



DOPING: DEFINIZIONE E LIMITI DI UN PROBLEMA FARMACOLOGICO PARTE V

Gianni Benzi, *Direttore dell'Istituto di Farmacologia dell'Università di Pavia*
Pasquale Bellotti, *Centro Studi & Ricerche Fidal, Roma*

INDICE

Parte quinta

15. Sostanze dopanti con i recettori catecolaminici

- 15.1 Il metabolismo delle catecolamine
 - 15.1.1 La sintesi delle catecolamine
 - 15.1.2 Interferenze farmacologiche sulla sintesi e sull'accumulo delle catecolamine
 - 15.1.3 La degradazione e l'inattivazione delle catecolamine
- 15.2 Azione delle sostanze dopanti sui recettori catecolaminici
 - 15.2.1 I recettori catecolaminici e la loro risposta alle sostanze agoniste ed antagoniste
 - 15.2.2 Le azioni farmacologiche delle catecolamine e delle sostanze catecolamino-simili
 - 15.2.3 Le azioni farmacologiche delle sostanze simpaticomimetiche non-catecolaminiche
 - 15.2.4 Le azioni farmacologiche delle sostanze simpaticomimetiche caratterizzate da un'azione indiretta
 - 15.2.5 Le azioni farmacologiche delle sostanze antagoniste dei recettori adrenergici

15.3 Caratteristiche farmaco-tossicologiche delle sostanze interferenti con il sistema catecolaminico

- 15.3.1 Adrenalina
- 15.3.2 Amfetamina
- 15.3.3 Desamfetamina
- 15.3.4 Diidroergotossina
- 15.3.5 Dobutamina
- 15.3.6 Efedrina
- 15.3.7 Fenilefrina
- 15.3.8 Fenossibenzamina
- 15.3.9 Fentolamina
- 15.3.10 Guanetidina
- 15.3.11 Isoprenalina
- 15.3.12 Nafazolina
- 15.3.13 Noradrenalina

16. Sostanze dopanti interferenti con i recettori dei fattori biologici di intermodulazione

- 16.1 Interferenza autologa ed eterologa dei fattori biologici di intermodulazione
- 16.2 L'istamina ed i recettori istaminici
 - 16.2.1 Caratteristiche metaboliche e compartimentali dell'istamina
 - 16.2.2 Le azioni biofisiologiche e farmacologiche dell'istamina e delle sostanze istamino-simili

Doping nello sport

- 16.2.3 Le sostanze antistaminiche a livello recettoriale
- 16.3 La serotonina ed i recettori serotoninici
- 16.4 Le sostanze interferenti con prostaglandine ed analoghi
 - 16.4.1 Metabolismo delle prostaglandine, dei trombossani e delle prostaciline
 - 16.4.2 Ruolo biofisiologico delle prostaglandine
 - 16.4.3 Le sostanze inibenti la sintesi di prostaglandine, trombossani e prostaciline
- 16.5 Sostanze interferenti con il calcio
 - 16.5.1 Il calcio nelle prestazioni atletiche
 - 16.5.2 Attività a livello cardiaco delle sostanze calcio-antagoniste e calcio-agoniste
- 16.5.3 Attività a livello della muscolatura liscia vasale delle sostanze calcio-antagoniste e calcio-agoniste
- 16.6 Caratteristiche farmaco-tossicologiche delle sostanze attive sui fattori biologici di intermodulazione
 - 16.6.1 Chetotifene
 - 16.6.2 Cimetidina
 - 16.6.3 Ciproeptadina
 - 16.6.4 Metergolina
 - 16.6.5 Metisergide
 - 16.6.6 Nifedipina
 - 16.6.7 Ranitidina
 - 16.6.8 Reserpina

15. Sostanze dopanti interferenti con i recettori catecolaminici

Nel capitolo precedente sono state prese in esame sia la trasmissione acetilcolinica, sia l'interferenza che su di essa possono avere numerose sostanze esogene. Molto importante, ai fini del doping, è il problema della trasmissione adrenergica, che si attua mediante il trasferimento degli impulsi nervosi nei neuroni centrali e periferici a mezzo di specifici neurotrasmettitori, quali la noradrenalina, la dopamina e l'adrenalina. Questi neurotrasmettitori, in base a considerazioni di ordine chimico, sono chiamati «catecolamine» (perché contengono un anello catecolico) mentre, in base a considerazioni di ordine neurofisiologico, sono chiamate «amine simpaticomimetiche» (perché esercitano azioni simili a quelle indotte dalla stimolazione del sistema vegetativo simpatico).

Solo una piccola quantità di catecolamine è libera nel citoplasma, mentre la maggior parte di esse è allocata nelle terminazioni adrenergiche e nelle cellule cromaffini, ove è accumulata in granuli subcellulari in grado di captare e accumulare le amine (presenti nel citoplasma), l'ATP (in rapporto molecolare 4:1), una proteina specifica (cromogranina)

ed anche un enzima (dopamina-beta-idrossilasi). I granuli, formati nel soma dei neuroni e trasportati nelle terminazioni adrenergiche mediante il flusso assonale, legano ed accumulano le catecolamine, ritardandone in tal modo sia la diffusione che la distruzione da parte delle mono-amino-ossidasi (MAO); si costituisce così un deposito dal quale il neurotrasmettitore può essere liberato a seguito dell'intervento di stimoli fisiologici e/o farmacologici. I depositi di catecolamine sono anche il luogo in cui svolgono la loro azione le amine simpaticomimetiche indirette (la tiramina, l'amfetamina, l'efedrina, ecc.) che agiscono liberando le catecolamine dai granuli e dai depositi extra-granulari.

15.1 Il metabolismo delle catecolamine

Le catecolamine hanno una larga distribuzione intraorganica dal momento che espletano la loro azione nelle cellule cromaffini, nella midollare surrenale, nei neuroni post-gangliari del sistema simpatico (ad eccezione dei neuroni simpatico-colinergici che innervano le ghiandole sudoripare) ed in numerosi neuroni del SNC.

15.1.1 La sintesi delle catecolamine

Nell'uomo, le terminazioni adrenergiche del sistema nervoso autonomo ortosimpatico danno corso alla trasmissione del segnale biochimico mediante la prevalente liberazione sinaptica di noradrenalina che agisce sul recettore post-sinaptico (recettore tipo alfa-1). Di contro, la midollare surrenale (che viene considerata parte del sistema simpatico periferico, in quanto sia i neuroni simpatici che le cellule cromaffini hanno un'origine neuro-ectodermica) dà corso alla trasmissione del segnale bioumorale mediante la liberazione nel sangue prevalentemente di adrenalina (in una proporzione ematica che per l'uomo è di 4:1 nei confronti della noradrenalina).

Le fibre simpatiche noradrenergiche danno origine a complesse reti nella parete dei vasi, del cuore e degli organi cavi addominali, in cui si distribuiscono formando sinapsi con le cellule effettrici (cellule muscolari lisce, cardiache, ecc.) oppure dando origine lungo le fibre a delle varicosità che hanno la funzione di vere e proprie terminazioni. Molte sostanze dopanti interferiscono con il funzionamento di questa ricca rete noradrenergica: tale funzionalità è assicurata dalla sintesi del neurotrasmettitore a partire sia dalla fenilalanina sia, e soprattutto, dalla tirosina. Questi aminoacidi precursori delle catecolamine sono captati dal sangue circolante con un processo attivo di concentrazione che interessa sia le cellule cromaffini, che i neuroni del sistema vegetativo simpatico e del SNC. Il metabolismo delle catecolamine avviene mediante una serie di reazioni enzimatiche come quelle esemplificate nella Fig. 15.1 per la dopamina.

La tappa limitante l'intero processo di sintesi delle catecolamine è rappresentata dalla formazione della diidrossifenilalanina (DOPA), che si attua a partire dalla tirosina e che è catalizzata dall'enzima tirosin-idrossilasi; tale enzima è localizzato soltanto nelle cellule cromaffini e nei neuroni contenenti catecolamine, ove opera in presenza di ferro, ossigeno molecolare e tetra-idropterina.

Successivamente, per decarbossilazione della DOPA, si forma dopamina in una reazione catalizzata dalla DOPA-decarbossilasi, che mostra una scarsa specificità in quanto decarbossila sia molti aminoacidi aromatici fisiologici (5-idrossitriptofano, istidina, tirosina, ecc.) che analoghi strutturali di aminoacidi aromatici, dando origine ai «falsi neurotrasmettitori». L'enzima opera con localizzazione, citoplasmatica avendo come cofattore il piridossal-fosfato (o vitamina B₆).

Sempre dallo schema della Fig. 15.1 si osserva che la dopamina viene trasformata in noradrenalina in una reazione catalizzata dalla dopamina-beta-idrossilasi che è un'ossidasi contenente rame e che richiede ossigeno molecolare ed acido ascorbico come cofattore. L'enzima, che si trova localizzato nella parete dei granuli ove sono accumulate le catecolamine, è dotato di scarsa specificità, dal momento che ossida anche altre molecole a struttura aminoacidica (tiramina, alfa-metildopamina, ecc.). Infine, la sintesi dell'adrenalina nelle cellule cromaffini e nei neuroni adrenergici è catalizzata dalla fenil-etanolamina-N-metiltransferasi, che è un enzima citoplasmatico con limitata specificità di substrato e che richiede di S-adenosil-metionina quale donatore di metili.

La velocità del processo di sintesi delle catecolamine da parte delle cellule cromaffini e dei neuroni adrenergici è modulata dalle necessità funzionali ed è regolata sostanzialmente dalla tirosin-idrossilasi, la cui velocità di idrossilazione del substrato è controllata dal prodotto terminale della reazione (regolazione allosterica). Quindi, se l'evento prestativo induce un aumento dell'attività neuronale che deplete i depositi di neurotrasmettitori, si ha di riflesso un aumento della sintesi a causa della modificata affinità dell'enzima per il suo cofattore (la tetra-idropterina), a ragione della fosforilazione dell'enzima attuata da una proteino-cinasi, 3,5-AMP ciclico-dipendente.

La liberazione di catecolamine causata dagli impulsi nervosi avviene in entità 537

proporzionali alla liberazione di altri componenti solubili contenuti nei granuli (la cromogranina e la dopamina-beta-idrossilasi). Dato che non vengono invece liberati enzimi citoplasmatici, si può dedurre che le catecolamine sono liberate dagli stimoli nervosi per mezzo di un processo di esocitosi. Di contrapposto, la liberazione di catecolamine indotta dalle amine simpatico-mimetiche indirette (amfetamina, efedrina, ecc.) non è accompagnata da liberazione di dopamina-beta-idrossilasi, con ciò implicando

l'intervento di un diverso meccanismo.

La liberazione di catecolamine e di altri neurotrasmettitori è modulata da recettori pre-sinaptici (di tipo alfa-2) che influiscono sulla liberazione di noradrenalina dalle terminazioni simpatiche. Il loro blocco induce un aumento della liberazione, mentre la loro stimolazione induce una riduzione della liberazione del neurotrasmettitore; infine vi sono dei recettori pre-sinaptici (di tipo beta) che facilitano la liberazione di noradrenalina.

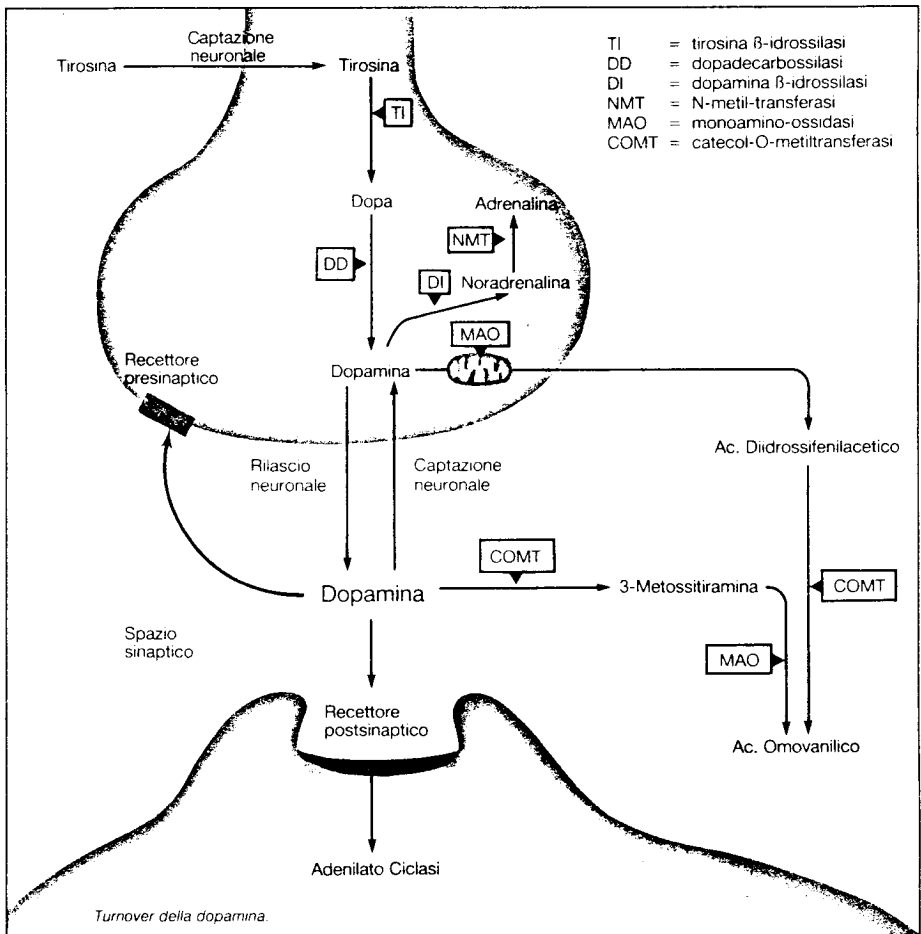


Fig. 15.1

15.1.2 Interferenze farmacologiche sulla sintesi e sull'accumulo delle catecolamine

Numerose sostanze dopanti stimolano od ostacolano la liberazione delle catecolamine dai terminali nervosi. Di molte di queste sostanze (quali le amine simpaticomimetiche dirette o quelle indirette, che inducono la liberazione del neurotrasmettitore anche in assenza di stimoli nervosi) sono date delle più dettagliate informazioni nei capitoli successivi.

Si fa qui cenno alla 4-aminopiridina che facilita la liberazione delle catecolamine (indotta dalla stimolazione nervosa) a causa del prolungamento del potenziale di azione, per riduzione della conduttanza al potassio e conseguente incremento del tempo di apertura dei canali del calcio. Con un meccanismo diversificato agisce invece la reserpina, che determina lo svuotamento dei depositi di catecolamine e di serotonina dai neuroni centrali e periferici ed (in minor misura) dalla midollare surrenale. La sostanza modifica nei granuli la capacità di captazione e di sequestro delle amine che, non più protette dai granuli stessi, vengono deaminate dalle mono-amino-ossidasi (MAO) presenti nel citoplasma neuronale e nelle cellule cromaffini. Per evidenziare la riduzione dell'attività del sistema simpatico causata dalla reserpina è necessario che i livelli di catecolamine scendano al di sotto del 30%. Ciò è anche la causa del fatto che l'effetto della reserpina risulta di lunga durata e cessa solo con la ricostituzione di nuovi granuli.

Il suddetto quadro biochimico può essere complicato dalla somministrazione di particolari sostanze dopanti dette «*MAO*», che sono degli inibitori delle MAO e che antagonizzano la deplezione delle catecolamine indotta dalla reserpina, modificandone gli effetti comportamentali; infatti la somministrazione di reserpina in soggetti trattati con *MAO* causa eccitazione ed ipertensione, invece della ipotensione e della sedazione inducibili dalla sola reserpina. Ciò è dovuto al fatto che le catecolamine, non più

accumulate nei granuli né inattivate dalle MAO, rimangono libere nel citoplasma e diffondono nello spazio intersinaptico ove attuano la loro azione fisiologica agendo sui recettori post-sinaptici.

Una sostanza dotata di complessa attività è la guanetidina che attua a livello pre-sinaptico una iniziale liberazione di noradrenalina, seguita da un successivo blocco. Questo complesso meccanismo è dovuto alla rapida captazione della guanetidina da parte delle terminazioni adrenergiche (tramite lo stesso meccanismo che capta le catecolamine) con accumulo del farmaco nei granuli dai quali spiazza le catecolamine, inducendo una brusca liberazione di noradrenalina dalle terminazioni. Successivamente la guanetidina agisce in senso inverso, in quanto penetra nella cellula ed ostacola la liberazione delle catecolamine, bloccandone la captazione per stabilizzazione della membrana neuronale.

