

# **Aspetti farmacologici del doping**

---

Salvatore Ocello



## INTRODUZIONE

Si intende per doping l'utilizzazione dolosa da parte dell'atleta di farmaci o metodi finalizzati ad ottenere un miglioramento della prestazione sportiva al di là di quanto possibile mediante il solo allenamento. La lista delle sostanze illecite bandite (Tabella 1) dal Comitato Olimpico Internazionale (CIO), aggiornata periodicamente dal 1999 dalla indipendente World Anti-Doping Agency (WADA), comprende non solo sostanze o metodi propriamente dopanti, cioè in grado di aumentare fraudolentemente la performance atletica, ma anche agenti "mascheranti", cioè sostanze o metodi utilizzati per mascherare la presenza di altre sostanze specifiche nell'ambito di test per il controllo antidoping.

Tra le novità più importanti della lista in vigore dal 1° gennaio 2005 della WADA si segnala il divieto di effettuare infusioni venose di qualunque tipo a scopi non terapeutici.

<b>Lista 2005 delle sostanze e dei metodi proibiti nello sport secondo la WADA</b>
<b>Sostanze la cui assunzione è proibita sia in competizione che fuori</b>
<b>S1. Agenti anabolizzanti</b> 1. <u>Steroidi androgenici anabolizzanti (AAS)</u> AAS esogeni (es. dianazolo, nandrolone, stanazolo, THG, ecc.) e altre sostanze similari AAS endogeni (es. testosterone, DHEA, ecc.) e metaboliti 2. <u>Altri agenti anabolizzanti</u> : clenbuterolo, zeranolo, zipaterolo
<b>S2. Ormoni e sostanze correlate</b> Eritropoietina (EPO), Ormone della crescita (GH), Insulin-like Growth Factor (IGF-I), Meccano Growth Factors (MGFs), Gonadotropine (HCG, LH), Insulina, Corticotropine e altre sostanze similari
<b>S3. Agonisti beta-2</b> Tutti proibiti: il loro uso richiede esenzione terapeutica. Salbutamolo*, fomoterolo, salmeterolo e terbutalina, per via inalatoria per l'asma/broncocostrizione indotta da esercizio, esenzione abbreviata (*concentrazioni urinarie > 1000 ng/ml sono considerate doping anche con l'esenzione)

**S4. Agenti con attività anti-estrogenica**1. Inibitori delle aromatasi

Anastrozolo, letrozolo, aminoglutetimide, esemestano, formestano, testolattone

2. Modulatori selettivi dei recettori degli estrogeni (SERMs): raloxifene, tamoxifene, toremifene3. Altre sostanze anti-estrogeniche: clomifene, ciclofenil, fulvestrant**S5. Diuretici e altri agenti mascheranti**

Diuretici, epitestosterone, probenecid, inibitori alfa-reduttasi, plasma expander (es. albumina, destrano)

**Metodi proibiti****M1 Aumento del trasporto di ossigeno**

a. doping ematico: sangue autologo, omologo o eterologo, prodotti con globuli rossi di qualsiasi origine

b. sostanze che aumentano artificialmente la cattura, il trasporto o il rilascio di ossigeno (es. sostanze chimiche perfluorate, efaproxiral o prodotti con emoglobina modificata)

**M2 Manipolazioni chimiche e fisiche**

Uso di metodi che tentano di alterare i campioni raccolti per i test antidoping

**M3 Doping genetico**

Uso di cellule, geni, elementi genetici, ecc. che hanno la capacità di aumentare la performance atletica

**Sostanze la cui assunzione è proibita in occasione delle competizioni****S6. Stimolanti**

Amfetamine, cocaina, efedrina\*, metilefedrina\*, metilfenidato, modafinil, pemolina, selegilina, stricnina, ecc. e altre sostanze con struttura chimica o effetto simile

(\*concentrazioni urinarie > 10mcg/ml)

**S7. Narcotici**

Buprenorfina, eroina, fentanile, idromorfone, metadone, morfina, ossicodone, ecc.

**S8. Cannabinoidi (es. hashish e marijuana)****S9. Glucocorticosteroidi**

Proibiti per via orale, rettale, e.v. o i.m. a meno di esenzione terapeutica. Per altre vie (es. inalatoria) esenzione terapeutica abbreviata. Preparazioni dermatologiche non proibite

<b>Sostanze proibite in particolari discipline sportive</b>
<p><b>P1. Alcool*</b>: es. automobilismo (&gt; 0.10 g/L), arco (&gt; 0.10 g/L), biliardo (&gt; 0.20 g/L), karate (&gt;0.10 g/L), ecc. (*solo in competizione)</p>
<p><b>P2. Beta-bloccanti*</b> (es. atenololo, labetalolo, metoprololo, nadololo, timololo, ecc.) in diversi sport (es. automobilismo, arco**, bridge, ginnastica, nuoto sincronizzato, ecc.) (*solo in competizione, **anche fuori competizione)</p>

A parte le implicazioni etico-sportive, enorme importanza rivestono gli aspetti inerenti la sfera biologica e clinica, ovvero il rischio attuale o potenziale di danno organico cui si espone l'atleta che fa uso di doping. A tal scopo verranno di seguito trattate alcune delle sostanze e pratiche dopanti più comunemente utilizzate.

## SOSTANZE STIMOLANTI IL SISTEMA NERVOSO CENTRALE

Si tratta di un gruppo eterogeneo di sostanze tra le quali le amfetamine, l'efedrina, la metilefedrina, la fenilpropanolamina, la cocaina, il metilfenidato, la stricnina, la pemolina ed altre con effetti farmacologici o struttura chimica simile. Nell'ultima lista della WADA tra le sostanze vietate non compare più la caffeina, probabilmente per evitare frequenti contenziosi legati al comune uso di bevande contenenti tale sostanza, comunque in grado di provocare effetti dannosi in caso di abuso.

Gli stimolanti costituiscono la classe di sostanze dopanti che da maggior tempo viene utilizzata nello sport anche se attualmente meno impiegate dagli atleti sottoposti a controlli antidoping in quanto facilmente individuabili nelle urine con le comuni metodiche di controllo.

Queste sostanze stimolano il sistema nervoso centrale in genere simulando l'azione dei mediatori prodotti dal sistema neurovegetativo simpatico durante l'attività fisica e in condizioni di stress. Utilizzati perché in grado di aumentare la resistenza alla fatica e la tolleranza allo sforzo e di migliorare il grado di atten-

zione e concentrazione, gli stimolanti esplicano significativi effetti non solo sul sistema nervoso ma anche su quello cardiocircolatorio; tali effetti divengono a volte gravi o letali.

