delle droghe medicinali e altri semplici rarissimi, che vengono portati dalle Indie orientali in Europa. Venezia, F. Ziletti, 1585.
  12. Willis T. Opera omnia. Coloniae Allobrogum, S. de Tournes, 1676.
  13. Sertürner FW. Darstellung der reinen Mohnsäure (Opiumsäure); nebst einer chemischen Untersuchung des Opiums. *J Pharm (Leipzig)* 1805; 14:47. Anche in Trommsdorff's *Journal der Pharmazie für Ärzte, Apotheker und Chemisten* 1805; 13:229, citato da: Schmidt R. Friedrich Wilhelm Sertürner and the discovery of morphine. *Pharm Hist* 1985; 27: 61-74.
  14. Sertürner FW. Über das Morphinum, eine neue salzfähige Grundlage, und die Mekonsäure, als Hauptbestandtheile des Opium. *Gilbert's Ann Phys* 1817; 25: 56-89.
  15. Hamilton GR, Baskett TF. In the arms of Morpheus: the development of morphine for post-operative pain relief. *Can J Anesth* 2000; 47: 367-74.
  16. Stone E. An account of the success of the bark of the willow in the cure of agues. *Philos Trans Soc Med London* 1763; 57: 195-200.
  17. Wohlgemuth J. Über Aspirin (Acetylsalicylsäure). *Ther Mschr* 1899; 12: 276-9.
  18. Pasero G, Marson P. Piccola storia della terapia antireumatica - II. L'aspirina. *Reumatismo* 2010; 62:146-54.
  19. De Caro I. Storia dell'aspirina. Milano, Bayer, s.d.
  20. Hanks GW. Nonprescription analgesics. II. Paracetamol. *Clin Ther* 1983; 5(Suppl B): 23.
  21. Hanks GW. Nonprescription analgesics. III. Phenacetin. *Clin Ther* 1983; 5(Suppl B): 37.
  22. Cahn A, Hepp A. Über Antifebrin, ein neues Fiebermittel. *Zentralbl Klin Med* 1886; 7:561-4.
  23. Giua M, Giua-Lollini C. Dizionario di Chimica generale e industriale. Torino, UTET, 1948, vol 1: 8.
  24. Hinsberg O, Kast A. Über die Wirkung der Acetophenetidins. *Zentralbl Klin Med Berlin* 1887; 25: 145-8.
  25. Mahnert F. Über Phenacetin, vom klinischen und physiologischen Standpunkte. *Dtsch Med Wschr* 1888; 14: 1027-30.
  26. Spühler O, Zollinger HU. Die chronische interstitielle Nephritis. *Helv Med Acta* 1950; 17: 564-7.
  27. Brodie BB, Axelrod J. The fate of acetophenetidin (phenacetin) in man and methods for the estimation of acetophenetidin and its metabolites in biological material. *J Pharmacol Exp Ther* 1949; 97: 58-67.
  28. von Mering J. Beiträge zur Kenntniss der Antipyretica. *Ther Mschr* 1893; 7: 577-87.
  29. Knorr J. Einwirkung von Acetessigesteiger auf Phenylhydrazine. *Berichte Dtsch Chem Ges* 1883; 16:2597-9.
  30. Lembeck F. Successful errors and other odd ways to new discoveries. *Med Hist* 1967; 11: 157-64.
  31. Filehne W. Über das Pyramidon, ein Antipyridinderivat. *Berl Klin Wschr* 1896; 33: 1061-3.
  32. Schultz W. Über eigenartige Halserkrankungen. *Dtsch Med Wschr* 1922; 48: 1495-9.
  33. Fendrich Z. Metamizol – a new effective analgesic with a long history. *Cas Lek Cesk* 2000; 139: 440-4.
  34. Wilhelmi G. Über die pharmakologischen Eigenschaften von Irgapyrin, einem neuen Präparat ans der Pyrazolreihe. *Schweiz Med Wschr* 1949; 79: 577-82.
  35. Pasero G, Marson P. Piccola storia della terapia antireumatica - III. I farmaci antiflogistici non steroidei. *Reumatismo* 2010; 62: 225-32.
  36. Simon EJ, Hiller JM, Edelman I. Stereospecific binding of the potent analgesic (3H) Etorphine to rat-brain homogenate. *Proc Natl Acad Sci (USA)* 1973; 70: 1947-9.
  37. Pert CB, Snyder SH. Opiate receptor: demonstration in nervous tissue. *Science* 1973; 179: 1011-4.
  38. Mayer DJ, Wolfle TL, Akil H, Carder D, Liebeskind JC. Analgesia from electrical stimulation in the brainstem of the rat. *Science* 1971; 174: 1351-4.
  39. Hughes J, Smith TW, Kosterlitz HW, Fothergill LA, Morgan BA, Morris HR. Identification of two related pentapeptides from the brain with potent opiate agonist activity. *Nature* 1975; 258:577-80.
  40. Cox BM, Goldstein A, Hi CH. Opioid activity of a peptide, beta-lipotropin-(61-91), derived from beta-lipotropin. *Proc Natl Acad Sci (USA)* 1976; 73: 1821-3.
  41. Guillemin R, Ling N, Burgus R. Endorphines, peptides, d'origine hypothalamique et neurohypophysaire à activité morphinomimétique. Isolement et structure moléculaire de l'alpha-endorphine. *C.R. Acad Sci Hebd Séances Acad Sci D (Paris)* 1976; 282: 783-5.
  42. Nuki G, Downie WW, Dick WC, Whaley K, Spooner JB, Darby-Dowman MA, Buchanan WW. Clinical trial of pentazocine in rheumatoid arthritis. Observations on the value of potent analgesics and placebos. *Ann Rheum Dis* 1973; 32: 436-43.
  43. Hardin JG Jr, Kirk KA. Comparative effectiveness of five analgesics for the pain of rheumatoid synovitis. *J Rheumatol* 1979; 6: 405-12.
  44. Katz WA. Pharmacology and clinical experience with tramadol in osteoarthritis. *Drugs* 1996; 52(Suppl 3): 39-47.