

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA

Dipartimento di Scienze Biomediche

Corso di Laurea Triennale in Scienze Motorie

Tesi di Laurea

DOPING, EFEDRINA E SPORT

Relatore: Prof. Stefano Comai

Laureando: Luca Sartore

N° di matricola: 1237625

Anno Accademico 2021/2022

INDICE

INTRODUZIONE.....	pag.2
CAPITOLO 1 – IL DOPING.....	pag.4
1.1 Doping, definizione e cenni storici	
1.2 WADA (World Anti – Doping Agency)	
CAPITOLO 2 – EFEDRINA.....	pag.12
2.1 Origine e farmacologia	
2.2 Effetti avversi e tossicità	
CAPITOLO 3 – UTILIZZI TERAPEUTICI.....	pag.19
3.1 Efedrina e impieghi terapeutici	
3.2 Correlazione efedrina e dimagrimento	
CAPITOLO 4 – EFEDRINA NELLO SPORT.....	pag.31
4.1 Efedrina e sport di endurance	
4.2 Efedrina e sport di forza	
CONCLUSIONI.....	pag.41
BIBLIOGRAFIA.....	pag.43

INTRODUZIONE

In questo elaborato di tesi finale andrò a trattare l'argomento del doping che attanaglia il mondo dello sport da molto tempo e prosegue senza sosta. Ho voluto parlare di ciò perché essendo uno sportivo mi interessa e colpisce molto questo tema, che, come detto è ancora molto diffuso. In particolare, si andranno ad osservare e valutare le generalità e gli effetti di una sostanza stimolante: l'efedrina.

Nel capitolo 1 descriverò il fenomeno del doping e la WADA (World Anti-Doping Agency).

Nel capitolo 2 verrà analizzata la farmacologia dell'efedrina e i suoi effetti sull'organismo, esponendo alcuni casi di utilizzo di tale sostanza nel mondo dello sport.

Il capitolo 3 tratterà degli impieghi e degli utilizzi terapeutici per i quali può essere somministrata l'efedrina, soffermandoci sulla correlazione che ha con il dimagrimento.

L'ultimo capitolo, il 4, andrà ad analizzare e riassumere i risultati di alcuni studi scientifici nei quali si è valutata l'attività dell'efedrina sulla performance sportiva, ponendo particolare attenzione sugli effetti dell'utilizzo dell'efedrina in sport di endurance e in sport di forza.

Concluderò il mio lavoro di tesi andando a discutere in modo critico la letteratura riportata nei capitoli precedenti e dando un giudizio personale sull'utilizzo dell'efedrina, prendendo in considerazione sia gli aspetti positivi che negativi che ne derivano.

CAPITOLO 1

Il Doping

1.1 - Doping, definizione e cenni storici

Il doping in Italia è disciplinato dalla legge n° 376/2000, titolata “Disciplina della tutela sanitaria delle attività sportive e della lotta contro il Doping”. Con questa legge il nostro paese si è dotato di uno strumento molto utile e che se sfruttato al meglio permette di combattere ogni forma di questo fenomeno.

La legge (art. 1, co. 2) definisce il doping in modo generale: “costituiscono doping la somministrazione o l’assunzione di farmaci o di sostanze farmacologicamente attive e l’adozione o la sottoposizione a pratiche mediche non giustificate da condizioni patologiche e idonee a modificare le condizioni psicofisiche o biologiche dell’organismo al fine di alterare le prestazioni degli atleti”.

Dal punto di vista giuridico, l’articolo 9 stabilisce che vengano puniti con reclusione da 3 mesi a 3 anni chiunque procuri ad altri, somministri, assuma o favorisca l’utilizzo di farmaci o di sostanze biologicamente o farmacologicamente attive, non giustificate da condizioni patologiche e siano idonee a modificare le condizioni psicofisiche e biologiche dell’organismo. La pena può aumentare se dal fatto deriva un danno per la salute, se viene commesso nei confronti di un minore o se viene commesso da un membro del CONI (Comitato Olimpico Nazionale Italiano).

L’assunzione di qualsiasi farmaco che rientra nella lista delle sostanze dopanti risulta essere sia una violazione dei valori morali e culturali presenti in tutte le attività sportive agonistiche e non, perché favoriscono il soggetto che ne fa uso rispetto agli altri partecipanti presenti nella gara o nella competizione. Il doping viene quindi identificato come il principale responsabile della perdita dello spirito agonistico negli sport. Tuttavia, la legge presenta delle eccezioni come riportato nell’articolo 1, infatti permette ad atleti con patologie o particolari condizioni mediche, di poter assumere determinate sostanze o di sottoporsi a particolari metodi di somministrazione non consoni, che potrebbero essere appunto considerati dopanti perché in grado di alterare le capacità psicofisiche dell’atleta, solo se in possesso di una certificazione medica, atta a giustificare la necessità di

tale sostanza per poter gareggiare in uno stato di salute ottimale, alla pari degli altri atleti. Se da un lato si pensa sia che il doping solo una cosa positiva, che porti benefici e che aiuti a trionfare o vincere una gara, non è così. Infatti, le sostanze dopanti sono altamente pericolose per la salute dell'uomo, in quanto possiedono effetti collaterali gravi che possono portare anche alla morte in determinati individui e condizioni ambientali.

L'origine del termine "Doping" è controversa, infatti secondo alcuni proviene dal fiammingo "doop" che significa mistura, miscela, usato per indicare una bevanda alcolica usata come stimolante nelle cerimonie religiose. Secondo altri autori la sua origine risale al termine olandese "doops" che nello slang americano indica una bevanda usata dai pionieri olandesi per drogare le loro vittime causando sedazione e allucinazioni. Il termine doping appare per la prima volta in un dizionario nel 1899 in riferimento a una mistura di oppio e narcotici usata per i cavalli. Dal 1890 il suo significato si è allargato, andando ad indicare qualsiasi sostanza narcotico – stupefacente e solo dal XX secolo viene riferito a preparazioni farmaceutiche destinate ai cavalli da corsa, avvicinandosi così ad un significato molto più simile a quello d'oggi. Nel linguaggio sportivo è utilizzato per indicare l'uso o la somministrazione illegale di droghe o psicofarmaci ad atleti o animali durante l'allenamento o subito prima della gara, per esaltarne le prestazioni agonistiche.

(Doping, vocabolario Treccani <https://www.treccani.it/vocabolario/doping/>)

L'assunzione di sostanze farmacologicamente attive con lo scopo di aumentare le prestazioni muscolari è una pratica molto utilizzata già nell'antichità, è noto infatti come alcuni guerrieri prima di scendere in battaglia facessero uso di funghi allucinogeni. Con l'inizio delle Olimpiadi (776 a.C. – 393 d.C.), ha inizio il fenomeno del doping in ambito sportivo, ovvero mirato ad aumentare le prestazioni atletiche degli atleti partecipanti. A seguito della caduta dell'Impero Romano non si assisterà più alle Olimpiadi, fino alla loro reintroduzione nel 1896, e con esse anche la pratica del doping.

Le sostanze più usate a quel tempo erano stricnina, caffeina e cocaina come stimolanti negli sport di endurance. Dopo gli anni 30, con la purificazione

dell'efedrina e la produzione di amfetamine il doping inizia la sua diffusione in tutto il mondo e in ogni sport, senza fare eccezioni.

1.2 – WADA

L'acronimo WADA indica la World Anti – Doping Agency. Si tratta di un'agenzia internazionale antidoping, fondata il 10 novembre 1999 a Losanna, Svizzera, per promuovere e coordinare la lotta al doping nello sport a livello internazionale, nata a seguito degli eventi che hanno fatto clamore e scosso il mondo del ciclismo nel 1998, e non solo. Si tratta dello scandalo Festina, che prende il nome dalla formazione ciclistica, una delle più vincenti negli anni '90, che fu allontanata a ridosso dall'inizio dell'edizione del Tour de France del 1998 dopo aver confessato la sottoposizione e l'assunzione di sostanze dopanti.

A seguito di questo evento, il CIO (Comitato Olimpico Internazionale) ha stabilito, durante la prima conferenza internazionale sul doping (febbraio 1999), la creazione della WADA, tutt'ora presente e fondamentale per la lotta contro il doping, composta e finanziata dai governi di tutto il mondo e dal movimento sportivo internazionale. Questa organizzazione ha il compito di promuovere la pratica sportiva agonistica priva dell'uso di tutti quei trattamenti farmacologici ai quali gli atleti si sottopongono al solo fine di aumentare le prestazioni sportive. Ogni anno, si impegna ad emettere una lista di sostanze incompatibili con l'attività sportiva e perciò vietate. (*World Anti-Doping Agency, WADA - <https://www.wada-ama.org/en>*)

Queste sostanze sono suddivise in tre categorie:

- Farmaci e metodi proibiti sempre
- Farmaci proibiti in competizione
- Farmaci proibiti in determinati sport

Nella prima, ovvero in “farmaci e metodi proibiti sempre”, troviamo quelle sostanze che non possono essere mai utilizzate, quali:

- Ormoni anabolizzanti
- Agonisti B-adrenergici (Beta-2 agonisti)
- Fattori di crescita (ormone GH)

- Farmaci diuretici

Tra i metodi proibiti troviamo: manipolazione di campioni di sangue, manipolazione chimica e fisica e doping genetico.

