

STIMOLANTI

Gli stimolanti sono farmaci inseriti nella classe A della lista delle sostanze vietate e dei metodi proibiti, lista riportata nel Codice Antidoping del Movimento Olimpico.

In questa classe sono stati inseriti i farmaci stimolanti psicomotori, come ad esempio l'Amfetamina, la Cocaina e la Caffaina, ed i farmaci agonisti dei recettori beta2 delle catecolamine adrenalina e noradrenalina, come ad esempio il Formoterolo, il Salbutamolo, la Terbutalina. Questi ultimi sono utilizzati come farmaci broncodilatatori nella terapia dell'asma bronchiale.

Tuttavia, da un punto di vista farmacologico, è più corretto definire farmaci stimolanti le sostanze che stimolano prevalentemente il SNC. Esse comprendono due grossi gruppi di farmaci.

Il primo gruppo è rappresentato dagli stimolanti psicomotori, che stimolano elettivamente la psiche, causando eccitazione ed euforia, stimolano i centri bulbari con un'attivazione delle funzioni neurovegetative e provocano un aumento dell'attività motoria.

Il secondo gruppo di farmaci è rappresentato dagli psicòto - mimetici o allucinogeni, che producono profonde modificazioni della percezione sensoriale, dell'ideazione e dell'umore, con scarsi effetti a livello del tronco encefalico e del midollo spinale (Fig. 1).

La Cocaina è il più potente stimolante del SNC presente in natura. Essa è una dei 14 alcaloidi estratti dalla Eritroxylon Coca, pianta che cresce spontaneamente in Sud America, nei climi umidi della foresta tropicale delle Ande Peruviane.

Le foglie vengono macerate ed amalgamate fino a formare una pasta da cui, per raffinazione, si ottiene una polvere cristallina biancastra che contiene cocaina cloridrato.

Si assume per via nasale, per via polmonare fumandola, o per via endovenosa.

La Cocaina appartiene al gruppo degli anestetici locali e può essere considerato il prototipo di tutti gli altri composti di questa famiglia di farmaci. E' stata inoltre utilizzata nella terapia dell'obesità per le sue proprietà anoressizzanti.

Essa non è facilmente utilizzabile a causa delle sue caratteristiche di sostanza d'abuso, ed è annoverata anche nell'elenco degli stupefacenti.

L'Amfetamina è un farmaco di sintesi. Essa è stata prodotta alla fine degli anni 20 e fu introdotta nella pratica medica nel 1936.

La destroamfetamina è il composto più attivo del gruppo, e numerosi altri composti analoghi all'amfetamina con effetti psicoattivi, sono stati da allora sintetizzati. Essi hanno subito modificazioni nella struttura chimica tali da determinare effetti farmacologici talvolta più potenti e più tossici della molecola originale.

Fra queste nuove molecole c'è la Metilen Diossi Metamfetamina, più comunemente nota con il nome di Ecstasy, che possiede anche notevoli effetti allucinogeni (Fig. 2).

Nelle sinapsi neuronali, ossia nei punti di contatto fra una cellula nervosa e l'altra, durante la trasmissione di un impulso, vengono rilasciati i neurotrasmettitori. Essi sono immagazzinati in vescicole contenute nel citoplasma delle fibre terminali nervose. All'arrivo dell'impulso le vescicole si avvicinano alla membrana della terminale e liberano il loro contenuto nello spazio sinaptico.

La cocaina e l'amfetamina determinano, nello spazio sinaptico, un aumento della concentrazione della Noradrenalina, della Dopamina o della Serotonina, rilasciati dai rispettivi neuroni.

La Cocaina inibisce il meccanismo di ricaptazione neuronale della Dopamina, della Noradrenalina o della Serotonina, meccanismo chiamato anche reuptake.

Nella membrana del neurone è presente un carrier che normalmente trasporta il trasmettitore rilasciato, dallo spazio sinaptico al citoplasma, da dove poi viene sequestrato in vescicole di deposito.

La Cocaina blocca questo carrier determinando così un aumento della concentrazione della Dopamina, della Noradrenalina o della Serotonina nello spazio sinaptico.

L'amfetamina invece aumenta il rilascio di questi trasmettitori dalle rispettive terminazioni nervose.

Questo effetto molecolare è la conseguenza di due principali azioni:

- primo, blocca il trasportatore vescicolare.
- secondo, inibisce le monoaminoossidasi.

Il carrier vescicolare è normalmente deputato a trasportare il neurotrasmettitore di nuova sintesi o comunque presente nel citoplasma, nelle vescicole dove il trasmettitore viene immagazzinato.

