

17.8 Caratteristiche farmaco-tossicologiche di alcune sostanze interferenti con le funzionalità nervose legate alla vita di relazione

- 17.8.1 Aloperidolo
- 17.8.2 Amantadina
- 17.8.3 Amitriptilina
- 17.8.4 Baclofene
- 17.8.5 Bromocriptina
- 17.8.6 Bupivacaina
- 17.8.7 Carbamazepina
- 17.8.8 Carbidopa
- 17.8.9 Carisoprodo
- 17.8.10 Clomipramina
- 17.8.11 Clonazepam
- 17.8.12 Cloralio idrato
- 17.8.13 Clordiazepossido
- 17.8.14 Clorpromazina
- 17.8.15 Cocaina
- 17.8.16 Dantrolene
- 17.8.17 Destropropossifene
- 17.8.18 Diazepam
- 17.8.19 Dossaprano
- 17.8.20 Etamivan
- 17.8.21 Etosuccimide
- 17.8.22 Fenzelzina

- 17.8.23 Fenobarbitale
- 17.8.24 Fentanil
- 17.8.25 Flufenazina
- 17.8.26 Flurazepam
- 17.8.27 Idrossizina
- 17.8.28 Levodopa
- 17.8.29 Litio
- 17.8.30 Metadone
- 17.8.31 Morfina
- 17.8.32 Mianserina
- 17.8.33 Nalossone
- 17.8.34 Nomifensina
- 17.8.35 Orfenadrina
- 17.8.36 Ossazepam
- 17.8.37 Paracetamolo
- 17.8.38 Pentazocina
- 17.8.39 Pentetrazolo
- 17.8.40 Pentobarbitale
- 17.8.41 Petidina
- 17.8.42 Primidone
- 17.8.43 Prociclidina
- 17.8.44 Tioridazina
- 17.8.45 Trazodone
- 17.8.46 Triesifenidile
- 17.8.47 Valproato sodico
- 17.8.48 Vilossazina

17. Le sostanze interferenti con le funzionalità nervose legate alla vita di relazione

L'atleta ha indubbiamente una serie di problemi psicofisici nei confronti del mondo esterno in cui è proiettato: infatti, sia che esso sia ai vertici mondiali, sia che lotti per trovarsi uno spazio ai vari livelli in cui è inserito, l'atleta si trova sovente in condizioni di conflittualità nella sua vita di relazione. Non stupisce, quindi, che l'atleta stesso possa cadere nella tentazione di risolvere i suoi stati di ansia, di tensione emotiva, di depressione, di alterazioni muscolari, ecc., ricorrendo all'uso di farmaci capaci di interferire sulle strutture nervose o neuromuscolari.

Di qui, la diffusione dei medicinali che sono in grado di agire sulla funzionalità di tali strutture correlate alla modulazione della vita di relazione. Tale forma di doping si avvale di sostanze comprese in numerose categorie farmacologiche, variamente classificabili e codificabili. In vista degli scopi particolari di

questa trattazione, le sostanze di questo capitolo sono così suddivise:

— medicinali in grado di interferire con gli stati di ansia = *sostanze ansiolitiche*;

— medicinali in grado di attuare una sedazione generale favorendo il sonno = *sostanze sedativo-ipnotiche*;

— medicinali in grado di diminuire la reattività nei confronti degli stimoli esterni, mantenendo però integro lo stato di coscienza = *sostanze neurolettiche*;

— medicinali in grado di interferire con la cenestesi rimuovendo gli stati di depressione = *sostanze antidepressive*;

— medicinali in grado di interferire con la percezione e la reazione al dolore, senza coinvolgere prioritariamente la normale coordinazione delle funzioni nervose cerebrali = *sostanze ad azione analgesica locale ed analgesico-narcotica*;

— medicinali in grado di modificare l'eccitabilità neuronale, focale o generalizzata = *sostanze ad azione eccito-modulatoria*.

17.1 Le sostanze ansiolitiche

Tra le sostanze utilizzate quali ansiolitici sono da annoverare sia meprobamati (il cui impiego è ormai quasi nullo), che le benzodiazepine, le quali sono i più usati farmaci attivi contro il sintomo «ansia». Queste sostanze sono in grado di agire su specifici recettori cerebrali, permettendo così uno studio approfondito del loro meccanismo d'azione.

Anche al di fuori del mondo dello sport, l'uso delle benzodiazepine nel trattamento degli stati di ansia è incontrollabilmente diffuso; inoltre è preferito ai barbiturici, in quanto si dimostra più efficace e meno soggetto ad indurre conclamati fenomeni di assuefazione e di abitudine, anche se finisce per «condizionare» il soggetto a superare gli ostacoli della vita di relazione ricorrendo ad una pillola piuttosto che alla propria volontà.

Un primo medicamento utilizzato in questo senso fu il clordiazepossido che venne immesso nel mercato nel 1960 come «tranquillante-ansiolitico» ed il cui successo commerciale fu oscurato solo quando risultò disponibile un altro prodotto ancora più attivo: il diazepam. Da allora lo studio farmacologico di moltissimi derivati delle 1, 4-benzodiazepine ha elucidato i rapporti fra struttura chimica ed attività farmacologica, per cui è stato possibile sia formulare alcune importanti correlazioni generali, sia operare la sintesi di nuove benzodiazepine, tra cui l'ossazepam ed il clorazepato.

17.1.1 Caratteristiche farmacologiche delle benzodiazepine

Le benzodiazepine rimuovono le condizioni d'ansia, di agitazione e di tensione neuromuscolare, producendo uno stato di calma senza indurre il sonno. Queste sostanze non sono efficaci nel trattamento della schizofrenia e, per questo, sono denominate anche «tranquillanti minori», per differenziarle da altri medicinali (fenotiazine, butirrofenoni, ecc.) che vengono denominati invece «tranquillanti maggiori».

Le sostanze dopanti di tipo benzodiazepinico risultano usate indiscriminatamente ed acriticamente senza tenere nel debito conto che i loro effetti farmacologici dipendono dalla via di somministrazione, dalla forma farmaceutica, dalla dose, dalla frequenza di somministrazione e dalle caratteristiche delle singole molecole farmacologiche, le quali mostrano notevoli differenze quantitative nell'assorbimento, nella distribuzione, nel metabolismo e nell'eliminazione.

La via di somministrazione è molto importante dal momento che quella intramuscolare è caratterizzata da un assorbimento incompleto e ritardato, così come disomogenee sono la formazione e la comparsa di eventuali metaboliti attivi. La somministrazione orale induce una risposta immediata e relativamente più costante, con un pressoché completo assorbimento sia del clordiazepossido che del diazepam.

La prestazione atletica può tuttavia influenzare notevolmente l'assorbimento delle benzodiazepine a livello gastroenterico, dal momento che il pH gastrico è molto importante per l'assorbimento stesso; pertanto questo viene alterato se, contemporaneamente alla benzodiazepine, all'atleta sono somministrati agenti antiacidi od anticolinergici i quali, alterando il pH gastrico, modificano il tempo di svuotamento dello stomaco.

Ad eccezione del clorazepato (che viene idrolizzato a desmetil-diazepam nello stomaco), in genere le benzodiazepine vengono prevalentemente metabolizzate nel fegato, ove i processi di demetilazione e/o di ossidrilazione danno per lo più origine ad ossazepam. Tale metabolita è da tempo sintetizzato industrialmente ed utilizzato come farmaco a ragione della sua breve durata d'azione, dovuta alla mancanza di trasformazione in altri metaboliti. In ogni caso, tutti i prodotti finali del metabolismo delle benzodiazepine vengono eliminati sotto forma di composti glicuronati, ad eccezione di piccole quantità di metaboliti intermedi che sono eliminati sotto forma libera.

Per quanto riguarda i problemi del doping continuativo con le benzodiazepi-

ne, va rilevato che somministrazioni per un paio di settimane tendono ad indurre accumulo sia del clordiazepossido che dei suoi metaboliti attivi, dei quali si trovano livelli apprezzabili anche 4-5 giorni dopo la sospensione del trattamento. Analogo comportamento si evidenzia per il diazepam e per il suo maggior metabolita: il desmetil-diazepam.

17.1.2 Il meccanismo di azione delle benzodiazepine

L'azione delle benzodiazepine è correlabile al loro legame con specifici recettori cerebrali che mostrano alta affinità, saturabilità, stereospecificità e selettività nella distribuzione. In linea di massima, l'affinità delle diverse diazepine per i loro recettori specifici è abbastanza proporzionale alla loro attività farmacologica.

I recettori delle benzodiazepine (presenti sia nelle cellule nervose che in quelle gliali) sono scarsamente rappresentati alla nascita ed aumentano con lo sviluppo sino all'età adulta. È noto che il trattamento cronico con le benzodiazepine induce la comparsa di tolleranza, senza però alcuna variazione nell'affinità e nel numero dei recettori, per cui si pensa che subentrino alterazioni di altri recettori e non di quelli specifici delle benzodiazepine.

Il meccanismo di azione delle benzodiazepine è correlabile ad un'azione indiretta anche sui recettori del GABA, che risulterebbero sensibilizzati a seguito della stimolazione operata da dette sostanze sui rispettivi specifici recettori. Si ipotizza che, all'interno del mosaico lipoproteico delle membrane, i recettori del GABA e delle benzodiazepine siano uniti ed intercorrelati da molecole (proteiche?) che, a seguito della stimolazione dei recettori delle benzodiazepine, verrebbero rimosse. Ciò renderebbe possibile l'interazione del sito recettoriale delle benzodiazepine con quello del GABA. Tale evento modificherebbe la conformazione dei recettori del GABA, sensibilizzandoli all'effetto delle piccole quantità di GABA liberato dai terminali presinaptici GABAergici.

Se si considerano le caratteristiche funzionali inibitorie del GABA (vedi capitolo 13.2.6), ci si rende conto del perché le benzodiazepine siano poco attive in situazioni normali, mentre siano ricercate per la loro efficacia nell'ansia, nell'insonnia e nelle alterazioni comportamentali indotte dagli eventi prestativi che, probabilmente, sono dovuti anche ad alterazioni della funzionalità GABAergica.

In alternativa, si pensa che l'azione delle benzodiazepine sia in qualche modo correlata ad uno sconosciuto ligando endogeno ad attività ansiogena, dato che alcune sostanze endogene (quali inosina, beta-carbolina, nicotinamide, peptidi) sono capaci di bloccare l'instaurarsi del legame delle benzodiazepine con i loro recettori. Va tuttavia rilevato che l'affinità di questi fattori endogeni per i recettori delle benzodiazepine è molto bassa ed il loro contenuto nel cervello è decisamente scarso. Bisogna però rimarcare che le condizioni di stress psico-fisico indotte dalla prestazione o dall'allenamento intenso potrebbero ampiamente modificare questa situazione di base. In ogni caso, il doping con le benzodiazepine è attuato con lo scopo di favorire la determinazione con cui il soggetto (potenzialmente od effettivamente ansioso) affronta i problemi della vita di relazione, sia durante gli allenamenti che nelle performance vere e proprie. Ossia, si cerca di ottenere artificialmente un farmacologico «*goal-oriented behaviour*», laddove questo dovrebbe essere raggiunto solo fisiologicamente.

A favore dell'ampio uso delle benzodiazepine giocano una certa separazione tra la dose richiesta per indurre l'effetto ansiolitico e le dosi richieste per indurre gli effetti sedativo-ipnotici. Inoltre, nell'uso protratto si instaura una tolleranza all'effetto sedativo-ipnotico, ma non all'effetto ansiolitico. Tuttavia, la comparsa di sedazione è il maggiore effetto indesiderato quando le benzodiazepine siano usate come ansiolitici. Tale evento è correlato ad una variabilità di risposta al farmaco a causa della diversa sensibilità individuale; talvolta però può essere provocato da un incremento della

dose, poiché i soggetti tendono ad assumere un eccesso di farmaco per abuso deliberato.

Non va, infine, dimenticato che le benzodiazepine e l'alcool sono sinergici nell'indurre uno stato di depressione del SNC, anche se i due agenti sembrano agire con due differenti meccanismi, dal momento che l'alcool non interferisce sul legame fra le benzodiazepine ed i loro recettori cerebrali.

17.2 Le sostanze sedativo-ipnotiche

Numerosi composti a diversificata struttura chimica sono capaci di produrre una depressione specifica e reversibile del SNC. Con dosi crescenti, essi provocano successivamente sedazione, sonno ed anestesia, sino a coma e morte. Ai fini della presente trattazione, questi farmaci vengono distinti in: barbiturici e non-barbiturici.

17.2.1 Caratteristiche generali dei medicamenti sedativo-ipnotici

I farmaci non-barbiturici (cloralio idrato, metaqualone, glutetimide, ecc.) sono in realtà poco usati o completamente obsoleti, dal momento che hanno gli stessi svantaggi dei barbiturici, con in più una accentuazione degli effetti collaterali e della tossicità. Tra i farmaci sedativi ipnotici non-barbiturici ricordiamo solo il cloralio idrato che presenta sia un buon assorbimento per via orale, sia una facile diffusione nei vari organi e tessuti. Tuttavia, piccoli incrementi nella posologia possono far trascinare l'azione sedativo-ipnotica in quella anestetica generale. Inoltre, l'impiego continuativo del cloralio idrato sviluppa tolleranza e farmacodipendenza anche fisica, con possibile insorgenza di una sindrome da astinenza caratterizzata da uno stato eccitatorio e da delirio. Infine, va ricordato che il farmaco è irritante per le mucose, per cui può provocare sia gastriti (con nausea e vomito) che reazioni allergiche (eritema, esantema).

Il capostipite dei farmaci barbiturici è l'acido barbiturico che, a causa della sua facile ionizzabilità, non è in grado di attraversare le membrane cellulari e la barriera ematocefalica, per cui non raggiunge la necessaria biodisponibilità cerebrale, risultando quindi inattivo.

La sostituzione con vari radicali negli atomi di idrogeno o di azoto della molecola dell'acido barbiturico ha portato alla sintesi di vari composti farmacologicamente attivi, fra cui alcuni barbiturici ad «azione lunga» (6-12 ore=barbitale, allobarbitale, fenobarbitale) ed altri ad «azione medio-breve» (2-6 ore=amobarbitale, pentobarbitale, secobarbitale, ciclobarbitale). Vi è, infine, un gruppo di derivati che non interessa la presente trattazione e che è costituito dai barbiturici ad «azione ultrabreve» (esobarbitale, tiopentale) di cui si fa uso in medicina per indurre l'anestesia generale.

17.2.2 Il sonno, l'insonnia e l'atleta

È cognizione comune che l'atleta, in occasione di gare, oppure dopo prestazioni ad alto livello, oppure a seguito di allenamenti ripetuti ed estenuanti, ecc., ha dei problemi con il sonno.

Ai fini della presente trattazione desideriamo ricordare che esistono due tipi di sonno:

(a) il sonno NREM («*non-rapid eye movement*»), o sonno ortodosso, o sonno proencefalico, caratterizzato: da tracciati elettroencefalografici ad onde lente; da frequenza cardiaca, pressione arteriosa e respirazione regolari od attenuate; da rilasciamento della muscolatura scheletrica; da una increzione di somatotropina che può assumere valori massimali;

(b) il sonno REM («*rapid eye movement*»), o sonno paradossale, o sonno rombencefalico, caratterizzato: da tracciati elettroencefalografici ad onde rapide; da frequenza cardiaca, pressione arteriosa e respirazione instabili; da irrorazione sanguigna cerebrale superiore a quella dei periodi di veglia; da quasi completo rilasciamento della muscolatura scheletrica, nonostante la presenza di vivaci movimenti.

Allorché l'atleta è in una condizione di assoluta normalità, il riposo notturno inizia con un periodo di sonno latente in cui il soggetto, per la durata di circa un'ora, si trova in condizione di sonno NREM. Successivamente, si passa nel sonno REM per un periodo di 15-30 minuti. Il resto della notte è caratterizzato da cicli in cui si alternano bruscamente fasi NREM (di durata pari a circa 90 minuti) e REM (di durata pari a circa 15-30 minuti); entrambi i tipi di sonno e la loro alternanza sono necessari per il completo riposo dell'atleta.

L'atleta può presentare disturbi episodici del sonno o, più raramente, una vera e propria sindrome da insonnia. Nel primo caso, l'atleta che non riesce a superare la difficoltà ad instaurare un normale riposo notturno cede facilmente alla tentazione di assumere farmaci sedativi, che talvolta usa a piccole dosi già durante il giorno per combattere l'ansietà ed altre turbe emotive, ed alla sera, a dosi maggiori, per indurre il sonno. Molte volte tali medicamenti vengono anche prescritti dal medico per aiutare l'atleta a superare una situazione difficile (come, per es., lo stress da competizione), oppure per superare alterazioni emotive dovute a cause ambientali: il tutto allo scopo di ripristinare un sonno abituale.

In tali casi si parte sempre dall'idea di fare uso di farmaci per brevi periodi di tempo, ma inevitabilmente l'atleta può riporre un'eccessiva fiducia nel farmaco, con possibilità di insorgenza della dipendenza psichica e fisica. È importante, quindi, abolire nell'atleta l'impiego di questi farmaci e non prescrivere sedativi, dal momento che questi rappresentano una forma indiretta di doping attuata dal soggetto per evadere dai suoi reali problemi.

Alcuni addetti ai lavori ritengono tuttavia giustificata la prescrizione di sedativi all'atleta solo per qualche notte, quando si tratti di combattere l'insonnia dovuta ad uno stato ansioso. Ciò verrebbe attuato per favorire un intervento diretto sulle motivazioni di fondo, cercando di modificare la situazione ambientale e ricorrendo ad altri diversificati mezzi tera-

peutici. In ogni caso, non vi è giustificazione alcuna dell'utilizzo dei sedativi in presenza di una insonnia cronica o di pregresse turbe della personalità; ciò sia per il pericolo dell'insorgenza di tolleranza, sia per la possibilità di dipendenza, sia per l'induzione di un sonno non fisiologico.

Molti atleti duramente impegnati pretendono di addormentarsi e svegliarsi a proprio piacimento, come si trattasse di aprire e chiudere l'interruttore della luce. Chi ha poi cura di tali atleti, invece di ricorrere ad una anamnesi esauriente, ad un esame clinico accurato, alla formulazione di una diagnosi motivata (che richiedono molto tempo) cede talvolta alla tentazione di un consiglio o di una rapida ricetta che, tutto sommato, non dispiacciono, ma sovente riescono addirittura gradite agli atleti.

Ben più acritica è l'induzione di un sonno farmacologico in atleti che soffrono cronicamente di insonnia, dal momento che si tratta di una vera malattia, che esige molto di più che la somministrazione di farmaci, i quali devono essere considerati soltanto come un espediente, per lo più negativo. L'atleta cronicamente insonne ha la convinzione di non godere di una sufficiente «quantità di sonno», per cui tende anche a sopravvalutare l'intervallo di tempo necessario per addormentarsi (latenza) ed a sottostimare quello relativo alla durata reale del sonno. Se svegliati durante la fase NREM (sonno ortodosso), gli atleti sofferenti di insonnia possono anche dichiarare di non essersi ancora addormentati.

In senso obiettivo, si può classificare come «insonnia cronica» l'abituale mancato addormentamento entro un'ora, accompagnato da frequenti risvegli e con meno di sei ore di sonno per notte, per almeno quattro notti alla settimana. In tali casi, l'atleta va rimosso dalla sua attività e sottoposto ad accertamenti medici accurati, in quanto è un cittadino ammalato. Il ricorso ad un doping con sedativi è in questi casi non solo inutile, ma altamente dannoso.

Negli atleti divenuti dipendenti, l'interruzione dell'assunzione di ipnotici va fat-

ta gradualmente, riducendo sia il dosaggio che la frequenza di somministrazione dei sedativi-ipnotici. Contemporaneamente va evidenziata all'atleta la possibile insorgenza di eventuali turbe del sonno e di incubi, sia pure con carattere di transitorietà del fenomeno (anche se possono essere necessarie alcune settimane). Qualora non fosse subito possibile procedere alla disassuefazione, negli atleti che assumono farmaci inibenti le fasi di sonno REM si può transitoriamente ricorrere all'uso di sostanze che presentino tale proprietà in misura molto ridotta (clorale idrato, benzodiazepine).

17.2.3 Le caratteristiche farmacologiche dei barbiturici

I barbiturici sono dei depressori del SNC che, in relazione alla dose e alle condizioni dell'individuo, inducono progressivamente sedazione e sonno sino ad anestesia e coma. In campo sportivo, i barbiturici vengono impiegati generalmente per facilitare il sonno e, quindi, il recupero psico-fisico dell'atleta. Non si tiene però conto del fatto che, a differenza di quello fisiologico, nel sonno barbiturico la fase REM (almeno inizialmente) risulta inibita od abbreviata. Proseguendo la somministrazione, la durata delle fasi REM talvolta ritorna gradualmente a valori più o meno vicini alla norma.

Anche quando si instaura tolleranza, i barbiturici interferiscono con il sonno normale eliminando o riducendo le fasi REM; pertanto, non sono in grado di indurre un sonno fisiologico. Infatti, si osserva un aumento per rimbalzo del sonno REM allorché non venga più assunto il farmaco responsabile della sua soppressione. Inoltre, possono comparire incubi con gravi fenomeni di rimbalzo: questa situazione anomala può persistere per diverse settimane, anche se non è stato dimostrato in modo convincente che il sonno non-fisiologico da sedativi sia decisamente dannoso per l'atleta; comunque è evidente che la soppressione o la riduzione del sonno REM è correlabile a turbe emotive. Senza dubbio pe-

rò l'atleta, diventato dipendente in varia misura dall'assunzione del farmaco, ritiene di non riuscire a dormire a sufficienza se non dopo l'assunzione del farmaco stesso, mentre in caso contrario si sente ansioso ed irritabile.

Per quanto riguarda il meccanismo d'azione, la trasmissione sinaptica eccitatoria viene depressa dai barbiturici, mentre quella inibitoria risulta prolungata. Pertanto, a livello post-sinaptico si modifica la sensibilità ai neurotrasmettitori, con diminuzione dell'azione dei vari neurotrasmettitori eccitatori; la durata d'azione del neurotrasmettitore inibitorio GABA è aumentata.

In concentrazioni elevate, i barbiturici deprimono direttamente l'eccitabilità cellulare, stabilizzano la membrana ed inducono una diminuzione della conduttanza al sodio, con incremento di quella al cloro. A livello della terminazione sinaptica, l'inibizione della rimozione degli ioni calcio determina, a sua volta, una protratta liberazione di trasmettitore.

Il meccanismo d'azione dei barbiturici è inoltre correlabile alla capacità di inibire il consumo di O_2 cerebrale, con blocco della catena respiratoria mitocondriale.

17.2.4 Le caratteristiche farmacocinetiche dei barbiturici

I barbiturici sono ben assorbiti per diffusione passiva nel tratto gastrointestinale. Giunti nel sangue (in entità variabile da un barbiturico all'altro) essi contraggono un legame con le proteine sieriche. La velocità e l'entità del trasferimento di un barbiturico dal sangue al cervello condizionano la velocità di insorgenza del suo effetto. Queste due caratteristiche sono strettamente correlate al coefficiente di ripartizione lipidi/acqua ed al grado di ionizzazione della molecola farmacologica.

