

L'INTERVENTO DEI FARMACI NELLA PRESTAZIONE ATLETICA

L'intervento dei farmaci nella prestazione atletica può avvenire a vari livelli della biofase organismica; rimandando ad altra lezione del II° Corso il completamento dell'argomento, nella presente esposizione si prenderanno in esame una prima serie di farmaci e precisamente:

- 1 - farmaci inducenti un aumento della massa e della forza contrattile dei muscoli scheletrici;
- 2 - farmaci inducenti un aumento della forza contrattile dei muscoli scheletrici ed un miglioramento della funzione cardio-respiratoria;
- 3 - farmaci inducenti un miglioramento della funzione respiratoria.

Queste varie categorie di farmaci non rappresentano una prospezione d'uso, ma il risultato consuntivale di un uso pratico che viene sovente attuato al di fuori di ogni controllo medico e talvolta al di fuori delle più elementari conoscenze sulle effettive caratteristiche delle sostanze impiegate. La presente esposizione ha quindi lo scopo di delucidare tali caratteristiche d'azione, senza entrare nel merito della liceità o meno dell'uso stesso.

Come premessa generale dobbiamo ricordare che:

a) si definisce « farmaco » una sostanza chimica che, in un organismo vivente, è capace di determinare una o più variazioni funzionali biologiche (azione farmacologica) per interferenza delle sue caratteristiche chimiche, chimico-fisiche e fisiche con quelle della sostanza vivente;

b) il risultato di tale interferenza non è mai l'acquisizione da parte della sostanza vivente di una nuova funzione, ma consiste nella variazione di funzioni preesistenti;

c) non esistono farmaci capaci di indurre una sola modificazione funzionale, in quanto di regola più funzioni vengono ad essere interessate. Pertanto le risposte ad un farmaco sono:

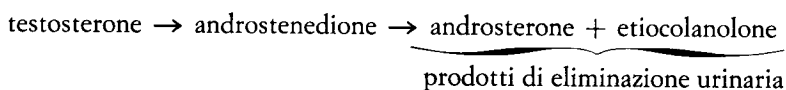
- c.1) l'effetto principale, che è quello che caratterizza fundamentalmente le sostanze in questione (es. l'azione antipiretica dell'ac. acetilsalicilico);
- c.2) gli effetti secondari, che sono quelle azioni che si sviluppano nell'ambito dell'azione principale e possono essere utili o dannosi (ad es., l'impiego orale di alcuni antibiotici distrugge la flora batterica patogena che è responsabile della malattia, ma, nel contempo, produce la distruzione di altri germi intestinali che sono ospiti abituali ed utili per la produzione, ad es., di complessi vitaminici);
- c.3) gli effetti collaterali, che sono quelli che derivano dalla interferenza del farmaco su strutture diverse da quelle su cui si svolge l'azione principale (ad es., l'uso degli anticolinergici per combattere i dolori gastrici e la tendenza al vomito, si accompagna a secchezza alle fauci, tachicardia, stitichezza, ecc.);
- c.4) le reazioni idiosincrasiche, che sono costituite da risposte che differiscono qualitativamente da quelle abitudinarie, pur non essendo tossiche (ad es. la scopolamina ha normalmente una azione spasmolitica e calmante, mentre in alcuni soggetti induce un effetto addirittura allucinogeno);
- c.5) le reazioni di intolleranza, che sono costituite da risposte che differiscono quantitativamente da quelle abitudinarie (ad es. i nitriti inducono una azione vasodilatante a livello coronarico e generale; in alcuni soggetti tale vasodilatazione è però così forte da indurre gradi estremi di ipotensione anche per dosi terapeutiche);
- c.6) le reazioni allergiche, che sono quelle che si scatenano con quadri clinici ben definiti e simili fra loro, indipendentemente dal tipo di farmaco che li ha provocati (ad es. l'orticaria che può comparire in un soggetto per allergia verso l'ac. acetilsalicilico, è uguale a quella che può comparire in un altro soggetto per allergia alla penicillina);
- c.7) gli effetti tossici, che possono essere relativi (quando compaiono per dosi terapeutiche) od assoluti (quando sono indotti dalle dosi elevate del farmaco).

Fatte queste premesse di base, esaminiamo ora le varie categorie di farmaci che vengono usati nelle prestazioni atletiche.

1 - Farmaci inducenti un aumento della massa e della forza contrattile dei muscoli scheletrici.

Quale esempio di farmaci di questo tipo prenderemo in esame gli *androgeni* che da anni sono noti non solo per le loro azioni sessuali, ma anche perchè responsabili di quelle differenziazioni evidenti nello sviluppo delle masse muscolari fra maschi e femmine. Negli animali è stato dimostrato sperimentalmente che tale differenza scompare dopo l'ablazione dei testicoli nei maschi; la iniezione di androgeni nel castrato o nella femmina causano un pronunciato sviluppo delle masse muscolari.

La formazione di tali sostanze di tipo ormonale avviene per la maggior parte nei testicoli, ed il testosterone è con ogni probabilità l'ormone androgeno fondamentale; questo ormone viene normalmente secreto nell'uomo alla dose di circa 7 mg al giorno, ed una analoga quantità viene degradata quotidianamente secondo questo schema:



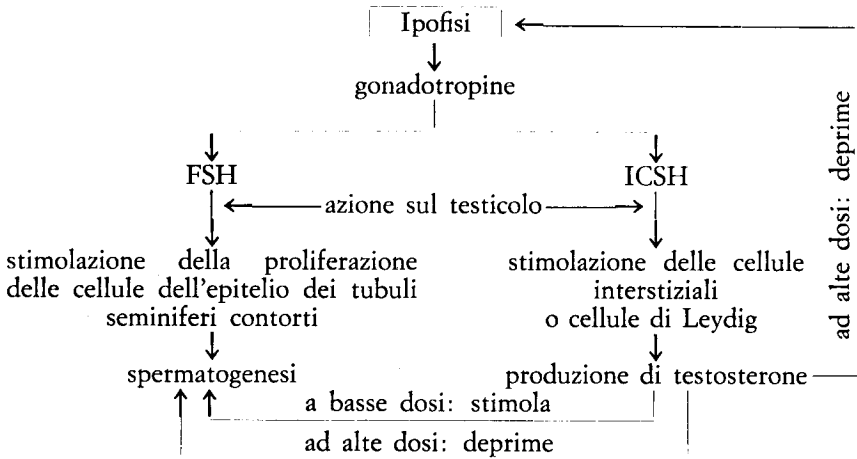
Altre sostanze ad azione androgena sono state estratte nell'organismo (dalle ovaie, dai surreni, ecc.) o sono state prodotte per sintesi operando delle modificazioni nella struttura originaria del testosterone allo scopo di individuare farmaci capaci di promuovere l'accrescimento corporeo senza indurre azioni sulla sfera sessuale.