Le monoaminoossidasi, brevemente chiamate MAO, metabolizzano l'eccesso di Noradrenalina, di Dopamina, o di Serotonina, che si trovino libere nel citoplasma del neurone.

Il blocco del carrier da parte dell'amfetamina impedisce che il trasmettitore venga trasportato nelle vescicole, di conseguenza esso si accumula nel citoplasma, anche perché non può essere metabolizzata dalle MAO.

Quando la concentrazione di trasmettitore nel citoplasma è superiore a quella nello spazio sinaptico, il carrier della membrana del neurone, utile per il recupero del trasmettitore rilasciato, inverte la direzione di trasporto e così il neurotrasmettitore è trasportato dal citoplasma verso lo spazio sinaptico (Fig. 3).

Nonostante i diversi meccanismi d'azione, gli effetti della cocaina e quelli dell'amfetamina sono sostanzialmente uguali, pur tenendo conto della maggiore potenza che la cocaina generalmente possiede.

Gli aumentati livelli delle catecolamine Noradrenalina e Dopamina producono effetti sia a livello del SNC che a livello del sistema nervoso vegetativo, in particolare del sistema simpatico che ha proprio come trasmettitore la Noradrenalina. Perciò questi farmaci sono anche chiamati simpaticomimetici, in quanto mimano l'effetto del Simpatico.

A livello del SNC, sia la cocaina che l'amfetamina aumentano notevolmente la dopamina rilasciata nel sistema mesolimbico - corticale. La dopamina è il trasmettitore del piacere e questo determina un forte senso di benessere ed euforia.

La cocaina è il farmaco più potente per stimolare il sistema mesolimbico-corticale, per la sua forte affinità al carrier della dopamina rispetto a quelli della noradrenalina e della serotonina.

Sia la cocaina che l'amfetamina stimolano potentemente la corteccia ed il tronco
encefalico, provocando un aumento dello stato di allerta, della prontezza mentale e della capacità a concentrarsi.

Inoltre, aumentano l'iniziativa personale e la sicurezza in se stessi, fino a determinare una vera sensazione di potenza.

Parallelamente, già a dosi terapeutiche, riducono fortemente il senso della fatica e provocano insonnia.

Inoltre, agendo sul centro della fame, deprimono drasticamente l'appetito, e per questo effetto anoressizzante, in particolare l'amfetamina è stata fino a qualche anno fa utilizzata nella terapia dell'obesità e dei disturbi dell'appetito.

La stimolazione del centro del respiro nel midollo allungato, comporta un aumento della frequenza e della profondità respiratoria.

Infine, stimolano l'attività motoria ed aumentano la temperatura corporea.

A livello del sistema nervoso simpatico questi farmaci potenziano l'azione della noradrenalina, determinando importanti effetti periferici come l'aumento della frequenza cardiaca, con tachicardia e aumento della gittata, associata a un aumento del tono vascolare.

In seguito all'aumento del tono muscolare della vescica, questi farmaci possono determinare notevole ritenzione urinaria.

I principali effetti tossici si manifestano a carico del sistema cardiocircolatorio con aritmie, ipertensione fino ad infarto del miocardio; e a carico del sistema respiratorio con insufficienza respiratoria per depressione del centro del respiro, fino ad una vera e propria paralisi.

A livello gastrointestinale, questi farmaci provocano vomito, crampi addominali e diarrea.

Nel SNC, alte dosi causano agitazione, allucinazioni, idee deliranti e paranoia.

Inoltre, insieme all'euforia, questi farmaci determinano anche una spiacevole sensazione di disforia, ansia ed irritabilità, alterazione dell'umore, della personalità e della capacità di relazione con l'ambiente, fino a determinare un vero quadro psicotico, come la schizofrenia paranoidea.

Questi gravi effetti comportamentali sono causati da una degenerazione dei neuroni che rilasciano dopamina, per accumulo di alte concentrazioni del metabolita tossico della dopamina, la 6-idrossi dopamina. La degenerazione dei neuroni nell'area tegmentale-ventrale del mesencefalo, porta all'anedonia, cioè all'impossibilità di provare piacere. E' questo uno stato di negazione assoluta del piacere, anche quello derivante dalle gratificazioni naturali come il cibo, il sesso, la vita stessa.

Dosi tossiche possono inoltre provocare convulsioni, per un abbassamento della soglia di stimolazione dei neuroni corticali, che così diventano più eccitabili.

