

CONTRIBUTO ORIGINALE

Effetti aritmogeni delle sostanze illecite nell'atleta

F. Furlanello, F. Terrasi,¹ C. Esposito, S. Bentivegna, L. De Ambroggi, R. Cappato

G Ital Aritmol Cardioslim 2004;2:85-98

Centro di Aritmologia ed Elettrofisiologia Clinica dell'Istituto Policlinico San Donato, Milano

¹Clinica Villa Bianca, Trento

Introduzione

La morte improvvisa non traumatica dell'atleta, anche di altissimo livello, ancorché rara, è possibile ed è dovuta principalmente a un'aritmia cardiaca mortale. Aritmie cardiache anche gravi dovute a cardiopatie aritmogene strutturali o elettriche primarie predisponenti sono più frequenti nell'atleta competitivo che nel non atleta. Le aritmie rappresentano la causa cardiaca più frequente della non idoneità agonistica e con la loro presenza pongono frequentemente problemi diagnostici e prognostici nei riguardi della carriera sportiva del soggetto.¹⁻⁵ Di recente si è realizzato come la gestione degli atleti con cardiopatia e particolarmente con aritmie sia complicata dal largo uso di "sostanze illecite" assunte da sportivi di ogni età anche molto giovani sia professionisti sia amatoriali. Abbiamo preferito il termine "sostanze illecite" piuttosto che "doping" in quanto onnicomprensivo sia delle sostanze assunte come vero "doping", cioè di sostanze che aumentano fraudolentemente la performance atletica (*performance enhancing drugs*, PED), sia degli "agenti mascheranti" (*masking agents*), cioè sostanze o metodi utilizzati per mascherare la presenza di altre sostanze specifiche nell'ambito di test per il controllo antidoping.^{6,7}

Quasi tutte le sostanze illecite, bandite dal Comitato Olimpico Internazionale (CIO) e aggiornate periodicamente dal 1999 dalla indipendente World Anti-Doping Agency (WADA), possono provocare, attraverso meccanismi diretti o indiretti, effetti collaterali cardiaci e in particolare aritmici a breve, medio e lungo termine. Trattasi di un esteso gruppo di patologie cardiovascolari anche tromboemboliche, ipertrofiche, dilatative, ischemiche, miocarditiche nonché di aritmie cardiache sopraventricolari o ventricolari, focali o da rientro, frequentemente sintomatiche, talora potenzialmente letali, anche in soggetti sani senza precedente storia di patologia cardiaca. Il rischio è però molto aumentato in atleti con preesistenti problemi patologici cardiaci, particolarmente se dovuti a un substrato aritmogeno latente o a una patologia aritmica primaria comprendente cardiopatie ereditarie a rischio per morte improvvisa.

La lista CIO 2004 delle "Prohibited classes of substances" (www.wada-ama.org – World Anti-Doping CODE – Valid 2nd March 2004, Updated 17 March 2004) include:

- S1 **Stimolanti**
- S2 **Narcotici**
- S3 **Cannabinoidi** (ad es. hashish, marijuana)
- S4 **Agenti anabolici** (anabolizzanti steroidei e altri anabolizzanti)
- S5 **Ormoni peptidici** (inclusendo i loro mimetici e analoghi)
- S6 **Beta₂-agonisti** (solo il clenbuterolo e il salbutamolo quando la concentrazione urinaria è maggiore di 1000 ng/ml)
- S7 **Agenti con attività antiestrogenica**
- S8 **Agenti mascheranti**
- S9 **Glucocorticosteroidi**

Comprende inoltre sostanze come l'alcool (P1) e i beta-bloccanti (P2) che sono proibiti solo in particolari sport da specifiche Federazioni (che frequentemente stabiliscono valori soglia di tolleranza per i controlli anti-doping).

Le sostanze comprese nelle categorie da S4 a S8 sono bandite sia durante sia al di fuori delle competizioni.

La lista CIO "Prohibited Methods" (durante e fuori competizione) include:

- M1 Potenziamiento del trasferimento di ossigeno**
a) doping ematico, b) trasportatore di ossigeno. Questo gruppo di sostanze bandite durante e fuori le competizioni comprende l'uso di prodotti che favoriscono la produzione, il trasporto e la diffusione dell'ossigeno ai tessuti quali l'eritropoietina, le emoglobine modificate (non limitate ai sostituti ematici basati sull'emoglobina), prodotti con emoglobina microcapsulata, perfluorocarburi (PFC) ed efaproxiral (RSR13) (prodotto sintetico allesterico modificato dell'emoglobina)

- M2 Manipolazioni farmacologiche, chimiche e fisiche.**
- M3 Doping genetico.**

La WADA ha annunciato che il suo Comitato Esecutivo, riunitosi a Montreal nel settembre 2004, ha approvato le Liste 2005 delle "Sostanze" e dei "Metodi Proibiti". La nuova Lista è attesa per il 1° ottobre 2004 ed entrerà in vigore il 1° gennaio 2005. Sono previsti dei cambiamenti rispetto alle liste precedenti, riportate in questo nostro testo, ad esempio i beta₂-agonisti si confermano proibiti sia durante che al di fuori delle competizioni, e la finasteride, prodotto utilizzato per il trattamento della patologia prostatica dell'uomo e per problemi legati alla caduta dei capelli, verrà proibita (considerata agente mascherante). Infine saranno del tutto proibite le infusioni venose effettuate a fini non medici.

Esperienza personale a lungo termine in progress in atleti competitivi aritmici

Dal 1974 è in corso uno studio cardioaritmologico relativo alla ricerca, documentazione, analisi dal significato clinico e prognostico in atleti inviati ai nostri Centri per importanti aritmie che ne mettono a repentaglio la concessione dell'idoneità sportiva o il proseguimento della carriera atletica o che sono tali da rendere necessari in taluni casi provvedimenti terapeutici mirati, farmacologici o interventzionali (ablazione transcatetere con RF, impianto di pace-maker cardiaci o di sistemi ICD) e frequentemente tali da impostare terapia ibrida (farmacologica e interventzionale).^{1,3,9}

Dal 1974 all'aprile 2004 sono stati studiati 2640 atleti competitivi aritmici, di età media 21,5, anni, dei quali

TABELLA I Atleti competitivi con aritmie: popolazione studiata dal 1974 all'aprile 2004

	N.	Maschi	Femmine	Età media (anni)	Follow-up (mesi)	Arresto cardiaco	
					min-max	Resuscitato	Non resuscitato
Totale atleti	2640	2286	354	21,5	3-190	24 (0,9%)	38 (1,4%)
Atleti di élite	345	298	47	24,4	3-180	6 (1,7%)	7 (2,0%)

345 (13%) di élite, età media 24 anni. La casistica comprende 62 casi di arresto cardiaco, dei quali 24 con morte improvvisa (0,9%) e 38 resuscitati (1,4%) (si veda la Tab. I), inclusi 6 casi (1,7%) di morte improvvisa e 7 casi (2%) di arresto cardiaco resuscitato in atleti di élite.