La durata degli effetti di un barbiturico è condizionata inoltre sia dalla sua velocità di metabolizzazione ed escrezione, sia dalla sua eventuale redistribuzione nei vari tessuti del corpo. Il catabolismo

di un barbiturico si attua essenzialmente per mezzo dell'ossidazione delle catene sostituenti, le più lunghe delle quali danno luogo a composti polari: alcoli, chetoni ed acidi. I metaboliti terminali vengono escreti con le urine, dopo coniugazione con acido glicuronico: tali metaboliti risultano per lo più sprovvisti di una rilevante attività farmacologica.

I processi farmacometabolici hanno luogo essenzialmente nel fegato, con l'intervento di enzimi microsomiali la cui biosintesi ed attività sono fortemente incrementate (induzione enzimatica) da molti fattori fisici e chimici, comprendenti anche la ripetuta somministrazione degli stessi barbiturici. L'attivazione degli enzimi farmacometabolici è responsabile della rapida degradazione del barbiturico ed in parte spiega l'instaurarsi della tolleranza. Questo evento è caratterizzato dal decremento dell'attività farmacologica che si sviluppa a seguito della somministrazione cronica dei sedativi e che determina la necessità di incrementarne progressivamente le dosi per ottenere l'effetto originale.

Con l'induzione enzimatica viene aumentata anche la biosintesi di enzimi che non metabolizzano solo il barbiturico che funziona da induttore. Questo evento biologico condiziona importanti riflessi allorché l'atleta attui il doping con farmaci associati al barbiturico. In questo caso, l'attività di molti di questi farmaci potrebbe risultare modificata dalla concomitante somministrazione del barbiturico stesso, con la comparsa di reazioni, anche gravi, del tutto inattese. In particolare sottolineiamo che i barbiturici, a livello epatico, interreagiscono con il citocromo P-450 ed in tal modo interferiscono con le biotrasformazioni dei substrati di questo enzima; tra questi substrati sono da includere anche numerosi steroidi.

I barbiturici ed i loro metaboliti vengono eliminati a mezzo dell'escrezione renale che è a sua volta condizionata da: (a) filtrazione glomerulare, correlata alle variazioni della pressione arteriosa sistemica ed all'entità del legame del barbiturico con le proteine seriche; (b) retro-

diffusione tubulare passiva, che è tanto maggiore quanto maggiore è la liposolubilità del farmaco e quanto minore la sua polarità. Pertanto, la clearance renale è un fattore importante di regolazione della durata e dell'intensità degli effetti dei barbiturici. Qualora nell'atleta la funzione renale risultasse modificata (ad esempio, da subentranti ed intensi allenamenti di endurance), i barbiturici potrebbero essere escreti in minor misura causando facilmente depressione del SNC, fino alla comparsa di fenomeni tossici.

17.3 Le sostanze neurolettiche

Oltre trent'anni fa, l'uso clinico di due farmaci (clorpromazina e reserpina) mise in evidenza la possibilità di differenziare gli effetti sedativi-ipnotici (descritti nel capitolo 17.2) da quelli dei due suddetti medicinali che erano in grado sia di instaurare uno stato di apparente indifferenza per gli stimoli esterni, sia di provocare una diminuzione dell'iniziativa e della reattività, sia di indurre una modica sonnolenza, senza però alcuna perdita della coscienza e delle più semplici capacità intellettuali. Sin da allora si rilevò però che detti farmaci causavano anche numerosi effetti collaterali non compatibili con le attività motorie, quali difficoltà nell'iniziare i movimenti volontari, spasmi, rigidità muscolare e tremori.

Ancora attualmente usiamo la denominazione generica di «sostanze neurolettiche» quando si vogliono sottolineare le attività di tipo psico-neurologico di alcuni farmaci che sono denominati anche «antipsicotici» o «tranquillanti maggiori» e che comprendono derivati del gruppo: (a) delle fenotiazine (ad es., clorpromazina); (b) degli alcaloidi della Rauwolfia (ad es., reserpina); (c) dei butirrofenoni (ad es., aloperidolo); (d) delle difenilbutil-piperidine (ad es., pimozide); (e) degli indoloni (ad es., molindone); (f) delle dibenzodiazepine (ad es., clozapina); (g) di composti eterociclici vari (ad es., sulphiride). Ovviamente, ciascun grup-

po di derivati comprende molecole diversificate per tipo di azione e durata dell'azione stessa. Ad esempio, derivati della fenotiazina sono ulteriormente suddivisibili a seconda del tipo di sostituzione effettuata nel loro nucleo tricyclico. Così, se è presente una catena piperidinica (come nella tioridazina) le sostanze mostrano una minore incidenza di azioni collaterali sul sistema extrapiramidale ed una buona potenza antipsicotica. Se invece nel nucleo fenotiazinico vi è una struttura di tipo piperazinico (come nella flufenazina), le molecole risultano dotate di notevole attività antipsicotica, di scarsa attività sedativa e di elevata capacità ad indurre sindromi di tipo extrapiramidale.

17.3.1 Caratteristiche farmacologiche delle sostanze neurolettiche

Una molecola che ha avuto un notevole ruolo nell'ambito della neurochimica è senza dubbio la reserpina. Questa sostanza produce sperimentalmente un notevole effetto sedativo ed una diminuzione dell'attività locomotoria che, per le dosi più elevate, si concretizzano in catatonìa e segni di aumentata attività parasimpatica: miosi, ptosi palpebrale, diarrea, bradicardia, scialorrea, aumentata secrezione gastrica, ecc. Parallela-mente, sia la pressione arteriosa che la temperatura corporea tendono a diminuire.

Nell'uomo, la somministrazione di reserpina induce una azione neurolettica con modica sedazione, effetti antipsicotici ed ipotensione, che sono però sempre accompagnati da una aumentata attività vagale la quale determina: scialorrea, gastrosucorraea, bradicardia, diarrea, ecc. L'utilizzo della reserpina come sostanza dopante non ha quindi alcuna razionale possibilità di essere. Infatti, oltre agli effetti prima descritti, va ancora rilevato che la somministrazione cronica del farmaco causa una grave sindrome depressiva, che rappresenta un importante effetto collaterale.

Inoltre, va tenuto ben presente che la reserpina induce una notevole riduzione

dei contenuti di monoamine nel sistema nervoso sia centrale che periferico; in particolare si instaura una massiva riduzione dei contenuti di dopamina nel sistema nigro-striatale, in quello mesolimbico mesocorticale ed in quello ipotalamico. D'altra parte è noto che molti degli effetti neurologici indotti dalla reserpina sono antagonizzati dalla levodopa, che è il precursore diretto della dopamina. Pertanto, gli effetti neurologici e comportamentali della reserpina sono in gran parte dovuti alla sua azione di deplezione sviluppantesi a livello del sistema dopaminergico. Ciò induce una inibizione della captazione di monoamine nei granuli dei terminali nervosi, per cui le amine vengono rapidamente metabolizzate dagli enzimi ivi compartimentalizzati.

La somministrazione di reserpina altera infine la concentrazione cerebrale ed il turnover di vari altri neurotrasmettitori e neuroregolatori, quali acetilcolina, aminoacidi (GABA, glutammato ed aspartato), polipeptidi (endorfine), ecc., indicando nel complesso una interferenza massiccia con le caratteristiche neurochimiche del cervello. Tale ampio raggio di azione, che sottende l'intervento incontrollato di molti meccanismi biochimici cerebrali, è un ulteriore dato sperimentale che fa escludere qualsiasi possibile utilizzo razionale della reserpina come farmaco negli atleti, indipendentemente dalla presenza o meno di alterazioni patologiche o fisiopatologiche. Analoghe considerazioni possono essere fatte circa l'uso della clorpromazina, anche se la sedazione da essa indotta è di gran lunga minore quando, in paragone con altri neurolettici (aloperidolo, tioridazina, flufenazina), si somministrano dosi dotate di un'equivalente attività antipsicotica. Tuttavia, dosi elevate di clorpromazina inducono atassia, spasmi muscolari e, pur non essendo di frequente rilievo, la comparsa di coma e perdita della sensibilità dolorifica. Tra gli altri effetti che escludono la possibilità di un utilizzo razionale della clorpromazina in campo sportivo citiamo: la diminuzione della pressione arteriosa, l'aumento della frequenza cardiaca e la riduzione

notevole della temperatura corporea. Alcune di queste azioni sono legate all'attività alfa-bloccante che, invece, è solo di scarso o moderato rilievo per l'aloiperidolo, la tioridazina, la clozapina e la pimozide.

Un'altra remora che fa escludere l'uso dei neurolettici in campo sportivo si riferisce ai disturbi neurologici causati dalla somministrazione cronica di questi farmaci; tra questi disturbi assumono particolare importanza la cosiddetta discinesia tardiva e la possibile insorgenza di tumori mammari. Infatti i neurolettici aumentano la secrezione di prolattina e riducono quella delle gonadotropine, dando così luogo sia a galattorrea e turbe del ciclo mestruale nella femmina, che a disturbi sessuali nel maschio.

A parte l'insorgenza di tolleranza, va rilevato infine che i neurolettici lasciano inalterati i comportamenti innati, ma inibiscono fortemente i comportamenti condizionati, per cui possono risultare molto negativi nei confronti delle particolari gestualità che l'allenamento tende a «condizionare» nell'atleta.

17.3.2 Il meccanismo di azione delle sostanze neurolettiche

Alla base dell'azione delle sostanze neurolettiche vi è un effetto antagonista nei confronti dei recettori dopaminergici in varie vie del SNC, che sostanzialmente sono le seguenti: (a) via nigrostriatale, che si estende dalla sostanza nera (area A9) allo striato (nucleo caudato e putamen), e che è implicata negli effetti che riguardano: la coordinazione motoria, i sintomi extrapiramidali, la catatonìa e la discinesia tardiva; (b) la via mesolimbico mesocorticale, che si estende dalle strutture mesencefaliche (area A10) alle regioni limbiche (tubercolo olfattorio, ippocampo) ed alla corteccia frontale, e che è implicata negli effetti relativi al tono emozionale, alle azioni antipsicotiche ed ai sintomi schizofrenici; (c) la via tubero-infundibolare, che si estende dal nucleo arcuato all'eminenza mediana, e che è implicata nella modu-

lazione di funzioni endocrine e nell'azione sulla prolattina.

Volendo schematizzare e semplificare il meccanismo di azione delle sostanze neurolettiche si può evidenziare che: (a) gli effetti antipsicotici possono essere attribuiti al blocco dei recettori dopaminergici del sistema mesolimbico mesocorticale; (b) le azioni sul sistema endocrino possono essere correlate al blocco dei recettori della dopamina dell'ipotalamo; (c) gli effetti collaterali di tipo extrapiramidale (parkinsoniano-simili) possono essere dovuti al blocco dei recettori dopaminergici a livello del sistema nigrostriale. Così stando le cose, le azioni antipsicotiche dei neurolettici risultano intimamente connesse ed inseparabili dagli effetti collaterali a carico del sistema endocrino e del sistema extrapiramidale.

Questa schematizzazione è tuttavia più semplicistica che semplice, dal momento che sono in gioco molti altri sistemi neuronali (colinergici, gabaergici, encefalinergici, ecc.). Inoltre, sia l'antagonismo dei neurolettici verso i recettori dopaminergici che il risultante aumento del metabolismo della dopamina vanno incontro a tolleranza, mentre per l'attività antipsicotica di questi farmaci non si sviluppa tolleranza, ma addirittura i recettori dopaminergici diventano ipersensibili al neurotrasmettitore (creando così le condizioni per l'insorgenza, ad esempio, della discinesia tardiva).

17.4 Le sostanze antidepressive

Secondo alcuni addetti ai lavori, negli atleti non è infrequente la comparsa di depressioni nevrotiche o reattive che, tuttavia, solo in casi rari sfociano nelle gravi forme unipolari o bipolari della psicosi maniaco-depressiva.

17.4.1 Gli stati depressivi

In generale, le forme depressive si caratterizzano per: (a) compromissione dell'affettività, con indifferenza, distacco, perdita della capacità di provare pia-

cere od almeno interesse per la propria attività; (b) povertà ideativa, con rallentamento dei processi mentali e disistima di sé e delle proprie capacità di affermazione; (c) progressiva perdita anche degli interessi esistenziali, con diminuita partecipazione alla vita di relazione; (d) alternanza di stati di agitazione ansiosa ed inconcludente, con stati di indifferenza e passività; (e) comparsa di alterazioni somatiche, quali anoressia, cefalea, perdita della libido, insonnia, ecc.

Le forme depressive possono essere classificate in varia maniera ma, ai fini della presente trattazione, dal punto di vista eziologico si possono considerare: (a) le depressioni psicogene, che sono derivabili da eventi psicologici e riconducibili a conflitti ambientali e/o a situazioni esistenziali frustranti; (b) le depressioni somatogene, che sono derivabili da malattie somatiche non solo croniche, ma anche acute; (c) le depressioni endogene, che non sono derivabili da eventi psicologici come tali, anche se vengono instaurate da fattori esterni (biologici, fisiopatologici, ecc.) di cui tuttavia non seguono l'andamento.

Sempre ai fini della presente trattazione, da un punto di vista sintomatologico si possono differenziare: (a) le depressioni ansiose, caratterizzate da irrequietezza, angoscia, agitazione psicomotoria, stato di allarme, ecc.; (b) le depressioni inibite, caratterizzate da rallentamento ed inibizione motoria, lentezza del pensiero, perdita di interesse per la propria attività, apatia, ecc.; (c) le depressioni disforiche, caratterizzate da alternanza di stati inibitori ed eccitatori; (d) le depressioni neuroasteniche, caratterizzate da perdita di vitalità, melanconia, frustrazione fisica, apprensione, ecc.; (e) le depressioni paranoide, caratterizzate dall'accentuazione dei sensi di colpa, di autoinsufficienza, di persecuzione, ecc.

A parte le forme sintomatiche, il cui andamento dipende molto dall'evoluzione delle malattie che le hanno determinate, le depressioni tendono in genere verso una remissione spontanea, sia parziale che totale. Tuttavia, gli episodi depressivi tendono a ripetersi fasica-

mente, per cui la sintomatologia depressiva può cronicizzarsi evolvendo anche verso forme atipiche o forme confusionali, con compromissione delle condizioni somatiche del soggetto.

17.4.2 La psicosi maniaco-depressiva

È una forma morbosa caratterizzata da gravi disturbi dell'affettività con l'alternanza periodica di fasi di depressione melanconica e di eccitamento maniacale, per cui prende anche il nome di «distimia ciclica». Questa forma di psicosi è definita come bipolare per l'instaurarsi di croniche oscillazioni del tono affettivo ora verso il polo depressivo, ora verso il polo espansivo. Gli episodi melanconici possono subentrare a quelli maniacali con diversi intervalli di tempo, sia con regolarità che con assoluta irregolarità. Infine, in alcuni soggetti possono coesistere nello stesso momento sia i sintomi maniacali che quelli melanconici.

La sindrome maniacale si distingue da quella depressiva per la presenza di eccitazione psico-motoria, di esaltazione dell'umore, di accelerazione del pensiero, di riduzione delle capacità di autocritica, per cui si ha una vera e propria messa in libertà di pulsioni istintivo-affettive. In tal modo, il soggetto avverte un senso di potenza fisica e psichica che lo fa lanciare in iniziative non proporzionate alle sue reali capacità. Nei rapporti con l'ambiente circostante il soggetto risulta euforico, tonico, stenico, ecc., con tendenza però ad alternare stati di aggressività a stati di vittimismo querulo. I processi ideativi risultano accelerati e l'associazione delle idee si attua con grande rapidità (ideorrea) e si realizza verbalmente con un fiume di parole (logorrea). Anche i processi immaginativi sono molto esaltati, per cui realtà e fantasie si fondono in uno stato di eccitamento psico-affettivo con idee deliranti di grandezza, di vittoria, di potenza, di affermazione sociale, ecc.

Ai fini della presente trattazione, da un punto di vista sintomatologico si possono differenziare: (a) la mania euforica,

caratterizzata da esaltazione delle proprie capacità, logorrea, oralismo, senso di potenza, convinzione di facili affermazioni future, ecc.; (b) la mania disforica, caratterizzata da instabilità, senso di limitazione nei confronti dell'ambiente circostante, verso il quale il soggetto assume un atteggiamento insofferente, altezoso, aggressivo, protestatario e denunciario di presunti soprusi, incompetenze e inettitudine che starebbero alla base di mancate affermazioni, ecc.; (c) la mania delirante, caratterizzata da entusiasmo acritico, da smisurato benessere fisico, da sensazioni di potenza, da convincimento della possibilità di realizzo di qualsiasi impresa eccellente, da tematiche megalomane, ludiche ed enfatiche, cui si contrappongono contenuti persecutori, negativi, ecc.; (d) la mania eccitata, caratterizzata da attività dispersive e discontinue, da iniziative inutili e dispendiose, da progetti avventati e rischiosi, da aggressività, insofferenza, senso di limitazione delle proprie presunte capacità, ecc.; (e) la mania confusa, rappresentante l'evoluzione della psicosi e caratterizzata dalla fuga incoerente e disordinata di idee ed atti, da compromissione grave dei poteri critici e dello stato di coscienza, ecc.

Ovviamente, tutti questi quadri sono variabili per intensità e durata, con possibilità di riscontro di manie semplici ed ipomanie atipiche, monosintomatiche od oligo-sintomatiche.

17.4.3 Caratteristiche farmacologiche delle sostanze antidepressive

Gli psicofarmaci hanno costituito senza dubbio una notevole conquista nella terapia e nella riabilitazione del soggetto affetto da turbe psichiche di tipo depressivo. Tuttavia, l'uso di tali sostanze antidepressive ha trascinato i limiti delle reali indicazioni ed ha assunto aspetti allarmanti che non possono essere ignorati in campo sportivo.

Prima dell'introduzione in terapia dei farmaci antidepressivi, la cura farmacologica della depressione si basava sull'impiego di composti quali le anfetami-

ne ed i barbiturici, rispettivamente come farmaci stimolanti nelle forme inibite e come farmaci sedativi nelle forme ansiose. Negli anni cinquanta si evidenziò che un farmaco utilizzato con successo nella terapia della tubercolosi (l'iproniazide) possedeva proprietà euforizzanti ed era in grado di inibire l'attività delle mono-amino-ossidasi (MAO), ossia degli enzimi deputati al catabolismo intraneuronale delle monoamine biogene. Si aprì così la strada alla sintesi di molecole analoghe che vennero, in seguito, impiegate con un certo successo nella terapia della depressione. Successivamente, fu utilizzato un farmaco con caratteristiche differenti dalla iproniazide: l'imipramina, che costituì il capostipite di una serie di composti analoghi e caratterizzati dalle stesse proprietà farmacologiche.

Non è molto agevole classificare i farmaci antidepressivi; tuttavia, in base all'evoluzione storica su accennata, si possono distinguere le seguenti fondamentali categorie farmacologiche: (a) farmaci iproniazide-simili inibitori delle MAO (IMAO): fenelzina; isocarbossazide; tranilcipromina; (b) farmaci imipramina-simili a struttura tricyclica: amitriptilina; butriptilina; clorimipramina; desipramina; imipramina; maprotilina; nortriptilina; nossiptilina; protriptilina; trimipramina; (c) farmaci a struttura diversificata: mianserina; nomifensina; trazodone; vilossazina.

17.4.3.1 Le sostanze antidepressive inibenti le MAO (farmaci IMAO)

Le sostanze dette IMAO hanno la caratteristica comune di bloccare l'attività enzimatica delle mono-amino-ossidasi (MAO) il cui ruolo nel metabolismo delle monoamine è molto vario, come indicato nella Tabella 17.1. L'attività di questi composti antidepressivi si esercita tuttavia anche su altri enzimi, quali la difosforipiridin-nucleotidasi, la succinato deidrogenasi, ecc.

Le sostanze IMAO producono un'inattivazione irreversibile delle MAO mediante la formazione di un complesso stabile con l'enzima. Va tenuto presente

sia che la sintesi endocellulare delle amine biogene non è inibita dagli IMAO, sia che le MAO regolano i livelli di amine intracellulari. Pertanto, la concentrazione delle amine all'interno delle cellule tende ad incrementare durante trattamento con le sostanze inibitrici le monoamino-ossidasi, per cui si riscontra un aumento delle concentrazioni di noradrenalina, adrenalina, dopamina, serotonina endogene in vari tessuti, tra cui il cervello. Gli IMAO potenziano gli effetti farmacologici indotti dalla somministrazione sia di queste amine biologiche sia dei loro precursori che, come la DOPA ed il 5-idrossitriptofano, oltrepassano la barriera ematoencefalica e sono decarbossilati nel cervello formando le rispettive amine. Gli inibitori delle MAO non sono specifici per le monoamine, dal momento che interferiscono con la degradazione metabolica di molte altre amine e di vari farmaci.

Le sostanze IMAO vengono prontamente assorbite dal tubo gastroenterico e, sebbene siano presenti nell'organismo per un breve tempo, i loro effetti farmacologici perdurano per un periodo più lungo a causa del fatto che l'inibizione esercitata sulle MAO è di norma irreversibile (anche se alcuni inibitori sono però reversibili, ad es. la tranilcipromina). Pertanto, la durata degli effetti farmacologici dipende dal tempo (in media 2-3 settimane) che le strutture cellulari

necessitano per sintetizzare nuovo enzima.

Va rilevato che la durata degli effetti degli IMAO è correlata alle modalità ed alla velocità con cui i singoli soggetti li catabolizzano. Gli IMAO a struttura idrazinica vengono inattivati principalmente attraverso processi di acetilazione. Circa la metà della nostra popolazione è costituita da «acetilatori lenti» per i farmaci di tipo idrazinico: pertanto, quando si somministrano farmaci di questo tipo, gli effetti possono essere più prolungati ed intensi in molti soggetti.

L'uso eventuale di sostanze IMAO nell'ambito sportivo è da ritenersi assolutamente acritico per varie ragioni. Prima di tutto, la loro indicazione clinica risulta quella di farmaci di seconda scelta nella terapia della depressione grave, allorché si sia mostrato insoddisfacente un trattamento con farmaci antidepressivi triciclici a dosi adeguate, oppure allorché un trattamento con questi ultimi sia da evitare. Inoltre sono di facile comparsa alcuni effetti indesiderati a carico del SNC, quali: eccitabilità, insonnia e tremori, sino ad agitazione psicomotoria ed allucinazioni e, più raramente, insorgenza di neuropatia periferica (probabilmente dipendente da deficit di piridossina). A parte la comparsa di ipotensione ortostatica e stitichezza (che sono di comune riscontro, ma di non particolare gravità), possono evidenziarsi i segni di una

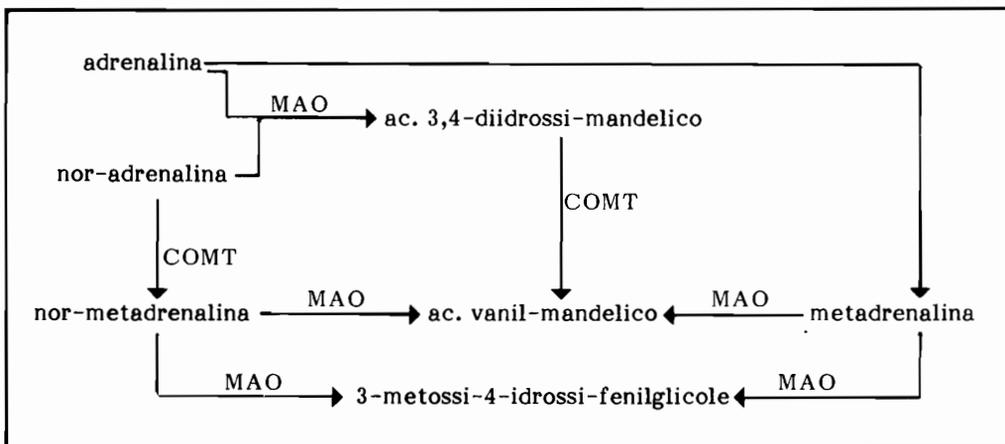


Tabella 17.1

tossicità epatica di notevole gravità con sintomi clinici e danni istologici analoghi a quelli che si riscontrano nei soggetti colpiti da epatite virale.