Queste sostanze di sintesi sono state ottimisticamente denominate « steroidi anabolizzanti », pur non essendo stata ancora raggiunta una completa dissociazione fra i due effetti; anche il grado di dissociazione raggiunto è ancora controverso. In generale vi è da rilevare che l'organismo tende più o meno a riconoscere la struttura testosteronica di questi steroidi anabolizzanti e quindi tende, almeno in parte, a reagire come se si trovasse di fronte al testosterone, con tutte le conseguenze utili o dannose che da ciò deriva.

La secrezione naturale del testosterone è stimolata dall'ipofisi, che è un piccolo organo a secrezione interna situato nella base cranica e connesso al cervello mediante un breve peduncolo. L'ipofisi secreta vari ormoni (lo stimolante lo sviluppo corporeo o STH, lo stimolante la tiroide o TSH, lo stimolante le ghiandole surrenali o ACTH, lo stimolante il corpo luteo o LTH, lo stimolante la pigmentazione cutanea, lo stimolante la muscolatura uterina, lo stimolante la muscolatura dei vasi sanguigni,

ecc.) di cui, ai fini della presente esposizione, interessano soprattutto le gonadotropine, distinte in FSH (od ormone follicolo stimolante) ed LH (od ormone luteinizzante, meglio indicato nel maschio con la sigla ICSH ossia ormone stimolante le cellule interstiziali).

Questi ormoni agiscono sul testicolo, il quale è notoriamente costituito da: *a*) tubuli seminiferi contorti, sulle cui pareti sono disposti più strati di cellule germinali (dalle più immature sino agli spermatozoi) fra le quali si notano delle cellule di sostegno o cellule del Sertoli; *b*) tubuli seminiferi retti ed efferenti, che portano il liquido seminale agli organi sessuali accessori (epididimo, dotto deferente, vescicole seminali, pene); *c*) stroma connettivale, nel quale si trovano gruppi isolati di cellule epiteliali, dette cellule interstiziali o cellule di Leydig, capaci di secernere il testosterone.



Da questo schema si può rilevare che gli alti tassi di testosterone, o sostanze analoghe, deprimono sia la spermatogenesi che la secrezione gonadotropina ipofisaria.

Il testosterone, d'altra parte, promuove sia lo sviluppo degli organi sessuali accessori, che la comparsa dei caratteri sessuali secondari (distribuzione del sistema pilifero, timbro della voce, ecc.). Oltre a questo, gli steroidei androgeni hanno una notevole importanza in quanto interferiscono su importanti funzioni correlate con la prestazione atletica, come indicato nella Figura 1.

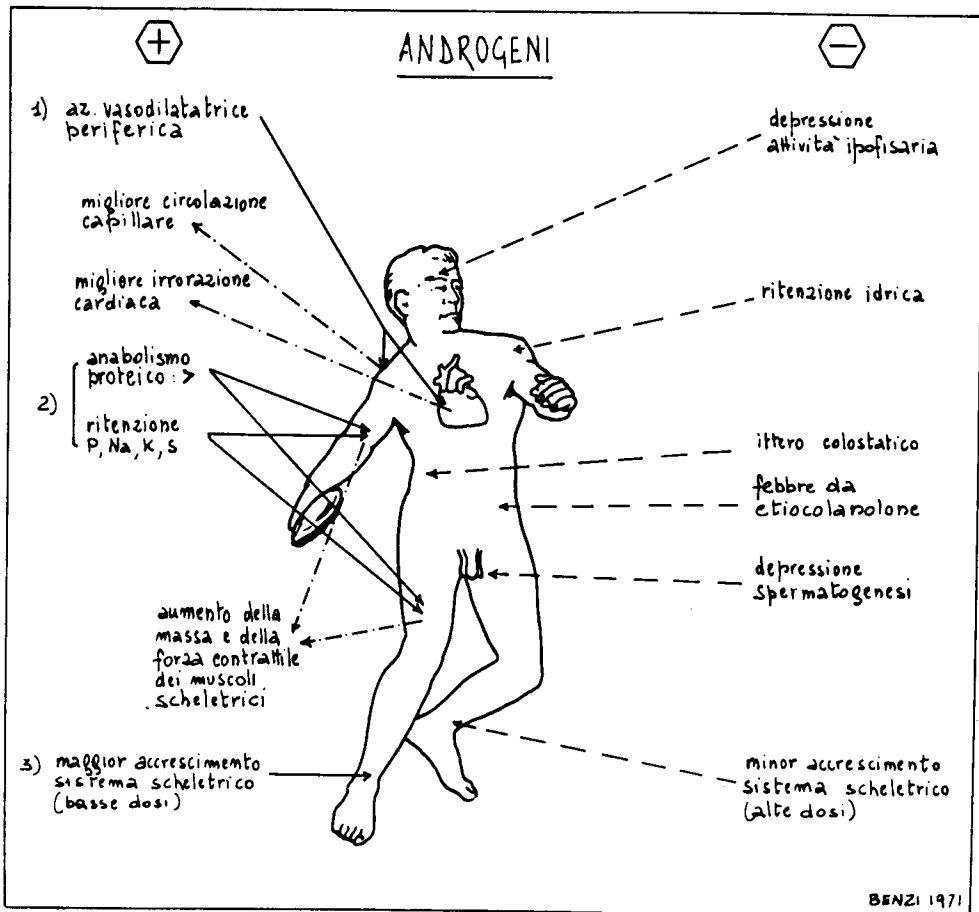


Fig. 1

1.1) Azione sul metabolismo.

L'azione sul metabolismo basale è di tipo eccitatorio, anche se di lieve entità; non è noto se si attua direttamente od indirettamente attraverso la stimolazione della ghiandola tiroide.