Di recente questo approccio sistematico diagnostico e terapeutico di atleti competitivi a rischio per aritmie cardiache, basato su codificate metodiche di indagini non invasive e invasive, si è complicato con la necessità di disporre di nuovi strumenti conoscitivi clinici e sperimentali, scientificamente validi, idonei a individuare la possibile commistione dell'assunzione di sostanze illecite nel singolo quadro clinico dell'atleta aritmico in esame.^{6,7}

Effetti cardiaci delle sostanze illecite nell'atleta

Attualmente vi sono buone informazioni che riguardano le liste delle sostanze illecite ai fini delle decisioni legislative e delle ricerche antidoping che sono in notevole progresso. *Mancano invece notizie approfondite e sistematiche sugli effetti collaterali cardiaci e in particolare aritmici.*

Lo scopo di questo studio è approfondire gli effetti collaterali dell'assunzione delle singole sostanze illecite da parte degli atleti, analizzando sistematicamente l'elenco WADA aggiornato al marzo 2004

- per ottenere una migliore comprensione del problema sia dal punto di vista scientifico conoscitivo sia nei riguardi dell'applicazione clinico-pratica;
- per diffondere precise informazioni scientifiche:
 - nel campo della medicina dello sport, della cardiologia e dell'aritmologia clinica/sportiva;
 - nel largo "mondo dello sport" che usualmente riceve imprecise informazioni e solo messaggi generici sulla tossicità e i rischi delle sostanze illecite usate.

(S1) STIMOLANTI. Trattasi di un eterogeneo gruppo di sostanze, elencate nella Tabella II, che sono largamente utilizzate dagli atleti da molti anni per migliorare le prestazioni fisiche (aumento della competitività, aggressività, riduzione del senso di fatica). Attualmente gli stimolanti sono molto meno impiegati dagli atleti sottoposti a controlli antidoping in quanto sostanze di

non difficile individuazione nelle urine con le comuni metodiche di controllo qualunque sia la via di introduzione. Rimane però aperto il mondo degli atleti amatoriali non controllati, in particolare quello dei giovani. *Gli stimolanti possono provocare aritmie di ogni tipo, focale e da rientro, compresi fibrillazione/flutter atriale, ectopie atriali e ventricolari, tachicardia parossistica da rientro nodale, tachicardia atriale focale, tachicardia ventricolare e fibrillazione ventricolare.* Devastante l'effetto dell'assunzione di stimolanti nell'atleta con WPW, in soggetti precedentemente considerati anche non a rischio, agonisticamente idonei, in quanto può indurre aumento dell'irritabilità ventricolare e atriale, accorciamento della durata del periodo refrattario della via accessoria, derivandone fibrillazione atriale preecitata rapida e fibrillazione ventricolare. Il sospetto dell'assunzione di sostanze "stimolanti" nell'atleta con WPW, come nel caso di altre sostanze illecite (ad es. anabolizzanti, cannabinoidi, beta₂-stimolanti), può indurre ad "anticipare" la decisione dell'ablazione transcatetere con RF della via accessoria, considerando il soggetto "non affidabile" nel tempo ai fini della concessione dell'idoneità sportiva agonistica. Gli "stimolanti" sono una frequente causa di fibrillazione/flutter atriale negli atleti, particolarmente durante l'attività fisica, aritmia che è già presente nel 5% degli atleti aritmici sotto i 40 anni indipen-

TABELLA II The 2004 prohibited list of Stimulants (S1)

S1. Adrafinil, amfepramone, amiphenazolo, amphetamine, amphetaminil, benzphetamine, bromantan, carphedon, cathine, clobenzorex, cocaine, dimethylamphetamine, ephedrine, etilamphetamine, etilefrine, fencamfamin, fenetylline, fenfluramine, fenproporex, furenorex, mafenorex, mephentermine, mesocarb, methamphetamine, methylamphetamine, methylenedioxyamphetamine, methylenedioxymethamphetamine, methylephedrine, methylphenidate, modafinil, nikethamide, norfenfluramine, parahydroxyamphetamine, pemoline, phendimetrazine, phentermine, phenmetrazine, prolintane, selegiline, strychnine and other substances with similar chemical structure or similar pharmacological effects.

WADA. *The Prohibited List* 26 March 2004

dentemente dal ranking; ciò non deve stupire in quanto i livelli plasmatici delle catecolamine endogene sono direttamente proporzionali all'intensità dell'esercizio. In caso di uso di stimolanti da parte dell'atleta si viene così a sommare, in soggetti predisposti, l'effetto simpaticomimetico dell'esercizio fisico a quello aritmogeno delle sostanze illecite assunte.⁷ Sono stati inoltre descritti casi di infarto miocardico e di tachicardia ventricolare anche in soggetti con coronarografia normale.^{8,10}

È molto importante ricordare che gli "stimolanti" possono provocare a *lungo termine* cardiomiopatia dilatativa e aritmie a essa secondarie. Molti sono gli *effetti secondari* descritti, quali insonnia, inquietudine, pavor, aggressività, tremori, turbe digestive, disturbi della sfera sessuale, ipertensione, aumentato rischio di stroke nonché assuefazione.¹⁰

Cocaina. La sostanza, annoverata fra quelle illecite inserite nella categoria "stimolanti" S1 (Tab. II), rappresenta più un problema di assunzione voluttuaria nell'atleta che di utilizzo di tipo ergonomico. Non vi sono infatti documentazioni scientifiche valide sull'efficacia della cocaina nel migliorare la performance dell'atleta che l'assume, salvo un effetto euforizzante che probabilmente illude il soggetto di un maggior rendimento o di un minor senso di fatica. Per contro, l'interesse della sostanza è rappresentato dal grave problema sociale che rappresenta, tenendo conto che ad esempio negli Stati Uniti ne fanno uso milioni di utenti, compresi molti atleti. Per questo gli effetti collaterali della cocaina sono stati ampiamente studiati sia in via sperimentale sia nell'uomo, compreso l'atleta, e rappresentano un buon modello di indagini da estrapolare al più vasto fenomeno delle sostanze illecite. La cocaina, alcaloide derivato dalla *Erythroxylon coca*, è estremamente *attiva in acuto* soprattutto per insufflazione nasale o inalata attraverso il fumo, ma sono anche molto importanti gli effetti collaterali a *lungo termine* nell'animale e nell'uomo. L'alcaloide può indurre *aritmie* focali, da rientro sia sopraventricolari che ventricolari, comprese fibrillazione atriale, tachicardia ventricolare, fibrillazione ventricolare, per lo più precipitate dallo sforzo fisico nell'ambito del quale si somma l'effetto simpaticomimetico dell'alcaloide a quello legato all'attività fisica.¹¹⁻¹² Nell'animale da esperimento sono stati dimostrati un prolungamento del PR, un allungamento

del QRS, del QT e del QTC, ectopie atriali e ventricolari, tachicardia e fibrillazione ventricolare.¹³⁻¹⁴ Sono stati identificati più meccanismi aritmogeni quali conseguenza dell'effetto acuto della cocaina sul ritmo cardiaco:

- effetto di anestetico locale con blocco dei canali del sodio e del potassio;
- effetto simpaticomimetico con stimolazione alfa- e beta-recettoriale e conseguente aumento di iritabilità atriale e ventricolare e della frequenza cardiaca;
- aumento del calcio intracellulare (aritmie da post-depolarizzazione);
- aritmie associate a ischemia o ripercussione miocardica;
- effetto vagolitico con aumento consecutivo della frequenza cardiaca.

La cocaina è in grado di produrre infarto del miocardio anche in soggetti senza cardiopatia sottostante: ne sono stati descritti 114 casi al 2000 negli Stati Uniti. Sono state descritte aritmie associate a effetti sistemici quali ipertermia, acidosi e stroke, che risentono delle condizioni ambientali ove si svolge l'attività fisica dell'atleta (temperatura elevata, alta umidità, inquinamento atmosferico).

