

## CAPITOLO 3

### La medicalizzazione dell'atleta

#### Premessa

È diffusa presso gli atleti e gli sportivi l'assunzione di *Farmaci* (comprese le medicine non convenzionali come i preparati omeopatici), di *Prodotti salutistici in associazione* (integratori alimentari) e *non in associazione*, costituiti da vitamine (comprese le sostanze ad attività antiossidante), sali minerali, prodotti dietetici-nutrizionali specifici per atleti (aminoacidi ramificati, creatina, etc), prodotti fitoterapici, allo scopo sia di curare e/o mitigare patologie (in particolare le affezioni infiammatorie) sia, secondo un personale giudizio dell'atleta, per migliorare le prestazioni anche in termini di aumento della forza e/o della resistenza alla fatica.

L'assunzione di questi prodotti (tutti non vietati per doping), soprattutto di vitamine e/o di integratori alimentari in genere, è ormai una prassi pressoché generalizzata, non sempre giustificata da valide motivazioni scientifiche, da parte degli atleti dediti sia allo sport competitivo in ambito professionistico sia allo sport di livello dilettantistico ed amatoriale. Il largo uso di tali prodotti espone il soggetto al rischio di reazioni avverse (ADR: Adverse Drug Reaction), conosciute e non conosciute. Queste ultime possono verificarsi quando assunte, come spesso avviene, con modalità e dosaggi diversi da quelli terapeutici, da persone non solo sane, ma spesso in stati fisiologici al limite delle proprie condizioni. Come è noto, infatti, durante lo svolgimento di una attività atletica è sempre presente un aumento elevato e significativo della frequenza cardiaca, della frequenza respiratoria, del metabolismo endogeno oltre a possibili condizioni di disidratazione.

È necessario inoltre considerare che molto spesso questi prodotti, medicinali e non, non vietati per doping, vengono acquistati attraverso canali paralleli o attraverso importazione clandestina da paesi in cui non sono in vigore adeguati controlli sulla purezza di principi attivi, sulla eventuale presenza di sostanze (non dichiarate in etichetta) vietate per doping e/o sulla presenza di residui di pesticidi e/o di metalli pesanti nei prodotti erboristici.

L'uso diffuso di prodotti farmaceutici e di prodotti salutistici trova conferma sia dalla numerosità e tipologia di prodotti reperiti o indicati volontariamente da società sportive, sia dal volume di vendita registrato in Italia, sia dai sequestri di preparati medicinali e di prodotti salutistici (clandestini) effettuati dai NAS e dalla Guardia di Finanza, sia, fatto molto significativo, dalle dichiarazioni di atleti in sede di controllo antidoping. In base a queste dichiarazioni è stato sviluppato questo studio con lo scopo di effettuare una valutazione del livello e del tipo di questo " abuso consumistico" relativo a sostanze medicamentose e non (non vietate per doping), meglio definibile e definito come " *medicalizzazione dell'atleta*".

### 3.1 Uso e abuso di farmaci e di prodotti salutistici

La Commissione di Vigilanza sul Doping (CVD), in base alla legge 376/2000 (art. 3) svolge compiti di controllo antidoping e di attività per la tutela della salute. Al riguardo, nei controlli antidoping, viene utilizzata una scheda raccolta dati (verbale di prelievo antidoping) nella quale, oltre a informazioni sull'evento in corso (Federazione, luogo, data), sui dati anagrafici dell'atleta, su dati relativi al campione biologico prelevato, vengono annotate dichiarazioni dell'atleta su eventuale assunzione, nei 15 giorni precedenti il prelievo, di farmaci, prodotti salutistici (compresi gli integratori alimentari) o di qualsiasi altra eventuale preparazione.

Nel 2006 su 1511 atleti controllati 960, pari al 64% circa, hanno dichiarato di aver assunto prodotti farmaceutici (compresi i prodotti omeopatici) e prodotti salutistici in genere per un totale di 2061 preparazioni, nelle due settimane antecedenti il prelievo, e 551 atleti, pari al 36%, hanno dichiarato una assoluta non assunzione. (Tab. 3.1 )

Tab. 3.1 - Distribuzione degli atleti secondo dichiarazione di assunzione di prodotti farmaceutici e/o salutistici\* e per sesso

Atleti dichiaranti:	Totale		maschi		femmine	
	n.	%	n.	%	n.	%
<b>assunzione</b>	<b>960</b>	<b>63,5</b>	<b>634</b>	<b>60,6</b>	<b>326</b>	<b>70,3</b>
<b>non assunzione</b>	<b>551</b>	<b>36,5</b>	<b>413</b>	<b>39,4</b>	<b>138</b>	<b>29,7</b>
<b>Totale</b>	<b>1.511</b>	<b>100</b>	<b>1.047</b>	<b>100,0</b>	<b>464</b>	<b>100,0</b>

\*vitamine, sali minerali, prodotti nutrizionali e/o fitoterapici (in associazione e non)

Fonte: Elaborazione ISS su dati CVD

Analizzando la distribuzione per sesso si osserva che le donne sono quelle che in maggior numero hanno dichiarato di fare uso di questi prodotti. La percentuale delle atlete sul totale delle donne controllate è risultata pari al 70,3 %. contro il 60,6 % degli uomini.

L'esame delle quantità di prodotti assunti evidenzia che quasi il 29% degli atleti che hanno dichiarato di assumere prodotti farmaceutici e/o salutistici nei 15 giorni precedenti il prelievo, ha fatto uso di tre o più prodotti contemporaneamente; tale assunzione comprendeva associazioni di più medicinali specifici o di più prodotti salutistici in combinazione o non con farmaci. (Tab. 3.2)

Tab. 3.2 - Distribuzione degli atleti secondo il numero di prodotti farmaceutici e/o salutistici\* assunti: valore assoluto e percentuale

Numero di prodotti assunti	Atleti	
	n.	%
<b>1 – 2</b>	<b>685</b>	<b>71,4</b>
<b>3 e più</b>	<b>275</b>	<b>28,6</b>

\*vitamine, sali minerali, prodotti nutrizionali e/o fitoterapici (in associazione e non)

Fonte: Elaborazione ISS su dati CVD

Relativamente alla tipologia dei prodotti assunti, la percentuale di farmaci specifici indicati dagli atleti è pari al 68,9% di tutte le dichiarazioni, mentre la percentuale dei prodotti salutistici è pari al 30,1%; a questi va aggiunto un valore dell'1% corrispondente all'utilizzo di medicine non convenzionali (prodotti omeopatici, prodotti ayurvedici, etc). (Tab. 3.3, 3.4, 3.5, 3.6)

In particolare, esaminando la Tab. 3.3 risulta che i farmaci specifici più usati e dichiarati sono i Farmaci Antinfiammatori Non Steroidei (FANS), 599 dichiarazioni: pari al 29,1% sul totale (2061) di tutte le preparazioni dichiarate (farmaci e altri prodotti) e al 42,2% sul totale (1420) dei farmaci utilizzati.

Gli altri prodotti, non specificatamente farmaci registrati come tali, costituiscono il 30,1% di tutti i prodotti dichiarati (2061) dagli atleti. Questi prodotti risultano essere rappresentati dai cosiddetti prodotti salutistici costituiti

da:

- 1- Sali minerali,
- 2- Vitamine,
- 3- Aminoacidi e derivati,
- 4- Estratti erboristici,

e da:

- 5- Integratori alimentari (formulazioni di varie associazioni dei prodotti sopraindicati).

Tab. 3.3 - Distribuzione dei Farmaci assunti dagli atleti secondo classificazione terapeutica: valori assoluti e percentuali

FARMACI	DICHIARAZIONI DI ASSUNZIONE		
	n.	% su 1420 dichiarazioni	% su tutti (2061) prodotti dichiarati
FARMACI ANTINFIAMMATORI (FANS)	599	42,2	29,1
FARMACI per IMPIEGO GASTROINTESTINALE	98	6,9	4,8
ANTIASMATICI	83	5,8	4,0
FARMACI per MALATTIE da RAFFREDDAMENTO	71	5,0	3,4
FARMACI d'IMPIEGO DERMATOLOGICO	63	4,4	3,1
ESTROPROGESTINICI (contraccettivi)	55	3,9	2,7
ANTIPIRETICI	50	3,5	2,4
ANTIBIOTICI per uso sistemico	49	3,5	2,4
ANTIANEMICI (preparati a base di ferro)	45	3,2	2,2
ANTISTAMINICI	30	2,1	1,5
ANTIPERTENSIVI - ANTIDISLIPIDEMICI	28	2,0	1,4
ANSIOLITICI - ANTIDEPRESSIVI	28	2,0	1,4
MIORILASSANTI	18	1,3	0,9
CORTICOSTEROIDI per uso sistemico	19	1,3	0,9
ANTICOAGULANTI - FIBRINOLITICI	17	1,2	0,8
PREPARATI OFTALMICI - OTOLOGICI	16	1,1	0,8
PREPARAZIONI TOPICHE ANTIEMORROIDARIE	15	1,1	0,7
PREPARAZIONI TOPICHE per USO GINECOLOGICO	12	0,8	0,6
ORMONI TIROIDEI	8	0,6	0,4
ANESTETICI LOCALI	5	0,4	0,2
ALTRI FARMACI (numerosità <5 e/o indicazioni minori)	44	3,1	2,1
NON CLASSIFICABILI	67	4,7	3,3
<b>TOTALE</b>	<b>1420</b>	<b>100,0</b>	<b>68,9</b>

