

TUE-  
OD MEDICINSKIH INDIKACIJA DO SPORTSKE ZLOUPOTREBE

Antidoping agencija Republike Srbije

Dr Anđelković Marija

## TUE- od medicinskih indikacija do sportske zloupotrebe

Kada sportista zbog povrede ili bolesti, mora da uzima lekove za Liste zabranjenih supstanci, on podnosi zahtev za odobrenje izuzeća radi terapijske upotrebe (TUE), ili popunjava Deklaraciju o upotrebi. Svi lekovi koji služe za lečenje jedanaest bolesti za koje se odobrava TUE, mogu kod zdravog sportiste da služe kao doping sredstva. Glukokortikosteroidi se nalaze u terapiji više bolesti sa ove liste ali najveći problem je njihova česta nesistemska upotreba bez opravdanih medicinskih indikacija, koja može dovesti do štetnog efekta. Testosteron je lek koji je osim za lečenje hipogonadizma, našao svoju primenu i zloupotrebu kod mladih ljudi željnih mišićavog izgleda. Diuretici su supstance koje se najčešće koriste u sportovima sa težinskom kategorijom gde je cilj skidanje viška kilograma za što kraći vremenski period. Salbutamol kao beta-2-agonist je efikasan u lečenju astme, ali ga zbog bronhodilatatornog efekta često zloupotrebljavaju sprinteri. Eritropoetin služi za popravljavanje anemije i povećanje broja eritrocita, samim tim poboljšava kiseonički kapacitet, pa ga biciklisti često upotrebljavaju kao doping. Psihostimulansi- modafinil kojim se leči narkolepsija, i metilfenidat ili amfetanim kojima se leči hiperaktivnost, koriste se kao doping jer sportisti daju snagu, oštrinu i poboljšavaju rezultate. Hormon rasta, popularno nazvan «izvor mladosti ili ubica masti», često u sportskim krugovima služi za dobijanje mišićne mase zajedno sa testosteronom. Očigledno je da su terapijski efekti lekova često zloupotrebljeni kod sportista.

## TUE- from medical indications to sport abuse

TUE (Therapeutical Use Exemption) or Declaration of use, is required when athlete wants to use the substances from Prohibited List because he is injured or ill. Healthy man can take as a doping all medicaments that are used for treating eleven diseases that requires TUE. Glucocorticosteroids cure several illnesses from this list, but huge problem with them is often non-systemic use without real medical indication, which can cause harm eventually. Testosterone is a medicine for hypogonadismus and his abuse is common in young people who wants to look muscular. Diuretics are supstances that we can find in sports with weight categories, where is the aim to reduce overweight in a short time. Beta2-agonist Salbutamol is effective in therapy of asthma, and we can find him in doping-positive sprinters because he have bronhodilatory effects. Eritropoetin treat anemia by increase eritrocites, therefor he enhance aerobic capacity and bicyclist use it for doping. Psychostimulants- modaphinil for healing narcolepsy, and metilphenidat or amphetamin for healing hiperactivity, can be doping supstances who give athlete power, sharpness and better results. Growth hormone, popular called- «source of youth or fat killer», together with testosterone, is using to win muscular mass. It is obviously that therapic effects of drugs are often abused in sport athletes.

Sportisti su odgovorni za prisustvo bilo kog zabranjenog sredstva ili njegovih metabolita i markera u njihovom telesnom uzorku. Dužnost svakog sportiste je da osigura da nijedna zabranjena supstance ne uđe u njegovo telo (1). Oni, kao i svi drugi ljudi, imaju pravo da se razbole ili povrede i da se u toku bolesti leče. Međutim, ono što ih razlikuje od ostalih je nemogućnost primene lekova ili terapijskih procedura bez konsultacije sa stručnim medicinskim osobljem.

Sportisti podležu redovnim doping kontrolama i moraju voditi računa o tome da se sredstva koja uzimaju ne nalaze na Listi zabranjenih doping supstanci ili metoda (2). Ovu listu objavljuje Svetska antidoping agencija (WADA) jedanput godišnje, a nacionalna antidoping institucija je usvaja. Lista zabranjenih doping sredstava sadrži:

- 1) supstance i metode koje su uvek zabranjene (anabolički agensi, beta-2-agonisti)
- 2) zabranjene metode (transfuzija)
- 3) supstance i metode zabranjene na takmičenju (glukokortikosteroidi, stimulansi)
- 4) supstance zabranjene u određenim sportovima (alkohol i beta blokatori u aeronautici)
- 5) specifične supstance (beta-2 agonisti, probenecid)

TUE (Therapeutical Use Exemption) ili izuzeće u terapeutskoj upotrebi, se podnosi upravo u slučaju kada postoji indikacija za korišćenje supstanci i metoda sa Liste zabranjenih sredstava, i služi da sportistu oslobodi opasnosti proglašenja doping pozitivnim, u toku ili van takmičenja. Svi sportisti imaju pravo na TUE, ali postoje jasne indikacije za njegovo odobravanje (3).

TUE se odobrava samo u skladu sa sledećim kriterijumima:

- 1) medicinsko stanje sportiste je dijagnostikovano u skladu sa postojećim međunarodnim standardima i verifikovano odgovarajućom medicinskom dokumentacijom;
- 2) ne postoji adekvatna terapijska alternativa zabranjenoj doping supstanci i/ili metodi za lečenje medicinskog stanja sportiste;
- 3) neuzimanje zabranjenih doping supstanci ili metoda tokom tretiranja nekog akutnog ili hroničnog medicinskog stanja značajno bi pogoršalo zdravlje sportiste;
- 4) terapijsko korišćenje zabranjenih doping supstanci i/ili metoda neće izazvati nikakvo dodatno poboljšanje sposobnosti sportiste osim onog koje bi se moglo očekivati usled vraćanja u normalno zdravstveno stanje nakon tretiranja legitimnog medicinskog stanja. Korišćenje zabranjenih supstanci i/ili metoda u cilju povećanja nivoa niskih/normalnih vrednosti endogenih hormona neće se smatrati opravdanim;
- 5) neophodnost korišćenja zabranjenih doping supstanci i/ili metoda nije, u potpunosti ili delom, posledica njihovog prethodnog neterapeutskog korišćenja.

TUE se neće odobriti ukoliko tražena primena zabranjenog doping sredstva ili metode služi prikriivanju dejstva prethodne povrede antidoping pravila, posebno upotrebe zabranjene doping supstance.

