

Quanto sono compatibili i farmaci con l'attività atletica

Francesco Furlanello^{1,2}, Laura Vitali Serdoz³, Francesco Botrà⁴, Domenico Accettura⁵, Chiara Lestuzzi⁶, Luigi De Ambroggi¹, Riccardo Cappato¹

¹Centro di Aritmologia Clinica ed Elettrofisiologia, IRCCS Policlinico San Donato, San Donato Milanese (MI),

²Centro di Aritmologia, Casa di Cura Villa Bianca, Trento, ³Dipartimento Cardiovascolare, Azienda Ospedaliero-Universitaria, Trieste, ⁴Laboratorio Antidoping, Federazione Medico Sportiva Italiana, Roma, ⁵Servizio di Cardiologia Ambulatoriale, Anthea Hospital, Bari, ⁶Servizio di Cardiologia, Centro di Riferimento Oncologico, Aviano (PN)

Key words:

Arrhythmias; Athletes; Brugada-like ECG; Cardiovascular iatrogenic effects; Long QT syndrome; Sports eligibility.

Competitive sports eligibility, mandatory for the Italian law in all age classes, from young to master athletes, involves millions of subjects, who are at risk during their sport career both for prescription and illicit drugs (or banned substances included in the World Anti-Doping Agency list, annually updated). These drugs may interfere with adrenergic hyperactivation related to athletic activity and can bring to unfavorable cardiovascular effects, such as arrhythmias, coronary artery disease, myocarditis, pericarditis, heart failure, ion channel disease. Moreover, numerous compounds may reduce athletic performance. Cardiovascular side effects are more frequently reported when drug co-administration is performed, which occurs frequently. Drug co-administration may have a higher risk when a common metabolic pathway is used (i.e. P450 hepatic cytochrome), and inhibition or induction effects modify plasma drug levels. One of the most important problems remains for combination of drugs that might be torsadogenic. Therefore, it is mandatory to be aware of pharmacokinetic properties, mechanisms of action, side effects and interactions between drugs and competitive sports activities; moreover, possible clinical, instrumental (i.e. ECG) or laboratory markers should be pointed out in order to recognize a possible toxic effect and subsequently interrupt or modify drug administration and/or assumption.

(G Ital Cardiol 2010; 11 (10 Suppl 1): 1185-1215)

© 2010 AIM Publishing Srl

Per la corrispondenza:

Prof. Francesco Furlanello

Centro di Aritmologia
Clinica ed Elettrofisiologia
IRCCS Policlinico
San Donato
Via Morandi, 30
20097 San Donato
Milanese (MI)
E-mail: ffurlanello@
villabiancatrento.it

Aspetti generali

Nell'edizione 2009 dei "Protocolli cardiologici per il giudizio di idoneità allo sport agonistico" del Comitato Organizzativo Cardiologico per l'Idoneità allo Sport (COCIS)¹ è apparso fondamentale, per la concessione dell'idoneità sportiva agonistica e per la gestione della salute dell'atleta, inserire un capitolo di approfondimento e di indicazioni pratiche sull'impatto potenziale e clinico e sulle eventuali conseguenze medico-legali dei farmaci che un atleta può assumere durante la carriera sportiva. È infatti documentato che la condizione atletica può condizionare effetti cardiovascolari da farmaci diversi rispetto al sedentario. Ciò principalmente è dovuto a:

1. combinazione dell'attività adrenergica endogena correlata all'attività atletica (adrenalina, noradrenalina, neurogena ed ormonale)², con la stimolazione farmacologica beta-adrenergica sia per stimolanti illeciti, presenti nell'elenco 2010 della World Anti-Doping Agency (WADA, www.wada-ama.org) che per stimolanti prescritti, quali metilfenidato o farmaci anti-disturbo da deficit di attenzione e iperattività (ADHD)³⁻⁵, anoressizzanti⁶, β_2 -stimolanti, ecc.;
2. possibile azione negativa sulla *performan-*

ce sportiva di molti farmaci quali betablocanti, antibiotici, antistaminici, antidepressivi triciclici, psicoattivi, narcotici, antineoplastici, diuretici, ecc.^{3,7,8}.