Fonte: Elaborazione ISS su dati CVD

Tab. 3.4 - Distribuzione dei Prodotti Salutistici assunti dagli atleti: valori assoluti e percentuali

PRODOTTI SALUTISTICI: Vitamine, Sali Minerali, Prodotti Nutrizionali e/o Fitoterapici	DICHIARAZIONI DI ASSUNZIONE		
	n.	% su 620 dichiarazioni	% su tutti (2061) prodotti dichiarati
<b>NON "IN ASSOCIAZIONE":</b>			
VITAMINE	136	21,9	6,6
SALI MINERALI	126	20,3	6,1
AMINOACIDI E DERIVATI	90	14,5	4,4
ESTRATTI ERBORISTICI	42	6,8	2,0
<b>"IN ASSOCIAZIONE":</b>			
INTEGRATORI ALIMENTARI	226	36,5	11,0
<b>TOTALE</b>	<b>620</b>	<b>100,0</b>	<b>30,1</b>

Fonte: Elaborazione ISS su dati CVD

Tab. 3.5 - Farmaci e Prodotti Salutistici di maggior utilizzo da parte degli atleti

FARMACI e PRODOTTI SALUTISTICI*	DICHIARAZIONI DI ASSUNZIONE	
	n.	% su tutti (2061) prodotti dichiarati
FARMACI ANTINFIAMMATORI (FANS)	599	29,1
PRODOTTI SALUTISTICI* - Totale	620	30,1
<b>NON "IN ASSOCIAZIONE":</b>		
VITAMINE	136	6,6
SALI MINERALI	126	6,1
AMINOACIDI E DERIVATI	90	4,4
ESTRATTI ERBORISTICI	42	2,0
<b>"IN ASSOCIAZIONE":</b>		
INTEGRATORI ALIMENTARI	226	11,0

\*vitamine, sali minerali, prodotti nutrizionali e/o fitoterapici (in associazione e non)

Fonte: Elaborazione ISS su dati CVD

Tab. 3.6 - Numero di atleti dichiaranti assunzione di FANS, Vitamine e Integratori alimentari\* secondo l'organismo sportivo di appartenenza: valori assoluti e percentuali

ORGANISMO SPORTIVO	FANS		VITAMINE		INTEGRATORI ALIMENTARI*	
	n.	%	n.	%	n.	%
FIGC - Giuoco Calcio	91	65,5	17	12,2	20	14,4
FIP - Pallacanestro	46	56,8	2	2,5	10	12,3
FIN - Nuoto	35	43,2	15	18,5	30	37,0
FIPAV - Pallavolo	48	60,8	8	10,1	22	27,8
FCI - Ciclismo	15	22,1	16	23,5	18	26,5
FIR - Rugby	29	53,7	6	11,1	5	9,3
FIDAL - Atletica leggera	22	42,3	8	15,4	12	23,1
FIGH - Handball	17	60,7	2	7,1	1	3,6
UISP - Unione Italiana Sport Per tutti	8	29,6	4	14,8	4	14,8
FICK - Canoa Kayak	12	46,2	4	15,4	6	23,1
FISE - Sport Equestri	13	52,0	1	4,0	0	0,0
FIT - Tennis	7	31,8	4	18,2	2	9,1
FIBS - Baseball e Softball	9	42,9	2	9,5	2	9,5
FIS - Scherma	13	65,0	3	15,0	0	0,0
FISG - Sport del Ghiaccio	9	47,4	0	0,0	3	15,8
FIHP - Hockey e Pattinaggio	11	61,1	0	0,0	4	22,2
FITRI - Triathlon	5	31,3	4	25,0	2	12,5
FIPCF - Pesi e Cultura Fisica	10	66,7	5	33,3	4	26,7
FIH - Hockey	6	46,2	1	7,7	5	38,5
FPI - Pugilato	4	30,8	0	0,0	4	30,8
FMI - Motociclismo	7	58,3	2	16,7	5	41,7
FITET - Tennis Tavolo	2	18,2	3	27,3	2	18,2
FIG - Golf	4	40,0	1	10,0	0	0,0
C.N.S. Libertas	6	60,0	1	10,0	1	10,0
FIC - Canottaggio	1	11,1	1	11,1	3	33,3
AICS - Associazione Italiana Cultura Sport	3	33,3	0	0,0	3	33,3
FITARCO - Tiro con l'arco	4	50,0	1	12,5	0	0,0
FISN - Sci Nautico	4	50,0	1	12,5	2	25,0
FIM - Motonautica	2	25,0	1	12,5	1	12,5
FIGS - Squash	5	71,4	2	28,6	1	14,3
FGdI - Ginnastica	4	66,7	0	0,0	0	0,0
FITA - Taekwondo	3	50,0	1	16,7	0	0,0
FIV - Vela	6	100,0	0	0,0	0	0,0
FIJLKAM - Judo Lotta Karate	1	20,0	0	0,0	1	20,0
UIITS - Tiro a Segno	1	20,0	1	20,0	0	0,0
ASI - Alleanza Sportiva Italiana	1	20,0	1	20,0	1	20,0
CSI - Centro Sportivo Italiano	3	75,0	1	25,0	0	0,0
FICSF - Canoa Sedile Fisso	0	0,0	0	0,0	2	100,0
<b>Totale</b>	<b>467</b>	<b>48,6</b>	<b>119</b>	<b>12,4</b>	<b>176</b>	<b>18,3</b>

\*associazione di vitamine, sali minerali, prodotti nutrizionali e/o fitoterapici

Fonte: Elaborazione ISS su dati CVD

È d'interesse riferire che in uno studio condotto in Australia in occasione delle Olimpiadi del 2000 e pubblicato nel 2003 (Corrigan B. et al, Clinical Journal of Sport Medicine, 13:33-40; 2003) la percentuale di atleti che dichiarano di assumere farmaci e prodotti salutistici è pari al 78,6% (2167 su 2758 atleti controllati).

Le percentuali delle dichiarazioni di assunzione di medicinali specifici sono inferiori per quanto attiene al consumo di FANS (15% vs 29%) e superiori per quanto riguarda i prodotti salutistici (70% vs 30%)

Infine, esaminando i risultati dei test antidoping effettuati dalla CVD risulta che su 1511 atleti 37 (pari al 2,4%) sono risultati positivi. Queste 37 positività riscontrate risultano correlate in 12 casi (32,4 %) ad un farmaco (vietato per doping) dichiarato dall'atleta e motivato per la terapia di uno stato di malattia; in 11 casi (29,7 %) risultano correlate all'assunzione di sostanze di abuso (cannabis e cocaina); in 5 casi (13,5 %) non appare alcuna correlazione tra i prodotti di cui si è denunciata l'assunzione e la positività riscontrata; in 9 casi (24,3 %) non appare alcuna dichiarazione di assunzione di farmaci e/o prodotti salutistici.

Osservando le positività correlate al farmaco dichiarato e motivato, emerge un quesito: nessun atleta ha presentato la dichiarazione TUE (Therapeutic Use Exemption) cioè l'esenzione per uso terapeutico di un farmaco vietato per doping, un solo atleta ha presentato una certificazione medica, la quale per motivi regolatori non può sostituire la TUE. Esiste quindi una disinformazione dei regolamenti sportivi secondo cui gli atleti con patologie mediche documentate e che necessitano l'uso di un medicamento vietato per doping o il ricorso ad un metodo proibito possono richiedere l'esenzione a fini terapeutici (TUE).

Si ricorda che la domanda di esenzione a fini terapeutici "Standard" (TUE), in attuazione a quanto disposto dalla WADA (World Antidoping Agency) deve essere presentata attraverso la Federazione sportiva nazionale di appartenenza, mediante compilazione della modulistica all'uopo predisposta.

In particolare la domanda deve essere presentata:

almeno 21 giorni prima della partecipazione ad un evento sportivo e quando esistano situazioni non compresi nell'ambito di pertinenza di una TUE abbreviata<sup>2</sup> (ATUE);

tempestivamente nel caso in cui è presente una condizione di emergenza non procrastinabile in funzione del quadro clinico presentato dall'atleta.

Sulla base di questa normativa, si possono porre diverse domande:

1. L'atleta dichiara l'assunzione del farmaco proibito per doping perché "preso in flagrante"?
2. L'atleta è affetto da una precisa patologia per cui è possibile una adeguata e corretta terapia prevista dalla WADA, ma non conosce la possibilità di una TUE ? (questo è particolarmente possibile per le categorie sportive minori)
3. L'atleta in questa condizione, vale a dire con certificazione inoppugnabile per data e per controlli diagnostici, quindi "costretto" ad assumere farmaci contenenti sostanze vietate per doping, può essere considerato "dedito al doping" perché non ha presentato la TUE ? In questi casi dovrebbero scattare sanzioni per frode e/o disinformazione e non per doping ?