L'interazione tra IMAO (ed in particolare tranilcipromina) ed alimenti o bevande contenenti amine simpaticomimetiche indirette induce la comparsa di gravi crisi ipertensive. Tra queste amine riveste un ruolo notevole la tiramina dal momento che è contenuta in quantità rilevanti nei formaggi (soprattutto quelli grassi), nelle bevande alcoliche (birra e vino), in alcuni vegetali (soprattutto fave) ed in molti frutti (soprattutto agrumi). Le crisi ipertensive possono anche essere scatenate dall'interazione sia con sostanze dopanti ad attività simpaticomimetica (amfetamina, efedrina, fenilefedrina, norefedrina), sia con composti come alfa-metil-DOPA, L-DOPA e triptofano, che vengono trasformati in amine simpaticomimetiche.

17.4.3.2 Le sostanze antidepressive a struttura tricyclica

Questi farmaci sono detti antidepressivi «tricyclici» in quanto presentano una struttura chimica costituita da due anelli benzenici laterali uniti tra di loro da un anello centrale a sette atomi. I più importanti rappresentanti di questo gruppo di composti sono: l'imipramina, l'amitriptilina, la dossepinina, con i vari loro analoghi strutturali.

Gli antidepressivi tricyclici provocano nelle terminazioni nervose presinaptiche un'inibizione della ricaptazione dei mediatori chimici, con una differente selettività di blocco su quella tipica dei singoli neurotrasmettitori. Infatti l'amitriptilina è particolarmente attiva nell'inibire la ricaptazione della serotonina, mentre la nortriptilina e la desipramina lo sono nei confronti della noradrenalina; l'imipramina ha una attività di blocco più blanda, ma equamente distribuita nella ricaptazione sia di serotonina che di noradrenalina.

Questa inibizione selettiva dei farmaci tricyclici sulla ricaptazione delle amine biogene ha fatto pensare che l'alterazio-

ne dei mediatori cerebrali giochi un ruolo causale nelle depressioni endogene; pertanto queste verrebbero risolte dall'azione compensatoria di accumulo dei neurotrasmettitori indotta dalle sostanze tricycliche. Inoltre, la diversa specificità dell'attività dei tricyclici nei confronti della ricaptazione delle amine ha portato a presupporre una differenza di efficacia e di indicazioni cliniche, ritenendosi l'alterazione dei mediatori cerebrali giochi un ruolo causale nelle depressioni endogene: pertanto queste verrebbero risolte dall'azione compensatoria di accumulo nei neurotrasmettitori indotta dalle sostanze tricycliche. Inoltre la diversa specificità dell'attività dei tricyclici nei confronti della ricaptazione delle amine ha portato a presupporre una differenza di efficacia e di indicazioni cliniche, ritenendosi l'amitriptilina e la clorimipramina attive nelle depressioni serotoninergiche e la desipramina attiva in quelle adrenergiche.

Il rallentamento del turnover degli stessi mediatori cerebrali, evidenziato dopo trattamento cronico con farmaci tricyclici, rende meno valide tali considerazioni anche in vista del fatto che alcuni tra i più attivi tricyclici (come la dossepinina) ed alcuni tra i più recenti antidepressivi (come la mianserina) non hanno alcuna attività sulla ricaptazione delle amine cerebrali. Si è inoltre prospettata la possibilità che il trattamento cronico con le sostanze antidepressive a struttura tricyclica induca l'insorgenza di una persistente iposensibilità dei recettori dopaminergici presinaptici ed una riduzione dei recettori beta-adrenergici cerebrali.

L'utilizzo degli antidepressivi tricyclici in campo sportivo è da ritenersi non giustificato per numerose considerazioni. Anche se il loro assorbimento orale si attua abbastanza regolarmente e la loro liposolubilità consente una buona distribuzione (specialmente nei tessuti ricchi di grassi), vi è una notevole variabilità sia nella farmacometabolizzazione epatica (con conseguente notevole variazione nella biodisponibilità), sia nei processi di eliminazione, dato che l'idrossilazione dei farmaci tricyclici (e quindi il

conferimento della loro idrosolubilità) è un processo biochimico molto differente nei singoli soggetti, essendo geneticamente predeterminato.

Inoltre, questi farmaci non mostrano una particolare efficacia nelle depressioni nevrotiche o reattive, mentre sono considerati i farmaci di scelta nella terapia farmacologica delle gravi depressioni, quali sono le forme uni- e bipolari della psicosi maniaco-depressiva. A questo va aggiunta la facile insorgenza di effetti indesiderati dovuti all'attività anticolinergica: stitichezza, secchezza delle fauci, disturbi dell'accomodazione visiva, tremori alle mani, ipotensione ortostatica, tachicardia sinusale, ecc. Questi effetti possono attenuarsi o scomparire dopo alcune settimane di trattamento, ma possono anche sfociare in quadri gravi di ileo paralitico, ritenzione urinaria ed itero occlusivo.

Le sostanze antidepressive tricicliche interferiscono pesantemente con i processi biofisiologici legati alla prestazione atletica, dal momento che potenziano la risposta pressoria sia all'adrenalina ed alla noradrenalina, sia alle sostanze dopanti amfetamino-simili: la risultante di questa interferenza è rappresentata dalla comparsa di crisi ipertensive di notevole entità. Anche l'alimentazione interferisce con l'azione dei farmaci triciclici dal momento che, se da una parte bloccano gli effetti della tiramina contenuta negli alimenti, dall'altra mostrano un incremento dei loro effetti collaterali se vengono assunti contemporaneamente a bevande alcoliche.

17.5 Le sostanze miorilassanti

Si tratta di farmaci in grado di diminuire lo stato di tensione muscolare e di attuare una decontrazione di gruppi muscolari in ipertonìa per affezioni algoreumatiche, per incidenti da prestazione, per stati spastici traumatici, per miositi e fibrositi, ecc. In questo senso sono attive le benzodiazepine (di cui si è discusso nel capitolo 17.1), anche se la loro azione è particolarmente di tipo ansiolitico. Altre sostanze agiscono più speci-

ficatamente sul tono muscolare e, a seconda del punto di azione, vengono classificate come miorilassanti centrali o periferici.

17.5.1 Le sostanze miorilassanti ad azione centrale

Queste sostanze causano una riduzione del tono muscolare in quanto deprimono i riflessi polisinaptici, mentre mostrano solo minimi effetti su quelli monosinaptici. Questi farmaci sono dei derivati del propandiolo (mefenesina, meprobamato, metacarbamolo, carisoprodolo), del benzossazolo (clorossazone), del gamma-amino-butirrato (baclofen) e del colchicoside (tiocolchicoside).

Le sostanze ad azione miorilassante centrale riducono l'attività interneuronale sia a livello spinale che soprasspinale e, di conseguenza, deprimono i riflessi polisinaptici. Dal canto loro, le benzodiazepine espletano la loro azione prevalentemente a livello dei neuroni reticolari che sono preposti al controllo del tono muscolare. Tale azione si realizza mediante un potenziamento dell'inibizione centrale indotta dal GABA; analogamente, il baclofen ed il tiocolchicoside interferiscono in senso agonistico con i recettori gabaergici. Per altri miorilassanti (mefenesina, meprobamato) viene chiamato in causa un effetto di stabilizzazione della membrana dei motoneuroni.

17.5.2 Le sostanze miorilassanti ad azione periferica

A parte alcune sostanze che agiscono a livello della placca neuro-muscolare con meccanismo non-depolarizzante e competitivo con l'acetilcolina (fazadinio bromuro, pancuronio bromuro, ecc.) e che hanno interesse come coadiuvanti nell'anestesia chirurgica, solo il dantrolene ha un certo rilievo in questo gruppo farmacologico in quanto induce un rilassamento di lunga durata (10-20 ore), senza completa abolizione della contrattilità muscolare.

Il dantrolene interferisce direttamente

con il meccanismo contrattile muscolare, riducendo la liberazione del calcio dal reticolo sarcoplasmatico delle fibrille muscolari e disaccoppiando così il meccanismo eccitazione-contrazione del muscolo scheletrico.

17.6 *Le sostanze ad azione analgesica locale ed analgesico-narcotica*

Senza dubbio, coloro che praticano sport incorrono non infrequentemente in stati dolorosi, che si instaurano durante o come conseguenza dell'attività motoria. Il problema del «dolore» in campo sportivo è complesso e di non facile soluzione dal momento che si va dalla sua rimozione distrettuale con interventi farmacologici, sino alla sublimazione nella «stamina» anglosassone con interventi psicofisici.

17.6.1 Dolore secondario e primario

Da molti anni è riconosciuta la validità della distinzione fra dolore come sintomo secondario e dolore come evento primario. Infatti, in molti casi che occorrono negli eventi sportivi, il dolore è solo un sintomo, anche se talora importante, di particolari alterazioni non necessariamente di natura traumatica. Pertanto, prima di instaurare qualsiasi terapia antalgica devono essere valutate le caratteristiche di tempo, di qualità e di localizzazione del dolore allo scopo di porre in atto la diagnosi e quindi lo specifico intervento medicamentoso terapeutico. Quando si è esattamente valutato il dolore come sintomo, gli interventi devono essere rivolti ad eliminare, o quanto meno mitigare la sorgente del dolore agendo sulla causa primaria che sostiene lo stato patologico e fisiopatologico primario.

Gli irrazionali interventi di «copertura» alla cieca del dolore come sintomo sono altamente negativi in quanto, se permettono di raggiungere obiettivi prestativi immediati, possono compromettere gravemente il quadro patologico o fisiopatologico.

22 In altri casi che occorrono negli eventi

sportivi, il dolore è invece il momento principale di tutta una sindrome generalizzata; in tali casi gli interventi farmacologici tendono ad inserirsi nei meccanismi fisiologici che danno luogo all'insorgenza di dolore. Il confine fra il dolore come sintomo secondario ed il dolore come evento primario non è sempre netto, anche se talvolta è agevole enucleare alcune forme del primo (ad es., per locali ed inabilitanti lesioni osteo-legamentose) da quelle del secondo (ad es., nel contesto della sindrome da fatica).

17.6.2 I farmaci del dolore secondario

Da un punto di vista farmacologico, nei riguardi del dolore come sintomo si opera una netta distinzione fra il dolore che prende origine dalle strutture somatiche (muscoli, articolazioni, legamenti) dal dolore che prende origine dalle componenti viscerali.

L'intervento sul dolore delle strutture somatiche si concretizza con trattamenti generali o locali. Tra i primi hanno notevole spicco le classiche sostanze antireazionali (quali salicilici, indolici, pirazolici, butazolici, ecc.) in associazione o meno con derivati cortisonici od ACTH-simili. I polipeptidi ACTH-simili inducono un'azione antalgica indipendentemente dall'attivazione della secrezione cortisonica, probabilmente perché l'ACTH è una porzione della molecola della beta-lipotropina, di cui anche altre parti (encefaline, endorfine) posseggono azioni antalgiche.

Il trattamento farmacologico locale del dolore somatico fa riferimento agli anestetici locali (vedi paragrafo 17.6.3) utilizzati a livello della periferia recettoriale in particolari aree algiche che si riscontrano facilmente nelle inserzioni muscolo-tendinee. Il blocco del dolore attuato con anestetici locali determina la scomparsa o l'attenuazione sia del dolore locale che dell'eventuale dolore irradiato. L'effetto antalgico in molti soggetti dura più delle 3-6 ore strettamente correlate con l'azione dell'anestetico locale e talvolta si protrae per molti giorni. Ciò è presumibilmente dovuto all'interruzione di circuiti

di risonanza e riverbero, che sono localizzati nel sistema nervoso centrale e che autosostengono il dolore stesso.

Il trattamento farmacologico del dolore viscerale relativo agli organi cavi con muscolatura liscia ben sviluppata (sistema digerente, sistema urinario) si avvale dell'azione dei farmaci antispastici, per lo più associati a farmaci antireattivi. I dolori localizzati allo stomaco e legati alle attività motorie sono spesso dovuti ad iperacidità, per cui vengono (non sempre razionalmente) impiegati sia gli antispastici che le sostanze tamponanti stratificantesi sulla mucosa.

17.6.3 Le sostanze analgesiche locali

In generale, l'azione fondamentale dei farmaci anestetici consiste nel ridurre od abolire in modo reversibile la percezione degli stimoli, con particolare riferimento a quelli dolorosi. L'azione analgesica (contro il dolore) è quindi una parte, anche se molto importante, dell'azione anestetica (contro le stimolazioni in genere). Per quanto riguarda il modo di azione, mentre gli anestetici generali (che non interessano la presente trattazione) agiscono prevalentemente attraverso una depressione del SNC, quelli locali inducono un blocco della trasmissione del potenziale d'azione lungo i tronchi nervosi periferici e/o le terminazioni nervose.

Gli anestetici locali si differenziano in: (a) composti esterei, quali procaina, cloroprocaina, tetracaina, ecc.; (b) composti amidici, quali lidocaina, prilocaina, mepivacaina, bupivacaina, ecc.

Le sostanze ad azione anestetica locale bloccano la conduzione del potenziale d'azione e rallentano quindi la velocità di depolarizzazione della fibra nervosa. Ciò è correlabile ad una riduzione selettiva della permeabilità della membrana cellulare agli ioni sodio, mentre altri flussi ionici (in particolare quelli del potassio e del calcio) sono relativamente poco modificati. Un primo meccanismo di tale azione può essere ricollegabile ad un'espansione sterica della membrana cellulare, a causa della fluidificazione

indotta dall'interazione del farmaco con le strutture lipidiche che comporterebbe la compressione meccanica dei canali del sodio. Un meccanismo alternativo può essere ricollegato all'alterazione della carica elettrica superficiale della membrana cellulare, con modificazione del meccanismo d'apertura dei canali del sodio. Infine non si può escludere anche un'interferenza selettiva con alcune strutture dei canali del sodio, con blocco del loro funzionamento.

La struttura molecolare dei farmaci ad azione anestetica locale risulta rappresentata da un residuo aromatico, da un'ammina terziaria e da una catena intermedia; in base alle caratteristiche di quest'ultima porzione molecolare, gli anestetici locali vengono distinti in esterei ed amidici. Malgrado una certa analogia strutturale, gli anestetici locali presentano diversa liposolubilità e diversa carica elettrica. Pertanto è possibile che i vari meccanismi d'azione su esposti coesistano e si combinino variabilmente fra di loro, in funzione del farmaco di volta in volta considerato.

Le sostanze ad azione anestetica locale dotate di catene laterali molto lunghe presentano un tempo di latenza più lungo ed una durata d'azione più prolungata. Infatti, la tetracaina, che è caratterizzata da una lunga catena laterale innestata sul residuo aromatico, mostra una latenza più consistente ed una durata d'azione più lunga di alcuni suoi omologhi (mepivacaina e procaina) che hanno catene laterali molto più brevi. La durata dell'azione dipende anche dal metabolismo del farmaco; infatti, i composti esterei (ad eccezione della tetracaina) sono idrolizzati rapidamente dalle esterasi plasmatiche ed hanno, di conseguenza, una breve durata di azione. Al contrario, i composti amidici, che sono più lentamente metabolizzati dalle ossidasi epatiche, mostrano un effetto più prolungato.

L'insorgenza del blocco delle fibre mieliniche richiede un periodo di tempo maggiore rispetto a quello occorrente per bloccare le fibre amieliniche. Inoltre la propagazione del potenziale d'azione

nelle fibre mieliniche può essere ritardata od arrestata soltanto se l'effetto del farmaco sulla fibra nervosa interessa sequenzialmente almeno due nodi di Ranvier. La durata dell'azione delle sostanze anestetiche locali è poi condizionata anche dalla vascolarizzazione della zona interessata.

Pertanto, l'aggiunta di adrenalina nelle soluzioni anestetiche determina una vasoconstrizione distrettuale che ritarda l'inizio d'azione, ma che prolunga nel tempo la durata dell'effetto anestetico. Inoltre, l'effetto della adrenalina previene la possibilità di un assorbimento intravasale massivo, anche se gli anestetici esterei (ad esempio, clorprocaina e tetracaina) ben raramente raggiungono concentrazioni ematiche tossiche, dal momento che in ogni caso sono rapidamente metabolizzati nel plasma dalle pseudo-colinesterasi. Ciò non avviene per i composti amidici (ad esempio, lidocaina e mepivacaina) che, per la lentezza del loro metabolismo, più frequentemente inducono effetti tossici e reazioni di ipersensibilità.

Inoltre, la quantità del farmaco legata alle proteine plasmatiche condiziona la possibilità di insorgenza di effetti collaterali a livello cerebrale, dal momento che soltanto la frazione libera attraversa la barriera ematoencefalica. In ogni caso, a livello cerebrale le basse concentrazioni ematiche degli anestetici locali non provocano effetti eccitatori ma, al contrario, alcune sostanze (ad esempio, la lidocaina) inducono modeste azioni sedative e analgesiche centrali.

L'uso delle sostanze ad azione anestetica locale si è molto diffuso nel mondo dello sport, senza tenere sempre conto che tali composti non sono privi di tossicità, anche se questa si manifesta fondamentalmente a seguito del raggiungimento di elevate concentrazioni plasmatiche ed è provocata per lo più dalla somministrazione dei composti amidici, a causa della loro maggior persistenza in circolo dovuta ai legami stabili con le proteine plasmatiche. Generalmente le reazioni tossiche sono determinate da una fortuita somministrazione

intravasale del farmaco. Solo più raramente sono in causa le somministrazioni ripetute di dosi elevate o l'applicazione diretta su mucose infiammate.

Gli anestetici locali manifestano particolari effetti tossici a carico del sistema nervoso centrale e del sistema cardiovascolare. La tossicità a carico del sistema nervoso centrale si realizza inizialmente con tremori, brividi e stato di agitazione, sino alle convulsioni generalizzate. Successivamente, insorge una progressiva depressione della attività corticale e bulbare, che può sfociare in un arresto respiratorio. La tossicità a carico del sistema cardio-vascolare si manifesta sia con una progressiva riduzione della contrattilità miocardica e della velocità di conduzione, sia con una riduzione delle resistenze vascolari periferiche. Compaiono disturbi del ritmo cardiaco, dissociazione atrio-ventricolare, arresto cardiaco, ipotensione e collasso cardiocircolatorio, associati a turbe cerebrali; i disturbi del ritmo o le morti improvvise possono attuarsi anche in assenza di alterazioni a carico del cervello.

Abbastanza frequente è la comparsa di reazioni allergiche susseguenti alla somministrazione di piccole quantità, sicuramente non tossiche, di anestetici locali. Tali reazioni sono dipendenti dalla liberazione di istamina o di composti istamino-simili e si manifestano con ipotensione, eruzioni cutanee, orticaria, ecc.

17.6.4 Le sostanze ad azione analgesico-narcotica

Le sostanze appartenenti a questa categoria farmacologica sono dette innanzitutto «analgesiche», poichè a livello del sistema nervoso centrale interferiscono con la percezione, l'integrazione e la reazione al dolore, potendo indurre la soppressione del dolore stesso con modesto coinvolgimento sia dello stato di veglia e di vigilanza dell'individuo, sia della normale coordinazione delle funzioni cerebrali.

Queste sostanze sono qualificate anche come «narcotiche» perché, con l'in-

cremento della dose, inducono depressione di alcune funzioni del SNC, alterazione dell'integrazione delle afferenze sensoriali a livello centrale, obnubilamento della coscienza, ecc. L'uso cronico di tali farmaci sviluppa notoriamente il fenomeno della farmacodipendenza. Desideriamo sottolineare che l'accezione «stupefacente» (da stupor) era utilizzata in un recente passato per classificare questi farmaci analgesici. Attualmente si preferisce usare la denominazione di «sostanze analgesico-narcotiche», lasciando il termine di «stupefacenti» a quei farmaci elencati in tabelle di particolare interesse legale e per i quali esistono sia una specifica legislazione, sia una rigorosa regolamentazione nella produzione, nella distribuzione e nella ricettazione.

Per gli scopi specifici di questa trattazione si fa sostanzialmente riferimento sia agli alcaloidi dell'oppio (e relativi derivati) che alle endorfine.

17.6.4.1 Gli alcaloidi dell'oppio ed i loro derivati

L'oppio si ottiene dal *Papaver somniferum*, appartenente all'ordine «papaverales» della classe «dicotyledones» delle angiosperme. Il *Papaver somniferum* è una pianta annuale, a fusto principale diritto (di circa 1-1,5 m di altezza), con qualche ramificazione. Il frutto deiscende è rappresentato da una cassula poricida di forma sferica od ovoidale che, a maturità, si apre per mezzo di numerosi pori situati sotto lo stigma sessile. Il *Papaver somniferum*, nelle sue varietà *album*, *glabrum* e *setigerum*, viene coltivato per lo più in Asia (Asia minore, Turkestan, Cina, India, Pakistan, Birmania, Thailandia, Iran, Giappone), pur essendovi culture anche nell'America centrale e meridionale, nell'Africa del nord ed in Jugoslavia; in Francia esistono coltivazioni della varietà *nigrum*.

La droga è costituita dall'oppio, ossia dal lattice disseccato che si ottiene per incisione delle cassule immature. L'oppio si presenta come una pasta dura, omogenea od a granuli fini, confezionata

in pani di color bruno chiaro, di forma ovoidale od arrotondata del peso variabile da due-tre etti sino ad uno-due chilogrammi. L'oppio contiene oltre venti alcaloidi, suddivisi in due gruppi di derivati: (a) i derivati del fenantrene: morfina (10% circa), codeina (0,5%) e tebaina (0,2%); (b) i derivati dell'isochinolina: papaverina (1%), narcotina (6%), narceina (0,2%). Inoltre, vari altri alcaloidi (laudanosina, papaverolina, ecc.) sono contenuti nell'oppio in quantità minime, per cui non ne influenzano l'attività complessiva.

Gli alcaloidi derivati del fenantrene sono analgesici narcotici e, congiuntamente ai loro derivati e succedanei (semisintetici e sintetici), sono anche indicati con il termine generico di «oppiacei». Gli alcaloidi derivati dell'isochinolina agiscono sulla muscolatura liscia con effetti miolitici e non provocano farmacodipendenza.

17.6.4.2 La morfina ed i suoi derivati e succedanei

La morfina è un alcaloide derivato del fenantrene condensato con un anello piperidinico. La codeina (metil-derivato) e la tebaina (dimetil-derivato) sono due alcaloidi naturali dell'oppio, mentre l'eroina (diacetil-morfina), il dilaudid (diidromorfinone) ed il dicodid (diidrocodeinone) sono dei composti ottenuti per modificazioni e/o sostituzioni nella struttura di base della morfina stessa.

