

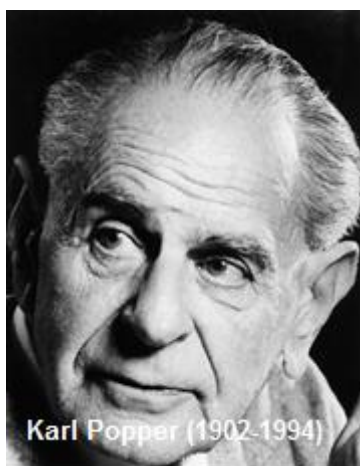
## 1. Premessa

Nonostante l'enorme bagaglio di conoscenze che abbiamo oggi sulle funzioni del corpo umano, qualcosa ci deve essere sfuggito. Lo dimostra il fatto che, spesso, le attuali terapie sono in grado di ridurre i sintomi, ritardare il decorso della patologia, ma non di eliminarne le cause, molte delle quali risultano, del resto, ancora sconosciute. Questo è quello che emerge dagli studi clinici, soprattutto quelli retrospettivi, in quanto quelli sponsorizzati mostrano una realtà diversa,<sup>(1)</sup> dove il farmaco è molto efficace, con scarsi effetti collaterali e le stesse patologie sono riportate facilmente curabili e non tali peggiorare di molto la qualità della vita.

Anche il fatto che l'efficacia di molti farmaci sia stata scoperta casualmente, o si siano mostrati efficaci su patologie diverse da quelle per le quali erano studiati, dimostra come stiamo procedendo al buio e come, molto spesso, non siano ancora noti i reali meccanismi patogenetici delle malattie.

Eppure osanniamo come farmaco del futuro, farmaci di cui non conosciamo minimamente il loro meccanismo d'azione, quindi il perché della loro efficacia. Questo significa non aver compreso i meccanismi eziopatogenetici delle malattie, molte delle quali liquidiamo definendole di eziologia sconosciuta o criptogenetiche. In realtà questi farmaci, pur nonostante la loro utilità, sono un fallimento: dimostrano la nostra ignoranza sui meccanismi di base delle malattie.

Secondo Karl Popper (1902-1994) una teoria è scientifica solo se è falsificabile e bisogna essere disposti a metterla in discussione anche se un solo dato la smentisce. Famosa la sua metafora di Einstein e l'ameba:



*«Nella scienza, come nella vita» – spiega Popper – «vige il metodo dell'apprendimento per prove ed errori, cioè l'apprendimento dagli errori. L'ameba ed Einstein procedono allo stesso modo, per tentativi ed errori; la sola differenza rilevabile nella logica che guida le loro azioni è che i loro atteggiamenti sono diversi. Einstein, diversamente dall'ameba, cerca consapevolmente di fare di tutto, ogni volta che gli capita di trovare una nuova soluzione, per coglierla in fallo. Assume un atteggiamento*

*consapevolmente critico nei confronti delle proprie idee, cosicché – mentre l'ameba morirà a causa dei suoi errori – Einstein sopravvivrà proprio grazie ai suoi errori».*

Oggi poniamo su un piedistallo di credibilità la medicina convenzionale, in quanto basata sulle evidenze, ma non teniamo conto degli articoli scientifici di aspra critica di come

siano condotti gli studi clinici controllati, omettendo i risultati negativi, favorendo il nuovo farmaco. Un modo di procedere non scientifico che indebolisce la credibilità delle evidenze su cui poggia la medicina convenzionale.

Secondo Avicenna, che nel 1025 scrisse le prime regole su come condurre uno studio clinico, l'efficacia di un farmaco deve essere, se non su tutti i casi, in molti, altrimenti la sua efficacia può essere accidentale.

Oggi qual è l'efficacia dei farmaci? Nel 2008, Kirsh, <sup>(2)</sup> mediante una meta-analisi (mettendo insieme centinaia di studi, anche quelli non pubblicati) valuta per i farmaci antidepressivi SSRI una efficacia del 50% verso placebo. Quindi la stessa probabilità di successo terapeutico tra il farmaco e il placebo. Questo dato ha sollevato molte polemiche, ma i dati precedenti, che erano ben accettati, mostravano una efficacia di questi farmaci nel 60% dei casi. Dati, a mio avviso, molto distanti dal concetto di efficacia espresso da Avicenna.