Sia l'infarto del miocardio sia i vari tipi di aritmie cardiache possono verificarsi anche alla prima assunzione della sostanza e non essere correlati alla dose assunta. Casi emblematici sono rappresentati da giovani atleti che effettuano attività agonistica a breve distanza dall'inalazione di cocaina con comparsa di severi eventi cardiaci che vanno dalla fibrillazione atriale alla tachicardia parossistica sopraventricolare, alla tachicardia/fibrillazione ventricolare, alla torsione di punta da sindrome da QT lungo, ad asistolia (descritti casi recuperati con elettrostimolazione cardiaca d'urgenza),¹⁵ nell'ambito o meno di un evento ischemico o da ripercussione miocardica o anche in assenza di esso. Una tipica aritmia da *effetto tossico* della cocaina è rappresentata dall'*aritmia atriale caotica* analoga a quella che si riscontra in condizioni patologiche importanti quali l'insufficienza respiratoria grave o la miocardite acuta. La cocaina può indurre la *comparsa di quadri elettrocardiografici di sopraslivellamento tipico di ST (coved type) in V₁-V₃, caratteristico della sindrome di Brugada (dovuti a blocco settoriale miocardico dei canali del sodio in soggetti probabilmente portatori latenti della patologia aritmica).*⁴⁵ La sindrome da QT lungo rappresenta una documentata com-

plicanza da cocaina, particolarmente in soggetti con predisposizione congenita silente.^{16,17}

A lungo termine la cocaina può provocare miocardite, cardiomiopatia dilatativa, cardiomiopatia ipertrofica, rottura di aneurisma aortico, aterosclerosi accelerata e stroke; alla necropsia sono stati descritti foci di necrosi miocardica con contraction bands. In questi soggetti sono presenti *manifestazioni aritmiche "secondarie"* alle patologie sottostanti, con eventi anche mortali spesso precipitati dall'esercizio fisico e casi con conclamato scompenso di circolo da cardiomiopatia dilatativa evolutiva.

(S3) CANNABINOIDI. Includono *marijuana* e *hashish* e possono indurre *aritmie* correlate all'attività fisica come fibrillazione atriale, tachicardia parossistica sopraventricolare e aritmie ventricolari molto severe. Viene segnalato un incremento preoccupante dell'impiego di cannabinoidi in tutti gli sport, più a tipo "sociale" ricreazionale che ergonomico. Per i cannabinoidi è descritta una riduzione delle risposte immunitarie, evento che già può verificarsi spontaneamente nell'atleta dopo sforzi fisici estremi.

"**Sport performance supplements**" (integratori), soprattutto se fraudolentemente contaminati con "stimolanti" o con pro/ormoni androgeni steroidei, possono provocare fibrillazione/flutter atriale, tachicardia parossistica sopraventricolare e ventricolare anche gravi, particolarmente in soggetti predisposti. Inoltre espongono gli atleti a una positività ai controlli antidoping.¹⁸ Le prescritte indicazioni dei componenti dei preparati in commercio sono spesso assenti o non corrispondenti al reale contenuto, come è stato dimostrato ad esempio in più del 15% dei campioni internazionali di integratori esaminati. In particolare, la presenza di alcaloidi efedrinici quali efedrina, pseudofedrina, propilpropolanolamina, metilefedrina sono stati repertati al controllo antidoping in urine di atleti che avevano assunto prodotti di banco (over-the-counter).¹⁹

L'"**herbal ecstasy**" è una sostanza alternativa abusiva che contiene simpaticomimetici (alcaloidi efedrinici) e può provocare gravi aritmie ventricolari.²⁰

Ma Huang (di origine cinese), **Guaranà** (di origine sudamericana) e **Khat** (*Catha edulis* – Africa orientale, Etiopia) contengono stimolanti, prevalentemente efedrinici: oltre alla positività ai controlli antidoping pos-

sono essere causa di importanti aritmie sopra e ventricolari, di crisi ipertensive, di morte improvvisa aritmica, soprattutto se assunti a dosi elevate.

(S4) ANABOLIZZANTI ANDROGENI STEROIDEI (AAS).

Gli steroidei anabolizzanti sono derivati sintetici del testosterone modificato privilegiando l'effetto anabolico rispetto all'azione androgenica. Essi rappresentano nel mondo dello sport le sostanze dopanti di maggior consumo e individuazione ai controlli antidoping, con età di iniziazione anche molto giovanile; sono spesso associati ad altre sostanze illecite mascheranti o a cocktail farmacologici (più di un milione di atleti ne ha fatto uso al 2000 negli Stati Uniti).^{21,22} Sono farmaci utilizzati allo scopo di aumentare la sintesi proteica, le masse muscolari, l'aggressività, il recupero dello sforzo. La lista CIO 2004 (Tab. III) tiene conto dei continui progressi nella produzione farmacologica degli anabolizzanti onde essere al passo con i controlli antidoping, inserendo anche farmaci in fase III della sperimentazione farmacologica.

Gli *effetti collaterali cardiaci* sono rappresentati dall'induzione di cardioipertrofia patologica – che di solito si verifica senza un contemporaneo aumento della funzione vascolare capillare, si accompagna a fibrosi, necrosi, infiltrati infiammatori fortemente aritmogeni – da trombi endoventricolari, tali da giustificare fenomeni di tromboembolia cerebrale e distrettuale,²³ da casi di infarto del miocardio e di morte improvvisa, da occlusione trombotica delle coronarie, ma anche con coronarie normali. Inoltre, casi di morte improvvisa da cardiomiopatia ipertrofica e da miocardite in corso di attività fisica. Gli steroidei anabolizzanti inducono profonde modificazioni del metabolismo lipidico, con aumento di colesterolo LDL e abbassamento dell'HDL,²⁴ e importanti effetti tromboembolici legati all'aumento dell'aggregabilità piastrinica, alla modificazione pre-trombotica dell'endotelio della parete vasale e a interferenze con i fattori della coagulazione.

Possono provocare *aritmie* per meccanismi aritmogeni diretti e indiretti quale effetto simpaticomimetico durante lo sforzo fisico, alterato metabolismo lipidico, tromboembolia cardiaca e sistemica,^{25,26} cardiomiopatia ipertrofica evolutiva associata o meno a ipertensione arteriosa (particolarmente vistosa nell'assunzione continuativa e nei soggetti con alte dosi, sovralfisiologiche).

TABELLA III The 2004 prohibited list of Anabolic Androgenic Steroids (AAS) (S4)

a. Exogenous AAS including but not limited to:

androstenedione, bolasterone, boldenone, boldione, clostebol, danazol, dehydrochlormethyltestosterone, delta1-androstene-3,17-dione, drostanolone, drostanediol, fluoxymesterone, formebolone, formoterol, gestrinone, 4-hydroxytestosterone, 4-hydroxy-19-nortestosterone, mestanolone, mesterolone, methandienone, metenolone, methandriol, methyltestosterone, mibolerone, nandrolone, 19-norandrostenediol, 19-norandrostenedione, norbolethone, norethandrolone, oxabolone, oxandrolone, oxymesterone, oxymetholone, quinbolone, stanzolol, stenbolone, 1-testosterone (delta1-dihydro-testosterone), trenbolone and their analogues and other substances with similar chemical structure or pharmacological effects

b. Endogenous AAS including but not limited to:

androstenediol, androstenoedione, dehydroepian-drosterone (DHEA), dihydrotestosterone, testosterone and their analogues.

c. Other Anabolic Agents: Clenbuterol, Zerenol.

WADA. *The Prohibited List* 26 March 2004

La cardiomiopatia ipertrofica indotta dagli anabolizzanti è maggiore negli atleti che effettuano intensa e prolungata attività fisica.

Gli *eventi aritmici* avvengono frequentemente in corso di attività fisica e possono trovare una causa diretta in alterazioni miocardiche cellulari.