TUE potvrđuje Odbor za odobravanje izuzetaka za terapeutsku upotrebu antidoping agencije, na određeni vremenski period (po pravilu, ne duže od godinu dana). Sportista je dužan da TUE Odboru dostavi zahtev za odobravanje TUE najkasnije 21 (dvadeset jedan) dan pre sledećeg sportskog takmičenja na kome želi učestvovati, odnosno u fazi treninga, pre davanja zabranjenog doping sredstva. Zahtev za odobrenje TUE- gde su svi podaci strogo poverljivi- mora biti podnet u originalu, jasno i čitko popunjen, uz svu potrebnu medicinsku dokumentaciju (stručno mišljenje lekara, istoriju bolesti, rezultate

laboratorijskih ispitivanja i dijagnostičkih procedura, aktuelnu medikaciju i obrazloženje zašto dozvoljene supstance nisu adekvatna zamena).

TUE odbor se u roku od 10 dana izjašnjava, i ako se izuzeće radi terapijske upotrebe odobri, nacionalna antidoping agencija obaveštava o tome Svetsku antidoping agenciju, nadležnu međunarodnu i nacionalnu sportsku asocijaciju. Odobrenje za terapijsko izuzeće se može izdati I retroaktivno samo u izuzetnim situacijama kada postoji potreba za urgentnom primenom zabranjenih supstanci i metoda (4).

Za lečenje pojedinih medicinskih stanja koja se često sreću kod sportista a koja zahtevaju primenu supstanci sa Liste zabranjenih doping sredstava, do 2009. godine nije bio neophodan potpuni već skraćeni proces zahteva za odobrenja TUE- skraćeni TUE (Abbreviated Therapeutical Use Exemption; u daljem tekstu ATUE). Zabranjene doping supstance i/ili metode za koje je odobran ATUE striktno su bile ograničene na sledeće:

- 1) beta-2-agoniste (formoterol, salbutamol, salmeterol i terbutalin) kada se administriraju kao inhalaciona terapija, i
- 2) glukokortikosteroide- za nesistemsku primenu. Pod nesistemskom primenom se podrazumevaju svi načini aplikacije osim oralne, rektalne, intravenske i intramuskularne.

Od 2009. godine, u ovom delu terapijskog izuzeća dolazi do izvesnih promena. Nesistemski glukokortikosteroidi će se prijavljivati kroz ADAMS bazu u vidu Declaration of use tj. Deklaracije o upotrebi, gde će se unositi podaci o vrsti, dozi i načinu primene zabranjene supstance, kao i podaci o lekaru koji je prepisao terapiju.

Svi sportisti koji koriste terapiju za astmu, moraće da otvore neku vrstu medicinskog kartona u nacionalnoj antidoping organizaciji, gde će na određeno vreme (šest meseci ili godinu dana), morati da revidiraju svoje nalaze. Njima će se klasičan TUE odobravati na duži vremenski period, kada se dokaže da sportista stvarno ima potvrđenu dijagnozu astme.

Postoje jasno određene bolesti koje se tretiraju medikamentima i terapijskim procedurama koje se nalaze na Listi zabranjenih doping supstanci, i njihova primena sportistu obavezuje da zatraži odobrenje za TUE. To su sledeće bolesti:

1. Insulin zavisni diabetes mellitus
2. Hronične inflamatorne bolesti creva
3. Bolesti i povrede skeletno-muskularnog sistema
4. Hipogonadizam kod muškaraca
5. Astma
6. Transplatacija bubrega
7. Arterijska hipertenzija
8. Narkolepsija i katapleksija
9. Poremećaj smanjenja pažnje- hiperaktivnost dece i adolescenata
10. Nedostatak hormona rasta kod odraslih
11. Nedostatak hormona rasta kod dece i adolescenata

Sledeće izlaganje će se više baviti farmakološkim pristupom ovoj problematici, povlačenjem tanke linije između opravdane medicinske upotrebe i namerne sportske zloupotrebe lekova koji spadaju pod TUE, bez zadržavanja na samim bolestima koje su nam dobro poznate.

## 1. INSULIN ZAVISNI DIABETES MELLITUS (DM tip I)

Diabetes mellitus označava grupu metaboličkih bolesti, koje se karakterišu hiperglikemijom nastalom zbog defekta u sekreciji insulina ili zbog defekta u njegovom dejstvu ili usled postojanja oba ova poremećaja (5). Stalna, često i doživotna potreba za insulinom je jedini način lečenja DM tip I.

Insulin se nalazi na Listi zabranjenih supstanci pod odeljkom- S2. Hormoni i srodne supstance. On je relativno mali protein sagrađen od 51 aminokiseline koje su poređane u dva lanca. U B-ćelijama endokrinog pankreasa se prvo sintetise prekursor insulina- proinsulin, iz koga kasnije nastaju insulin i C-peptid (rezidualni segment koji se luči u istim količinama kao insulin, pa služi za njegovo merenje). Insulin sekretovan u krv gotovo u potpunosti cirkuliše u nevezanom obliku; poluživot u plazmi mu iznosi samo oko 6 minuta, tako da se većim delom odstrani iz cirkulacije u roku od 10-15 minuta, ali mu efekti traju satima. Dva najvažnija organa za odstranjivanje insulina su jetra i bubrezi. Klirens insulina preko jetre iznosi 60%, a preko bubrega 30-40%. Ovo važi za endogeni insulin, a odnosi su potpuno suprotni za egzogeni.

Glavni stimulus za oslobađanje je koncentracija glukoze u krvi, pod čijim se uticajem vrednosti insulina povisuju i do 20 puta više nego bazične. Pored viška glukoze, mnoge aminokiseline i hormoni stimulišu oslobađanje insulina- arginin, lizin, gastrin, sekretin, holecistokinin, glukagon, hormon rasta i kortizol.

Tabela 1. Dejstvo insulina na ciljana tkiva u organizmu

<i><b>JETRA</b></i>	<i><b>MIŠIĆI</b></i>	<i><b>MASNO TKIVO</b></i>
- Inhibiše glikogenolizu -Inhibiše pretvaranje masnih kiselina i aminokiselina u glukozu -Inhibiše pretvaranje aminokiselina u glukozu -Stimuliše deponovanje glukoze u obliku glikogena -Pojačava sintezu triglicerida i lipoproteina	<u>-POJAČAVA SINTEZU PROTEINA</u> ( <u>anabolički efekat</u> )  -Pojačava sintezu glikogena	-Pojačava deponovanje triglicerida

Koncentracija insulina u krvi normalne zdrave osobe iznosi od 5 do 15  $\mu$  jed./ml, ali se ove vrednosti mogu povećati na 60-90  $\mu$  jed./ml za vreme i posle obeda (6). Normalno se u toku dana oslobađa oko 40-50 internacionalnih jedinica insulina (7). Doze i učestalost davanja insulina su strogo individualne i zavise od vrednosti glikemije. Idealne doze su od 0.6 do 1.0 i.j. po kilogramu na dan. Za većinu bolesnika dnevne potrebe za insulinom su od 30-50 i.j. a kod malog broja je potrebno 60-100 i.j., pa i više (kod porasta titra anti-insulinskih IgG antitela). Konvencionalna terapija podrazumeva da se za većinu bolesnika dnevna doza podeli u 2 dela- ujutro i uveče, dok intenzificirana terapija

podrazumeva višekratnu primenu brzodelujućih malih doza pre obroka i intermedijarnih insulina ujutro i uveče.