Con l'uso cronico di cocaina e amfetamina si può sviluppare tolleranza a numerosi effetti, nel giro di alcune settimane. In particolare, quelli euforizzanti e quelli anoressizzanti. Si sviluppa meno tolleranza per alcuni effetti tossici nel SNC, come le convulsioni e l'insonnia.

Entrambi i farmaci determinano dipendenza sia psichica che fisica, anche se per la cocaina quest'ultima è controversa.

Alla sospensione della loro assunzione, si verifica una crisi di astinenza caratterizzata da cefalea, irritabilità, depressione, astenia, letargia ed eccessivi sbadigli, impotenza sessuale (Fig. 4).

I tre farmaci più importanti del gruppo delle metilxantine sono la Teobromina, la Teofillina e la Caffeina.

Esse sono tre alcaloidi con una struttura chimica strettamente correlata fra loro, presenti in piante ampiamente diffuse in natura e contenute in bevande comunemente consumate da almeno metà della popolazione mondiale.

In particolare, la Teobromina è contenuta nel cacao e nel cioccolato, e deriva dai semi della pianta *Theobroma cacao*.

La teofillina è estratta dalle foglie della *Thea sinensis*, una pianta originaria della Cina meridionale ed attualmente coltivata in altri Paesi, ed è contenuta nel tè, insieme a piccole quantità di caffeina e teobromina.

La caffeina è estratta dai semi delle bacche della pianta *Coffea arabica* e specie correlate. La fonte più importante della caffeina è il caffè, anche se bevande contenenti cola contengono generalmente quantità considerevoli di caffeina, derivata da estratti della noce della *Cola acuminata*, pianta derivata dal Sudan.

Nonostante il nome, l'uso della *Coffea arabica* sembra originare in Etiopia, vera patria del caffè. Molte testimonianze arabe raccontano come la civiltà islamica, nel VII sec d.C., abbia importato l'uso del caffè dall'Abissinia. La storia narra che improvvisamente le greggi di capre di un convento dello Yemen diventassero insonni e si agitassero per tutta la notte. Seguendo le capre, i pastori trovarono la pianta che esse mangiavano durante il pascolo, e la portarono al Capo spirituale del convento. La pianta non era conosciuta nei loro testi di botanica e fu considerata una forma selvatica di una pianta del giardino degli infedeli, i neri cristiani dell'Abissinia. Da allora, però, i monaci del convento provarono

diversi modi per utilizzare la pianta, facendo sciroppi con varie parti di essa, finché un giorno bollirono i semi tostati ed ottennero una bevanda nera ed aromatica, di sapore amaro. Era nato il caffè che non sarebbe mai più scomparso nell'uso quotidiano sia della civiltà occidentale che Medio - orientale (Fig. 5).

Nel corso degli ultimi anni sono stati proposti almeno 4 meccanismi d'azione, per spiegare gli effetti delle xantine.

Il Primo è l'aumento delle concentrazioni di calcio libero intracellulare.

Gli ioni calcio liberi e disponibili nel citoplasma delle cellule sono indispensabili per assicurare numerosi processi biochimici, come l'attivazione di numerosi enzimi, la contrazione di miofibrille, l'attivazione di carrier o trasportatori, i processi di secrezione, il rilascio dei trasmettitori da una fibra terminale nervosa.

Questo meccanismo può essere alla base dell'effetto stimolante della caffeina nel SNC.

Il Secondo meccanismo è la capacità di dissociare l'aumento del calcio intracellulare con la contrazione muscolare

Questo meccanismo potrebbe essere alla base dell'effetto miorilassante che la caffeina esercita direttamente sulle fibre muscolari, contrastando l'effetto contratturante che deriverebbe dalla stimolazione delle fibre nervose che innervano la muscolatura stessa (Fig. 6).

Il Terzo meccanismo è l'antagonismo dei recettori per l'adenosina.

L'adenosina è una molecola prodotta e rilasciata da cellule sia di origine nervosa che non nervosa. E' presente nel tessuto muscolare cardiaco, nell'endotelio, così come in numerosi altri tipi di tessuti o organi periferici. E' presente nel SNC e nel sistema nervoso periferico. Essa viene prodotta da tutte le cellule nervose, sia neuronali che gliali ed una volta rilasciata agisce come un vero neuromodulatore, favorendo la comunicazione fra una cellula e l'altra del tessuto nervoso.

L'adenosina agisce attraverso l'attivazione di suoi specifici recettori di membrana. Sono recettori di tipo metabotropico, cioè legati a proteine G.