Le sostanze anabolizzanti vengono spesso assunte in associazione, fra di loro, assieme a mascheranti quali i diuretici, al tamoxifene per contrastare la ginecomastia, alla gonadotropina corionica umana per favorire la formazione endogena del testosterone, alla cocaina, a ormoni tiroidei per incrementare l'attività metabolica, all'ormone della crescita (hGH) per sommarne l'effetto anabolizzante, a stimolanti per ottenere un rendimento ottimale in tempi più brevi, e spesso assieme a sostanze voluttuarie come la marijuana e l'alcool. Particolarmente impressionante il dosaggio degli anabolizzanti assunti negli sport di potenza, con picchi riportati nei body-builder da 10 a 100 volte maggiori dei dosaggi terapeutici.

Gli *effetti collaterali* legati agli steroidi anabolizzanti sono particolarmente estesi e riguardano profonde alterazioni epatocellulari, epatiti, neoplasia epatica, alterazioni del tessuto connettivale con decremento del collagene, prematura calcificazione delle cartilagini epifisarie – evento particolarmente temibile negli adolescenti –, alterazioni della tensione tendinea con facilità di rot-

ture,²⁷ insulino-resistenza, sterilità, ginecomastia, ipotrofia testicolare, acne; sono stati descritti anche depressione immunitaria, virilizzazione nella donna, aggressività fino ad aberrazioni sessuali e criminali.²⁸⁻³⁰

Le *aritmie* che si possono repertare in atleti in trattamento illecito con AAS sono rappresentate da fibrillazione atriale, ectopia sopra e ventricolare, QT lungo (soprattutto in soggetti geneticamente predisposti), TV non sostenuta e sostenuta, FV.

(S5) ORMONI PEPTIDICI, MIMETICI E ANALOGHI

(Tab. IV). Le tecniche di DNA "ricombinante" hanno reso possibile la sintesi di sostanze molto attive, identiche (ancorché non totalmente sovrapponibili) a quelle endogene quali l'eritropoietina (EPO), l'ormone della crescita (GH) o somatotropina (chiamato rGH), il fattore di crescita insulino-simile (IGF-1) o somatomedina. Queste sostanze diversamente, ad esempio, dagli stimolanti, impiegati da molto tempo e facilmente identificabili nelle urine con metodiche di analisi antidoping, sono di difficilissimo riconoscimento diretto rispetto al prodotto endogeno anche per la loro breve emivita. Ciò rappresenta uno dei motivi più importanti del loro impiego come sostanze illecite ergogeniche accanto al loro potente effetto specifico, rispettivamente di *doping ematico* e di *doping anabolizzante*. Sono fra le sostanze più attuali assunte fraudolentemente dagli atleti.

TABELLA IV

The 2004 prohibited list of Peptide Hormones (S5)

The following substances, including other substances with similar chemical structure or similar pharmacological effects, and their releasing factors, are prohibited (in and out of competition):

- 1) Erythropoietin (EPO)
- 2) Growth hormone (hGH), Insulin-like Growth Factor (IGF-1)
- 3) Chorionic Gonadotrophin (hCG) prohibited in males only
- 4) Pituitary and synthetic gonadotrophins (LH) prohibited in males only
- 5) Insulin
- 6) Corticotrophins

WADA. *The Prohibited List* 26 March 2004

Eritropoietina (EPO) (S5,1). È divenuta disponibile in terapia clinica come farmaco con tecniche di ingegneria genetica e biologia molecolare dal 1988 (dalle cellule ovariche del criceto) quale eritropoietina umana ricombinante (rHUEPO) (epoetina alfa e beta). Essa è utilizzata in terapia medica in modo limitato in nefrologia, chirurgia e cardiocirurgia, mentre rappresenta la più diffusa sostanza di "doping ematico" alternativo alle precedenti procedure di emotrasfusione autologa ed eterologa. Viene particolarmente impiegata nelle discipline sportive di resistenza (ciclismo, sci nordico, maratona, nuoto), ma anche in eventi agonistici di breve durata. Si ritiene che sia assunta dal 3-7% degli atleti di élite di endurance. L'obiettivo del *doping ematico* in generale consiste nell'incrementare la disponibilità di ossigeno tissutale attraverso l'aumento della sua concentrazione nel sangue arterioso, raggiunto con l'EPO con l'aumento dei livelli di emoglobina e della massa eritrocitaria. Ciò attraverso un'azione specifica e come fattore di crescita sui precursori della serie eritroide del midollo (dei quali regola anche l'apoptosi) in base a stimoli fisiologici legati ai fabbisogni di ossigeno espletati soprattutto a livello epatico e delle cellule interstiziali peritubolari renali.

Ai fini ergogenici, onde ottenere un aumento della massa eritrocitaria utile ad attivare un maggior trasporto ematico di ossigeno, la rHUEPO viene utilizzata dall'atleta con somministrazioni iniettabili ogni 2-3 giorni per 3-4 settimane associata a preparati di ferro. Raggiunta la fase di mantenimento, l'assunzione può avvenire a dosi più basse, anche minimali, e quindi di più difficile individuazione ai controlli antidoping. Di recente è stato introdotto in terapia clinica, e utilizzato

fraudolentemente dagli atleti soprattutto di endurance, un derivato sintentico-peptidico, la *darbopoietina alfa*, che iniettata per via sottocutanea o intramuscolare realizza un potente effetto eritropoietico ed è più stabile dell'EPO, con emivita più prolungata ed efficacia raggiunta in tempi più brevi. Essa è per contro più facilmente identificabile per le caratteristiche strutturali chimiche diverse dal prodotto umano endogeno.

Gli *effetti collaterali* delle rHUEPO (epoetina alfa e beta) e della darbopoietina sono soprattutto conseguenti all'aumento della massa eritrocitaria e rappresentati da aumento della *viscosità ematica*, aggravata nell'atleta particolarmente in discipline di fondo, e dall'emoconcentrazione da perdita di liquidi durante intensa attività fisica. Realizza inoltre un *elevato rischio tromboembolico*, per azione endoteliale e sulla funzione piastrinica soprattutto in soggetti predisposti, *ipertensione arteriosa*, *infarto del miocardio* e *ictus*.

Di grande interesse speculativo la constatazione che le rHUEPO sono analoghe ma non del tutto equivalenti all'EPO endogena (ad es. presentano un differente spettro di glicosilazione) nella loro azione sulla regolazione dell'eritropoiesi, ad esempio sull'apoptosi (morte programmata) della serie rossa, derivandone il possibile sviluppo di *gravi patologie ematiche* quali policitemia, aplasia midollare, leucemia acuta.³¹ L'aplasia midollare della serie rossa si accompagna all'induzione di anticorpi anti-eritropoietina endogena e riguarda entrambe le epoetine (alfa e beta) nonché la darbopoietina; inoltre presenta caratteristiche molto gravi in quanto trattabile solo con terapia emotrasfusionale.³² Possono anche provocare depressione immunitaria.

A fronte della grande diffusione del *doping ematico* a scopo ergonomico (PED), sono tuttora carenti, ancorché in fase di intenso studio, metodi sicuri di riconoscimento ai fini antidoping. Come noto, gli Organismi Internazionali utilizzano indici indiretti di doping ematico rappresentati dall'*ematocrito eritrocitario* che non deve essere superiore a 50 nell'uomo e 47 nella donna, metodica non priva di falsi positivi per varianti parafisiologiche e fisiologiche e di falsi negativi, il che ha ingenerato una notevole sfiducia in questa tecnica largamente contestata. D'altra parte è estremamente difficile distinguere l'EPO endogena da quella esogena e inoltre gli effetti eritropoietici sono più evidenti quando la sostanza iniettata non è più in circolo, il che riduce di molto la "finestra" di indagine. Vengono utilizzati prevalentemente metodi indiretti *poliparametrici ematologici*³³ riferiti idonei, senza differenze razziali fondamentali, a identificare i soggetti "dopati" anche a relativa distanza dall'assunzione dell'EPO (ematocrito eritrocitario e reticolocitico, EPO sierica, fattore solubile della transferrina, percentuale di macrociti), associati a modelli matematici predittivi. Si sono fatti comunque recentemente dei buoni progressi nell'identificazione diretta ematica e urinaria delle rHUEPO.