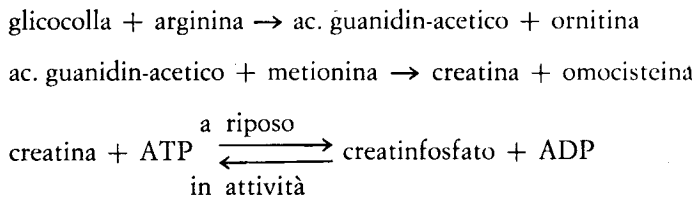
Per quanto riguarda l'azione sul metabolismo protidico, è stato notato che gli steroidi androgeni diminuiscono sensibilmente l'eliminazione dell'azoto, senza però modificare i costituenti azotati del sangue; vi è infatti

un aumento delle sintesi proteiche a livello delle masse muscolari, con conseguente minor eliminazione urinaria di creatina. Parallelamente si ha una ritenzione di vari elementi utilizzati per la formazione dei tessuti: fosforo, zolfo, sodio, potassio, cloro, ecc..

Una dose giornaliera di 25 mg di proprionato di testosterone determina una ritenzione media giornaliera di azoto variabile da 30 a 60 mg/Kg, particolarmente accentuata in caso di ipotrofie muscolari; una ritenzione azotata pari a circa la metà dei valori suddetti è ottenibile con dosaggi giornalieri di 5 mg di testosterone proprionato, mentre dosaggi superiori ai 25 mg non sembrano in grado di ulteriormente favorirla.

Nel complesso quindi si ha un aumento della massa dei muscoli scheletrici a cui si accompagna anche un aumento della forza contrattile in quanto viene incrementata la formazione di alcuni composti, ed in particolare di creatina, capaci di costituire una riserva energetica impiegabile per la sintesi di ATP nel caso di utilizzazione durante la prestazione muscolare.

Un esempio di formazione di protidi energetici è il seguente:



Quindi, mentre a riposo la creatina si trasforma in creatin-fosfato, durante la prestazione muscolare si degrada a creatina permettendo la formazione di ATP che verrà poi utilizzato ai fini energetici.

1.2) Azione sul cardiocircolatorio.

Questi steroidi determinano un miglioramento funzionale del muscolo cardiaco con un duplice meccanismo: da una parte inducono la deposizione di materiale proteico come nuovo tessuto muscolare, e dall'altra parte inducono una certa azione vasodilatatrice periferica, favorente sia la circolazione generale superficiale e profonda che l'irrorazione del muscolo cardiaco stesso.

1.3) Azione sul sistema scheletrico.

Il testosterone a basse dosi favorisce l'accrescimento scheletrico, mentre, ad alte dosi, favorisce la saldatura delle cartilagini epifisarie: quest'ultimo evento comporta, prima della pubertà, una diminuzione dello sviluppo in lunghezza delle ossa.

Gli androgeni inducono inoltre una inibizione alla liberazione del calcio dalle ossa, per cui si oppongono attivamente all'instaurarsi di eventuali osteoporosi.

Naturalmente, oltre agli effetti favorevoli indicati, possono comparire effetti secondari e collaterali che devono essere ben conosciuti. Tra questi ricordiamo:

1.a) *Edemi.*

La ritenzione di cloro e di sodio ha come conseguenza la ritenzione di acqua nei tessuti, ossia la formazione di edemi; ciò è in parte responsabile del rapido e netto aumento di peso nei primi tempi di somministrazione. Questa ritenzione idrica, quasi costante, può essere fatta regredire con la somministrazione di diuretici, specialmente dei saluretici (tipo clorotiazidici): va tuttavia notato che tali diuretici portano ad una notevole eliminazione urinaria e tissutale degli ioni potassio. Ora è noto che al potassio compete un ruolo di primaria importanza nel meccanismo della contrazione e del ristoro anaerobiotico del muscolo; anche dopo vario tempo dalla fine di una prestazione atletica di rilievo è possibile rilevare una significativa eliminazione urinaria di potassio, espressione della perdita di tale ione da parte dei muscoli e del suo riversarsi nel sangue. E' quindi importante non impoverire le riserve di potassio dell'atleta con l'uso di diuretici che, se rimuovono gli edemi, depauperano l'organismo di un elettrolita che deve essere invece sempre presente al livello ottimale.

1.b) *Ittero.*

E' dovuto ad una epatite colostatica, consistente nella stasi e nell'accumulo di bile nei capillari biliari, senza ostruzione dei dotti maggiori. L'uso del testosterone o dei suoi esteri non sembra implicare necessariamente questo quadro morboso che compare più facilmente proprio per gli steroidi anabolizzanti sintetici, quando vengono somministrati ad alte dosi e per lunghi periodi di tempo. Pertanto è indispensabile somministrare questi farmaci per periodi di 3-4 settimane, intervallati da una sospensione della stessa durata.

1.c) *Febbre di etiocolanolone.*

Si è visto precedentemente che l'etiocolanolone è un metabolita urinario del testosterone, privo di attività androgena. La presenza di elevazione febbrile durante trattamento con steroidi androgeni è stata attribuita a questo metabolita: in realtà se esso viene somministrato allo stato puro nell'uomo induce un immediato e notevole aumento della temperatura corporea con brividi, malessere e dolori articolari.

1.d) *Virilizzazione.*

Tutti gli androgeni producono nelle atlete segni evidenti di mascolinizzazione: da prima aumento della peluria al viso, ingrossamento od abbassamento della voce, ecc., cui fanno poi seguito calvizie, acne, irsutismo, ipertrofia del clitoride, ecc.; tali fenomeni sono in parte reversibili.

Il trattamento degli atleti adolescenti con androgeni deve essere sconsigliato a causa dei gravi disturbi che possono insorgere sull'accrescimento del sistema scheletrico e sullo sviluppo sessuale. D'altra parte, anche nell'atleta in età post-puberale non possono essere dimenticate le interferenze degli steroidi androgeni con la sfera sessuale, come più sopra citato; inoltre va rilevato che, specialmente nelle fasi iniziali del trattamento, può comparire un aumento del desiderio sessuale che può non essere desiderabile in soggetti con instabilità psichica.

I preparati usati nella pratica medica corrente sono i seguenti:

1.A) gli esterî ed i derivati del testosterone quali:

- propionato di testosterone: 25-50 mg, 2-3 volte alla settimana, per via intramuscolare;
- enantato di testosterone: 200 mg ogni 2-3 settimane, per via intramuscolare;
- cipionato di testosterone: 100-200 mg ogni 3-4 settimane, per via intramuscolare;
- metiltestosterone: 20-50 mg al giorno, in compresse sub-linguali.