### **Efedrina, Fenilpropanolamina**

Efedrina e fenilpropanolamina sono classificate come amine simpaticomimetiche in quanto hanno un'azione simile a quella delle catecolamine. Comunemente utilizzate nelle preparazioni orali o spray nasali come decongestionanti della mucosa nasale, hanno un comune meccanismo d'azione mediato dal rilascio di catecolamine a livello del SNC e dell'apparato cardiocircolatorio. Non sembra che queste sostanze inducano variazioni dei parametri fisiologici tali da modificare significativamente la prestazione dell'atleta (1); tuttavia è probabile che le amine simpaticomimetiche siano ancora molto diffuse tra gli sportivi. Crisi ipertensive, aritmie cardiache (2), cefalea e insonnia sono gli effetti indesiderati più frequenti.

### **Amfetamine**

Si tratta, anche in questo caso, di sostanze ad azione simpaticomimetica. Inizialmente utilizzate nella terapia della narcolessia (3) sono state poi considerate una droga e quindi dichiarate illegali negli USA nel 1938. Negli anni '60 sono state diffusamente impiegate allo scopo di far diminuire il peso corporeo; dal 1970 regole assai severe ne hanno limitato l'uso. Alla base del loro effetto di tipo simpaticomimetico a livello delle terminazioni nervose del SN vi è una triplice azione: stimolo del rilascio di catecolamine endogene dai loro depositi posti nei neuroni centrali e periferici, blocco della ricaptazione delle stesse, inibizione degli enzimi monoaminoossidasi deputati alla ossidazione delle catecolamine.

L'interazione con il sistema dopaminergico ne giustifica gli effetti comportamentali di tipo euforizzante (4-5). A basse dosi aumentano il grado di attenzione, la capacità di concentrazione e il tono dell'umore mentre riducono il senso di fame e di fatica; ad alte dosi determinano agitazione, insonnia, incremento della pressione arteriosa, ipertermia, dolore toracico e rabdomiolisi (morte delle cellule muscolari) per effetto tossico diretto.

L'amfetamina determina tolleranza e pertanto dipendenza fisica e psichica

severa. L'uso/abuso può causare la comparsa di numerosi effetti indesiderati in rapporto all'uso prolungato ma anche isolato o sporadico della sostanza. Calo ponderale, ansia, irrequietezza, irritabilità, insonnia, confusione, convulsioni, delirio ed allucinazioni fino alla "psicosi da amfetamine" sono le più frequenti alterazioni del comportamento. Altre potenziali anomalie sono cefalea, alterazioni pressorie, tachicardia, aritmie, angina pectoris e infarto del miocardio (6), vomito, dolore addominale, anoressia. Non si può, infine, non sottolineare la gravità dell'interferenza delle amfetamine sui meccanismi di termoregolazione: l'incremento della produzione associato ad una riduzione della dispersione di calore attraverso la vasocostrizione cutanea, determina devastanti conseguenze in caso di sforzi fisici strenui con un clima caldo.

Tra gli atleti le amfetamine sono utilizzate per accrescere aggressività, competitività, concentrazione e resistenza alla fatica e al dolore muscolare. Velocità, potenza e fondo sono i maggiori vantaggi che ne giustificano (si fa per dire) la loro diffusione a tutti i livelli prestazionali; ciclisti, nuotatori, pattinatori e maratoneti sono storicamente i maggiori utilizzatori di questa categoria di sostanze proibite. La riduzione dei sintomi da fatica e da affaticamento muscolare consentono all'atleta di "andare oltre i propri limiti" rendendo, peraltro, più frequenti le lesioni tendinee, muscolari, articolari. A tal proposito nel '65 Ariens disse: "È come disinserire l'allarme antincendio pensando che se non c'è l'allarme non ci sarà nemmeno l'incendio".

### **Cocaina**

È una sostanza derivata dalle foglie di *Erythroxylon Coca*, una pianta che cresce nella catena delle Ande. Da secoli le popolazioni indigene delle zone montuose del Perù e della Bolivia ne fanno largo consumo allo scopo di aumentare la resistenza fisica e procurare un senso di benessere. Come sostanza d'abuso è facilmente reperibile ed è utilizzata per via nasale o parenterale; è inoltre disponibile il "crack", forma di cocaina resistente al calore, che può essere fumata.

Come per le sostanze amfetaminiche, gli effetti collaterali e tossici della cocaina sono frequenti e rilevanti: questa sostanza non agisce direttamente in quanto tale, ma interviene indirettamente, bloccando la ricaptazione di catecolamine (noradrenalina, dopamina e serotonina), che si accumulano nello spazio intersinaptico (spazio posto fra le terminazioni nervose) potenziandone l'effetto

simpaticomimetico (7-8). Il suo meccanismo d'azione, pertanto, si associa ad una alterazione profonda dei sofisticati equilibri che stanno alla base della trasmissione degli impulsi nervosi.

È un potente psicostimolante ma ha anche azione anestetica locale. La cocaina stimola in modo generale il SNC. Ciò si manifesta dapprima con senso di benessere, euforia e talvolta disforia. Questi effetti possono associarsi a loquacità, agitazione, eccitazione, insonnia e anoressia. È descritta una maggiore potenza sessuale (rapporti più duraturi con orgasmo più intenso) e senso di aumentata forza fisica. Dopo assunzione di piccole dosi di cocaina l'attività motoria è ben coordinata ma a dosi più elevate possono comparire tremori e convulsioni; non sono rari la nausea, il vomito, le allucinazioni. La stimolazione cerebrale è presto seguita da depressione. Anche i centri vitali midollari possono venire depressi e il coinvolgimento del centro del respiro spiega la morte per insufficienza respiratoria. Gli effetti sull'apparato cardiovascolare, frequenti e spesso gravi, comprendono tachicardia, aritmie a volte mortali (9-10-11), ipertensione arteriosa, angina pectoris e infarto del miocardio anche in soggetti senza cardiopatia sottostante (negli USA sono stati descritti 114 casi al 2000); è nota inoltre una cardiomiopatia da cocaina (12-13-14). Si deve sempre sospettare l'uso di cocaina in ogni paziente di giovane età che, in assenza di fattori di rischio coronarico, presenti sintomatologia anginosa, infarto del miocardio o sia stato "resuscitato" da un arresto cardiaco "sine causa". Bisogna infine ricordare una più elevata incidenza di accidenti cerebrovascolari e rottura dell'aorta nei soggetti che fanno abuso di cocaina. La morte può verificarsi (qualunque sia la via di somministrazione) oltre che per insufficienza respiratoria acuta o infarto miocardio anche per ictus cerebrale e ipertermia. In alcuni casi il soggetto va incontro a morte improvvisa di natura aritmica.