La possibilità di effetti cardiovascolari sfavorevoli è molto alta nella combinazione contemporanea di farmaci con particolare riguardo all'effetto metabolico epatico mediato dal sistema enzimatico mitocondriale citocromiale P450 (ad es. CYP2D6, CYP3A3/4, CYP2C9, CYP2C19, ecc.) che comprende numerosissimi sottosistemi. Ciò condiziona livelli plasmatici del farmaco co-assunto aumentati in caso di azione inibitrice o ridotti in caso di azione induttrice. Ne può conseguire una imprevedibilità di effetti sfavorevoli cardiovascolari ma anche di efficacia terapeutica individuale con possibile effetto *rebound* all'interruzione del trattamento. Ad esempio per gli anticomiciali sono possibili azioni induttrici della fenitoina e della carbamazepina con conseguente riduzione dei livelli plasmatici del valproato sodico e dell'effetto terapeutico. Non è infrequente un effetto *rebound* alla sospensione di questi farmaci induttori.

Va inoltre tenuto conto della problematica legata alla non infrequente farmacocinetica individuale, quale si verifica per polimorfismo genetico del CYP2D6, isoenzima preposto al

metabolismo di numerosi farmaci, presente nel 5-10% dei caucasici e degli afroamericani⁹, per cui i soggetti "metabolizzatori lenti" possono presentare valori plasmatici elevati fino alla tossicità per mancato metabolismo epatico del farmaco. Ad esempio per il propafenone può realizzarsi un aumento della durata del PR, QRS frequenza-dipendente con quadri clinici pseudoventricolari rapidi in corso di flutter/fibrillazione atriale. Inoltre sono segnalati effetti gravi e letali da "prima assunzione" farmacologica (ad es. antipsicotici, anfetaminici, anti-ADHD, metilendiossimetil-anfetamina, altre ecstasi come benzilpiperazina, ecc.).

È molto importante ricordare che vi sono numerosi farmaci e sostanze potenzialmente torsadogenici (www.torsades.org/medical-pros/drug-list./drug.lists.htm), cioè in grado di indurre sindrome da QT lungo acquisito, torsione di punta, fibrillazione ventricolare, arresto di circolo e morte improvvisa, con un meccanismo che è sintetizzato nella Figura 1. Trattasi sia di farmaci prescritti, a scopo terapeutico (ad es. alcuni antiaritmici [chinidina, disopiramide, dofetilide, procainamide, sotalolo, ibutilide], antistaminici, antibiotici [macrolidi¹⁰ e chinolonici¹¹], antidepressivi ed antipsicotici¹⁰, antineoplastici) che di sostanze illecite presenti nell'elenco WADA come narcotici¹², anabolizzanti androgeni steroidei, cocaina², ecc. Le due condizioni fondamentali che stanno alla base di una patologia torsadogenica clinica sono rappresentate da:

1. effetto molecolare sulla corrente rapida del potassio Herg-correlato o altra corrente ionica cardiaca (es. IKs); risposta individuale in base alla riserva di ripolarizzazione; bassi livelli di potassio plasmatico; situazione clinica del soggetto (cardiopatía, deficit funzionale epatico e renale);
2. possibile blocco metabolico epatico (inibitivo) CYP450 cui deriva un alto livello plasmatico dei farmaci co-somministrati, ad esempio antistaminici + macrolidi¹².

Può giocare inoltre un notevole ruolo un possibile polimorfismo genetico-etnico¹³.

Il medico sportivo deve tener conto, trovandosi di fronte ad atleti che assumono sostanze potenzialmente torsadogeniche, soprattutto se in associazione, di un possibile grave pericolo di destabilizzazione elettrica fino all'arresto

di circolo la cui spia fondamentale è rappresentata dal prolungamento della durata del QTc con valori particolarmente pericolosi quando >500 ms.

Un'altra situazione aritmica potenziale, che deve essere ben conosciuta per la diagnosi differenziale con forme morbose primarie in quanto possibile anche nell'atleta competitivo, è rappresentata dalla comparsa di alterazioni elettrocardiografiche con morfologia tipo 1 di Brugada indotte da farmaci¹⁴ (Tabella 1), cioè aspetti del tratto ST *coved-type* nelle derivazioni precordiali destre a seguito dell'assunzione di farmaci che hanno perlopiù come effetto comune proprietà bloccanti canalicolari del sodio.