1.B) gli steroidi androgeni anabolizzanti:

- fluossimesterone: 1-5 mg al giorno, per via orale;
- metandrostenolone: 5-10 mg al giorno, per bocca;
- noretandrolone: 10-30 mg al giorno, per bocca o per iniezione;

- nandrolone: 25-50 mg ogni 1-2 settimane, per via intramuscolare;
- oximetolone: 5-15 mg al giorno, per bocca;
- stanozololo: 4-6 mg al giorno, per bocca;
- etilestrenolo: 2-3 mg al giorno, per bocca.

2 - *Farmaci inducenti un aumento della forza contrattile muscolare ed un miglioramento della funzione cardio-respiratoria.*

Quale esempio di questo gruppo di farmaci è da considerare la caffeina ed i farmaci caffeino-simili.

La caffeina è un alcaloide xantinico largamente diffuso in natura nelle cosiddette droghe caffeiche:

- il caffè, costituito dai semi della *Coffea arabica* e contenente l'1-2% di caffeina: nei semi verdi non sono presenti gli olii essenziali (che si formano invece durante la torrefazione) che prendono il nome di cafeone e che conferiscono alla bevanda il noto aroma; in una tazza di caffè vi sono circa 100-150 mg di caffeina;
- il té, costituito dalle foglie della *Tea sinensis* e contenente l'1,5-4,5% di caffeina, oltre a notevoli quantità di acido tannico; in una tazza di té si trovano circa 15-30 mg di caffeina;
- il mathé, costituito dalle foglie e dai rametti giovani dell'*Ilex paraguariensis* e contenente lo 0,10-2% di caffeina oltre a notevole quantità di sostanze tanniche;
- la cola, costituita dai semi della *Cola vera* e della *Cola acuminata* e contenente l'1-2,5% di caffeina;
- il cacao, costituito dai semi della *Theobroma cacao*, che contiene solo piccole quantità di caffeina.

La caffeina è facilmente assorbita per via orale, rettale e parentale; l'eliminazione della caffeina è prevalentemente metabolica (ossia per degradazione chimica della molecola) e quindi assai lenta: infatti per dimezzare i tassi di caffeina nel sangue occorrono circa tre ore. La caffeina si ritrova infatti immodificata nelle urine solo per circa il 10%, mentre la maggior parte (80%) viene eliminata come urea; la aliquota rimanente viene dimezzata, ma mai completamente, per cui non vi è pericolo di formazione di ac. urico.



CAFFEINA



SISTEMA NERVOSO CENTRALE

finissimi, eccolo
mi, meche, volanti
insonnia, agita-
zione, eccitame-
to
incoordinazione
neboria

Stimolazione attività corticali
affinamento percezioni
riduzione tempi di reazione
incremento attività motoria

Stimolazione centri bulbari
respiratorio
vasomotorio
vagalico

Stimolazione midollo spinale
aumento eccitabilità
riflessa

SISTEMA CARDIOVASCOLARE
stimolazione attività
cardiaca
azione su muscolatura
vasale

REN
stimolazione attività
aumento diuresi

APPARATO RESPIRATORIO
dilatazione bronchiale

MUSCOLATURA VOLONTARIA
stimolazione attività
aumentato consumo O₂
elevazione QR
aumentata capacità lavorativa

METABOLISMO
aumentato metabolismo basale
modificazioni del metabolismo intermedio

frequenza { aumentata (az. diretta)
diminuita (az. vagale)

pressione diastolica: diminuita
gettata cardiaca: aumentata
volume sistolico: aumentato
forza contrattile: aumentata
lavoro ventricolo sin.: aumentato

circolo coronarico: dilatato
circolo polmonare: dilatato
circolo generale: dilatato
circolo splancnico: costretto
circolo cerebrale: costretto

diminuzione flusso ematico
diminuzione tensione O₂

pressione arteriosa → diminuzione
→ aumento

frequenza respiratoria: ridotta
volume respiratorio/minuto: aumentato
aumentata eliminazione di CO₂

tachicardia
aritmie
extrasistoli

tachipnea

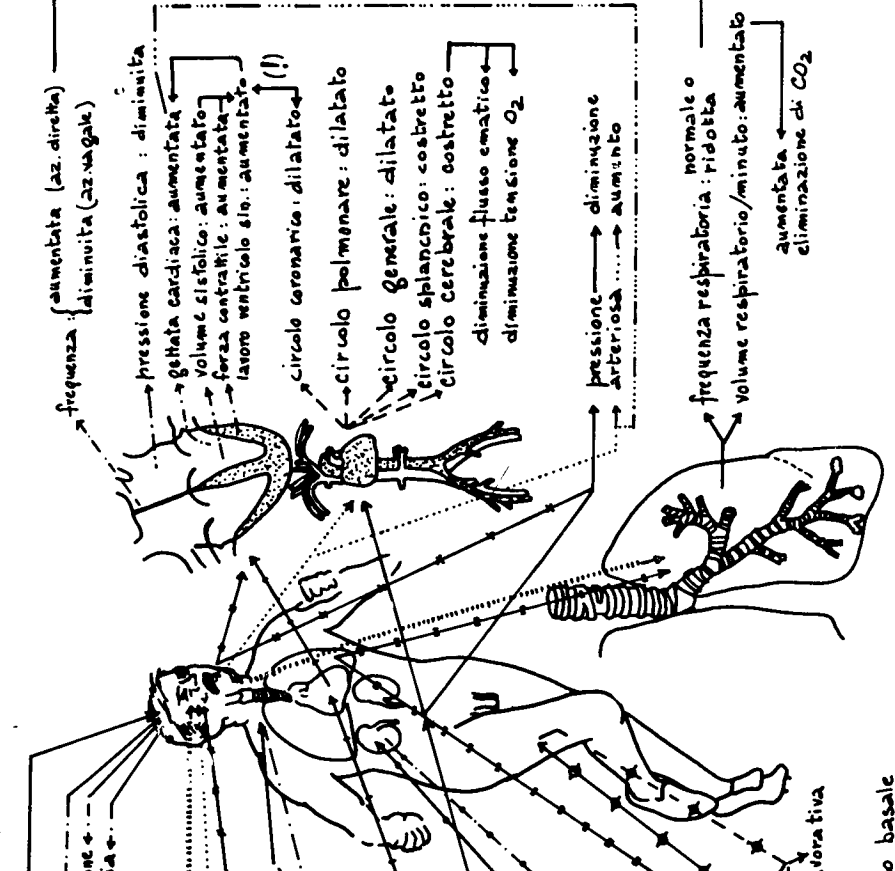


Fig. 2

Le azioni della caffeina sono numerose ed interessano vari organi ed apparati; tali azioni sono esemplificate nella Figura 2.