<sup>2</sup>ATUE (esenzione a fini terapeutici "Abbreviata") - Le sostanze vietate o i metodi proibiti che possono essere autorizzati con "procedura abbreviata" sono esclusivamente i seguenti: beta-2 agonisti (formoterolo, salbutamolo, salmeterolo e terbutalina) per via inalatoria e glucocorticosteroidi per via non sistemica.

### La medicalizzazione degli atleti nel periodo 2003-2006

I valori registrati nel 2006 relativi al numero degli atleti dichiaranti assunzione di prodotti farmaceutici e/o salutistici sono molto vicini a quelli registrati negli anni precedenti. (Tab. 3.7)

Tab. 3.7 - Distribuzione degli atleti sottoposti a controllo antidoping e dichiaranti assunzione di prodotti farmaceutici e/o salutistici\*: valori assoluti e percentuali

Atleti dichiaranti:	2003		2004		2005		2006	
	n.	%	n.	%	n.	%	n.	%
assunzione	525	70,9	1019	65,5	1227	65,4	960	63,5
non assunzione	215	29,1	537	34,5	648	34,6	551	36,5
<b>Totale</b>	<b>740</b>	<b>100,0</b>	<b>1556</b>	<b>100,0</b>	<b>1875</b>	<b>100,0</b>	<b>1511</b>	<b>100,0</b>

\*vitamine, sali minerali, prodotti nutrizionali e/o fitoterapici (in associazione e non)

Fonte: Elaborazione ISS su dati CVD

L'esame dei prodotti assunti evidenzia però che nell'arco di tre anni la percentuale di assunzione di uno o due prodotti è aumentata di circa 10 punti percentuale, dal 61% al 71%; parallelamente è diminuita, pur rappresentando un terzo degli atleti, la percentuale di dichiaranti l'assunzione contemporanea di tre o più prodotti. (Tab. 3.8)

Tab. 3.8 - Distribuzione degli atleti secondo il numero di prodotti assunti: valori assoluti e percentuali

Numero di prodotti assunti	2003		2004		2005		2006	
	n.	%	n.	%	n.	%	n.	%
1 – 2	319	60,8	672	65,9	843	68,7	685	71,4
3 e più	206	39,2	347	34,1	384	31,3	275	28,6

Fonte: Elaborazione ISS su dati CVD

Anche in questo caso, analizzando la distribuzione per sesso si osserva, per tutti i periodi considerati, che le donne fanno maggiormente uso di farmaci, con una percentuale superiore al 70%. (Tab. 3.9). Questo maggior consumo è, in parte, correlabile all'uso di farmaci estrogenici (contraccettivi per via orale).

Tab. 3.9 - Distribuzione per sesso degli atleti sottoposti a controllo antidoping e dichiaranti assunzione di prodotti farmaceutici e/o salutistici\*: valori assoluti e percentuali

Anno	Atleti	Maschi		Femmine		Totale	
		n.	%	n.	%	n.	%
2003	sottoposti a controllo antidoping	488		252		740	
	dichiaranti assunzione di prodotti farmaceutici e/o salutistici	334	(68,4)	191	(75,8)	525	(70,9)
2004	sottoposti a controllo antidoping	1030		526		1556	
	dichiaranti assunzione di prodotti farmaceutici e/o salutistici	638	(61,9)	381	(72,4)	1019	(65,6)
2005	sottoposti a controllo antidoping	1239		636		1875	
	dichiaranti assunzione di prodotti farmaceutici e/o salutistici	756	(61,0)	471	(74,1)	1227	(65,4)
2006	sottoposti a controllo antidoping	1047		464		1511	
	dichiaranti assunzione di prodotti farmaceutici e/o salutistici	634	(60,6)	326	(70,3)	960	(63,5)

\*vitamine, sali minerali, prodotti nutrizionali e/o fitoterapici (in associazione e non)

Fonte: Elaborazione ISS su dati CVD

Per meglio valutare il consumo dei farmaci e dei prodotti salutistici durante l'attività sportiva sono state esaminate, per ciascun anno, le prime sei Federazioni con maggior numero di atleti sottoposti a verifica antidoping.

Le Federazioni, in cui si è verificato, negli anni 2003-2006, un maggior numero di dichiarazioni di uso di queste preparazioni (farmaci e/o prodotti salutistici), sono la FIGC-Calcio, la FIP-Pallacanestro, la FIPAV-Pallavolo e la FIN-Nuoto.

In dettaglio si osserva che nel calcio nel 2003 si aveva un consumo del 71,6%; nel 2004 il valore del 56,6%; nel 2005 e nel 2006 del 61,8% e del 66,8% rispettivamente. Per la pallacanestro si osserva per il periodo 2003 - 2005 una lieve non significativa variazione percentuale (dal 70,8% al 73,8%) e una flessione nel 2006 (63,3%). Nella pallavolo invece l'andamento risulta in diminuzione: si è passati dall'81% al 66,4%, mentre nel nuoto il consumo si è mantenuto pressoché costante.

Le Federazioni che, oltre a quelle sopraindicate, hanno fatto registrare, nei vari anni considerati, valori elevati di consumo di questi prodotti sono la FIDAL-Atletica leggera, la FIGH-Handball, la FISI-Sport Invernali, la FCI-Ciclismo ed la FIR-Rugby. (Tab. 3.10)



Tab. 3.10 - Federazioni con maggior numerosità di atleti dichiaranti assunzione di prodotti farmaceutici e salutistici\*: valori assoluti e percentuali

Federazione	2003		
	Atleti sottoposti a controllo antidoping	Atleti dichiaranti assunzione di prodotti farmaceutici e salutistici	
		n.	%
FIGC - Calcio	102	73	71,6
FIP - Pallacanestro	72	51	70,8
FIDAL - Atletica leggera	48	43	89,6
FIGH - Handball	48	31	64,6
FIPAV - Pallavolo	48	39	81,3
FIN - Nuoto	44	34	77,3
Federazione	2004		
	Atleti sottoposti a controllo antidoping	Atleti dichiaranti assunzione di prodotti farmaceutici e salutistici	
		n.	%
FIGC - Calcio	297	168	56,6
FIN - Nuoto	117	84	71,8
FIPAV - Pallavolo	108	85	78,7
FIDAL - Atletica leggera	108	80	74,1
FISI- Sport Invernali	108	70	64,8
FIP - Pallacanestro	88	65	73,9
Federazione	2005		
	Atleti sottoposti a controllo antidoping	Atleti dichiaranti assunzione di prodotti farmaceutici e salutistici	
		n.	%
FIGC - Calcio	364	225	61,8
FIPAV - Pallavolo	132	101	76,5
FIP - Pallacanestro	126	93	73,8
FIN - Nuoto	125	100	80,0
FIGH - Handball	116	72	62,1
FIDAL - Atletica leggera	108	82	75,9
Federazione	2006		
	Atleti sottoposti a controllo antidoping	Atleti dichiaranti assunzione di prodotti farmaceutici e salutistici	
		n.	%
FIGC - Calcio	208	139	66,8
FIP - Pallacanestro	128	81	63,3
FCI - Ciclismo	126	68	54,0
FIN - Nuoto	123	81	65,9
FIPAV - Pallavolo	119	79	66,4
FIR - Rugby	84	54	64,3

\*vitamine, sali minerali, prodotti nutrizionali e/o fitoterapici (in associazione e non)

Fonte: Elaborazione ISS su dati CVD

Valutazioni e considerazioni sui prodotti salutistici

I prodotti salutistici -rappresentati da prodotti in associazione (integratori alimentari) e non in associazione- sono costituiti da vitamine (comprese le sostanze ad attività antiossidante), da sali minerali, da prodotti nutrizionali e/o fitoterapici e figurano come il gruppo di sostanze più utilizzate dagli atleti (620 dichiarazioni pari al 30,1%). Relativamente alle dichiarazioni effettuate dagli atleti partecipanti alle Olimpiadi di Sidney del 2000 (Corrigan B. et al, *Clinical Journal of Sport Medicine*, 13:33-40; 2003) queste risultano pari al 70%.

Gli integratori alimentari, reperibili ormai anche sugli scaffali dei supermercati, si propongono come preparazioni capaci di fare ottenere più concentrazione ed energia. Anni fa, quando sono stati introdotti in commercio avevano lo scopo di compensare una carenza di vitamine e sali minerali, dovuta a malattie o a diete squilibrate. Circa 5 anni fa l'Unione Europea (Direttiva 46/2002/CE del 10 giugno 2002 recepita in Italia con D. L.vo 169/2004) ha definito gli integratori alimentari come prodotti capaci di interagire con le normali funzioni fisiologiche. Questo ha portato all'introduzione in commercio di una quantità smisurata di preparazioni, contenenti spesso sostanze di cui non si conosce con esattezza (estratti erboristici) la quantità precisa di principi attivi.