I farmaci proibiti solo ed esclusivamente in competizione invece comprendono:

- Farmaci stimolanti
- Narcotici
- Cannabinoidi
- Glucocorticoidi

Per finire, troviamo i farmaci proibiti solo in alcuni sport come ad esempio tiro con l'arco, automobilismo, tuffi, scii o snowboard e questi sono:

- Alcool
- B – bloccanti

Oltre a pubblicare annualmente questa lista di sostanze, la WADA ha il compito di raccogliere e riassumere i dati ricevuti dalle Organizzazioni Antidoping (ADO) e dai laboratori accreditati e di pubblicare dei rapporti statistici. Questi rapporti annuali servono per fornire un riepilogo di tutti i campioni di controllo antidoping analizzati e registrati dai laboratori durante un determinato anno, tra i quali campioni prelevati in gara e fuori gara, sia di urina che di sangue.

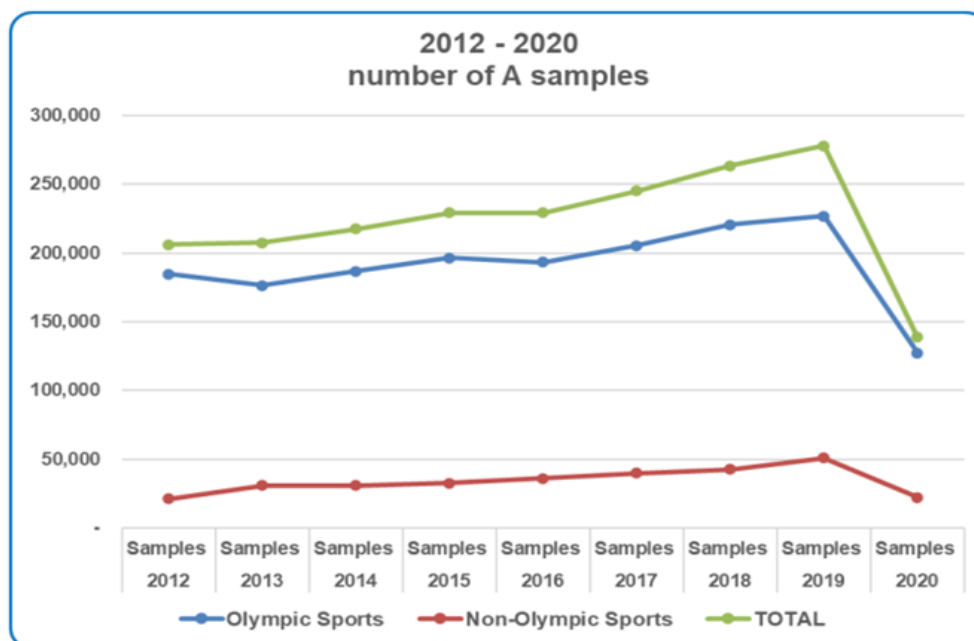


Figura 1: grafico che mostra il numero di campioni analizzati per sport Olimpici e non Olimpici dal 2012 al 2020 (Fonte: WADA)

Osservando il grafico, notiamo come ci sia stato un decremento del 46,1% di campioni totali analizzati dal 2019 al 2020. Inoltre, sempre dall'anno 2019 all'anno 2020, si è osservato un decremento dei test con risultato positivo.

Oltre alla completa trasparenza che promuovono, questi rapporti sono estremamente utili alle organizzazioni, consentendo loro di monitorare ed osservare le tendenze nei programmi di controllo antidoping per sport, organizzazione, sostanza e laboratorio, quindi di adattare di conseguenza le proprie strategie antidoping.

La WADA pubblica anche un rapporto sulle violazioni delle regole antidoping (ADRV), il quale fornisce annualmente informazioni sui casi di doping, suddivisi per sport, nazionalità e autorità di controllo. (*Anti-Doping Rule Violations (ADRVs) Report, WADA - <https://www.wada-ama.org/en/resources/anti-doping-stats/anti-doping-rule-violations-adrvs-report>*)

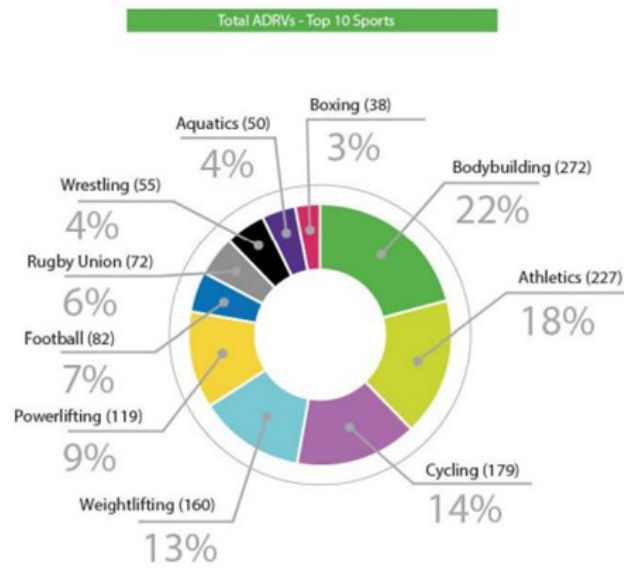


Figura 2: grafico che indica le principali violazioni delle regole antidoping nei top 10 sports (Fonte: WADA)

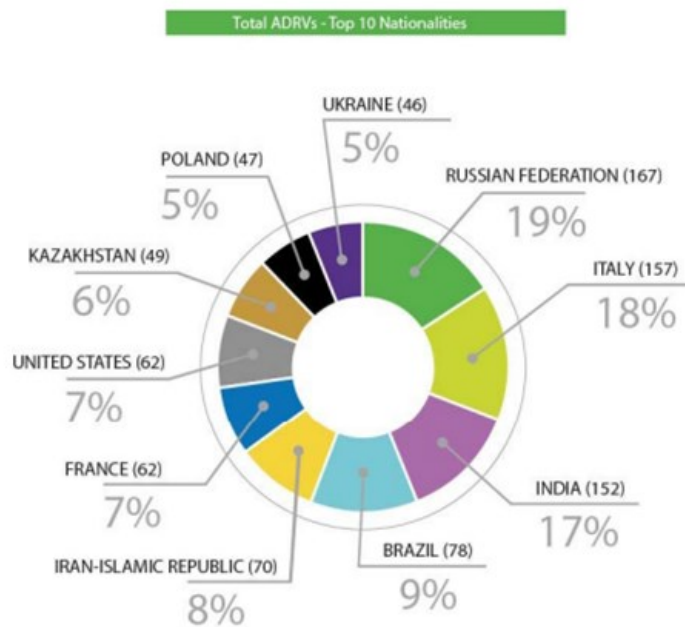


Figura 3: grafico che indica le nazionalità che commettono più violazioni delle regole antidoping (Fonte: WADA)

CAPITOLO 2

Efedrina

2.1 - Origine e farmacologia

L'efedrina è una molecola alcaloide di origine naturale presente in una varietà di piante appartenenti al genere *Ephedra*, le quali crescono circa alla stessa latitudine in Cina, India e Spagna. Tuttavia, può essere prodotta anche sinteticamente con un processo di biotrasformazione o per estrazione dalla pianta stessa. La pianta è composta da fasci di steli verdi senza molte ramificazioni e le foglie sono ridotte a piccole squame secche disposte a due o tre intorno al fusto ad intervalli.



Figura 4: pianta di Ephedra

Fu isolata nel 1887 da Nagai Nagayoshi, un farmacista giapponese, e al tempo era conosciuta come Ma Huang. Di seguito viene rappresentata la struttura chimica dell'efedrina, e la sua formula chimica invece è $C_{10}H_{15}NO$.

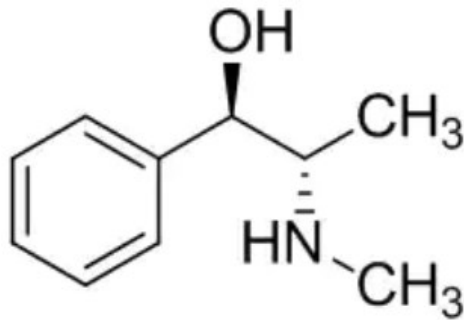


Figura 5: Struttura chimica Efedrina

Presenta 4 possibili stereoisomeri, il principale e più conosciuto è la pseudo-efedrina.

Le prime indagini farmacologiche hanno mostrato che grandi dosi avevano effetti tossici e l'efedrina, perciò, ha acquisito la reputazione di veleno pericoloso. Due studiosi, Takahashi e Miura (1892), infatti, giunsero alla conclusione che l'efedrina dilatava la pupilla stimolando i nervi simpatici, azione simile alla cocaina, unica sostanza a quel tempo nota come droga. Successivi studi, compiuti da Amatsu e Kubota nel 1917, mostrarono effetti simpaticomimetici, riconducibili al suo parente chimico, ovvero l'adrenalina. Tuttavia, essendo questi studi scritti in giapponese, non suscitavano molto interesse al di fuori della zona Orientale. Fu nel 1923, grazie al lavoro di Chen e Schmidt, i quali erano ignari delle scoperte compiute in Oriente sull'efedrina, che, oltre a confermare quanto noto dagli studi precedenti, ossia che questa sostanza possedesse proprietà simili all'adrenalina, stimolarono anche l'interesse del resto del mondo sull'efedrina e ne favorirono lo studio e di conseguenza anche la stesura di nuovi articoli. (Gaddum JH. 1938)

Come visto in precedenza, le applicazioni farmacologiche dell'efedrina sono legate alle proprietà simpaticomimetiche che la caratterizzano. Agisce sia come simpaticomimetico ad azione diretta che indiretta. Si lega direttamente ai recettori alfa e beta; tuttavia, la sua modalità d'azione primaria si ottiene indirettamente inibendo la ricaptazione neuronale della noradrenalina e spostando più noradrenalina dalle vescicole di deposito, rilasciandola quindi a livello delle sinapsi. Questa azione consente alla noradrenalina di essere presente nella sinapsi più a lungo per legare i recettori alfa e beta postsinaptici. (Alec K. Statler et al. 2022)