Le forme isolate sono rare ed è possibile una predisposizione genetica. Tali alterazioni elettrocardiografiche *Brugada-like*, a volte mostruose, sono più comuni per overdose (ad es. antidepressivi triciclici, cocaina), ipopotassiemia e farmaci sinergici. Di solito si verifica normalizzazione dell'ECG dopo smaltimento tempo-dipendente dell'effetto farmacologico.

Farmaci di comune prescrizione nell'atleta con possibile effetto cardiovascolare sfavorevole

Sono importanti per prevalenza di assunzione e possibili effetti iatrogenici: antinfiammatori ed antalgici, antiasmatici, antibiotici ed antifungini, farmaci antivirali, agenti an-

Tabella 1. Farmaci e sostanze che possono indurre alterazioni elettrocardiografiche con morfologia tipo 1 di Brugada.

Antidepressivi triciclici: amitriptilina, desipramina, nortriptilina
Altri antidepressivi: maprotilina, litio
Antipsicotici: trifluorperazina, loxapina
Antistaminici di prima generazione
Cocaina
Bupicaina (anestetico locale)
Propofol (comune anestetico)
Antiaritmici 1C/1A

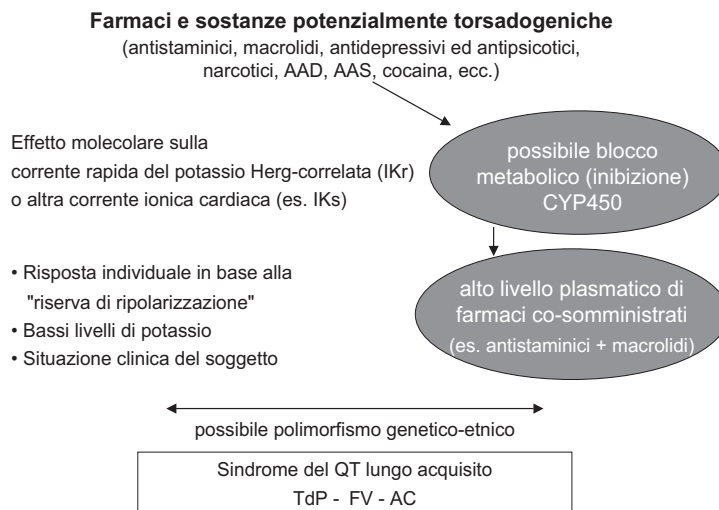


Figura 1. Farmaci e sostanze potenzialmente torsadogeniche.

AAD = farmaci antiaritmici; AAS = anabolizzanti androgeni steroidei; AC = arresto di circolo; CYP450 = citocromo P450; FV = fibrillazione ventricolare; TdP = torsade de pointes.

tineoplastici, ormoni tiroidei, antistaminici, diuretici, farmaci psicoattivi (benzodiazepine, agenti antidepressivi ed antipsicotici, inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina, inibitori della monoamino-ossidasi, anticomiziali, narcotici).

Tali farmaci ed i loro possibili effetti sfavorevoli cardiovascolari sono dettagliatamente descritti nello specifico capitolo del testo COCIS 2009, al quale rimandiamo¹.

Effetti cardiovascolari di sostanze illecite nell'atleta

La classe "sostanze illecite" comprende tutte le categorie di farmaci e sostanze farmacologicamente attive il cui abuso è sanzionato dai regolamenti antidoping internazionali e dalla legge italiana; tali categorie sono inserite in una lista, che viene aggiornato con cadenza almeno annuale dalla WADA (www.wada-ama.org). La lista comprende l'elenco completo delle singole sostanze e farmaci nonché degli sport nei quali sono vietati. È chiaramente specificato se le sostanze sono totalmente bandite o solo durante competizioni.