2.1) Sistema nervoso centrale.

La caffeina è un potente stimolante del sistema nervoso centrale, interessando dapprima la corteccia, poi il bulbo ed infine il midollo spinale.

A livello corticale attiva soprattutto le funzioni psichiche e sensoriali con una più acuta percezione degli stimoli sensoriali, una sensibile riduzione dei tempi di reazione ed un favorimento dell'attività motoria, a condizione però che l'individuo sia allenato e quindi abbia acquisito una buona coordinazione muscolare. Tutti questi effetti si possono ottenere già con una o due tazze di caffè (150-250 mg di caffeina); per dosi elevate possono comparire insonnia, agitazione, stato di eccitamento, incoordinazione motoria, ronzii e tintinnii alle orecchie, visioni di macchie e lampi luminosi (mosche volanti e scotomi).

A livello bulbare la caffeina stimola i centri respiratori, vasomotorio e vagale. L'azione sul centro respiratorio è potenziata dalla blanda attività rilassante della caffeina sulla muscolatura bronchiale, per cui si ha un aumento del volume respiratorio minuto con scarsa modificazione della frequenza respiratoria: ciò porta ad un aumento della eliminazione di CO₂. La caffeina aumenta il volume respiratorio minuto in misura maggiore nei soggetti a riposo che inalano il 3 o 5% di CO₂, rispetto a quelli che inalano aria ambiente (0,04% di CO₂). Per dosi eccessive di caffeina si può avere tachipnea (respiro frequente) con respirazione superficiale.

La stimolazione del centro vasomotorio e vagale si integrano con gli effetti periferici del farmaco sul cuore e sui vasi che verranno descritti successivamente.

A livello del midollo spinale la caffeina agisce per dosi piuttosto elevate: la condizione più favorevole è l'ottenimento dell'aumento dell'eccitabilità riflessa ma è facile sconfinare in stati di iperreflessività, cui può seguire una condizione di depressione.

2.2) Sistema cardiovascolare.

Tutte le varie parti del sistema cardiovascolare sono interessate direttamente o tramite i rispettivi centri: gli effetti ottenibili sulle varie sezioni

sono talvolta in antagonismo fra di loro, per cui l'esame di un singolo parametro può essere ingannevole.

Sul cuore la caffeina attiva direttamente il sistema specifico eccitomotore intrinseco costituito dai nodi di Keith-Flack e Tawara inducendo un'azione tachicardizzante; invece lo stimolo sui centri bulbari vagali e la lieve ipertensione tendono a ridurre la frequenza cardiaca (azione bradicardizzante): il risultato può quindi essere vario o nullo; per dosi elevate compare invece sempre tachicardia, con possibilità di insorgenza di aritmia od extrasistoli.

L'azione della caffeina sul muscolo cardiaco (miocardio) si attua con aumento della gittata cardiaca associato ad una diminuzione della pressione diastolica; la portata cardiaca aumenta per l'aumento del volume sistolico accompagnato dall'aumento della forza contrattile del miocardio. Il lavoro del ventricolo sinistro è quindi aumentato, ma si hanno dei dubbi che la vasodilatazione coronarica indotta dalla caffeina sia in grado di aumentare il flusso sanguigno delle coronarie in modo da compensare totalmente l'aumentata richiesta di ossigeno da parte del cuore.

Sulla muscolatura vasale la caffeina agisce in modo contrastante; infatti induce:

vasodilatazione su	{	circolo coronarico → aumento flusso miocardico
		circolo polmonare → aumento scambi respiratori
		circolo renale → aumento diuresi
		circolo muscolare → aumento flusso periferico
vasocostrizione su	{	circolo cerebrale → diminuzione del flusso ematico e riduzione della tensione di O ₂
		circolo splancnico → distribuzione della massa circolatoria dai distretti dei visceri verso altri distretti di utilizzazione, quale quello muscolare

Per quanto riguarda la pressione arteriosa si hanno eventi fra di loro contrastanti:

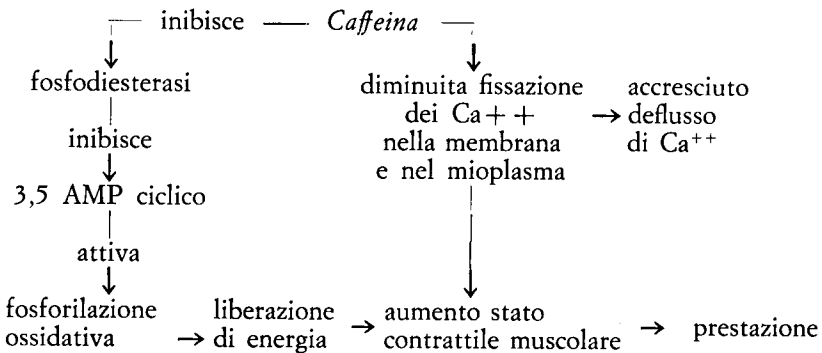
eventi ipertensivanti	eventi ipotensivanti
— stimolazione dei centri vasomotori bulbari	— stimolazione dei centri vagali bulbari
— aumento gettata cardiaca	— vasodilatazione periferica
— vasocostrizioni periferiche	

Il risultato finale di questi eventi contrastanti dipende dalle condizioni iniziali del soggetto: di solito però si ha un lieve aumento della pressione arteriosa.

2.3) Muscolatura volontaria.

La caffeina aumenta il consumo di O_2 ed eleva il quoziente respiratorio muscolare ($QR = \frac{CO_2}{O_2}$); l'acido monoidoacetico (sostanza che blocca la scissione del glicogeno muscolare) inibisce l'azione della caffeina ed evidenzia la capacità di questa di agire perifericamente e direttamente sui muscoli, indipendentemente dall'azione indiretta evocata tramite la stimolazione centrale della corteccia cerebrale.