Per quanto appena descritto, l'efedrina provoca quindi un aumento del tono del sistema nervoso periferico simpatico, con gli effetti che sono:

- Aumento della pressione sanguigna
- Restringimento dei vasi sanguigni e aumento della frequenza cardiaca del cuore.
- Broncodilatazione
- Inibizione dell'attività dell'intestino
- Aumento della glicemia

Queste proprietà si manifestano a causa dell'azione stimolante dell'efedrina sui recettori adrenergici α_1 localizzati nella muscolatura liscia dei vasi che provocano aumento della pressione sanguigna, sui β_1 localizzati a livello del cuore (hanno effetto inotropo, ovvero causa aumento della contrattilità del miocardio e cronotropo positivo, il quale induce aumento della frequenza cardiaca), e β_2 presenti a livello della muscolatura liscia dei bronchi che sono responsabili della broncodilatazione. (Limberger Renata Pereira et al. 2013)

2.2 – Effetti avversi e tossicità

L'efedrina viene utilizzata come sostanza dopante da molto tempo e in diverse competizioni sportive. Gli effetti maggiormente ricercati dagli atleti sono effetti stimolanti, tra i quali:

- Aumentare lo stato di attenzione
- Aumentare la resistenza alla fatica
- Ridurre il senso di stanchezza

Tuttavia, va tenuto presente che l'efedrina può indurre una serie importanti di effetti collaterali che possono portare anche alla morte degli atleti. La dose massima consentita dagli organismi internazionali è di 10 microgrammi/ml, oltre questa soglia è ritenuta una sostanza dopante.

Il caso di decesso più famoso a causa dell'utilizzo di efedrina avvenuto nel mondo sportivo risale al 2003, quando il lanciatore degli Orioles di Baltimora, Steve Bechler, perse la vita in seguito ad un colpo di calore aggravato da alti livelli ematici di efedrina (sostanza fino ad allora ammessa dalla National Baseball League). Inoltre, tra gli atleti più noti ad essere risultato positivo all'efedrina si ricorda Diego Armando Maradona ai Mondiali di calcio del 1994 negli Stati Uniti d'America.

L'efedrina è una sostanza che, come detto, può portare al decesso di atleti o comunque delle persone che ne fanno uso, questo per via degli effetti avversi che può causare, quali ipertensione, infarto del miocardio, convulsioni e ictus, molto spesso fatali.

A conferma di ciò, sono i dati di uno studio, effettuato su 140 segnalazioni di eventi avversi che coinvolgono integratori alimentari contenenti alcaloidi dell'efedra. (Haller et al. 2000)

In questo studio gli autori hanno osservato come 43 casi di effetti indesiderati (31%) sono stati considerati sicuramente o probabilmente correlati all'uso di integratori contenenti alcaloidi dell'efedra, 24 casi (17%) sono stati considerati non correlati all'uso di tali integratori, 44 casi (31%) sono stati ritenuti possibilmente correlati

all'uso di tali supplementi e in 29 casi (21%) le informazioni fornite sono state insufficienti per valutare il nesso di causalità.

I tipi di eventi avversi che erano sicuramente correlati all'uso di integratori contenenti alcaloidi dell'efedra e quelli che erano possibilmente correlati, ovvero eventi nei quali non si ha la certezza che l'efedrina sia la sola causa di effetti indesiderati, sono riassunti nella figura 6.

ADVERSE EVENT	DEFINITELY OR PROBABLY RELATED (N=43)	POSSIBLY RELATED (N=44)	TOTAL (N=87)
	no. of events (%)		
Cardiovascular			
Hypertension	10 (21)	7 (14)	17 (17)
Palpitations, tachycardia, or both	8 (17)	5 (10)	13 (13)
Arrhythmia	3 (6)	3 (6)	6 (6)
Myocardial infarction	2 (4)	0	2 (2)
Cardiac arrest or sudden death	5 (10)	3 (6)	8 (8)
Central nervous system			
Stroke	4 (8)	6 (12)	10 (10)
Transient ischemic attack	1 (2)	0	1 (1)
Seizure	1 (2)	6 (12)	7 (7)
Other	14 (29)	20 (40)	34 (35)
Total no. of events*	48	50	98

*The total number of events exceeds the total number of cases, since some cases involved more than one adverse event.

Figura 6: Tabella degli eventi avversi (cardiovascolari e a livello del SNC) sicuramente correlati all'uso di alcaloidi e possibilmente correlati, ovvero casi nei quali non si è sicuri la causa sia solamente l'efedrina. (Haller et al. 2000)

I sintomi cardiovascolari hanno costituito il 47% degli eventi avversi che erano sicuramente o possibilmente correlati all'uso di integratori contenenti alcaloidi dell'efedra. L'ipertensione è stato il singolo effetto avverso più frequente, seguito da palpitazioni, tachicardia o entrambe. Il 18% degli eventi avversi verificatosi, suddivisi in sicuramente correlati e possibilmente correlati ad alcaloidi dell'efedra ha coinvolto il sistema nervoso centrale. Ictus (n=10) e convulsioni (n=7) sono stati il tipo più frequente di evento avverso riportato, subito dal sistema nervoso centrale a seguito dell'assunzione di queste sostanze.

Gli esiti clinici a seguito degli effetti dovuti all'utilizzo di alcaloidi contenenti efedra sono elencati nella figura 7 e sono suddivisi in base a casi sicuramente correlati all'uso di tali alcaloidi e possibilmente correlati, come in precedenza.

OUTCOME	DEFINITELY OR		TOTAL (N=87)
	PROBABLY RELATED (N=43)	POSSIBLY RELATED (N=44)	
	no. of events (%)		
Death	3 (7)	7 (16)	10 (11)
Permanent impairment	7 (16)	6 (14)	13 (15)
Ongoing medical treatment	4 (9)	4 (9)	8 (9)
Full recovery	29 (67)	13 (30)	42 (48)
Unknown	0	14 (32)	14 (16)

Figura 7: Tabella degli esiti clinici osservati a seguito degli eventi avversi verificatesi, suddividendoli in sicuramente correlati all'utilizzo di alcaloidi dell'efedra o possibilmente correlati ad essi, ovvero casi nei quali non si è sicuri la causa sia solamente l'efedrina. (Haller et al. 2000)

10 eventi hanno provocato la morte (tra cui 1 morte neonatale e 1 morte fetale) e 13 eventi hanno provocato una menomazione permanente. 9 eventi avversi gravi si sono verificati in persone che stavano assumendo dosi relativamente basse di alcaloidi dell'efedra (intervallo, da 12 a 36 mg al giorno) e che non avevano importanti fattori di rischio medico.

Per concludere, questo studio ha dimostrato che efedrina e alcaloidi correlati sono associati ad eventi avversi cardiovascolari, inclusi infarto miocardico acuto, ipertensione grave, miocardite e aritmie cardiache letali. Gli effetti adrenergici dell'efedrina riducono i periodi refrattari cardiaci, consentendo lo sviluppo di aritmie cardiache rientranti. Inoltre, può predisporre individui sensibili sia all'ictus emorragico che a quello ischemico.

Sebbene l'incidenza di gravi effetti avversi non possa essere determinata dall'analisi, i risultati dello studio destano preoccupazione per gli effetti avversi di queste sostanze, dato che chi li assume, si mette in una situazione di rischio, senza una sostanziale probabilità di beneficio. (Haller et al. 2000)

CAPITOLO 3

Utilizzi terapeutici

3.1 – Efedrina ed impieghi terapeutici

Fin dai tempi antichi l'efedrina viene utilizzata a scopo terapeutico come decongestionante nasale e come farmaco antiasmatico. Con il passare del tempo ha trovato uso anche come farmaco contro l'ipotensione e come integratore volto alla riduzione del peso corporeo. Gli effetti terapeutici dell'efedrina possono variare in funzione della via di somministrazione.

Se somministrata come spray nasale, l'effetto dell'efedrina è principalmente locale a livello del naso e funge da decongestionante nasale. Nelle fosse nasali, la regolazione della rete vascolare mucosa, ed in particolare il riempimento e lo svuotamento dei plessi venosi cavernosi, è fondamentale per la regolazione del flusso d'aria. I plessi venosi, come le arteriole che li accompagnano, presentano recettori adrenergici sia alfa che beta. I recettori beta inducono vasodilatazione, mentre i recettori alfa, che sono preponderanti a livello vascolare, inducono vasocostrizione.

L'efedrina e la pseudo-efedrina (un suo stereoisomero) esercitano un effetto vasocostrittore sui vasi mediato dall'attivazione dei recettori alfa, processo alla base dell'effetto di decongestione nasale. L'efedrina, applicata a livello della mucosa nasale provoca un effetto vasocostrittore più rapido rispetto alla pseudo-efedrina assunta per via orale, però con un tempo d'azione più breve.

Tuttavia, l'effetto di vasocostrizione che queste sostanze esercitano, sia che vengano somministrate per via orale o sia direttamente a contatto con la mucosa nasale, aumenta considerevolmente la pressione sanguigna. A seguito dell'aumento della pressione sanguigna, effetto che persiste in media 5/6 volte più dell'adrenalina, è possibile che si verifichi la comparsa di episodi di ipertensione, infarto, ictus e vari sintomi neurologici.

Possono quindi verificarsi eventi avversi indipendentemente dalla dose assunta e dalla via di somministrazione della sostanza. È consigliato perciò, per quanto

appena descritto, di prescrive con attenzione efedrina e pseudo-efedrina soprattutto in soggetti ipertesi o con problemi cardiovascolari. (Laccourreye O. et Al, 2014)

L'efedrina viene utilizzata come farmaco anche in soluzione iniettabile, quindi per via parenterale, per le sue proprietà di indurre un rilassamento della muscolatura liscia bronchiale, effetto con il quale è possibile trattare il broncospasmo ad esempio in pazienti asmatici.