Dalla morfina sono stati ottenuti per sintesi altri derivati a struttura analoga, ma «semplificata» rimuovendo particolari raggruppamenti. I derivati della morfina sono essenzialmente: (a) i morfina (ottenuti mediante la rimozione dell'ossidrilico e dell'eopossido), tra cui ricordiamo il levorfanone (che ha essenzialmente lo stesso effetto analgesico della morfina, ma anche tutti i suoi effetti collaterali) ed il destrometorfano (che non ha apprezzabile attività analgesica, mentre possiede una notevole efficacia antitussiva); (b) i benzomorfini (ottenuti mediante apertura di un anello del fenantrene, dando così origine ad una ca-

tena laterale alchilica), tra cui ricordiamo in particolare la pentazocina (dimetil-allil-derivato). I benzomorfini hanno una buona attività analgesica e sono contemporaneamente anche antagonisti parziali degli oppiacei. Tutti questi derivati della morfina inducono una dipendenza psicofisica che è quantitativamente e qualitativamente diversificata rispetto a quella presentata dalla morfina stessa; inoltre, possono far anche insorgere un quadro clinico di tipo psicotico-mimetico.

Accanto ai derivati della morfina, sono in uso i cosiddetti «succedanei della morfina», ottenuti per sintesi totale e mimanti strutturalmente alcune situazioni steriche tipiche della morfina. I succedanei della morfina sono essenzialmente: (a) i composti meperidinici; tra questi hanno una particolare importanza la petidina ed i suoi derivati (aril-piperidine), che inducono una farmacodipendenza uguale a quella della morfina. La loro azione è probabilmente dovuta alla somiglianza strutturale con la morfina; tale analogia sterica è ancora più evidente se l'anello fenilico si trova in posizione assiale rispetto a quello piperidinico, come è nella morfina stessa. Non va tuttavia trascurato il fatto che la petidina è in grado di interreagire con differenti popolazioni di recettori degli oppiacei, attuando così un'azione multirecettoriale; (b) i composti metadonici (caratterizzati, come il metadone, da un gruppo chetonico), i composti metadolici (caratterizzati da un gruppo alcolico), i composti acetil-metadolici, ecc.

Tutti questi composti presentano un'azione analgesica che è molto differenziata in base alla loro struttura molecolare ed alla loro configurazione sterica. Tale azione non è sempre direttamente proporzionale alla tipologia strutturale della morfina, dal momento che sostanze (ad esempio, il fentanile) strutturalmente dissimili dalla stessa sono in grado di contrarre ottimi rapporti con i recettori degli oppiacei.

Le modificazioni chimiche apportate alla struttura della morfina (ed in particolare l'introduzione di una catena alchili-

ca) hanno portato alla sintesi di composti dotati di proprietà antagoniste nei confronti degli analgesici narcotici. Questi composti antagonisti, pertanto, prevengono o rimuovono gli effetti centrali e periferici degli oppiacei, risultando così utili nei casi di intossicazione acuta da sovradosaggio nell'assunzione degli oppiacei stessi, con i quali competono per gli stessi siti recettoriali (antagonisti competitivi), anche se mostrano una durata d'azione generalmente più breve.

Queste sostanze definite oppiaceo-antagoniste sono tuttavia provviste di una loro azione analgesica per cui, nella realtà, devono essere considerate dei composti ad azione mista antagonista-agonista, già in grado di per sé di indurre effetti collaterali di tipo psicotico-mimetico. I più rappresentativi farmaci di questo gruppo sono la nalorfina (N-allilnorfina) e il levallorfanone (allilomologo del levorfanone).

17.6.4.3 Gli effetti farmacologici delle sostanze analgesico-narcotiche

L'atto primario con cui si instaurano gli effetti farmacologici degli oppiacei è costituito dal loro legame con i relativi recettori che, tuttavia, costituiscono una popolazione disomogenea in cui si possono distinguere (in base alle diverse caratteristiche di affinità con singoli oppiacei) varie categorie di recettori. Si ritiene che i recettori degli oppiacei siano in equilibrio fra due conformazioni interconvertibili: in presenza di sodio i recettori presentano il sito attivo in una conformazione con maggior affinità per gli antagonisti morfiniti, mentre in assenza di sodio i recettori stessi presentano il sito attivo in una conformazione con maggiore affinità per gli agonisti morfiniti. I legami farmaco-recettore sono sostenuti da forze idrofobiche variamente combinate sia con altre di tipo Van der Waals, sia con legami idrogeno, dando così origine a diversificati effetti biofisici e, quindi, farmacologici.

Un acritico impiego delle sostanze analgesico-narcotiche in campo sportivo può derivare dal fatto che l'azione anal-

gesica si sviluppa in modo differenziato sulle componenti percettiva e reattiva del dolore. Infatti, la percezione dello stimolo doloroso è solo parzialmente ridotta, mentre le componenti reattive al dolore sono sempre consistentemente diminuite dagli oppiacei: ossia aumenta la tollerabilità al dolore. In questo contesto hanno però molta importanza i fattori emozionali-affettivi (ansia, paura del dolore, depressione) ed i fattori culturali, sociali e cognitivi implicati nella quantizzazione del rilievo soggettivo del dolore.

Pur tenendo conto di queste situazioni soggettive che condizionano nei singoli individui l'efficacia analgesica degli oppiacei, nell'uomo l'attività analgesica stessa segue questa scala di potenze: levorfanolo > eroina > morfina > \geq metadone > petidina > codeina.

L'esclusione di un razionale impiego delle sostanze analgesico-narcotiche in campo sportivo deriva anche dal fatto che, accanto all'azione analgesica, le stesse hanno vari e gravi effetti collaterali, il più negativo dei quali è rappresentato dalla depressione della funzione respiratoria (che può costituire la causa prima della morte conseguente ad eccesso di somministrazione: overdose). L'interferenza con la respirazione è dovuta alla diminuita sensibilità del centro respiratorio bulbare agli impulsi fisiologici determinati dall'anidride carbonica; ciò porta ad un aumento della tensione ematica ed alveolare della stessa, con aumento compensatorio della frequenza respiratoria che tende inizialmente a mascherare gli effetti depressivi sulla respirazione, anche se gli stessi diventano poi ben evidenti (e talora mortali).

Tra gli effetti collaterali indotti dalla morfina e dagli oppiacei in genere vi sono anche la nausea ed il vomito indotti dalla stimolazione diretta del centro bulbare chemiosensibile che, a sua volta, stimola il centro del vomito a mezzo della trasmissione dopaminergica. Infatti, fra i farmaci più usati per indurre il vomito vi è l'apomorfina, che è un forte stimolante dei recettori dopaminergici e risulta strutturalmente simile alla morfina, pur essendo priva dei principali effetti

farmacologici degli oppiacei.

Per quanto riguarda l'interferenza degli oppiacei sulla cenestesi, vi è da rimarcare che un innalzamento piacevole del tono dell'umore con sensazione di benessere (euforia) si riscontra con un'incidenza solo molto bassa negli individui non-dipendenti, nei quali frequentemente insorge invece disforia (cambiamenti dell'umore e sensazione di malessere). La comparsa di euforia si riscontra dopo somministrazione di oppiacei in individui dipendenti; nel complesso, è difficoltoso interpretare questi diversi comportamenti dipendenti dalla personalità dell'individuo, dai processi di apprendimento, dai meccanismi di memorizzazione, ecc. In alternativa ai più frequenti sintomi di depressione del SNC, nei soggetti in età giovanile può insorgere una generalizzata eccitazione, che può arrivare fino alle convulsioni.

Come già discusso in precedenza nel capitolo relativo ai farmaci della tosse, alcuni degli oppiacei (ed in particolare la codeina) esercitano un'azione antitussiva (bechica) sia per l'intervento diretto sui centri bulbari che modulano il riflesso della tosse, sia per il potenziamento degli effetti inibitori esercitati da fibre afferenti al bulbo e provenienti da centri cerebrali superiori. Alcuni oppiacei inducono l'effetto antitussivo a dosi che sicuramente non sono analgesiche. In caso di uso per eventuali e ben documentate affezioni, non va dimenticato che l'effetto bechico può essere accompagnato nell'atleta dall'insorgenza di fenomeni di riduzione delle secrezioni, di broncospasmo e, ovviamente, di depressione del centro respiratorio.

Gli oppiacei esercitano una lunga serie di azioni sul tubo gastroenterico. Infatti, oltre alla nausea ed al vomito di origine centrale, è di facile comparsa un effetto costipante (costantemente presente, ad esempio, nei soggetti farmacodipendenti). Tale stipsi è dovuta: (a) all'aumento del tono muscolare del duodeno e dello sfintere pilorico; (b) alla riduzione del normale riflesso della defecazione, associato all'aumento del tono dello sfintere anale; (c) all'aumento del tono dei

dotti biliari intraepatici, associato allo spasmo dello sfintere di Oddi che condiziona una riduzione della secrezione biliare.

Gli oppiacei aumentano anche il tono muscolare degli ureteri e dello sfintere della vescica, con riduzione del flusso urinario; quest'ultimo è sostenuto tuttavia anche dall'azione di stimolo che gli oppiacei inducono sulla secrezione dell'ormone ipofisario antidiuretico. Tipico degli oppiacei è l'effetto dose-dipendente di costrizione della pupilla, tanto che la miosi bilaterale particolarmente accentuata (a punta di spillo) si manifesta come segno patognomico dell'intossicazione grave.

Infine, va ricordato che le sostanze analgesico-narcotiche producono una dilatazione dei vasi cutanei (collo ed arti) che, se non induce rilevanti ripercussioni sulla pressione arteriosa periferica, risulta tuttavia alla base della sudorazione e della scialorrea frequentemente presenti. Sia la sudorazione che la scialorrea costituiscono un'eccezione nel quadro generale di riduzione dell'attività delle ghiandole secretrici indotto dagli oppiacei.

Nel capitolo (7.6) «Abitudine e tossicomania» si è evidenziato come la somministrazione cronica degli oppiacei produca tolleranza nei confronti di alcuni degli effetti osservabili con la loro somministrazione singola ed acuta. La comparsa anche di dipendenza fisica è dimostrata dalla sindrome di astinenza che si manifesta all'atto della brusca interruzione della somministrazione dell'oppiaceo, ovvero quando si somministra un antagonista degli oppiacei.

17.6.4.4 Le endorfine

Come già discusso nel capitolo 13.2.8, le endorfine sono dei peptidi endogeni provvisti di attività oppioide, dal momento che in vari sistemi organismici sono in grado di sviluppare le azioni degli oppiacei (ed in particolare della morfina) per cui sono antagonizzati dai classici antagonisti degli oppiacei stessi (ad esempio, dal nalossone).

La met-enkefalina e la leu-enkefalina sono stati i primi due penta-peptidi oppioidi identificati ed isolati dal cervello, successivamente riprodotti anche per sintesi e genericamente chiamati «encefaline». Il termine met-enkefalina deriva dalla presenza nella molecola di metionina, mentre il termine leu-enkefalina fa riferimento alla presenza di leucina. Dall'ormone ipofisario beta-lipotropina è stato poi isolato un altro peptide oppioide: la beta-endorfina, composta da 31 aminoacidi e chiamata anche «C-frammento» in quanto rappresenta il frammento COOH-terminale della beta-lipotropina. Dall'ipofisi sono state isolate poi varie altre endorfine ed un altro peptide oppioide, la dinorfina, nella cui sequenza aminoacidica è compreso il residuo della leu-enkefalina. Nell'ipofisi, la beta-lipoproteina origina congiuntamente all'ormone adrenocorticotropo (ACTH) da alcuni precursori comuni, di cui uno è rappresentato da una glicoproteina dal peso molecolare di 31.000 dalton (31 kDa).

La beta-endorfina è contenuta in elevata concentrazione nella parte intermedia dell'ipofisi (con minore concentrazione in quella distale) e nei neuroni dell'ipotalamo mediobasale e laterobasale, mentre non è presente nello striato e nel midollo spinale. La met-enkefalina è presente invece in tutto il nevrasso, con concentrazioni particolarmente elevate nello striato, nella zona grigia periacqueduttale e nelle corna posteriori del midollo spinale; inoltre è riscontrabile in vari tessuti extracerebrali ed in particolare nel tratto gastrointestinale. I due peptidi oppioidi beta-endorfina e met-enkefalina non sono contenuti negli stessi neuroni e rappresentano, pertanto, due sistemi biologici differenziati e con funzioni distinte.

I vari peptidi oppioidi presentano degli effetti analgesici qualitativamente simili, ma l'azione della beta-endorfina è più potente e duratura in quanto più resistente ai processi inattivatori. Ciò è dimostrato anche dal fatto che in vari analoghi sintetici la scissione idrolitica intraorganismica risulta ostacolata a mez-

zo di varie sostituzioni operate chimicamente nella struttura molecolare dei peptidi di base; orbene, in tali analoghi sintetici si riscontra sia un'azione molto più duratura che un effetto analgesico superiore a quello delle endorfine naturali e della morfina stessa. L'efficacia analgesica delle varie endorfine naturali e sintetiche è la seguente: alanina-sostituiti > beta-endorfina > morfina > met-enkefalina > leu-enkefalina.

La somministrazione di beta-endorfina induce alcune modificazioni comportamentali (soprattutto acinesia), ipotermia ed anche rigidità muscolare. Il ruolo delle endorfine nelle depressioni o nella patogenesi delle forme maniaco-depressive non è tuttavia ancora ben definito, mentre risulta più convincente la loro funzione come sistema endogeno atto a mettere l'organismo in condizioni di reagire adeguatamente a situazioni di emergenza. Tale funzione di modulazione del dolore si espleta non tanto con un intervento diretto sulla trasmissione e sui livelli di soglia, quanto con una amplificazione della tollerabilità ad esso, con una interferenza sulle complesse reazioni emozionali che si collegano al dolore stesso.

Tuttavia, dato che i recettori degli oppioidi hanno una collocazione sia spinale che soprasspinale, lo stimolo nocicettivo può essere modificato dagli oppioidi a vari livelli di integrazione sensoriale. Pertanto, la funzione omeostatica di questi peptidi si evidenzia particolarmente in condizioni di stress, tra cui si deve annoverare (sia pure con le dovute riserve) anche quello da prestazione.

La localizzazione della beta-endorfina nell'ipotalamo rende plausibile una sua interferenza sulle funzioni endocrine dell'ipofisi mediante una modulazione della secrezione dei vari fattori ipotalamici, compresi i neuromediatori. Le endorfine sono presenti anche nella parete intestinale e nel surrene, per cui possono giocare pure un ruolo importante sia nella regolazione dell'appetito, sia nella termoregolazione, sia nel controllo della pressione arteriosa.

Le endorfine manifestano tolleranza

alla somministrazione cronica e provocano sia dipendenza (anche crociata con gli oppiacei) che sintomi di astinenza. L'interazione fra gli oppiacei ed i peptidi oppioidi endogeni può essere alla base della dipendenza dagli analgesici-narcotici che, agendo sugli stessi recettori delle endorfine, ne ridurrebbero la liberazione dai terminali dei neuroni.

In tal caso, però, si presuppone che le endorfine espletino di norma una funzione inibitoria sulla liberazione di neurotrasmettitori eccitatori coinvolti nell'equilibrio omeostatico delle funzioni del SNC. Pertanto il cervello diverrebbe dipendente dagli oppiacei in quanto questi sostituirebbero le endorfine, senza però possedere appieno la suddetta funzione inibitoria sui neurotrasmettitori eccitatori. Il fenomeno della tolleranza si svilupperebbe perché, per la progressiva diminuzione delle endorfine, sarebbero necessarie sempre maggiori quantità di oppiacei per mantenere il controllo inibitorio sui suddetti neurotrasmettitori eccitatori. Pertanto, la sospensione della somministrazione delle sostanze analgesico-narcotiche e la diminuita disponibilità di endorfine endogene (da loro indotta) condizionerebbe una marcata carenza del suddetto meccanismo inibitorio, con conseguente sviluppo della sindrome di astinenza.

17.7 Sostanze ad azione eccitomodulatoria

Esistono in campo fisiopatologico o francamente patologico delle affezioni neuro-muscolari caratterizzate da sintomi motori, sensitivo-sensoriali, vegetativi, psichici, ecc., fra loro variamente associati e sfocianti talvolta in incoordinazione motoria anche grave. Tali situazioni sono dovute per lo più all'ipersincrona scarica di un gruppo di neuroni corticali e/o sottocorticali, con possibile diffusione della disritmia ad aree più o meno estese, con soppressione della normale attività integrativa cerebrale.

Ciò è ricollegabile ad un transitorio aumento della eccitabilità di neuroni eccessivamente reattivi a stimoli eccitatori

e più o meno svincolati dai normali controlli inibitori, dando nel complesso origine ad un'ipersensibilità da deafferentazione. Questa alterazione fisiopatologica può concretizzarsi in una vera e propria forma morbosa: l'epilessia, che presenta un notevole polimorfismo del quadro clinico e che richiede l'uso appropriato di farmaci capaci di modulare l'eccitabilità neuronale.

Sempre in campo fisiopatologico o francamente patologico esistono dei quadri clinici caratterizzati da: (a) tremore a riposo, che scompare durante i movimenti volontari; (b) rigidità muscolare plastica, che determina la comparsa del fenomeno della «ruota dentata»; (c) acinesia, con incapacità ad iniziare ed a eseguire i movimenti volontari. La forma conclamata di questo quadro prende il nome di «morbo di Parkinson» ed è dovuta ad una alterazione del sistema dopaminergico correlato alla substantia nigra ed al corpo striato, ed è sostenuta dalla mancanza di dopamina nei gangli della base. Nel quadro risulta implicata fondamentalmente la proiezione nigrostriatale, che utilizza appunto la dopamina come neurotrasmettitore.

A livello cerebrale, la normale funzionalità dei gangli della base dipende in gran parte dall'interazione tra un sistema afferente (mediato dalla dopamina) ed un sistema efferente (mediato dall'acetilcolina e da altre sostanze). L'alterazione neuronale della substantia nigra instaura una situazione morfo-funzionale per cui il neostriato non è più influenzato dalla normale modulazione inibitoria indotta dal sistema neuronale dopaminergico. In tale situazione il sistema neuronale striatale efferente a mediazione colinergica (proiezioni striato-talamiche) tende a diventare dominante. Insorge cioè un'anormale attività striatale sostenuta da una carenza di trasmissione dopaminergica a cui, di contraccolpo, fa riscontro una reattività iperattività del sistema colinergico. Tale condizione di squilibrio neuromodulatorio richiede un ripristino farmacologico per mezzo del potenziamento del tono dopaminergico, più o meno associato ad una ri-

duzione di quello colinergico.

Le due categorie di farmaci (i modulatori dell'eccitabilità neuronale ed i potenziatori del tono dopaminergico) correlate rispettivamente ai due succitati quadri nosografici (sindromi epilettiche e sindromi parkinsoniane) non dovrebbero criticamente e razionalmente trovare spazio applicativo nelle prestazioni agonistiche, anche se alcune parcellari situazioni di squilibrio neuromodulatorio possono essere evocate durante particolari condizioni prestantive. In ogni caso, la non razionalità di impiego delle due suddette categorie di farmaci in campo sportivo risulta evidente dall'analisi delle loro specifiche modalità di azione.

17.7.1 Le sostanze riducenti l'eccitabilità neuronale

L'azione di alcune di queste sostanze (barbiturici, ansiolitici, neurolettici) è già stata discussa in appositi capitoli (a cui si rimanda). In questo paragrafo sono trattati i farmaci che agiscono specificamente sul ristretto numero di neuroni in stato di iperreattività, oppure sia su tali neuroni iperreattivi che su quelli normali, impedendo così anche la diffusione della disritmia che porta a stati di incoordinazione motoria. Nella realtà, è ben difficile attuare un intervento mirato solo sui neuroni iperreattivi, per cui l'effetto farmacologico delle sostanze più note (quali difenilidantoina, trimetadione, etosuccimide, carbamazepina, acido valproico, ecc.) tende a colpire a macchia d'olio anche un gran numero di elementi nervosi assolutamente normali.

Inoltre, va rilevato che sia i derivati ossazolidinici (ad esempio, il trimetadione) che quelli succinamidici (ad esempio, etosuccimide) provocano effetti neurodepressivi, mentre i derivati idantoinici (ad esempio, fenilidantoina) non provocano tale effetto ed addirittura, per le dosi più elevate, possono indurre stati eretistici. Questi fatti indicano che la riduzione dell'eccitabilità neuronale non è da considerarsi sempre dipendente o comunque correlata con l'attività sedativa.

L'effetto della difenilidantoina si concretizza con una stabilizzazione del potenziale di membrana (e relativo aumento della soglia alla stimolazione) che può essere dovuto ad una stimolazione del trasporto attivo accoppiato degli ioni sodio e degli ioni potassio. Tuttavia, possono essere chiamate in causa sia un'alterazione della permeabilità al sodio (per interazione con gli specifici carriers), che una riduzione dei flussi lenti del calcio verso l'interno della cellula. Questa situazione ionica modifica sia gli eventi neurosecretori delle terminazioni nervose che la resistenza ai fenomeni oscillatori autorigenerativi del potenziale di membrana.

Il trimetadione: (a) riduce la permeabilità agli ioni potassio delle membrane neuronali; (b) prolunga il tempo di recupero sinaptico; (c) aumenta l'intensità del filtro di frequenza, tipico delle giunzioni sinaptiche in stato di fatica funzionale; (d) non altera il valore soglia per la trasmissione dei singoli impulsi. L'acido valproico potenzia, invece, l'inibizione presinaptica mediata dal GABA, aumentandone la disponibilità sinaptica per inibizione delle GABA-transaminasi e/o per blocco della sua ricaptazione neuronale. Questa situazione neurochimica innalza la soglia alla trasmissione degli impulsi eccitatori, riducendo la scarica ripetitiva. Le succinamidi riducono la permeabilità della membrana neuronale al potassio, incrementando così la fisiologica depressione sinaptica che si instaura dopo la stimolazione. Infine la carbamazepina modifica le concentrazioni cerebrali di taurina e di molti altri aminoacidi, agendo con meccanismo metabolico.

L'esame di queste varie azioni indica che le caratteristiche dei farmaci riducenti l'eccitabilità neuronale possono essere senza dubbio utili nel trattamento dell'epilessia: (a) nelle forme con crisi generalizzate, comprendenti fra l'altro sia le crisi tonico-cloniche (o grande male) che le assenze (caratterizzate da breve e repentina sospensione delle funzioni psichiche); (b) nelle forme a crisi parziali, in cui prevalgono gli eventi focali.

Non risulta, invece, razionale l'utilizzo

di tali farmaci nella pratica sportiva, anche se gli stessi interferiscono con alcune situazioni neurochimiche che si possono verificare nel corso delle prestazioni molto intense, quali le alterazioni diffuse dei movimenti transmembrana dei vari ioni (correlate con il decremento della cooperazione fra astrociti e neuroni), le diminuzioni relative dell'attività della citocromo ossidasi (con minore produzione di ATP), la minor efficienza della pompa $\text{Na}^+\text{-K}^+$, la minor funzionalità del ciclo di Krebs e dello shunt GABA-succinato, ecc.