L'attività dell'adenosina e

prevalente sul sottotipo recettoriale A1, che è il più affine ed il più sensibile a legare le molecole di adenosina. Esso è accoppiato ad una proteina Gi, cioè la proteina G che inibisce l'adenilato ciclasi, determinando così una diminuzione della sintesi dell'AMP ciclico nella cellula.

In una cellula neuronale, bassi livelli di AMP ciclico portano ad una mancanza di attivazione di diverse protein-kinasi. Alcune di esse, come la PKA, sono enzimi che normalmente modulano, fosforilandole, l'attività di diverse proteine intracellulari responsabili di molti eventi nella cellula. Fra l'altro, determinano un aumento dei livelli intracellulari di ioni calcio, condizione indispensabile per il rilascio sinaptico dei neurotrasmettitori.

Dunque, bassi livelli di AMP ciclico, basse concentrazioni di ioni calcio, minore rilascio dei trasmettitori.

In questo modo, l'adenosina agisce come neuromodulatore inibitorio.

La caffeina, bloccando i recettori per l'adenosina fa venire meno la regolazione inibitoria, determinando un aumento significativo del rilascio dei neurotrasmettitori, in particolare delle catecolamine adrenalina e noradrenalina.

Anche questo meccanismo può essere responsabile dell'effetto psicostimolante che la caffeina possiede (Fig. 7).

Il quarto meccanismo riconosciuto alla caffeina è l'inibizione delle fosfodiesterasi.

La produzione dell'AMP ciclico nella cellula avviene in seguito alla stimolazione di un recettore metabotropico, accoppiato ad una proteina Gs, che specificamente va ad attivare l'enzima di sintesi del AMP ciclico, l'adenilato ciclasi. Un esempio di un recettore accoppiato ad una Gs è il recettore beta 2, specifico per le catecolamine adrenalina e noradrenalina.

L'AMP ciclico poi viene idrolizzato dalle fosfodiesterasi e quindi inattivato, e l'inibizione dell'attività di questi enzimi determina un accumulo dei livelli intracellulari di AMP ciclico.

I livelli intracellulari di AMP ciclico possono, quindi, aumentare sia per un'incrementata sintesi, come accade in seguito all'attivazione di recettori beta 2, oppure per una sostanziale diminuzione della sua degradazione.

La Caffeina determina un significativo incremento delle concentrazioni intracellulari di AMP ciclico, bloccando i suoi enzimi di metabolizzazione, le fosfodiesterasi, ed in aggiunta, antagonizzando i recettori A per l'adenosina.

L'AMP ciclico in una cellula, come è stato già descritto, è il secondo messaggero nel meccanismo di molti recettori e stimola numerosi processi metabolici della cellula. In particolare, blocca la glicogenosintetasi, ed attiva la glicogenolisi, determinando una aumentata degradazione del glicogeno ed una sua ridotta sintesi.

Un meccanismo analogo avviene per la lipolisi. L'AMP ciclico stimola una lipasi, un enzima che scinde i trigliceridi in glicerolo ed acidi grassi, determinando una diminuzione dei trigliceridi di deposito ed un aumento degli acidi grassi liberi circolanti.

Questo effetto lipolitico porta ad una notevole riduzione della massa grassa corporea, ed è posseduto da tutte le sostanze che sono in grado di aumentare significativamente i livelli intracellulari di AMP ciclico, sostanze sia endogene come l'ormone adrenocorticotropo, tireotropo, gli ormoni tiroidei, il glucagone, le catecolamine adrenalina e noradrenalina, sia dai farmaci beta 2 agonisti.

Infine, l'AMP ciclico attiva la sintesi proteica, in particolare nelle cellule muscolari, limitando così la perdita della massa magra.

Tutti questi effetti metabolici, comunque, garantiscono la ricarica energetica alla cellula, condizione essenziale per l'effetto ergonómico attribuito ai farmaci stimolanti (Fig. 8).

L'azione della caffeina sul sistema nervoso centrale si manifesta a vari livelli.

Essa esercita una stimolazione diretta sulla corteccia, migliorando la prestazione psicomotoria e la resistenza al sonno ed alla fatica. Parallelamente aumenta la capacità a sostenere uno sforzo intellettuale e riduce i tempi di reazione.

A livello del midollo allungato, stimola il centro respiratorio ed il centro vasomotore, producendo un aumento dello scambio respiratorio per volume minuto e una vasocostrizione periferica. In realtà tale vasocostrizione sarà mascherata dall'azione ipotensivante, esercitata direttamente dalla caffeina, a livello della muscolatura liscia dei vasi.