Mediante questo duplice meccanismo sia di deplezione delle catecolamine dai depositi nei granuli che di ostacolo alla loro liberazione, la guanetidina inibisce il sistema simpatico inducendo, ad esempio, una spiccata diminuzione della pressione sistemica, con riduzione della frequenza e della forza di contrazione cardiaca. L'ipotensione posturale indotta dalla guanetidina dovrebbe farne escludere tassativamente l'uso in campo sportivo, anche se il trattamento cronico con guanetidina finisce per produrre un marcato aumento della sensibilità (supsensibilità) dei recettori post-sinaptici alle catecolamine. In ogni caso la guanetidina non attraverso la barriera emato-encefalica e, pertanto, non ha effetti centrali.

Un'altra sostanza bloccante i neuroni adrenergici è il bretilio che, come la guanetidina, viene captato dalle terminazioni adrenergiche, liberando dai depositi una parte delle catecolamine di cui successivamente blocca il fisiologico rilascio indotto dagli stimoli nervosi; ciò si attua mediante l'azione anestetica locale sulle terminazioni adrenergiche nelle quali il bretilio viene selettivamente accumulato.

15.1.3 La degradazione e l'inattivazione delle catecolamine

Le catecolamine liberate dalle surrenali o dalle terminazioni nervose adrenergiche e diffuse nello spazio sinaptico sono inattivate: (a) a seguito della degradazione biochimica operata dalle monoamino-ossidasi (MAO) e dalle catecol-O-metil-transferasi (COMT); (b) per captazione da parte delle terminazioni nervose adrenergiche periferiche e centrali. Le MAO sono un sistema di enzimi non-specifici in quanto deaminano quasi tutte le monoamine endogene: 5-idrossitriptamina, triptamina, tiramina, derivati O-metilati della catecolamine, normetanefrina, metanefrina, ecc.. Detti sistemi enzimatici sono allocati nella parete esterna dei mitocondri e risultano in grado di trasformare le catecolamine nelle corrispondenti aldeidi, che vengono poi trasformate in acidi dalle aldeido-deidrogenasi, oppure sono ridotte ad alcoli od a glicoli dalle aldeido-reduttasi.

L'utilizzo come sostanze dopanti di farmaci inibitori delle MAO (gli IMAO, di cui si dirà più avanti) è basata sulla constatazione che essi inducono un accumulo di catecolamine sia nei tessuti contenenti fibre adrenergiche che nella midollare surrenale, potenziando così l'azione della stimolazione fisiologica delle fibre simpatiche ed incrementando l'efficacia delle amine simpaticomimetiche indirette (amfetamina, efedrina, tiramina, ecc.), ma non delle catecolamine circolanti.

Va ricordato che le MAO intraneuronali ostacolano la liberazione delle catecolamine che non è correlata con gli stimoli nervosi, mentre le MAO extraneuronali (che si trovano nella parete intestinale, nel fegato, nel rene, nelle piastrine, ecc.) inattivano le monoamine presenti negli alimenti (ad esempio, la tiramina) e deaminano le catecolamine metilate dalle COMT, mentre non inattivano le catecolamine circolanti.

Vi sono due forme di MAO, che sono definite A e B in base alle differenze sia nell'affinità per i substrati che nella sensibilità agli inibitori. Ad esempio, i sub-

strati preferiti delle MAO di tipo A sono noradrenalina, serotonina e normetanefrina, mentre quelli preferiti dalle MAO di tipo B sono benzilamina e feniletilamina. Analogamente la clorgilina e l'armalina sono inibitori specifici delle MAO di tipo A, mentre il deprenyl è un inibitore specifico delle MAO di tipo B.

Nella degradazione delle catecolamine intervengono anche le catecol-O-metil-transferasi che sono un complesso enzimatico extraneuronale, prevalentemente citoplasmatico (presente in quasi tutti i tessuti, ma più abbondantemente nel rene e nel fegato), il quale trasferisce i gruppi metilici dalla S-adenosilmetionina al gruppo idrossilico in posizione meta delle catecolamine. Le COMT risultano in grado di metilare non solo le catecolamine, ma anche i prodotti della loro deaminazione; così l'acido 3,4-diidrossi-mandelico viene metilato ad acido vanil-mandelico, il quale è un metabolita che può essere misurato nelle urine e le cui variazioni sono indicative di trattamenti farmacologici dopanti.

Ai fini della comprensione dell'azione di alcune sostanze dopanti, va tenuto presente che le sinapsi adrenergiche sono in grado di captare le catecolamine dai liquidi extracellulari; la noradrenalina captata dai tessuti si trova localizzata prevalentemente nelle terminazioni nervose simpatiche periferiche o nei neuroni noradrenergici e dopaminergici cerebrali. Questa captazione da parte delle membrane delle terminazioni neuronali (uptake 1) è il più importante meccanismo di inattivazione delle catecolamine circolanti o liberate nello spazio intersinaptico, mentre risultano di minor rilievo sia la captazione operata dalle cellule non-nervose (uptake 2) che la captazione delle catecolamine citoplasmatiche operata dai granuli intraneuronali di deposito.

La captazione neuronale delle catecolamine è un processo rapido ed attivo, caratterizzato da un'altra affinità e dipendente sia dal numero delle terminazioni adrenergiche presenti che dal funzionamento della pompa sodio-potassio, la quale concentra le catecolamine anche

contro un forte gradiente di concentrazione (anche di 10.000:1). La noradrenalina captata è resa poi disponibile per essere liberata a seguito della stimolazione simpatica: quindi la captazione risulta essere sia un efficace meccanismo di inattivazione, che un processo di risparmio delle catecolamine.

Molte delle possibili sostanze dopanti (amfetamina, efedrina, imipramina, amitriptilina, cocaina, guanetidina, ecc.) sono dei forti inibitori della captazione della noradrenalina, anche se non utilizzano un analogo meccanismo di trasporto e se solo in pochi casi (amfetamina ed efedrina) mostrano una certa analogia strutturale con il neurotrasmettitore. Tra queste varie sostanze dopanti (di cui si discute nei capitoli successivi), la cocaina (alcaloide estratto dalle foglie di *Erythroxylon coca*) è stata la prima sostanza di cui fu descritta la proprietà di bloccare la captazione delle catecolamine, espletando: intensa attività anestetica locale, spiccate azioni stimolanti sul SNC, potenziamento delle azioni vasocostrittrici ed ipertensive dell'adrenalina, potenziamento delle risposte indotte dalla stimolazione delle fibre simpatiche ed inibizione dell'effetto pressorio delle amine simpaticomimetiche indirette (tiramina, efedrina). Queste azioni della cocaina sono correlate al blocco da essa indotto sulla captazione delle catecolamine, per cui sia la noradrenalina che l'adrenalina permangono a lungo in circolo e negli spazi intersinaptici.

Le azioni centrali della cocaina, le quali analogamente a quelle dell'amfetamina sono dovute al potenziamento della attività dei neuroni adrenergici, risultano complesse e, sul piano psico-fisico, si concretizzano nel senso di benessere ed euforia che toglie la sensazione di fatica, anche se l'uso prolungato causa un evidente deterioramento delle condizioni mentali e la comparsa di psicosi. A dosi elevate la sostanza induce eccitazione, perdita del senso critico, aggressività, tremori, vomito, iperpiressia, fino alle convulsioni, cui segue un forte stato depressivo. Pure altre sostanze (demetilimipramina, imipramina, amitriptilina,

ecc.) inducono il blocco della captazione delle catecolamine, anche se tale inibizione non ha un ruolo determinante nel meccanismo della loro azione.

15.2 Azione delle sostanze dopanti sui recettori catecolaminici

Si è precedentemente evidenziato che molte sostanze dopanti agiscono in quanto interferiscono con i meccanismi di degradazione delle catecolamine circolanti e/o sinaptiche, amplificando o protraendo nel tempo l'azione delle catecolamine stesse. Definire l'azione farmacologica delle catecolamine significa, quindi, definire l'azione delle sostanze dopanti catecolaminergiche (cocaina, amfetamina, imipramina, ecc.). Ovviamente altre sostanze dopanti (le amine simpaticomimetiche sintetiche) agiscono (come evidenziato in successivi paragrafi) in quanto sono in grado di stimolare od inibire direttamente i recettori catecolaminici. Tali amine sintetiche sono state ottenute dalla beta-fenil-etilamina per sostituzioni nell'anello aromatico o nel gruppo aminico terminale.

15.2.1 I recettori catecolaminici e la loro risposta alle sostanze agoniste ed antagoniste

Le sostanze dopanti, attraverso la mediazione delle catecolamine o direttamente esse stesse, agiscono sui recettori catecolaminici che sono distinti in «alfa» e «beta» e che rappresentano il mezzo con il quale le amine simpaticomimetiche esplicano le loro azioni ben differenziate. Infatti, ad esempio, la noradrenalina ha un'azione vasocostrittrice più spiccata ed un'azione cardiostimolante più debole di quella dell'adrenalina, che si diversifica nella struttura in quanto presenta un metile nel gruppo aminico terminale. L'isopropilnoradrenalina, la cui catena laterale è ulteriormente allungata per la presenza di un isopropile aggiunto al gruppo aminico, possiede una spiccata azione cardio-

stimolante e vasodilatatrice, già presente nell'adrenalina. Queste diversificate risposte degli effettori sono dovute al fatto che: la noradrenalina interferisce con maggior intensità dell'adrenalina con i recettori alfa, l'adrenalina interferisce con ambedue i recettori, mentre l'isopropil-noradrenalina ha un'affinità specifica per i recettori beta.

In generale, si descrivono due tipi di recettori beta, definiti «beta-1» e «beta-2», che sottendono i seguenti effetti: (a) i recettori beta-1 mediano le seguenti azioni delle catecolamine: cronotropa positiva; inotropia positiva; glicogenetica cardiaca; vasodilatante coronarica; rilassante la muscolatura liscia intestinale; lipolitica; (b) i recettori beta-2 mediano le seguenti azioni delle catecolamine: rilasciamento delle muscolature lisce vascolare e bronchiale; inibizione della liberazione dei mediatori implicati nei meccanismi umorali allergici; glicogenesi nel muscolo scheletrico; rilasciamento delle muscolature della vescica, dell'utero e del deferente.

I recettori beta-1 e beta-2 possono coesistere nello stesso organo; ad esempio, l'effetto inotropo positivo è mediato solo da recettori beta-1, mentre quello cronotropo positivo è mediato sia dai recettori beta-1 che da quelli beta-2. Le catecolamine e le sostanze dopanti catecolamino-simili presentano una diversa affinità per i due differenti tipi di recettori beta. Ad esempio, l'isopropil-noradrenalina ha uguale affinità per i recettori beta-1 e beta-2; l'adrenalina e la noradrenalina hanno la stessa affinità per i recettori beta-1, mentre l'adrenalina ha una affinità molto maggiore per i recettori beta-2.

Varie sostanze dopanti si comportano da agonisti ed antagonisti selettivi per i recettori beta-1 e beta-2. Ad esempio per il recettore beta-1 è agonista la dobutamina, mentre risultano antagonisti il practololo e l'atenololo; analogamente, per il recettore beta-2 sono agonisti il salbutamolo, la terbutalina e l'isoprenalina, mentre risulta antagonista la butossamina. La presenza di sostanze agoniste ed antagoniste selettive per i recetto-

ri beta-1 e beta-2 permette di differenziare gli effetti catecolaminici: ad esempio, gli agonisti specifici dei recettori beta-2 inducono broncodilatazione con scarsi effetti cardiaci, mentre gli antagonisti dei recettori beta-1 sono antiaritmici e coronarodilatatori, senza indurre broncocostrizione.

La stimolazione dei recettori alfa-adrenergici causa vasocostrizione, mi-driasi, attivazione della glicogenesi epatica, contrazione della milza, delle vescichette seminali e dell'utero. Accanto a questi recettori, definiti anche alfa-1, esistono dei recettori alfa-2 che hanno azione di tipo inibitorio e modulano non solo la liberazione di noradrenalina, ma sia quella dell'acetilcolina dai neuroni colinergici che quella della renina dal rene.

Varie sostanze dopanti si comportano da agonisti oppure da antagonisti «selettivi» per i recettori alfa-1 ed alfa-2. Ad esempio, per il recettore alfa-1 sono agonisti: metossamina, fenilefrina ed ossimetazolina, mentre si comporta da antagonista la prazosina; analogamente, per il recettore alfa-2 sono agonisti: alfa-metil-noradrenalina e clonidina, mentre si comporta da antagonista la yoimbina. Infine, sono antagonisti «non-selettivi» per il recettore alfa: fenossi-benzamina e fentolamina. In generale, gli agonisti dei recettori alfa sono costituiti da derivati della fenil-etilamina (come la noradrenalina, la fenilefrina e la metossamina) e da derivanti dell'imidazolo (come la nafazolina e la clonidina).

La presenza di sostanze agoniste ed antagoniste selettive per i recettori alfa-1 ed alfa-2 permette la differenziazione degli effetti catecolaminici di tipo alfa. Ad esempio, la prazosina blocca selettivamente i recettori alfa-1 inducendo un'azione ipotensiva, che non è antagonizzata dall'aumento nelle terminazioni simpatiche della liberazione di noradrenalina che si realizza in caso di blocco dei recettori alfa-2.

Accanto ai recettori beta ed alfa vi è un terzo tipo di recettori per le catecolamine selettivamente stimolati dalla dopamina e che si trovano sia in molte regioni del cervello che nella parete delle

arterie renali e mesenteriche ove, a seguito di attivazione, causano vasodilatazione. Questi recettori sono classificabili in D_1 e D_2 in base ad alcune differenze funzionali. Ad esempio, contrariamente ai D_1 , i recettori D_2 : (a) non sono accoppiati con l'adenilciclasi; (b) hanno degli antagonisti selettivi (metoclopramide e sulpiride); (c) mostrano un'alta affinità per alcuni alcaloidi della segale cornuta (ad esempio, diidroergocriptina), i quali si comportano da agonisti, mentre in genere gli alcaloidi della segale cornuta a bassa concentrazione si comportano da antagonisti dei recettori D_1 ; solo a concentrazioni elevate gli alcaloidi dopaminergici diventano deboli agonisti dei recettori D_2 .

Quest'ultimo dato evidenzia come per le sostanze dopanti catecolamino-simili, così come per le stesse amine simpaticomimetiche, la selettività per un recettore è dipendente dalla concentrazione raggiunta a livello recettoriale. Se già questo fatto contrasta con l'uso irresponsabilmente disinvolto che se ne fa come sostanze dopanti, va rilevato anche che: (a) in molte aree cerebrali possono coesistere vari tipi di recettori alfa, beta e D; (b) a livello sinaptico vi può essere una differenziata distribuzione di recettori dello stesso tipo; ad esempio, nel tratto nigro-striatale i recettori pre-sinaptici sono di tipo D_1 , mentre quelli post-sinaptici sono di tipo D_2 ed attuano il controllo dopaminergico della secrezione ipofisaria di prolattina.

15.2.2 Le azioni farmacologiche delle catecolamine e delle sostanze catecolamino-simili

La somministrazione di noradrenalina induce sia un aumento della pressione arteriosa (sistolica, diastolica e media), sia un aumento delle resistenze vascolari periferiche, sia una diminuzione riflessa della frequenza cardiaca, evidenziando così la stimolazione tutte le funzioni che sono mediate dai recettori alfa. Differenziatamente, la somministrazione di una dose equipotente di adrenalina in-

duce: (a) un aumento della pressione sistolica (prevalentemente dovuta all'aumento della gittata cardiaca); (b) una diminuzione della pressione diastolica (con minime variazioni della pressione media); (c) una contemporanea diminuzione delle resistenze vascolari periferiche (per vasodilatazione nel distretto vascolare muscolare); (d) un aumento della frequenza cardiaca; tutto ciò evidenzia la stimolazione anche di funzioni mediate dai recettori beta. Inoltre, l'adrenalina induce un aumento del flusso ematico nelle coronarie e nell'area splancnica, mentre nel distretto cutaneo causa costrizione dei vasi precapillari e delle venule, con riduzione del flusso ematico.