Tutte queste azioni farmacobiocchimiche possono far pensare alla possibilità di ottenere farmacologicamente sia una correzione di eventuali squilibri ionici e/o metabolici locali e generali (indotti dalla prestazione e coinvolti nell'aumento dell'eccitabilità dei neuroni), sia una protezione dei neuroni in stato di normale funzionalità (con mantenimento dei normali parametri della funzione sinaptica), sia una rimozione dei possibili deficit relativi od assoluti dei sistemi inibitori, facilitando l'effetto di trasmettitori come il GABA. Per quanto importanti siano questi effetti farmacologici, gli stessi non possono razionalmente inserirsi nelle complesse integrazioni funzionali nervose e neuro-funzionali che caratterizzano la prestazione atletica.

17.7.2 Le sostanze attivanti l'eccitabilità neuronale

Per molte sostanze ad azione stimolante centrale sono già state discusse le proprietà farmacologiche. Ciò ha riguardato i composti xantinici (caffaina e simili), gli psico-analettici (amfetamina e derivati) e gli antidepressivi: tutte queste sostanze interferiscono soprattutto con le funzioni superiori. A causa della loro «fama» in campo sportivo, si vuole qui richiamare nuovamente l'attenzione sui farmaci stimolanti od analettici che inducono l'eccitazione dell'intero nevrasso od, in particolare, del centro respiratorio bulbare. È doveroso premettere che tali

effetti si verificano utilizzando dosaggi che non sono molto inferiori a quelli che inducono l'insorgenza di convulsioni.

17.7.2.1 Gli analettici respiratori

L'interesse pratico per queste sostanze deriva dal fatto che nel sistema nervoso centrale l'omeostasi fra segnali inibenti e segnali stimolanti può essere alterata dalle condizioni neurochimiche indotte dalla prestazione, con variazioni diffuse o segmentali dell'eccitabilità del neurone. Su questa situazione biofisiologica si possono inserire sia alcune sostanze che, come stricnina e picotossina, bloccano selettivamente gli stimoli sinaptici inibitori, sia altri farmaci che stimolano i neuroni in via diretta o riflessa. Da questo deriva la proprietà (per lo più superstimata dagli addetti ai lavori) di aumentare, fra l'altro, la profondità e la frequenza degli atti respiratori sia mediante la stimolazione diretta dei centri bulbari, sia mediante l'attivazione dei chemocettori carotidei.

Una sostanza molto chiacchierata nel passato è senza dubbio la stricnina. Questa molecola aumenta l'attività spinale riflessa in quanto è in grado di sopprimere sia l'inibizione ricorrente, sia quella reciproca fra motoneuroni antagonisti che chiama in causa l'attività degli interneuroni. Certamente l'utilizzo dell'alcaloide come stimolante neuronale nelle prestazioni atletiche è del tutto irrazionale a causa del fatto che: (a) la sua azione analettica è scarsa o nulla; (b) provoca convulsioni con estensione tonica del tronco e degli arti, preceduta e seguita da attacchi fascici estensori simmetrici, i quali sono innescati da stimoli sensitivo-sensoriali anche di lieve entità.

Altri stimolanti bulbari (cardiazolo, nicetamide, dossaprano, ecc.) incrementano l'attività spinale riflessa, ma sono più attivi sui centri bulbari. Nella realtà, l'incremento degli scambi respiratori prodotto da queste sostanze è fortemente dipendente dallo stato fisiologico del soggetto e risulta particolarmente ridotto in corso di ipossiemia (cioè nella condizione in cui gli analettici sarebbero indi-

cati!). Inoltre, questi farmaci hanno una breve durata di azione per cui, dopo la fase transitoria di incrementata eccitabilità neuronale, ricompare la neurodepressione (talora ancora più profonda) la quale induce il soggetto ad ulteriori assunzioni.

In campo prestativo va rilevato che gli stimolanti bulbari non sono in grado, alle dosi terapeutiche, di modificare significativamente un quadro neurochimico già ampiamente autoregolato dalle variazioni sia del pH che delle tensioni parziali di ossigeno e di anidride carbonica. Le dosi più elevate sono ampiamente a rischio, in quanto possono determinare convulsioni (prevalentemente di tipo clonico, asimmetriche ed incoordinate) associate a perdita della coscienza; gli episodi motori possono ripetersi a brevi intervalli e la morte può sopravvenire durante un accesso, per paralisi bulbare.

D'altra parte, anche in campo clinico l'uso di queste sostanze è stato ampiamente ridimensionato, dal momento che la loro utilità nell'insufficienza respiratoria cronica è praticamente nulla. Il loro uso è limitato ai casi di insufficienza respiratoria acuta (ad esempio, nei neonati asfittici, in pazienti sottoposti a pesante anestesia generale, in soggetti con avvelenamento da sedativi-ipnotici ed in attesa di essere avviati in ambiente ospedaliero, ecc.).

L'effetto eccitatore neuronale della stricnina dipende dal suo antagonismo competitivo verso la glicina; tale azione si espleta sui recettori post-sinaptici specifici sia del midollo spinale, che del tronco encefalico e del telencefalo. Infatti è proprio nelle sezioni inferiori del neurone che tali recettori vengono attivati dalla glicina, la quale induce l'iperpolarizzazione e riduce l'eccitabilità del soma neuronale. Tale situazione morfofunzionale condiziona quindi l'effetto convulsivante spinale della stricnina, quale antagonista della glicina.

La picotossina è invece un antagonista del GABA in quanto, pur non legandosi ai recettori pre- o post-sinaptici del GABA, ostacola od inibisce la facilitazione dei movimenti transmembrana degli

ioni cloro promossa dall'aminoacido. A livello delle sinapsi, il cardiazolo riduce i tempi di recupero e facilita sia la trasmissione di segnali ad elevata frequenza, che la scarica ripetitiva. Infine, la nicetamide ed il dossaprano inducono effetti centrali simili a quelli del cardiazolo ed aumentano (come la canfora e la lobelina) le afferenze per l'abbassamento della soglia di eccitabilità dei chemorecettori carotidei.

17.7.2.2 Le sostanze eccitanti lo stato psichico

È già stato descritto in precedenza l'effetto indotto dagli eccitanti l'attività psichica o psico-analettici. Rimandando ai paragrafi in questione, si vuole qui ricordare unicamente che l'amfetamina è senza dubbio il capostipite degli psicoanalettici ad elevata psicoelettività e ad impronta adrenergica. Tale sostanza risulta dotata di un'intensissima azione psicostimolante che condiziona anche una incontrollata ed abnorme resistenza alla fatica psicofisica. Risulta facile comprendere come essa ed i suoi derivati e succedanei siano stati e siano ancora oggetto di particolare attenzione da parte di atleti intenzionati a migliorare le proprie prestazioni ricorrendo a trattamenti farmacologici.

17.7.2.2.1 I farmaci psicoso-mimetici

Accanto agli psico-analettici vanno discussi anche i farmaci psicoso-mimetici, detti anche psicotogeni, psicoalteranti, psicoto-mimetici, psico-dislettici, psichedelici o, più popolarmente, allucinogeni. Anche se usate a dosi non tossiche e prive di effetti somatici significativi, tali sostanze sono capaci di alterare qualitativamente lo stato psichico del soggetto normale, inducendo una sintomatologia analoga a quella delle psicosi rilevabili nella patologia umana. In ultima analisi, si tratta quindi di sostanze modificanti il neuro-biochimismo che controlla le funzioni mentali, per cui vengono alterati i processi di integrazione funzionale, con

comparsa di alterazioni mentali e comportamentali.

Il punto di attacco dei farmaci psicoso-mimetici è rappresentato dalle vie nervose che presiedono alla regolazione del comportamento tramite mediatori quali dopamina, noradrenalina e serotonina. In particolare, una incrementata attività dopaminergica è alla base sia del comportamento stereotipato, che dei deliri paranoidei e delle allucinazioni uditive; di contro, il blocco dopaminergico è alla base della sintomatologia depressiva.

D'altra parte, la capacità di alcune di tali sostanze di indurre la liberazione in eccesso di noradrenalina porta ad un aumento dello stato di veglia e dell'attività esplorativa, sino alla comparsa di comportamenti stereotipati e di sindromi maniacali; di contro, l'inibizione noradrenergica sfocia in sindromi depressive. Anche l'attività della serotonina è implicata nel meccanismo di azione delle sostanze psicoso-mimetiche, in quanto un eccesso nella liberazione di serotonina induce sonnolenza e sedazione, mentre la sua inibizione comporta un aumento dell'attività motoria ed insonnia.

Per dosi elevate, od in caso di intossicazione cronica, possono provocare quadri psicosici le sostanze «stupefacenti», quali oppio, morfina, cocaina, marihuana, mescalina, ecc. Inoltre inducono effetti psicoso-mimetici le dosi elevate di farmaci variamente attivi sul sistema colinergico (muscarina, arecolina, fisostigmina, scopolamina, atropina, ecc.), sul sistema adrenergico (amfetamina, ioimbina, cocaina, LSD, ecc.) o sul sistema serotoninergico (bufotenina, armina, bulbocapnina, ecc.). D'altra parte, nell'intossicazione cronica da alcool etilico compaiono chiaramente sintomatologie e sindromi psicosiche.

Tutte queste evidenze confermano quanto già espresso in precedenza circa il rischio notevole cui vanno incontro gli atleti che dovessero acriticamente fare uso delle succitate sostanze, anche perché le posologie incontrollate sono alla base della sicura comparsa degli effetti psicoso-mimetici che sono discussi nei paragrafi immediatamente successivi.

17.7.2.2.2 LSD e farmaci similari

L'azione degli allucinogeni è molto complessa e ricca di connotazioni soggettive. In particolare, risultano interessanti gli effetti indotti dalla dietil-amide dell'acido lisergico (LSD) di cui abbiamo già discusso. La sostanza è un derivato semisintetico dell'acido lisergico contenuto nello sclerozio della *Segale cornuta* (*Claviceps purpurea*, appartenente all'ordine delle *Clavicipitales*, che fa parte della più grande classe di funghi: gli *Ascomycetes*).

Le ascospore filiformi infettano gli stigmi di varie Graminacee (ed, in particolare, della segale) e danno origine ad un micelio che si espande poi per tutto l'ovaiolo, il quale viene così distrutto ed invaso da una rete di miceli che presenta dei piccoli aggregati (o conidi) immersi in un liquido dolciastro (detto melata). Quando avvengono la maturazione ed il disseccamento della pianta della segale, il fungo si compatta in uno pseudotessuto dando origine agli sclerozi, che nelle spighe sporgono al di fuori dalle glume come piccoli speroni di colore violetto.

Un altro alcaloide allucinogeno è la mescalina, che si estrae da una piccola cactacea messicana denominata comunemente mescal o peyothl o peyote (*Lophophora williamsii*, appartenente alla famiglia delle *Cactaceae* dell'ordine delle *Cactales*). La cactacea viene commercializzata sotto forma di lamine di spessore variabile e di sapore fortemente amaro e persistente. Strutturalmente simili alla LSD sono la psilocina e la psilocibina, derivate dalla triptamina e contenute in alcuni funghi del Messico appartenenti ai generi *Psilocybe*, *Stropharia* e *Conocybe* della famiglia delle *Agaricaceae*.

Sotto l'azione di LSD, di mescalina o di psilocibina i soggetti hanno la vista confusa ed accusano allucinazioni visive: gli oggetti appaiono distorti e le cose anche banali (come le macchie sul muro) cambiano di forma ed acquistano un significato del tutto speciale. Vi è pure un aumento dell'acuità uditiva, anche se le allucinazioni uditive sono poco frequenti. È tipico il fatto che gli arti posso-

no essere lasciati in posizioni assolutamente scomode, mentre subentra la sensazione che il tempo si arresti o passi lentamente, tanto che può sembrare che siano improvvisamente trascorsi migliaia di anni. Il soggetto può sentirsi rilassato, od infinitamente felice, o pauroso, o depresso, con sensazioni di depersonalizzazione ed incubi. In ogni caso, gli è difficile risolvere problemi che richiedano uno sforzo mentale.

A seconda della dose, gli effetti farmacologici durano da una a più ore e sono intercalati da intervalli di normalità che, ripetendo le somministrazioni, diventano progressivamente più lunghi. Gli effetti sulla psiche sono accompagnati da effetti somatici quali: nausea, vertigini, parestesie, astenia, sonnolenza, tremori, midriasi, atassia. La LSD dà tachiflissi e dipendenza psichica, con minor interessamento di quella fisica; la mescalina (che viene anche usata dagli aborigeni in particolari cerimonie religiose) non induce di norma una grave dipendenza.

17.7.2.2.3 La canapa indiana

Una posizione del tutto particolare è da attribuire alla canapa indiana (*Cannabis sativa*, appartenente alla famiglia *Moraceae* dell'ordine *Urticales*). La canapa è un'erba annuale a fusti eretti (di due-tre metri), variamente ramificati e con foglie alterne palmato-composte. La droga, costituita dalle infiorescenze femminili (foglie ebrattee), in India è chiamata «*bang*» e viene fumata sola o con tabacco, mentre in Arabia ed in Egitto è chiamata «*haschich*» e viene ingerita talvolta con miele o burro; infine, in Messico e negli Stati Uniti si utilizzano con il nome di «*marihuana*» le sommità fiorite che vengono fumate. È infatti nelle infiorescenze femminili che si trova la resina contenente sia composti fenolici non azotati (quali cannabinolo, cannabidiolo e tetraidro-cannabinolo) che alcune sostanze ad azione colinergica ed anticolinergica.

Il più importante di tali composti chimici presenti nella resina è l'olio di canapa, dal quale si ottiene il tetraidro-

cannabinolo a cui soprattutto si deve l'effetto psicoso-mimetico. Il contenuto di tetraidro-cannabinolo varia in funzione sia del paese di provenienza della droga, che dell'invecchiamento della stessa. Il tetraidro-cannabinolo ed altri principi attivi sono liposolubili e quindi, dopo la loro metabolizzazione in molti composti (alcuni psicoattivi), vengono distribuiti nei tessuti lipofilici dove rimangono a lungo per essere poi lentamente rilasciati.

Gli effetti sulla psiche sono molto variabili e risentono della condizione psichica e del comportamento dei singoli soggetti. La droga induce euforia e sensazioni vivaci, specialmente quelle visive, per cui può accentuarsi il contrasto e l'intensità dei colori; sebbene non si verificano alterazioni dell'acuità visiva, le dimensioni degli oggetti e le distanze risultano modificate. Inoltre, si affievolisce la percezione del tempo, sino alla comparsa di una penosa sensazione di disorientamento temporale; la memoria dei fatti recenti e l'attenzione risultano indebolite, per cui i soggetti sono molto disorientati, suggestionabili e facilmente distraibili.

In contrasto, i consumatori di canapa denunciano una notevole vivacità delle immagini sensoriali: la mancanza di una critica valutazione dei rapporti fra le varie sensazioni esalta l'immaginazione e la fantasia, tanto che è possibile arrivare ad interpretazioni sempre più fantastiche delle sensazioni reali, sino a vere allucinazioni (cioè ad impressioni sensoriali non corrispondenti alla realtà esterna). Tutto ciò è dovuto alla rimozione del filtro che, con un rigoroso processo di selezione, normalmente opera sul flusso delle percezioni sensoriali, per cui le sensazioni abituali o non importanti sono trascurate. L'azione disinibente della canapa rimuove questi processi di selezione e lascia passare un abnorme flusso di sensazioni; ciò può dare l'impressione che il tempo trascorso sia più lungo del reale.

La canapa non altera né la possibilità di richiamo dei fatti ormai memorizzati, né la percezione delle sensazioni. Tutta-

via queste ultime, accavallandosi vertiginosamente, interferiscono coi meccanismi che presiedono ai processi della memoria recente. Pertanto, sotto l'azione della canapa il flusso delle percezioni sensoriali interferisce sul consolidamento delle informazioni recenti, indebolendo così la memoria recente ed aumentando la difficoltà a mantenere l'attenzione sui fatti, con diminuzione della capacità di concentrazione. Tutte queste alterazioni spazio-temporali possono portare a non valutare correttamente i pericoli o le conseguenze delle proprie azioni.

Le manifestazioni indotte dalla canapa hanno un andamento ciclico, per cui il soggetto può ritornare alla norma e, successivamente, rievdenziare gli effetti farmacologici della droga, con nuove alterazioni dell'umore, delle percezioni visive, del tempo e dello spazio. Di solito (ma non sempre) gli effetti finali di una singola dose sono rappresentati da sonnolenza o da sonno vero e proprio. Gli effetti della droga risultano talvolta spiacevoli per la perdita sia del senso del tempo che del controllo dei processi mentali; pertanto può subentrare un senso di disagio che talora sconfinava in stato d'angoscia, con eventuali riscontri somatici (ad es. l'accelerazione del battito cardiaco). I consumatori abituali della droga mostrano una certa tendenza all'atteggiamento mentale tipico del paranoico; tuttavia lo stato psicotico in genere regredisce rapidamente se l'assunzione della droga ha luogo per brevi periodi di tempo, mentre scompare più lentamente se l'assunzione ha caratteristiche di cronicità.

La canapa assunta per inalazione o per via orale induce anche: (a) tipico arrossamento delle sclere, seguito da vasodilatazione generalizzata e caduta della pressione arteriosa; (b) incoordinazione motoria, in particolare per i movimenti fini; (c) accelerazione della frequenza cardiaca; (d) modificazione dell'efficacia di altri medicinali, dovuta ad una diminuita capacità del fegato a metabolizzarli, per l'inibizione degli enzimi microsomiali indotta dal cannabinolo. Quest'ultimo evento è importante dal

momento che numerosi altri farmaci di possibile impiego in campo sportivo interagiscono con gli enzimi microsomiali, la cui funzione risulta compromessa in coloro che hanno assunto occasionalmente la droga o ne sono consumatori abituali.

L'uso della canapa produce l'esaltazione di particolari stati emotivi facilitanti un susseguirsi di atti che possono esplodere in episodi di violenza ed alterazioni del comportamento sessuale. Ciò è probabilmente indotto: (a) dall'alterato senso del tempo, che potrebbe ingannare circa la effettiva durata dell'esperienza sessuale; (b) dalla attitudine all'ideazione fantastica, in grado di sostituire l'attività sessuale con fantasie erotiche. Il graduale passaggio dalla canapa all'eroina od ad altri oppiacei avviene raramente nei drogati occasionali e molto più facilmente nei forti consumatori. Infatti, la maggioranza dei soggetti che abusano di oppiacei sono passati attraverso precedenti esperienze con la canapa, anche perché questa aumenta la suggestionabilità, è capace di provocare euforia ed analgesia, diminuendo il senso di responsabilità.

Per quanto riguarda il problema della tolleranza, va rilevato come si possa aver l'accumulo intraorganico della droga che viene assunta con le prime dosi (anche se non numerose). Pertanto, il soggetto non si accorge inizialmente della tolleranza, che in realtà si instaura e che può essere dovuta sia ad un aumento della velocità di biotrasformazione del farmaco, che ad una resistenza a livello cellulare. La tolleranza alla canapa può essere in parte legata al biochimismo intraorganico poiché la scomparsa dal sangue del tetra-idro-cannabinolo è moderatamente più rapida nei consumatori abituali piuttosto che negli occasionali; il metabolismo non è però il solo fattore limitante, dal momento che la tolleranza non risulta necessariamente associata ad un diminuito contenuto cerebrale del cannabinoide.

Anche se all'interruzione dell'assunzione non compare una vera e propria sindrome da astinenza paragonabile a

quella da morfina, il soggetto forte consumatore manifesta depressione, ansietà, turbe del sonno, tremori ed altri sintomi; pertanto molti tossicomani non sono capaci di abbandonare il vizio. I soggetti divenuti tolleranti all'LSD o agli oppiacei (in seguito ad assunzioni ripetute) sono ancora pienamente sensibili alla canapa, mentre esiste una tolleranza crociata fra canapa ed alcool.

Non può essere infine sottaciuto che sul problema della canapa molto si discute anche in campo sportivo, con tesi contrapposte. Vi è chi tende a considerarla alla stregua di un «tabacco» particolare da fumare senza molte remore («vizio semplice in un atleta»); di contro, vi è chi la considera sempre ed in ogni caso un mezzo illecito atto a modificare lo stato psico-fisico («doping manifesto nell'atleta»). Ricorre poi sovente il paragone fra la «stimolazione» da canapa e quella da ingestione di vino. Da un punto di vista metabolico e farmacocinetico si può rilevare che, malgrado gli evidenti e gravi danni che l'abuso di alcool provoca con l'andar degli anni, è possibile tracciare una linea di separazione tra l'uso voluttuario oppure dopante della canapa e l'uso di quantità corrette di vino come alimento. Infatti quest'ultimo è assunto per bocca, viene trasformato in substrati organismici ed infine è eliminato in alcune ore; la canapa è invece fumata e trasformata in metaboliti estranei all'organismo che persistono per settimane a causa della difficoltà di eliminazione. Non ci sono invece motivi logici per tracciare una linea di demarcazione fra canapa da un lato ed LSD, amfetamine od oppiacei dall'altro: sia pure con intensità differenziata, tutte queste sostanze tendono a modificare artatamente lo stato psichico ed il comportamento dell'atleta, e ciò rientra nella definizione di doping.

17.7.3 Le sostanze attivanti il sistema dopaminergico

Questo argomento è già stato discusso parzialmente nel capitolo 15.1 (Il metabolismo delle catecolamine) ed illustrato nella Figura 15.1. Qui si vuole ri-

cordare che, nei neuroni a mediazione catecolaminergica e nelle cellule della midollare del surreno, la sintesi delle catecolamine prende avvio dalla tirosina, la quale viene idrossilata da parte dell'enzima tirosina-beta-idrossilasi (TI della Figura 15.1), dando origine a levodiossifenil-alanina o DOPA o levodopa. L'attività della tirosina-beta-idrossilasi costituisce il fattore limitante la sintesi di dopamina, in quanto la sua capacità di idrossilare la tirosina è inferiore alla quantità di tirosina fisiologicamente presente.

Successivamente, la DOPA è convertita a dopamina in una reazione catalizzata dalla dopa-decarbossilasi (DD della Figura 15.1): nelle terminazioni dei neuroni dopaminergici (implicati notevolmente in molte prestazioni atletiche) il processo di trasformazione si arresta con la formazione della dopamina, che viene immagazzinata in granuli o vescicole neurosecretorie, da cui può essere liberata come neurotrasmettitore sinaptico.