Nel doping ematico sono impiegate altre sostanze tese ad aumentare la disponibilità tissutale di ossigeno quali *emoglobine sintetiche ad origine umana e animale* (ad es. bovina) per le quali sono in progress indagini antidoping attendibili.³⁴ Inoltre è possibile che vengano utilizzati prodotti come i *perfluorocarburanti* (PFC), usati quali diffusori di ossigeno tissutale a scopo terapeutico, ad esempio in angioplastica coronarica e in oncologia, per aumentare la radiosensibilità di certe neoplasie.³⁵

Si prospetta la recentissima possibilità dell'utilizzo fraudolento di nuove sostanze impiegate per la cura delle anemie refrattarie in pazienti in trattamento dialitico come il CERA (Continuous Erythropoiesis Receptor Activator), in grado di indurre una potente continua stimolazione della produzione della serie rossa con il vantaggio non indifferente di somministrazioni distanziate ogni 3 settimane (website 22-4-2004, F. Hoffmann-La Roche Ltd).

Le *aritmie degli atleti da doping ematico* sono "secondarie" agli effetti circolatori prodotti dall'aumento della massa eritrocitaria, da effetto endoteliale e piastrinico, con particolare riguardo all'aumentata viscosità ema-

tica, a fenomeni tromboembolici, a ipertensione da sforzo polmonare e cerebrale. Inoltre, sono secondarie alla coassunzione quasi costante di preparati marziali e non infrequente di altre sostanze illecite ergogeniche (anabolizzanti, stimolanti) o mascheranti (diuretici). Ciò deve suggerire una grande attenzione nella gestione clinica dell'atleta aritmico "sospetto", soprattutto se esposto a disidratazione per sforzi fisici prolungati.

Ormone della crescita (GH, somatotropina) e fattori di crescita insulino-simile (IGF-1, somatomedina) (S5,2). Il GH, increto dall'ipofisi, agisce su specifici recettori presenti in quasi tutti i tessuti del corpo umano, in particolare cuore, sistema immunitario, reni e tessuti osseo, cartilagineo, muscolare, adiposo.

L'ormone stimola, soprattutto a livello epatico, la produzione di IGF-1, fattore che ne media l'azione sugli organi bersaglio agendo a sua volta su recettori specifici. Si comprende così come GH ed IGF-1 siano responsabili di un'estesa e varia azione stimolante tissutale. Ciò giustifica il *polimorfismo degli effetti collaterali* dovuti all'assunzione illecita delle due sostanze a scopo PED, utilizzando usualmente le forme ricombinanti umane, rispettivamente rhGH e rhIGF-1 (mecasermina), attualmente disponibili sul mercato per l'impiego clinico. Viene però ancora usato illecitamente il GH prodotto dal cadavere, reperibile sul mercato nero, sostanza fortemente pericolosa in quanto contaminata con altri ormoni e a rischio di trasmissione di malattie infettive quali il morbo di Creutzfeldt-Jacob, l'HIV, l'epatite!³⁰

Se l'impiego a scopo terapeutico di GH ed IGF-1 è molto limitato, concentrato in talune patologie carenziali congenite e acquisite, con indicazioni stabilite ad esempio per il GH da apposite note CUF Supplemento Ordinario Gazzetta Ufficiale n. 7 del 10/11/2001,³⁶ le sostanze vengono invece largamente impiegate come doping a scopo anabolizzante, per aumentare le masse muscolari, la performance cardiaca e la resistenza alla fatica.³⁷⁻³⁹ L'associazione con anabolizzanti steroidei ne aumenta l'effetto e interferisce negativamente su alcuni test antidoping.³⁹ Data l'emivita brevissima della sostanza, il riconoscimento dell'assunzione del rGH è impossibile con le comuni metodiche di esami sulle urine, per cui vengono proposte metodiche più sofisticate quali test di marker specifici di attività epatica metabolica o dosaggio di prodotti endogeni ipofisari.⁴⁰

Gli *effetti collaterali* negli atleti (ove è segnalata un'ampia variabilità individuale e sotto stress dei livelli plasmatici di GH), dovuti all'assunzione a scopo ergonomico di rGH ed rIGF-1, possono essere estrapolati dalle conseguenze negative nei trattamenti clinici ove sono segnalati aumenti significativi di mortalità in patologie cataboliche.

In atleti che assumono rGH ad alte dosi e per lunghi periodi di tempo sono possibili:³⁰

- reazioni locali in sede di iniezione;
- manifestazioni sistemiche comprese mialgie, astenia, cefalea, artralgie, diabete mellito, alterazioni ionico-metaboliche, distiroidismo, manifestazioni acromegaliche estetiche visceritiche (ingrossamento delle aere, fegato, vescica, cuore), osteoartriti, patologie respiratorie, turbe del metabolismo lipidico, aumentato rischio di neoplasia colon-rettale e mammaria;
- ipertensione arteriosa, cardiomiopatia ipertrofica ad evoluzione dilatativa, biventricolare, con fibrosi interstiziale, infiltrati linfomonocitari, aree di necrosi (come si osserva nell'acromegalia);
- *molti tipi di aritmie atriali e ventricolari, focali e da rientro che trovano nel disordine metabolico, nell'ipertensione e nella cardiomiopatia ipertrofica o dilatativa il loro substrato aritmogeno particolarmente in soggetti predisposti geneticamente o per cardiopatia latente.*

Modelli di studio per la cardiomiopatia ipertrofica (CMI) suggeriscono che mutazioni genetiche della funzione sarcomerica possono provocare diminuzione della forza e velocità di contrazione, trigger di rilascio di GH conseguendone un'ipertrofia compensatoria e proliferazione fibroblastica: l'assunzione di rhGH a scopo PDE quanto può influire in modo deleterio in soggetti con CMI latente?⁴¹

Insulina (S5,5). Utilizzata nel diabete insulino-pri-vo, viene impiegata a scopo ergogenico come sostanza anabolizzante per lo più in associazione ad altre sostanze illecite. Di difficile maneggevolezza, può provocare ipoglicemia, sudorazione, confusione mentale fino al coma, lipodistrofia, insulino-resistenza, *aritmie secondarie*, particolarmente in presenza di cardioipertrofia e di turbe metabolico-ioniche.

(S6) BETA₂-AGONISTI (Tab. V). Essi comprendono il clenbuterolo, il formoterolo, il salbutamolo, il salmete-

rolo e la terbutalina e vanno considerati sostanze illecite in quanto utilizzati sia come "agenti anabolizzanti", per aumentare la massa muscolare e la forza fisica, sia come "stimolanti". Essi sono concessi solo per via inalatoria allo scopo di prevenire o curare l'asma bronchiale, compresa quella indotta dall'esercizio fisico; ciò comporta l'obbligo da parte del Medico responsabile dell'atleta di segnalazione agli organi sportivi competenti, corredando la comunicazione con una documentazione clinica. Ha lasciato dubbiosi i responsabili del CIO l'elevato numero di atleti (soprattutto di endurance) che segnalano l'uso terapeutico di beta₂-agonisti (ad es., 607 atleti alle Olimpiadi di Sydney), per cui a partire dalle Olimpiadi 2002 sono stati intensificati i controlli clinici e strumentali e irrigiditi i protocolli di sorveglianza nei soggetti per i quali si dichiara la necessità del trattamento con questi farmaci. Attualmente ai Giochi Olimpici, come stabiliscono le ordinanze del CIO, il permesso di utilizzare queste sostanze a scopo anti-asmatico e solo per una malattia documentata comporta il parere del caso da parte di una Commissione Medica indipendente.⁴² *I beta₂-agonisti possono indurre aritmie focali e da rientro, sopraventricolari e ventricolari con particolare riguardo a fibrillazione/flutter atriale, battiti ectopici atriali e ventricolari, tachicardia ventricolare non sostenuta e sostenuta, soprattutto in soggetti predisposti con cardiopatia sottostante e/o in trattamento con cocktail di sostanze illecite.* La sospensione dell'assunzione di queste sostanze può comportare, in tempi non lunghi, la scomparsa dell'aritmia presente, come anche da nostra esperienza in alcuni atleti di élite. *L'effetto aritmogeno* di queste sostanze è conseguente sia al loro effetto diretto beta₂-stimolante, e quindi possibile anche per via inalatoria, sia a quello dovuto all'azione anabolizzante a lun-

TABELLA V

**The 2004 prohibited list:
Beta₂-agonists (S6)**

"All beta₂-agonists, including their D- and L-isomers, are prohibited except that formoterol, salbutamol, salmeterol and terbutaline are permitted by inhalation only to prevent and/or treat asthma and exercise-induced asthma-broncho-constriction."