La convinzione tanto diffusa quanto sbagliata di una bassa incidenza di effetti tossici, di assenza di dipendenza e di sindrome da astinenza è una delle cause alla base del recente "boom" nell'utilizzo di cocaina in Europa. L'insorgenza di dipendenza fisica è invece assai rapida come rapida è la crescita del numero di cocainomani. Rispetto ad altre droghe la finestra tra effetti "desiderati" e reazioni tossiche acute fatali o non fatali è molto piccola: gli effetti dell'uso di cocaina presentano infatti una grande variabilità individuale dipendendo non solo dalla dose e dalla via di somministrazione, ma anche dalla suscettibilità del sog-



getto e dalla eventuale presenza di patologie concomitanti, specie cardiovascolari.

L'utilizzo di cocaina tra gli sportivi costituisce attualmente più un problema di assunzione voluttuaria che di utilizzo ergonomico. La notorietà dei protagonisti fa in modo, purtroppo, che questi appaiano spesso come modelli vincenti che solo eventi eclatanti come la morte durante la gara rende negativi quanto fragili.

## ANABOLIZZANTI

Gli steroidi anabolizzanti comprendono gli ormoni sessuali maschili, come il testosterone e i derivati esogeni (sostanze con struttura chimica e azione simile a quella dell'ormone maschile).

Il testosterone ha effetti androgenici ed anabolizzanti. Gli effetti androgenici sono principalmente responsabili dei caratteri sessuali primari e secondari negli uomini: peluria sul viso, voce profonda, sviluppo ed erezione dell'organo sessuale ecc. Gli effetti anabolizzanti sono responsabili dell'aumento della massa muscolare e della forza.

In condizioni fisiologiche gli ormoni androgeni vengono prodotti principalmente dalle cellule del Leydig presenti nel testicolo. L'ormone più attivo è il testosterone, associato per definizione al sesso maschile, ma presente anche nelle donne, prodotto dalle ovaie e dalle ghiandole surrenali. Una volta in circolo il testosterone si lega in gran parte con le proteine plasmatiche; solo il 2% dell'ormone circolante è presente in forma libera e viene rapidamente metabolizzato dal fegato e quindi eliminato per via renale. Molte cellule del corpo, incluse quelle del muscolo scheletrico, possiedono dei recettori per legare il testosterone. Una volta raggiunti tali recettori, il testosterone viene immediatamente metabolizzato in diidro-testosterone, il mediatore intracellulare più importante dell'azione ormonale. Il diidro-testosterone si lega a sua volta ad un recettore citoplasmatico e si trasferisce nel nucleo; a ciò consegue un aumento dell'attività dell'RNA-polimerasi e della sintesi di RNA e proteine specifiche promuovendo l'azione anabolica che porta all'aumento della massa muscolare e della forza. Fisiologicamente gli effetti androgenico ed anabolizzante non posso-

no essere separati ed il legame dell'ormone col recettore produce effetti diversi a seconda degli organi cui esso si lega.

I derivati esogeni sono stati sintetizzati al fine di potenziare gli effetti anabolizzanti, riducendo quelli androgenici; ad oggi la lista comprende oltre 100 analoghi, disponibili sia per assunzione orale, sia per via parenterale. L'ultimo nato è il tetraidrogestrone (THG), potente steroide androgeno sviluppato dalla Bay Area Laboratori Co-Operative (BALCO) per sfuggire ai controlli antidoping sulle urine (15).

Alcune di queste sostanze vengono legittimamente prescritte per usi terapeutici: nei bambini o negli adolescenti gli steroidi sono utilizzati per trattare essenzialmente la pubertà ritardata, l'ipogonadismo e forme particolari di anemia; negli adulti sono utilizzati per particolari tipi di anemia, nell'edema angioneurotico ereditario, nella terapia del cancro della mammella, nell'ipogonadismo maschile e nel trattamento dell'osteoporosi maschile senile.

L'uso degli anabolizzanti per scopi non terapeutici risale agli anni cinquanta; 10 anni più tardi il loro utilizzo era già largamente diffuso. Gli steroidi anabolizzanti sono oggi probabilmente le sostanze dopanti più note ed utilizzate. Negli Stati Uniti sono disponibili statistiche relative al loro impiego: tra il '92 e il '93 almeno 500.000 persone hanno fatto uso di steroidi, con un giro economico stimato in 100 milioni di dollari all'anno. Almeno 1 ragazzo su 15 ne ha fatto uso; il 25% di questi ragazzi ha invocato una ragione puramente estetica nell'assunzione delle sostanze. Malgrado gli steroidi anabolizzanti siano usati in prevalenza da atleti dediti a discipline di potenza, quali sollevatori di pesi e velocisti, anche altri sportivi hanno ceduto alle lusinghe, attratti dai molteplici vantaggi offerti. L'assunzione di steroidi anabolizzanti, infatti, non favorisce solo il potenziamento delle masse muscolari promuovendo la sintesi proteica e ritardando il catabolismo proteico, ma accresce l'aggressività e favorisce consistentemente il recupero dopo carichi di lavoro particolarmente intensi e protratti. Durante periodi di stress ed intenso allenamento, la concentrazione plasmatica di cortisolo aumenta, determinando la negativizzazione del bilancio azotato e la comparsa di affaticamento muscolare; gli steroidi anabolizzanti invertono questo effetto catabolico spiazzando il cortisolo dai suoi recettori e consentendo così agli atleti di sopportare carichi molto intensi di allenamento. Alcuni steroidi di sintesi sono noti per avere maggiori effetti sul cortisolo rispetto ad altri. Il

metandrostenolone ha un effetto drammatico sul cortisolo, e ciò spiega forse la sua straordinaria efficacia. Un'altra azione proposta per gli steroidi anabolizzanti può essere legata ad un aumento del volume ematico. È stato dimostrato che entro due o tre settimane dall'inizio della terapia con gli steroidi anabolizzanti, il volume totale del sangue aumenta dal 10 al 20%. Questo a sua volta porta ad un maggior flusso ematico ai muscoli che lavorano durante i periodi di allenamento. Un maggior volume ematico può portare i muscoli ad apparire più voluminosi e meglio vascolarizzati. Ciò determina quella che alcuni hanno definito la "pompa steroidea".