Gli effetti cardiovascolari sfavorevoli comprendono possibili azioni tossiche dirette sul miocardio, patologie tromboemboliche, alterazioni coronariche acute e croniche, miocarditi, endocarditi, pericarditi e compenso di circolo. In particolare sono possibili molti tipi di aritmie, sia sopraventricolari che ventricolari, focali e da rientro, comprese forme potenzialmente letali³. Il rischio di patologie cardiovascolari, aritmie letali e morte improvvisa è maggiore in soggetti con preesistenti patologie cardiache eredo-familiari su base genetica, quali la cardiomiopatia aritmogena del ventricolo destro, la cardiomiopatia ipertrofica, dilatativa, le canalopatie (sindrome del QT lungo, QT breve, sindrome di Brugada, sindrome di Lev-Lenegre, tachicardia ventricolare polimorfa catecolaminergica) e il Wolff-Parkinson-White. L'impiego di sostanze illecite è particolarmente pericoloso in soggetti con cardiopatie acquisite (cardiopia ischemica, dilatativa, ipertensiva, miocardite nei suoi vari stadi).

Alcune sostanze illecite possono provocare, qualora assunte a lungo termine e soprattutto in associazione, patologie strutturali del miocardio che simulano una cardiomiopatia ipertrofica, dilatativa o ischemica. Ciò avviene più frequentemente con gli anabolizzanti, con particolare riguardo agli anabolizzanti androgeni steroidei, e probabilmente per l'assunzione di ormone della crescita, fattori di crescita insulino-simile e corticosteroidi. Per gli stimolanti in particolare, la cocaina, le anfetamine, e i derivati dell'efedra¹⁵⁻¹⁹.

La ricerca clinica di marker di assunzione di sostanze illecite nel singolo atleta risulta molto difficile in quanto:

- manca quasi costantemente la cooperazione dell'atleta;
- esclusi i casi con effetto tossico maggiore mancano reperti specifici diagnostici;
- di solito manca la possibilità della conferma diagnostica quale sarebbe ottenibile dai test antidoping se utilizzabili anche a livello clinico;
- per alcuni stimolanti di grande impiego come la caffeina ed altri come la fenilefrina, la fenilpropanolamina, la sinefrina, manca anche la possibilità della verifica antidoping in quanto queste sostanze sono incluse solo nel Monitoring Program della lista WADA 2010 (www.wada-ama.org).

Gestione dell'atleta in trattamento farmacologico

Al fine dell'idoneità sportiva agonistica e della tutela della salute dell'atleta durante la carriera sportiva è opportuno tener costantemente presente la possibilità che si verifichino sfavorevoli conseguenze cardiovascolari e sulla *performance* atletica a seguito dell'assunzione di farmaci e soprattutto di loro associazioni. È opportuno un approccio individualizzato che comprenda:

- raccolta anamnestica: è necessario un elenco dettagliato di tutti i farmaci, sostanze e preparati, assunti anche in precedenza comprensivi di dosi e durata, via di somministrazione, tolleranza ed efficacia di terapie precedenti con lo stesso farmaco. Va verificata l'esistenza di fenomeni idiosincrasici farmacologici specifici anche familiari;
- attenzione alle associazioni farmacologiche: sono imprevedibili le conseguenze ad un precedente farmaco non riferito se assunto abitualmente (antibiotici macrolidi in soggetti in trattamento continuativo antistaminico od anticomiziale, antidepressivo, ecc.);
- sintomatologia: attenzione a possibili sintomi da effetto farmacologico quali cambiamento dell'umore, psicodipressione, irritabilità, aggressività (anfetamine), iperpiressia, rabdomiolisi (da sostanze ricreative), astenia, diaforesi, calo della *performance*, disturbi gastrointestinali, reazioni cutanee (farmaci antinfiammatori non steroidei, antibiotici), cardiopalmo tachicardico, aritmie altrimenti non giustificabili, lipotimia, sincope (ad es. stimolanti leciti ed illeciti);
- esame fisico: miosi (cocaina) o midriasi (antipsicotici), dermatografismo importante, reazioni cutanee, tremori muscolari (β_2 -stimolanti), diaforesi, asma bronchiale, riniti allergiche, tachicardia, iper- o ipotensione arteriosa soprattutto ortostatica;
- alterazioni elettrocardiografiche compatibili con attività farmacologica: tachicardia (stimolanti), sindromi da astinenza (benzodiazepine, anfetamine, cocaina), bradicardia (betabloccanti, inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina, antipsicotici, litio, antidepressivi triciclici), prolungamento del PR, QRS, QTc, alterazioni della ripolarizzazione ventricolare (es. antidepressivi triciclici, diuretici, taluni antiaritmici), aritmie ectopiche sopraventricolari e ventricolari (sostanze illecite, stimolanti prescritti e non);
- raccomandazioni: in corso di trattamenti farmacologici la presenza di un prolungamento del PR >240 ms, QRS >120 ms, QTc >500 ms o di un aumento rispetto a precedenti ECG di PR >50%, QRS >25% e QTc >60 ms va interrotta ogni terapia farmacologica ed avviate approfondite indagini cardiologiche. È sospetto anche un QTc >440 ms nel maschio, >460 ms nella femmina. Nei casi dubbi è necessario un approfondimento diagnostico;
- Holter con attività fisica, test ergometrico, eco-Doppler, esami di funzionalità tiroidea, renale ed epatica (anabolizzanti androgeni steroidei), parametri ematologici (eritropoietina), patrimonio ionico (diuretici), ricerca dei livelli plasmatici di farmaci dosabili (alcuni anticomiziali, antidepressivi, flecainide);
- indagini cliniche, strumentali, genetiche in Centri Specializzati per i casi più complessi, ad esempio per sospetta sindrome del QT lungo, *Brugada-like*, tachicardia ventri-