È doveroso segnalare che un editoriale del *Journal American Medical Association* del 2003 (*JAMA* 289,12: 1568-70; 2003) ha proposto che questi prodotti, una volta definite con precisione le caratteristiche per essere denominati integratori alimentari, debbano essere assoggettati ad una regolamentazione, se non identica, almeno vicino a quella prevista per immissione in commercio di prodotti farmaceutici.

In Italia, per mettere in vendita prodotti classificabili come integratori alimentari vige il silenzio-assenso. L'azienda produttrice comunica al Ministero della Salute di voler mettere in commercio un integratore alimentare e se entro un periodo di 90 giorni non perviene risposta, l'azienda è autorizzata a mettere in vendita il prodotto.

Negli USA è consentita la presenza negli integratori alimentari di ormoni e pro-ormoni, in quanto, secondo la loro legislazione sono sostanze già presenti nell'organismo umano. La proposta di vendita di questi prodotti, non permessi in Italia, viene effettuata attraverso Internet ed è quasi sempre accompagnata dalla frase: "la ditta non assume alcuna responsabilità nei confronti della legittimità di utilizzo del prodotto nel paese dell'acquirente". Inoltre esistono tra USA e Italia disposizioni diverse relativamente ai dosaggi consentiti di determinate sostanze: ad esempio, in Italia, per quanto attiene alla creatina, sono consentite per gli sportivi dosi massime giornaliere di 4-6 grammi/die; in Usa sono consentiti dosaggi di 10-20 grammi/die.

È rilevante e di grande interesse segnalare che molto recentemente (febbraio 2007), il *Journal American Medical Association* ha pubblicato un studio (*JAMA* 297,8: 842-857; 2007) in cui viene affermato che le sostanze "antiossidanti", di solito largamente presenti negli integratori alimentari, non migliorano lo stato di salute, ma al contrario aumentano la mortalità.

Per giungere a queste conclusioni sono stati esaminati 68 studi (385 pubblicazioni) riguardanti 230.000 soggetti consumatori di integratori alimentari contenenti sostanze antiossidanti come il beta-carotene, la vitamina A e la vitamina E.

Questi risultati devono far riflettere considerando che moltissimi atleti, oltre ovviamente a larghi strati della popolazione (lo studio stima in 80-160 milioni il numero di soggetti in USA e in Europa) consumano prodotti contenenti sostanze antiossidanti, anche a causa o in virtù di intense operazioni di marketing. Fino ad oggi era stato ipotizzato e largamente pubblicizzato che lo stress ossidativo, vale a dire la produzione di radicali liberi, fosse responsabile dello sviluppo di molti stati

patologici specialmente a carattere cronico. Lo studio del JAMA formula spiegazioni sull'effetto negativo di questi antiossidanti: afferma che eliminando i radicali liberi si va ad interferire con alcuni essenziali meccanismi di difesa dell'organismo umano, come l'apoptosi, la fagocitosi e alcuni processi di detossificazione. Queste conclusioni non possono ovviamente essere trasferite agli effetti antiossidanti dei costituenti la frutta e la verdura; in altre parole, come ripetutamente affermato, l'atleta dovrebbe ricorrere soltanto ad una alimentazione naturale e varia. Per altre sostanze ad attività antiossidante come la vitamina C e il selenio lo studio dichiara la necessità di ulteriori studi, in quanto i risultati ottenuti non possono considerarsi conclusivi.

Infine è degno di interesse che, secondo lo studio australiano di Corrigan et al, gli atleti dichiarano di assumere vitamine in quanto a loro giudizio: le vitamine aumentano la performance; gli sportivi hanno bisogno di vitamine in misura superiore ad un soggetto sedentario; se una vitamina è buona, 10 o più sono meglio; le vitamine sono necessarie per superare lo stress; le vitamine vengono maggiormente perdute dall'atleta per l'elevata sudorazione durante l'esercizio fisico.

#### Considerazioni sui Farmaci Anti-infiammatori Non Steroidei (FANS )

I Farmaci Anti-infiammatori Non Steroidei (FANS), sono rappresentati da una ampia varietà di principi attivi e dotati, oltre che di attività anti-infiammatorie, anche di attività analgesiche.

Questi prodotti sono risultati al secondo posto per numerosità di dichiarazione da parte degli atleti (599 dichiarazioni pari al 29,1%). Tale valore si discosta in misura apprezzabile con quanto riportato dallo studio australiano, relativamente agli atleti partecipanti alle Olimpiadi di Sidney del 2000: la percentuale di dichiarazione in quell'occasione è risultata pari al 15%.

I FANS vengono ampiamente utilizzati dagli atleti e dagli sportivi in genere, sia per il trattamento di affezioni infiammatorie (acute, sub-acute e croniche) dell'apparato muscolo-scheletrico, incluse le alterazioni dei tessuti molli, sia per il trattamento del dolore post-traumatico, sia infine per il trattamento di piccole patologie muscolo-scheletriche con minimi aspetti infiammatori, ma con una preponderante componente dolorosa capace di ostacolare l'attività muscolare. L'effetto antiinfiammatorio dei FANS risulta correlato all'inibizione della sintesi di prostaglandine, co-agenti dell'infiammazione, con conseguenti effetti collaterali/avversi interessanti principalmente il tratto gastrointestinale (reazioni avverse più comuni) e l'apparato urinario. Sono riportati studi di danni renali in atleti che assumevano FANS da lungo tempo. Altre reazioni avverse sono rappresentate da depressione midollare e reazioni di ipersensibilità.

Gli effetti gastrointestinali dei FANS possono essere divisi in due categorie: non gravi (dispepsia, diarrea o costipazione, nausea e vomito) e gravi (ulcerazione e/o perforazione gastrica). Le reazioni avverse non gravi si verificano nel 20-50 % dei soggetti, mentre le reazioni avverse gravi vengono stimate nel range del 2-5% (Shoor S, Curr Sports Med Rep. Apr;1(2): 107-15; 2002).

Spesso inoltre, come anche segnalato da Corrigan et al, questi prodotti vengono assunti in dosi troppo elevate o troppo basse e somministrati per vie potenzialmente dannose, come la via parenterale.

## Conclusioni

L'assunzione di medicinali, di medicine non convenzionali, di vitamine, di sali minerali, di prodotti nutrizionali e/o fitoterapici, specifici e non specifici per sportivi, è ormai una consuetudine pressoché generalizzata e consolidata tra i soggetti dediti allo sport competitivo in ambito professionistico, dilettantistico e anche amatoriale e quasi mai giustificata da valide motivazioni scientifiche.

Il vasto impiego di medicinali, particolarmente quelli utilizzati senza indicazione medica, in ambito sportivo, includendo quindi non solo gli atleti tesserati, ma anche gli sportivi in genere, appare essere diventato un problema sociale e, soprattutto, un problema di salute pubblica.

Particolare attenzione dovrebbe essere posta all'uso dei FANS: questi medicinali vengono spesso assunti per aiutare ad esplicare un'attività atletico-agonistica, anche in condizioni di salute non ottimali. Accanto a un risultato terapeutico positivo, esiste un concreto pericolo per la salute degli atleti per la possibile comparsa di reazioni avverse (conosciute e non conosciute) e/o di interazioni farmacologiche, per l'uso concomitante di più FANS e, in ultimo, per un possibile aggravamento della patologia, mascherata proprio dalla assunzione di farmaco.

Non privo di pericoli risulta altresì, proprio in base al lavoro di JAMA del 2007 prima citato, l'utilizzo a tutto raggio dei cosiddetti integratori alimentari, prodotti salutistici e quanto altro, con particolare riguardo ad alcune vitamine e/o a sostanze ad attività anti-ossidante, per le quali risulterebbe una correlazione tra uso e aumento della mortalità. Questo effetto è stato attribuito ad interferenze con alcuni essenziali meccanismi di difesa dell'organismo umano. Anche per questi preparazioni non possono, inoltre, essere escluse interazioni con farmaci assunti contemporaneamente.

In sintesi il trend consumistico osservato e riferito in questo report deve far riflettere sull'overuse di Farmaci Anti-infiammatori Non Steroidei e di preparati Vitaminici e di preparati correlati, in altre parole del fenomeno definito medicalizzazione dell'atleta.

In accordo con Corrigan et al sarebbe necessaria una maggiore e più precisa educazione degli atleti, degli allenatori, dei nutrizionisti e dei medici sugli alimenti, sugli integratori e sulle preparazioni farmaceutiche al fine di raggiungere una riduzione del fenomeno della medicalizzazione dell'atleta, educazione sempre invocata, ma mai in pratica sufficientemente attuata.

### 3.2 L'impiego della nimesulide in ambito sportivo

Gli Anti-Infiammatori Non Steroidei (FANS), classe di appartenenza della nimesulide, sono rappresentati da una grande varietà di farmaci, differenti per struttura chimica, dotati principalmente di attività anti-infiammatorie ed analgesiche.