La somministrazione di isopropilnoradrenalina induce: (a) una marcata diminuzione delle resistenze vascolari periferiche; (b) una caduta della pressione diastolica; (c) un'intensa tachicardia, che causa un modesto aumento della pressione sistolica (mentre la pressione media è diminuita); tutto ciò evidenzia la stimolazione di funzioni che sono mediate dai recettori beta.

Sia l'adrenalina che le sostanze dopanti beta-1-agoniste: (a) aumentano sia la frequenza che la gittata cardiaca; (b) incrementano sia il lavoro cardiaco che il consumo di ossigeno, senza che ciò venga compensato dalla dilatazione coronarica. La frequenza cardiaca risulta incrementata dalla stimolazione dei recettori beta-1, in quanto viene facilitata la depolarizzazione diastolica lenta delle cellule pacemaker, per cui il potenziale di membrana raggiunge più rapidamente la soglia alla quale aumenta la conduttanza al sodio ed inizia a svilupparsi un idoneo potenziale di azione.

L'adrenalina e le sostanze beta-1-stimolanti inducono delle vistose alterazioni del ritmo cardiaco, dovute sia all'attivazione dei focolai automatici ectopici, che ad una disomogenea variazione delle caratteristiche della refrattarietà di differenti aree del miocardio, determinata dal fatto che la disomogenea distribuzione dei recettori beta instaura un meccanismo di rientro.

Le sostanze dopanti beta-1-stimolanti, così come l'adrenalina, inducono un'azione inotropica positiva caratterizzata dall'aumento della forza e delle velocità sia di contrazione che di rilassamento, a causa di un aumento dei flussi transsarcolemmalici di calcio, dipendenti da un aumento dei livelli di AMP-ciclico. L'effetto inotropo positivo evocato dalle amine simpaticomimetiche, oltre all'interferenza notevole con i recettori beta, è dovuto anche all'interferenza con i recettori alfa.

Sia l'adrenalina che alcune sostanze catecolamino-simili (isoprenalina, salbutamolo, terbutalina): (a) inducono una intensa broncodilatazione, a causa del rilassamento della muscolatura liscia bronchiale mediato da recettori beta-2; (b) migliorano la pervietà delle vie respiratorie, riducendo la congestione della mucosa bronchiale, mediante una vasoconstrizione mediata da recettori alfa.

Sulla muscolatura liscia del tratto gastro-intestinale le amine simpaticomimetiche e le sostanze dopanti simpaticomimetiche espletano sia delle azioni dirette su entrambi i recettori alfa e beta, sia delle azioni dirette sui recettori alfa-vascolari (con variazioni del flusso ematico), sia delle azioni indirette su recettori alfa-2 (con inibizione della liberazione di acetilcolina da parte dei neuroni colinergici intramurali). Come risultante, le amine simpaticomimetiche riducono la motilità ed il tono della muscolatura liscia non sfinteriale (agendo sui recettori alfa e beta di tipo inibitorio), mentre sulla muscolatura liscia sfinteriale (che contiene recettori alfa-stimolanti e beta-inibitori) le sostanze alfa-agoniste inducono una contrazione e le sostanze beta-agoniste un rilassamento degli sfinteri. Non va dimenticato che la somministrazione di sostanze catecolamino-simili produce ritenzione urinaria, in quanto attiva sia i recettori beta del detrusore (inducendone il rilassamento) che i recettori alfa dello sfintere (causandone la contrazione).

L'uso come sostanze dopanti delle amine simpaticomimetiche e/o dei loro derivati di sintesi prende le mosse anche

da una serie di loro caratteristiche che vengono ritenute utili ai fini della prestazione; tra queste caratteristiche ricordiamo: (a) la facilitazione della trasmissione neuro-muscolare; (b) l'iperglicemia, mediata dai recettori beta ed indotta dall'AMP-ciclico; (c) la lipolisi (accompagnata dall'aumento degli acidi grassi e del glicerolo nel sangue), mediata dai recettori di tipo beta-2 e dovuta all'attivazione della lipasi per aumento dell'AMP-ciclico. Ai fini della prestazione, l'aumento ematico del glucosio, degli acidi grassi liberi e del glicerolo condiziona ovviamente la disponibilità di substrati ossidabili ed aumenta il consumo di ossigeno.

Alcune delle azioni delle amine simpaticomimetiche sono legate alla formazione di 3', 5'-AMP ciclico, noto anche con il nome di «secondo messaggero» in quanto trasferisce a livello intracellulare i segnali che i neurotrasmettitori e gli ormoni inviano ai recettori di membrana dei diversi elementi cellulari. L'AMP-ciclico si forma dall'ATP in una reazione catalizzata dalle adenilciclastasi (con differenti sensibilità alle basse concentrazioni dei diversi neurotrasmettitori) e viene inattivato ad AMP dall'intervento di una fosfodiesterasi.

Dato che sia i recettori beta che i recettori D₂ sono accoppiati ad un'adenilciclastasi, allorché le sostanze dopanti catecolamino-simili si legano al recettore viene attivata l'adenilciclastasi e si forma AMP-ciclico. Questo attiva alcuni enzimi (proteino-chinasi e fosfoproteino-fosfatasi) catalizzanti il trasferimento di gruppi fosfati in un complesso di reazioni coinvolgenti sia macromolecole di natura enzimatica, che componenti delle strutture cellulari. Con questo meccanismo le fosforilasi, le lipasi e le proteine membranarie od intracellulari modificano la disponibilità del calcio intracellulare.

Altre sostanze dopanti (metilxantine, caffeina, teofillina ed i loro derivati) inibiscono le fosfodiesterasi e ciò induce indirettamente un accumulo di AMP-ciclico ed attiva o potenzia gli effetti delle catecolamine. Gli effetti catecolaminici mediati dai recettori alfa non implicano

in genere la formazione di un nucleotide ciclico, ma si attuano mediante una iperpolarizzazione che porta ad una diminuzione sino all'arresto dei potenziali d'azione a causa di variazioni nella conduttanza agli ioni sodio, potassio, cloro, ecc.

Nel complesso, va rilevato che le catecolamine esogene passano difficilmente la barriera ematoencefalica (e pertanto esercitano scarsi effetti diretti sul SNC), mentre le catecolamine endogene (liberate dalle terminazioni dei neuroni noradrenergici, adrenergici e dopaminergici centrali) svolgono importanti ruoli nel SNC; ne sono un esempio le amine simpaticomimetiche ad azione indiretta (quali amfetamina, efedrina, tiramina, ecc.) che modificano la cenestesi ed il comportamento tramite la liberazione di catecolamine endogene neuronali.

15.2.3 Le azioni farmacologiche delle sostanze simpaticomimetiche non-catecolaminiche

Queste sostanze possono selettivamente interferire direttamente con i recettori alfa oppure con quelli beta. Fra le sostanze agoniste dei recettori alfa vengono di norma incluse la fenilefrina e la metossamina, che risultano quasi del tutto prive di effetti sui recettori beta. Tali sostanze sono caratterizzate da un'azione ipertensiva, priva di effetti cardiostimolanti ed in grado di evocare il riflesso bradicardizzante vagale.

Un'azione pressoria ipotensivante è evidenziata invece da altre due note sostanze simpaticomimetiche ad azione diretta sui recettori: la clonidina e l'alfa-metil-DOPA, di cui non risulta razionale alcun utilizzo nel campo delle attività motorie. La clonidina esercita sia un parziale effetto antagonista nei confronti dei recettori alfa-1 post-sinaptici, che un effetto agonista nei confronti dei recettori alfa-2 pre-sinaptici. A tali eventi consegue la riduzione della liberazione di noradrenalina dalle terminazioni simpatiche, cui si affianca un'importante componente di natura centrale, dovuta ad

una riduzione dell'attività dei neuroni cardiovascolari eccitatori dei centri nervosi allocati nell'ipotalamo e nel bulbo. L'uso improprio ed inopportuno della clonidina come sostanza dopante fa acriticamente riferimento anche al fatto che essa, non bloccando gli archi riflessi a partenza periferica, non causa ipotensione posturale e consente alla gittata cardiaca di aumentare adeguatamente in funzione dello sforzo indotto dall'attività motoria.

L'alfa-metil-DOPA agisce sui recettori alfa-2, riducendo l'attività dei neuroni noradrenergici ed esercitando così un'azione ipotensivante dopo essere stata decarbossilata ad alfa-metil-dopamina e, successivamente, idrossilata ad alfa-metil-noradrenalina. Gli effetti farmacologici sono dovuti per lo più ad una riduzione delle resistenze periferiche, con modesti effetti sulla frequenza e sulla gittata cardiaca.

Tra le sostanze di sintesi capaci di stimolare direttamente i recettori beta-2 vengono di norma evidenziate il salbutamolo, l'isoprenalina e la terbutalina, che facilitano gli scambi respiratori inducendo una broncodilatazione abbastanza selettiva, ma non sempre facilmente modulabile in funzione delle richieste funzionali.

15.2.4 Le azioni farmacologiche delle sostanze simpaticomimetiche caratterizzate da un'azione indiretta

Vi sono molte sostanze simpaticomimetiche (tiramina, amfetamina, efedrina, metaraminolo, ecc.) che non agiscono direttamente sui recettori, ma intervengono indirettamente, liberando le catecolamine organismiche dai loro depositi. Ciò si attua in quanto tali sostanze dopanti sono captate dalle terminazioni adrenergiche, ove spiazzano la noradrenalina, la quale fuoriesce con un meccanismo che non è di tipo escitosico. Tuttavia, va ricordato che la ripetuta somministrazione delle sostanze simpaticomimetiche indirette è seguita da una rapida riduzione degli effetti (tachifilassi), dovuta al progressivo svuotamento dei

depositi di noradrenalina con i quali esse interferiscono.

Le sostanze simpaticomimetiche indirette captate dalle terminazioni nervose rimangono nei granuli dove sostituiscono una parte della noradrenalina, unitamente alla quale sono successivamente liberate dagli stimoli nervosi: si comportano così da «falsi neurotrasmettitori», dotati di un'azione diretta più debole di quella della noradrenalina, per cui l'effetto della stimolazione delle fibre simpatiche viene ad essere tanto più ridotto, quanto maggiore è la quantità di falso neurotrasmettitore liberato. Al contrario della tiramina, che non ha vasti impieghi come sostanza dopante, tra le amine simpaticomimetiche ad azione indiretta l'amfetamina, l'efedrina ed il metaraminolo sono oggetto di notevole interesse in campo di doping.

Queste sostanze appartengono infatti al gruppo degli psicoanalettici, che sono differenziabili in base alla loro psicoselettività. Fra le sostanze ad «elevata psicoselettività» ed ad «impronta adrenergica» sono da ascrivere: amfetamine (destrogira, levogira e racema), metamfetamina, metil-fenidato, pipradolo, deltamina, clorfentermina, etilamino-fenilnorcanfano, fenil-pirrolidin-pentano, efedrina, fenfluramina, fenmetrazina, ecc. Fra le sostanze ad «elevata psicoselettività», ma ad «impronta colinergica», sono da ascrivere: dimetil-amino-etanolo e centrofenossina. Infine, fra le sostanze a «moderata psicoselettività» sono da ascrivere: caffeina, nicotina, ACTH, cortisonici e salicilici.

Gli psicoanalettici stimolano sia le strutture cerebrali più elevate che le funzioni nervose superiori, determinando un aumento dell'attività psichica e talvolta manifestando, in determinate condizioni, effetti psicosomimeticici. Pertanto, la loro attività si caratterizza per: (a) una tipica stimolazione intellettuale (con aumento ed accentuazione dell'ideazione e della memoria); (b) una lieve euforia (con riduzione delle capacità discriminative e critiche); (c) una stimolazione dell'attività psicomotoria (con aumento della motilità spontanea); (d) la soppressio-

ne del senso di stanchezza e di fatica (con ipervalutazione delle possibilità motorie); (e) una stimolazione della vigilanza (con difficoltà a prendere sonno, sino all'insonnia); (f) una particolare riduzione dell'appetito (con diminuzione della ingestione dei cibi); (g) una stimolazione del simpatico (con aumento del lavoro cardiaco e vasocostrizione); (h) una pericolosa tendenza al potenziamento degli effetti farmacologici e tossicologici da parte degli stress da training e/o performance; (i) una transitoria azione sulla psiche cui può seguire, come effetto di rimbalzo, una più o meno grave depressione.

Tra le sostanze dopanti psicoanalettiche, hanno un ruolo importante le amfetamine, che sono in grado di penetrare nel sistema nervoso centrale e che esplicano notevoli azioni periferiche e centrali correlate alla liberazione sia di noradrenalina dalle terminazioni simpatiche, che di noradrenalina e dopamina dai neuroni centrali; in tal modo esercitano i loro effetti indiretti sui recettori alfa, beta-1 cardiaci e dopaminergici. Nel SNC, le amfetamine facilitano sostanzialmente liberazione di noradrenalina e di dopamina di nuova sintesi, oltre ad interferire con la captazione delle amine simpaticomimetiche.

Le amfetamine (destrogira, levogira, racema), così come la metamfetamina (amfetamina metilata o deossi-efedrina o metedrina), determinano rapidamente abitudine per cui l'atleta deve aumentare la dose per ottenere l'eccitazione tipica della dose iniziale, incorrendo così in atteggiamenti psicofisici che facilitano l'instaurarsi della tossicomania. L'utilizzo di dosi elevate delle suddette sostanze dopanti può portare nell'atleta alla comparsa di manifestazioni psicosomimetiche, caratterizzate da: psicosi maniacali, delirio esibizionistico, comportamento stereotipato, allucinazioni visive od uditive, sino a crisi ipertensive con possibilità di alterazioni cerebrali, aritmie cardiache ed insufficienza coronarica.

Una volta cessato l'effetto psicostimolante, insorge nell'atleta uno stato particolare caratterizzato da prostrazione e

sono profondo, al termine del quale compaiono depressione e desiderio impellente di riassumere la sostanza, anche se non insorge una vera e propria sindrome da astinenza; negli atleti che praticano discipline che comportano un rischio fisico, gli intervalli fra le prestazioni agonistiche vengono pertanto vissuti in uno stato genericamente eretistico e depressivo.

Tra le sostanze ad elevata psicoselettività ed impronta adrenergica è di ampio uso l'efedrina, che libera la noradrenalina dalle terminazioni simpatiche esplicando i suoi effetti soprattutto sui recettori alfa e beta-1. La sua efficacia è minore di quella della noradrenalina, ma con una durata maggiore in quanto la sostanza non è metabolizzata né dalle MAO, né dalle COMT. L'azione broncodilatatrice dell'efedrina (non posseduta dalla noradrenalina) è dovuta ad una interferenza diretta sui recettori beta-2 od ad una attività mediata attraverso la liberazione di adrenalina.

In tema di attività motorie è assolutamente irrazionale l'uso del metaraminolo, che esercita deboli azioni dirette sui recettori ed esplica varie azioni mediate attraverso la liberazione di noradrenalina, evidenziando effetti prevalentemente vasoconstrictori senza però passare la barriera ematoencefalica e, quindi, senza indurre effetti particolari sul sistema nervoso centrale. Va inoltre tenuto presente che la ripetuta somministrazione di metaraminolo porta ad un suo accumulo intraneuronale che causa un effetto ipotensivo, determinato dalla successiva vicaria liberazione del metaraminolo accumulato che si comporta come un falso neurotrasmettitore.

15.2.5 Le azioni farmacologiche delle sostanze antagoniste dei recettori adrenergici

Come caratteristica generale va rilevato che le sostanze alfa-bloccanti antagonizzano l'azione pressoria della noradrenalina ed inducono un'inversione della risposta alla adrenalina dal mo-

mento che, con i recettori alfa bloccanti, l'adrenalina esercita solo gli effetti mediati dai recettori beta. Tra le sostanze dopanti alfa-bloccanti si classificano sia alcuni alcaloidi della segale cornuta (diidroergotossina, diidroergocriptina, diidroergocristina e diidroergocornina) che hanno anche una certa attività vasculometabolica, sia la fenossibenzamina (bloccante ad azione irreversibile non-competitiva) che induce ipotensione ortostatica e riduzione delle resistenze periferiche, con tachicardia riflessa. Si ascrive a questo gruppo di sostanze pure la fentolamina (bloccante ad azione reversibile competitiva) che esercita anche, sia un'azione miorelaxante diretta sulla muscolatura liscia vascolare, che un'azione cardiostimolante. Il blocco dei recettori alfa porta per tutte queste sostanze all'inevitabile comparsa nell'atleta di effetti collaterali fortemente indesiderati, quali: miosi, inibizione dell'eiaculazione e congestione delle mucose nasali.