L'aumentata capacità lavorativa del muscolo si attua con vari meccanismi, tra cui citiamo l'azione sull'AMP ciclico (3',5'adenosinmonofosfato ciclico) e sui calcio-ioni, secondo questo schema:



L'uso di dosi elevate di caffeina induce la comparsa di ipertono muscolare accompagnato o meno da tremori.

2.4) Metabolismo.

La caffeina induce un aumento del metabolismo basale, come è rilevabile anche nei bevitori abituali di caffè: 500 mg di caffeina aumentano il metabolismo basale del 10-20%.

La caffeina svolge anche varie azioni sul metabolismo intermedio, tra cui citiamo la riduzione della formazione di urea dai sali di ammonio, l'aumento della eliminazione di creatina, ecc..

2.5) Secrezione gastrica.

La somministrazione di dosi moderate di caffeina induce un aumento della secrezione gastrica (ac. cloridrico e pepsina) che può essere nociva nei soggetti affetti da gastrite e nei soggetti affetti o predisposti all'ulcera gastro-duodenale.

2.6) Abitudine.

Per quanto riguarda gli effetti correlati alla ripetuta assunzione di caffeina, vi è da dire che si stabilisce un certo grado di abitudine non solo all'azione psico-sensoriale, ma anche a quelle diuretica, vasale, ecc..

In genere si instaura: *a*) un desiderio (ma non necessità) di continuare l'uso del farmaco, per il senso di benessere da esso prodotto; *b*) un certo grado di dipendenza psichica, nella convinzione che solo con l'uso di tale farmaco sia possibile una certa prestazione; *c*) poca tendenza ad aumentare la dose.

3 - *Farmaci inducenti un miglioramento della funzione respiratoria.*

In questo gruppo possiamo considerare alcuni farmaci assai noti come « analettici », e precisamente la canfora, la nicetamide (o coramina), la lobelina, la pretcamide (o micoren), il diossone (o tocen), la demefline (o remeflin), il cardiazolo (o metrazolo) e la picrotossina.

3.a) *La canfora.*

La canfora viene largamente impiegata sia per azione locale che sistemica. Nel primo caso si sfrutta la sua liposolubilità per cui penetra facilmente nella cute dove, veicolata con soluzioni alcoliche od oleose, induce la nota azione revulsiva: arrossamento con senso di calore da vasodilatazione superficiale e sottocutanea. Questa azione revulsiva cutanea può interferire, a mezzo di riflessi nervosi, anche su organi lontani o può risolvere processi infiammatori profondi, favorendo il riassorbimento di essudati e diminuendo quindi il dolore. Ai fini della presente trattazione interessano tuttavia maggiormente gli effetti sistemici, derivanti per lo più dalla introduzione intramuscolare.

L'eliminazione della canfora avviene per via renale, dopo che la molecola si è coniugata con ac. glicuronico, formando a livello epatico dei prodotti (i canfoglucoronidi) inattivi: poichè il processo di glicuronoconiugazione è rapido, anche l'azione farmacologica è di breve durata.

Modeste quantità di canfora sono eliminate per via polmonare, conferendo all'alito un caratteristico odore.

Le azioni della canfora, illustrate nella Figura 3, si svolgono su vari organi ed apparati.

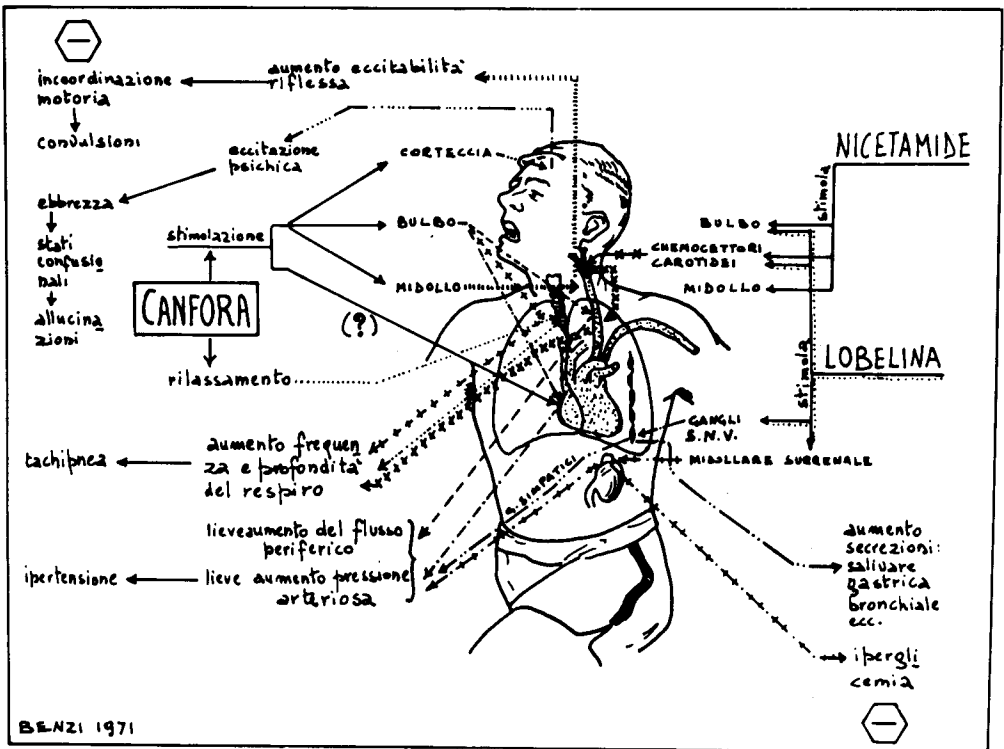


Fig. 3

La canfora agisce ubiquitariamente sul sistema nervoso centrale, inducendo una stimolazione della corteccia, dei centri bulbari e del midollo.

L'azione corticale si evidenzia con uno stato di eccitazione psico-sensoriale che compare specialmente con le dosi più alte; per dosi ancora più elevate può rivelarsi con agitazione psico-motoria, ebbrezza simile a quella alcoolica, stato confusionale ed allucinatorio.