colare polimorfa catecolaminergica, disturbi della conduzione atrioventricolare per aritmie non giustificabili, ecc. Opportune verifiche periodiche, anche a distanza, per trattamenti farmacologici prolungati, ad esempio anti-asmatici, stimolanti, psicoattivi, anticomiziali, antineoplastici (nei soggetti "guariti" che a volte non rammentano di aver effettuato un trattamento farmacologico)¹².

Conclusioni

Il medico ed il cardiologo dello sport attualmente devono affrontare una nuova responsabilità professionale nei riguardi dell'atleta competitivo rappresentata dalla possibilità di sfavorevoli effetti cardiovascolari anche occulti e di riduzione sull'efficienza fisica sia per farmaci assunti per motivi clinici (farmaci prescritti) che autogestiti dai soggetti (solitamente sostanze illecite) che possono incidere sulla certificazione di idoneità sportiva agonistica e sulla carriera sportiva.

A fronte di ogni farmaco assunto ed in particolare di loro associazioni si deve conoscere perlomeno a grandi linee le possibili conseguenze sfavorevoli cardiovascolari e sulla *performance* atletica, le caratteristiche farmacocinetiche e farmacodinamiche. In particolare, si devono possedere sufficienti informazioni sulla biodisponibilità, durata di effetto nel tempo, meccanismo d'azione, destino metabolico, epatico e renale ed organo bersaglio, interferenze farmacologiche.

La conoscenza dei meccanismi fondamentali etiopatogenetici, elettrofisiologici e clinici consentono una più razionale valutazione clinica del singolo atleta in trattamento farmacologico.

Riassunto

La concessione dell'idoneità sportiva agonistica, obbligatoria per la legislazione italiana, che riguarda classi di età, dalla pediatrica all'anziana (master), coinvolge milioni di atleti in molti dei quali è possibile durante la carriera sportiva l'assunzione di farmaci prescritti a scopo terapeutico od autogestiti (farmaci illeciti della lista della World Anti-Doping Agency annualmente aggiornata). Tali farmaci possono interferire con l'iperstimolazione adrenergica dell'attività atletica, avere conseguenze sfavorevoli cardiovascolari, aritmiche, miocardiche, coronariche, tensive arteriose, da deficit di circolo e possono incidere sulla *performance* atletica. La possibilità di effetti cardiovascolari indesiderati è maggiore nelle non infrequenti co-assunzioni di farmaci soprattutto se ad analogo destino metabolico (ad es. citocromiale epatico P450) con effetti inibitori od induttori e conseguenti livelli plasmatici alterati. Sono possibili conseguenze cliniche imprevedibili, quali ad esempio slantentizzazione di potenzialità torsadogeniche fino alla non infrequente sindrome del QT lungo acquisito. È perciò necessario per ogni farmaco assunto, soprattutto se in associazione, da parte dell'atleta competitivo conoscerne almeno a larghe linee le proprietà farmacocinetiche, il meccanismo d'azione, gli effetti interferenziali con l'attività agonistica e farmacologica in generale, valorizzando possibili marker clinici, elettrocardiografici, di laboratorio, di sospetta azione tossica che comporti l'interruzione della terapia e provvedimenti decisionali.