WADA. *The Prohibited List* 26 March 2004

go termine, per il quale sono assunti per via generale a lungo termine spesso con altri anabolizzanti. È noto come il clenbuterolo sia normalmente usato nell'alimentazione del bestiame: in letteratura sono stati segnalati casi di atleti risultati positivi a queste sostanze!

Altri *effetti collaterali* descritti dei beta₂-agonisti stimolanti sono rappresentati da tremori, insonnia, cefalea, ipertensione, irrequietezza, nausea, incremento delle masse muscolari con perdita del grasso corporeo.

(S8,P3) DIURETICI. Rientrano tra le sostanze proibite dal CIO, *sia come mascheranti* (Tab. VI) *sia come illecite* (Tab. VII). Vengono particolarmente impiegati quali *mascheranti* la presenza di altre sostanze vietate eliminate per via renale come tali o loro metaboliti (principalmente anabolizzanti, stimolanti e narcotici). Contemporaneamente possono aumentare l'emivita di queste

sostanze e quindi prostrarne e potenziarne l'effetto ergogenico. Vengono anche impiegati per ridurre temporaneamente il peso corporeo in discipline sportive che prevedono la suddivisione dei concorrenti in categorie a limiti ponderali.⁴³

La classe dei diuretici è molto ampia e non omogenea come illustra la Tabella VII. La furosemide, ad esempio, viene frequentemente impiegata per via venosa nei body-builder per far risaltare la brillantezza della massa muscolare prima delle competizioni, di solito in soggetti che hanno assunto altre sostanze illecite anabolizzanti. Le *aritmie da diuretici* sono di solito secondarie a ipopotassiemia, disidratazione, ipotensione severa, turbe del bilancio elettrolitico, cosomministrazione di stimolanti, di anabolizzanti steroidei e peptidici, beta-agonisti. Sono particolarmente importanti qualora coesista una cardiopatia sottostante primaria o

TABELLA VI The 2004 prohibited list: Agents with anti-oestrogenic activity (S7) and Masking agents (S8)

S7. Agents with anti-oestrogenic activity

Aromatase inhibitors, clomiphene, cyclofenil, tamoxifen are prohibited only in males

S8. Masking agents

Masking agents are prohibited. They are products that have the potential to impair the excretion of *Prohibited Substances*, to conceal their presence in urine or other *Samples* used in doping control, or to change hematological parameters. Masking agents include but are not limited to: Diuretics, epitestosterone, probenecid, plasma expanders (e.g. dextran, hydroxyethyl starch).

WADA. *The Prohibited List* 26 March 2004

TABELLA VII The 2004 prohibited list: Diuretics (P3)

Diuretics are prohibited in- and out- of competition both in all sports as masking agents and in the following weight-classified sports and sports where weight loss can enhance performance:

- | | |
|------------------------------|-----------------------------------|
| Body-Building (IFBB) | Skiing (FIS) for Ski Jumping only |
| Boxing (AIBA) | Taekwondo (WTF) |
| Judo (UF) | Weightlifting (IWF) |
| Karate (WKF) | Wrestling (FILA) |
| Powerlifting (IPF) | Wushu (IWUF) |
| Rowing (Light-Weight) (FISA) | |

Diuretics include: acetazolamide, amiloride, bumetanide, canrenone, chlortalidone, etacrynic acid, furosemide, indapamide, mersalyl, spironolactone, thiazides (e.g. bendroflumethiazide, chlorothiazide, hydrochlorothiazide) and triamterene, and other substances with similar chemical structure or similar pharmacological effect(s).

WADA. *The Prohibited List* 26 March 2004

TABELLA VIII The 2004 prohibited list: Alcohol (P1)

Alcohol (ethanol) is prohibited in-Competition only, in the following sports:

Aeronautic (FAI) (0,20 g/l)	Modern Pentathlon (UIPM) (0,10 g/l) for the modern pentathlon discipline
Archery (FITA) (0,10 q/l)	Motorcycling (FIM)
Automobile (FIA)	Roller Sports (FIRS) (0,02 g/l)
Billiards (WCBS)	Skiing (FIS)
Boules (CMSB) (0,50 g/l)	Triathlon (ITU) (0,40 g/l)
Gymnastics (FIG) (0,10 g/l)	Wrestling (FILA)
Karate (WKF) (0,40 g/l)	

Detection will be conducted by breath analysis and/or blood. The doping violation threshold for each Federation is reported in parenthesis. If no threshold is indicated, the presence of any quantity of alcohol shall constitute a doping violation.

WADA. The Prohibited List 26 March 2004

“tossica”. Di vario tipo, sopra e ventricolare, è particolarmente temibile la comparsa di aritmie tipo torsione di punta per presenza di QT lungo soprattutto in soggetti con mutazioni genetiche silenti dei canali del sodio e del potassio. Un tipico esempio può essere rappresentato dalla sindrome da QT lungo congenito tipo 2 (da difetto genetico canalicolare IKr).

(S9) GLUCOCORTICOSTEROIDI, corticotropina (S5,6) (ACTH, tetracosactide). La loro reale efficacia sulla performance atletica è discussa, ancorché assicurino senso di benessere e di ridotta sensazione di fatica migliorando la durata dell'esercizio fisico. Gli effetti collaterali nel trattamento a lungo termine sono quelli tipici dei glucocorticoidi, farmaci sottoposti a restrizioni d'uso nell'atleta per i quali è concesso solo l'uso locale topico (auricolare, oftalmico, dermatologico, rettale), per via inalatoria (asma) e mediante iniezioni locali o intraarticolari. Le turbe di ipercorticismo sono rappresentate da tipica obesità, iperglicemia, osteoporosi, riduzione della resistenza immunitaria, ipertensione arteriosa, alterazioni metaboliche e ioniche, *aritmie secondarie* alle modificazioni generali e a cardioipertrofia.

(P1) ALCOOL. È vietato in competizione da alcune Federazioni Sportive Internazionali (Tab. VIII). Dell'alcool sono ampiamente noti gli effetti di depressione del sistema nervoso centrale, l'incoordinazione motoria e la deconcentrazione. L'alcool è causa frequente di

fibrillazione/flutter atriale⁴⁶ (ad es. “holiday heart syndrome” correlata all'assunzione di etanolo). A lungo termine può provocare la cardiomiopatia alcolica con fibrillazione/flutter atriale, tachicardia ventricolare, scompenso di circolo.