Preparati insulina mogu biti sa kratkim dejstvom (6 sati), sa dugim dejstvom (16-18 sati) i sa ultradugim (dejstvo duže od 36 sati). Za komercijalne potrebe, insulin se dobija ekstrakcijom i prečišćavanjem iz pankreasa svinja i goveda (GPP I SPP), i najnoviji tip dobijen DNA tehnologijom iz E.coli- humanog insulina. Danas je najčešće korišćen način regulisanja dijabetesa primena višednevnih doza humanog insulina tj. intenzifikovane insulinske terapije (IIT), pomoću specijalnih brizgalica- PEN-ova. Ona se sastoji u davanju sporodelujućeg insulina svako veče, i brzodelujućeg insulina u toku dana, pre svaka tri glavna obroka.

Drugi oblik IIT je stalna supkutana infuzija insulina (CSII) i ona se najčešće primenjuje kod sportista. Aplikuje se uz pomoć insulinske infuziomatske pumpe koja je u vidu malog elektronskog aparata sa rezervoarom, i uvek je uz bolesnika. Insulin se aplikuje kroz specijalan kateter koji se fiksira u potkožno tkivo prednjeg zida trbuha i koji se menja na 3-4 dana. Ovo je najbolji način regulisanja glikemije jer se brzodelujući insulin ubrizgava kontinuirano- na svakih 5 minuta, što odgovara fiziološkom pulsnom lučenju insulina. Ovo je skup izbor lečenja i vezan je za pojavu hipoglikemije.

Prema podacima *British Journal of Sports Medicine*, svaki deseti bodibilder koristi insulin kao anaboličar (8). Naime, insulin u sinergiji sa hormonom rasta povećava količinu proteina u telu, samim tim i mišićne mase. Sportista ne-dijabetičar koji koristi insulin kao doping, rizikuje da padne u hipoglikemijsku komu koja može imati i smrtni ishod. Sportisti koji boluju od DM tip I moraju barem jednom godišnje da traže stručno mišljenje od kliničkog dijabetologa zbog podnošenja prijave za terapijsko izuzeće i legalno korišćenje insulina. Ostaje finalno pitanje- da li sportisti koji boluju od DM tipa I mogu da zloupotrebe odobren TUE za korišćenje insulina u cilju poboljšanja svojih sportskih rezultata? Kod ove bolesti to bi sportistu moglo dovesti u životnu opasnost. Linija između farmakoloških i doping doza je mala i ne može se tako lako otkriti.

Desetostrukom olimpijskom osvajaču medalja u plivanju- Gary Hallu, je 1999.godine dijagnostikovao DM tip I (9). Na konferenciji za štampu koju je skoro održao, Hall je jasno izneo stav da je u američkom plivanju doping sve više zastupljeniji, i da je doping odgovoran za obaranje silnih rekorda u plivanju, a ne Speed-ovi revolucionarni kostimi o kojima svi pričaju. Bilo kakvu sumnju vezanu za to da bi on mogao da zloupotrebi anabolički efekat insulina, nazvao je apsurdnom. "Kada bih prestao da uzimam insulin, za par meseci bio bih mrtav"- rekao je Hall. Doktorica Anne Peters, američki autoritet za dijabetes, leči Hall-a i jasno je precizirala da li je zloupotreba moguća. "Ja mogu da prepoznam ako pacijent uzima previše insulina. Gary to ne radi".

## 2. HRONIČNE INFLAMATORNE BOLESTI CREVA

Crohnova bolest i ulcerozni kolitis su nespecifična zapaljenska oboljenja digestivnog trakta. Ove dve bolesti zajedno sa hroničnim kolitisima nepoznatog uzroka čine inflamatorne bolesti creva (u daljem tekstu IBC). Osnovu lečenja IBC čine antiinflamatorni lekovi- kortikosteroidi, analgetici, aminosalicilati, imunosupresivi i antibiotici (10). Kortikosteroidi nemaju alternativu u lečenju IBC.

Pod uticajem hipotalamusa i hipofize, kora nadbubrežne žlezde luči dve glavne vrste adrenokortikalnih hormona- mineralokortikoide i glikokortikoide. Aldosteron je dominantni mineralokortikoseroid, a kortizol je glavni glikokortikoid. Struktura glukokortikoida je slična ostalim steroidnim lekovima koji nastaju iz holesterola. To su mali molekuli koji lako prolaze kroz sve membrane i zato su svi načini primene mogući. Većina dejstava kortizola uglavnom potiču iz njegove sposobnosti da mobilize aminokiseline iz ekstrahepatičnih tkiva i smanjuje rezerve proteina u tkivima (katabolizam proteina). Kortizol podstiče i mobilizaciju masnih kiselina iz masnog tkiva (lipoliza), što povećava njihovu koncentraciju u plazmi i njihovo korišćenje za dobijanje energije, pogotovo za vreme gladovanja ili nekog drugog stresa. Osnovna biohemijska dejstva kortizola su: glikoneogeneza (sinteza ugljenih hidrata iz proteina) i smanjenje korišćenja glikoze u ćelijama- to vodi povišenoj glikemiji, tzv. adrenalni dijabetes. Začuđujuće je da gotovo svaka vrsta stresa odmah izaziva izrazito povećanje sekrecije kortizola.

Kortizol ima antiinflamatorno dejstvo blokirajući rane stadijume zapaljenskih procesa i povlačenjem i ubrzavanjem zapaljenja ako je već počelo. Takođe blokira inflamatornu reakciju u alergijskim bolestima, zbog čega se i daje kod npr. anafilaktičkog šoka. Primena velikih doza kortizola dovodi do atrofije limfnog tkiva a to vodi do smanjenog stvaranja antitela i ćelija-ubica. Ova suprimacija imunosti, koja je nekad i opasna po život, jedino je korisna za sprečavanje imunog odgovora kod transplantacije organa, da ne bi došlo do odbacivanja transplantata. U farmakološkim dozama, sva ova dejstva su pojačana, a posebno dolazi do izražaja nespecifično antiinflamatorno delovanje.

Neželjena dejstva su mnogobrojna i sistemska, i opisuju se kao Cushing-ov sindrom: deponovanja masti u grudnom košu i gornjim delovima abdomena (buffalo torso), podbulo lice, akne, hirzutizam (preterani rast dlaka na licu), atrofija skeletnih mišića udova, osteoporoza, strije, edemi, hipertenzija, psihotičke reakcije i oslabljen imunitet.