Fin dagli anni '80 diversi studi, effettuati su sollevatori di pesi e body-builders, hanno dimostrato che l'assunzione di alte dosi di steroidi induce un incremento significativo della massa magra, del volume dei muscoli e della forza da essi esercitata (16-17). Peraltro, questi effetti si verificherebbero solo quando alla somministrazione di steroidi si associno una dieta ad alto contenuto proteico ed un allenamento della forza massimale (18). Non manca, tuttavia, chi nega che l'uso di queste sostanze possa indurre un incremento apprezzabile della massa muscolare e della forza (19). Quest'ultima opinione, purtroppo, sembra essere smentita dai fatti. Alcune delle controversie in proposito possono essere dovute a differenze nei dosaggi utilizzati, nel tipo di sostanza somministrata e nella durata dell'assunzione; inoltre, esistono differenze nei metodi impiegati per la valutazione della forza.

Gli atleti possono arrivare ad assumere quantità fino a dieci-cento volte superiori a quelle consigliate per uso terapeutico. Si possono assumere per bocca o con iniezione ritardo. In funzione dei risultati desiderati gli atleti possono assumere contemporaneamente diverse categorie di molecole o variarne la composizione nel tempo. Queste sostanze sono assunte prevalentemente in cicli di 6 - 12 settimane, seguiti da periodi di interruzione compresi da 6 settimane fino ad alcuni mesi; questa tecnica consente la desaturazione dei recettori, accrescendo l'efficacia della molecola. La modalità d'assunzione è molto caratteristica ed assume la denominazione a "piramide"; ad un dosaggio iniziale solitamente basso, segue, infatti, un aumento nella fase centrale per poi ritornare al dosaggio iniziale alla fine del ciclo. Le peculiari caratteristiche di assunzione degli steroidi anabolizzanti, per lo più durante la fase della preparazione atletica, quindi solitamente lontana dal periodo agonistico, rende improbabile il riscontro di

atleti positivi ai comuni test antidoping durante le competizioni ufficiali. È evidente che la conoscenza delle principali caratteristiche farmacocinetiche di queste sostanze consente agli atleti di pianificarne l'impiego, ottimizzando gli effetti e riducendo la probabilità dell'identificazione.

Gli effetti collaterali dell'assunzione a lungo termine di steroidi anabolizzanti sono noti soprattutto in pazienti che ne fanno uso per fini terapeutici e comprendono: disordini psicologici o psichiatrici, cefalea, nausea, ansietà, rotture muscolari o legamentose, ginecomastia, ipogonadismo, oligospermia ed azoospermia (l'assunzione di farmaci steroidei inibisce la sintesi endogena di testosterone), ipertrofia e carcinoma prostatico, amenorrea, atrofia del seno ed irsutismo nella donna, alterazioni del profilo lipidico (diminuzione di HDL-C ed aumento di LDL-C) ed emocoagulativo, alterazioni del metabolismo glucidico (resistenza all'insulina, intolleranza glucidica), patologie cutanee (acne, alopecia, rash cutanei), ipertensione, aritmie, infarto miocardico e cerebrale, alterazioni della funzionalità tiroidea, epatica e renale.

Infine, per attenuare le conseguenze indesiderabili successive alla prolungata assunzione di queste molecole, gli atleti assumono frequentemente altre sostanze proibite, quali diuretici per ridurre la ritenzione idrica, tiroxina per favorire la perdita di peso e tamoxifene (un modulatore dei recettori per gli estrogeni) per prevenire la ginecomastia, gonadotropina corionica umana per favorire la produzione endogena di testosterone.

## ORMONI E SOSTANZE CORRELATE

La parola ormone deriva da un termine greco (*ormaw*) che significa "metto in moto, stimolo, eccito". Un ormone è un messaggero biologico che trasmette informazioni complesse con grande rapidità e il messaggio biologico che portano è diretto solo a particolari cellule-bersaglio: ogni ormone, infatti, trasmette solo alle cellule che possiedono recettori specifici. È come se disponesse della chiave molecolare adatta solo alla serratura delle cellule bersaglio. Una volta accolto l'ormone giusto, il recettore si inibisce (ovvero la serratura si blocca e non funziona più). A complicare il quadro c'è il fatto che alcuni ormoni pilotano più di un tipo di azione e alcune funzioni biologiche possono essere modificate da ormoni diversi.

Si chiamano ormoni endocrini quelli che trasmettono le loro informazioni sfruttando il sistema circolatorio. Ormoni endocrini molto noti sono, tra gli altri, l'insulina, il cortisolo, l'ormone della crescita (GH), gli ormoni tiroidei, gli estrogeni, il testosterone. Ciascuno di essi è sintetizzato in ghiandole o organi diversi e viene messo in circolo alla ricerca dei recettori delle cellule dei suoi specifici tessuti di destinazione, per recare loro l'ordine di entrare in azione.

La produzione degli ormoni endocrini è controllata dall'ipotalamo che, collocato nella parte mediana del cervello, riceve in continuazione dai vari sensori del sistema nervoso centrale segnali su temperatura, pressione sanguigna, livelli di glucosio, livelli ormonali. Appena percepisce variazioni, l'ipotalamo secerne l'appropriato fattore di rilascio (RH), che attraverso un canale preferenziale, raggiunge immediatamente la vicina ipofisi, anch'essa situata nel cervello, ma a diretto contatto con il circolo sanguigno. Questa piccola ghiandola produce 10 diversi ormoni, in dosi regolate dalla quantità del fattore di rilascio specifico ricevuto dall'ipotalamo. Alcuni, come il GH, entrano direttamente nel flusso sanguigno, altri lasciano l'ipofisi e puntano su tiroide, surreni, ovaie e testicoli, stimolandoli a secernere altri ormoni per produrre sui tessuti l'effetto finale desiderato.

### **Corticotropina (ACTH)**

È uno degli ormoni prodotti dall'ipofisi. La corticotropina stimola la funzione della corteccia surrenale, la quale produce ormoni che, a loro volta, controllano il metabolismo glucidico e l'equilibrio idrico salino. L'attivazione dell'ACTH e della corteccia surrenale è tipica nelle condizioni di stress, pertanto la giustificazione nell'uso di questo ormone è quella di fornire all'atleta una maggior quota di ormone per fronteggiare lo stress.

Gli effetti indesiderati sono gravi tenuto conto dell'azione multifocale dell'ACTH e degli ormoni surrenali: ritenzione idrica, diabete, alterazioni cutanee, riduzione delle difese immunitarie, miopatie, obesità, osteoporosi, ulcera gastroduodenale.