Passato invece quasi inosservato il lavoro di Pinna et al., che nel 2009 riportano che i farmaci antidepressivi SSRI, assunti oralmente, non arrivano al cervello in quantità tale da inibire la ricaptazione della serotonina <sup>(3)</sup>. Dato sicuramente noto da oltre 40 anni, in quanto la determinazione della distribuzione tissutale è obbligatoria nella fase di registrazione del farmaco, ma tenuto nascosto in quanto contrastante con l'immagine del farmaco "cerebrale".

Nascondere i risultati? Sono molti gli articoli in letteratura di critica nei confronti della "moda" di omettere risultati negativi e di "pilotare" gli studi clinici controllati. Marcia Angell arriva a dimettersi da capo editore del New England Journal of Medicine scrivendo un libro di accusa sul modo scorretto con cui vengono effettuati gli studi clinici sponsorizzati per mettere in risalto il nuovo farmaco.<sup>(4)</sup> Le stesse accuse le muove Emilio Perucca, attuale presidente della Lega internazionale contro l'epilessia (ILAE),<sup>(5)</sup> in modo meno polemico, ma più dettagliato e preciso, per quanto riguarda gli studi controllati sponsorizzati dei nuovi farmaci anticonvulsivi.

Ancora oggi, come negli anni '60, il problema della farmacoresistenza nell'epilessia non è stato risolto, nonostante l'elevato numero di farmaci oggi a disposizione: ancora oggi, un terzo dei pazienti epilettici continua a manifestare crisi nonostante una adeguata terapia. Nel 2002, Losher e Leppik (past president dell'ILAE) scrivono: "è evidente che i nuovi farmaci non abbiano risolto il problema della farmacoresistenza, occorrono nuove idee, nuovi modelli."<sup>(6)</sup>

L'evidenza che una parte dei pazienti arruolati nello studio, migliori con il placebo da fastidio, in quanto non spiegabile da una medicina che osanna il farmaco come unico vero rimedio.

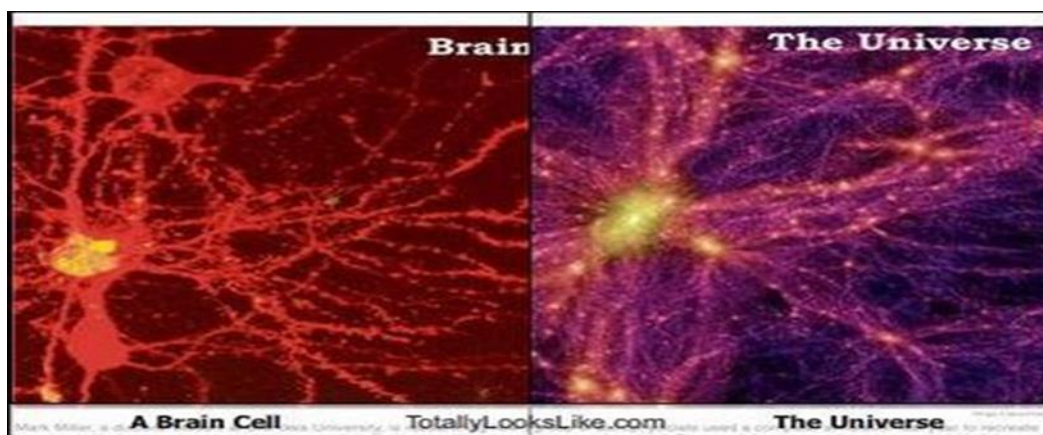
Pochi gli studi sull'effetto placebo, anche se in una meta-analisi sull'artrite reumatoide è riportato che nel sottogruppo di pazienti con pregresse esperienze positive ai farmaci, quindi ben disposti al farmaco, oltre l'80% guarisce con il placebo, anche se è riportata una elevata risposta al placebo nel trapianto cerebrale di neuroni dopaminergici in pazienti affetti da Parkinson, dove il placebo è l'intervento simulato. Anche se è riportato (su Science) che la quantità di dopamina rilasciata correla con l'andamento clinico indipendentemente se è stato effettuato il vero o il simulato intervento.