U sintetske glikokortikoide spadaju: kortikosteron, kortizon, prednizon, prednizolon, metil-prednizon, betametazon, i deksametazon (Tabela 2). Oni se nalaze na Listi zabranjenih doping supstanci (S2-Hormoni I srodne supstance) i njihova zloupotreba je česta. Svi se tretiraju kao doping sredstva ako se daju oralno, rektalno, intravenski ili intramuskularno, i njihovo korišćenje zahteva odobrenje za TUE. Drugi načini davanja- intraartikularno, periartikularno, peritendinozno, epiduralno, intradermalno i inhalacijom, zahtevaju odobrenje za ATUE tj.od 2009. godine Deklaraciju o upotrebi. Topičko davanje preparata u dermatologiji (uključujući jontoforezu I fonoforezu), aplikacija u predelu uha, nosa, u usnoj duplji i oftamološkim poremećajima nije zabranjena i ne zahteva nijedan oblik TUE. U sportu je češća nesistemska zloupotreba ovih hormona, i o njoj će biti reči kasnije.

Postoje mnogobrojne sheme doziranja, zavisno od vrste i težine bolesti, ali je poželjno koristiti samo one doze koje su neophodne za postizanje terapijskog efekta. Iz tabele 2 vidimo da je ekvivalent oralne doze kortizola 20 mg, što u stvari znači da se toliko luči dnevno u fiziološkim uslovima. Ali, da bi se postigli farmakološki efekti doze moraju biti veće. Obično se kreće sa npr. 40-60 mg prednizona dnevno (1mg/kg/dan), i onda se postepeno smanjuju do doze održavanja, npr. 10 mg prednizona jedanput dnevno (ujutro, da bi se imitiralo prirodno lučenje).

Tabela 2. Osnovne farmakološke karakteristike glikokortikoida (6,7)

Lek	<i>Kortizol/ Hidrokortizon</i>	<i>Prednizon</i>	<i>Metilprednizolon</i>	<i>Prednizol</i>	<i>Betametazon</i>	<i>Deksametazon</i>
Dejstvo	Kratko	Kratko	Kratko	Kratko	Dugo	Dugo
Preparat	Hidrokortison	Pronison	Lemod solu Lemod Nirypan	Hemokulin	Beloderm	Dexason Dexafar
Način primene	Oralno Parenteralno Lokalno	Oralno	Oralno Parenteralno Lokalno	Oralno Parenteralno Lokalno	Oralno Parenteralno Lokalno	Oralno Parenteralno Lokalno
Relativna jačina	1	4	5	-	30	30
Ekvivalentna oralna doza (mg)	20	5	4	5	0.6-0.75	0.75
Vezivanje za proteine plazme(%)	95	75	50	90	64	68
Poluvreme eliminacije iz plazme (h)	1.5-2	3.6	2-4	2.2	5-6	3
Biološko poluvreme (h)	8-12	18-36	12-36	12-36	36-72	36-72
Biološka raspoloživost (%)	-	80	82	82	72	78

S obzirom na hronicitet IBC, pod preporučenim vremenom trajanja terapije misli se na ceo život ili bar na vreme dok su pacijenti aktivni u sportu- zbog akutnih egzacerbacija i remisija. Kod blažih oblika bolesti, mogu se dati hidrokortizonske klizme (40-60 mg) sa oralnom dozom od 20 mg/dan pronizona. Kod umereno aktivne bolesti, pronizon se povišuje na 40 mg/dan, dok se kod težih formi terapija daje i.v.-100 mg/dan hidrokortizona i intrarektalno 100 mg/12h. Kad se stanje normalizuje, doze se smanjuju na nivo održavanja- 10-15 mg/dan pronizona. Barem jednom godišnje se preporučuje kontrola, radi obnavljanja odobrenja za TUE. Potreba sportista za glikokortikoidima se menja u ranim fazama bolesti, što se redovno kontroliše kod gastroenterologa. Ako se ne leči, može se završiti sa fatalnim ishodom, tako da se ovde ne dovodi u pitanje neophodnost ovih lekova. Jedino bi predmet diskusije mogle biti doze, ali su one individualne i zavise od faze bolesti.



Sistemska primena glukokortikosteroida je bila predmet suđenja koje se odigralo jula ove godine u Međunarodnom arbitražnom sudu za sport sa sedištem u Lozani. Podnosilac žalbe je bio Jamie O'Hara, fudbaler Tottenham-a iz Engleske. Prvi na koga se žalba odnosila bila je WADA, a drugi UEFA. Fudbaler se godinama lečio od akni i urtikarije Roaccutin-om(retinoid acid) i Prednisolon-om za koji je imao odobren TUE. Međutim, njegovo stanje se naglo pogoršalo u vidu anafilakse, 29. decembra 2007. godine. Hitno je hospitalizovan u bolnici gde dobija standardnu terapiju koja se u Engleskoj primenjuje kod ovakvih stanja- i.v. Hidrokortizon i Prednisolon naredna 3 dana, oralnim putem. Posle izlaska iz bolnice, podnosi molbu za odobrenje retroaktivnog izuzeća. *UEFA TUEC* odbija da odobri retroaktivni TUE i navodi sledeće razloge za to: ne bi došlo do značajnog pogoršanja bolesti da nije dobio Prednisolon; nije bilo medicinskog razloga za dalju oralnu th; trebalo je misliti o alternativni- npr. davanje antihistaminika. Nezadovoljan odlukom, O'Hara je odlučio da se žali TUE Odboru Svetske antidoping agencije. Posle detaljnog razmatranja svih činjenica, odluka WADA TUEC je bila saglasna sa odlukom UEFA. Kao svoje razloge za takvu odluku naveli su da Prednisolon nije bio deo hitne terapije i samim tim je omogućio fudbaleru da se brže vrati u igru, što je suprotno antidoping pravilima. Uveren da je u pravu, O'Hara na kraju odlučuje da podnese žalbu Međunarodnom arbitražnom sudu za sport sa sedištem u Lozani (u daljem tekstu CAS). CAS je detaljno razmotrio sve detalje, okolnosti i kompletnu dokumentaciju koju je dobio u prilog od obe strane, i od fudbalera i od UEFA. Odluka CAS-a je u sportskom pravu konačna i glasila je- odobrava se retroaktivno izuzeće za terapijsku upotrebu. Prema njihovim standardima Prednisolon je deo urgentne th koji je služio je da spreči pojavu druge faze anafilakse koja je izuzetno opasna. Smatrali su da bi igrač mogao da pretrpi zdravstveno pogoršanje da terapija nije bila primenjena. CAS je takođe mišljenja da adekvatne alternative nije bilo. Pored toga što je O'Hara dobio moralnu satisfakciju, on je odlukom CAS-a od UEFA dobio i novčanu nadoknadu, i time je ovaj spor oko glukokortikosteroida ušao u istoriju sportskog pravosuđa.