L'attività delle sostanze ad azione beta-bloccante è già stata presa in esame nel capitolo relativo alle «Sostanze dopanti ad azione cardio-vascolare», per cui qui si rammentano brevemente solo alcuni aspetti generali di questi farmaci, le cui azioni farmacologiche sono dipendenti dalla loro proprietà di bloccare le funzioni del sistema simpatico che vengono fisiologicamente mediate dai recettori beta.

La diffusione nella pratica sportiva dell'uso dei beta-bloccanti come sostanze dopanti deriva dal fatto che i loro effetti cardiaci sono scarsi a riposo, ma risultano ben evidenti nell'attivazione simpatica dovuta all'attività motoria, durante la quale i beta-antagonisti bloccano od attenuano l'aumento sia della frequenza cardiaca che del consumo di ossigeno. Analogamente sono bloccate sotto sforzo alcune azioni metaboliche che accompagnano la liberazione di adrenalina dalla surrenale, quali l'iperglicemia e l'aumento degli acidi grassi. Non si deve però dimenticare che i beta-bloccanti causano sempre un aumento delle resistenze respiratorie, che è di scarsa im-

portanza in soggetti sedentari, ma che può risultare molto negativa negli atleti in fase prestativa.

Per quanto riguarda le proprietà definite pittorescamente come «lucidamente sedative» o «freddamente tranquillanti» ed attribuite alle sostanze dopanti ad azione beta-inibitoria, va ricordato che non tutti i beta-bloccanti penetrano nel cervello ed anche quelli che (come il propranololo) passano la barriera ematoencefalica hanno ben pochi effetti centrali di tipo ansiolitico. Quindi le proprietà di cui sopra vengono rilevate dall'atleta come «centrali» anche se in realtà sono correlate all'azione cardiaca antiaritmica ed anti-tachicardizzante: ciò perché si è soliti legare gli stati di ansia e di eccitazione appunto alle sensazioni dovute alla tachiaritmia o, semplicemente, alla tachicardia.

15.3 Caratteristiche farmaco-tossicologiche delle sostanze interferenti con il sistema catecolaminico

Vengono qui riassunte le fondamentali caratteristiche farmacologiche e tossicologiche delle sostanze interferenti con il sistema catecolaminico e di interesse generale o specifico come sostanze dopanti.

15.3.1 Adrenalina (epinephrine)

L'adrenalina od epinefrina espleta un'azione agonista sui recettori beta- ed alfa-adrenergici che si concretizza in: (a) un aumento della pressione arteriosa sistolica, accompagnato sia da diminuzione della pressione arteriosa diastolica (per diminuzione delle resistenze periferiche) che da lieve alterazione della pressione arteriosa media; (b) un aumento della frequenza cardiaca, per azione diretta sul cuore; (c) una riduzione del flusso ematico nel distretto cutaneo, con aumento di quello muscolare; (d) un rilassamento della muscolatura bronchiale ed intestinale; (e) un aumento dei livelli ematici di glucosio e di acidi grassi.

La somministrazione orale di adrenalina comporta la comparsa di bassi livelli ematici dell'amina, per la rapida ossidazione cui va incontro nella mucosa gastro-intestinale e nel fegato; d'altra parte, per via sottocutanea ed intramuscolare l'assorbimento è rallentato dall'azione vasocostrittrice locale. Pertanto, l'utilizzo illecito dell'adrenalina come rapido «stimolante» dopante si attua ricorrendo all'adrenalina nebulizzata ed inalata nell'apparato respiratorio: ciò viene fatto senza tener conto che, in tal caso, gli effetti dell'adrenalina si manifestano quasi completamente in tale distretto, anche se ci possono essere manifestazioni, per lo più brevi, di carattere generale a carico del sistema nervoso centrale.

Il farmaco induce numerosi effetti collaterali, di cui i principali sono: palpitazioni cardiache, tachicardia, tremori, vertigini, cefalea, ansietà, dispnea, iperglicemia, vomito e senso di freddo alle estremità. In atleti con notevole ipertrofia cardiaca può comparire anche uno stato di fibrillazione ventricolare, mentre in soggetti psiconeurotici si possono accentuare i sintomi psicosomimeticici. Infine, le dosi elevate di adrenalina possono produrre emorragie subaracnoidee, aritmie cardiache ed edema polmonare.

15.3.2 Amfetamina (amphetamine)

L'amfetamina aumenta la liberazione di noradrenalina dai depositi sinaptici e provoca ipertensione arteriosa, tachicardia, midriasi ed un'attivazione cardiaca inotropica positiva. La stimolazione indotta dall'amfetamina sul sistema nervoso centrale induce: miglioramento della cene-tesesi, minor sensibilità alla fatica, elevazione del tono dell'umore, acritico senso di sicurezza, eccitazione, euforia, aumento dell'attività motoria, anoressia, ipertermia, insonnia, incremento dello stato di vigilanza; a questi effetti possono aggiungersi: palpitazioni, vertigini, disturbi vasomotori, agitazione, confusione, apprensione, delirio ed emicrania.

L'assorbimento per via orale dell'amfe-

tamina determina un picco di concentrazione plasmatica dopo circa 2-4 ore dalla somministrazione; gli effetti comportamentali sono massimi dopo 2 ore dal trattamento. La velocità di escrezione è influenzata dal pH urinario dal momento che, alcalinizzando notevolmente le urine, la velocità di escrezione viene fortemente ridotta od annullata, aumentando nel contempo sia i livelli plasmatici che gli effetti farmacologici. Solo il 30-40% della dose di amfetamina somministrata si ritrova imm modificata nelle urine; l'acido benzoico è il principale metabolita escreto per via urinaria.

L'amfetamina induce numerosi effetti collaterali: tachicardia, aritmia, secchezza delle fauci, difficoltà alla minzione, agitazione, irritabilità, insonnia, cui seguono senso di fatica e depressione. È anche possibile la comparsa di psicosi tossiche, che risultano clinicamente indistinguibili dalle patologiche reazioni schizofreniche paranoidi.

15.3.3 Desamfetamina (dexamphetamine)

La desamfetamina (Dexedrine) è l'isomero destrogiro dell'amfetamina ed induce un'attivazione indiretta dei recettori adrenergici (per aumentata liberazione di noradrenalina), espletando un'attività alfa- e beta-adrenergica ed un'azione stimolante il SNC. La desamfetamina ha le stesse caratteristiche farmacologiche descritte per l'amfetamina, di cui è di circa due volte più potente. Somministrata per via orale, la desamfetamina raggiunge i massimi livelli ematici un'ora dopo la introduzione; come per l'amfetamina, anche la desamfetamina è escreta per via urinaria con un meccanismo pH-dipendente, dato che l'escrezione urinaria può essere ritardata od annullata con la notevole alcalinizzazione delle urine.

Tra i numerosi effetti collaterali prodotti dalla desamfetamina si evidenziano: tachicardia, aritmie, ipertensione, irrequietezza, tremori, insonnia, vertigini, midriasi, secchezza alla bocca, nausea, stipsi, diarrea, reazioni allergiche, disci-

nesie e psicosi. Dosaggi elevati di desamfetamina inducono: forte tachicardia, ipertensione, atassia, tremori diffusi, eccitazione, agitazione psicomotoria, midriasi, iperriflessia, tachipnea, febbre, cefalea, psicosi, iperpiresia, collasso cardiocircolatorio, convulsioni, sino al coma.

L'uso prolungato del farmaco può ingenerare psicosi (caratterizzate da paranoia, comportamento stereotipato, allucinazioni visive ed uditive), mentre la sospensione dell'uso della desamfetamina può causare la comparsa della sintomatologia caratterizzante la sindrome di astinenza, con manifestazioni di tipo schizofrenico, depressione, psicosi paranoide, tremori e disturbi gastrointestinali, a cui a volte subentrano sonnolenza e sonno profondo e prolungato.

15.3.4 Diidroergotossina

La diidroergotossina (Coristin, Hydergina, Ischelium, Progeril) è una miscela di derivati idrogenati dell'ergotossina (diidroergocristina, diidroergocriptina, diidroergocornina) che espleta: (a) un'azione vasculometabolica a livello centrale e periferico (quale alfa-adrenolitico); (b) una più o meno efficace azione attivante il metabolismo energetico cerebrale (tramite un'interferenza con il sistema adenilciclasico); (c) un'attività antiaggregante piastrinica; (d) un effetto modulatore sui sistemi dopaminergico e serotoninergico.

Il farmaco ha un rapido assorbimento per via orale e subisce una notevole biotrasformazione epatica. Gli effetti collaterali della diidroergotossina consistono per lo più in: nausea, vomito, congestione nasale, bradicardia sinusale, eruzioni cutanee, ipotensione ortostatica.

I costituenti la miscela «diidroergotossina» hanno azioni molto differenziate e non sempre sinergiche o, per lo meno, univoche. Ciò induce ad utilizzare i singoli alcaloidi in base alle loro specifiche azioni su aree e funzioni cerebrali diversificate: vengono quindi impiegate la diidroergocristina (Decril, Diertina) e la dii-

droergotamina (Diidergot, Seglor). Sono utilizzati anche alcuni derivati ergolinici, quali la nicergolina (Sermion) che ha un'azione analoga.

15.3.5 *Dobutamina* (dobutamine)

La dobutamina (Dobutrex) è un'amina simpaticomimetica caratterizzata da un'azione prevalente sui recettori beta-1, per cui aumenta la forza di contrazione e la gittata cardiaca, senza indurre la tachicardia che, invece, compare a seguito della somministrazione di dosi elevate del farmaco il quale, in tal caso, espleta la sua azione anche sui recettori beta-2 ed alfa. Dato che la dobutamina non è attiva per via orale, viene somministrata per fleboclisi e ciò condiziona la sua rapida metabolizzazione nel fegato, con formazione di inattivi prodotti di coniugazione.

Tra gli effetti collaterali indotti dalla dobutamina si evidenziano: ipertensione, aumento della frequenza cardiaca, aritmie, nausea, cefalea, attacchi anginoidi, ecc.

15.3.6 *Efedrina*

L'efedrina è un'amina simpaticomimetica caratterizzata da un'attività agonista diretta ed indiretta nei confronti dei recettori alfa- e beta-adrenergici, con azione stimolante sul sistema nervoso centrale. Il farmaco induce: broncodilatazione, stimolazione del centro del respiro, aumento della pressione arteriosa, tachicardia, vasocostrizione, riduzione della motilità intestinale, rilassamento vescicale, contrazione dello sfintere vescicale e midriasi. L'efedrina è molto bene assorbita per via orale, per cui gli effetti si evidenziano già un'ora dopo la somministrazione. Non essendo farmacometabolizzata né dalle mono-amino-ossidasi, né dalle catecol-O-metil-transferasi, la sostanza è eliminata immodificata con le urine.

Gli effetti collaterali e tossici dell'efedrina consistono essenzialmente in: vo-

mito, sudorazione, sete, tachicardia, dolore precordiale, difficoltà alla minzione, debolezza muscolare, vertigini, cefalea, nausea, tremori, ansietà, irrequietezza, insonnia, ipertensione, aritmie sino a manifestazioni di psicosi paranoide, delirio e allucinazioni. L'uso protratto del farmaco porta a tolleranza e, più raramente, all'instaurarsi di una vera e propria dipendenza psico-fisica.

15.3.7 *Fenilefrina* (phenylephrine)

La fenilefrina è un'amina simpaticomimetica dotata di un'azione agonista nei confronti dei recettori alfa-adrenergici, con scarso effetto sui beta-recettori, per cui svolge un'azione simpaticomimetica, dovuta anche alla liberazione di nora-drenalina. Il farmaco induce: ipertensione, bradicardia riflessa, aumento delle resistenze periferiche, lieve diminuzione della portata cardiaca, riduzione dei flussi renale, splancnico, cutaneo e muscolare ed aumento di quello coronarico. L'attività sul sistema nervoso centrale è nel complesso abbastanza modesta.

Il farmaco è irregolarmente assorbito dal tratto gastro-intestinale, per cui la somministrazione orale è poco controllabile ed efficace: ciò condiziona le necessità di somministrare la fenilefrina per via parenterale; in particolare, per ottenere un effetto dopante si fa ricorso a somministrazioni sottocutanee od endovenose di dosi elevate che possono indurre facilmente l'insorgenza di notevoli effetti collaterali e tossici, quali: ipertensione, cefalea, palpitazioni, vomito, bradicardia riflessa, tachicardia, sensazione di pesantezza alla testa, senso di freddo alla cute, ecc.

15.3.8 *Fenossibenzamina* (phenoxybenzamine)

La fenossibenzamina (Dibenzylíne) è un antagonista dei recettori alfa-adrenergici con i quali instaura un legame covalente, che condiziona una durata d'azione relativamente lunga. La se-

lettività della fenossibenzamina per i recettori alfa-1 si attua solo per i bassi dosaggi, dato che elevando le dose il farmaco antagonizza anche i recettori alfa-2, quelli dell'istamina, dell'acetilcolina e delle encefaline. La fenossibenzamina aumenta la quantità circolante di amine catecoliche, in quanto interferisce con i recettori che controllano la neosintesi delle amine catecoliche stesse.

La fenossibenzamina viene assorbita abbastanza bene per via orale ed il blocco dei recettori alfa si realizza a distanza di poche ore dalla sua somministrazione; l'azione permane a lungo ed un blocco parziale dei recettori si può ancora rilevare dopo 3-4 giorni dall'ultima somministrazione del farmaco.

Tra i numerosi effetti collaterali indotti dalla fenossibenzamina si ascrivono: ipotensione ortostatica, tachicardia riflessa, congestione nasale, miosi, sonnolenza, nausea, diarrea, vomito, inibizione dell'eiaculazione ed impotenza sessuale.

15.3.9 Fentolamina (phentolamine)

La fentolamina (Regitin) blocca i recettori alfa-adrenergici ed esercita attività simpaticomimetica, antistaminica, anti-serotoninica e colinomimetica inducendo: vasodilatazione, stimolazione cardiaca (per risposta riflessa alla vasodilatazione periferica e per aumento della liberazione neuronale di noradrenalina) ed una risposta pressoria arteriosa che normalmente è ipotensivante (per diminuzione delle resistenze periferiche ed aumento della capacità venosa). Inoltre la fentolamina può stimolare i recettori colinergici di tipo muscarinico ed aumentare le secrezioni lacrimale, salivare, bronchiale, pancreatica e gastrica.

Il farmaco è poco attivo per via orale e solo quantità molto limitate vengono eliminate per via renale. Tra i vari effetti collaterali della fentolamina sono da ricordare: ipereccitabilità cardiaca, nausea, vomito, diarrea, tachicardia, aritmie, vertigini ed ipotensione ortostatica.

15.3.10 Guanetidina (guanethidine)

La guanetidina (Ipotidina, Ismelin, Visutensil) induce un'inibizione presinaptica sia delle risposte indotte dalla stimolazione dei nervi simpatici, sia dell'azione delle amine simpaticomimetiche ad azione indiretta: tali effetti inducono la riduzione della pressione arteriosa. L'azione della guanetidina è correlata ad un'iniziale captazione da parte dei terminali nervosi, con successiva liberazione come falso trasmettitore, anche se ciò non è fondamentale per l'effetto farmacologico.

Per via orale la guanetidina è variabilmente assorbita dal tratto gastrointestinale e la sua concentrazione plasmatica raggiunge un picco dopo circa tre ore. La sostanza è poi metabolizzata dal fegato ed eliminata per via renale senza attraversare la barriera emato-encefalica e, quindi, senza esercitare la sua azione a livello centrale.

La guanetidina induce molti effetti collaterali tra cui ricordiamo: ipotensione posturale (accentuata dal clima caldo e dall'intensa attività motoria), sensazione di debolezza, ritenzione urinaria, edemi, bradicardia, dispnea, blocco dell'eiaculazione, impotenza sessuale, nausea, vomito, cefalea, congestione nasale, dolori toracici, mialgie, tremori, dermatiti, depressione, disturbi della minzione, parestesie, leucopenia e trombocitopenia.