### **Eritropoietina (EPO)**

È noto da oltre una decade che la somministrazione di eritropoietina, quale procedura alternativa all'emotrasfusione autologa o eterologa, è in grado di

potenziare le performance atletiche nelle discipline di resistenza. Si tratta di un ormone glicoproteico di dimensioni relativamente piccole prodotto prevalentemente dalle cellule renali che, in risposta ad una riduzione del contenuto di ossigeno nel sangue (anemia o ipossia), agisce a livello del midollo osseo stimolando l'eritropoiesi, cioè la produzione dei globuli rossi (20). In particolare, nel rene alcune cellule funzionano come sensori dello stato di ossigenazione del sangue: se questo scende, i sensori inducono sintesi di EPO da parte di specifiche cellule poste vicino ai tubuli renali. L'EPO prodotta nel rene va poi ad esplicare la sua azione specifica a livello del midollo osseo. Tipiche condizioni nelle quali viene stimolata la produzione di EPO sono l'esposizione all'alta quota e l'ischemia renale: sotto stimolo ipossico la sintesi di EPO aumenta anche di cento volte. L'EPO può essere oggi ottenuta industrialmente con la tecnica del DNA ricombinante.

A scopo terapeutico l'EPO è altamente efficace nel trattamento dell'anemia da insufficienza renale cronica ed in altri tipi di anemia, come quella dei pazienti affetti da AIDS trattati con azatioprina (AZT) e quella dei pazienti in terapia antineoplastica. L'efficacia del trattamento viene valutata misurando l'ematocrito che indica la frazione volumetrica occupata dai globuli rossi nel sangue.

I test antidoping sono difficili. Come è noto gli Organismi Internazionali utilizzano un indice indiretto di doping ematico rappresentato dall'ematocrito che non deve essere maggiore di 50 nell'uomo e 47 nella donna. Tale metodica, tuttavia, non è priva di falsi positivi, per varianti fisiologiche e parafisiologiche, e di falsi negativi. Inoltre, l'EPO è un ormone naturale pertanto è estremamente difficile distinguere l'EPO endogena da quella esogena anche perché gli effetti eritropoietici sono più evidenti quando la sostanza iniettata non è più in circolo. L'EPO, infatti, possiede un'emivita di 3-4 ore ma è possibile un prolungamento dell'azione sino a 5-10 giorni dopo l'ultima somministrazione. Comunque, recentemente sono stati compiuti dei buoni progressi nella identificazione diretta dell'EPO nel sangue e nelle urine (21).

Un eccessivo aumento della viscosità del sangue, può creare importanti problemi circolatori, anche in soggetti apparentemente sani; numerosi studi, tra i quali il Framingham, hanno, infatti, identificato nell'ematocrito un fattore di rischio cardiovascolare aggiuntivo anche in soggetti in giovane età. Dopo aggiustamento per alcune delle maggiori variabili metaboliche, la mortalità per

malattie cardiovascolari di soggetti con ematocrito superiore alla norma appare 10 volte superiore rispetto alla popolazione normale. Gli effetti indesiderati sono conseguenti non solo all'emoconcentrazione (per aumento della massa eritrocitaria) con aumento della viscosità ematica, ma anche alla maggiore concentrazione plasmatica di serotonina (22), responsabile di un aumento della coagulabilità. Nell'atleta, particolarmente nelle discipline di fondo, l'emoconcentrazione è inoltre aggravata dalla perdita di liquidi durante intensa attività fisica. Si realizza così un elevato rischio tromboembolico con possibilità di effetti collaterali gravi come l'infarto del miocardio e l'ictus più frequenti durante la notte (durante la notte, si verifica una tendenza alla riduzione della massa plasmatica per maggior perdita di acqua conseguente ad una migliore perfusione renale con maggiore produzione di urina). L'utilizzo prolungato di EPO può inoltre provocare ipertensione arteriosa.

Infine, appare di grande interesse la constatazione che le EPO ricombinanti sono analoghe ma non identiche all'EPO endogena nella loro attività di regolazione dell'eritropoiesi, derivandone la possibilità di sviluppo di patologie ematiche come la policitemia, l'aplasia midollare e la leucemia acuta (23).

### **Ormone della Crescita o Somatotropina (GH)**

Il GH (growing hormon) è l'ormone dell'accrescimento ed è prodotto dall'ipofisi. Durante la crescita, l'azione del GH facilita la deposizione della cartilagine di accrescimento che, disposta nelle parti distali delle ossa, porta all'accrescimento in lunghezza delle ossa stesse. Un eccesso di produzione di GH, durante l'accrescimento, sviluppa il quadro del gigantismo. Se l'eccesso di produzione permane dopo il completamento dell'accrescimento corporeo (in genere intorno ai 20 anni), si sviluppa il quadro dell'acromegalia. L'acromegalico presenta caratteristiche somatiche tipiche: i lineamenti del volto molto marcati con bozze frontali molto prominenti e grosso naso, la mandibola grossa e squadrata, le mani larghe e le dita nodose.

L'indicazione terapeutica del GH è per il trattamento di bambini con insufficienza ipofisaria.

Le condizioni che inducono un aumento del GH da parte dell'organismo sono diverse: tutti gli stati di stress, il sonno, l'esercizio fisico intenso, l'ipoglicemia e quindi il digiuno. È pertanto difficile rilevare un'eventuale somministrazione di GH esogeno.

L'impiego del GH come agente anabolizzante ha avuto inizio nei primi anni '80, in seguito alla diffusione dei test per la ricerca degli steroidi anabolizzanti. Il GH viene largamente utilizzato come doping a scopo anabolizzante per aumentare le masse muscolari, la performance cardiaca e la resistenza alla fatica; ma l'ormone della crescita è molto ricercato nel mondo dello sport non solo in relazione agli effetti anabolizzanti, ma anche perché, data l'emivita brevissima della sostanza, il riconoscimento dell'assunzione è impossibile con le comuni metodiche di esami sulle urine, divenendo necessarie metodiche sofisticate (24).

La possibilità che alcune preparazioni di GH umano derivate direttamente da ghiandole pituitarie di cadavere possano essere associate alla trasmissione del morbo di Creutzfeldt-Jacob, dell'epatite, dell'HIV, ha causato molta apprensione tra gli esperti del settore (25). Tuttavia, da quando c'è disponibilità dell'ormone della crescita sintetico ricombinante l'uso del GH ha avuto una drammatica escalation, mentre tutto il GH di provenienza animale è stato ritirato dal commercio.

Il GH stimola la lipolisi riducendo la massa grassa e promuove il trasporto di aminoacidi nei tessuti favorendo la sintesi proteica e aumentando la massa magra. Non è possibile escludere la somministrazione di GH in età prepubere, al fine di accrescere la statura, requisito indispensabile in alcune discipline sportive (pallacanestro, pallavolo).