### 3. BOLESTI SKELETNOMUSKULARNOG SISTEMA

Bolesti koje se ovde navode su uglavnom vezane za akutne povrede, kao i povrede nastale usled prekomernog napora. U terapiji se koriste dve velike grupe lekova koje se nalaze na listi zabranjenih- glikokortikoidi i narkotici. Ove supstance su zabranjene samo tokom takmičenja tj. mogu se uzimati tokom lečenja van takmičenja. O opštim karakteristikama kortikoida je već bilo reči, ovde će se detaljnije razmatrati najčešći vid korišćenja ovih hormona u sportu- intra i periartikularno. Uzrok široke primene ovakvih vidova aplikacije kortikoida je njihovo nespecifično antiinflamatorno delovanje- oni ublažavaju simptome i znake bez obzira na uzrok (infekcioni, fizički, hemijski, imuni i alergijski). Ovi hormoni inhibiraju rane znake upale: crvenilo, otok, toplota i bol, kao i kasne: proliferacija kapilara i fibroblasta, deponovanje kolagena i cikatrizacija. Iz svega navedenog vidimo da im je osnovni cilj u sportskoj medicini, smanjenje bola i inflamacije, kako bi sportista mogao da pokreće oboleli deo tela.

Upotreba injekcija glikokortikoida u tretmanu ortopedskih povreda je stvar debate. Neke studije su pokazale da intraartikularno davanje malih doza kortikoida prouzrokuje izrazito

smanjenje incidence erozije hrskavice i koštane strukture (11). S druge strane, imamo sledeću studiju koja dokazuje sasvim suprotno efekte. U periodu od tri godine, doktori Acevedo i Beskin, američki ortopedi, su imali 765 pacijenata sa kliničkom dijagnozom-plantarni fasciitis (upalna promena petnog vezivnog tkiva), koja je česta kod sportista zbog dugotrajnog korišćenja stopala i njegovog položaja. Svi su oni tretirani glikokortikosteroidnim injekcijama. Od tih 765 pacijenata, 51 je imalo rupturu fascije, a kod 44 pacijenta od tih 51, uzrok rupture je povezan sa davanjem ovih injekcija. 26 pacijenata je ostalo bez poboljšanja i posle godinu dana terapije(11).

Nijedno istraživanje nije dokazalo reparativne mehanizme glikokortikosteroida, već je dokazano kako dugotrajna upotreba deksametazona može dovesti do smanjenja tenocita i kolagena. Biohemičar i farmakolog Nichols je sabrao sve rezultate objavljene u značajnim medicinskim časopisima tokom perioda od 1966 do 2003 o upotrebi glukokortikoida kod povređenih sportista, i napravio je bazu podataka. Prvi deo studije se bavio indikacijama koje su zahtevale ovu terapiju. Ukupno je bilo 983 ispitanika sa različitom simptomatologijom –lateralni/medijalni epicondylitis, osteitis pubis, olecranon bursitis, rotator cuff lesion, subacromial impingement syndrom, rotator cuff tendonitis, plantar fasciitis, patellar fasciitis, Achilles paratendonitis, i druge. Samo 15.2% sportista je prijavilo neželjene efekte a 9,7% je imalo bol posle injekcije. Drugi deo pregleda baze podataka se fokusirao na komplikacije posle injekcije glikokortikoida. Incidenca komplikacija među onima koji su bili lečeni je bila 22,6%. Dominantan problem je bila ruptura plantarne fascije (53,7%), kao što je već navedeno.

Čak polovina svih predatih zahteva za TUE/ATUE u Srbiji je bilo sa dijagnozom povrede ili bolesti skeletnomuskularnog sistema. Na drugom mestu, sa 30% učestalosti je astma. Shodno iznetom, najprimenjenije supstance sa zabranjene liste kod nas su glukokortikosteroidi - 63% svih aplikovanih lekova. Diprofos je lek iz grupe glukokortikosteroida koji kod nas ima primat, jer je čak 1/3 svih TUE/ATUE odobrena za njega. Njegov hemijski sastav je dvokomponentan- betamethasone dipropionate 5mg/ml i betamethasone sodium phosphate 2mg/ml, što ga čini efikasnim depo preparatom. Upravo zato treba biti obazriv i misliti na njegovo produženo prisustvo u urinu ili krvi, koje može rezultirati pozitivnim nalazom na doping kontroli. Prema nekim ispitivanjima, on se u organizmu zadržava tri nedelje, pa čak i duže. Put administracije ovog leka je najčešće bio periartikularan. Ovaj način aplikacije dovodi u pitanje pre svega njegovu efikasnost, kao i potencijalan rizik za sistemsko širenje umesto strogo lokalnog.

Što se tiče sistemske upotrebe ovih hormona, komplikacije su manje ispitivane, ali je bilo radova o oralnoj upotrebi (11). Anketirano je 195 lekara koji su rekli da su u 58,6% prepisivali oralne glukokortikosteroideide za muskuloskeletne poremećaje. Prednizon je bio najčešće prepisivan lek (82%), sa prosečnom dužinom terapije od sedam dana i dozom od 60 mg. Upotreba kortikosteroida oralno u hroničnim zapaljenjima skeletnomuskularnog sistema u toku dužeg perioda, teško je kompatibilna sa vrhunskim sportom. U još jednoj studiji koja je rađena, 300 sportista sa manjim oštećenjem vanzglobnog mekog tkiva je primilo samo jednu dozu metilprednizolon acetata. Pet dana kasnije su ispitivani efekti, a kao reper je poslužio podatak o sposobnosti vraćanja sportista na teren. Odlični rezultati su zabeleženi kod 133 pacijenta, dobri kod 103, dok je 64 sportista prošlo sa slabim rezultatima.

Deksametazon je često upotrebljavan kortikosteroid za intraartikularnu primenu. Doza varira od 0,8 do 4 mg, u zavisnosti od veličine zgloba. Za injekcije u meka tkiva

primenjuju se doze od 2-6 mg. Injekcije se mogu primenjivati u rasponu od svakih 3-5 dana do svake 2-3 nedelje. Ovakva primena zahteva prijavu za ATUE tj. Deklaraciju o upotrebi. S obzirom da se u većini slučajeva lečenje može sprovoditi i bez upotrebe zabranjenih supstanci, i da postoje drugi vidovi odobrenih procedura i lekova, treba dobro razmisliti kada se glukokortikosteroidi primenjuju.