15.3.11 Isoprenalina (isoprenaline)

L'isoprenalina od isoproterenolo (Isuprel, Aleudrin) stimola i recettori adrenergici beta-1 e beta-2 interferendo solo modestamente con i recettori alfa, per cui: (a) esercita un'azione miolitica sulla muscolatura liscia bronchiale, inducendo broncodilatazione; (b) stimola il cuore, provocando aumento di contrattilità, eccitabilità e frequenza; (c) induce vasodilatazione periferica, instaurando una riduzione della pressione diastolica, con modeste o nulle variazioni della pressione sistolica.

Il farmaco è irregolarmente assorbito 551

dal tubo digerente e l'effetto compare solo dopo circa 20 min., con una durata media di circa 60 min.: per questa via di somministrazione l'isoprenalina viene per lo più escretata con le urine, unitamente al suo metabolita 3-metossiprenalina che si comporta da debole agonista beta-adrenergico. Per introduzione endovenosa l'azione è invece immediata, anche se di breve durata: il 50% dell'isoprenalina è eliminato immutato con le urine, mentre un 25-30% è escretato come 3-metossiprenalina. Somministrata per inalazione l'isoprenalina ha una durata di azione di circa 1-2 ore: tale durata viene raddoppiata nel caso di associazione con l'atropina.

Tra gli effetti collaterali indotti dal trattamento con isoprenalina si evidenziano: orticaria, attacchi asmatici, nausea e vomito. L'utilizzo di dosi elevate di isoprenalina determina: tachicardia, fibrillazione ventricolare, ipertensione arteriosa (con vertigini e lipotimia), insonnia, vasodilatazione cutanea, tremori e tolleranza.

15.3.12 Nafazolina (naphazoline)

La nafazolina è un simpaticomimetico ad attività alfa-adrenergica che dovrebbe essere usato solo topicamente per indurre un effetto vasocostrittore pronto e prolungato, utilizzabile per ridurre la congestione delle mucose nasali e congiuntivali. Tuttavia, se viene ingerito è rapidamente assorbito dal tubo gastrointestinale ed induce i noti effetti sistemici che caratterizzano la stimolazione dei recettori alfa. D'altra parte, anche l'uso topico nasale di nafazolina può causare la comparsa di effetti sistemici evidenziatisi con: sudorazione, ipertensione arteriosa e/o ipotensione reattiva, bradicardia, sonnolenza, sonno profondo sino al coma.

L'uso improprio di nafazolina attuato con frequenti somministrazioni nasali può causare paralisi locale delle ciglia vibratili nasali ed anosmia, mentre aumenta il rischio di iperdosaggio con la possibile sequela di effetti tossici siste-

mici, quali: aritmie, ipertensione, bradicardia, sudorazione, sonnolenza, ecc.

15.3.13 Noradrenalina (levarterenol)

La noradrenalina o levarterenolo (Noradrec, Levophed) è un agonista dei recettori alfa-adrenergici, con debole azione agonista nei confronti dei recettori beta, per cui induce: (a) aumento della pressione arteriosa sistolica e diastolica, determinato sia dalla costrizione arteriolare (con aumento delle resistenze periferiche) che da una marcata venocostrizione; (b) bradicardia, indotta da un riflesso vagale compensatorio (che contrasta l'effetto diretto cronotropo positivo della noradrenalina); (c) riduzione dei flussi ematico, epatico e renale, ed aumento di quello coronarico; (d) scarsi effetti sul sistema nervoso centrale.

Il farmaco somministrato per via orale viene rapidamente metabolizzato nella mucosa gastrointestinale e nel fegato, mentre per iniezione sottocutanea è scarsamente assorbito, dato che induce il noto effetto vasocostrittivo locale; pertanto solo la somministrazione endovenosa determina una risposta efficace. La maggior parte del farmaco è rapidamente metilata dalle catecol-O-metiltransferasi a normetanefrina ed ossidata dalle mono-amino-ossidasi ad acido 3-metossi-4-idrossimandelico, che rappresenta il principale metabolita urinario.

Gli effetti collaterali e tossici sono del tutto simili a quelli dell'adrenalina e comprendono: aritmie cardiache, emorragia cerebrale, ipertensione, cefalea, fotofobia, dolori retrosternali e faringei, pallore, vomito, sudorazione intensa, ecc.

16. Sostanze dopanti interferenti con i recettori dei fattori biologici di intermodulazione

Alcune sostanze dopanti vengono usate (per lo più senza alcuna razionalità scientifica) per interferire con dei fattori organismici che sono strutturalmen-

te diversi e caratterizzati da un ampio spettro di effetti biologici, per cui non è agevole la loro collocazione nell'ambito di uno specifico sistema funzionale. Questi fattori sono delle amine (istamina e serotonina), dei peptidi (angiotensine e chinine), dei lipidi (prostaglandine) o degli ioni (calcio). Inoltre, tali fattori presentano queste caratteristiche: (a) sono già preformati o vengono rapidamente sintetizzati e catabolizzati da appositi sistemi enzimatici in risposta a stimoli psicofisici diversi; (b) interagiscono con recettori specifici; (c) modulano molti fenomeni fisiologici e/o fisiopatologici; (d) alterano le risposte dell'effettore ai vari stimoli endogeni od esogeni; (e) interagiscono sia con differenti ormoni e neurotrasmettitori che direttamente fra loro, con un meccanismo rapidamente adattantesi alle variate richieste funzionali indotte dalla prestazione atletica, da stati biofisiologici, da condizioni fisiopatologiche, ecc. Di qui l'uso, per lo più improprio, di sostanze che ne modificano le interferenze a livello recettoriale o che ne alterano il metabolismo.

16.1 *Interferenza autologa ed eterologa dei fattori biologici di intermodulazione*

Durante la prestazione è molto importante l'interferenza dei fattori di cui sopra con altri fattori simili, con neurotrasmettitori, ecc.. Così la prestazione atletica modifica, ad esempio, il metabolismo delle prostaglandine, le quali sono dei derivati ciclopentanici di acidi grassi polinsaturi (ad esempio, acido arachidonico, acido docosaenoico, ecc.) che si liberano dai fosfolipidi di membrana (ad esempio, etanolamina fosfogliceridi, colina fosfogliceridi, inositolo fosfogliceridi, ecc.) ad opera di un enzima fosfolipasi (la fosfolipasi A_2).

Gli effetti delle prostaglandine sulle cellule effettrici e/o su altri mediatori sono molto numerosi, differenziati e talvolta contrastanti. Così, la prostaglandina E_2 è vasodilatatrice e broncodilatatrice, mentre la prostaglandina $F_{2\alpha}$ è vasoco-

strittrice e broncocostrittrice. Le interazioni fra prostaglandine e sistema nervoso autonomo inducono risposte funzionalmente diverse a seconda del tipo di prostaglandina implicata dato che, ad esempio, quelle di tipo E inibiscono la risposta adrenergica, mentre la prostaglandina $F_{2\alpha}$ la potenzia. A loro volta le variate concentrazioni di catecolamine possono attivare od inibire processi psico-motori, secretori, ecc., oppure, tramite l'interferenza con altri recettori, possono modificare la liberazione dal terminale sinaptico di alcuni mediatori chimici o di neurotrasmettitori; questi non solo determinano la risposta dell'effettore, ma possono regolare anche la liberazione di altri mediatori chimici, capaci, a loro volta, di modulare la reattività dello stesso effettore.

Sempre allo scopo di illustrare la complessità della interferenza durante la prestazione dei succitati vari fattori biologici di intermodulazione, si può ricordare l'interazione tra il sistema delle prostaglandine e quello delle chinine (per lo più rappresentate da bradichinina e da callidina) che in generale si formano per azione della callicreina su un precursore chinogeno. Ora le prostaglandine di tipo E_2 , I_2 e D_2 possono mediare o comunque modulare le azioni algogene e vasodilatatrici delle chinine mentre, a sua volta, la bradichinina stimola la sintesi del trombossano A_2 e delle prostaglandine E_2 , $F_{2\alpha}$, D_2 e I_2 .

D'altra parte, i sistemi callicreina-chinine e quelli delle prostaglandine evidenziano reciproche interazioni con il sistema renina-angiotensina. Infatti le chinine provocano la liberazione delle prostaglandine di tipo E che, a loro volta, aumentano l'escrezione urinaria della callicreina; nel contempo, l'angiotensina II (derivato dall'angiotensina I formatasi per azione della renina su un precursore angiotensinogeno) da un lato stimola la produzione di prostaglandine di tipo E, dall'altro attiva il sistema callicreina-chinina. In particolare, l'angiotensina II potenzia la stimolazione simpatica in periferia ed agisce su alcune zone del sistema nervoso centrale (quali l'area po-

strema), mentre, a sua volta, il sistema nervoso centrale sintetizza le angiotensine mettendo in atto meccanismi enzimatici analoghi a quelli renali, con ciò essendo in grado di regolare i valori della pressione arteriosa.

Ora è ben nota l'importanza del sistema renina-angiotensina-vasopressina non solo «durante», ma anche «al termine» dell'evento motorio, in quanto il suo coinvolgimento è responsabile dell'aumento reattivo del volume plasmatico che caratterizza gli atleti (specie i fondisti), dando origine talvolta al quadro della pseudo-anemia da diluizione. Questa situazione adattativa fisiologica non va alterata con interventi esogeni in quanto: (a) è segno di buona salute dell'atleta; (b) aumenta il rendimento volumetrico cardiaco durante la prestazione; (c) facilita la termoregolazione per mezzo del meccanismo della sudorazione; (c) facilita la termoregolazione per mezzo del meccanismo della sudorazione; (d) instaura una emodiluizione che facilita la circolazione cerebrale nelle aree cerebrali profonde, nelle quali la prestazione aumenta notevolmente le resistenze vascolari e che, nella fisiologica diminuzione del valore dell'ematokrito, realizzano il meccanismo fondamentale di difesa contro possibili danni microcircolatori ad insorgenza tardiva.

I problemi sono ancora complicati dal fatto che esistono varie angiotensine: infatti differenti vie metaboliche consentono la sintesi dell'eptapeptide angiotensina III ed, inoltre, recettori specifici per le angiotensine II e III sono presenti in differenti zone dell'organismo, con diversa efficacia funzionale; così l'angiotensina II è circa due volte più potente della III nella sua azione sulle arteriole periferiche, mentre i loro effetti sulla corteccia surrenale, sulle arteriole renali e sulle cellule iuxtaglomerulari sono simili.

Certamente la complessa articolazione funzionale del sistema renina-angiotensina può alterarsi e richiedere un intervento farmacologico per modificare la secrezione della renina con farmaci catecolaminici (ad esempio, con beta-bloccanti), oppure per bloccare l'a-

zione della renina sul substrato (ad esempio, con proteasi non specifiche, come la pepstatina), oppure antagonizzare la conversione dell'angiotensina I ad angiotensina II (con sostanze a struttura non peptidica, come il captopril, o con peptidi, come il teprotide), oppure ancora antagonizzare competitivamente l'angiotensina per i suoi recettori nella muscolatura liscia vascolare, nel cuore, nella corteccia surrenale e nel sistema nervoso (ad esempio, con analoghi octopeptidici dell'angiotensina II, quali il saralasin). Tuttavia tutto ciò è lecito e fattibile solo se esistono delle conclamate e specifiche alterazioni fisiopatologiche: altrimenti le modificazioni così prodotte nei sistemi biologici di intermodulazione sono solo di sicuro danno e di nulla utilità per l'atleta.

In altri casi, l'interferenza farmacologica sui fattori biologici in causa non è voluta esplicitamente, ma è la conseguenza del fatto che i trattamenti dopanti pongono in atto tali interferenze che, per disinformazione od ignoranza, non sono conosciute da chi consiglia od utilizza alcune sostanze farmacologiche. Ad esempio, è noto l'ampio uso negli atleti di antinfiammatori per «prevenire» l'insorgenza di alterazioni tendinee, osteoarticolari, ecc. Orbene, gli antinfiammatori non-steroidei (dall'acido acetilsalicilico all'indometacina) modificano gli effetti delle prostaglandine in quanto sono potenti inibitori della ciclossigenasi, enzima che a partire dall'acido arachidonico forma gli endoperossidi ciclici, i quali vengono successivamente trasformati ad opera di differenti enzimi in: (a) prostaglandine E_2 (ad opera di prostaglandino-isomerasi); (b) trombossano A_2 (ad opera di trombossanosintetasi) che viene rapidamente trasformato in trombossano B_2 ; (c) in prostaciclina PGI_2 (ad opera di prostaciclino-sintetasi).

Gli eventi sono poi complicati dal fatto che tali azioni sono dose-dipendenti. Ad esempio, le bassi dosi di acido acetilsalicilico inibiscono selettivamente la ciclossigenasi prevenendo la funzione del trombossano A_2 , spostando così l'equili-

brio tra le concentrazioni e, quindi, le azioni di trombossano e prostaciclina in favore di questa ultima. Le dosi più elevate di acido acetilsalicilico non soltanto aboliscono la formazione del trombossano, ma inibiscono anche la produzione di prostaciclina. Quindi la molteplicità e la complessità degli effetti biologici dei fattori di intermodulazione (che sono state qui solo esemplificate) evidenziano come l'interferenza farmacologica su uno di tali fattori comporti grandi variazioni anche in altri sistemi biologici. Purtroppo, tali variazioni non sono di norma tenute in debito conto da chi utilizza o somministra molte delle sostanze interferenti con i fattori biologici di intermodulazione.

16.2 *L'istamina ed i recettori istaminici*

L'istamina è una beta-imidazolil-etilamina in cui modificazioni della struttura chimica, sia nell'anello imidazolico che nella catena etilaminica, alterano la qualità e l'entità dell'interazione recettoriale e la conseguente risposta biologica. Infatti l'istamina (sia endogena che esogena) agisce su recettori specifici, H_1 e H_2 ; l'interazione con i recettori H_1 controlla il tono e la motilità della muscolatura liscia intestinale e bronchiale, mentre la interazione con i recettori H_2 controlla la secrezione gastrica e la frequenza cardiaca.

Nel cervello, l'interazione delle sostanze agoniste istaminiche con i recettori H_1 è modulata dagli ioni sodio e dai nucleotidi guaninici (GTP, GDP). Inoltre, nel cervello, nel muscolo cardiaco e nella mucosa gastrica l'interazione dell'istamina con recettori H_2 attiva un'adenilciclasi cui consegue un aumento intracellulare di AMP-ciclico. Nel polmone si ha una mediazione biochimica differenziata, in quanto l'attivazione di recettori H_2 è associata ad accumulo di AMP-ciclico, mentre quella di recettori H_1 porta ad un aumento del contenuto in GMP-ciclico, simile a quanto avviene per l'interazione dei rispettivi agonisti

con i recettori adrenergici o con i recettori degli oppiacei.

16.2.1 Caratteristiche metaboliche e compartimentali dell'istamina

L'istamina è ubiquitariamente distribuita nell'organismo umano, pur con notevoli differenze di concentrazione dell'amina nei diversi compartimenti, con particolare preferenza per cute, mucosa gastrointestinale e polmoni. Più specificatamente, una gran parte dell'istamina tissutale si trova localizzata nei mastociti, che contengono l'amina in granuli citoplasmatici sotto forma complessata con l'eparina e con la matrice proteica del granulo. I mastociti sono presenti in tutti gli organi ricchi in tessuto connettivo (quali cute, midollo osseo, sierose e sottomucosa dei tratti intestinale e respiratorio, ecc.) dove hanno in genere una localizzazione perivascolare che riguarda in particolare i piccoli vasi sanguigni. Nel sistema nervoso centrale l'istamina è presente nei mastociti, mentre meno sicura è la sua specifica localizzazione neuronale. In ogni caso, l'amina gioca un ruolo importante in molte condizioni fisiologiche e/o fisiopatologiche cerebrali.