Nei neuroni adrenergici (pure fortemente implicati nella prestazione atleti-

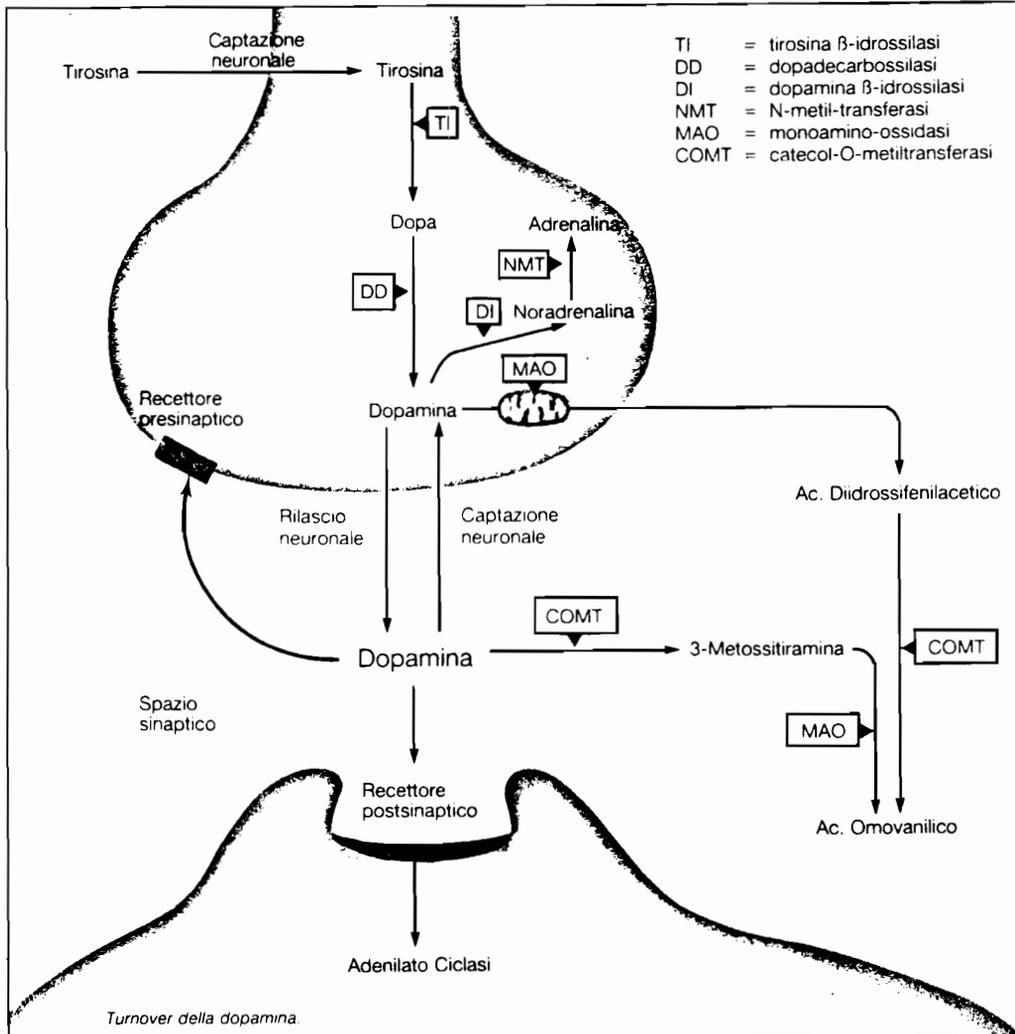


Fig. 15.1

ca) la dopamina è successivamente trasformata in noradrenalina, a mezzo di una reazione catalizzata dalla dopamina-beta-idrossilasi (DI della Figura 15.1); le ulteriori tappe trasformative sono illustrate nella Figura 17.1

L'impulso nervoso che percorre l'assone dopaminergico (ed arriva alla terminazione nervosa) induce la liberazione di dopamina nello spazio sinaptico, dove questa esercita la sua attività su recettori post-sinaptici e pre-sinaptici specifici. Come indicato nelle Figure 15.1 e 17.1, la dopamina presente nello spazio sinaptico è quindi metabolizzata a mezzo di reazioni catalizzate dalla catecol-o-metil-transferasi (COMT) e dalle mono-amino-ossidasi (MAO): prendono così origine sia la 3-metossi-tiramina che l'acido omovanilico (HVA).

Una notevole parte della dopamina presente nello spazio intersinaptico è ricaptata dalle terminazioni neuronali (mediante un meccanismo di trasporto attivo) per essere a sua volta: (a) in parte trasformata in acido diidrossi-fenil-acetico (DOPAC) a mezzo di una reazione catalizzata dalla mono-amino-ossidasi (MAO) intraneuronale (una particolare MAO tipo B), e (b) in parte reimmagazzinata in nuove vescicole sinaptiche.

Certamente in alcune condizioni legate agli eventi prestativi si hanno delle modificazioni nel contenuto centrale e periferico di dopamina; tuttavia ciò non può giustificare il trattamento con sostanze che, con vario meccanismo, tendono ad incrementare la concentrazione della dopamina stessa nel SNC. Tra queste sostanze esogene si ascrivono i precursori della dopamina (ad esempio, la levodopa), gli inibitori specifici delle MAO di tipo B (ad esempio, il deprenil), i bloccanti la ricaptazione (ad esempio, l'amantadina) ed i diretti stimolanti dei recettori dopaminergici (ad esempio, l'apomorfina, la bromocriptina, il piri-bedile).

L'effetto di dette sostanze può essere invece utile nel trattamento del parkinsonismo, che è caratterizzato da una grave carenza di dopamina nel corpo striato. In

questo caso, però, la somministrazione sostitutiva per via generale di dopamina è fallimentare perché l'amina non è in grado di superare in quantità apprezzabile la barriera ematoencefalica. Risulta invece utile la somministrazione di DOPA (immediato precursore metabolico della dopamina) che, passata la barriera ematoencefalica, arriva ai neuroni dopaminergici nigrostriatali, dove viene rapidamente catturata (mediante uno specifico meccanismo di captazione) e trasportata dentro il neurone per la sua trasformazione in dopamina.

Nei confronti dell'azione della levodopa, un'altra fondamentale differenziazione fra l'atleta sano ed il paziente parkinsoniano è rappresentata dal fatto che in quest'ultimo i neuroni dopaminergici non degenerati sono in iperattività funzionale compensatoria; di conseguenza, essi catturano e liberano il neurotrasmettitore più efficientemente che nel soggetto sano. Inoltre, nel paziente parkinsoniano le cellule neuronali (sulle quali la dopamina agisce) sono in condizioni di supersensibilità (da parziale denervazione); pertanto rispondono in modo notevole alla dopamina stessa. Non vi sono motivi per ritenere che tutto ciò possa avvenire nell'atleta sano.

Va poi rilevato che la dopa-decarbossilasi periferica (extra-cerebrale) catalizza la decarbossilazione della levodopa a dopamina in diversi tessuti corporei extra-cerebrali: pertanto, una discreta quantità di levodopa è convertita a dopamina nel rene, nel fegato e nel muscolo, limitando così la quantità di levodopa che arriva al SNC. Questo evento può essere mitigato con la somministrazione di farmaci (benserazide e carbidopa) che non passano la barriera ematoencefalica e che inibiscono l'attività della dopa-decarbossilasi nei tessuti periferici, senza però inibire l'enzima presente nel cervello.

Infine, va sottolineato che, se con la levodopa vengono migliorate nel parkinsoniano sia l'acinesia che la rigidità muscolare (il tremore viene ridotto solo dopo un periodo prolungato di terapia), il farmaco è inefficace sul tono muscolare

e sui movimenti volontari dei soggetti normali. Altrettanto si può dire per gli inibitori della mono-amino-ossidasi di tipo B (ad esempio, il deprenil) che potenziano l'azione terapeutica della levodopa antagonizzandone alcuni effetti collaterali.

Un altro farmaco di un certo interesse è l'amantadina che agisce stimolando la sintesi e la liberazione di dopamina a livello della sinapsi, bloccandone anche la ricaptazione da parte della terminazione nervosa. Vanno ricordati anche i dopamino-mimetici (ad esempio, il piri-bedile e la bromocriptina) che producono una stimolazione di tutti i recettori dopaminergici presenti nei vari organi, inducendo così effetti generali.

Dal complesso di tutti queste azioni farmacologiche a livello del sistema extrapiramidale, pur non sottostimando la notevole influenza dello stesso nella gestualità atletica e nell'evento prestativo, non si rileva alcun documentato motivo per una razionale applicazione in campo sportivo.

17.8 Caratteristiche farmaco-tossicologiche di alcune sostanze interferenti con le funzionalità nervose legate alla vita di relazione

Vengono qui riassunte le principali caratteristiche farmacologiche e tossicologiche delle sostanze interferenti con la vita di relazione e di possibile acritico uso in campo sportivo.

17.8.1 Aloperidolo (haloperidol)

L'aloiperidolo (Bioperidolo, Haldol, Serenase) è un farmaco neurolettico appartenente al gruppo dei butirrofenoni ed antagonizzante i recettori della dopamina (sia di tipo D_1 che D_2). Le caratteristiche farmacologiche sono simili a quelle della clorpromazina con una minore attività sedativa e minori effetti sul sistema nervoso autonomo, ma con maggior azione sul sistema extrapiramidale. La sostanza ha una buona attività nei soggetti ipercinetici ed una potente azione antiemetica.

L'aloiperidolo viene ben assorbito per via orale ed è eliminato con le urine. Gli effetti collaterali consistono per lo più in modica sedazione, sintomi extrapiramidali, discinesia tardiva, aumento della prolattina plasmatica, reazioni cutanee alla luce e reazioni distoniche. Le modificazioni della pressione arteriosa sono scarse, mentre i sintomi extrapiramidali (rigidità, tremori, iperriflessia) sono più marcati.

17.8.2 Amantadina (amantadine)

L'amantadina (Mantadan) è in realtà un chemioterapico antivirale che, però, aumenta la liberazione di dopamina dalle terminazioni dopaminergiche e probabilmente ne ostacola anche la ricaptazione: l'azione è quindi correlata ad un aumento dell'attività del sistema dopaminergico. Il farmaco viene assorbito quasi completamente dal tratto intestinale, raggiunge il picco ematico dopo 1-4 ore dalla somministrazione, ed è quasi totalmente escreto immodificato per via renale.

Gli effetti collaterali sono rappresentati da: difficoltà di concentrazione, sonnolenza, insonnia, secchezza delle fauci, disturbi gastro-intestinali, allucinazioni visive, atassia. In caso di sovradosaggio, l'amantadina induce: psicosi, disorientamento, comportamento aggressivo, allucinazioni visive, convulsioni, ritenzione urinaria e midriasi.

17.8.3 Amitriptilina (amitriptyline)

L'amitriptilina (Adepril, Amilit, Amitriptol, Laroxyl, Triptizol) è un antidepressivo tricyclico che inibisce la ricaptazione sia di noradrenalina che (e soprattutto) di serotonina dalle terminazioni nervose presinaptiche. Nell'organismo, la sostanza dà origine ad un metabolita attivo (la nortriptilina) che dimostra una minore attività sulla ricaptazione della serotonina, mentre inibisce in maniera più rilevante quella della noradrenalina. Il trattamento cronico determina un marcato rallentamento del turnover sia di noradrenalina che di serotonina; l'attività an-

ticolinergica dell'amitriptilina è nel complesso più marcata di quella di altri tricyclici.

Dopo somministrazione orale, l'assorbimento del farmaco è pressoché completo entro 2-3 ore, con una buona distribuzione in tutti gli organi e tessuti; il metabolismo epatico è implicato nella formazione di nortriptilina. L'eliminazione della sostanza avviene con le urine e le feci sotto forma di prodotti metabolici inattivi.

Gli effetti collaterali sono costituiti sostanzialmente da: secchezza delle fauci, stitichezza, disturbi dell'accomodazione visiva, ipotensione ortostatica, tachicardia e, più raramente, ittero occlusivo, ileo paralitico, ritenzione urinaria e disturbi della crisi ematica. Per dosi elevate, possono insorgere gravi disturbi del ritmo cardiaco, della frequenza cardiaca, della conduzione (fino all'arresto cardiaco), con stato confusionale, convulsioni, paralisi respiratoria, ariflessia pupillare, midriasi, diminuzione delle secrezioni mucose, ritenzione urinaria e paralisi intestinale. L'assunzione del farmaco contemporaneamente all'alcool può provocare con maggiore incidenza la comparsa di effetti indesiderati e fenomeni di depressione a livello del SNC. Inoltre, l'associazione con IMAO e farmaci amfetamino-simili può far insorgere convulsioni, ipertensione arteriosa (con emorragia cerebrale) e collassi cardiovascolari.

17.8.4 Baclofene (baclofen)

Il baclofene (Lioresal) è un analogo dell'acido gamma-aminobutirrico con proprietà antispastiche e miorilassanti correlate con l'iperpolarizzazione delle terminazioni primarie afferenti. Infatti, il baclofene interagisce con particolari recettori presinaptici del GABA che non provocano depolarizzazione, ma che interferiscono con la liberazione di neurotrasmettitori eccitatori dalle fibre primarie afferenti; pertanto, l'azione miorilassante del baclofene è simile a quella dei composti GABA-mimetici.

Somministrato per via orale, il baclofene mostra un assorbimento che è saturabile, per cui risultano ritardati nel tempo i picchi ematici che si raggiungono con le dosi elevate; il farmaco è largamente escreto immodificato con le urine. Gli effetti collaterali sono costituiti da: sonnolenza, vertigini, debolezza, confusione mentale, nausea, stitichezza o diarrea, cefalea, insonnia e, più raramente, reazioni allergiche, depressione, euforia, atassia, tremori, distonie e ni-stagmo. Dosi elevate di baclofene inducono depressione respiratoria, coma e convulsioni. Anche se il farmaco non provoca tossicodipendenza, nei consumatori cronici è necessario ridurre il dosaggio gradualmente perché l'improvvisa interruzione può provocare allucinazioni visive ed uditive, ideazione paranoide ed agitazione psicomotoria.

17.8.5 Bromocriptina (bromocriptine)

La bromocriptina (Bagren, Parlodel) è un agonista dei recettori dopaminergici, dotato di modesta attività sia agonista sui recettori serotoninergici che antagonista sui recettori alfa-adrenergici. Nel complesso, esercita azioni dopaminomimetiche nel sistema nervoso centrale, riduce le secrezioni di prolattina e di ormone somatotropo, ed attiva i recettori dopaminergici della via nigrostriatale. Somministrata per via orale, la bromocriptina è assorbita bene dal tratto gastrointestinale ed è metabolizzata dal fegato, a mezzo del quale viene escreta prevalentemente con la bile.

Gli effetti collaterali della bromocriptina sono rappresentati da nausea, vomito, vertigini, ipotensione ortostatica, cefalea, crampi alle gambe, congestione nasale, secchezza della bocca, sedazione, allucinazioni, costipazione, vasocostrizione alle dita e, più raramente, aritmie cardiache, discinesie ed edema delle caviglie. La contemporanea somministrazione di bromocriptina con levodopa ed amantadina facilita la comparsa degli effetti collaterali.

17.8.6 Bupivacaina (bupivacaine)

La bupivacaina (Marcaina) è un anestetico locale amidico, strutturalmente simile alla lidocaina ed alla mepivacaina, ma notevolmente più potente. Il farmaco antagonizza l'insorgenza e la conduzione dell'impulso nervoso agendo sui canali del sodio della membrana cellulare, inibendo la rapida intrusione dello ione all'interno della cellula. Con la bupivacaina l'anestesia loco-regionale inizia abbastanza tardivamente e dura più a lungo di quella indotta dalla xilocaina, specie se per ridurre l'assorbimento del farmaco vi è aggiunta di adrenalina. L'anestesia locale dei plessi nervosi periferici ottenuta con l'infiltrazione di bupivacaina ha una durata anche di quindiciventi ore. La porzione di farmaco che viene assorbita si lega alle proteine plasmatiche e viene metabolizzata dal fegato.

Tra gli effetti collaterali da anestesia locale con bupivacaina si ricordano le reazioni anafilattiche ed allergiche, le quali hanno un'incidenza minore che con altri farmaci anestetici locali. L'insorgenza di una tossicità sistematica da iperdosaggio è caratterizzata da convulsioni e da ampie alterazioni dell'apparato cardiocircolatorio (fino all'arresto cardiaco).

17.8.7 Carbamazepina (carbamazepine)

La carbamazepina (Tegretol) è un composto antidepressivo tricyclico derivato della difenilidantoina, in grado di abolire il potenziamento post-tetanico e la componente estensoria delle convulsioni indotte, senza però aumentare la soglia di insorgenza delle convulsioni stesse. Pur non essendo un analgesico, è anche utile nel trattamento delle nevralgie.

La carbamazepina è bene assorbita dal tratto gastro-intestinale e viene escreta per via biliare ed urinaria (come farmaco immodificato o come metabolita).

Gli effetti collaterali sono costituiti da: atassia, sonnolenza, vertigini, diplopia,

cefalea, disturbi della visione, nausea, vomito, eritemi cutanei morbilliformi e, più raramente, anemia aplastica, agranulocitosi, eosinofilia, leucocitosi, trombocitopenia, ittero epatocellulare e colostatico, oliguria, ipertensione, tromboflebiti, insufficienza ventricolare sinistra, collasso cardiovascolare. L'utilizzo di dosi elevate determina: agitazioni, tremori, riflessi anormali, stupore, ipertensione o ipotensione.

17.8.8 Carbidopa

La carbidopa (Sinemet) è un inibitore della dopacarbossilasi a livello periferico, dal momento che non passa la barriera ematoencefalica; pertanto inibisce il metabolismo extracerebrale della levodopa e ne aumenta la quantità disponibile per la decarbossilazione a dopamina a livello cerebrale. Il farmaco somministrato per via orale viene ben assorbito attraverso la mucosa dello stomaco e del primo tratto dell'intestino e viene escreto nelle urine (come tale e sotto forma di metaboliti).

17.8.9 Carisoprodolo (carisoprodol)

Il carisoprodolo (Miomax, Soma) è un miorilassante N-isopropil-derivato del meprobamato. L'azione del farmaco si esplica sulla muscolatura striata, con meccanismo d'azione centrale a livello degli interneuroni della sostanza reticolare e degli interneuroni spinali. Il carisoprodolo deprime preferenzialmente i riflessi spinali polisinnaptici piuttosto che i riflessi monosinnaptici, presentando inoltre sia attività antipiretica che modesta attività anticolinergica.

Dopo somministrazione orale, l'azione del farmaco inizia rapidamente e dura per quattro-sei ore, con metabolizzazione a livello epatico ed eliminazione nelle urine. Gli effetti collaterali del carisoprodolo sono rappresentati da: sonnolenza, eruzioni cutanee, astenia, confusione mentale, disorientamento, diplopia ed atassia. Questi effetti sono incrementati dall'associazione con alcool o con farmaci ad azione deprimente sul sistema

nervoso centrale. Le dosi molto elevate provocano: sonnolenza, vertigine, cefalea, amnesie, incoordinazione muscolare e tachicardia.

17.8.10 Clomipramina (clomipramine)

La clomipramina (Anafranil) è un farmaco timo-analettico che inibisce la ricaptazione sia di noradrenalina che di serotonina da parte delle terminazioni nervose pre-sinaptiche. Il farmaco è metabolizzato nel fegato, dando origine ad un metabolita attivo (demetil-clorimipramina) che non dimostra attività sulla ricaptazione della serotonina, mentre inibisce in maniera rilevante quella della noradrenalina. Il trattamento cronico induce un rallentamento del turnover dei suddetti mediatori cerebrali ed evidenzia un'attività anticolinergica sovrapposibile a quella di altri antidepressivi triciclici.

Dopo somministrazione orale, l'assorbimento avviene in 2-3 ore, con distribuzione in tutti gli organi e tessuti e metabolizzazione epatica che porta alla formazione di demetil-clorimipramina. L'eliminazione dei prodotti metabolici (inattivi) di trasformazione avviene attraverso le urine e le feci.

Gli effetti collaterali consistono in: secchezza delle fauci, stitichezza, disturbi dell'accomodazione, ipotensione ortostatica, tachicardia e, più raramente, ittero occlusivo, ileo paralitico, ritenzione urinaria, disturbi della crasi ematica. La contemporanea assunzione di alcool può provocare una maggiore incidenza di effetti indesiderati e fenomeni di depressione a livello del SNC. Inoltre, l'associazione con farmaci antidepressivi IMAO o farmaci amfetamino-simili può scatenare convulsioni, ipertensione arteriosa (con possibile emorragia cerebrale) e collassi cardiovascolari.

L'assunzione di dosi molto elevate di clomipramina induce effetti tossici sul cuore (disturbi del ritmo, della frequenza e della conduzione, fino all'arresto cardiaco) e sul SNC (stato confusionale, convulsioni, paralisi respiratoria, coma), con comparsa di manifestazioni tossiche

connesse con l'attività anticolinergica (ariflessia pupillare, midriasi, diminuzione delle secrezioni mucose, ritenzione urinaria e paralisi intestinale).

17.8.11 Clonazepam

Il clonazepam (Rivotril) è un composto benzodiazepinico che potenzia i meccanismi nervosi inibitori, impedendo la propagazione dell'abnorme attività eccitomotora. Somministrato per via orale il farmaco è ben assorbito nel tratto gastro-intestinale, evidenziando un picco di concentrazione ematica dopo circa 2-5 ore, per essere poi fundamentalmente escreto con le urine (circa il 70%) e con le feci.

Gli effetti collaterali consistono sostanzialmente in: sonnolenza, vertigini, facile faticabilità, ipotonia muscolare, atassia, letargia oppure aggressività, iperattività ed irritabilità. L'assunzione di dosi eccessive di clonazepam provoca letargia e depressione, fino al coma.

17.8.12 Cloradio idrato (chloral hydrate)

Il cloradio idrato è un farmaco sedativo-ipnotico ad attività simile a quella dei barbiturici, per cui viene usato specialmente nell'insonnia, anche se attualmente è largamente sostituito da farmaci più maneggevoli e meno sedativi. Dopo somministrazione per via orale, il cloradio idrato è rapidamente assorbito dal tubo gastro-enterico per cui la sua azione insorge entro 30 minuti dall'assunzione. Viene quindi rapidamente metabolizzato a triclورو-etanolo ed acido triclورو-acetico, per essere poi come tale escreto nelle urine. Va rilevato che il metabolita triclورو-etanolo è attivo quanto il cloradio idrato, unitamente al quale supera facilmente la barriera ematoencefalica per svolgere l'attività sul SNC.

Gli effetti collaterali del cloradio idrato consistono in: irritazione cutanea e mucosa, nausea, vomito, cefalea, atassia, disorientamento e, più raramente, manifestazioni allergiche cutanee (quali eritemi, orticaria e dermatiti varie). L'iperdosaggio del farmaco induce: ipotensione,

depressione cardiaca, ipotermia, edema polmonare, coma ed irritazione gastrica sino a necrosi, peritonite ed ostruzione gastro-esofagea. L'uso continuativo del cloralio può dar luogo ad una intossicazione cronica che induce tolleranza agli effetti farmacologici e produce una sintomatologia simile a quella dell'alcolismo cronico, con grave gastrite e talvolta sintomi cutanei. L'interruzione dell'assunzione di cloralio idrato comporta più o meno consistenti disturbi a carico del SNC.

17.8.13 Clordiazepossido (chlordiazepoxide)

Il clordiazepossido (Benzodiapin, Equibral, Liberans, Librium) è una classica benzodiazepina ad azione ansiolitica, antispastica e sedativa, con un meccanismo d'azione simile a quello del diazepam. Dopo somministrazione orale il clordiazepossido è ben assorbito dal tratto gastroenterico, per essere demetilato e successivamente deaminato a demetil-clor-diazepossido e demossazepam, che è metabolizzato ad ossazepam. Per lo più questi metaboliti sono attivi e vengono eliminati lentamente con le urine e le feci.

Gli effetti collaterali del clordiazepossido consistono in: sonnolenza, atassia, confusione mentale, ipotensione, sino a neurodepressione profonda e coma. L'assunzione per lunghi periodi di tempo può far insorgere tolleranza e dipendenza fisica.