Le azioni biologiche del GH non sono dirette ma si esplicano promuovendo la sintesi ed il rilascio di mediatori ormonali, le somatomedine o Insulin-like Growth Factors (IGF-1). L'impiego di GH nello sport è considerato amorale e nocivo in ragione dei suoi effetti collaterali, tra i quali le reazioni allergiche, l'effetto diabetogeno e la possibile comparsa di una sindrome simile all'acromegalia, specie se somministrato ad alte dosi. Ipertensione, alterazioni lipidiche, cardiomiopatie, miopatie, neoplasie, neuropatie periferiche, artrosi, ipotiroidismo ed intolleranza glucidica sono altre manifestazioni indesiderate osservate in seguito all'assunzione di GH. L'impiego diffuso di preparazioni di GH ricombinante è limitato dai costi, tuttora molto elevati, e dalla necessità di impiegare aghi e siringhe per la somministrazione; tuttavia, l'assoluta impossibilità di verificarne l'assunzione a scopo di doping lo rende un prodotto potenzialmente molto attraente.



### **Gonadotropina Corionica (HCG)**

La gonadotropina corionica umana (HCG), è un ormone proteico fisiologico secreto dalla placenta umana che si estrae dall'urina delle donne in gravidanza. L'HCG mimica l'azione di un altro ormone naturale, l'ormone luteinizzante (LH) quasi identico che nella donna controlla il processo dell'ovulazione, negli uomini stimola la produzione del testosterone dai testicoli. L'HCG invia lo stesso messaggio e determina un'aumentata produzione di testosterone stimolando le cellule di Leyding dei testicoli. Gli atleti usano l'HCG per aumentare la propria produzione organica di testosterone che spesso è depressa dall'uso prolungato di steroidi. Quando gli steroidi vengono usati ad alti dosaggi, possono causare un falso segnale all'ipotalamo che può deprimere il segnale che va ai testicoli. Per periodi superiori a settimane questa depressione del segnale porta all'atrofia dei testicoli. Per evitare tutto ciò gli atleti usano l'HCG per ottenere un segnale artificiale per i testicoli. Quando somministrato, innalza molto rapidamente il testosterone nel siero. La terapia risulta essere molto efficace nella prevenzione dell'atrofia testicolare. Tuttavia l'uso prolungato dell'HCG può reprimere permanentemente la produzione di gonadotropine proprie dell'organismo. Questo è il motivo per cui cicli brevi sono il miglior modo di utilizzo. Gli effetti collaterali derivati dall'uso dell' HCG includono: ginecomastia, ritenzione idrica, aumentato desiderio sessuale, alterazione dell'umore, cefalea, ipertensione arteriosa e, sul piano psicologico, depressione.

### **Insulina**

Si tratta del principale ormone del metabolismo energetico nell'uomo. Prodotto e secreto dalle cellule beta delle isole pancreatiche del Langerhans, gioca un ruolo chiave nel metabolismo del glucosio, ma anche dei lipidi e degli aminoacidi. Normalmente impiegata nella terapia del diabete mellito insulino-privato, viene assunta dagli atleti come sostanza ad azione anabolizzante (non supportata da prove scientifiche), spesso in associazione con altre sostanze illecite. Poco maneggevole, può facilmente determinare effetti collaterali quali crisi di ipoglicemia acuta, sudorazione, confusione mentale fino al coma, lipodistrofia, fenomeni tossici epatici, ecc.

## ALCOOL

L'alcool etilico (etanolo) è una sostanza contenuta in bevande largamente diffuse come il vino, la birra e i liquori.

Probabilmente utilizzato per i suoi effetti euforizzanti e di soppressione dei meccanismi di controllo inibitori, è proibito da alcune Federazioni Sportive Internazionali durante la competizione. In realtà, i noti effetti di depressione sul sistema nervoso centrale (vertigini, sonnolenza, stato confusionale, nausea, vomito) e l'incoordinazione motoria, rendono l'alcool poco adatto al miglioramento della prestazione sportiva.

## DIURETICI

Si tratta di sostanze la cui azione principale è quella di incrementare la produzione di urina con eliminazione di acqua, sali e riduzione della pressione arteriosa. Tra i diuretici la furosemide è quello più usato dai culturisti prima di una competizione per liberarsi dell'acqua in eccesso in modo da apparire più tirati e definiti. Altre categorie di sportivi (pugili, lottatori, ecc.) impiegano i diuretici per rientrare nelle categorie di peso previste attraverso il calo ottenuto con la perdita rapida di liquidi. L'utilizzo più frequente è tuttavia finalizzato ad aumentare l'escrezione e la diluizione di altre sostanze proibite (effetto mascherante). Il loro effetto sulla prestazione sportiva è complessivamente negativo ed effetti collaterali quali disidratazione, ipotensione e crampi muscolari associati a disturbi elettrolitici non sono infrequenti.

## AGONISTI BETA-2

Comprendono il salbutamolo, il salmeterolo, il clenbuterolo, il formoterolo e la terbutalina. Sono farmaci comunemente impiegati a scopo terapeutico, soprattutto per via inalatoria, nel trattamento sintomatico dell'asma bronchiale in relazione al loro effetto bronco-dilatatore.

Vengono inclusi tra le sostanze illecite in quanto vengono utilizzati sia come agenti anabolizzanti, sia come stimolanti.

Il loro utilizzo per via parenterale determina, secondo alcuni studi, oltre all'incremento della capacità respiratoria, il potenziamento della massa muscolare: la stimolazione prolungata dei recettori beta-adrenergici accrescerebbe la massa muscolare, la potenza fisica, la sintesi proteica e la beta ossidazione lipidica con un effetto anabolizzante che, in taluni casi (clenbuterolo), sarebbe pari a circa il 25% di quello degli steroidi anabolizzanti. Sussistono, tuttavia, molti dubbi sulla reale efficienza di alcune di queste sostanze a fini prestativi. Inoltre, le dosi "anabolizzanti" dei beta 2 agonisti superano ampiamente quelle impiegate a scopo terapeutico; così, effetti collaterali quali tachicardia, aritmia, tremori, cefalea, nausea, astenia e crampi muscolari diventano spiacevolmente frequenti.

Il loro utilizzo è concesso all'atleta solo per via inalatoria nella prevenzione e cura dell'asma bronchiale, ma ciò comporta l'obbligo di segnalazione da parte del medico responsabile agli organi sportivi competenti, corredando la comunicazione con una documentazione clinica.