L'istamina si forma dall'aminoacido istidina per mezzo di una reazione di decarbossilazione catalizzata da due diverse istidin-decarbossilasi: (a) una L-aminoacido-decarbossilasi (o DOPA-decarbossilasi), caratterizzata da una bassa affinità o per l'istidina, dal momento che decarbossila molti aminoacidi aromatici; (b) una istidin-decarbossilasi mastocitaria specifica per il substrato istidina. L'istamina alimentare non contribuisce significativamente alla costituzione del pool endogeno, dal momento che la maggior parte dell'istamina esogena è inattivata dai batteri intestinali e la piccola quantità dell'amina che sfugge all'inattivazione è metabolizzata in sede epatica ed extraepatica.

La degradazione dell'istamina nell'uomo avviene secondo due vie metaboli-

che fondamentali: (a) per N-metilazione dell'anello aromatico (ad opera dell'enzima istamina-metil-transferasi) con formazione di metil-istamina, che è deaminata (da una monoaminoossidasi) da acido metil-imidazol-acetico, il quale è poi escreto con le urine; (b) per deaminazione ossidativa (ad opera della istaminasi) con formazione di acido imidazol-acetico, il quale è per lo più escreto nelle urine sotto forma di acido ribosil-imidazol-acetico.

L'istamina dei mastociti viene liberata con un processo di fusione fra le membrane perigranulari e la membrana citoplasmatica, cui segue il trasferimento dei granuli all'ambiente extracellulare, dove l'istamina (presente in forma cationica) scambia con gli ioni sodio. Utilizzando vari composti esogeni (destrano, polivinil-pirrolidone, polimixina B, lecitine, ecc.) si provoca la liberazione di istamina; tuttavia, non sono ben noti i meccanismi endogeni che regolano la liberazione di istamina durante la prestazione atletica.

È invece ben noto che la liberazione dell'istamina: (a) aumenta la permeabilità e la fluidità della membrana citoplasmatica, con attivazione del flusso transmembrana degli ioni calcio e della metilazione dei fosfolipidi di membrana; (b) richiede la disponibilità di ATP e, pertanto, dipende dal metabolismo energetico cellulare; (c) è modulata dai livelli intracellulari di AMP-ciclico e GMP-ciclico, per cui modificazioni del rapporto fisiologico delle concentrazioni dei due nucleotidi ciclici determinano notevoli variazioni nelle risposte all'istamina.

Tali modificazioni sono la conseguenza della situazione morfo-funzionale per cui i mastociti, depositari di gran parte dell'istamina endogena, presentano sulla loro membrana citoplasmatica alcune formazioni recettoriali che sono specifiche per vari neurotrasmettitori; pertanto, in risposta a differenti stimoli endogeni od esogeni, questi recettori possono modificare la liberazione istaminica e, quindi, regolare la risposta funzionale dell'effetto. Ad esempio, la stimolazione beta-adrenergica aumenta i contenuti

cellulari di AMP-ciclico, che inibisce la secrezione di istamina, mentre l'attivazione di recettori alfa-adrenergici e le sostanze agoniste colinergiche muscariniche incrementano i livelli di GMP-ciclico, che potenzia la liberazione di istamina. Le stimolazioni adrenergica e colinergica muscarinica possono anche interferire direttamente sulla liberazione spontanea dell'istamina.

16.2.2 Le azioni biofisiologiche e farmacologiche dell'istamina e delle sostanze istamino-simili

L'istamina provoca sia dilatazione arteriolare che ipotensione sistemica qualora tendano a prevalere, nel determinismo della risposta pressoria, l'azione dilatatrice sul microcircolo ed il marcato aumento della permeabilità nei capillari. Entrambi i tipi di recettore (H_1 ed H_2) contribuiscono a determinare gli effetti vascolari della amina, anche se non sono state ancora ben definite la qualità e l'entità della loro interazione. Pure le azioni cardiache dell'istamina sono mediate variabilmente da entrambi i recettori H_1 ed H_2 ; ad esempio, l'effetto dromotropo negativo è dovuto all'attivazione di recettori H_1 , mentre l'azione sul circolo coronarico coinvolge entrambi i tipi di recettore; l'attivazione da parte dell'istamina dei recettori H_2 cardiaci si espleta mediante l'intervento di un'adenilciclasi ed ingenera l'insorgenza di una corrente lenta di ingresso del calcio.

L'istamina stimola la secrezione gastrica acida agendo sulle cellule parietali della mucosa gastrica per mezzo di un recettore H_2 modifica l'attività delle cellule effettrici mediante l'intervento dell'AMP-ciclico, che agisce come secondo messaggero. La liberazione di istamina endogena può essere chiamata in causa nella gastrosuccorrea acida indotta dalla prestazione atletica; infatti si ammette in generale: (a) che solo l'istamina agisca direttamente sulle cellule parietali; (b) che l'acetilcolina stimoli invece indirettamente la secrezione acida aumentando la disponibilità locale di

istamina; (c) che l'interazione dell'istamina con i suoi specifici recettori possa aumentare l'affinità delle cellule parietali per l'acetilcolina, potenziandone gli effetti. Ai fini della prestazione atletica sono trascurabili gli effetti dell'istamina sulle secrezioni salivari, lacrimali, bronchiali, ecc.

L'istamina presenta una serie di interessanti relazioni con il sistema nervoso centrale ove mostra una disomogenea distribuzione regionale: infatti l'istamina è presente in varie regioni cerebrali (quali: ipotalamo, corteccia cerebrale, bulbo olfattorio, substantia nigra, talamo, ippocampo, corteccia cerebellare, ecc.) ove specifici sistemi enzimatici ne consentono la sintesi ed il catabolismo.

Vi è anche un sistema di neuroni istaminergici che: (a) dalla formazione reticolare mesencefalica si distribuiscono nella corteccia cerebrale; (b) dai corpi mammillari si proiettano nello striato: tuttavia il significato funzionale di questo sistema istaminergico non è ancora chiaro. In ogni caso, i recettori istaminici H_1 e H_2 sono presenti nel sistema nervoso centrale ove espletano azioni anche contrapposte; ad esempio, nell'ipotalamo l'attivazione di recettori H_1 stimola la secrezione di ACTH e prolattina, mentre l'attivazione dei recettori H_2 inibisce la secrezione stessa.

16.2.3 Le sostanze antistaminiche a livello recettoriale

La maggior parte delle sostanze anti- H_1 sono delle etilamine sostituite ed, in particolare, delle etanolamine (ad esempio, difenidramina), oppure delle etilendiamine (ad esempio, mepiramina, antazolina), oppure ancora delle alchilamine (ad esempio, clorfeniramina, triprolidina). Tra le sostanze specificatamente anti- H_2 ricordiamo: burimamide, metiamide, cimetidina e ranitidina.

Le sostanze antagoniste dei recettori H_1 sono poco attive nell'antagonizzare gli effetti dell'amina quando questa ha già occupato i propri recettori; tali sostanze posseggono anche azioni farma-

cologiche diverse da quelle tipiche antistaminiche, mostrando attività atropino-simile (ad esempio, difenidramina, prometazina), oppure proprietà anestetiche locali (ad esempio, mepiramina, prometazina), oppure azioni chinidinosimili (ad esempio, fenindamina, tripelenamina), oppure ancora cocainosimili (ad esempio, clorfeniramina e tripelenamina).

A causa di questo ampio spettro di azione, le sostanze anti- H_1 , il cui uso dovrebbe essere strettamente limitato alle forme patologiche conclamate, provocano vari effetti collaterali, quali: nausea, vomito, epigastralgia, diarrea, stitichezza e manifestazioni allergiche. In ogni caso la loro assunzione non dovrebbe essere associata a farmaci attivi sul sistema nervoso centrale oppure ad alcolici.

Tra le sostanze dopanti anti- H_2 ha un certo rilievo la cimetidina, che inibisce tutte le fasi della secrezione gastrica acida stimolate dalla prestazione atletica, diminuendo sia la concentrazione idrogenionica che la quantità della secrezione. Inoltre la cimetidina inibisce la secrezione acida stimolata da altre sostanze dopanti, quali caffeina e betanecolo. È bene sottolineare come la cimetidina induca tra l'altro vari disturbi neuroendocrini nel maschio, quali ginecomastia ed alterazioni della libido.

16.3 La serotonina ed i recettori serotoninici

Nei capitoli precedenti si è già evidenziata l'importanza della 5-idrossitriptamina (o serotonina) nell'ambito delle prestazioni psico-fisiche dell'atleta; si sono inoltre evidenziate alcune forme di doping che cercano di raggiungere lo scopo attraverso una variazione del turnover della serotonina cerebrale, che è esemplificato nello schema riportato in Fig. 16.1.

Alcune altre forme di doping fanno invece riferimento agli antagonisti della serotonina, data la presenza di questa amina e le sue potenti azioni in vari tes-

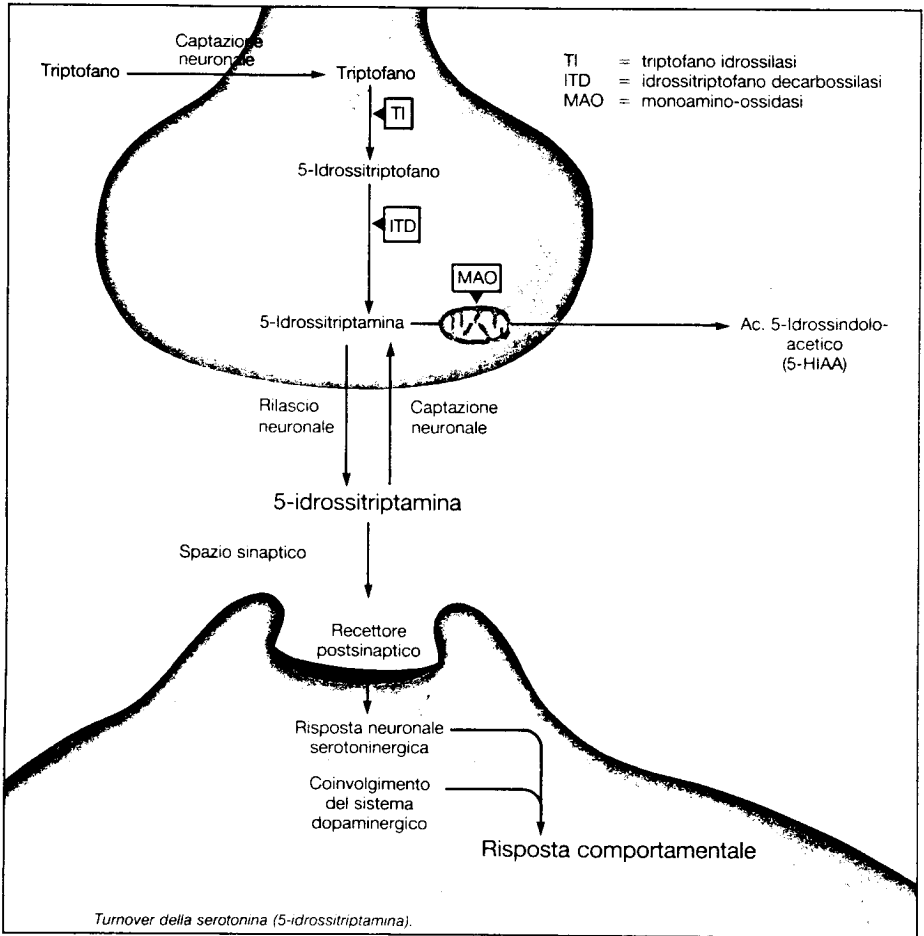


Fig. 16.1

suti ed in base alle evidenze che la serotonina funziona da neurotrasmettitore nel sistema nervoso centrale. Tuttavia, si può con tutta obiettività affermare che l'utilizzo di antagonisti selettivi della serotonina non può dare risultati soddisfacenti, anche perché non è chiaro il ruolo della serotonina nelle varie funzioni nervose nelle quali è in qualche modo coinvolta. Le sostanze antagoniste della serotonina interferiscono con l'ammina nei confronti di specifici recettori e, quindi,

rendono nulla o ridotta l'azione biofisiologica della serotonina stessa. Gli antagonisti della serotonina comprendono sostanze appartenenti alle più svariate classi di farmaci, tra cui classicamente si ascrivono: gli alcaloidi della segale cornuta, le fenotiazine, gli antidepressivi e gli adrenolitici.

Tra le sostanze citate, alcuni derivati dell'acido lisergico ed alcuni derivati della triptamina sono i più potenti antagonisti della serotonina, anche se contempo-

raneamente presentano spesso pure un'azione agonista, più o meno rilevabile a seconda delle dosi impiegate. Agiscono come antagonisti della serotonina vari neurolettici (metiotepina, butaclamolo, clozapina), alcuni antidepressivi (amitriptilina, mianserina) e qualche antistaminico (ciproptadina), che però interferiscono con molti altri substrati biologici funzionalmente legati alla serotonina. In realtà nessuno degli antagonisti possiede una soddisfacente specificità d'azione, tanto che persino uno degli antagonisti più potenti della serotonina, ossia la dietilamide dell'acido lisergico, evidenzia una buona attività per i recettori catecolaminergici.

Certamente la d-dietilamide dell'acido lisergico (LSD) è molto importante per le relazioni tra la sua interferenza con i recettori serotoninergici e le sue caratteristiche proprietà allucinogene nell'uomo. Infatti la dietilamide dell'acido lisergico è uno dei più potenti antagonisti della serotonina a livello di vari organi periferici, anche se, a dosi molto piccole, la sostanza si comporta da serotoninomimetico, in particolare nel sistema nervoso centrale. Infatti nel nucleo dorsale del rafe ponto-mesencefalico (zona ricca di elementi serotoninergici) la dietilamide dell'acido lisergico produce, come la serotonina, un blocco completo dell'attività neuronale, dal momento che i neuroni serotoninergici del rafe dorsale hanno dei recettori i quali sono sensibili sia alla serotonina che alla LSD, determinando un blocco dell'attività neuronale a seguito della loro attivazione.

La dietilamide dell'acido lisergico ha un'azione preferenziale sui recettori pre-sinaptici delle aree nervose su indicate dal momento che, al contrario della stessa serotonina, è meno attiva nel bloccare l'attività neuronale in altre aree post-sinaptiche (amigdala e corpo genicolato). Tuttavia, la dietilamide dell'acido lisergico si comporta principalmente come agonista post-sinaptico della serotonina. Poiché l'azione agonistica pre- o post-sinaptica determina risposte molto differenziate dal punto di vista funzionale, sussistono molte incertezze nell'inter-

pretazione degli effetti della dietilamide dell'acido lisergico nel SNC.

Alcuni analoghi strutturali della serotonina (psilocina e dimetiltriptamina) interferiscono per lo più con i recettori serotoninergici pre-sinaptici ed hanno proprietà allucinogene che potrebbero essere dovute all'inibizione dell'attività dei neuroni stessi, con una conseguente attenuazione dell'inibizione tonica da essi esercitata sulle cellule post-sinaptiche. Tuttavia, l'azione sui recettori sia pre-sinaptici che post-sinaptici della serotonina non spiega la comparsa delle allucinazioni che, probabilmente, sono legate ad uno squilibrio indotto in molti e differenziati sistemi neuronal.

Tra le sostanze antagoniste della serotonina vanno elencati alcuni alcaloidi della segale cornuta (diidroergocristina, diidroergocriptina, diidroergotossina) che agiscono fondamentalmente come alfa-adrenergici e vasodilatatori periferici, con azione antipertensiva; tali sostanze interferiscono anche con il metabolismo energetico ed i sistemi antiperossidativi cerebrali. Si possono citare pure la metisergide, la ciproptadina e la metergolina che posseggono la proprietà di bloccare sia gli effetti pressori e vasocostrittori della serotonina, sia le sue azioni generali nella maggior parte dei muscoli lisci extravascolari. In questo senso, la metergolina è la più attiva a ragione della sua più lunga durata d'azione, sostenuta dalla formazione di metaboliti attivi.

Le sostanze sopra citate hanno una bassa specificità per il recettore serotoninico: infatti la ciproptadina e la metisergide mostrano una buona affinità anche per i recettori dopaminergici, mentre la ciproptadina ha una spiccata affinità pure per il recettore istaminico che inibisce notevolmente. Come la dietilamide dell'acido lisergico, le sostanze in oggetto si comportano come serotoninomimetici nel nucleo dorsale del rafe ed, in grado minore, nei neuroni post-sinaptici dell'amigdala e del corpo genicolato. Nel contempo, però, bloccano sia le azioni della serotonina nell'ippocampo che gli effetti eccitatori della serotonina nei neuroni posti nella formazione re-

icolare ponto-mesencefalica. Infine va rilevato che dette sostanze inibiscono molti effetti comportamentali attribuiti ad un aumento della funzione serotoninergica.