17.8.14 Clorpromazina (chlorpromazine)

La clorpromazina (Largactil, Prozin) è una fenotiazina neurolettica, il cui meccanismo d'azione è correlato all'antagonismo a livello dei recettori dopaminergici (sia D_1 che D_2) ed all'azione sugli alfa- e beta-recettori del sistema nervoso centrale. Il farmaco, inoltre, possiede una modica azione antagonista nei confronti sia dei recettori H_1 dell'istamina, sia dei recettori muscarinici, sia dei recettori della serotonina. Dopo somministrazione orale, la clorpromazina, viene

rapidamente assorbita dal tratto gastrointestinale, per essere poi metabolizzata nel fegato in numerosi metaboliti che, per la presenza di una attiva circolazione enteroepatica, sono escreti sia con le feci che con l'urina.

Gli effetti collaterali della clorpromazina consistono per lo più in: sonnolenza (per la quale si instaura una rapida tolleranza), secchezza delle fauci, ipotensione ortostatica, ritardo nella eiaculazione, disturbi allergici consistenti in dermatiti, fotosensibilizzazione e, talvolta, tipica pigmentazione grigio-blu delle zone esposte alla luce. In caso di sovradosaggio, si hanno: profonda sonnolenza, tachicardia, ipotensione, ipotermia, rigidità muscolare; tutti questi effetti risultano molto accentuati se la clorpromazina viene ingerita con alcool o barbiturici.

17.8.15 Cocaina

La cocaina o benzoil-metil-ergonina è un farmaco stimolante il SNC, dotato anche di attività anestetica locale dovuta ad un blocco della conduzione nervosa da ostacolata penetrazione transmembrana degli ioni sodio, cui consegue un blocco della depolarizzazione. Il farmaco ha anche un'azione vasocostrittrice indiretta, bloccando la captazione della noradrenalina nei terminali nervosi del sistema simpatico. In tal modo, la cocaina potenzia l'attività della noradrenalina, inducendo i noti effetti eccitatori sul SNC. È una caratteristica peculiare della cocaina quella di essere ben assorbita in tutte le sedi di applicazione (ad esempio, membrane mucose e mucosa gastrointestinale) ed in particolare nei tessuti infiammati. Dopo l'assorbimento, la cocaina è per lo più degradata dalle esterasi plasmatiche, anche se una piccola parte può essere escreta con le urine in forma immodificata.

Sono cognizioni popolari sia che l'uso ripetuto della cocaina porta a dipendenza psichica, sia che la ripetuta assunzione per via nasale del farmaco in polvere produce: ulcerazione e perforazione del setto nasale, deterioramento mentale, nausea, perdita di appetito, allucinazio-

ni, insonnia, tremori, aumento della frequenza cardiaca, della pressione sanguigna e della respirazione. Compaiono inoltre: perdita del riflesso palpebrale, congiuntivite, midriasi, cicloplegia, ptosi palpebrale, euforia e dimagrimento. L'iperdosaggio di cocaina può indurre la morte per arresto respiratorio.

Va inoltre rilevato che la cocaina è un inibitore delle mono-amino-ossidasi (MAO), per cui blocca la captazione della adrenalina e della noradrenalina da parte dei terminali simpatici; in tal modo vengono potenziate le azioni periferiche dell'adrenalina e della noradrenalina. L'assunzione cronica della cocaina non instaura tolleranza, ma l'utilizzo ripetuto a brevi intervalli può dare origine ad un'intensa reazione tossica. Non si ha una netta dipendenza fisica e, di conseguenza, non si instaura una conclamata sindrome da astinenza alla sospensione dell'assunzione.

17.8.16 Dantrolene

Il dantrolene (Dantrium) è un derivato idantoinico che riduce il tono dei muscoli scheletrici a mezzo dell'inibizione dell'accoppiamento eccitazione-contrazione, interferendo con la liberazione del Ca^{2+} dal reticolo sarcoplasmatico, sia a livello delle fibre del muscolo che di quelle dei fusi muscolari. Dopo l'assunzione per via orale, il dantrolene è assorbito in maniera non completa (ma abbastanza costante) dal tratto gastrointestinale, per essere poi metabolizzato negli idrossi - ed acetamido - derivati che sono escreti (unitamente alla molecola integra) con le urine e la bile.

Gli effetti collaterali del farmaco sono rappresentati da: debolezza muscolare, sonnolenza, facile affaticabilità, malessere generale, diarrea e reazioni allergiche. Va tenuta ben presente l'epatopatia da dantrolene che si sviluppa in genere dopo circa un mese dall'inizio del trattamento e può assumere una discreta gravità. Infine, va ricordato che gli effetti del dantrolene possono essere potenziati dalle benzodiazepine, dall'alcool e da altri tranquillanti minori.

17.8.17 Destropropossifene (dextropropoxyphene)

Il destropropossifene (Liberen, Tilene) è un analgesico che si lega ai recettori degli oppiacei e che induce sia l'analgesia che gli altri effetti centrali e periferici tipici degli oppiacei. Il farmaco risulta ben assorbito per via orale ed è N-demetilato a nor-propossifene, il quale viene lentamente escreto attraverso le urine.

Gli effetti collaterali del destropropossifene sono caratterizzati da: vertigini, sedazione, nausea, vomito e, meno frequentemente, costipazione, cefalea, astenia, euforia-disforia ed eruzioni cutanee. L'iperdosaggio induce: depressione respiratoria, stato confusionale, allucinazioni e convulsioni, che risultano particolarmente gravi in caso di concomitante uso di alcolici o di farmaci sedativo-ipnotici. Per quanto riguarda l'uso mirato a ridurre l'intensità della sindrome astinenziale da oppiacei, va rilevato che: (a) la tolleranza crociata con gli oppiacei non è completa; (b) l'interruzione brusca della somministrazione cronica di destropropossifene può a sua volta dar luogo ad una modesta sindrome astinenziale.

17.8.18 Diazepam

Il diazepam (Aliseum, Ansiolin, Eridan, Noan, Quetiniil, Tranquirit, Valium, Vatron) è una benzodiazepina con proprietà ansiolitiche, miorelassanti, anti-convulsivanti e sedative; tali proprietà sono dovute all'azione pre- e post-sinaptica esercitata a livello del SNC e correlata in parte alla trasmissione GABA-ergica, con effetto GABA-facilitante per possibile inibizione di una proteina ostacolante il legame del GABA con il suo recettore. Il diazepam è ben assorbito per via orale, con un tempo di emivita compreso fra 20 e 100 ore, mentre il suo maggior metabolita attivo (il demetil-diazepam) ha un tempo di emivita di 50-200 ore. Il farmaco è infatti metabolizzato dagli enzimi microsomiali epatici in demetil-diazepam e temazepam,

per essere poi escreto nelle urine come glucuronide dell'ossazepam.

Gli effetti collaterali consistono per lo più in: sonnolenza, visione confusa, atassia, ipotensione, disturbi gastrointestinali, eruzioni cutanee, cefalea, vertigini, ritenzione urinaria, riduzione della libido, eccitazione, allucinazioni e, più raramente, discrasie ematiche ed ittero. L'uso intenso e prolungato del farmaco finisce per provocare tolleranza e dipendenza simile a quella da alcool e da barbiturici. In ogni caso, gli effetti sono molto pronunciati se il diazepam è assunto associato a neurodepressivi od a narcotici-analgesci.

17.8.19 Dossapramo (doxapram)

Il dossapramo (Doxapril) è un analettico che stimola genericamente il sistema nervoso centrale, interferendo specificamente con la respirazione per un effetto eccitatorio sul centro respiratorio e sui chemocettori. Somministrato per via orale, il dossapramo è ben assorbito ed è escreto con le urine sia come tale che sotto forma di metaboliti. Si deve tenere ben presente che il farmaco ha un ridotto margine di sicurezza, dal momento che la dose efficace è di poco inferiore a quella convulsivante.

Gli effetti collaterali del dossapramo sono rappresentati da: singhiozzo, laringospasmo, dispnea, nausea, vomito, tremori, ansietà, confusione, iperpiressia, tachicardia, aritmie, fascicolazioni, rigidità muscolare, convulsioni. Gli effetti del dossapramo sull'apparato cardio-circolatorio sono incrementati dalla contemporanea assunzione di simpaticomimetici e di inibitori delle mono-amino-ossidasi.

17.8.20 Etamivan

L'etamivan o dietil-vanil-amide è uno stimolante il SNC ed analettico respiratorio, che agisce sui centri respiratori e vasocostrittori inducendo sia un aumento della velocità e della profondità del respiro, che un effetto vasocostrittore. Il farmaco è assorbito rapidamente dalla

mucosa della bocca e, come per gli altri analettici in genere, presenta un margine di sicurezza ed una manovrabilità ridotte, dal momento che facilmente insorgono numerosi effetti collaterali spiacevoli quali: irrequietezza, irritabilità, aumento della frequenza respiratoria, laringospasmo, prurito e scosse muscolari. Tutti questi effetti sono potenziati dalla contemporanea assunzione di inibitori delle mono-amino-ossidasi.

17.8.21 Etosuccimide (ethosuximide)

L'etosuccimide od etil-metil-succimide (Thetamid, Zarontin) deprime la iperreattività dell'area corticale motoria ed eleva il valore della soglia agli stimoli attivatori afferenti al SNC. Il farmaco è capace sia di bloccare l'attività dei foci primari e secondari, che di impedire l'insorgenza di convulsioni.

Somministrata per via orale, l'etosuccimide è ben assorbita dal tratto gastroenterico, con un picco di concentrazione ematica dopo circa 1-5 ore. Il farmaco si distribuisce in tutti i tessuti e si ritrova anche nel liquido cerebrospinale, ove raggiunge una concentrazione praticamente eguale a quella plasmatica. L'etosuccimide viene metabolizzata dagli enzimi microsomiali epatici e fondamentalmente trasformata nell'idrossi-etil-derivato che è inattivo e che viene eliminato come tale o glicuronoconiugato. La restante quota di farmaco è escreta immodificata con le urine.

I più comuni effetti collaterali indotti dall'assunzione di etosuccimide sono: nausea, vomito, anoressia, dolori epigastrici, cefalea, facile affaticabilità, sonnolenza, vertigini, atassia, fotofobia, depressione, psicosi e, più raramente, eruzioni cutanee, albuminuria, eosinofilia, leucopenia, agranulocitosi ed anemia aplastica.

17.8.22 Fenelzina (phenelzine)

La fenelzina o beta-fenil-etil-idrazina (Nardil) è un farmaco MAO-inibitore che induce: (a) una inibizione irreversibile delle mono-amino-ossidasi (MAO) me-

diante la formazione di un complesso stabile con l'enzima; (b) effetti amfetamino-simili a livello del sistema cardio-circolatorio e del SNC, indipendentemente dall'attività MAO-inibitrice. Dopo somministrazione orale, il farmaco è rapidamente assorbito dal tratto gastrointestinale e si distribuisce nell'organismo per un breve periodo di tempo; in contrasto con tale evento, gli effetti farmacologici persistono anche per 2-3 settimane.

Gli effetti collaterali della fenelzina si evidenziano con: grave epatotossicità (caratterizzata da sintomi clinici ed istologici simili a quelli dell'epatite virale), eccitamento, insonnia, tremori, allucinazioni, alterazioni del campo visivo e della percezione di alcuni colori. Il sovradosaggio induce: grave ipertensione arteriosa, agitazione psicomotoria, allucinazioni, cefalea, convulsioni, trisma, stato comatoso. Tali effetti sono resi più gravi dall'interazione fra fenelzina e cibi o bevande contenenti tiramina (ad es., formaggi, birra, vino, ecc.) e sostanze dopanti ad attività simpaticomimetica (ad es., efedrina, norefedrina, amfetamina, ecc.).

17.8.23 Fenobarbitale (phenobarbital)

Il fenobarbitale o fenil-etil-malonil-urea (Gardenale, Luminale, Luminalette, Sedofen) deprime l'attività del SNC sia con azioni dirette, che potenziando gli effetti pre- e post-sinaptici del GABA. Da ciò scaturiscono le proprietà sedativo-ipnotiche ed anticonvulsivanti. Dopo somministrazione orale il fenobarbitale è rapidamente assorbito dal tratto gastrointestinale, con un massimo di attività che si raggiunge entro 1 ora. Il farmaco viene lentamente inattivato dal fegato ed escreto nelle urine come tale o come p-idrossi-fenobarbitale coniugato, mentre solo una minima parte del metabolita è escreta come tale.

Gli effetti collaterali del fenobarbitale sono rappresentati da: sonnolenza, vertigini, nausea, vomito, depressione, reazioni allergiche, dermatiti esfoliative, anemia megaloblastica ed eccitazione

paradosa. L'iperdosaggio del farmaco induce: depressione respiratoria, sonno profondo, ipotensione, collasso vascolare periferico, bradicardia, ipotermia, insufficienza renale. Il fenobarbitale può causare dipendenza psichica e fisica, per cui la sospensione improvvisa del farmaco può far comparire una sindrome di astinenza, con eccitazione psicomotoria fino a delirio e convulsioni.

Gli effetti deprimenti del fenobarbitale sono potenziati dalla contemporanea assunzione di alcool, antistaminici, isoniazide ed inibitori delle MAO. Inoltre, il fenobarbitale interferisce con l'attività di molti farmaci in quanto accelera la metabolizzazione di corticosteroidi, digitossina, contraccettivi orali ed antidepressivi triciclici.

17.8.24 Fentanil (fentanyl)

Il fentanil (Fentanest) è un derivato piperidinico ad azione analgesica-narcotica e sedativa, con attività analgesica circa 100 volte maggiore di quella della morfina e 10 volte maggiore di quella della petidina. Il fentanil non provoca vasodilatazione (come fanno invece morfina e petidina), non determina un'importante liberazione di istamina, ma induce una assai duratura diminuzione della sensibilità dei chemocettori all'anidride carbonica. Dopo somministrazione orale, il fentanil è assorbito rapidamente dal tratto gastrointestinale, per essere poi metabolizzato principalmente a livello epatico in metaboliti che sono eliminati con urine. La somministrazione intramuscolare ha una latenza di alcuni minuti ed una durata d'azione di 1-2 ore.

Gli effetti collaterali sono rappresentati da: nausea, vomito, vertigini, depressione, miosi, ipotensione, stasi biliare, rigidità muscolare. L'iperdosaggio induce l'insorgenza di: depressione respiratoria (fino all'apnea), talvolta associata a rigidità muscolare e bradicardia. L'uso ripetuto del farmaco determina la comparsa di assuefazione che, in rari casi, può addirittura sfociare in tossicomania di tipo morfino.

17.8.25 Flufenazina (fluphenazine)

La flufenazina (Anatensol) è un derivato piperazinico delle fenotiazine che antagonizza i recettori dopaminergici (di tipo D₁ e D₂) e che agisce come farmaco antipsicotico ed antiemetico. L'azione della flufenazina sui recettori colinergici e su quelli noradrenergici è piuttosto debole, per cui sono scarse le azioni sul sistema nervoso autonomo. Dopo somministrazione orale od intramuscolare l'assorbimento del farmaco è rapido; la durata d'azione risulta piuttosto lunga a causa di un'attiva circolazione enteroepatica che, tra l'altro, induce la formazione di numerosi metaboliti. L'escrezione avviene per lo più con le feci e, in misura minore, con le urine.

Gli effetti collaterali della flufenazina sono correlati alla sua interferenza con il sistema extrapiramidale per cui sono di frequente riscontro le reazioni distoniche acute, come spasmo dei muscoli della faccia e del collo e crisi oculogire, oltre che discinesia tardiva. L'iperdosaggio da flufenazina accentua i sintomi correlati con la funzionalità extrapiramidale e concretizzantesi, tra l'altro, con iperreflessia tendinea, cloni e spasmi muscolari.

17.8.26 Flurazepam

Il flurazepam (Remdue, Dalmadorm, Felison, Flunox, Midorm, Valdorm) è una benzodiazepina con azione ipnotica specifica, per cui riduce il tempo di induzione del sonno ed aumenta il tempo di sonno. Dopo somministrazione orale, il flurazepam è ben assorbito dal tratto gastrointestinale e gli effetti durano per circa 6-8 ore. Il farmaco è rapidamente metabolizzato ed i suoi metaboliti (idrossietil-derivato e N-dealchil-derivato) sono eliminati con le urine.

Gli effetti collaterali del flurazepam consistono in: cefalea, nausea, vomito, eruzioni cutanee, edema della lingua, difficoltà di deglutizione. L'iperdosaggio del farmaco provoca, tra l'altro, neurodepressione e coma.

17.8.27 Idrossizina (hydroxyzine)

L'idrossizina (Atarax, Atazina, Neocalma, Neurozina) è un tranquillante ansiolitico, anticolinergico, antiemetico, antistaminico, analgesico e miorilassante la muscolatura liscia, con attività antagonista per i recettori H₁ dell'istamina e privo di interferenza con i recettori delle benzodiazepine. L'idrossizina ha un buon assorbimento per via orale, con un picco di concentrazione plasmatica che si raggiunge dopo 2-3 ore dall'assunzione e con una durata di azione di circa 3-6 ore.

Gli effetti collaterali dell'idrossizina consistono in: sedazione, sonnolenza, secchezza delle fauci, visione confusa, anomalie elettrocardiografiche, manifestazioni allergiche. L'iperdosaggio si caratterizza per i sintomi di depressione a carico del sistema nervoso centrale.

17.8.28 Levodopa

La levodopa o diidrossi-fenil-alanina (Dopaidan, Larodopa) è un intermedio biologico che si forma dalla L-tirosina nell'ambito dei processi di sintesi enzimatica delle catecolamine. La levodopa (L-dopa) è di per sé farmacologicamente poco attiva, per cui la sua azione risulta legata all'aumento della concentrazione di dopamina, di cui la levodopa costituisce l'immediato precursore, che viene trasformato a dopamina dall'enzima specifico aminoacido-decarbossilasi cerebrale e periferico. La levodopa passa la barriera ematoencefalica e penetra facilmente nel sistema nervoso centrale, risultando utile nel trattamento di alcune condizioni fisiopatologiche o patologiche interessanti le strutture striatali, ove sia presente una certa attività dell'enzima aminoacido-decarbossilasi, per cui è possibile indurre un aumento del contenuto in dopamina dopo somministrazione di L-dopa.

La levodopa agisce anche sul sistema cardiovascolare, dal momento che la sua decarbossilazione periferica aumenta le concentrazioni ematiche della dopamina, la quale notoriamente interfe-

risce con i recettori sia alfa- che beta-adrenergici. Pertanto, la levodopa: (a) determina una stimolazione cardiaca, per azione della dopamina sui recettori beta-adrenergici; (b) diminuisce la secrezione di prolattina, per azione diretta sulle cellule prolattino-secerenti dell'adenipofisi, con probabile liberazione di PIF (Prolactin Inhibitor Factor); (c) determina un aumento della secrezione dell'ormone della crescita.

Dopo somministrazione orale, la levodopa è rapidamente assorbita nel tratto intestinale, raggiunge la massima concentrazione plasmatica dopo 1-2 ore e si distribuisce in tutti i tessuti (compreso il SNC), per essere largamente decarbossilata anche alla periferia dall'enzima aspecifico aminoacido-decarbossilasi. Dato che il farmaco è ampiamente decarbossilato già al suo primo passaggio dal fegato (ricco dell'enzima decarbossilante) solo una piccola percentuale del farmaco integro raggiunge il circolo cerebrale e, pertanto, solo una esigua quota (meno dell'1%) penetra nel SNC.

Anche se una piccola quantità di levodopa è metilata a 3-O-metildopa (che si accumula nel SNC), la maggior parte del farmaco è trasformata in dopamina, di cui piccole quantità sono poi trasformate in noradrenalina ed adrenalina, mentre i principali prodotti di escrezione sono l'acido 3, 4-diidrossi-fenil-acetico (DOPAC) e l'acido omovanillico che vengono rapidamente escreti con le urine.

Gli effetti collaterali della levodopa consistono in: dolenzie addominali, nausea, vomito, stipsi, diarrea, aritmie cardiache, movimenti involontari anormali i quali predominano a livello della faccia e del collo e che sono caratterizzati da apertura e chiusura della bocca, masticazione, protrusione della lingua, torsione e inclinazione del collo, talvolta crisi oculogire. Altri effetti collaterali sono caratterizzati da: stato confusionale, disorientamento, ideazione delirante, allucinazioni visive, stato d'ansia, irrequietezza, agitazione, insonnia, rinorrea, scialorrea e ipersudorazione. L'attività farmacologica della levodopa può variare notevolmente nel corso della giornata e

questa alternanza di efficacia ed inefficacia circadiana del farmaco è stata definita «sindrome on-off».

Gli effetti da iperdosaggio consistono in: nausea, vomito, vertigini, palpitazioni, aritmie atriali e ventricolari, tremori (specie alla lingua, labbra, mandibola), aggressività, allucinazioni, tendenze suicide, comportamento paranoide, movimenti coreo-ateosici gravi, contratture muscolari, atassia, parestesie, convulsioni, poliuria, incontinenza urinaria, disuria.

17.8.29 Litio

Il litio carbonato (Carbolithium, Manialit) è un neurolettico che agisce a livello della membrana cellulare ed esplica attività inibitoria sulla trasmissione catecolaminergica, sull'attività adenilciclasica e sulla secrezione dell'ormone tiroideo. Dopo somministrazione orale, il carbonato di litio è rapidamente assorbito, si distribuisce in tutti i tessuti, non viene metabolizzato e risulta eliminato quasi esclusivamente per via renale.

Gli effetti collaterali si caratterizzano per: sete intensa, poliuria, tremori alle mani, gastralgia, diarrea, ipotiroidismo, diabete insipido, esoftalma, acne, carie. Il sovradosaggio induce l'insorgenza di: vomito, diarrea persistente, tremori alle mani, disartria, ipereccitabilità neuromuscolare, iperreflessia, nistagmo, convulsioni, stato confusionale e stuporoso, fino al coma.

17.8.30 Metadone (methadone)

Il metadone o dimetil-amino-difenil-eptanone (Eptadone, Physeptone, Sedamidone) ha una buona affinità per i recettori degli oppiacei e, di conseguenza, induce sia l'analgesia che gli altri effetti centrali e periferici tipici degli oppiacei. Il metadone è ben assorbito, oltre che per via parenterale, anche per via gastrointestinale: le concentrazioni massime si raggiungono entro 1-2 ore dalla somministrazione parenterale. L'eliminazione è lenta, dato che il farmaco si accumula a causa della stabilità del suo le-

game con le proteine tessutali. L'eliminazione avviene per via renale e nelle urine si ritrova la maggior parte del metadone, sia come molecola integra che come metaboliti (sia pirrolidin-derivati per rapida ciclizzazione da un derivato del metadone, che un pirrolin-derivato per ulteriore N-demetilazione). Attraverso la bile una certa quantità di metadone viene eliminata nell'intestino sotto forma di metaboliti. Gli effetti collaterali del metadone sono analoghi a quelli indotti dalla morfina.

17.8.31 Morfina

La morfina evidenzia un tipico effetto analgesico dovuto alla sua interazione con i recettori specifici per gli oppiacei siti nel SNC; è cognizione comune che tale effetto analgesico subisce un decremento (tolleranza) per assunzione prolungata. Dopo somministrazione sottocutanea ed intramuscolare, l'assorbimento della morfina è rapido e nel sangue il farmaco si ritrova in parte libero ed in parte legato alle proteine plasmatiche. La morfina subisce poi una glicuronocongiugazione a livello microsomiale epatico, con formazione di 3-morfino-mono-glicuronide, 3, 6-morfino-diglicuronide, 6-morfino-glicuronide e normorfina. Anche se una piccola quantità di morfina coniugata si trova nella bile e nelle feci, la maggior parte del farmaco somministrato è presente nelle urine come morfino-3-monoglicuronide.