Per le proprietà farmacodinamiche, i FANS e in particolare la nimesulide vengono ampiamente utilizzati dagli atleti e dagli sportivi in genere, sia per il trattamento di rilevanti affezioni infiammatorie (acute, sub-acute e croniche) dell'apparato muscolo-scheletrico, incluse le alterazioni dei tessuti molli, sia per il trattamento del dolore post-traumatico, sia infine per il trattamento di piccole patologie muscolo-scheletriche con minimi aspetti infiammatori, ma con una preponderante componente dolorosa capace di ostacolare l'attività muscolare. Altro campo di utilizzo della nimesulide è il trattamento dell'osteoartrite, determinata in un atleta, ed evidenziata al termine della sua attività agonistica, dagli eccessivi microtraumi indotti dal tipo e dall'entità dell'esercizio fisico (Gorsline RT et al 2005). Sotto questo aspetto gli atleti rappresentano un interessante sottoinsieme di popolazione a rischio per lo sviluppo di una sindrome osteoartritica.

In sintesi, la nimesulide esplica prevalentemente tre tipi di effetti: Effetto Antiinfiammatorio, Effetto Analgesico, Effetto Antipiretico.

Questi tre principali effetti derivano essenzialmente dall'inibizione di un enzima, la ciclossigenasi che agisce sull'acido arachidonico, un acido grasso a 20 atomi di carbonio legato ai fosfolipidi di membrana (fosfatidilcolina e fosfatidilinositolo) di numerosi tipi di cellule. La ciclossigenasi metabolizza l'acido arachidonico in prostanoidei (prostaglandine e tromboxani). Un altro enzima coinvolto è la lipossigenasi con formazione di leukotrieni.

Esistono, come è ampiamente noto, due tipi (isoforme) di ciclossigenasi: la ciclossigenasi di tipo1 (COX-1) e la cicloossigenasi di tipo2 (COX-2).

La COX-1 è un enzima costitutivo espresso nella maggior parte dei tessuti ed è di grande interesse per il mantenimento di importanti funzioni fisiologiche, critiche per la normale funzionalità gastrica, renale e dei processi emostatici. Alte concentrazioni di COX-1 sono presenti nelle piastrine, nelle cellule endoteliali, nelle cellule gastriche e nei tubuli renali.

La COX-2 non è rilevabile in condizioni fisiologiche, ma viene specificatamente attivata (enzima inducibile) nel luogo dell'infiammazione da citochine infiammatorie, come l'interleukina1, il Fattore di Necrosi Tumorale- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) e specifici liposaccaridi infiammatori. La COX-2 agendo sull'acido arachidonico determina la produzione dei mediatori prostanoidei dell'infiammazione.

È importante riferire però che in alcuni tessuti ed organi come il cervello, il rene e i vasi è stata dimostrata l'espressione costitutiva della COX-2.

Alla nimesulide, come indicato nella review di Rainsford KD (2006), si attribuisce un multifattoriale meccanismo di azione con capacità inibitoria maggiormente selettiva (da 5-50 volte) sulla COX-2 rispetto alla COX-1, collocandosi quindi per questa attività in posizione superiore rispetto ai FANS tradizionali ed in posizione inferiore rispetto agli antinfiammatori di ultima generazione (COXIB) dotati di elevata specificità sulla COX-2. Secondo la classificazione proposta da Frolich JC (1997) la nimesulide è compresa tra gli antinfiammatori del gruppo 3.

- GRUPPO 1 Inibitori selettivi della COX-1  
(Aspirina a basse dosi)
- GRUPPO 2 Inibitori non selettivi delle COX-1 e 2  
(Aspirina, Diclofenac, Ibuprofen, Indometacina, Acido Mefenamico, Naproxene, Paracetamolo, Piroxicam)
- GRUPPO 3 Inibitori selettivi della COX-2  
(Ketorolac, Meloxicam, Nabumetone, Nimesulide)
- GRUPPO 4 Inibitori altamente selettivi della COX-2  
(COXIB: Celicoxib, Parecoxib, Rofecoxib, Eterocoxib e Valdecoxib).

L'effetto antiinfiammatorio della nimesulide è legato principalmente alla capacità di inibire la COX-2 con diminuzione della produzione di prostaglandine, co-agenti dell'infiammazione. L'inibizione della COX-2 è progressiva, vale a dire aumenta in modo tempo-dipendente. Oltre alla inibizione della cicloossigenasi, la nimesulide contribuisce agli effetti antiinfiammatori attraverso una attività anti-radicali liberi (reattivi) dell'ossigeno, prodotti dai neutrofili e dai macrofagi. L'accumulo di cellule infiammatorie non viene ridotto.

Anche l'effetto analgesico appare legato alla diminuita sintesi di prostaglandine responsabili della sensibilizzazione delle terminazioni nervose nocicettive ai mediatori dell'infiammazione (Bradichinina e 5-HT).

L'effetto antipiretico è dovuto, almeno in parte, all'inibizione della produzione nell'ipotalamo di prostaglandine di tipo E, in risposta al pirogeno infiammatorio interleuchina-1. Queste prostaglandine sono responsabili dello stato febbrile, in quanto elevano il valore prefissato del meccanismo di controllo della temperatura corporea a livello dell'ipotalamo.

Sulla base della selettività di azione, che è opportuno ricordare e sottolineare è stimata in misura molto variabile, e conseguentemente imprecisa (5-50%), si deve ritenere che gli effetti indesiderati e quindi i rischi cui si espone un atleta nell'utilizzo di questo farmaco siano assimilabili, in alcuni distretti funzionali, ai FANS tradizionali e si può ipotizzare, mancano precisi studi al riguardo, che possano presentarsi effetti avversi ascritti ai COXIB, farmaci dotati di elevata specificità nei riguardi della COX-2.

#### Utilizzo della nimesulide negli atleti

Il consumo di farmaci antinfiammatori (medicalizzazione dell'atleta) è stato valutato in questi ultimi anni in base alle dichiarazioni degli atleti sottoposti a prelievi per controlli antidoping i quali sono tenuti a dichiarare l'assunzione di farmaci e/o integratori o di qualsiasi altro prodotto nei 15 giorni precedenti il prelievo.

In Italia nel 2004 il 65,5% di 1.556 atleti sottoposti a controllo antidoping ha dichiarato di assumere medicinali ed integratori alimentari. Il 29% di questi prodotti, come riferito nel Reporting System Doping-Antidoping 2003-2004 (ISS-CVD 2006) era rappresentato da farmaci antinfiammatori.

Nel 2005 il numero di atleti dichiaranti assunzione di medicinali ed integratori alimentari è risultata pari a 1.227 su 1.875, con una percentuale identica a quella dell'anno precedente (65,4%). La percentuale di atleti dichiaranti l'assunzione di uno o più FANS è risultata pari al 44,3%, di questi il 52,6 % assumeva nimesulide. Nel 2006 gli atleti che hanno dichiarato di aver assunto uno

o più FANS sono stati 467, pari al 48,6% di tutti gli atleti dichiaranti l'assunzione di medicinali e/o integratori alimentari, ed il 50,1% di essi assumeva nimesulide.

In uno studio analogo condotto su atleti partecipanti alle Olimpiadi del 2000 di Sidney (Corrigan B et al 2003) è stato accertato che su 2.758 atleti sottoposti a controllo antidoping, 2.167 atleti, pari al 78,6%, hanno dichiarato di assumere medicinali e sostanze correlate e 706 (pari al 25,6%) hanno dichiarato di avere assunto FANS.

I FANS (Corrigan B et al 2003) vengono spesso impiegati in modo inappropriato per dosaggi e/o per durata del trattamento:

- a) negli stiramenti muscolari, lacerazioni tendinee; affezioni infiammatorie dell'apparato muscolo-scheletrico quali tendinite, tenosinovite, borsite, epicondiliti;
- b) in particolari situazioni infiammatorie, quali quelle conseguenti a insulti ripetuti su una stessa determinata area anatomica (riferito in Corrigan B et al 2003);
- c) nell'osteoartrite, spesso presente in atleti al termine della vita agonistica per i microtraumi derivanti da un'attività fisica particolarmente "gravosa" per entità, tipo, ed intensità;
- d) nel trattamento del dolore post-traumatico;
- e) nelle piccole patologie muscolo-scheletriche, con minimi aspetti infiammatori, ma capaci di ostacolare la performance atletica per la presenza di una componente dolorosa.

Principali rischi legati all'utilizzo della nimesulide negli atleti

#### RISCHIO DI REAZIONI AVVERSE (ADR) SPECIFICHE DELLA NIMESULIDE

La nimesulide, al pari di altri FANS è ritenuta responsabile, per l'attività farmacodinamica sulla COX-1, di numerose reazioni avverse. Le principali coinvolgono il tratto gastrointestinale, il fegato, il rene, il sistema vasale-emocoagulativo.

Alcuni studi hanno dimostrato che il rapporto beneficio rischio della nimesulide è più favorevole, in rapporto all'incidenza di reazioni avverse gastrointestinali e renali, rispetto ai FANS tradizionali, mentre l'incidenza degli eventi avversi a livello epatico sono comparabili.