Druga grupa lekova koji se nalaze na listi zabranjenih i koji zahtevaju odobrenje za TUE, a imaju čestu primenu kod skeletnomuskularnih bolesti, su narkotici. Oni pripadaju velikoj grupi- analgeticima, a podgrupi- opioidima. Opioidni agonisti inhibišu oslobađanje ekscitatornih neurotransmitera i direktno inhibišu neuron za transmisiju bola u dorzalnom rogu kičmene moždine- spinalno dejstvo, a takođe pokazuju i supraspinalno dejstvo u CNS-u u vidu depresije disanja, nauzeje i povraćanja.

Tabela 3. Podela opioidnih analgetika (6)

### **OPIOIDI**

Alkaloidi opijuma i njegovi polusintetski derivati	Sintetski analgetici
- Morfin	- Petidin (Meperidin, Dolantin)
- Kodein	- Metadon (Heptanon)
- Diacetilmorfin (Heroin)	- Pentazocin (Fortral)

Analgetičko dejstvo morfina je za terapiju sportista najvažnije (povišava prag za percepciju bola, menja emocionalnu reakciju prema bolu i deluje sedativno). On otklanja čak i najjače bolove, a da pri tome ne prouzrokuje opštu depresiju CNS-a.

Doziranje i način primene zavise od prirode bolesti. Kod akutnih bolova daje se po 10-15 mg morfina s.c. ili i.m. svaka 4 sata, koliko i traje analgezija. Doze od 1-3 mg/kg se koriste za izazivanje primarne opioidne anestezije, dok doze od 100 mg izazivaju akutno trovanje. Dobro se resorbuje iz potkožnog tkiva, mišića, preko sluznica nosa i gastrointestinalnog trakta, a efekat oralne doze je slabiji. U plazmi morfin dostiže pik za 20-60 minuta. Poluživot mu je od 2-4 sata(7).

Tabela 4. Sintetske zamene za morfin (6,7)

### **SINTETSKI PREPARATI MORFINA**

- Butorfanol (Moradol)- 5 puta jači od morfina; ne stvara zavisnost
- Metadon (Metadon)- jači od morfina; duže deluje; manje sedira
- Nalbufin (Nubain)- manji potencijal zavisnosti
- Pentazocin (Fortral)- manji potencijal zavisnosti; slabiji analgetik; povećava krvni pritisak
- Pentantin ili petidin (Dolantin)- 5 puta slabiji od morfina; spazmolitik
- Tramadol (Trodon)- zavisnost mala; ne utiče na rad srca; nema halucinacija
- Tilidin (Valoron)- jak analgetik
- Fentanil (Fentanil)
- Hidromorfin I Oksimorfin- za najjače bolove

S obzirom da nelečenje ovih stanja nema značajne posledice po zdravlje i da su mnogobrojni analgetici koji su dozvoljeni, uvek treba dobro razmisliti prilikom odobravanja TUE za narkotike.

Sportisti ih uzimaju pre svega da bi redukovali bol kod raznih povreda i da bi postali sposobni da se takmiče. Još jedan koristan efekat je euforija i otklanjanje anksioznosti koju svaki sportista ima pred takmičenje. Primeri za zloupotrebu su mnogobrojni. Derivati morfina su bili sastavni deo tzv. Belgijskog koktela, zajedno sa stimulansima. 1998. godine celokupni biciklistički tim iz Francuske je suspendovan sa “Tour de France”, kada je kod njihovog fizioterapeuta pronađena ogromna količina narkotika. 2004 godine Christophe Brandt, belgijski biciklista, je izbačen sa “Tour de France” posle pozitivnog testa na metadon.

#### 4. HIPOGONADIZAM KOD MUŠKARCA

Hipogonadizam može biti primarne i sekundarne etiologije. U oba slučaja se kao lek koristi testosteron (testosteron cipionat i testosteron enantan), koji se nalazi na Listi zabranjenih doping supstanci pod odeljkom S1. Anabolički agensi. On zahteva odobrenje za TUE. Testisi sekretuju nekoliko muških polnih hormona koji se zajedno nazivaju androgenima, i to su- testosteron, dihidrotestosteron (aktivniji oblik testosterona), i androstendion. LH i FSH su neophodni za sekreciju ovog fiziološkog androgena.

Dejstva testosterona na razvoj primarnih i sekundarnih polnih karakteristika muškarca su:

- karakterističan raspored dlaka na telu
- ćelavost- smanjuje rast dlaka na temenu
- glas- izaziva uvećanje larinksa
- povećava debljinu kože
- pojačava sekreciju lojnih žlezda- akne
- povećavaju sintezu proteina i razvoj muskulature
- povećava ukupnu količinu koštanog matriksa i zadržava kalcijum
- sužava i produžava karlicu i povećava joj jačinu
- rano zatvara epifize- nizak rast
- povećava bazalni metabolizam
- povećava broj eritrocita
- povećava resorpciju natrijuma

Tabela 5. Podela androgenih steroida

<b>FIZIOLOŠKI ANDROGENI</b>	<b>POLUSINTETSKI I SINTETSKI ANDROGENI- ANABOLICI</b>
- Testosteron	-Testosteron undekanoat
- Dihidrotestosteron	-Testosteron enantan
-Androstendion	- Fluoksimesteron
	- Masterolon
	- Stanolon
	- Nandrolon (Deca Durabolin)
	- Metandienon
	- Stanazolol.

Estri testosterona su otporniji na razgradnju u jetri, pa se testosteron undekanoat može davati oralno a testosteron enantan mora intramuskularno. Sintetski androgeni se primenjuju oralno- fluoksimesteron, masterolon i stanolon.

Anabolički androgeni steroidi (AAS) su sintetske prirode, i oni imaju jače izraženo anaboličko delovanje od androgenog efekta. Anabolici nisu opravdali očekivanja kao lekovi za podsticanje izgradnje mišićne mase kod bolesnika u periodu rekovalescencije od dužih bolesti, niti u lečenju osteoporoze, što im je bila prvobitna namera.

Dr. Shalender Bhasin, vodeći istraživač hormona testosterona na Boston University Medical Center, je rekla da je u nedoumici da li testosteron uopšte poboljšava izdržljivost o kojoj svi pričaju. U mnogim istraživanjima je rađeno poređenje dve grupe sportista- jednoj je primenjen placebo, a drugoj je dat testosteron. Onda su sportisti zamoljeni da npr. trče na traci najduže što mogu. Nije bilo značajnije razlike u rezultatima između dve test grupe(12).