L'azione fondamentale però si espleta, per le dosi abituali (0,1-0,2 g), soprattutto sui centri bulbari respiratorio e cardiocircolatorio. La stimolazione del centro respiratorio è sinergizzata dal rilasciamento operato direttamente dal farmaco sulle muscolature bronchiali: ciò produce un aumento della profondità respiratoria e della frequenza respiratoria; se le dosi sono elevate compare tachipnea.

L'azione stimolante sui centri bulbari del cardiocircolatorio induce un incremento lieve della attività cardiaca, specialmente evidente se è depressa a seguito di lavoro prolungato: si ha sia un lieve aumento della pressione arteriosa che un lieve aumento del flusso periferico, anche a livello muscolare; per dosi elevate può comparire ipertensione arteriosa. E' estremamente dubbio che il farmaco sia capace di agire stimolando direttamente il miocardio.

L'azione stimolante sul midollo si manifesta con un aumento della eccitabilità riflessa che, per dosi elevate, può sfociare in incoordinazione motoria e, per dosi tossiche, in convulsioni.

Oltre alla canfora, vengono usate le cosiddette « canfore solubili » quali:

- l'*esetone*, il quale di per sè è poco solubile in acqua, per cui viene somministrato in soluzione con benzoato di sodio: è più attivo della canfora, ma è anche più tossico;
- i *canfocarbonati*, quali il canfidril;
- i *canfosolfonati*, quali il canfidrolo.

I derivati idrosolubili della canfora si usano alle dosi di g. 0,1-0,5 per via intramuscolare od endovenosa.

La canfora ed i suoi derivati mostrano delle deficienze d'uso che hanno portato all'impiego dei cosiddetti « sostitutivi canforici » i quali, pur non avendo alcuna analogia chimica con la canfora hanno lo stesso tipo di azione, ma più intensa e protratta: di questi farmaci si dirà qui di seguito.

3.b) *La nicetamide.*

La nicetamide o coramina è un prodotto di sintesi che viene assorbito assai facilmente a seguito di somministrazione orale od intramuscolare; la sua eliminazione metabolica ed escretiva è lenta, per cui ha una durata di azione maggiore di quella della canfora.

Le dosi di impiego variano da 0,25 ad 1 g.

La sostanza, (vedi Fig. 3), agisce sostanzialmente stimolando i centri bulbari e midollari, sovrapponendosi così all'azione della canfora con due vantaggi: 1) assenza di stimolazioni sulla corteccia celebrale per dosi terapeutiche; 2) stimolazione vasale periferica anche per mezzo dell'intervento di alcune formazioni recettoriali particolari, che sono i chemiocettori.

I chemiocettori sono essenzialmente presenti nel gloma carotideo ed in quello aortico; il gloma carotideo è situato tra la carotide interna e quella esterna, in vicinanza del seno carotideo; i chemiocettori aortici si trovano sparsi su tutta l'estensione dell'arco aortico ed alla radice della arteria succlavia destra (Fig. 4). I chemiocettori carotidei ed aortici sono costituiti da cellule epitelioidi circondate da una larga rete di vasi sanguigni sinusoidali, per cui godono di una abbondante irrorazione. Come indica la loro denominazione i chemiocettori sono sensibili alle variazioni chimiche o chimico-fisiche della massa sanguigna circolante, quali la concentrazione dell'O₂ e del CO₂, il pH, ecc., quando tali parametri assumono valori al di fuori dei limiti fisiologici normali, quali si possono avere, ad es., durante le prestazioni atletiche. Queste formazioni recettoriali sono anche stimolate da alcune sostanze farmacologiche, quali la nicetamide, la lobelina, ecc.; in tal caso si provoca una stimolazione riflessa dei centri bulbari i quali sono connessi con i chemiocettori mediante specifiche fibre nervose: le fibre che si dipartono dal gloma carotideo si uniscono con quelle del nervo seno-carotideo che decorre nel IX paio dei nervi cranici (o nervo glosso-faringeo), mentre le fibre provenienti dalla zona aortica decorrono con il X paio dei nervi cranici (o nervo vago), come indicato nella Fig. 4.

3.c) *La lobelina.*

La lobelina (vedi Fig. 3) agisce sostanzialmente come la nicetamide stimolando i centri bulbari ed i recettori senocarotidei; la lobelina agisce sul centro respiratorio anche mediante una sensibilizzazione del centro stesso al CO₂.

Tuttavia l'azione può interessare anche il centro emetico, per cui, specialmente per le dosi più elevate, può comparire vomito.

Oltre a questo, la lobelina ha anche una azione di stimolo sui gangli simpatici del sistema nervoso vegetativo (S.N.V.) inducendo un lieve aumento della pressione arteriosa, cui sono legati fenomeni di bradicardia riflessa; la stimolazione dei gangli porta inoltre ad un aumento delle secre-

zioni salivare, gastrica, bronchiale, ecc., che devono essere considerati effetti collaterali non desiderati.

La lobelina stimola anche la midollare del surrene, con liberazione di adrenalina e nor-adrenalina cui si deve attribuire in parte l'azione sul sistema cardiovascolare e la iperglicemia.

La lobelina si usa abitualmente alle dosi di 0,01-0,03 g per via intramuscolare.

La sostanza viene impiegata anche sotto forma di *lobelina adenosinofosfato* che solitamente è associata, come nel «lobaden», ad un adrenergico (fenilefrina): in questo caso la dose è di 0,006-0,018 g al giorno, per le varie vie di somministrazione.

Regolazione chimica della ventilazione

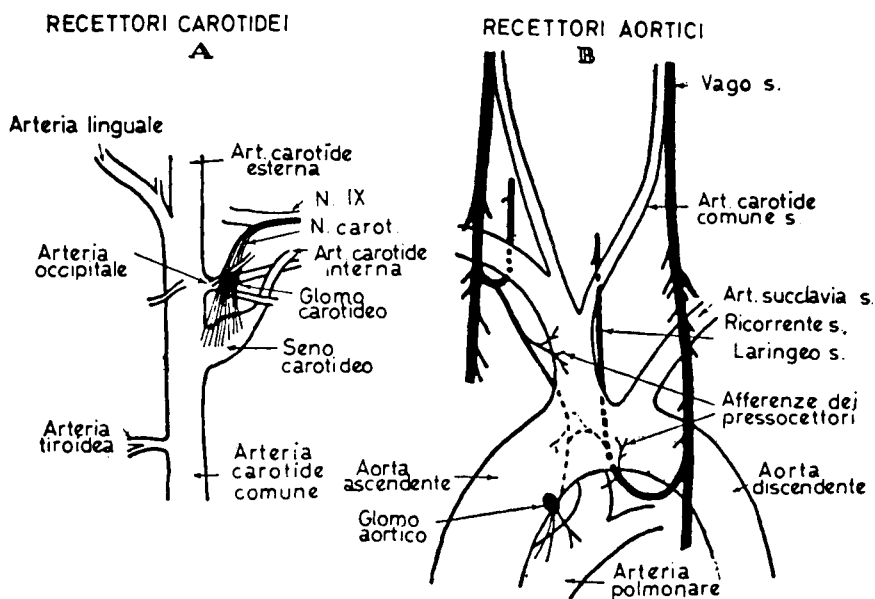


Fig. 4

3.d) La pretcamide.