(P2). BETA-BLOCCANTI. I beta-bloccanti fanno parte delle categorie di sostanze illecite “soggette a restrizioni particolari”, cioè proibite dal CIO in determinate condizioni e riguardano gli sport a massima concentrazione e fermezza, nei quali l'assunzione dei farmaci può ridurre tremore, ansia, pavor e tachicardia emotiva (Tab. IX).⁴³

Possono soprattutto provocare *aritmie ipocinetiche* con blocco AV di vario grado, bradicardia sinusale, scappamenti giunzionali e ventricolari e aritmie ipercinetiche bradicardie dipendenti, particolarmente in soggetti con patologie latenti della eccitoconduzione e strutturali cardiache. Le moderne metodiche di controllo antidoping ne consentono l'individuazione nelle urine e sono in grado di identificare molti tipi di beta-bloccanti adrenergici.⁴⁴

Remarks

L'assunzione di sostanze illecite nell'atleta competitivo può essere particolarmente dannosa quando il soggetto presenta:⁴⁷

1. *Una patologia cardiaca strutturale o aritmica pri-*

TABELLA IX The 2004 prohibited list: Beta-blockers (P2)

Beta-blockers are prohibited in-Competition only, in the following sports:

Aeronautic (FAI)	Motorcycling (FIM)
Archery (FITA) (<i>also prohibited out of competition</i>)	Modern Pentathlon (UIPM) for the modern pentathlon discipline
Automobile (FIA)	Nine-pin bowling (FIQ)
Billiards (WCBS)	Sailing (ISAF) match race helms only
Bobsleigh (FIBT)	Shooting (ISSF) (<i>also prohibited out of competition</i>)
Boules (CMSB) Bridge (FMB)	Skiing (FIS) ski jumping & free style snow board
Chess (FIDE)	Swimming (FINA) in diving & synchronized swimming
Curling (WCF)	Wrestling (FILA)
Gymnastics (FIG)	

Beta-blockers include, but are not limited to, the following:

acebutolol, alprenolol, atenolol, betaxolol, bisoprolol, bunolol, carteolol, carvedilol, celiprolol, esmolol, labetalol, levobunolol, metipranolol, metoprolol, nadolol, oxprenolol, pindolol, propranolol, sotalol, timolol.

WADA. *The Prohibited List* 26 March 2004

maria sottostante, di solito in fase iniziale o latente quale:

- una cardiomiopatia ipertrofica, dilatativa, coronarica aterosclerotica o congenita, aritmogena del ventricolo destro;
 - WPW, fibrillazione/flutter atriale, tachicardia da rientro nodale, tachicardia ventricolare non sostenuta o sostenuta, blocco AV (non parafisiologico dell'atleta).
2. **Una cardiomiopatia eredo-familiare a rischio di morte improvvisa latente** (ad es. membro di famiglia) per difetto genetico codificante il cytoskeleton, il sarcomero, le giunzioni cellulari, i canali ionici:
- *QT lungo congenito* (dal tipo 1 al tipo 6 per difetto genetico dei canali I_{Na} , I_{Ks} , I_{Kr} e del Ca): per assunzione di cocaina, anabolizzanti steroidei, β_2 -stimolanti, diuretici (descritti casi di LQT2) e presumibilmente rhGH, rhIGF-1;
 - *sindrome di Brugada*: assunzione di cocaina.
3. **Situazioni che si esprimono con TV da attività fisica**:
- *tachicardia ventricolare polimorfa catecolaminergica* (CPVT) del tipo 1 (per difetto genetico RyR2), la ARVD tipo 2 (difetto genetico RyR2) e del tipo 2 (difetto genetico CASQ2 proteina);
 - *sindrome di QT lungo congenito* e torsione di punta (ad es. QT lungo tipo 1 con particolare riguardo al

nuoto nel quale sono descritti molti casi): per assunzione di stimolanti, cocaina, β_2 -agonisti, cannabinoidi, anabolizzanti steroidei, cocktail.

4. **Patologie cardiache dovute ad assunzione a lungo termine di sostanze illecite**, quali stimolanti, cocaina, narcotici, anabolizzanti (steroidi, insulina, probabilmente rhGH, rhIGF-1): cardiomiopatia ipertrofica, dilatativa, miocardite, cardiopatia coronarica aterosclerotica.

Conclusioni

Nella gestione degli atleti con aritmie, il Cardiologo "moderno" deve sempre tenere in considerazione la possibilità che l'aritmia presente possa essere dovuta all'assunzione di sostanze illecite, e spesso più di un tipo, specialmente:

- se l'atleta non documenta segni preesistenti di cardiopatia;
- se l'aritmia in esame risulta essere altrimenti inspiegabile.

È attualmente documentato che gran parte delle "sostanze illecite", incluse come tali negli elenchi del CIO, assunte dall'atleta:

- ai fini ergogenici e cioè di migliorare le prestazioni sportive (PED)

– o quali agenti “mascheranti” nei riguardi dei controlli antidoping può provocare aritmie cardiache di ogni tipo, a breve, medio e lungo termine, per meccanismi aritmogeni diretti o secondari a modificazioni patologiche e metaboliche, endocrine, ioniche indotte dalle sostanze stesse o dalla loro associazione (cosiddetti cocktail).

Sono particolarmente esposti a manifestazioni aritmiche anche gravi gli atleti “predisposti” per patologia strutturale cardiaca aritmogena o elettrica primaria, comprese forme geneticamente determinate eredo-familiari nelle quali l'assunzione delle sostanze illecite può avere effetto rivelante, smascherante e scatenante.

Sono possibili manifestazioni aritmiche e patologie cardiache ex-novo per assunzione prolungata di sostanze illecite soprattutto ad alte dosi o in cocktail. Frequentemente gli eventi scatenanti derivano dalla somma dell'effetto farmacologico e delle modificazioni fisiopatologiche indotte dallo sforzo atletico

Ai fini preventivi, la diffusione al mondo dello sport di esaurienti e specifiche informazioni sugli effetti collaterali e aritmogeni in particolare delle sostanze illecite potrà forse ottenere quell'effetto di disassuefazione che sembra essere attualmente una delle poche misure efficaci, soprattutto nei riguardi degli atleti giovani e amatoriali, che sono totalmente al di fuori di ogni controllo antidoping istituzionalizzato.