U bodibilderskim krugovima je dobro poznato da je testosteron bolji od hormona rasta u dobijanju misica, tj. da je najsnažniji anabolik, ali je zato slabiji kao «ubica masti» od GH (13). Jedno skorašnje istraživanje je stavilo hormon rasta nasuprot testosteronu i mereni su efekti u gubitku masti. U ovom istraživanju ljudi koji su koristili hormon rasta izgubili su prosečno 13% masti, u poređenju sa 5.8% kod ljudi koji su koristili testosteron. Testosteron ovaj efekat izaziva čak i u malim dozama. Jedno istraživanje je pokazalo da su ljudi kojima je dato samo 100 miligrama testosterona nedeljno, u proseku izgubili oko 6% telesne masti nakon 8 nedelja. 100 mg nedeljno se smatra malom dozom za bodibilderske standarde i nema anaboličke efekte. Najimpresivnije u ovom istraživanju je to da su rezultati dobijeni od mladih, normalno zdravih muškaraca (od 18 do 45 godina), koji nisu gojazni i koji nemaju manjak testosterona. Hipogonadni ili gojazni muškarci će svakako bolje odreagovati na ovakvu terapiju. S obzirom na to koliko je testosteron jeftiniji od GH, on je čest izbor za sagorevanju masti, bez obzira na to što je ipak nesto slabiji.

Androgeni anabolički steroidi (AAS) su danas najčešće korišćena doping sredstva. Testosteron se nalazi na Listi zabranjenih supstanci pod odeljkom S1. Anabolički agensi. Muškarci luče oko 8 mg testosterona dnevno. Testosteron se daje najčešće u vidu intramuskularnih injekcija i to ne samostalno. Referentne doze od 50 do 250 mg cipionat testosterona datog intramuskularno svake 2 nedelje, ili enantat testosterona svake 3 do 4 nedelje su dovoljne kao zamena za endogenu sekreciju. Prosečan sportista koji zloupotrebljava testosteron ga uzima više od 100 mg na dan. Iz medicinskih razloga (hepatocelularno oštećenje) oralni androgeni ne bi trebalo da se upotrebljavaju. Transdermalna upotreba testosterona u vidu flastera se ne uzima za postupak TUE. Trajanje odobrenja za primenu zabranjene supstance u svim slučajevima je do 12 meseci a kontrolu samog procesa i terapijskih doza je potrebno obaviti bar jednom godišnje.

Neželjena dejstva ovog androgena su mnogobrojna: povećanje koncentracije natrijuma, vode, kalijuma, kalcijuma i neorganskih fosfata u krvi, usporeno zgrušavanje krvi, krvavljenje kod primene antikoagulantnih sredstava, povećanje broja crvenih krvnih zrnaca, povećanje holesterola, povećanje ili smanjenje libida, glavobolja, uznemirenost, depresija, parestezije, mučnina, holestatska žutica, abnormalni testovi jetre, zloćudni tumor jetre, zloćudni tumor prostate, zapaljenje i bol na mestu injekcije. Kod žena se javlja- prestanak menstruacije, drugi poremećaji menstrualnog ciklusa, inhibicija sekrecije gonadotropina, maskulinizacija (pojava akni, pojačana dlakavost i promena u

dubini glasa), a kod muškaraca- ginekomastija, česte i dugotrajne erekcije i oligospermija.

Na Olimpijadi u Atini, 80% pozitivnih doping testova je u nalazu imalo androgene, i to: testosteron, nandrolon i stanazolol. Olimpijski i svetski šampion na 100 metara, Justin Gatlin, je 2006. godine bio pozitivan na testosteron i time šokirao javnost (14). Francuski atletičar Naman Keita je takođe bio androgen pozitivan. Kao što se vidi, primena anabolika je izrazito česta. Prva linija borbe protiv zloupotrebe testosterona je merenje odnosa dve supstance u urinu- testosterona (T) i epitestosterona (E). E je inaktivni epimer testosterona čije se vrednosti ne menjaju pod uticajem unetog testosterona i služi kao referentna vrednost. Mladi i zdravi muškarci imaju odnos T/E 1:1. Kada je odnos 4:1 i veći, smatra se da je najverovatnije došlo do egzogenog unosa testosterona i uzorak se šalje dalje na IRMS, kako bi se utvrdilo poreklo testosterona.

Na raznim forumima se čak mogu naći i preporuke za doziranje ovim anabolicima, gde oni savetuju da se injekcije steroida uzimaju na pola poluzivota, koji je za npr. Deca Durabolin 15 dana (15). Sam testosteron se ne zloupotrebljava, jer se u organizmu vrlo brzo razgrađuje u jetri (vreme polueliminacije je svega pola sata), pa zbog toga nije podesan za primenu. Zato se on esterifikuje ili alkilira. Tako dobijeni derivati testosterona se mogu primenjivati ili kao depo preparati ili oralno (16).

Danas je izvesno da određeni genotipovi imaju veću šansu za lažno negativan rezultat (oni koji koriste testosteron ali se to ne pokazuje na testu), a opet drugi genotipovi imaju šansu da imaju lažno pozitivan (testosteron im je nađen u urinu iako ga nisu uzimali).

Produkcija T je primarno kontrolisana enzimom UGT2B17, koga proizvodi specifičan gen. Uobičajene varijacije ovog gena su odgovorne za napomenute rezultate. Naime, oni ljudi tj. sportisti koji imaju inserciju ili deleciju ovog gena, mogu nesmetano da uzmu pojedinačnu dozu od 500 mg testosterona a da im se na testu to uopšte ne pokaže. Ovakav genotip je najzastupljeniji kod Brazilaca (78%), Koreanaca (66,7%), Afrikanaca (57,3%), Meksikanaca (37,6%)...dok je kod Evropljanina ova mutacija retka (3,5%). Isto tako, ima sportista koji fiziološki imaju odnos T/E iznad 1:4, pa i više.

Iz svega navedenog se vidi da je ovo jedan osetljiv teren za dalja istraživanja i ispitivanja, sa ciljem da se zloupotreba ovog androgena svede na minimum. Kod hipogonadnih sportista kojima je TUE odobren, mora se redovno kontrolisati odnos T/E, kako ne bi došlo do "legalne zloupotrebe" testosterona.

## 5. ASTMA

Astma je sindrom hronične inflamacije disajnih puteva koja izaziva pojavu rekurentnih epizoda respiratornih simptoma zviždanja, gušenja, teskobe u grudima i kašlja. Navedeni simptomi su u vezi sa promenljivom opstrukcijom protoka vazduha kroz disajne puteve, koja je delimično reverzibilna- spontano ili pod dejstvom lekova. Zabranjene supstance koje se ovde koriste su: kortikosteroidi i B2 agonisti. Dva osnovna cilja u terapiji astme su: izazivanje bronhodilatacije i suzbijanje procesa zapaljenja.