#### A) ADR a livello dell'apparato gastrointestinale (GI)

I disturbi gastrointestinali sono le reazioni avverse più comuni.

Le reazioni GI sono dovuti principalmente all'inibizione della COX-1, enzima che controlla la sintesi gastrica delle prostaglandine, che normalmente inibiscono la secrezione acida e svolgono un'azione protettiva sulla mucosa gastrica attraverso un aumento del flusso ematico mucosale ed un aumento della secrezione di fattori citoprotettivi.

Gli effetti gastrointestinali dei FANS possono essere divisi in due categorie: non gravi (dispepsia, diarrea, talvolta costipazione, nausea e vomito) e gravi (ulcerazione e/o perforazione gastrica, con comparsa di fenomeni emorragici). Le reazioni avverse non gravi si verificano nel 20-50 % dei soggetti (SHORR), mentre le reazioni avverse gravi vengono stimate nel range del 2-5% (Shoor S 2002).

Questi due tipi di reazioni, correlate tra loro, riflettono l'inibizione dose-dipendente della COX-1 al livello della mucosa gastrointestinale e l'inibizione dose-indipendente a livello delle piastrine, con conseguente possibile alterazione dei processi emostatici.

Essendo l'inibizione da parte della nimesulide della COX-1 inferiore a quella dei FANS tradizionali (anche se in misura ancora non precisata) si spiega il minor rischio di reazioni indesiderate gastriche di questo farmaco. A fini comparativi si ricorda ad un inibitore della COX-2 altamente selettivo.

tivo (COXIB) si attribuisce un rischio di complicanze gastrointestinali di circa il 50-60 % inferiore rispetto agli altri FANS.

#### B) ADR a livello del fegato

Diverse ricerche riferiscono di un rischio lievemente più elevato di epatotossicità della nimesulide rispetto agli altri FANS (Martindale 2005). Uno studio in Italia (Umbria) su 400.000 mila utilizzatori di nimesulide tra il 1997 ed il 2001 ha accertato che quelli trattati con nimesulide avevano 1,3 volte più possibilità di sviluppare epatotossicità rispetto agli altri FANS e 1,9 volte, se già in sofferenza per alterazioni epatiche (Traversa G et al 2003 riferito in Martindale).

Recentemente (2004), l'Emea (The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products), dopo ritiro dal mercato da parte della Finlandia e della Spagna per gravi danni tossici a livello epatico, ha segnalato (CPMP/1724/2004) un maggior rischio di epatotossicità rispetto agli altri FANS, pur dichiarando un profilo (complessivo) rischio/beneficio positivo.

#### C) ADR a livello del rene

Ai FANS somministrati per lunghi periodi di tempo viene ascritta la comparsa di danni renali compresi fenomeni di necrosi papillare. Questi effetti tossici sembrano legati al ruolo compensatorio delle prostaglandine nel mantenere la perfusione renale.

Conseguentemente, la somministrazione di FANS può causare una riduzione, dose dipendente, della formazione di prostaglandine e secondariamente del flusso renale con possibile evoluzione verso l'insufficienza. Non sono disponibili precisi dati sulla nimesulide, si deve ritenere che il rischio di ADR a livello renale sia analogo o, per il meccanismo di azione ascritto, inferiore a quello degli altri farmaci della stessa classe.

#### D) ADR a livello dell'apparato cardiovascolare

Non risulta che siano stati effettuati studi prospettici sulla possibilità da parte della nimesulide di indurre effetti cardiovascolari analoghi a quelli attribuiti agli inibitori altamente selettivi della COX-2 (COXIB).

Agli inibitori altamente selettivi della COX-2 sono stati ascritti (per alcuni di essi è stato disposto il ritiro dal mercato) gravi reazioni a livello vascolare e cardiaco di potenziale rilevanza clinica, seppure in percentuale abbastanza ridotta. In particolare agli inibitori altamente selettivi della COX-2 è stato imputato un aumento di rischi cardiovascolari (infarto miocardico, eventi trombotici) e di reazioni cutanee, inclusa la sindrome di Stevens Johnson, la necrolisi epidermica tossica e l'eritema multiforme.

Secondo quanto riferisce Patrono (2005) il Celecoxib non è molto diverso dalla nimesulide e dal Diclofenac in termini di attività COX-1 e COX-2 e non è possibile quindi escludere possibili danni a livello cardiovascolare.



## RISCHI DI REAZIONI AVVERSE NEGLI ATLETI

### A) Reazioni Avverse Specifiche

Studi specifici sul rischio per la salute degli atleti derivanti dall'impiego della nimesulide non risultano essere stati condotti, anche se l'impiego di questo farmaco, particolarmente per il fenomeno dell'automedicazione, è molto esteso.

La maggior parte degli studi interessanti gli atleti riguardano l'efficacia della nimesulide per specifiche lesioni traumatiche occorrenti in atleti/sportivi in confronto con il placebo o con altri farmaci antinfiammatori come il Naproxene, il Diflofenac l'Ibuprofen (Calligaris A 1993; Di Marco et al 1989; Dreiser R L et al 1993; Gorsline RT et al 2005; Gusso MI et al 1989; Jenoure P et al 1998; Lecomte J et al 1994; Shoor S 2002; Wober W et al 1998).

Gli studi, pochi condotti in doppio cieco randomizzato, pervengono alla conclusione di una superiorità (lieve) o di equivalenza di efficacia terapeutica e di una minore incidenza di effetti avversi a livello del tratto gastrointestinale da parte della nimesulide.

In uno studio, in doppio cieco, multicentrico, randomizzato (Lecomte J et al 1994), condotto su 205 soggetti si è confrontata l'efficacia e la tollerabilità della nimesulide e del Naproxene in soggetti affetti da borsite e tendinite. Lo studio non ha evidenziato alcuna differenza significativa sia per quanto riguarda l'efficacia sia per quanto riguarda l'incidenza degli effetti avversi gastrointestinali.

Nello studio (Calligaris A et al 1993) condotto in doppio cieco, randomizzato su un gruppo di 660 soggetti con lesioni traumatiche minori, interessanti anche i tessuti molli (contusioni, tendiniti, distorsioni, slogature) ed acquisite durante le attività sportive, è stata confrontata l'efficacia e la tollerabilità della Nimesulide e del Naproxene. Questo studio ha dimostrato che ambedue i farmaci sono egualmente efficaci nel trattamento delle lesioni traumatiche minori, con tollerabilità inferiore del Naproxene per quanto attiene l'apparato gastrointestinale.

Anche un altro studio randomizzato in doppio cieco multicentrico (Jenoure P et al 1998) condotto confrontando la nimesulide versus diclofenac somministrati per una settimana a 343 atleti con lesioni acute verificatesi in seguito ad attività sportive, ha evidenziato, valutando l'intensità del dolore e la mobilizzazione dell'articolazione un'efficacia comparabile ed una significativa riduzione degli ADR (per la nimesulide) a livello dell'apparato gastrointestinale

Infine Wober W et al nel 1998 hanno condotto e pubblicato uno studio (doppio cieco, randomizzato, parallelo) sugli effetti della Nimesulide e del Diclofenac somministrati per due settimane a 122 soggetti con borsite subdeltoidea e/o tendinite del bicipite. I risultati hanno evidenziato una sostanziale equivalenza terapeutica ed una maggiore globale tollerabilità della nimesulide.

Tutti gli studi in pratica non fanno che confermare il rischio di lesioni, legati ad inibizione della COX-1, a livello gastroenterico, esplicito dalla nimesulide senza però accertare un aumento od una riduzione dell'incidenza in rapporto all'attività fisica svolta.

Oltre agli effetti avversi legati all'inibizione della COX-1 (in pratica analoghi a quelli che si manifestano in soggetti non atleti) mancano precise conoscenze sugli effetti avversi legati all'attività sulla COX-2. Come precedentemente ricordato si attribuisce alla nimesulide una capacità inibitoria selettiva (da 5-50 volte) sulla COX-2 rispetto alla COX-1. Sarebbero quindi necessari specifici studi per escludere o meno la comparsa di effetti tossici gravi, analoghi a quelli addebitati agli inibitori altamente selettivi della COX-2.

Il Post-marketing Safety Data Base (2005) dell'Helsinn Healthcare SA (ditta proprietaria del brevetto della nimesulide) riferisce di un numero molto basso di eventi cardiaci e vascolari registrati

negli ultimi 20 anni in soggetti trattati con nimesulide.

Patrono (2005) afferma che “la sicurezza cardiovascolare dei FANS non è risultata diversa da quella dei COXIB”. Questa affermazione si basa anche sulla base della scoperta che la COX-2 delle cellule endoteliali rappresenta un fattore ateroprotettivo e che una frazione significativa della biosintesi della prostaciclina o PGI<sub>2</sub> (fattore di tromboresistenza) derivi dall’attività della COX-2.