Bibliografia

1. Furlanello F, Bertoldi A, Fernando F, Biffi A. Competitive athletes with arrhythmias. Classification, evaluation and treatment. In: Bayes de Luna A, Furlanello F, Maron BJ, Zipes DP (eds). *Arrhythmias and sudden death in athletes*. Dordrecht, Kluwer Academic Publishers 2000:89-105.
2. Thiene G, Basso C, Corrado D. Pathology of sudden death in young athletes: European experience. In: Bayes de Luna A, Furlanello F, Maron BJ, Zipes DP (eds). *Arrhythmias and sudden death in athletes*. Dordrecht, Kluwer Academic Publishers 2000:49-69.
3. Furlanello F, Fernando F, Galassi A, Bertoldi A. Ventricular arrhythmias in apparently healthy athletes. In: Malik M (ed). *Risk of arrhythmia and sudden death*. London, BMJ Books 2001:316-324.
4. Corrado D, Basso C, Rizzoli G, et al. Does sports activity enhance the risk of sudden death in adolescents and young adults? *J Am Coll Cardiol* 2003;42(11):1959-1963.
5. Firozi S, Sharma S, McKenna WJ. Risk of competitive sport in young athletes with heart disease. *Heart* 2003;89:710-714.
6. Furlanello F, Bentivegna S, Cappato R, De Ambroggi L. Arrhythmogenic effects of illicit drugs in athletes. *Ital Heart J* 2003;4:829-837.
7. Furlanello F, Bertoldi A, Bentivegna S, et al. Atrial fibrillation and illicit drugs in athletes. *Ital Heart J* 2004;5(Suppl 1):44-46.
8. Carson P, Oldroyd K, Phadke K. Myocardial infarction due to amphetamine. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1987;294:1525-1526.
9. Bertoldi A, Furlanello F, Fernando F, et al. Risk stratification in elite athletes with arrhythmias. In: Proceedings of The New Frontiers of Arrhythmias 2002. *GIAC* 2002;1(Suppl 1):218-219.
10. Kloner AR. Illicit drug use in the athlete as a contributor to cardiac events. In: Estes NAM, Salem DN, Wang PJ (eds). *Sudden cardiac death in the athlete*. Armonk, NY, Futura Publishing 1998:441-451.
11. Bauman JL, Grawe JJ, Winecoff AP, et al. Cocaine-related sudden cardiac death: a hypothesis correlating basic science and clinical observations. *J Clin Pharmacol* 1994;34:902-911.
12. Hollander JE, Hoffman RS. Cocaine-induced myocardial infarction: an analysis and review of the literature. *J Emerg Med* 1992;10:169-177.
13. Billman GE. Cocaine: a review of its toxic actions on cardiac function. *Crit Rev Toxicol* 1995;25:113-132.
14. Hale SL, Lehmann MH, Kloner RA. Electrocardiographic abnormalities after acute administration of cocaine in the rat. *Am J Cardiol* 1989;63:1529-1530.
15. Tanen DA, Graeme KA, Curry SC. Crack cocaine ingestion with prolonged toxicity requiring electrical pacing. *J Toxicol Clin Toxicol* 2001;39(2):187.
16. Wang RY. PH-dependent cocaine-induced cardiotoxicity. *Am J Emerg Med* 1999;17(4):364-369.
17. Perera R, Kraebber A, Schwartz MJ. Prolonged QT interval and cocaine use. *J Electrocardiol* 1997;30(4):337-339.
18. Maughan RJ, King DS, Lea T. Dietary Supplements. *J Sports Sci* 2004;22(1):95-113.
19. Tseng YL, Hsu HR, Kuo FH, et al. Ephedrine in over-the-counter cold medicines and urine specimens collected during sport competitions. *J Anal Toxicol* 2003;27(6):359-365.
20. Zahn KA, Li RL, Purssell RA. Cardiovascular toxicity after ingestion of “herbal ecstasy”. *J Emerg Med* 1999;17(2):289-291.
21. Yesalis CE, Bahrke MS. Doping among adolescent athletes. *Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2000;14:25-35.
22. Nilsson S, Biagi M, Marklund B, et al. The prevalence of use of androgenic steroids by adolescents in a county of Sweden. *Eur J Public Health* 2001;11:195-197.
23. McCarthy, Tang A, Dalrymple-Hay M. Ventricular thrombosis and systemic embolism in bodybuilders: etiology and management. *Ann Thorac Surg* 2000;70(2):658-660.
24. Lenders JW, Demacker PN, Vos JA. Deleterious effects of anabolic steroids on serum lipoproteins, blood pressure, and liver function in amateur body-builders. *J Sports Med* 1988;9(1):19-23.
25. Appleby M, Fisher M, Martin M. Myocardial infarction, hyperkalaemia and ventricular tachycardia in a young male body-builder. *Int J Cardiol* 1994;44:171-174.
26. Frankle MA, Eichberg R, Zachariah SB. Anabolic androgenic steroids and a stroke in an athlete: case report. *Arch Phys Med Rehabil* 1988;69:632-633.

27. Laseter JT, Russel JA. Anabolic steroids induced tendon pathology: a review of the literature. *Med Sci Sports Exerc* 1991;23:1-3.
28. Lenders JW, Demacker PN, Vos JA. Deleterious effects of anabolic steroids on serum lipoproteins, blood pressure, and liver function in amateur body-builders. *J Sports Med* 1988;9:19-23.
29. Strauss RH, Yesalis CE. Anabolic steroids in the athlete. *Ann Rev Med* 1991;42:449-457.
30. *Biomedical Side Effects of Doping Project of the E.U.* Köln, Verlag SPORT und BUCH Strauß 2002.
31. Farzati B. *Il doping ematico: una breve rassegna.* Attività Fisico-Sportiva: Aspetti Fisiopatologici. Atti del Congresso dell'Associazione Nazionale Specialisti in Medicina dello Sport dell'Università "G. D'Annunzio" 2002:117-127.
32. Casadevall N, Nataf J, Viron B, et al. Pure Red-Cell aplasia and antierythropoietin antibodies in patients treated with recombinant erythropoietin. *N Engl J Med* 2002;346:469-475.
33. Parisotto R, Wu M, Ashenden MJ, et al. Detection of recombinant human erythropoietin abuse in athletes utilizing markers of altered erythropoiesis. *Haematologica* 2001;86(2):128-137.
34. Varlet-Marie E, Ashenden M, Lasne F. Detection of hemoglobin-based oxygen carriers in human serum for doping analysis: confirmation by size-exclusion HPLC. *Clin Chem* 2004;50(4):723-731.
35. Schumacher YO, Ashenden M. Doping with artificial oxygen carriers: an update. *Sports Med* 2004;34(3):141-150.
36. Bellastella A, Pisano G, Solimeno S, et al. *Il doping: aspetti farmacologici, GH e IGF-1.* Atti del Congresso dell'Associazione Nazionale Specialisti in Medicina dello Sport dell'Università "G. D'Annunzio" 2002:108-116.
37. Wallace JD, Cuneo RC, Baxter R, et al. Responses of the growth hormone (GH) and insulin-like growth factor axis to exercise, GH administration, and GH withdrawal in trained adult males: a potential test for GH abuse in sport. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84(10):3591-3601.
38. De Paolo EF, Gatti R, Lancerin F, et al. Correlations of growth hormone (GH) and insulin-like growth factor I (IGF-1): effects of exercise and abuse by athletes. *Clin Chim Acta* 2001;305: 1-17.
39. Ehrnborg C, Bengtsson BA, Rosen T. Growth hormone abuse. *Baillieres Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2000; 14(1): 71-77.
40. Bidlingmaier M, Wu Z, Strasburger CJ. Problem with GH doping sports. *J Endocrinol Invest* 2003;26(9):924-931.
41. Hipp AA, Heitkamp HC, Rocker K, Dickhuth HH. Hypertrophic cardiomyopathy: Sports-related aspects of diagnosis, therapy and sports eligibility. *Int J Sports Med* 2004;25:20-26.
42. McKenzie DC, Stewart IB, Fitch KD. The asthmatic athlete, inhaled beta agonists, and performance. *Clin J Sport Med* 2002;12:225-228.
43. Clarkson PM, Thompson HS. Drug and sport. Research findings and limitations. *Sports Med* 1997;24 6):366-384.
44. Botrè F. *Il laboratorio antidoping del CIO di Roma.* Attività Fisico-Sportiva: Aspetti Fisiopatologici Atti del Congresso dell'Associazione Nazionale Specialisti in Medicina dello Sport dell'Università "G. D'Annunzio" 2002:128-138.
45. Littmann L, Monroe Mh, Svenson RH. Brugada-type electrocardiographic pattern induced by cocaine. *Mayo Clin Proc* 2000;75:845-849.
46. Whyte G, Stephen N, Sharma S, et al. Spontaneous atrial fibrillation in a freestyle skier. *Br J Sports Med* 2004;38(2):230-232.
47. Furlanello F, Bertoldi A, Esposito C, et al. Illicit drugs and cardiac arrhythmias in athletes. In: Adornato E. (ed.). *Cardiac Rhythm Control in 2004, Proceedings of the IX Southern Symposium on Cardiac Pacing.* Taormina, 29 settembre-2 ottobre, 2004. Roma, Edizioni L. Pozzi 2004:8-20