A causa della specificità recettoriale, l'utilizzo di queste sostanze induce la comparsa di evidenti effetti collaterali; infatti la ciproptadina (e meno frequentemente la metisergide) determina una notevole stimolazione dell'appetito, cui si accompagna spesso un aumento ponderale. Inoltre la sonnolenza è un effetto collaterale molto frequente durante il trattamento con ciproptadina, anche se il fenomeno si attenua con il ripetersi delle somministrazioni. La metisergide e la metergolina inducono facilmente nausea, astenia, vertigini, confusione; con la ciproptadina e la metisergide è possibile rilevare l'insorgenza anche di turbe allucinatorie.

16.4 Le sostanze interferenti con prostaglandine ed analoghi

Le prostaglandine sono delle sostanze lipidiche di origine prevalentemente

animale, dotate sia di intensa attività biologica che di una gamma assai ampia di effetti riguardanti praticamente ogni funzione organica. Le prostaglandine hanno una distribuzione ubiquitaria, in quanto risultano presenti in quasi tutti i tessuti e liquidi organici, ove vengono biosintetizzate in risposta a differenti stimoli nervosi, neurochimici ed ormonali. Le prostaglandine non sono dei neurotrasmettitori, ma svolgono una funzione «modulatrice» sugli stimoli, sulla loro propagazione e sulla loro realizzazione a livello cellulare e tissutale.

Queste sostanze hanno una notevole importanza nelle prestazioni atletiche, anche se il loro ruolo non è ben definito a causa di una notevole carenza di dati scientifici sull'argomento. È noto, in ogni caso, che durante l'attività motoria intensa si producono notevoli quantità di radicali liberi dell'ossigeno, i quali attivano la serie di reazioni che portano alla liberazione di acidi polinsaturi (tra cui l'acido arachidonico) e dei relativi prodotti di trasformazione, tra cui appunto le prostaglandine, le prostacicline ed i trombossani.

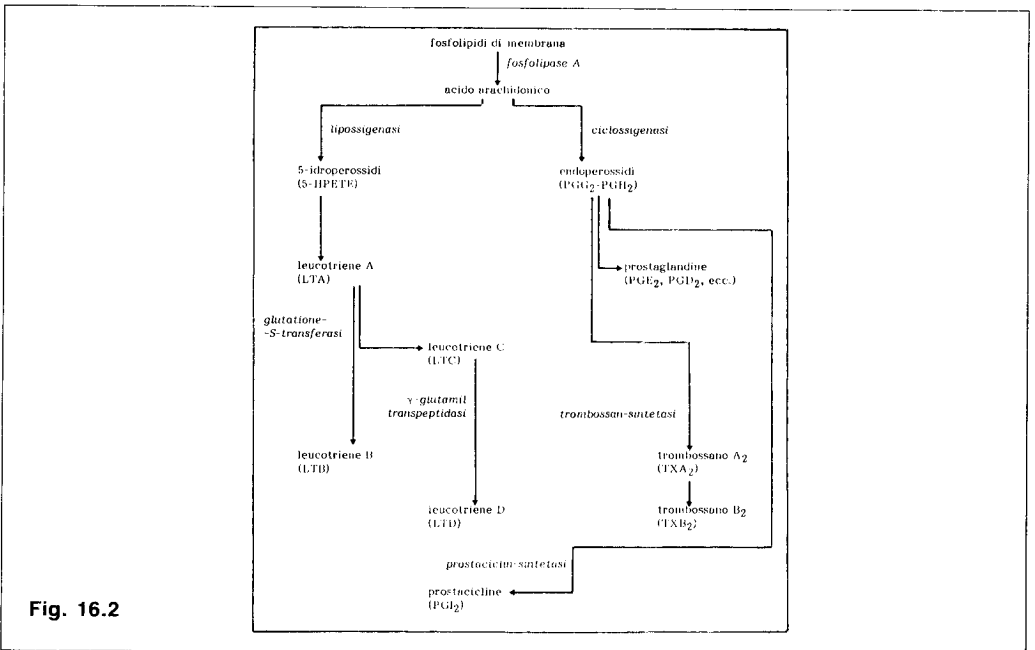


Fig. 16.2

16.4.1 Metabolismo delle prostaglandine, dei trombossani e delle prostaciline

Le prostaglandine sono degli idrossiacidi carbossilici insaturi, a 20 atomi di carbonio: contengono un anello ciclo-pentanico e vengono biosintetizzate a partire dagli acidi grassi polinsaturi presenti nei fosfolipidi di membrana da cui originano i composti mono-, bi- e trienoici:

acido omo-gamma-linoleico → composti mono-enoici

acido arachidonico → composti bio-enoici

acido eicosa-pentanoico → composti tri-enoici.

L'acido arachidonico è il più comune precursore delle prostaglandine naturali e si libera rapidamente dalle membrane cellulari ad opera della fosfolipasi A alorché si realizzino stimoli di diversa natura ed intensità. L'acido arachidonico così liberato va incontro a trasformazioni metaboliche catalizzate da due sistemi enzimatici: le lipossigenasi e le ciclossigenasi (Fig. 16.2).

Le lipossigenasi perossidano l'acido arachidonico dando luogo ai 5-idroperossidi (5-HPETE), dai quali originano i leucotrieni che sono sostanze eicosanoidi (a 20 atomi di carbonio), non ciclizzate, fornite di una o due funzioni ossigenate e tre doppi legami coniugati. I leucotrieni si distinguono in leucotriene A, B, C e D: il leucotriene A (LTA) è l'eossido intermedio, instabile, che può trasformarsi enzimaticamente nel leucotriene B (LTB) o nel leucotriene C (LTC) per l'intervento catalitico di una glutation-S-transferasi, mentre il leucotriene C può dare origine (per l'intervento catalitico di una gamma-glutamyl-transpeptidasi) al leucotriene D (LTD).

Le ciclossigenasi trasformano l'acido arachidonico negli endoperossidi ciclici (PGG₂ e PGH₂) da cui prendono origine almeno tre differenti serie di composti, ossia: le prostaglandine (PGE₂, PGF_{2α}, PGD₂, ecc.: composti stabili), i trombos-

sani (TXA₂ e TXB₂: con un'emivita di 30-40 sec) e le prostaciline (PGI₂: con un'emivita di 2-3 minuti).

Le prostaglandine hanno un'identica struttura di base caratterizzata dalla presenza di un anello pentaciclico, con un gruppo chetonico od ossidrilico (in posizione 15). Le prostaglandine, in base alle differenze strutturali dell'anello, vengono classificate in sei serie identificate con le lettere A, B, C, D, E ed F, mentre il numero dei doppi legami viene indicato dal suffisso 1, 2 e 3 (ad es. PGE₁, PGE₂, ecc.). Le prostaglandine vengono biosintetizzate praticamente in tutti i distretti organismici.

I trombossani prendono origine dall'endoperossido ciclico PGH₂ a seguito di una reazione enzimatica catalizzata dalla trombossan-sintetasi, presente nell'organismo umano nelle piastrine, nei leucociti polimorfonucleati, nei fibroblasti del polmone (oltre che nella placenta, nella decidua, ecc.). Rivestono particolare importanza il trombossano A₂ ed il suo metabolita, il trombossano B₂, più stabile ma meno attivo del trombossano A₂ (le lettere A e B servono ad indicare la differente struttura chimica, mentre il suffisso numerico indica il numero dei doppi legami). I trombossani, unitamente ai relativi endoperossidi, sono degli efficaci fattori di regolazione della funzionalità cellulare, in quanto inducono l'aggregazione piastrinica e la contrazione dei muscoli lisci dei vasi e delle vie aeree.

Le prostaciline prendono origine dall'endoperossido PGH₂ a seguito di una reazione catalizzata dall'enzima microsomiale prostacilin-sintetasi presente nelle pareti vascolari. Le prostaciline posseggono sia una notevole attività antiaggregante, che la capacità di rilasciare i muscoli lisci vascolari, comportandosi quindi da antagonisti fisiologici dei trombossani.

16.4.2 Ruolo biofisiologico delle prostaglandine

I diversi effetti delle prostaglandine 561

non riconoscono un unico e comune meccanismo d'azione biochimico dal momento che, a seconda del tipo e della sede d'azione, possono stimolare od inibire sia il metabolismo del calcio, che l'accumulo intracellulare dei differenti nucleotidi ciclici (adenosin-monofosfato e guanosin-monofosfato ciclici). Semplificando si può indicare che l'attività delle prostaglandine E è in larga misura legata al sistema AMP ciclico-dipendente, mentre l'attività delle prostaglandine F risulta correlata a vie metaboliche implicanti il GMP ciclico.

Le prostaglandine interferiscono con il controllo della pressione arteriosa per mezzo di vari meccanismi. I composti della serie E ed A (in particolare la PGE₂ e la PGA₂) e la prostaciclina PGI₂ sono dei vasodilatatori la cui azione si evidenzia a livello di tutti i distretti vascolari, con possibilità di indurre una diminuzione della pressione arteriosa sistemica. Inoltre va rilevato che, durante la prestazione, la stimolazione dei neuroni adrenergici induce sia la liberazione di noradrenalina nello spazio intersinaptico, sia la sintesi di prostaglandina PGE₂ nelle membrane cellulari dell'effettore, mettendo in funzione un sistema di controllo (a feedback negativo) che regola la liberazione del neurotrasmettitore stesso, con riduzione delle influenze simpatiche sul sistema cardiovascolare. Infine va ricordata la funzione apparentemente antipertensiva svolta dalle prostaglandine renali.

Quindi, le prostaglandine sono implicate nella regolazione dei valori della pressione arteriosa sistemica sia perché dotate di azione diretta sui vasi, sia per la capacità di regolare il flusso ematico renale e l'escrezione di sodio e di potassio, influenzando il sistema renina-angiotensina-aldosterone che è chiamato in causa sia durante la prestazione, che durante l'adattamento al training.

Alcune prostaglandine (la PGE₁, la PGD₁, la PGD₂) e la prostaciclina PGI₂ inibiscono l'aggregazione piastrinica, mentre la prostaglandina PGE₂, gli endoperossidi ciclici (PGG₂ e PGH₂) ed il trombossano A₂ (TXA₂) svolgono una

buona azione aggregante. Infatti, l'aggregazione delle piastrine ha inizio con la liberazione del trombossano TXA₂, mentre la liberazione di PGI₂ dalle cellule endoteliali dei vasi: (a) impedisce l'adesione delle piastrine alle pareti vascolari integre; (b) regola la tendenza delle piastrine ad aggregare, in funzione dell'equilibrio con la concentrazione di TXA₂. Gli antinfiammatori non-steroidi ostacolano la sintesi delle prostaglandine e dei trombossani svolgendo un'attività antiaggregante ed antitrombotica, inibendo la ciclossigenasi piastrinica senza modificare la sintesi di prostaciclina da parte delle pareti arteriose e venose.

16.4.3 Le sostanze inibenti la sintesi di prostaglandine, trombossani e prostaciline

Durante l'attività motoria intensa, la formazione di radicali liberi dell'ossigeno attiva il processo metabolico di liberazione dell'acido arachidonico dai fosfolipidi di membrana (per intervento dell'enzima fosfolipasi A), che porta alla sintesi di prostaglandine, di trombossani, di prostaciline, attraverso la formazione degli endoperossidi. Questa serie di eventi può essere interrotta a vari livelli per mezzo di almeno quattro gruppi di composti: (a) inibitori della liberazione degli acidi grassi dai fosfolipidi di membrana; (b) inibitori delle ciclossigenasi; (c) inibitori delle trombossano-sintetasi; (d) inibitori delle prostacilin-sintetasi.

La liberazione dalle membrane degli acidi grassi polinsaturi (acido arachidonico, acido docosaenoico, ecc.: precursori dei composti eicosanoici) viene bloccata dai glicocorticoidi, che inibiscono l'attività della fosfolipasi A, mediante l'intervento di una specifica proteina inibitrice dell'enzima di membrana. Vari steroidi (prednisone, desametasone, idrocortisone) sono caratterizzati da un potere antinfiammatorio che è dovuto proprio all'inibizione della mobilizzazione dell'acido arachidonico dalle membrane cellulari, con riduzione nella sinte-

si delle prostaglandine (che sono dei noti fattori intermedi nei processi infiammatori).

Altre sostanze sono in grado di impedire la formazione degli endoperossidi ciclici (e loro derivati) in quanto interferiscono con l'attività dell'enzima microsomiale ciclossigenasi. In questo gruppo le sostanze più ampiamente utilizzate in campo sportivo sono gli analgesici non-narcotici e gli antinfiammatori non-steroidi, quali: (a) i derivati salicilici (salicilati, acido acetil-salicilico, diflunisal, ecc.); (b) i derivati indolici (indometacina, sulindac, ecc.); (c) gli acidi arilpropionici (ibuprofene, naprossene, etoprofene, ecc.); (d) i derivati fenamici (acido mefenamico, flufenamico, niflumico, ecc.); (e) gli acidi enolici (fenilbutazone, ossifenbutazone, sulfipirazone, ecc.). Le attività antinfiammatorie ed analgesiche di queste sostanze sono per lo più dovute all'inibizione della sintesi prostaglandinica.

Vi sono poi numerose sostanze capaci di inibire la trombassano-sintetasi, ma la loro possibilità di impiego nell'uomo è ancora oggetto di studio e valutazione. Analoghe considerazioni possono essere fatte per gli inibitori della prostaciclina-sintetasi, anche se si conoscono perossidi di acidi grassi o loro metilesteri che sono in grado di inibire efficacemente la sintesi di PGI_2 .

16.5 Sostanze interferenti con il calcio

Il calcio è notoriamente molto importante per la prestazione atletica sia perché lo si ritrova nei tessuti di sostegno (per lo più nelle ossa sotto forma di idrossi-apatite), sia perché le piccole quantità presenti nei liquidi extracellulari e nel citoplasma cellulare esplicano e regolano funzioni fondamentali fisiologiche e biochimiche correlate con: la contrazione delle fibrocellule muscolari, la secrezione ghiandolare, la liberazione di neurotrasmettitori dalle terminazioni pre-sinaptiche, la modulazione della risposta delle cellule effettrici post-sinaptiche, ecc.

16.5.1 Il calcio nelle prestazioni atletiche

Sia nella contrazione muscolare che nella liberazione dei neurotrasmettitori, il momento fondamentale è rappresentato dall'aumento del calcio libero nel citoplasma: questo evento costituisce un ponte dinamico di interconnessione fra l'attivazione della membrana cellulare (indotta dallo stimolo) e la risposta dell'effettore (indotta dal calcio). Durante la prestazione atletica il calcio è indispensabile sia per innescare la contrazione dei miofilamenti muscolari, sia per dar corso al processo di esocitosi sinaptica, che si realizza con la fusione della membrana dei granuli. Queste importanti funzioni di interconnessione modulatrice tra stimolo ed effetto sono attuate dal calcio sia penetrando nel citoplasma attraverso la membrana cellulare depolarizzata, sia venendo liberato dagli specifici siti endoplasmici di deposito (ad esempio, i mitocondri).

Naturalmente, la funzione modulatrice del calcio nella contrazione muscolare e nella liberazione neurotrasmettitoriale rende la sua regolazione biofisica il punto di intervento sul quale agiscono vari mediatori putativi e molte sostanze dopanti. Infatti vengono utilizzate sostanze capaci di aumentare la permeabilità cellulare per permettere l'afflusso del catione extracellulare, mentre altre sostanze tendono a liberare il calcio dai siti intracellulari ove il calcio stesso viene sequestrato (reticolo endoplasmico, mitocondri, membrana plasmatica). Dopo essere stato liberato, il calcio esercita la sua azione interreagendo con altri mediatori putativi della funzione cellulare (prostaglandine, nucleotidi ciclici, fosfolipidi).