Per il trattamento di tale disturbo, le dosi stabilite dall'AIFA, agenzia italiana del farmaco, sono:

- Adulti e adolescenti: da 12,5 a 25 mg somministrati per via intramuscolare, sottocutanea o endovenosa.
- Bambini (fino ai 12 anni di età): 750 microgrammi per kg di peso corporeo, oppure 25 mg per m² di superficie corporea, somministrati per via sottocutanea o endovenosa a seconda della risposta del paziente.

Fonte:https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer_004945_029835_RCP.pdf&sys=m0b113

Uno studio condotto da Stewart Hamilton nel lontano 1929 in cui furono studiati 19 pazienti colpiti da asma, ha mostrato gli effetti farmacologici propri dell'efedrina per curare il broncospasmo. (Stewart HH, 1929)

I pazienti sono stati suddivisi in due gruppi, a seconda che soffrissero di:

- Attacchi acuti di pura asma (Gruppo I)
- Asma complicata da bronchite ed enfisema (Gruppo II)

I pazienti del gruppo I, a seguito di diagnosi e di accertamento di assenza di idiosincrasia, sono stati incaricati di assumere il farmaco (efedrina) per via orale subito prima di un attacco d'asma imminente durante l'arco della giornata. L'assunzione di efedrina ha permesso la riduzione degli attacchi d'asma nella maggior parte dei casi. Per evitare che gli attacchi d'asma si verificassero durante la notte, ai pazienti veniva somministrato il farmaco prima di andare a dormire. Anche in questo caso la maggior parte delle volte, grazie alla somministrazione

dell'efedrina, non si verificarono attacchi d'asma notturni. Tuttavia, a meno che gli attacchi notturni non siano frequenti, non è consigliabile somministrare il farmaco tutte le sere a scopo profilattico, ma bensì fare in modo che venga assunto nel momento in cui si verifica l'attacco, in modo tale da evitare ogni tendenza allo sviluppo di tolleranza e dipendenza alla sostanza. (Stewart HH, 1929)

Si parla di tolleranza e dipendenza ad un farmaco quando si raggiunge il punto in cui, una data dose di sostanza, dopo somministrazioni ripetute, produce un effetto minore rispetto a quello ottenuto alla prima somministrazione e quindi, quando è necessaria una dose maggiore del farmaco per ottenere gli effetti iniziali. Questo, spinge il soggetto che ne fa uso ad assumerne quantità sempre maggiori, favorendo lo sviluppo di una vera e propria dipendenza a tale sostanza. Si cerca di evitare lo sviluppo della tolleranza all'efedrina, o per qualsiasi altra sostanza, perché altrimenti, l'assunzione di una dose costantemente maggiore porta ad un aumento del rischio di sviluppo di effetti collaterali potenzialmente dannosi e mortali per la salute dell'organismo.

Per quanto riguarda i pazienti del gruppo II, nel quale si sono verificati diversi attacchi durante il giorno, è stato somministrato il farmaco per via orale da 2 a 4 volte al giorno, con somministrazione almeno 30 minuti prima di un pasto. In questo modo si garantisce per quanto possibile, un completo assorbimento del farmaco.

Pertanto, l'assunzione ottimale se il farmaco deve essere somministrato 2 volte al giorno avviene 30 minuti prima di colazione e poco prima di coricarsi, l'ultimo pasto in questo caso deve essere antecedente di 3 ore almeno.

GROUP I (10 cases).							
Great relief	7
Relief, but toxic symptoms prevented use	1
Failure	2
GROUP II (9 cases).							
Number of attacks decreased	4
Period of fewer attacks followed by failure	2
Failure due to toxic symptoms	1
Complete failure	2

Figura 8: Suddivisione nei 2 gruppi e risultati ottenuti a seguito della somministrazione di efedrina (Stewart et al, 1929)

Osserviamo come nel gruppo I, 7 pazienti su 10 hanno ottenuto un grande sollievo a seguito della somministrazione del farmaco, 1 solo paziente ha avuto sollievo, ma i sintomi tossici non hanno permesso il continuo dell'utilizzo dell'efedrina, e su 2 pazienti la prova è fallita.

Nel gruppo II, quello dei casi più gravi di asma, solo in 4 pazienti su 9 si è verificato una diminuzione degli attacchi, mentre per i restanti 5 pazienti è avvenuto: una diminuzione degli attacchi, seguito da fallimento (2), fallimento a causa dei sintomi tossici (1) e fallimento completo già in partenza (2).

In conclusione, questo studio dimostra che l'efedrina ha un chiaro effetto terapeutico sugli attacchi moderati di asma, il cui numero e gravità sono stati ridotti o addirittura interrotti completamente, mentre non sembra avere effetto sugli attacchi gravi. (Stewart HH. et Al, 1929)

Assunta sempre per via parenterale, l'efedrina è in grado di agire aumentando la pressione arteriosa per azione diretta sul cuore o attraverso una riduzione del lume dei vasi periferici, effetto che può contrastare e prevenire l'ipotensione causata da anestesia spinale, epidurale o intratecale.

Anche per questo suo uso, l'AIFA ha stabilito delle dosi limite, ovvero:

- Adulti e adolescenti: da 25 a 50 mg per via sottocutanea o intramuscolare oppure per via endovenosa qualora sia richiesta una rapida risposta pressoria.
- Bambini (fino a 12 anni di età): 0,2 – 0,3 mg per kg di peso corporeo, da ripetere ogni 4-6 ore a seconda della risposta del paziente.

Fonte:https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer_004945_029835_RCP.pdf&sys=m0b113

Visto questo possibile utilizzo, è interessante riportare uno studio svolto da Žunić M, nel 2019, riguardante la possibilità di ridurre gli effetti dell'ipotensione su pazienti anziani a seguito di anestesia spinale (SA), utilizzando proprio l'efedrina. (Žunić M, et al,2019)

L'incidenza di ipotensione indotta dall'anestesia spinale è stimata coinvolgere circa l'80% dei soggetti anziani, ed è dovuta ad una diminuzione della resistenza vascolare sistemica e della gittata cardiaca. In questo studio gli autori hanno voluto valutare l'efficacia dell'infusione endovenosa profilattica di efedrina o fenilefrina sulla prevenzione dell'ipotensione in 84 pazienti anziani di età superiore a 60 anni, sottoposti a chirurgia ortopedica, ai quali è stata somministrata anestesia spinale (SA). Tutti i pazienti hanno ricevuto un'infusione di 1000 ml di soluzione di Ringer lattato entro 45 minuti dall'inizio della misurazione (500 ml prima e 500 ml dopo SA).

Successivamente, i pazienti sono stati assegnati in modo casuale a uno dei tre gruppi in modo randomizzato. I 3 gruppi sono suddivisi in:

- Gruppo C: gruppo di controllo, ha ricevuto un'infusione di 30 ml di NaCl (0,9%) 30 minuti dopo SA.
- Gruppo P: gruppo fenilefrina, ha ricevuto un'infusione continua di 30 ml di NaCl (0,9%) con 250 mg di fenilefrina 30 minuti dopo SA.
- Gruppo E: gruppo efedrina, ha ricevuto un'infusione continua di 30 ml di NaCl (0,9%) con 20 mg di efedrina 30 minuti dopo SA.

Dall'inizio del trattamento, sette pazienti del gruppo C sono stati esclusi a causa di instabilità emodinamica, due pazienti sono stati esclusi dal gruppo P a causa di ipotensione con bradicardia e due pazienti sono stati esclusi dal gruppo E per ipotensione, 1 di questi per bradicardia e ipotensione. Pertanto, all'analisi finale hanno preso parte 70 pazienti, 25 nel gruppo E, 24 nel gruppo P e 21 pazienti nel gruppo C.

Non ci sono state differenze significative tra i gruppi per quanto riguarda i dati demografici e l'emodinamica di base. La variazione dei dati emodinamici dopo il blocco spinale nei tre gruppi di trattamento è mostrata in Fig. 9.