## NARCOTICI

Gli oppioidi (morfina, eroina, buprenorfina, metadone, ecc.) agiscono sui recettori  $\alpha$ ,  $\kappa$ ,  $\lambda$  e  $\delta$  e il loro principale effetto è quello analgesico a livello del sistema nervoso centrale. Hanno anche effetto calmante ma possono indurre euforia. Nello sport vengono utilizzati come sostanze dopanti solo per consentire l'attività dopo traumi che causano dolore come nel pugilato. Per contrastarne in parte l'effetto di riduzione dello stato di attenzione vengono di solito assunti in combinazione con sostanze stimolanti. Provocano stipsi, nausea e vomito, debolezza muscolare, ritenzione urinaria, sonnolenza, depressione respiratoria, dipendenza e morte.

## DOPING GENETICO

La terapia genica consiste nel trasferimento di materiale genetico alle cellule somatiche umane a scopo terapeutico o preventivo. Le tecniche ed i vettori

utilizzati sono diversi e appare attualmente possibile che la manipolazione genetica venga impiegata allo scopo di migliorare la performance sportiva. La sensibilità degli Organi Sportivi preposti ha pertanto ritenuto necessario l'inserimento del doping genetico nella lista della WADA. Problemi dovuti alle tecniche e soprattutto alla clandestinità delle procedure rendono elevati il rischio di patologie di tipo autoimmune, tumorale, ecc.

## **BETA-BLOCCANTI**

Sono farmaci largamente utilizzati nella terapia delle patologie cardiovascolari (cardiopatía ischemica, ipertensione arteriosa, scompenso cardiaco, aritmie), ma anche nel trattamento di alcune forme di cefalea, del glaucoma e dell'ipertensione oculare, dell'ipertiroidismo e del tremore essenziale.

Fanno parte delle categorie di sostanze illecite "soggette a restrizioni particolari", cioè proibite in determinati sport in cui è richiesta massima concentrazione e fermezza. I beta-bloccanti vengono infatti impiegati in alcune discipline sportive (automobilismo, tiro con l'arco o al piattello, nuoto sincronizzato, vela, ecc.) allo scopo di ridurre l'intensità della risposta fisiologica allo stress caratterizzata da aumento della pressione arteriosa, incremento della frequenza cardiaca, tremore.

Gli effetti collaterali più frequenti comprendono: rallentamento eccessivo della frequenza cardiaca (bradicardia) fino al blocco cardiaco, ipotensione, astenia, broncocostrizione, depressione, confusione, disturbi del sonno e della libido.

## **MANIPOLAZIONE FARMACOLOGIA, CHIMICA O FISICA**

L'utilizzo di sostanze o metodiche che alterino l'integrità dei campioni ematici o urinari destinati ai controlli antidoping è proibita. Tra i diversi metodi si ricorda il cateterismo, la sostituzione o l'alterazione delle urine, l'inibizione della escrezione renale, particolarmente mediante l'impiego di probenecid.

## INTEGRATORI ALIMENTARI

La lista delle sostanze proibite lascia aperta la porta all'uso, spesso non giustificato od esagerato, di integratori nutrizionali (sali minerali, proteine, aminoacidi e derivati, altri prodotti con valenza nutrizionale, ecc.) allo scopo di riequilibrare presunti "stati carenziali" provocati dall'attività fisica intensa. Il potenziamento muscolare non è causato da una massiccia supplementazione di substrati ma dall'esercizio fisico; quando il fabbisogno proteico è soddisfatto, l'aumentata richiesta generata dall'intensa attività fisica può essere completamente fronteggiata da una dieta ben bilanciata.

Tra le diverse sostanze presenti nei cocktail nutrizionali, la creatina è quella più utilizzata per accrescere il potenziale atletico, tuttavia, malgrado i presupposti teorici, non sono dimostrati reali benefici derivanti dalla sua assunzione. Secondo alcuni studi l'incremento ponderale conseguente alla ritenzione idrica potrebbe addirittura influenzare negativamente il rendimento degli atleti di fondo.

È diffusa la credenza che l'implementazione di aminoacidi nella dieta favorisca la resistenza e la potenza muscolare, promuovendo allo stesso tempo il consumo dei grassi; tuttavia, non esistono prove su questa ipotesi. Inoltre i vantaggi derivanti dall'assunzione di aminoacidi in forma pura sono completamente vanificati da un normale processo digestivo. Infine, i tanto magnificati effetti di aminoacidi a catena ramificata sulla resistenza allo sforzo (mediante alterazione del metabolismo serotoninergico) sono del tutto sovrapponibili a quelli ottenuti con una dieta ricca di carboidrati e latte.

Precedentemente compresa tra le sostanze proibite dal CIO, la caffeina è spesso contenuta nei cocktail energetici utilizzati da molti atleti. Si tratta di un alcaloide presente in natura in più di 60 piante diverse e ampiamente distribuite dal punto di vista geografico: è presente nei chicchi di caffè, nelle foglie di the, nei semi di cacao e in molte bevande analcoliche di largo consumo. La caffeina dal punto di vista chimico è una metil-xantina; viene totalmente assorbita e, dopo l'assunzione orale di 250 mg, il picco plasmatico viene raggiunto dopo circa 50 m' con un'emivita plasmatica estremamente variabile (da 2 a 10 ore) e soggetta a numerose interferenze farmacologiche (es.: l'emivita è quasi raddoppiata dall'uso di contraccettivi orali).

Le principali azioni farmacologiche della caffeina si esplicano sul SNC e sull'apparato cardiocircolatorio. L'azione antagonista sui recettori dell'adenosina sarebbe alla base dell'effetto stimolante sul SNC che ne giustifica l'utilizzo da parte di alcuni atleti. Tuttavia, secondo altri, le proprietà stimolanti non sono determinanti durante lo sport e attribuiscono a tale sostanza solo la capacità di migliorare la resistenza alla fatica. Così la caffeina sarebbe in grado di migliorare le prestazioni durante esercizi protratti d'intensità moderata ma non durante esercizio fisico estremo o modesto. Gli effetti collaterali di più frequente riscontro in seguito ad assunzione di dosi elevate di caffeina sono l'insonnia, l'irrequietezza, l'eccitazione psicomotoria, la nausea, la cefalea, la pollachiuria (minzione frequente), la tachicardia e le aritmie cardiache.

È indubbia l'utilità di un corretto apporto alimentare e di reintegrare le perdite idrosaline dovute ad un intenso o prolungato sforzo fisico ma esistono molti dubbi sulla necessità e l'utilità rispetto all'assunzione di integratori e supplementi alimentari la cui sicurezza od efficacia non sono documentate. Inoltre, è stato recentemente dimostrato da un'indagine commissionata dal CIO che il 14,3% di "integratori" conteneva sostanze illecite come anabolizzanti ed efedrina e che in un altro 10% dei casi l'analisi dei prodotti ha dato risultati incerti (26).