Parole chiave: Aritmie; Atleta; ECG tipo Brugada; Idoneità agonistica; Patologie iatrogene dell'atleta; Sindrome del QT lungo.

Bibliografia

1. Furlanello F, Botrè F, Accettura D, et al. Effetti cardiovascolari dei farmaci di interesse medico-sportivo". *Med Sport* 2010; 63: 127-36.
2. Davis E, Loiacono R, Summers RJ. The rush to adrenaline: drugs in sport acting on the beta-adrenergic system. *Br J Pharmacol* 2008; 154: 584-97.
3. Furlanello F, Vitali Serdoz L, Cappato R, De Ambroggi L. Illicit drugs and cardiac arrhythmias in athletes. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2007; 14: 487-94.
4. Vitiello B. Understanding the risk of using medications for attention deficit hyperactivity disorder with respect to physical growth and cardiovascular function. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am* 2008; 17: 459-74.
5. Nissen SE. ADHD drugs and cardiovascular risk. *N Engl J Med* 2006; 354: 1445-8.
6. Nazari A, Massumi A, Wilson JM, et al. Arrhythmogenicity of weight-loss supplements marketed on the Internet. *Heart Rhythm* 2009; 6: 658-62.
7. Alaranta A, Alaranta H, Helenius I. Use of prescription drugs in athletes. *Sports Med* 2008; 38: 449-63.
8. Tscholl P, Feddermann N, Junge A, Dvorak J. The use and abuse of painkillers in international soccer: data from 6 FIFA tournaments for female and youth players. *Am J Sports Med* 2009; 37: 260-5.
9. Sicouri S, Antzelevitch C. Sudden cardiac death secondary to antidepressant and antipsychotic drugs. *Expert Opin Drug Saf* 2008; 7: 181-94.
10. Alvarez-Elcoro S, Enzler MJ. The macrolides: erythromycin, clarithromycin, and azithromycin. *Mayo Clin Proc* 1999; 74: 613-34.
11. Milberg P, Hilker E, Ramtin S, et al. Proarrhythmia as a class effect of quinolones: increased dispersion of repolarization and triangulation of action potential predict torsades de pointes. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2007; 18: 647-54.
12. Fanoè S, Jensen GB, Ege P. Proarrhythmic effect of methadone: an alternative explanation of sudden death in heroine addicts [abstract]. *Pacing Clin Electrophysiol* 2006; 29 (Suppl 1): S30.
13. Lehtonen A, Fodstad H, Laitinen-Forsblom P, Toivonen L, Kontula K, Swan H. Further evidence of inherited long QT syndrome gene mutations in antiarrhythmic drug-associated torsades de pointes. *Heart Rhythm* 2007; 4: 603-7.
14. Yap GY, Behr RE, Camm AJ. Drug-induced Brugada syndrome. *Europace* 2009; 11: 989-94.
15. Furlanello F, Vitali Serdoz L, De Ambroggi L, Cappato R. Drug abuse in cardiovascular diseases. In: Verster J, Brady K, Galanter M, Conrod P, eds. *Drug abuse and addiction in medical illness: causes, consequences and treatment*. New York, NY: Springer/Humana Press, 2010: in press.
16. Littmann L, Monroe MH, Svenson RH. Brugada-type electrocardiographic pattern induced by cocaine. *Mayo Clin Proc* 2000; 75: 845-9.
17. Deligiannis A, Bjornstad H, Carre F, et al; ESC Study Group of Sports Cardiology. ESC study group of sports cardiology position paper on adverse cardiovascular effects of doping in athletes. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2006; 13: 687-94.
18. Kloner AR. Illicit drug use in the athlete as a contributor to cardiac events. In: Estes NA, Salem DN, Wang PJ, eds. *Sudden cardiac death in the athlete*. Armonk, NY: Futura Publishing Co, 1998: 441-51.
19. Ricaurte GA, McCann UD. Recognition and management of complications of new recreational drug use. *Lancet* 2005; 365: 2137-45.