Sempre a livello del midollo allungato, la stimolazione del nervo Vago determina un aumento della secrezione acida gastrica e della motilità dell'intestino, con la possibilità di provocare ulcere e diarrea.

Inoltre, ad alte dosi, la caffeina stimola il centro del vomito, causando nausea e vomito.

A livello del midollo spinale, la caffeina facilita la risposta motoria, determinando iperreflessia.

L'azione della caffeina si esplica in ogni settore del Sistema Cardiovascolare.

Essa provoca una dilatazione del circolo periferico, per un'azione miorelassante diretta e non dovuta alla sua attività sul centro vasomotore del cervello.

La caffeina, inoltre, aumenta la forza di contrazione del cuore e determina una vasodilatazione delle coronarie. Tutto questo garantisce un migliore lavoro del cuore con

aumento della gittata cardiaca e conseguentemente una migliore irrorazione sanguigna di molti organi e tessuti, fra questi i muscoli scheletrici.

L'azione diretta miorellassante della Caffeina si esercita anche sulla muscolatura liscia dei bronchi, favorendone la dilatazione, soprattutto quando essa è contratta in seguito ad un attacco asmatico.

La caffeina aumenta la capacità lavorativa della muscolatura scheletrica cioè quella volontaria.

Infine, la Caffeina ha un effetto diuretico. A livello del tubulo renale, riduce il riassorbimento di sodio e quindi di acqua, determinando così un certo aumento del volume delle urine (Fig. 9).

L'uso prolungato con alte dosi di caffeina provoca insonnia, ansia, agitazione psicomotoria.

Essa stimola anche il ritmo cardiaco provocando extrasistoli, tachicardie ed aritmie, accompagnate da tachipnea, cioè un aumento del numero di atti respiratori per minuto. Possono essere, inoltre, presenti vomito, tremori diffusi e tensione muscolare.

Con dosi tossiche, circa 5 g corrispondenti a 40-50 tazzine di caffè al giorno, si può rischiare la morte per crisi convulsive generalizzate e grave insufficienza respiratoria.

Infine, la caffeina sviluppa tolleranza per molti effetti stimolatori, ed oggi si riconosce una vera dipendenza fisica con manifestazione di una vera e propria crisi di astinenza, quando il soggetto dipendente interrompe bruscamente l'assunzione del farmaco.

La astinenza è caratterizzata da cefalea, intensa stanchezza o sonnolenza, marcata ansia o depressione, oppure nausea o vomito.

Questi sintomi risultano più intensi nei soggetti dediti ad un uso pesante della caffeina, corrispondente a circa 500 mg al giorno, ma possono manifestarsi anche in soggetti dediti all'uso leggero, circa 100 mg di caffeina al giorno. I sintomi possono iniziare entro 12 ore dall'interruzione dell'uso della caffeina, avere un picco nelle 24-48 ore successive, e durare fino ad una settimana (Fig. 10).

Normalmente, in chi si prepara ad affrontare un esercizio fisico il cui esito è importante, fisiologicamente aumentano il grado di vigilanza e la capacità di concentrazione, parallelamente aumentano il flusso di sangue nei muscoli, la forza contrattile del cuore e la profondità degli atti respiratori. Queste reazioni sono mediate dal sistema nervoso

simpatico, prevalentemente attraverso il rilascio di Noradrenalina, e dall'adrenalina prodotta dalle ghiandole surrenali.

Gli stimolanti psicomotori, come abbiamo visto, sono farmaci che favoriscono questi effetti e sono quindi impiegati come doping nello sport, allo scopo di migliorare le prestazioni atletiche.

Essi, utilizzati durante la gara, aumentano ulteriormente la vigilanza e la capacità di concentrazione, diminuendo il senso di fatica. Non migliorano di fatto la potenza aerobica ed anaerobica, ma solo la resistenza e la tolleranza allo sforzo.

In alcuni sport, sono utilizzati anche per ridurre il livello di ansia.

Inoltre gli atleti, assumendo in particolare la cocaina e le amfetamine, vivono momenti di autoesaltazione, hanno cioè l'impressione di effettuare una prestazione eccezionale, che si manifesta con una maggiore intraprendenza e concentrazione. Questo è legato all'aumento del tono dell'umore e all'euforia, tipicamente indotti da questi farmaci nella fase acuta.

Tuttavia, la soppressione del senso di fatica può portare ad oltrepassare i propri limiti di resistenza, e può in certi casi condurre anche a morte improvvisa.

Nella storia dello sport, frequenti sono stati i casi di atleti morti in gara sotto l'effetto acuto di psicostimolanti (Fig. 11) .