Gli effetti collaterali indotti dalla morfina consistono essenzialmente in: depressione respiratoria, nausea, vomito, vertigini, obnubilamento del sensorio, stipsi, aumento della pressione endobiliare (per spasmo dello sfintere di Oddi), ipotensione, dipendenza psichica e fisica e, meno frequentemente, fenomeni allergici. L'associazione con alcool, farmaci depressori del SNC, MAO-inibitori e antidepressivi triciclici incrementa questi effetti, con particolare riferimento a quello depressore sul respiro.

Il sovradosaggio (overdose) induce sonnolenza, stupor (fino al coma profondo), depressione respiratoria (talora si

attuano solo 2-4 atti respiratori al minuto), ipotensione, ipotermia, miosi, coma con complicazioni polmonari (polmonite, edema polmonare).

17.8.32 Mianserina (mianserin, mianserine)

La mianserina (Lantanon) è un timo-nalettico che a livello del SNC aumenta il turnover della noradrenalina e non inibisce la ricaptazione delle catecolamine da parte delle terminazioni presinaptiche. Il farmaco ha sia una modesta attività serotoninergica ed anticolinergica, che un'attività antistaminica centrale ed un'azione alfa-litica a livello dei recettori presinaptici. Dopo somministrazione orale, la mianserina viene rapidamente assorbita e raggiunge la massima concentrazione plasmatica entro 2-3 ore, per essere poi metabolizzata nel fegato a mezzo di processi di N-ossidazione, demetilazione, idrossilazione e glucuronazione, per cui solo una modesta quota si ritrova nelle urine immodificata.

Gli effetti collaterali sono costituiti da: sonnolenza, secchezza delle fauci e stitichezza. La contemporanea assunzione di alcool provoca un aumento degli effetti sedativi ed un peggioramento delle attività psicomotorie.

17.8.33 Nalossone (naloxone)

Il nalossone o N-allil-norossi-morfone (Narcan) è un antagonista recettoriale degli oppiacei, per cui previene o rimuove gli effetti della morfina. Il farmaco non possiede un'apprezzabile attività analgesica, non deprime la respirazione e non evidenzia effetti psicosomimeticici. Dopo somministrazione orale il nalossone è ben assorbito, ma subisce una notevole inattivazione epatica (glicuronocongiugazione) per cui l'azione risulta nel complesso molto rapida: si preferisce pertanto la via parenterale che presenta una durata di azione variabile da 1 a 3 ore.

Gli effetti collaterali sono relativamente modesti e consistono in: lieve sonnolenza, irrequietezza, ipertensione, nausea e vomito.

13.8.34 Nomifensina (nomifensine)

La nomifensina (Psicronizer) è un anti-depressivo isochinolinico che potenzia la trasmissione noradrenergica e dopaminergica, bloccando la ricaptazione dei rispettivi neurotrasmettitori dalle terminazioni presinaptiche, senza inibire invece la ricaptazione della serotonina e manifestando solo una debole attività anticolinergica. Dopo somministrazione orale, la nomifensina viene rapidamente assorbita raggiungendo la massima concentrazione plasmatica dopo 1 o 2 ore, per essere poi metabolizzata a livello epatico attraverso idrossilazione e coniugazione con acido glucuronico. Anche se una piccola parte è eliminata con le feci, l'escrezione avviene sostanzialmente attraverso le urine.

Gli effetti collaterali sono rappresentati, tra l'altro, da: sonnolenza, tachicardia sinusale, aumento o diminuzione ponderale, secchezza delle fauci, stitichezza, tremori.

17.8.35 Orfenadrina (orphenadrine)

L'orfenadrina (Disipal, Euflex) è un farmaco eccito-modulatorio con proprietà anticolinergiche ed antistaminiche che si esplicano a livello del sistema nervoso, sia centrale che periferico, per mezzo di un antagonismo competitivo attuantesi sui recettori muscarinici ed istaminici. Dopo somministrazione orale, l'orfenadrina è rapidamente assorbita dal tratto gastrointestinale e distribuita nei tessuti organismici per essere poi metabolizzata ed escreta per via renale.

Gli effetti collaterali sono rappresentati da: euforia, movimenti a scatto degli arti, bruciore alla gola, difficoltà alla minzione, secchezza delle fauci, midriasi, visione offuscata, riduzione della capacità di concentrazione psichica ed intellettuale. L'iperdosaggio dell'orfenadrina induce la comparsa di: secchezza delle fauci, sete, tachicardia, ipotensione, palpitazione, midriasi, visione confusa, iperpiressia, difficoltà di eloquio, cefalea, ritenzione urinaria, riduzione della peristalsi intestinale, confusione menta-

le, eccitazione, atassia, allucinazioni, blocco neuromuscolare, delirio e coma.

17.8.36 Ossazepam (oxazepam, oxazepam)

L'ossazepam (Adumbram, Isodin, Limbial, Quen, Quilibrex, Serpax) è una benzodiazepina molto attiva nel controllo dell'ansietà, in quanto potenzia l'effetto del GABA e di altri neurotrasmettitori inibitori. Dopo somministrazione orale, il farmaco è ben assorbito dal tratto gastro-intestinale e raggiunge il picco massimo di concentrazione ematica dopo 1-4 ore. Una gran parte dell'ossazepam è coniugata con acido glicuronico ed è escreta con le urine come glicuronide inattivo.

Gli effetti collaterali sono caratterizzati da: sonnolenza, eruzioni cutanee, nausea, ipotensione, tachicardia, incubi, letargia, difficoltà della parola, eccitazione e confusione. L'uso prolungato può dar luogo a dipendenza psichica e fisica.

17.8.37 Paracetamolo (paracetamol)

Il paracetamolo od acetaminofene (Acetamol, Nevral, Puernol, Tachipirina) è un analgesico ed antipiretico privo di attività antinfiammatoria, ma in grado di inibire la sintesi delle prostaglandine. Dopo somministrazione per via orale, viene rapidamente assorbito dalla mucosa dello stomaco e del primo tratto dell'intestino. I più alti livelli del farmaco si raggiungono dopo circa 30-60 minuti, per distribuirsi nei tessuti dell'organismo dove è largamente metabolizzato dal fegato; pertanto, solo in minima parte il paracetamolo rimane inalterato, mentre si ritrova sostanzialmente sotto forma dei suoi metaboliti coniugati (glicuronidi o solfati), per essere sostanzialmente escreto nelle urine.

Gli effetti collaterali consistono per lo più in: sonnolenza, vertigini, nausea, difficoltà dell'accomodamento, vomito, porpora trombocitopenica, broncospasmo, eruzioni cutanee (orticaria, arrossamento, prurito), alterazioni renali, danni miocardici, pancreatite acuta e perforazione

gastrica. Alcool e barbiturici possono potenziare tali effetti favorendo la formazione di metaboliti tossici. L'iperdosaggio può provocare: danno epatico grave (che può evolvere fino a necrosi), anoressia, nausea, vomito, malessere, pallore, sudorazione, agranulocitosi, anemia emolitica, cianosi, vertigine ed anemia.

17.8.38 Pentazocina (pentazocine)

La pentazocina (Liticon, Pentafen, Pentalgina, Talwin) è un farmaco ad azione contemporaneamente antagonista ed agonista sui recettori degli oppiacei, di cui presenta analogia attività, pur differenziandosene per i suoi specifici effetti cardiovascolari (aumento della pressione arteriosa, della frequenza e del lavoro del cuore). Dopo somministrazione orale, la pentazocina è ben assorbita a livello gastroenterico, con un picco di concentrazione plasmatica che si raggiunge dopo 1-3 ore; tuttavia, viene degradata rapidamente nel fegato, per cui si preferisce ricorrere alla somministrazione intramuscolare che determina la comparsa del picco di concentrazione ematica dopo 20 min.-1 ora. L'escrezione avviene in gran parte attraverso le urine (come glicuronoconiugato), mentre solo una piccola parte di pentazocina viene escreta immodificata.

Gli effetti collaterali derivanti dalla somministrazione di pentazocina consistono in: sedazione, vertigini, nausea, sudorazione, cefalea, ipertensione, tachicardia, allucinazioni, spersonalizzazione, confusione mentale ed incubi. Dosi elevate di pentazocina provocano depressione respiratoria, mentre l'uso frequente e ripetuto sviluppa tolleranza e dipendenza fisica e psichica, con comparsa di sindrome astinenziale dopo brusca sospensione del farmaco. La contemporanea assunzione di alcool o farmaci depressori del SNC aggrava sia il rischio di depressione respiratoria, che l'incidenza degli effetti psicosomimeticici della pentazocina.

17.8.39 Pentetrazolo (pentetrazol)

Il pentetrazolo, o cardiazolo, o pentametilene-tetrazolo (Tetrazol) stimola genericamente il sistema nervoso centrale (per una riduzione del tempo di recupero sinaptico), privilegiando tuttavia il midollo spinale ed il bulbo, con stimolazione della funzionalità respiratoria. Il pentetrazolo, che è ben assorbito sia per via orale che per via parenterale, si distribuisce in tutti i tessuti con picco di concentrazione ematica dopo circa 1-2 ore. Il farmaco è rapidamente metabolizzato nel fegato ed è per lo più escreto con le urine.

Va rilevato che il margine di sicurezza intercorrente fra le dosi che inducono l'attività analettica e quelle che fanno insorgere le convulsioni è molto stretto, per cui possono facilmente comparire cloni agli arti ed alla bocca con nausea, vomito, cefalea, anoressia, ecc. Le dosi elevate di pentetrazolo producono, tra l'altro, convulsioni e depressione respiratoria paradossa.

17.8.40 Pentobarbitale (pentobarbital)

Il pentobarbitale o acido etil-(metilbutil) barbiturico è un classico sedativo ed ipnotico, che induce tolleranza nel caso di somministrazione prolungata. Assunto per via orale viene rapidamente assorbito, distribuendosi in tutti i tessuti del corpo per subire, a livello microsomiale epatico, un processo di ossidazione nella catena metilbutilica; tale processo inattiva la maggior parte della dose assunta, mentre la rimanente parte è lentamente escreta immodificata o glicuronoconiugata. Va, però, rilevato che la retrodiffusione passiva a livello del tubulo renale è pressoché completa, per cui solo una scarsa quota di farmaco si rinviene nelle urine.

Gli effetti collaterali del pentobarbitale consistono in: eritemi, esantemi, dermatiti, edemi localizzati, fotosensibilizzazione, artralgie, mialgie, crisi acuta di porfiria, eccitazione abnorme (in alcuni individui), torpore, vertigini, malessere al risveglio, depressione respiratoria ed ipotensione. L'effetto depressivo viene po-

tenziato da altri farmaci depressori (neurolettici, tranquillanti, analgesici narcotici, antistaminici, ecc.) e dall'alcool.

L'uso cronico del pentobarbitale sviluppa sia dipendenza psichica e fisica, sia tolleranza (con comportamento compulsivo verso il farmaco), sia (in caso di sospensione dell'uso) una sindrome astinenziale con nausea, vomito, crampi addominali, ipertermia, fenomeni eccitatori, fino a convulsioni, stato ansioso, delirio, allucinazioni.

Il sovradosaggio induce un quadro simile a quello dell'ebbrezza alcolica, cui segue una evidente depressione respiratoria per precoce inibizione dell'attività dei centri respiratori: le pupille sono miotiche, ma diventano midriatiche in caso di ipossia grave. Il sovradosaggio induce inoltre ipotensione tardiva, dovuta sia alla depressione dei centri vasomotori bulbari, che all'azione diretta sul miocardio, sui gangli del simpatico e sulla muscolatura liscia vascolare.

17.8.41 Petidina (pethidine)

La petidina o metil-fenil-carbetossipiperidina (Mepiridina) è un analgesico-narcotico che interagisce con i recettori degli oppiacei del SNC e della periferia nervosa, inducendo effetti analgesici, depressivi, respiratori e spasmogeni sulla muscolatura liscia; nel complesso, l'azione è simile a quella della morfina.

Dopo somministrazione orale, la petidina è assorbita a livello intestinale e raggiunge in circa 2 ore l'effetto analgesico massimo. Con la somministrazione intramuscolare, l'effetto massimo si raggiunge in meno di 1 ora ed è all'incirca il doppio di quello ottenibile con la somministrazione orale. Il farmaco subisce una metabolizzazione a livello epatico con idrolisi ad acido petidinico che, a sua volta, viene parzialmente coniugato. Una certa quota del farmaco viene preventivamente demetilata (a norpetidina), per subire poi gli stessi processi catabolici; pertanto, solo una piccola parte di petidina si ritrova immodificata nelle urine.

Gli effetti collaterali della petidina so-

no sostanzialmente simili a quelli della morfina. Anche il sovradosaggio con petidina induce la sintomatologia descritta per il sovradosaggio con morfina. Va rilevato che gli antidepressivi triciclici ed i fenotiazinici accentuano l'azione sedativa e depressiva sul respiro esercitata dalla petidina, mentre la concomitante assunzione di benzodiazepine (come il diazepam) non comporta necessariamente tale evenienza. Infine è noto che le sostanze dopanti amfetaminiche associate alla petidina ne potenziano l'effetto analgesico.

17.8.42 Primidone

Il primidone (Mysoline) presenta degli effetti farmacologici che in generale sono simili a quelli del fenobarbitale, pur essendo più selettivo nell'abolire gli abnormi eventi eccito-motori neuronali. Ciò in quanto il farmaco deprime l'attività dei tessuti eccitabili (con effetto prevalente nel SNC) e potenzia gli effetti inibitori pre- e post-sinaptici del GABA.

Somministrato per via orale, il primidone è assorbito a livello dello stomaco e dell'intestino tenue, si distribuisce in tutti i tessuti e presenta il picco della concentrazione ematica dopo circa 2-3 ore. Viene quindi rapidamente metabolizzato a fenil-etil-malonamide ed a fenobarbitale, che durante il trattamento cronico si accumulano e sono ben rilevabili nel plasma; in ogni caso, la maggior parte della sostanza è escreta nelle urine nelle 24 ore.

Gli effetti collaterali del primidone consistono in: sonnolenza, vertigini, nausea, atassia, diplopia, nistagmo e, più raramente, turbe della personalità ed anemia megaloblastica. Il sovradosaggio è caratterizzato anche da: atassia e letargia.

17.8.43 Prociclidina (procyclidine)

La prociclidina o cicloesil-fenil-pirroolidin-propanolo (Kemadrin) espleta un antagonismo competitivo nei confronti dell'acetilcolina a livello dei recettori muscarinici del sistema nervoso sia

centrale che periferico; pertanto, il farmaco aumenta il coordinamento muscolare ed esercita un effetto spasmolitico sulla muscolatura liscia. Dopo somministrazione per via orale, la prociclidina è ben assorbita dal tratto gastrointestinale, con una durata di azione di circa 3-4 ore.

Gli effetti collaterali della prociclidina consistono in: secchezza delle fauci, lieve midriasi, offuscamento della vista, stipsi. In caso di sovradosaggio, compaiono in particolare: secchezza delle fauci, sete, tachicardia, palpitazioni, midriasi, visione confusa, iperpiressia, difficoltà di eloquio, cefalea, ritenzione urinaria, confusione mentale, riduzione della peristalsi intestinale, eccitazione, atassia, allucinazioni, delirio e, nei casi più gravi, coma.

17.8.44 Tioridazina (thioridazine)

La tioridazina (Mellerette, Melleril) è un derivato fenotiazinico che blocca i recettori della dopamina e presenta gli effetti farmacologici della clorpromazina, da cui differisce per una minore attività sedativa ed una minore attività alfabloccante. Dopo somministrazione per via orale, la tioridazina è facilmente assorbita dall'apparato gastrointestinale e raggiunge il picco del livello ematico dopo circa 1-2 ore.

Gli effetti collaterali della tioridazina consistono, tra l'altro, in: ritardo dell'eiaculazione nel maschio, modificazioni elettrocardiografiche, reazioni fototossiche e, più raramente, diminuzione dell'acuità visiva, peggioramento della visione notturna, reazioni epatotossiche ed agranulocitosi. In caso di sovradosaggio, si osservano anche: sonnolenza, rigidità muscolare, iperreflessia, tremori, ipotensione, ipotermia e, più raramente, ipertermia.

17.8.45 Trazodone

Il trazodone (Trittico) blocca a livello del SNC la ricaptazione della serotonina nelle terminazioni pre-sinaptiche, mentre la ricaptazione delle catecolamine viene bloccata a dosaggi molto elevati.

A livello periferico, il trazodone presenta un'attività antiserotoninica, antistaminica ed alfa-litica, simile a quella delle fenotiazine.

Dopo somministrazione per via orale, il trazodone viene rapidamente assorbito, raggiunge la massima concentrazione plasmatica dopo circa 30 minuti, per essere poi metabolizzato a livello epatico attraverso processi di idrossilazione e glicuronazione. Il trazodone viene escreto con le urine in massima parte sotto forma di metaboliti, alcuni dei quali forniti di attività farmacologica.

Gli effetti collaterali sono caratterizzati, tra l'altro, da: vertigini, sonnolenza, astenia, cefalea, secchezza delle fauci, sedazione, ipotensione e tachicardia.

17.8.46 Triesifenidile (trihexyphenidyl, trihexyphenidyle)

Il triesifenidile (Artane) è un derivato del propanolo che esercita un antagonismo competitivo nei confronti della acetilcolina a livello dei recettori muscarinici, sia periferici che centrali, per cui evidenzia attività spasmolitiche. Somministrato per via orale il triesifenidile è ben assorbito dal tratto gastrointestinale, per diffondersi rapidamente nei tessuti, che poi lascia per una redistribuzione.

Gli effetti collaterali consistono in: secchezza delle fauci, lieve midriasi, offuscamento della vista, stipsi, alterazione della capacità di concentrazione psichica ed intellettuale, disordine mentale. In caso di sovradosaggio compaiono: secchezza delle fauci, sete, tachicardia, ipertensione, palpitazioni, midriasi, visione confusa, iperpiressia, difficoltà di eloquio, cefalea, ritenzione urinaria, riduzione della peristalsi intestinale, confusione mentale, eccitazione, allucinazioni, atassia, delirio sino a coma.

17.8.47 Valproato sodico (valproic acid, acide valproique)

Il sodio valproato (Depakin) aumenta i livelli di GABA cerebrale, per inibizione sia delle GABA transaminasi che del reuptake del GABA: ciò realizza una

maggior disponibilità di GABA negli spazi sinaptici. Dopo somministrazione orale, il sodio valproato è ben assorbito dal tratto gastroenterico ed il picco della concentrazione ematica si raggiunge entro circa 1-4 ore. I principali prodotti di metabolizzazione sono l'idrossi-propilvalerato ed il propil-glutarato, i quali sono escreti con le urine come tali o come glicuronoconiugati.

Gli effetti collaterali sono rappresentati da: nausea, vomito, diarrea, aumento o riduzione di peso, eruzioni cutanee e, più raramente, cefalea, insonnia, atassia, necrosi epatica.

17.8.48 Vilossazina (viloxazine)

La vilossazina (Vicilan) è un timoanalettico che blocca abbastanza selettivamente la ricaptazione della noradrenalina dalle terminazioni presinaptiche,

inibisce lievemente quella della serotonina e mostra anche una debole attività MAO-inibitrice ed anticolinergica.

Dopo somministrazione orale, la vilossazina viene rapidamente assorbita, raggiungendo la massima concentrazione plasmatica dopo circa 2-3 ore. Il farmaco è metabolizzato a livello epatico attraverso processi di idrossilazione e glicuronazione, dando origine a prodotti metabolici farmacologicamente inattivi. L'escrezione avviene in massima parte attraverso le urine ed in minima parte attraverso le feci.

Gli effetti collaterali della vilossazina consistono in: nausea, vomito, cefalea, vertigini, secchezza delle fauci, stitichezza, disturbi della visione, sonnolenza. In caso di sovradosaggio, compaiono anche: sonnolenza (fino al coma), miosi, ipo- od ipertensione, tachicardia.

(continua)

LA TOSSICITÀ DELL'ORMONE SOMOTOTROPO È SEMPRE IN AGGUATO

Gianni Benzi

Negli ultimi tempi sono pervenute segnalazioni di casi di leucemia in soggetti trattati con i diversi tipi dell'ormone della crescita (GH) sia di origine estrattiva che biosintetica. Il problema è stato sollevato dall'osservazione di 5 casi di leucemia in Giappone: ricerche epidemiologiche hanno in seguito messo in evidenza altri casi in Europa e negli Stati Uniti d'America.

La problematica in questione ha avuto una approfondita analisi anche all'estero ed un'indagine epidemiologica avviata nel novembre del 1987 dall'Istituto Nazionale Giapponese per lo Studio dei Tumori poneva in evidenza il fatto che in Giappone il numero dei casi di leucemia in soggetti trattati con GH era pari a 10 volte il valore atteso; poiché questo dato non risultava coerente con quello disponibile allora negli USA, si concludeva che il fenomeno doveva intendersi al momento ristretto al territorio giapponese.

Su questo possibile rischio da GH un gruppo di esperti americani, europei e giapponesi ha però tenuto a Bethesda nei giorni 4 e 5 maggio 1988 un meeting dove sono stati analizzati 15 casi di leucemia di cui: (a) 5 casi segnalati in Giappone; (b) 7 casi segnalati in Europa; (c) 3 casi segnalati in America.

Le conclusioni del gruppo di ricercatori sono state le seguenti: (a) esiste nei soggetti trattati con GH un possibile aumento del rischio di leucemia che per il singolo soggetto è verosimilmente raddoppiato; (b) anche se sulla base dei dati disponibili non esiste una incontrovertibile correlazione tra trattamento con GH e leucemia, il rapporto rischio/beneficio appare accettabile solo quando il GH risulta indispensabile per il trattamento dei casi di deficienza ormonale idiopatica; (c) ogni soggetto deve essere sottoposto ad attento follow-up durante e dopo i trattamenti con GH.

In base a queste conclusioni, la Direzione Generale del Servizio Farmaceutico Italiano: (1) ha attivato alcune iniziative a livello nazionale al fine di valutare l'esistenza di un nesso tra leucemia ed impiego ormonale di GH ed ha contattato le Autorità Sanitarie dei Paesi interessati (Giappone, USA) ed il Centro di raccolta dati OMS di Uppsala per acquisire un maggior numero di informazioni; (2) ha coinvolto alcuni centri nazionali di ematologia e di endocrinologia per accertare l'esistenza di casi di leucemia verificatisi in Italia in soggetti trattati con GH; (3) sta valutando l'adozione di provvedimenti affinché l'ormone somatotropo, indipendentemente dalla sua origine estrattiva o biosintetica, sia somministrato solamente alla due condizioni seguenti: (a) dietro prescrizione dello specialista endocrinologo; (b) a soggetti con accertato deficit ormonale, da iscrivere in appositi registri regionali.

Si fa presente tutto questo per ridimensionare le trionfistiche asserzioni di assoluta innocuità dell'ormone somatotropo ottenuto per via biosintetica con metodologie di ingegneria genetica. Il rischio anche solo potenziale di leucemia dovrebbe fugare qualsiasi tentazione di utilizzo del GH in campo sportivo, indipendentemente dal fatto che esso sia incluso nelle liste IAAF delle sostanze dopanti e che possa o meno essere rilevato ai controlli antidoping.