### B) Reazioni Averse Possibili

I principali possibili rischi di comparsa di reazioni avverse negli atleti e negli sportivi in genere con l’uso della nimesulide sono legati a:

- Concomitante impiego di altri FANS.
- Uso inappropriato sia per dosaggi che per durata del trattamento.
- Interazioni con altri farmaci: in particolare con farmaci anti-asmatici (possibilità di reazioni di ipersensibilità, aumento del broncospasmo, angioedema ed orticaria) e con antibiotici (possibilità di mascherare un aumento di temperatura per stato febbrile) (Corrigan B, Kazlauskas R 2003).
- Uso in atleti praticanti sport di resistenza; questi soggetti presentano spesso problemi rilevanti a livello del distretto gastrointestinale. Studi epidemiologici condotti su atleti di sport di resistenza (maratoneti, fondisti) hanno dimostrato che il 50% - 80% di questi atleti manifesta disturbi del tratto gastro-intestinale caratterizzati principalmente da bruciore di stomaco, diarrea, perdite ematiche attraverso le feci, con conseguente anemia ferropriva.
- Inizio di un trattamento in presenza di grave situazione di disidratazione.
- Variabilità interindividuale della relazione farmacocinetica/farmacodinamica per l’inibizione della COX-1 e della COX-2.
- Assunzione nel corso di attività atletico-agonistica.

Proprio specificatamente per quest’ultimo punto, è da ritenere che rischi di danni da nimesulide in atleti, potrebbero derivare anche da reazioni avverse non conosciute in quanto verificabili (anche dopo parecchio tempo dall’assunzione) in organismi che si trovano al limite delle proprie condizioni fisiologiche (frequenza cardiaca, respiratoria, metabolismo endogeno e quanto altro) nell’ambito dell’attività sportiva agonistica svolta.

La nimesulide possiede un ampio spettro di attività farmacodinamica i cui effetti in presenza di condizioni fisiologiche esasperate, quali quelle di un atleta, non sono mai stati studiati.

Le principali attività farmacodinamiche della nimesulide sono rappresentate da:

- Inibizione della sintesi delle prostaglandine, di preferenza a livello della COX-2.
- Riduzione generazione di anioni superossido dai leucociti polimorfonucleati.
- Inibizione della produzione/ rilascio e/o dell’attività di:
  - enzimi quali l’elastasi e la collagenasi;
  - Bradichinina/citochine;
  - Platelet Activating Factor (PAF);
  - Istamina;
  - ProteinaChinasi C (inibizione della fosfodiesterasi di tipo IV ).
- Attivazione dei recettori dei glucocorticoidi con conseguente aumento dell’attività dei glucorticoidi endogeni.

- Riduzione della degradazione della matrice cartilaginea attraverso inibizione della sintesi di metallo-proteasi.
- Inibizione della sintesi di interleuchine.
- Riduzione della sensibilità di recettori agli androgeni (Pan Y et al 2003), con possibile ipotetica interferenza sulla risposta anabolizzante del testosterone a livello muscolare.

Proprio l'ampio spettro di azione della nimesulide suggerisce l'opportunità, o meglio la necessità, che siano ampliate le conoscenze farmaco-tossicologiche (attraverso la conduzione di studi sperimentali controllati su animali sottoposti a situazioni di intensa attività fisica) e che sia attuato un rilevamento epidemiologico prospettico (attraverso studi specificatamente disegnati) su soggetti, quali gli atleti, spesso trattati con dosaggi e con schemi posologici incongrui ed, è opportuno ripetere, in condizioni fisiologiche esasperate.

In ultimo si ritiene opportuno indicare alcune ipotesi sulla genesi della SLA (Sclerosi Laterale Amiotrofica) o malattia di Lou Gehrig, patologia neurodegenerativa rara, ma devastante, di eziologia ancora sconosciuta. L'insorgenza della SLA è risultata molto elevata e precoce, rispetto alla normale popolazione, nei giocatori professionisti di calcio; indagini condotte sul tipo di alimentazione, sull'esposizione a pesticidi presenti in un campo di calcio, sul consumo di integratori alimentari e su farmaci hanno portato a ipotizzare, tra l'altro, una partecipazione o una co-partecipazione dei farmaci anti-infiammatori (Belli S. et al 2005, Vanacore N. et al 2006). Tra questi, particolare attenzione ha ricevuto la nimesulide in quanto è il FANS più usato dai calciatori professionisti in Italia.

Bisogna ricordare che la COX-2 è presente in forma costitutiva nel cervello e quindi patologie come la SLA che colpiscono alcuni atleti al termine della loro attività agonistica, potrebbero in via di ipotesi (sono in corso studi al riguardo) essere, almeno in parte, causate da una assunzione prolungata di nimesulide in presenza di una situazione, concomitante, caratterizzata da ripetuti micro-traumi o traumi a livello cranico. Come ipotizzato da Belli S. (2005) e Vanacore N. (2006), l'effetto tossico della nimesulide potrebbe essere dovuto anche ad una influenza sul metabolismo glutammatergico a livello dell'attività degli astrociti.

L'effetto analgesico della nimesulide può in determinate situazioni mascherare un aggravamento di una patologia muscolo-scheletrica con ridotta partecipazione infiammatoria, con conseguenze negative sul rendimento e sul recupero atletico di un soggetto dedicato all'attività agonistica.

Alcuni autori (Rahman SZ, Khan RA 2003) ritengono inoltre che l'inibizione della sintesi delle prostaglandine (COX-2) indotta dalla nimesulide possa condizionare negativamente l'omeostasi cardiovascolare in soggetti predisposti allo sviluppo di insufficienza cardiaca congestizia e ritengono di notevole interesse la programmazione di studi per quantificare il rischio.

### Conclusioni

Il vasto impiego di medicinali, particolarmente quelli utilizzati senza indicazione medica in ambito sportivo, includendo quindi non solo gli atleti tesserati, ma anche gli sportivi in genere, sembra essere diventato un problema sociale e, soprattutto, un problema di salute pubblica. Questo fenomeno viene comunemente definito medicalizzazione dell'atleta.

La nimesulide come farmaco antinfiammatorio è commercializzata in più di 50 paesi; non è disponibile in Germania, Inghilterra, USA, UK, Canada e Giappone. Recentemente è stata sospesa la vendita in Finlandia per eventi mortali legati a gravissima insufficienza epatica.

L'Emea (The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products) ha recentemente indica-

to (CPMP/1724/2004) l'opportunità di utilizzare come massimo dosaggio giornaliero la dose di 100 mg due volte al giorno e per periodi di tempo brevi.

Da ricerche condotte in diversi paesi emerge in forma chiara che esiste un ampio uso di FANS, in particolare della nimesulide in Italia, da parte degli atleti. Mancano dati specifici sui dosaggi impiegati, sulla durata del trattamento (si ricorda che è prescritto un impiego a breve termine) e sull'appropriatezza d'impiego.

L'uso corretto, per dose e per durata, da parte dell'atleta della nimesulide conduce quasi sempre ad un rapido ritorno ai consueti livelli atletici di performance.

La durata del trattamento può talvolta risultare prolungata, ma giustificata, per situazioni traumatiche-infiammatorie, conseguenti a insulti ripetuti su una stessa determinata area anatomica, questo però comporta un aumento del rischio di comparsa di ADR.

In breve per una attenta valutazione sull'uso della nimesulide, occorre anche considerare che in un atleta la maggior parte delle patologie muscolo-scheletriche è rappresentata da traumi alle articolazioni, che si risolvono spontaneamente (Calligaris A et al 1993), ma molto spesso sono causa di considerevole disagio e marcata limitazione nei movimenti, con conseguente non partecipazione ad attività sportive-agonistiche. In queste situazioni l'atleta ricorre immediatamente ad una automedicazione o si rivolge al medico, ovvero il medico interviene prontamente prescrivendo FANS e particolarmente in Italia la nimesulide. Spesso, come emerge dalle varie indagini condotte nel nostro paese la nimesulide viene assunta in associazione con un altro farmaco antiinfiammatorio e questo determina un aumento del rischio di comparsa di ADR.

Inoltre per un rapido recupero atletico e per evitare una riduzione dell'attività agonistica viene sfruttato (per patologie muscolo-scheletriche a ridotta partecipazione infiammatoria) l'effetto analgesico della nimesulide. In queste situazioni si possono determinare situazioni capaci di mascherare un aggravamento della patologia.

Comunque è da valutare la possibilità che rischi di reazioni avverse da nimesulide in un atleta possano derivare anche da reazioni indesiderate non studiate e quindi non conosciute (con comparsa anche dopo lungo tempo dall'assunzione), ma probabili, in organismi che si trovano (o che si sono trovati) nel corso dell'attività atletica al limite della proprie condizioni fisiologiche (frequenza cardiaca, respiratoria, metabolismo endogeno, disidratazione e quanto altro).