A livello cardiaco, i flussi di sodio e di calcio nelle fibre avvengono attraverso i «canali rapidi» per il sodio, ed i «canali lenti» per il calcio. Molte sostanze dopanti possono inibire selettivamente l'uno o l'altro sistema di canali di flusso: infatti alcune sostanze (come la procaina, la procainamide e la chinidina) inibiscono per lo più il flusso di sodio, deprimendo l'eccitabilità del miocardio e svolgen-

do un'attività antiaritmica. Altre sostanze (come il verapamile, la nicardipina e la nifedipina) bloccano selettivamente i canali lenti, riducendo la contrattilità ed il consumo di ossigeno del miocardio. Altre sostanze (come la noradrenalina e l'isoproterenolo) di norma aumentano selettivamente i flussi transmembrana di calcio: durante la prestazione atletica queste sostanze attuano una stimolazione cardiaca, con aumento della forza di contrazione, ma anche del relativo consumo di ossigeno.

I concetti su esposti valgono anche per la muscolatura liscia dal momento che gli inibitori dell'accoppiamento «eccitazione-contrazione» espletano una potente attività miolitica, che si realizza con una spiccata azione vasodilatatrice e broncodilatatrice. Ovviamente, la disponibilità di calcio condiziona lo stato e la funzionalità cellulare; in questo senso va rilevato che nella muscolatura scheletrica si hanno grandi pools di calcio endoplasmatico, mentre le fibre miocardiche e quelle lisce ne sono meno dotate.

Questa situazione morfo-funzionale condiziona l'entità delle risposte tissutali alla somministrazione di sostanze dopanti. Infatti, l'accoppiamento «eccitazione-contrazione» nei muscoli scheletrici è poco sensibile ed insensibile alle modificazioni del calcio extracellulare e/o della conduttività transmembrana del calcio, dato che i rilevanti depositi intracellulari assicurano quantità di calcio sufficienti per la piena attivazione del sistema contrattile. Da ciò consegue che tale accoppiamento «eccitazione-contrazione» è piuttosto resistente alle influenze delle sostanze dopanti.

Al contrario, la contrattilità della muscolatura miocardica è molto più sensibile alle variazioni del calcio extracellulare ed alle sostanze dopanti in grado di interferire con il trasporto transmembrana di calcio; ciò perché i suoi depositi intracellulari risultano di capacità limitata e, pertanto, devono essere rapidamente ed adeguatamente riforniti da fonti extracellulari a seguito dell'attività motoria.

Durante lo stato eccitatorio, il rapido pas-

saggio di calcio attraverso le membrane della muscolatura cardiaca determina una variazione della condizione biofisica della membrana stessa; ciò è determinato dal fatto che gli ioni calcio, sodio e potassio (mediante uno «scambio ionico elettrogenico») partecipano alle modifiche dei potenziali di membrana durante l'attività della muscolatura cardiaca indotta dalla prestazione.

Gli ioni calcio sono indispensabili durante il processo di eccitazione per attivare le reazioni biochimiche ATP-dipendenti implicate nella contrazione; pertanto, il rapido aumento di calcio intracellulare libero (indotto dal flusso transmembrana del calcio e dalla sua simultanea liberazione dai depositi endoplasmici) innesca la scissione dell'ATP, catalizzata dall'APTasi calcio-dipendente delle miofibrille. Infine, va ricordato che il calcio esplica un ruolo fondamentale nella liberazione di ormoni da alcune ghiandole endocrine, quali la corticale e la midollare del surrene, e la neuro- ed adenoipofisi.

16.5.2 Attività a livello cardiaco delle sostanze calcio-antagoniste e calcio-agoniste

A livello cardiaco la carenza di calcio induce la diminuzione sino alla perdita della contrattilità, per cui il miocardio risulta incapace di utilizzare l'ATP. Il processo è reversibile e si normalizza ripristinando le normali concentrazioni di calcio che attivano il processo contrattile, controllano l'entità della tensione meccanica delle fibre miocardiche e regolano la quantità di ATP scisso durante l'attività contrattile. Alcune sostanze dopanti (beta-stimolanti, glucosidi cardioattivi, calcio-antagonisti) interferiscono in vario modo su tali processi, in quanto esplicitano un'azione inotropica positiva o negativa sulla muscolatura cardiaca, dato che potenziano gli effetti del calcio sulla utilizzazione dell'ATP, oppure interferiscono indirettamente con tale processo bioenergetico.

Le sostanze beta-simpaticomimetiche

ed i glucosidi cardioattivi aumentano con differenti meccanismi la disponibilità di calcio per il sistema contrattile miocardico, provocando un aumento al di sopra dei livelli di base sia dell'utilizzo di ATP, sia della forza contrattile, sia del consumo di ossigeno. In senso opposto agiscono le sostanze calcio-antagoniste che (come verapamile, nifedipina, diltiazem e nicardipina) diminuiscono sia la scissione di ATP, sia l'utilizzo dell'energia contrattile, sia il consumo di ossigeno. Quest'ultimo evento si concretizza solo quando il muscolo cardiaco è in attività, per cui l'azione risparmiatrice di ossigeno delle sostanze calcio-antagoniste è da ritenersi correlata alla riduzione dell'attività contrattile cardiaca in cui gli ioni calcio giocano un ruolo metabolico principale; al contrario, le reazioni metaboliche che, pur utilizzando ATP, non sono connesse con l'attività contrattile, risultano insensibili alle sostanze calcio-antagoniste.

Dato che queste sostanze dopanti calcio-antagoniste (a differenza dei beta-bloccanti) non inibiscono la reattività cardiaca alle catecolamine, la depressione da loro indotta dall'accoppiamento «eccitazione-contrazione cardiaca» è considerata non pericolosa. D'altra parte, la mancanza del calcio deprime la funzione meccanica, ma interferisce anche con l'attività ritmica del cuore, dal momento che la produzione e la propagazione degli impulsi nello specifico tessuto cardiaco di conduzione sono degli eventi calcio-dipendenti. Anche l'automatismo cardiaco è sensibile all'azione delle sostanze calcio-antagoniste che espletano quindi un'attività antiaritmica ed antifibrillatoria.

16.5.3 Attività a livello della muscolatura liscia vasale delle sostanze calcio-antagoniste e calcio-agoniste

Gli ioni calcio risultano attivi a livello delle varie muscolature lisce (vasale, intestinale, ecc.) sia per l'accoppiamento tra eccitazione e contrazione, che per la

propagazione del potenziale d'azione. L'effetto miolitico dei calcio-antagonisti è correlato sia all'inibizione della contrattilità calcio-dipendente che all'inibizione dell'eccitabilità calcio-dipendente della membrana. La sensibilità differenziata ai calcio-antagonisti da parte delle coronarie nei confronti di quella del miocardio, condiziona la possibilità di agire farmacologicamente sulle prime, senza modificare l'attività del muscolo cardiaco. Infatti, l'attività inibente dei calcio-antagonisti sull'accoppiamento «eccitazione-contrazione» della muscolatura liscia coronarica è 5-10 volte superiore a quella sull'accoppiamento «eccitazione-contrazione» delle fibre miocardiche: pertanto l'azione coronaro-dilatatrice può essere evocata a dosi non sufficienti per deprimere la contrattilità miocardica. Tra gli inibitori del calcio a livello delle muscolature lisce si ascrivono anche la cinnarizina, la flunarizina, i nitriti e la nitroglicerina che, tuttavia, hanno un effetto solo in parte sovrapponibile a quello dei calcio-antagonisti. Al contrario di questi ultimi, i glucosidi cardioattivi aumentano il tono dei vasi coronarici sia per effetto diretto sulla mobilitazione dello ione, che per una notevole sensibilizzazione delle strutture cardiache e vasali coronariche all'azione del calcio stesso.

16.6 *Caratteristiche farmaco-tossicologiche delle sostanze attive sui fattori biologici di intermodulazione*

Sono qui rapidamente riassunte le caratteristiche farmaco-tossicologiche di alcune sostanze che interferiscono con il disomogeneo raggruppamento dei fattori biologici di intermodulazione.

16.6.1 Chetotifene (ketotifen, ketotifene)

Il chetotifene (Zaditen) è un farmaco non-steroido caratterizzato sia da un effetto inibitorio delle reazioni istaminiche, che dalla capacità di inibire la liberazione dei mediatori chimici mastocitari re-

sponsabili dei fenomeni di iperreattività tissutale manifestantisi con forme anafilattiche. Tali effetti farmacologici hanno un significato clinico solo a partire dalla seconda settimana di trattamento.

Dopo somministrazione orale, il chetotifene viene rapidamente assorbito nel tratto gastro-intestinale, con distribuzione omogenea in tutti i tessuti, ma con una particolare concentrazione nei polmoni. La via di eliminazione principale è quella urinaria, dopo essere stato metabolizzato in numerosi derivati di cui il più importante è quello glicuronico. Tra gli effetti collaterali, si devono ascrivere: sedazione, secchezza alle fauci, cefalea, sonnolenza, vertigini e turbe gastro-intestinali.

16.6.2 Cimetidina (cimetidine)

La cimetidina (Valmagen, Eureceptor, Brumetidina, Tagamet, Temic) è un farmaco dotato di attività antagoniste di tipo competitivo nei confronti dei recettori istaminici H_2 . Pur essendo in grado di antagonizzare le azioni esplicate dall'istamina su tali recettori, l'uso in campo clinico è fondamentalmente basato sul suo effetto a livello dello stomaco, dove inibisce la secrezione acida gastrica basale (sia diurna che notturna) e la secrezione stimolata dal cibo, dalla caffeina e dall'insulina, senza influenzare la motilità e lo svuotamento dello stomaco.

La somministrazione orale è caratterizzata da un buon assorbimento ed il picco di massima concentrazione è presente dopo 1-2 ore. La distribuzione della cimetidina è relativamente omogenea, dato che solo nel sistema nervoso centrale il farmaco penetra con difficoltà; la cimetidina è eliminata in gran parte immodificata con le urine.

Gli effetti collaterali indotti dalla cimetidina sono a carico del sistema nervoso centrale dove induce: cefalea, vertigini, disorientamento, agitazione, alterazioni della coscienza, allucinazioni. Anche il sistema neuro-endocrino viene interessato con: ginecomastia nell'uomo, galat-

torrea nella donna, perdita della libido ed impotenza.

16.6.3 Ciproeptadina (cyproheptadine)

La ciproeptadina (Periactin) è un farmaco con attività antagonista nei confronti della serotonina e dell'istamina, con scarsa attività anticolinergica e modeste proprietà deprimenti sul sistema nervoso centrale. La ciproeptadina, somministrata per via orale, mostra un buon assorbimento attraverso la mucosa del tubo digerente tanto che gli effetti sistemici si evidenziano già dopo circa 30 minuti dall'assunzione.

Tra gli effetti collaterali più comuni della ciproeptadina si ascrivono: sonnolenza, secchezza delle fauci, aumento dell'appetito, incremento ponderale, diminuzione dell'attenzione, fenomeni di eccitazione a carico del sistema nervoso, sino alla comparsa di convulsioni.

16.6.4 Metergolina (methergoline)

La metergolina (Liserdol) è una sostanza caratterizzata da un'azione antagonista nei confronti dei recettori della serotonina nei tessuti periferici e nel SNC, ed espletante anche una modesta azione agonista nei confronti dei recettori dopaminergici. Somministrata per via orale la metergolina è ben assorbita, venendo escreta con le urine e le feci prevalentemente sotto forma di metaboliti coniugati e non coniugati.

Tra gli effetti collaterali più comuni indotti dal trattamento con metergolina si evidenziano: nausea, vomito, insonnia o sonnolenza, astenia e vertigini.

16.6.5 Metisergide (methysergide)

La metisergide (Deseril) è un farmaco ad attività anti-serotoninica ed adrenolitica che inibisce gli effetti pressori e vasoconstrictori della 5-idrossitriptamina, bloccandone anche le azioni sui muscoli lisci extravascolari. La sostanza ha inoltre

una buona affinità nel tessuto nervoso centrale per i recettori della serotonina e della dopamina. La metisergide, in sinergismo con la clonidina, è in grado di incrementare i tassi plasmatici dell'ormone somatotropo.

Somministrata per via orale evidenzia un buon assorbimento per cui si raggiungono le massime concentrazioni plasmatiche entro un'ora: la sostanza subisce una demetilazione seguita da una dealchilazione, con formazione di metilergonovina. Gli effetti collaterali della metisergide consistono in: nausea, sonnolenza, crampi muscolari, vertigini, alterazioni psichiche, vomito, diarrea, atassia, aumenti ponderali, disturbi cardio-circolatori.

16.6.6 Nifedipina (nifedipine)

La nifedipina (Adalat, Alfadat, Nifedincor, Nifedin) è un calcio-antagonista in grado di bloccare i canali lenti del calcio a livello di membrana. È interessante il rilievo che gli effetti vascolari (ad esempio, a livello coronarico) si evidenziano per concentrazioni 10 volte inferiori a quelle attive a livello miocardico. La nifedipina induce una vasodilatazione venosa ed arteriosa che permette la riduzione del pre- e post-carico, con conseguente diminuzione del lavoro cardiaco. Il farmaco ha effetti vasodilatatori diretti a livello coronarico e determina un miglioramento del flusso sanguigno nei distretti vascolari prevalentemente regolati dal tono miogeno. La sostanza mostra solo modeste azioni dirette deprimenti la frequenza sinusale, la conduzione atrio-ventricolare e la contrattilità.

Infatti, la nifedipina riduce il numero dei canali lenti disponibili, ma non altera le cinetiche di attivazione, inattivazione e riattivazione del canale lento. Ciò rende ragione del fatto che la nifedipina è inefficace come antiaritmico, risultando in grado di indurre la comparsa di tachicardia riflessa come conseguenza della sua azione vasodilatante periferica.

Il farmaco è ben assorbito dopo somministrazione orale, tanto che i picchi

ematici si raggiungono entro 20-40 min.; l'effetto comincia dopo 20 min. dall'assunzione orale e 5 min. dall'assunzione sublinguale. La nifedipina viene degradata completamente a metaboliti inattivi che sono eliminati per via renale.

Tra gli effetti collaterali della nifedipina si evidenziano: cefalea, vomito, vampate di calore, stitichezza, ipotensione posturale, cardiopalmo, edemi, vertigini, tachicardia.

16.6.7 Ranitidina

La ranitidina (Ranidil, Zantac, Ranibloc, Trigger) è un farmaco dotato di attività antagonista competitiva nei confronti dei recettori H_2 dell'istamina e blocca selettivamente la secrezione acida gastrica sia basale che dopo lo stimolo con gastrina, acetilcolina, pasto e caffeina. Somministrata per via orale, la ranitidina evidenzia un rapido assorbimento enterico, per cui il picco ematico è raggiunto entro 1-2 ore. La sua durata d'azione è relativamente lunga e l'eliminazione avviene prevalentemente per via renale, sia sotto forma di farmaco immodificato che sotto forma di metaboliti (N-ossido, sulfossido e dimetil-derivato). Il farmaco non attraversa che in scarsa misura la barriera emato-encefalica.

Gli effetti collaterali indotti dall'uso della ranitidina consistono in: cefalea, vertigini, nausea, dolori addominali, eruzioni cutanee, bradicardia, leucopenia, granulocitopenia, trombocitopenia, disturbi epatici, reazioni di ipersensibilità (orticaria, edema angioneurotico, broncospasmo), disturbi mentali, ginecomastia.

16.6.8 Reserpina (reserpine)

La reserpina (Serpasil) depleta le catecolamine e la serotonina a livello cerebrale, cardiaco, vasale e midollare surrenale; in particolare la deplezione di nora-drenalina dai depositi si attua anche a livello dei terminali periferici simpatici. La risultante di questa azione farmacologi-

ca è rappresentata dagli effetti sedativi ed antipertensivi periferici, accompagnati da bradicardia.

Somministrata per via orale, la reserpina è assorbita dal tratto gastroenterico e la massima concentrazione plasmatica si raggiunge in circa 2 ore. Il farmaco viene escreto con le urine principalmente sotto forma di metaboliti acidi, oppure con le feci prevalentemente immodificato.

Gli effetti collaterali della somministra-

zione di reserpina consistono in: congestione nasale, epistassi, secchezza delle fauci, depressione, sonnolenza, dispnea, prurito, eruzioni cutanee, diarrea, aritmia cardiaca, bradicardia, dolori gastroenterici, vertigini, ginecomastia, disturbi dell'ejaculazione, impotenza sessuale, cefalea, difficoltà nella minzione, ritenzione di sodio, edemi, ulcera duodenale con emorragie, porpora ed ipotensione ortostatica.

(continua)