Essere critici non significa essere disfattisti, se Galileo non fosse stato estremamente convinto delle incongruità della teoria geocentrica, potremo ancora essere convinti che il Sole è al centro dell'universo. Immaginiamo il dolore di Galileo di sapere che oggi esiste una associazione di persone che credono ancora che la Terra sia piatta (<http://theflatearthsociety.org/cms/>).

Sono proprio le incongruenze che ci permettono di sviluppare e applicare nuove teorie. La fisica insegna: dall'atomo indivisibile all'utilizzo quotidiano di positroni, particelle subatomiche di antimateria, nella diagnostica per immagini (PET).

L'attuale limite della medicina è quello di aver scomposto il corpo umano in una somma di organi, avulsi tra loro, classificandoli e sotto classificandoli, perdendo di vista le relazioni reciproche, ma i limiti sono fatti per essere superati.

La fisica dei sistemi complessi insegna che, in tali sistemi, le relazioni tra le parti generano nuove proprietà collettive non attribuibili alle singole parti.



Lo studio di queste relazioni consente un nuovo approccio della medicina, nuove strategie terapeutiche, utili per cercare di risolvere problemi ancora irrisolti, ma soprattutto in grado di farci comprendere questa macchina meravigliosa che è il corpo umano.

Una mostra d'arte riporta:

- ❑ La scienza, che per secoli ha cercato di scomporre il mondo in parti semplici, ormai si è convinta che capire le parti è cosa ben diversa dal capire il tutto.
- ❑ Un sistema complesso non è una banale giustapposizione di parti semplici.
- ❑ È strutturato dalle loro relazioni reciproche, che originano proprietà nuove, collettive, irriducibili a quelle dei costituenti.

La prefazione di un libro di neurochimica recita:

*“Ogni anno si investono molti soldi per la scoperta dello spazio, molti meno per lo studio del cervello, ma se un giorno riusciremo a comprendere come funziona il nostro cervello, allora capiremo anche l’universo”.*

Coloro che avranno voglia di continuare a leggere, potranno trovare i dati recentemente pubblicati su prestigiose riviste della medicina ufficiale che confermano le idee del passato e invitano a modificare il nostro approccio alla medicina.

Se talvolta possono sembrare sensazionalistici, ricordatevi che la fantasia della Natura supera di gran lunga quella dell’uomo.

Se talvolta possono sembrare illogici è perché non abbiamo ancora capito la logica della Natura.

Vi auguro una buona lettura

Paolo Mainardi

Riferimenti:

- 1) Benson K, Arthur HJ. A comparison of observational studies and randomized controlled trials. *N Engl J Med* 2000;342:1878–86.
- 2) Kirsch I, Deacon BJ, Huedo-Medina TB, Scoboria A, Moore TJ, Johnson BT. Initial severity and antidepressant benefits: a meta-analysis of data submitted to the Food and Drug Administration. *PLoS Med.* 2008 Feb;5(2):e45.
- 3) Pinna G, Costa E, Guidotti A. SSRIs act as selective brain steroidogenic stimulants (SBSSs) at low doses that are inactive on 5-HT reuptake. *Curr Opin Pharmacol.* 2009 Feb;9(1):24-30.
- 4) Angell Marcia (2009), "Drug Companies & Doctors: A Story of Corruption", *New York Review of Books*, Vol 56, No 1; 15 January 2009
- 5) Perucca E. What can we learn from clinical trials of anticonvulsant drugs in epilepsy? *Eur J Pain.* 2002;6 Suppl A:35-44.
- 6) W. Löscher, I.E. Leppik . Critical re-evaluation of previous preclinical strategies for the discovery and the development of new antiepileptic drugs. *Epilepsy Research* 50 (2002) 17–20