In sintesi come già ampiamente indicato in precedenti rapporti e nello studio di Corrigan B, Kazlauskas R (2003), l'assunzione, come la nimesulide, di medicinali per aiutare ad esplicare una attività atletico-agonistica, anche in condizioni di salute non ottimali, deve attirare l'attenzione in quanto può rappresentare sia un efficace trattamento terapeutico, sia un concreto pericolo per la salute (nel caso specifico degli atleti o più in generale di tutti i soggetti esplicitanti anche a livello amatoriale attività sportiva) per la possibile comparsa di reazioni avverse, sia già conosciute che ancora ignote, e per un possibile aggravamento della patologia, mascherata da una non corretta assunzione di farmaco.

## Bibliografia

- Belli S, Vanacore N (2005). Proportionate Mortality of Italian Soccer Players: Is Amyotrophic Lateral Sclerosis an Occupational Disease?. *Neuro-Epidemiology*, 20:237-242.
- Bianchi M, Brogginini M (2002). Anti-hyperalgesic Effects of Nimesulide: Studies in Rats and Humans. *IJCP Supplement* 128: 11-19.
- Calligaris A, Scaricabarozzi I, Vecchiet L (1993). A Multicentre Double-blind Investigation Comparing Nimesulide and Naproxen in the Treatment of Minor Sport Injuries. *Drugs*, 46: 187-190.
- Choi SC, Choi SJ, Kim JA, Kim TH, Nah YH, Yazaki E, Evans DF (2001). The Role of Gastrointestinal Endoscopy in long-distance Runners with Gastrointestinal Symptoms. *Eur J Gastr Hepat*, 13:1089-1094.
- Conforti A, Leone R, Moretti U, Mozzo F, Velo G (2001). Adverse Drug Reactions Related to the Use of NSAIDs with a Focus on Nimesulide. *Drug Saf*, 24(14): 1081-1090.
- Corrigan B, Kazlauskas R (2003). Medication Use in Athletes Selected for Doping Control at the Sydney Olympics 2000. *Clin J Sport Med*, 13:33-40.
- Costa RJB, Rehfeltd LCL, Gonclaves da Silva SA (1995). O Traumatismo Osteoarticular. Estudo Terapeutico, Cego Simples, Randomico, Comparativo entre Nimesulide e Diclofenaco potassico. *Rev Bras Med*, 52: 366-373.
- Cullen L, Kelly L, Connor SO, Fitzgerald DJ (1998). Selective Cyclooxygenase-2 Inhibition by Nimesulide in Man. *J Pharm Exp Ther*, 287(2): 578-582.
- Dang CV (2001). Runner's Anemia. *Jama*, 286(6): 714-716.
- Di Marco C, Fesi P, Letizia GA (1989). Studio controllato sull'attività terapeutica e sulla tollerabilità della nimesulide nel trattamento della patologia algoflogistica post-traumatica. *Minerva Ortopedica*, 40: 111-116.
- Dreiser R L, Riebenfeld D (1993). A Double-blind Study of the Efficacy of Nimesulide in the Treatment of Ankle Sprain in Comparison with Placebo. *Drugs*, 46 (Suppl.1):183-186.
- European Medicines Evaluation Agency, Committee for Proprietary Medicinal Products. Nimesulide containing medicinal products. CPMP/1724/04. Available from <http://www.emea.eu.int/pdfs/human/referral/nimesulide/172404en.pdf>
- Famaey JP (1997). In vitro and in vivo Pharmacological Evidence of Selective Cyclooxygenase-2 Inhibition by Nimesulide: An Overview. *Inflamm Res*, 46:437-446.
- Frolich JC (1997). A Classification of NSAIDs According to the Relative Inhibition of Cyclooxygenase Isoenzymes. *Trends Pharmacol Sci*, 18: 30-4.
- Gabriel SE, Jaakkimainen L, Bombardier C (1991). Risk for Serious Gastrointestinal Complications Related to Use of Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs. *Ann Intern Med*, 115: 787-796.
- Gorsline RT, Kaeding CC (2005). The Use of NSAIDs and Nutritional Supplements in Athletes with Osteoarthritis: Prevalence, Benefits, and Consequences. *Clin Sports Med*, 24: 71-82.

- Gusso MI, Innocenti M (1989). Nimesulide nel trattamento della patologia algoflogistica post-traumatica. *Ortopedia e Traumatologia Oggi*, 9: 162-168.
- Hernandez-Diaz S, Garcia-Rodriguez LA (2001). Epidemiologic Assessment of the Safety of Conventional Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs. *Am J Med*, 110(3A): 20S-27S.
- ISS, CVD (2006). Reporting System Doping-Antidoping 2003-2004, 2005 Available from <http://progetti.iss.it/ofad/dopi/cont.php?id=188&lang=1&tipo=11>;  
<http://progetti.iss.it/ofad/dopi/cont.php?id=196&lang=1&tipo=11>
- Jenoure P, Gorschewsky O, Ryf C, Steigbügel Werzel C, Frey W, Voisin D (1998). Randomised, Double-blind, Multicentre Study of Nimesulide vs Diclofenac in Adults with Other Sport Injuries. *J Clin Res*, 1: 343-356.
- Laporte JR, Ibàñez L, Vidal X, Lourdes V, Leone R (2004). Upper Gastrointestinal Bleeding Associated with the Use of NSAIDs. *Drug Saf*, 27(6): 411-20.
- Lecomte J, Buyse H, Taymans J, Monti T (1994). Treatment of Tendinitis and Bursitis: a Comparison of Nimesulide and Naproxen sodium in Double-blind Parallel Trial. *Eur J Rheumatol Inflamm*, 14: 29-32.
- Lederman R, Rubenstein J (1982). Estudio Controlado con Nimesulide a Ibuprofen no Tratamiento de Procesos Inflammatorios Extraarticulares. *A Folio Medica*, 84 (Suppl 1): 301-306.
- Martindale: The Complete Drug Reference (2005). Nimesulide. Pharmaceutical Press 34th ed 67.1
- McCormick PA, Kennedy F, Curry M, Traynor O (1999). COX 2 Inhibitor and Fulminant Hepatic Failure. *Lancet*, Jan 2;353(9146): 40-1.
- Pan Y, Zhang JS, Gazi MH, Young CY (2003). The Cyclooxygenase 2-Specific Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs Celecoxib and Nimesulide Inhibit Androgen Receptor Activity via Induction of C-Jun In Prostate Cancer Cells. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, Aug;12(8): 769-74.
- Panara et al. (1998). Effects of Nimesulide on Constitutive and Inducible Prostanoid Biosynthesis in Human Beings. *Clin Pharm Ther*, 63: 672-81.
- Patrono C (2005). Riflessioni sulla vicenda dei Coxib. *Quaderni della SIF*, vol.1, 5-7.
- Pincus T, Griffin M (1991). Gastrointestinal Disease Associated with Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs: New Insights From Observational Studies and Functional Status Questionnaires. *Am J Med*, 91(3): 209-12.
- Rainsford KD and Members of the Consensus Report Group on Nimesulide (2006). Nimesulide – a Multifactorial Approach to Inflammation and Pain: Scientific and Clinical Consensus. *Curr Med Res Opin*, 22(6): 1161-70.
- Rahman SZ, Khan RA (2003). Is Nimesulide Safe in a Cardiovascular-compromised Patient? *Newsletter of Society of Pharmacovigilance, India*, 1: 6-7.
- Shah AA, Murray FE, Fitzgerald DJ (1999). The in vivo Assessment of Nimesulide cyclooxygenase-2 Selectivity. *Rheumatology*, 38 suppl (1): 19-23.

- Shah AA, Thjodleifsson B, Murray FE, Kay E, Barry M, Sigthorsson G, Gudjonsson H, Oddsson E, Fitzgerald DJ, Bjarnason I (2001). Selective Inhibition of COX-2 in Humans is Associated with less Gastrointestinal Injury: a Comparison of Nimesulide and Naproxen, *Br Med J*, 48: 339-346.
- Shoor S (2002). Athletes, Nonsteroidal anti-Inflammatory Drugs, Coxibs, and the Gastrointestinal Tract, *Curr Sports Med Rep*. Apr;1(2): 107-15.
- Traversa G, Bianchi C, Da Cas R, Abraha I, Menniti-Ippolito F, Venegoni M. (2003). Cohort Study of Hepatotoxicity associated with Nimesulide and other Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs. *Br Med J*, 327: 18-22.
- Vanacore N, Binazzi A, Bottazzi M, Belli S (2006). Amyotrophic Lateral Sclerosis in an Italian Professional Soccer player. *Parkinsonism Relat Disord*, 12: 327-329.
- Wober W, Ralfs VW, Buchl N, Grassle A, Macciocchi A (1998). Comparative Efficacy and Safety of the Non-Steroidal Anti-inflammatory Drugs Nimesulide and Diclofenac in Patients with acute Subdeltoid Bursitis and Bicipital Tendinitis. *Int J Clin Pract*, 52: 169-175.
- Zarraga Corrales J, López Torres D, Cruz Cruz M (1992). Estudio Comparativo de Nimesulide vs Diclofenac en el Tratamiento del Traumatismo agudo de Partes Blandas. *Invest Med Int*, 19: 133-141.