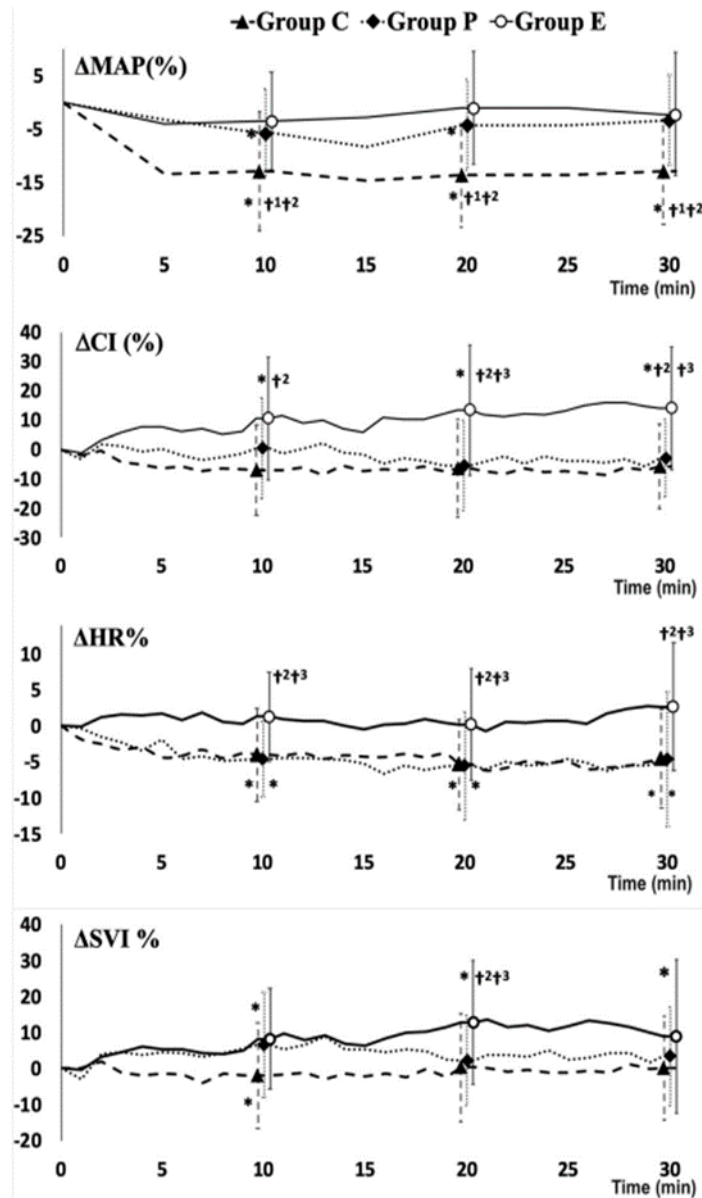


Figura 9: La variazione della pressione arteriosa media (MAP), della frequenza cardiaca (HR), dell'indice cardiaco (CI) e dell'indice di gittata sistolica (SVI) dal basale fino a 30 minuti dopo SA nei tre gruppi di pazienti (Gruppo C = gruppo di controllo; Gruppo P = gruppo fenilefrina; gruppo E = gruppo efedrina). (Žunić M et al, 2019)

La diminuzione della pressione arteriosa media (MAP), dopo il blocco spinale, è stata più evidente nel gruppo C ed è stata statisticamente significativa 10, 20 e 30 minuti dopo il blocco. Nel gruppo P, quello trattato con fenilefrina è stata misurata una diminuzione transitoria statisticamente significativa della MAP 10 ($p = 0,002$) e 20 ($p = 0,02$) minuti dopo il blocco, ma alla fine delle misurazioni la MAP è

tornata ai valori basali. Nel gruppo E, la MAP è stata mantenuta costante dopo l'anestesia spinale. Riassumendo, i dati raccolti mostrano come l'infusione di efedrina abbia mantenuto la pressione arteriosa media dopo l'anestesia spinale nei pazienti del gruppo E. La MAP è stata mantenuta anche nel gruppo P, ma l'infusione di fenilefrina non è stata efficace quanto l'infusione di efedrina. Nei pazienti non trattati con vasopressori (gruppo C), la MAP è diminuita dopo anestesia del 14% circa. L'indice cardiaco è stato mantenuto dopo SA nel gruppo C e P ed è aumentato nel gruppo E di circa il 14%. La frequenza cardiaca è diminuita dopo SA nel gruppo C e P ed è stata mantenuta nel gruppo E.

In conclusione, questo studio mostra che è possibile preservare la pressione arteriosa media dopo anestesia spinale, con la combinazione dell'infusione della soluzione di Ringer con l'infusione di efedrina, o un'infusione di fenilefrina. L'infusione di efedrina previene anche una diminuzione della FC e aumenta la gittata cardiaca (CO), mentre un'infusione di fenilefrina mantiene la CO, ma è accompagnata da una diminuzione della FC.

Poiché il flusso sanguigno viene mantenuto costante, gli studiosi raccomandano l'infusione di efedrina nei pazienti anziani che ricevono l'anestesia. Sicuramente sono necessari ulteriori studi per valutare la durata degli effetti dell'infusione di efedrina e la dose ottimale per migliorare la stabilità emodinamica dopo SA negli anziani. (Žunić M. et al, 2019)

Per concludere, possiamo confermare l'efficacia dell'efedrina se utilizzata in ambito terapeutico, come decongestionante nasale, come farmaco per trattare l'asma e anche come farmaco per combattere l'ipotensione. Tuttavia, tenendo presente quanto riportato nel capitolo precedente, presenta effetti collaterali notevoli e non trascurabili che variano da soggetto a soggetto, bisogna prestare attenzione perciò a non eccedere nelle dosi di somministrazione. È necessario, inoltre, valutare accuratamente i pazienti prima di somministrare loro tale cura, per scongiurare qualsiasi pericolo di effetti avversi indesiderati.

3.2 – Correlazione efedrina e dimagrimento

È importante ricordare come l'approccio fondamentale e più sicuro per perdere peso, anche se più faticoso, è quello dato dalla combinazione di una dieta ipocalorica sana ed equilibrata e da una buona dose di attività fisica. Tuttavia, esistono farmaci o sostanze che vengono utilizzate e vendute con lo scopo di facilitare la perdita di peso: l'efedrina, o Ma Huang, è uno di questi medicinali, utilizzata negli Stati Uniti a partire già dagli anni '80.

L'utilizzo dell'efedrina in questo ambito è possibile grazie alle sue capacità di sopprimere la sensazione di appetito e di aumentare il consumo di energia da parte dell'organismo. (Boyd Rorabaugh, 2007)

L'efedrina è in grado di diminuire la sensazione di appetito grazie al rilascio di noradrenalina che agisce a livello ipotalamico sui circuiti nervosi deputati al bilanciamento del rapporto fame/sazietà. Per quanto riguarda la perdita di peso, il principale meccanismo risulta essere la secrezione di catecolamine che attivano i recettori beta 3 presenti nel tessuto adiposo. L'aumento della concentrazione di catecolamine stimola la lipolisi e rende disponibili all'organismo scorte di lipidi che può utilizzare come carburante durante l'attività fisica. È bene sottolineare che questo processo risulti essere più evidente nelle persone con un metabolismo lento. (Adan Iqbal et Al, 2020)

Molte evidenze scientifiche dimostrano come l'effetto dell'efedrina sulla perdita di peso possa essere potenziato tramite l'aggiunta di altri preparati contenenti caffeina ed acido acetil salicilico. L'azione della caffeina è quella di aumentare la termogenesi e di ritardare la degradazione dell'efedrina tramite l'inibizione della fosfodiesterasi, mentre l'aggiunta di acido acetil salicilico potenzia e prolunga l'attività della noradrenalina interferendo con la degradazione dell'efedrina. (Ioannides – Demos et al, 2005)

Tramite uno studio condotto da Boozer nel 2002, si è voluta verificare l'efficacia e la sicurezza dell'utilizzo dell'efedrina, combinata con la caffeina, come farmaco dimagrante. L'efficacia è stata valutata in termini di diminuzione del peso corporeo, della massa grassa e della circonferenza di vita e fianchi, mentre la sicurezza di tale trattamento è stata valutata osservando i cambiamenti nei parametri cardiovascolari ed ematochimici. (Boozer et al, 2002)

La prova è stata condotta su 167 pazienti, suddivisi in due gruppi e la durata totale dello studio è stata di 6 mesi. Il primo gruppo, composto da 83 pazienti ha ricevuto il trattamento a base di efedrina (90 mg/giorno) e caffeina (192 mg/giorno), mentre il secondo gruppo, composto da 84 pazienti, ha ricevuto il placebo. Durante le prime 4 settimane dello studio, 17 soggetti si sono ritirati da ciascun gruppo (20%). Durante i restanti 5 mesi dello studio, si sono verificati 20 ritiri dal gruppo trattato con efedrina e caffeina (24%) e 26 ritiri dal gruppo a cui è stato somministrato il placebo (31%).

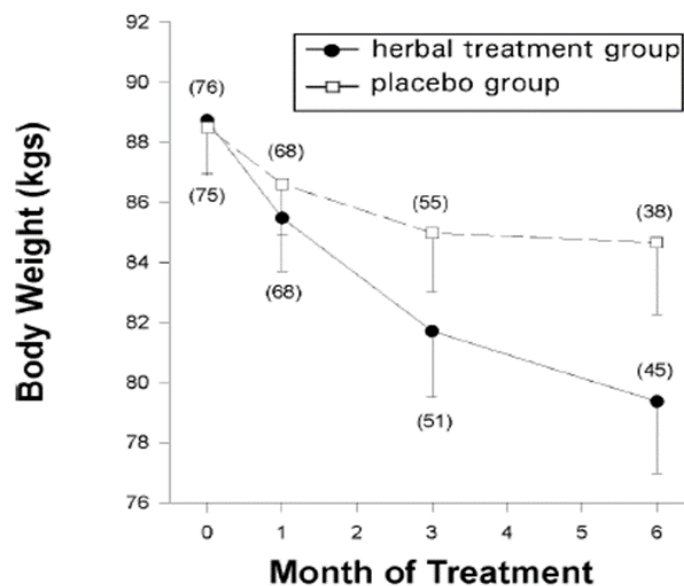


Figura 10: Confronto dell'effetto sul peso corporeo dopo 6 mesi tra il gruppo trattato con la miscela di erbe e il gruppo trattato con placebo. (Boozer et al, 2002)

I risultati indicano come i soggetti appartenenti al gruppo trattato con la miscela di erbe abbia perso significativamente più peso corporeo rispetto ai soggetti appartenenti al gruppo a cui è stato somministrato il placebo:

- Gruppo trattato con erbe: -5,3 kg
- Gruppo placebo: -2,6 kg

Anche il grasso corporeo ha subito una diminuzione significativa dopo sei mesi di trattamento, in quantità maggiori nel gruppo a cui è stata somministrata la miscela di efedrina e caffeina.

- Gruppo trattato con erbe: -4,3 kg
- Gruppo placebo: -2,7 kg

Entrambi i gruppi hanno anche avuto riduzioni significative della circonferenza della vita e dei fianchi, ma ancora una volta questi cambiamenti sono stati significativamente maggiori nel gruppo trattato con efedrina e caffeina. In più in quest'ultimo gruppo si è riscontrata anche una diminuzione del colesterolo LDL sierico, un aumento dei livelli di colesterolo HDL ed una diminuzione della glicemia.