## CONCLUSIONI

Molti aspetti contribuiscono a rendere poco accurata la stima della prevalenza del doping: l'inesauribile ideazione ed evoluzione di sostanze e di tecniche dopanti, il timore di sanzioni a carico degli atleti, l'inadeguatezza delle metodiche per l'identificazione delle sostanze illecite contribuiscono alla sottostima del fenomeno troppo a lungo sottovalutato.

L'aspirazione agonistica, frutto di enormi interessi economici e politici ha favorito in questi ultimi anni il ricorso a massacranti tecniche di allenamento e all'utilizzo di sostanze o metodi illeciti in grado di consentire il raggiungimento del massimo beneficio biomeccanico o psicologico tra gli atleti professionisti. L'insoddisfacente rendimento atletico, la dipendenza psicologica, l'ignoranza su effetti collaterali o dannosi, le pressioni ambientali da parte di allenatori, colleghi, medici, manager e media sono i motivi più frequenti della larga diffusione del doping tra gli sportivi d'élite.

Tuttavia il doping è un fenomeno eterogeneo non solo nelle modalità di pratica e nella diffusione, ma anche per categorie di atleti. È, infatti, crescente e preoccupante la sua diffusione tra gli sportivi amatoriali e soprattutto fra i giovani totalmente al di fuori di ogni controllo istituzionalizzato e con finalità di modificare non tanto la prestazione atletica quanto la struttura muscolare e corporea da un punto di vista puramente estetico.

Lo sport, e più in generale l'attività fisica, hanno un ruolo fondamentale nel favorire, sviluppare e mantenere una condizione di salute durante il corso della vita. Una strategia possibile, è quella di combattere il fenomeno doping stimolando la consapevolezza della profonda contraddizione esistente tra attività fisica e sportiva come momento di promozione della salute e l'assunzione di sostanze che, viceversa, sono dannose o rischiose per il nostro organismo.

È auspicabile, infine, che una corretta e completa informazione sui danni potenziali alla salute sia efficace nella prevenzione e contribuisca ad incoraggiare l'abbandono del doping.

## BIBLIOGRAFIA

- Biomedical Side Effects of Doping Project of the E.U.* Verlag Sport und Buch Strauß, KÖLN 2002
- CARSON J., OLDROYD K.D., *Myocardial infarction due to amphetamine*, Br. Med. J., 1987, 294:1525
- CHIN C., CHOY M., *Cardiomyopathy induced by phenylpropanolamine*, J. Pediatr., 1993,123:825
- COOPER J.R., BLOOM F.E., ROTH R.H., *The biochemical basis of neuropharmacology*, 5th edition, Oxford University Press, New York 1978, 99
- DEATH A.K., MCGRATH K.C., KAZLAUSKAS R., HANDELSMAN D.J., *Tetrahydrogestinone is a potent androgen and progestin*, J. Clin. Endocrinol. Metab., 2004, 89: 2498-500
- GOODMAN-GILMAN A., *Le basi farmacologiche della terapia*, Ed. Zanichelli, Bologna 1992
- FALLACE J.D., CUNEO R.C., BAXTER R., *et al.*, J. Clin. Endocrinol. Metab., 1999, 84 (10): 3591-3601
- FARZATI B., *Atti del congresso dell'Associazione Nazionale Specialisti in Medicina dello Sport dell'Università "G. D'Annunzio"*, 2002, 117-127
- FORBES G.B., *The effect of anabolic steroids on lean body mass: The dose-response curve.* Metabolism, 1985, 34: 571
- GARCIA G.F., EBBE S.N., HOLLANDER L., *et al.*, *Radioimmunoassay of erythropoietin: circulatory levels in normal and polycythemic human beings*, J. Lab. Clin. Med., 1982, 99:624
- GEYER H., PARR M.K., MARLCK U., *et al.*, *Analysis of non-hormonal nutritional supplements for anabolic-androgenic steroids - results of an international study*, Int. J. Sports Med., 2004, 25: 124-9
- HALE S.L., LEHMANN M.H, KLONER R.A., *Electrocardiographic abnormalities after acute administration of cocaine in the rat*, Am. J. Cardiol., 1989, 63: 1529
- HAUPT H.A., ROVERE G.D., *Anabolic steroids: A review of the literature*, Am. J. Sports Med., 1984, 12: 469
- HERVEY G.R., KNIBBS A.V., BURKINSHAW L. *et al.*, *Effect of methandienone on the performance and body composition of men undergoing athletic training*, Clinical Science, 1981, 60: 457
- INOUE H, ZIPES DP., *Cocaina induced supersensitivity and arrhythmogenesis*, JACC, 1988, 11:867
- KARCH S.B., BILLINGHAM M.E., *The Pathology and Etiology of Cocaine-induced Heart Disease*, Arch. Pathol. Lab. Med., 1988, 112: 225
- MALYSZKO J., MARESKA M., *et al.*, *Serotonergic mechanisms are involved in the emostatic action of Erythropoietin in uremic patients*, Int. J. Clin. Lab., 1993, 23:43
- MUSCHOLL E., *Effect of cocaine and related drugs on the uptake of noradrenaline by heart and spleen*, Br. J. Pharmacol., 1961, 62: 352



- NANJII A.A., FILIPENKO J.C., *Asystole and ventricular fibrillation associated with cocaine abuse*, CHEST, 1984, 85:132
- PRINZMETAL M., BLOOMBERG W., *The use of benzedrine for the treatment of narcolepsy*, JAMA, 1935, 105: 2071
- SIDNEY K.H., LEFCOE W.M., *The effects of ephedrine on the physiological and psychological responses to submaximal and maximal exercise in man*, Med. Sci. Sports, 1977, 9: 95
- TARIZZO V., RUBIO M.C., *Effect of cocaina on several adrenergic system parameters*, Gen. Pharmacol., 1985, 16:71
- TAZELAAR H.D., KARCH S.B., STEPHENS B.G., BILLINGHAM M.E., *Cocaine and the Heart*, Human. Pathology, 1987, 18:195
- VIRMANI R., ROBINOWITZ M., SMIALEK J.E., SMITH D.F., *Cardiovascular effect of cocaine: an autopsy study of 40 patients*, Am. Heart. J., 1988; 115:1068
- RYAN A.J., *Anabolic steroids are fool's gold*, Fed. Proc., 1981, 40: 268
- WILBER R.L., *Detection of DNA-recombinant human epoetin-alfa as a pharmacological ergogenic aid*, Sport. Med., 2002, 32: 125-42