La pretcamide o micoren è una preparazione farmaceutica costituita da crotetamide e cropropamide in parti uguali.

È un farmaco capace di stimolare il sistema nervoso centrale ed in particolare il centro respiratorio, senza aumentare la pressione arteriosa.

L'azione di stimolo sul centro respiratorio bulbare induce un aumento della frequenza respiratoria e, soprattutto, dell'ampiezza respiratoria. La mancanza di effetti sul sistema circolatorio è la ragione per la quale la pretcamide è talvolta impiegata associata alle amine simpaticomimetiche.

Il micoren è usato per via orale (0,05-0,10 g più volte al giorno) o per via parenterale (0,2-0,4 g al giorno).

Bisogna tener presente che il farmaco già a queste dosi può determinare vari effetti collaterali fra cui: vertigini, scosse muscolari, reazioni vasomotorie, ecc.

3.e) *Il diossone.*

Il diossone o tocen è un farmaco capace di aumentare l'eccitabilità del centro respiratorio bulbare e di incrementare l'attività elettrica cerebrale. Alle dosi che producono questi effetti non si manifestano aumenti della pressione arteriosa che sono invece presenti quando si introducono dosi eccessive per le quali si hanno sindromi vertiginose, tremori, convulsioni, incoordinazione motoria, ecc..

Il diossone agisce centralmente aumentando probabilmente la risposta bulbare agli stimoli eccitatori provenienti dai recettori seno-carotidei e, nel contempo, diminuendo la risposta ad eventuali stimoli depressori di origine vagale.

Somministrato in soggetti sottoposti ad esercizio muscolare protratto, induce modificazioni della ventilazione polmonare che sono correlabili ad una migliorata funzione regolatrice del centro respiratorio: si ha come risultante un aumento della profondità del respiro e della ventilazione polmonare. Si usa per via orale alla dose di 0,05 g più volte al giorno.

3.f) *La demefline.*

La demefline o remeflin è un derivato flavonico capace di stimolare il sistema nervoso centrale ed, in particolare, il centro del respiro, mentre è poco attivo sull'apparato cardiovascolare dove espleta un modesto effetto bradicardizzante e dilatatore coronarico.

La demefline induce un'intensa azione di stimolo sulla frequenza respiratoria e sulla ventilazione polmonare, con aumento della capacità vitale e diminuzione del volume residuo, sia in condizioni normali che, soprattutto, in caso di crisi da insufficienza respiratoria.

La demefline si usa sia per via orale (0,005-0,01 g più volte al dì) che per via intramuscolare (0,008-0,016 g al dì).

3.g) *Il cardiazolo.*

Il cardiazolo o pentametilentetrazolo o metrazolo o leptazolo, è una sostanza con un'azione sostanzialmente simile a quella dei farmaci prima indicati, solo che, agendo su molti altri centri bulbari oltre a quello respiratorio, porta a vasocostrizione con aumento pressorio, al vomito, a comparsa del singhiozzo, a stimolazione cardiaca, ecc.. Ha infatti la caratteristica di agire su tutti i livelli dell'asse nervoso tanto che, per dosi elevate, possono manifestarsi fenomeni convulsivi indici della stimolazione dei neuroni spinali. Si è però avanzata la possibilità che la sostanza a livello spinale stimoli allo stesso modo sia i neuroni eccitatori che quelli inibitori: la manifestazione convulsiva sarebbe quindi indice di eccitamento a livello corticale, dove i fenomeni inibitori sono relativamente scarsi.

Il cardiazolo viene rapidamente assorbito per tutte le varie vie di somministrazione (dose di uso: 0,1 g), ma subisce una rapida inattivazione specialmente ad opera del fegato, per cui l'azione è sostanzialmente molto breve.

3.h) *La picrotossina.*

La picrotossina è un composto equimolecolare di due lattoni: la picrotina (inattiva) e la pricotossinina (attiva); la sostanza esercita una azione analettica molto evidente, tanto che la si considera uno dei farmaci più efficaci per riportare alla norma il respiro, specialmente in caso di deficit.

Naturalmente la sua azione non è selettiva sul centro respiratorio, ma, specie per dosi elevate, interessa molti altri centri per cui possono comparire: vomito, salivazione, tosse, vasocostrizione con ipertensione, ecc., fino alle note convulsioni che sono scatenate da blandi stimoli tattili od acustici.

Il farmaco, che si somministra alle dosi di 0,001-0,002 g al giorno per via intramuscolare, ha un'azione protratta, ma lenta da instaurarsi: per questa ragione si sono diffuse le associazioni con altri analettici, ad es. nel « picropen » con il cardiazolo, in maniera che all'inizio della prestazione sia quest'ultimo ad indurre lo stimolo sul respiro con un'azione rapida, intensa, ma fugace, mentre in un secondo tempo interviene la pricotossina a mantenere lo stimolo stesso con un'azione lenta, ma durevole.

Nel complesso le caratteristiche d'uso dei farmaci di cui si è fatto cenno possono essere così riassunte:

Farmaco	Dose singola in mg per via		Intensità delle azioni stimolanti	
	orale	intramuscolo	respiratoria	pressorica
caffaina	200	500	+	+
canfocarbonato d'ammonio	—	50	+	+
nicetamide	250	250	+	—
lobelina	1	3	++	+
pretcamide	100	200	++	—
diossone	50	75	+++	—
demefline	8	8	+++	—
cardiazolo	100	100	++	+
picrotossina	—	2	+++	+

— = assente; + = modesta; ++ = buona; +++ = notevole.