Il presente studio ha dimostrato gli effetti benefici di una miscela di composti (90 mg di efedrina e 192 mg di caffeina) sulla riduzione del peso corporeo e del grasso corporeo in uomini e donne in sovrappeso. Rispetto al placebo, questo trattamento non ha prodotto eventi avversi di particolare importanza; tuttavia, si sono sviluppati minimi effetti collaterali coerenti con i noti meccanismi d'azione di efedrina e caffeina, come per esempio l'aumento della pressione sanguigna. (Boozer et al, 2002)

In conclusione, l'efedrina, sia che venga assunta singolarmente e sia che venga combinata con la caffeina, presenta un potente effetto dimagrante grazie alla sua capacità di aumentare il metabolismo e la lipolisi. Tuttavia, l'utilizzo di efedrina è associato alla perdita di peso nel breve termine, ma dagli studi non è chiaro per quanto tempo questo effetto persista. (Shekelle P.G., 2003).

Riprendendo ciò che è stato detto ad inizio capitolo, l'utilizzo di farmaci per ottenere benefici dimagranti non è la scelta più efficace e sicuramente non è la più sicura. Bisogna sempre preferire il "metodo classico", ovvero combinare una dieta ipocalorica sana ad attività fisica costante, senza l'utilizzo di questi apparenti "aiuti".

CAPITOLO 4

Efedrina nello sport

Gli stimolanti, categoria di farmaci nella quale è compresa anche l'efedrina, sono tra le classi di sostanze dopanti più antiche e conosciute nel mondo dello sport, venivano infatti utilizzate in passato dai gladiatori romani, i quali sfruttavano l'effetto di miscele di stimolanti e alcol per sopprimere la fatica ed evitare di sentire dolore, e anche dai guerrieri scandinavi che gli assumevano insieme ai funghi allucinogeni per prepararsi alle battaglie. Durante gli anni '60, i farmaci stimolanti furono i primi ad essere utilizzati dagli atleti per ottenere benefici nelle prestazioni sportive, questo dato viene confermato dai primi test antidoping effettuati a quell'epoca, i quali evidenziarono che le sostanze maggiormente utilizzate erano proprio efedrina ed amfetamina. Nonostante la sua presenza nell'organismo sia facilmente rilevabile dai test antidoping, l'efedrina è ancora oggi molto popolare tra gli atleti d'élite per via delle sue capacità di agire a livello del sistema nervoso centrale. Gli effetti maggiormente ricercati da chi ne fa uso sono:

- Eccitazione ed euforia.
- Miglioramento dello stato di attenzione, della prontezza e dei tempi di reazione.
- Riduzione dell'affaticamento.

L'utilizzo dell'efedrina è molto diffuso anche nell'ambito del body-building grazie soprattutto ai suoi effetti benefici sul dimagrimento e sulla riduzione della sensazione di appetito. (Deventer K. et al, 2011)

Nel 2004, Robert Bents e colleghi hanno compiuto uno studio con lo scopo di valutare la presenza e l'utilizzo di specifiche sostanze stimolanti (efedrina, pseudoefedrina e amfetamina) nello sport. Lo studio è stato compiuto effettuando un'analisi su 122 giocatori di hockey dei college, volontari, anonimi e appartenenti a diverse squadre. I risultati riportati mostrano come nella maggior parte dei partecipanti (58%), si sia riscontrato l'uso presente o passato di stimolanti.

Il 46% ha riferito l'uso di pseudoefedrina con lo scopo di aumentare le prestazioni sportive, e il 24% di questi ne ha indicato l'uso corrente, mentre il 38% ha riferito l'uso di efedrina, con l'11% che ne ha ammesso l'uso corrente. Dai dati emersi si nota che un cospicuo numero di giocatori ha ammesso l'uso di sostanze stimolanti per migliorare la performance sportiva, nonostante fossero a conoscenza dei rischi e del divieto di utilizzo di tali sostanze.

Secondo gli autori, in seguito ai risultati e alle informazioni emerse è necessario e fondamentale, visto l'uso comune e frequente di queste sostanze, effettuare controlli e test antidoping più severi ed attuare un piano di interventi educativi efficaci se si vuole cercare di eliminare la pratica del doping, soprattutto nei giovani atleti. (Bents RT, et al, 2004)

4.1 – Efedrina e sport di endurance

In passato, numerosi studi sono stati compiuti su efedrina e pseudo-efedrina per testarne gli effetti sull'esercizio fisico e sulla performance e molti di questi hanno dimostrato come, a seguito della loro somministrazione, non si verifici nessun miglioramento significativo della prestazione sportiva. Ad esempio, Sidney e Lefcoe (1977) hanno voluto verificare gli effetti sul benessere del soggetto e sulla performance sportiva di una dose di 24 mg di efedrina somministrata oralmente, comparandola all'utilizzo di un placebo. Questo studio, effettuato su 21 soggetti sani di età compresa tra 19 e 30 anni, prevedeva la somministrazione di efedrina 3 volte nell'arco di 3 settimane. Dopo la somministrazione, sono state effettuate misurazioni sulla forza muscolare, resistenza e potenza, funzione polmonare, tempi di reazione, coordinazione oculo-manuale, capacità e velocità anaerobiche, valutazione dello sforzo percepito e velocità di recupero dallo sforzo. Nonostante un leggero aumento della pressione sanguigna e della frequenza cardiaca a riposo, 24 mg di efedrina non hanno dimostrato avere alcun effetto su nessuno dei test effettuati riguardanti la capacità di lavoro fisico.

Gillies e collaboratori (1996) hanno voluto valutare invece l'effetto di 120 mg di pseudo-efedrina sullo svolgimento di un esercizio fisico intenso della durata di 1 ora. In questo studio, 10 ciclisti sono stati testati in due occasioni diverse, a distanza di almeno 7 giorni l'una dall'altra, utilizzando un metodo randomizzato, in doppio cieco e controllato con placebo. Le prestazioni dei soggetti sono state valutate durante l'esecuzione di una prova di 40 km su cicloergometro, 120 minuti dopo aver ingerito pseudo-efedrina. I risultati riportati mostrano come non ci sia stata una diminuzione dei tempi di esecuzione della prova e non si siano rilevate modifiche nelle funzioni muscolari in seguito alla somministrazione di pseudo-efedrina. In conclusione, gli autori hanno dimostrato che la somministrazione di una singola dose di pseudo-efedrina non ha effetti ergogenici durante un esercizio ad alta intensità della durata di 1 ora. (Gillies et al, 1996)

Vista la mancanza di effetti significativi dell'efedrina sulla performance sportiva, è stato ipotizzato che l'effetto positivo sull'esercizio si possa verificare in seguito alla combinazione con altre sostanze, come ad esempio la caffeina.

Tramite uno studio, sono stati analizzati gli effetti dell'ingestione acuta di caffeina (C), efedrina (E) e la loro combinazione (C + E) sul tempo di esaurimento durante un esercizio ad alta intensità (85% VO₂ max). (Bell et al., 1998). È stato considerato a priori che un aumento del 20% rispetto al tempo di esaurimento ottenuto con il placebo sarebbe stato significativo ai fini della prova.

Inizialmente, 8 soggetti maschi si sono esercitati utilizzando un cicloergometro ad una potenza tale che ha portato all'esaurimento dopo 12,6 minuti durante una prova di controllo, nella quale è stato somministrato il placebo. La stessa prova è stata ripetuta circa 1 ora e 30 minuti dopo aver assunto caffeina (5 mg x kg), efedrina (1 mg x kg) o caffeina + efedrina (C+E). Le prove sono state eseguite a distanza di 1 settimana l'una dall'altra. I tempi medi trascorsi prima di raggiungere l'esaurimento riportati dallo studio sono stati 14,4 minuti per la caffeina, 15 minuti per l'efedrina e 17,5 minuti per la combinazione di entrambe le sostanze. Osservando i dati, rispetto al tempo di esaurimento ottenuto con il placebo (12,6 minuti), solo il trattamento C+E ha portato un significativo aumento della performance aerobica (38% maggiore), mentre il trattamento C ed il trattamento E non hanno aumentato in modo significativo il tempo di esaurimento sotto sforzo.

Questo studio mostra quindi che la combinazione di caffeina ed efedrina aumenta il tempo di esercizio fino all'esaurimento durante una prova a sforzo ad alta intensità su cicloergometro. (Bell et al, 1998)

Tuttavia, in seguito all'assunzione di queste sostanze, il 25% dei soggetti partecipanti ha manifestato nausea e vomito durante lo svolgimento di un'attività fisica ad alta intensità. Perciò, è stato compiuto un secondo studio per valutare se, diminuendo le dosi di caffeina ed efedrina, si potesse ottenere lo stesso effetto ergonemico, andando a diminuire anche gli effetti collaterali. (Bell et al, 2000)

Questa volta, 12 soggetti maschi hanno preso parte allo studio e sono stati sottoposti ad una prova ad esaurimento su cicloergometro ad una potenza equivalente all'85% del VO₂ max. La prova è stata eseguita circa 2 ore dopo l'assunzione di un placebo o di una miscela di caffeina ed efedrina (C+E), presenti in diverse quantità:

- 5 mg caffeina e 0,8 mg di efedrina

- 4 mg di caffeina e 1 mg di efedrina
- 4 mg di caffeina e 0,8 mg di efedrina

Le prove sono state eseguite a distanza di 1 settimana l'una dall'altra e sono state effettuate misurazioni sul massimo consumo di ossigeno, sulla produzione di anidride carbonica, sulla ventilazione e sul rapporto di scambio respiratorio. Tutti questi parametri sono rimasti simili durante le prove, però si è osservata una variazione significativamente maggiore nella frequenza cardiaca nelle 3 prove C+E rispetto al placebo, mentre lo sforzo percepito (RPE) è stato significativamente minore a seguito del trattamento con efedrina e caffeina. In questo caso non si sono verificati episodi di nausea o vomito ed è stato mantenuto lo stesso effetto ergogenico riportato nel precedente studio, nonostante le dosi somministrate in queste prove fossero minori. (Bell et al, 2000)

Uno studio di un anno precedente, sempre condotto da Bell e colleghi (1999), ha voluto invece valutare l'effetto dell'assunzione di efedrina e caffeina combinate in un ambiente non controllato, diverso quindi da quello di laboratorio. Per fare ciò, 2 ore dopo l'assunzione di 375 mg di caffeina e 75 mg di efedrina (C + E), o il placebo (P), 9 soggetti maschi hanno completato sei prove (4 prove con placebo e 2 prove C+E) del Canadian Forces Warrior Test (WT), una corsa di 3,2 km indossando attrezzature militari (fucile, elmetto e munizioni) del peso totale di circa 11 kg. In entrambe le due prove eseguite a seguito del trattamento con efedrina e caffeina si è riscontrata una diminuzione del tempo totale trascorso per percorrere i 3,2 km rispetto al trattamento con il placebo. È stato provato quindi che la combinazione di caffeina ed efedrina riesca ad aumentare la performance in attività ad alta intensità della durata di 10-20 minuti in un ambiente non controllato, diverso da quello di laboratorio. (Bell et al, 1999)

Qualche anno più tardi, il "*Defence and Civil Institute of Environmental Medicine*" di Toronto, ha voluto indagare se l'aumento della performance aerobica, dovuta all'assunzione di caffeina ed efedrina combinate, si potesse protrarre anche per attività di durata superiore ai 20 minuti e se questo effetto fosse superiore rispetto all'utilizzo singolo di caffeina o efedrina. (Bell et al, 2002)

In questo studio, 12 soggetti sono stati sottoposti ad un test di corsa di 10 km su treadmill indossando un equipaggiamento del peso di 11 kg. Ai soggetti è stato somministrato un placebo (P), 4 mg di caffeina (C), 0,8 mg efedrina (E) o caffeina ed efedrina in combinazione (C+E) e, dopo 1 ora e 30 minuti hanno eseguito la prova. I tempi di esecuzione rilevati sono stati:

- Placebo: 46,8 minuti
- Caffeina: 46 minuti
- Efedrina: 45.5 minuti
- Caffeina + efedrina: 45,7 minuti

Grazie a questi dati è possibile affermare che i tempi di esecuzione sono stati leggermente inferiori nelle prove in cui è stata somministrata efedrina rispetto al placebo e alla caffeina. (Bell et al, 2002)

In conclusione, in seguito agli studi riportati, il singolo utilizzo di efedrina non sembra aumentare le prestazioni fisiche degli atleti, tuttavia, se combinata con la caffeina, questa miscela possiede un effetto che prolunga la performance aerobica e migliora l'attività fisica. Si ipotizza che tale effetto si verifichi in seguito alla stimolazione del Sistema Nervoso Centrale. (Chen CK et al, 2012)

4.2 – Efedrina e sport di forza

Nel 2001, Bell et al, dopo aver studiato l'effetto di caffeina ed efedrina a livello aerobico, ha voluto indagare se questa combinazione di sostanze influenzasse la performance anche dal punto di vista anaerobico.

Lo scopo dello studio, quindi, è stato quello di valutare l'effetto della somministrazione di caffeina (C), efedrina (E) e caffeina più efedrina (C+E) sulla performance anaerobica. Per fare ciò, i soggetti partecipanti sono stati suddivisi in 2 gruppi:

- Gruppo WIN: composto da 16 soggetti sani non allenati.
- Gruppo MAOD: composto da 8 soggetti sani non allenati.

Il gruppo WIN è stato sottoposto ad un Wingate test della durata di 30s. durante il quale è stato detto loro di rimanere seduti e di pedalare il più velocemente possibile per tutta la durata del test. Mentre il gruppo MAOD ha svolto un ciclo di esercizi sovramassimali (125% VO₂ max) fino all'esaurimento per determinare il massimo deficit di ossigeno accumulato. Le prove, tutte randomizzate e in doppio cieco, sono state svolte 1 ora e 30 minuti dopo aver ingerito rispettivamente C (5 mg x kg), E (1 mg x kg), la combinazione di C+E oppure il placebo.

Time (s)	P (W)	C (W)	E (W)	C + E (W)
5	1030 ± 33	1023 ± 31	1036 ± 33 ^b	1047 ± 32 ^b
10	791 ± 21	797 ± 21	803 ± 21 ^b	811 ± 22 ^b
15	683 ± 17	692 ± 19	675 ± 19	682 ± 19
20	584 ± 15	587 ± 15	574 ± 16	582 ± 18
25	501 ± 14	507 ± 16	496 ± 17	497 ± 16
30	444 ± 15	446 ± 17	437 ± 17	440 ± 17

Figura 11: Tabella che riporta la potenza in uscita (Watt) nel Wingate test in seguito all'ingestione del placebo (P), caffeina (C), efedrina (E) e la combinazione (C+E) (Bell et al, 2001)

I risultati riportati in Fig.11 mostrano come la somministrazione di efedrina e C+E abbia aumentato la potenza erogata solo durante la prima fase del Wingate test

rispetto all'utilizzo del placebo o della caffeina singolarmente; infatti, dopo 15 secondi non è più evidente un aumento della performance.

	Time (s)	O ₂ Deficit (mL)	Accumulated VO ₂ (mL)
C + E	113.1 ± 8.3 ^a	3301 ± 278 ^a	5622 ± 576
Caffeine	117.0 ± 9.3 ^a	3757 ± 392 ^a	5505 ± 658
Ephedrine	105.3 ± 7.7	3224 ± 258	5073 ± 508
Placebo	108.2 ± 8.9	3214 ± 258	5332 ± 609

Figura 12: Tabella che riporta il tempo di esaurimento, il deficit di ossigeno e il VO₂ accumulato per il gruppo MAOD a seguito delle differenti somministrazioni. (Bell et al, 2001)

Nella Fig.12 osserviamo i dati raccolti a seguito del test svolto dal gruppo MAOD. I dati mostrano come nel gruppo trattato con caffeina si sia registrato un aumento del tempo di esaurimento dell'esercizio e del deficit di ossigeno rispetto al gruppo E e al gruppo P. In precedenza, era stato ipotizzato che il metabolismo del muscolo scheletrico migliori quando vi è un aumento dei livelli di adrenalina in seguito dell'ingestione di caffeina. Dai dati raccolti è stato osservato che il maggior deficit di O₂ nelle prove C è stato accompagnato da un aumento dell'adrenalina e del lattato nel sangue, questo risultato potrebbe confermare l'ipotesi precedente, ovvero che l'ingestione di caffeina sia correlata alla stimolazione del metabolismo del muscolo scheletrico e non alla stimolazione del SNC.

In conclusione, l'assunzione di entrambe le sostanze ha migliorato le prestazioni anaerobiche dei soggetti, effetto dovuto probabilmente all'azione stimolante dell'efedrina sul SNC e della caffeina sulla muscolatura scheletrica. (Bell et al, 2001)

È stato svolto un ulteriore studio, in questo caso per valutare l'effetto dell'ingestione di caffeina, efedrina e della loro combinazione sulla resistenza muscolare. (Jacobs et al, 2003) 90 minuti dopo aver ingerito caffeina (C: 4 mg x kg), efedrina (E: 0,8 mg x kg), la combinazione di caffeina ed efedrina (C+E) o un placebo (P), 13 soggetti maschi hanno eseguito un circuito di allenamento composto da 3 super-set (SS), ciascuna di queste composta da leg press all'80% di 1 RM fino

all'esaurimento, seguita da distensioni su panca al 70% di 1 RM fino all'esaurimento. Il riposo stabilito tra ogni SS è stato di 2 minuti.

	Placebo	Caffeine	Ephedrine	C+E
Leg Press				
Set 1 ^a	12.5 ± 5.0	13.6 ± 6.5	16.3 ± 7.2*	18.5 ± 8.4*
Set 2	9.1 ± 5.1	9.1 ± 5.7	9.6 ± 4.1	10.4 ± 5.8
Set 3	7.2 ± 3.8	6.5 ± 4.5	7.0 ± 3.8	7.5 ± 4.8
Bench Press				
Set 1 ^a	12.3 ± 2.9	12.4 ± 2.7	13.3 ± 2.9*	14.3 ± 3.1*
Set 2	8.2 ± 2.0	8.1 ± 2.1	7.9 ± 1.9	8.4 ± 2.5
Set 3	5.8 ± 1.7	4.9 ± 1.8	4.6 ± 2.1	4.5 ± 1.9

Figura 13: Tabella che riporta il numero di ripetizioni svolte per la leg press e per le distensioni su panca in ogni super-set a seguito dei vari trattamenti (Jacobs et al, 2003)

Osservando i dati nella figura 13, notiamo come il numero di ripetizioni completate per la leg press sia stato significativamente maggiore nelle prove dove è stata somministrata efedrina (C+E, E), ma solo durante l'esecuzione della prima super-serie. Lo stesso risultato è stato ottenuto anche durante l'esecuzione delle distensioni su panca. Una possibile spiegazione dell'aumento delle ripetizioni solo nella prima serie potrebbe essere dovuto al breve intervallo di riposo stabilito tra una super-serie e la successiva.

	Placebo	Caffeine	Ephedrine	C+E
Leg (kg)	6664 ± 2654	5925 ± 3120	7798 ± 3316*	8265 ± 3634*
Bench (kg)	1683 ± 554	1621 ± 509	1643 ± 517	1724 ± 484
Leg + bench (kg)	8347 ± 2724	7546 ± 2971	9442 ± 3306*	9989 ± 3586*

Figura 14: Tabella che riporta il lavoro totale, calcolato come prodotto tra numero di ripetizioni e peso sollevato durante la fase concentrica dell'esercizio, per i diversi trattamenti (Jacobs et al, 2003)

Il lavoro totale compiuto risulta essere significativamente maggiore a seguito dell'assunzione di efedrina (gruppo C+E ed E) durante la leg press e per la combinazione di leg press e distensioni su panca. È stato ipotizzato quindi che il

miglioramento delle prestazioni possa essere dovuto in prevalenza alla stimolazione del SNC, questo perché, in seguito alla stimolazione potrebbero essere attivati dei meccanismi che agiscono sul reclutamento di unità motorie. Pertanto, ci si potrebbe aspettare un miglioramento maggiore laddove venga stimolata una massa muscolare maggiore, poiché presenta più innervazione. Questo spiegherebbe il maggior effetto ottenuto nello svolgimento della leg press.

In conclusione, l'ingestione di efedrina, da sola o in combinazione con la caffeina, ha portato ad un aumento significativo della resistenza muscolare, ma solo durante la prima serie di esercizi. Il miglioramento della performance è stato attribuito principalmente agli effetti dell'efedrina. (Jacobs et al, 2003)

Sebbene in letteratura si trovino numerosi studi contrastanti tra loro, l'aumento della performance sportiva dovuta all'assunzione di efedrina in combinazione con la caffeina è un risultato notevolmente riscontrato sia per le prestazioni aerobiche, anaerobiche e per il sollevamento pesi.

CONCLUSIONI

Il fenomeno del doping è una pratica illegale che purtroppo è ancora molto diffusa e comune, nonostante la presenza di enti ed organismi che lo combattono costantemente. Sono moltissime le sostanze dopanti che possono essere utilizzate. In questo elaborato di tesi ho voluto approfondire l'efedrina per trarre alcune conclusioni basate sugli studi scientifici presenti in letteratura, sul suo utilizzo in ambito medico e in ambito sportivo.

L'efedrina viene classificata come sostanza psicostimolante in quanto in grado di alterare le condizioni psicofisiche e biologiche degli atleti. Per questo motivo, questa sostanza è stata inserita nella lista delle sostanze proibite in competizione dalla World Anti – Doping Agency.

Inizialmente, le proprietà di questo alcaloide derivante dalla pianta di Ephedra venivano utilizzate a scopo terapeutico per trattare patologie quali congestione nasale, asma e in seguito anche come farmaco per combattere l'obesità. Grazie al suo meccanismo d'azione, che comprende il rilascio di noradrenalina a livello ipotalamico e di catecolamine che attivano i recettori beta 3 nel tessuto adiposo, è infatti in grado di sopprimere la sensazione di appetito e di aumentare il consumo energetico dell'organismo. Successivamente, dagli anni '60 in poi, l'utilizzo di efedrina si è diffuso nel mondo dello sport. Questa sostanza, infatti, è in grado di aumentare le prestazioni fisiche degli atleti grazie all'azione stimolante a livello del Sistema Nervoso Centrale. L'assunzione di efedrina comporta anche degli effetti a livello periferico come aumento della frequenza cardiaca e una migliore ossigenazione; tuttavia, gli studi eseguiti non hanno dimostrato che tali effetti siano rilevanti in termini di aumento della performance.

Va comunque ricordato che è altrettanto frequente l'insorgenza di effetti avversi in seguito all'assunzione di efedrina, e tra questi, sintomi cardiovascolari come ipertensione, ictus e infarto del miocardio, molto spesso risultano fatali. Prima di somministrare efedrina a scopo terapeutico è necessario valutare accuratamente i pazienti per scongiurare questi possibili rischi, pertanto, il suo utilizzo è sconsigliato se non giustificato da particolari condizioni mediche o patologie e senza la prescrizione da parte di un medico.

Per quanto riguarda l'aumento della performance sportiva, gli studi che ho analizzato in questa tesi mostrano come l'assunzione di efedrina sia in grado di aumentare la prestazione sportiva; tuttavia, le conoscenze sono ancora limitate e ulteriori studi approfonditi andrebbero svolti per dimostrare con accuratezza gli effetti che provoca sulla performance sportiva. In particolare, si è visto che l'assunzione di efedrina combinata con caffeina provoca sia un aumento del tempo di esercizio fino all'esaurimento e sia un aumento della resistenza e della forza muscolare, migliorando così le capacità aerobiche ed anaerobiche degli atleti.

Nonostante ciò, è bene non dimenticare che l'utilizzo di efedrina, o qualsiasi altra sostanza dopante, oltre ad essere una violazione delle norme etiche e morali dello sport costituisce anche reato, sanzionabile con la squalifica e l'esclusione degli atleti dalle competizioni sportive, anche per molti anni.

BIBLIOGRAFIA

Adan Iqbal, Rasheed Ahmad Khera, Muhammad Asif Hanif, Muhammad Adnan Ayub, Muhammad Nadeem Zafar, “*Chapter 36 - Ma-Huang*”, Medicinal Plants of South Asia, Elsevier, 2020.

Amatsu H., and Kubota S., quoted from Chen and Schmidt, 1930.

Bell DG, Jacobs I. “*Combined caffeine and ephedrine ingestion improves run times of Canadian Forces Warrior Test*”, Aviat Space Environ Med. 1999.

Bell DG, Jacobs I, Ellerington K, “*Effect of caffeine and ephedrine ingestion on anaerobic exercise performance*”, Medicine and Science in Sports and Exercise, 2001.

Bell DG, Jacobs I, McLellan TM, Zamecnik J. “*Reducing the dose of combined caffeine and ephedrine preserves the ergogenic effect*”, Aviat Space Environ Med. 2000.

Bell DG, Jacobs I, Zamecnik J. “*Effects of caffeine, ephedrine and their combination on time to exhaustion during high-intensity exercise*”, Eur J Appl Physiol Occup Physiol. 1998.

Bell DG, McLellan TM, Sabiston CM. “*Effect of ingesting caffeine and ephedrine on 10-km run performance*”, Med Sci Sports Exerc. 2002.

Bents RT, Tokish JM, Goldberg L. “*Ephedrine, pseudoephedrine, and amphetamine prevalence in college hockey players: most report performance-enhancing use*”, Phys Sportsmed. 2004

Boozer CN, Daly PA, Homel P, Solomon JL, Blanchard D, Nasser JA, Strauss R, Meredith T. “*Herbal ephedra/caffeine for weight loss: a 6-month randomized safety and efficacy trial*”, Int J Obes Relat Metab Disord, 2002.

Boyd Rorabaugh, “*Ephedrine*”, The Comprehensive Pharmacology Reference, Elsevier, 2007.

Chen CK, Muhamad AS, Ooi FK. “*Herbs in exercise and sports*”, J Physiol Anthropol, 2012.

Chen, K. K., and Schmidt, C. F., "*Ephedrine and Related Substances*", Bailliere, Tindall and Cox, London, 1930.

Deventer K, Roels K, Delbeke FT, Van Eenoo P. "*Prevalence of legal and illegal stimulating agents in sports*", Anal Bioanal Chem. 2011.

Doping, <https://www.treccani.it/vocabolario/doping/>

Gaddum JH. "*Ephedrine*", Br Med J, 1938.

Gillies H, Derman WE, Noakes TD, Smith P, Evans A, Gabriels G. "*Pseudoephedrine is without ergogenic effects during prolonged exercise*", J Appl Physiol. 1996.

Haller Christine A, Benowitz NL. "*Adverse cardiovascular and central nervous system events associated with dietary supplements containing ephedra alkaloids*", New England journal of medicine, 2000.

Ioannides-Demos LL, Proietto J, McNeil JJ. "*Pharmacotherapy for obesity. Drugs*", 2005.

Jacobs I, Pasternak H, Bell DG. "*Effects of ephedrine, caffeine, and their combination on muscular endurance*", Med Sci Sports Exerc. 2003.

Laccourreye O, Werner A, Giroud JP, Couloigner V, Bonfils P, Bondon-Guitton E., "*Benefits, limits and danger of ephedrine and pseudoephedrine as nasal decongestants*", Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis., 2015.

Renata Pereira Limberger, Ana Laura Bemvenuti Jacques, Gabriela Cristina Schmitt, and Marcelo Dutra Arbo, "*Pharmacological effects of Ephedrine*", 2013.

Shekelle P.G., M.L. Hardy, S.C. Morton, "*Efficacy and safety of ephedra and ephedrine for weight loss and athletic performance*", ACC Current Journal Review, 2003.

Sidney KH, Lefcoe NM. "*The effects of ephedrine on the physiological and psychological responses to submaximal and maximal exercise in man*", Med Sci Sports. 1977.

Statler AK, Maani CV, Kohli A. “*Ephedrine*”, Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2022.

Stewart HH., “*The use of ephedrine in asthma and whooping – cough*”, Br Med J, 1929.

Takahashi D., and Miura K., Mitt. mted. Fak. Tokio, 1892.

World Anti – Doping Agency, <https://www.wada-ama.org/en>.

World Anti – Doping Agency adrvs, <https://www.wada-ama.org/en/resources/anti-doping-stats/anti-doping-rule-violations-adrvs-report>.

Žunić M, Krčevski Škvarč N, Kamenik M. “*The influence of the infusion of ephedrine and phenylephrine on the hemodynamic stability after subarachnoid anesthesia in senior adults - a controlled randomized trial.*”, BMC Anesthesiol, 2019.