Adrenergički beta agonisti su najpoznatiji i najviše korišćeni bronhodilatatori. Oni su po hemijskom sastavu kateholamini ili njihovi derivati. Mogu biti agonisti beta2 receptora, agonisti alfa + beta receptora i agonisti beta1 + beta2 receptora.

Tabela 6. Lokalizacija i efekti stimulacije beta2 receptora (6)

<b>BETA2 RECEPTORI</b>		
LOKALIZACIJA	EFEKTI STIMULACIJE	
-respiratorni sistem	-bronhodilatacija,	inhibicija zapaljenja,
-uterus	stimulacija mukocilijarnog aparata	
-vaskularni glatki mišići	-relaksacija uterusa	
-skeletni mišići	-vazodilatacija	
-jetra	-relaksacija uterusa	
	-glikogenoliza	

Za terapijsku primenu, adrenergički bronhodilatatori se nalaze u sledećim oblicima: merni inhalatori, rastvori za nebulizaciju, tablete i sirup za oralnu primenu, i rastvori za parenteralnu primenu. Najbrži i najčešći oblik primene je inhalatorni tj. u obliku aerosola. Salbutamol se najčešće koristi u vidu inhalacija salbutamol sulfata. Dnevna doza varira od 2.5-10 mg salbutamola, i unosi se jednom do dve inhalacije, tri puta na dan. Dejstvo mu traje do 6 sati. Spada u selektivne beta2 agoniste, što znači da ne deluje na beta1 receptore u srcu, i ne izaziva neželjena dejstva kao što su palpitacije i tahikardija. Brzo se razvija tolerancija, i to već u toku prve dve nedelje primene, ali se isto tako brzo i gubi. Salmeterol i formoterol imaju sporo i dugo dejstvo, do čak 12 sati (6).

Tabela 7. Farmaceutski oblici beta2 agonista (6,7)

<b>AGONISTI BETA2 RECEPTORA</b>		
1. SALBUTAMOL*	-selektivni beta2	Aloprol, Spalmotil, Ventolin
2. TERBUTALIN *	-selektivni beta2	Bricanyl
3. FENOTEROL	-selektivni beta2	+ ipratropijum= Berodual
4. BITOLTEROL		
5. PROKATEROL		
6. FORMOTEROL*		
7. SALMETEROL*		Serevent
8. ORCIPRENALIN		

\*ATUE; Deklaracija o upotrebi

Na Listi zabranjenih sredstava se nalaze inhalacioni glikokortikoidi pod grupom-S2. Hormoni i srodne supstance, i zahtevaju odobrenje za ATUE tj. Deklaraciju o upotrebi. Beta2 agonisti se nalaze pod S3. Beta-2 agonisti, gde se kaže da formoterol, salmeterol, salbutamol i terbutalin zahtevaju odobrenje za ATUE.

Salbutamol je jedan od najčešće zloupotrebjenih lekova kod sportista. Uzimaju ga biciklisti i atletičari da bi poboljšali svoje performanse, zahvaljujući bronhodilataciji koja povećava plućni kapacitet. Koncentracija ovog simpatikomimetika u urinu veća od 1000 ng/mL smatra se nepovoljnim analitičkim nalazom. U jednoj studiji koja je rađena upravo na biciklistima, 30 minuta posle inhaliranja 800µg salbutamola, posmatrani su rezultati testa opterećenja na bicikl-ergometru. Pokazalo se da im je ovaj lek pomogao da u trci od jednog sata stignu na cilj jedan minut ranije nego pre, što i nije neka značajna razlika. Mnoga su istraživanja imala slične rezultate, sa merenjem izdržljivosti i plućnog

kapaciteta, gde se pokazalo da pojedinačne doze salbutamola pre takmičenja nemaju efekat koji sportisti očekuju. To se ipak postiže dugotrajnom upotrebom.

Naravno da se uvek može diskutovati o zloupotrebi salbutamola kod sportista-asmatičara, kojima je TUE za ovaj lek odobren. Italijanski sprinter Alessandro Petacchi, je tokom Giro d'Italia 2007. godine pozitivno testiran na salbutamol, i imao je odobren TUE jer je asmatičar. Ali nivo salbutamola u njegovom urinu je bio 320mg/ml preko 1000mg/ml, koliko je dozvoljeno. Smatra se da se doze do 800 µg ne pokazuju u urinu tj. salbutamol se pojavljuje tek kad se primeni iznad ovog limita, što znači da je Alessandro inhalirao više od njegove terapijske doze(17). Poluvreme eliminacije Salbutamola je oko 2.7-5 sati posle oralne primene. Poluživot se indirektno meri pomoću through urinarnu ekskrecije, i prema nekim istraživanjima, to je 3.8 sati nakon inhalacije. 72% ukupnog nepromenjenog Salbutamola i njegovih metabolita se ekskretuje u urinu u prvih 24 sata(18).

Iz godine u godinu broj sportista sa astmom je sve veći, kao i broj odobrenih TUE za bronhodilatatore. Tako je i terbutalin nađen kod američkog ragbiste MacLeod-a, koji je imao TUE za salbutamol, ali je "zaboravio" da prijavi upotrebu novog leka i TUE mu je izdat retroaktivno, sa izgovorom da on nije znao da postoji razlika između ova dva leka.

Tabela 8. Inhalatorni glukokortikoidi i njihove dnevne doze (19)

Lek	Niske dnevne doze, odrasli (µg)	Srednje dnevne doze, odrasli (µg)	Visoke dnevne doze, odrasli (µg)
Beklometazon-CFC	200 – 500	500 – 1000	> 1000
Beklometazon-HFA	100 – 250	250 – 500	> 500
Budezonid-DPI	200 – 600	600 – 1000	> 1000
Flutikazon	100 – 250	250 – 500	> 500
Mometazon	200 – 400	400 – 800	> 800
Triamcinolon acetonid	400 – 1000	1000 – 2000	> 2000

## 6. TRANSPLANTACIJA BUBREGA

Etiologija terminalne bubrežne insuficijencije kod koje je indikovana transplatacija bubrega, mora biti dobro dokumentovana i potvrđena od strane ordinirajućeg hirurga i nefrologa. Iako nije uobičajena kod vrhunskih sportista, ipak postoje slučajevi transplatacije bubrega u sportu. U praćenju i lečenju pacijenata nakon transplatacije bubrega preporučuje se sledeća kombinacija lekova: 1) glikokortikoidi, 2) eritropoetin ( EPO) i 3) antihipertenzivi, uključujući β blokatore i diuretike. Sve tri grupe lekova se nalaze na listi zabranjenih, ali je njihovo uzimanje ovde od vitalnog značaja. Glikokortikoidi se prevashodno daju zbog svoje imunosupresivne uloge, o čemu je već



bilo reči u prethodnom izlaganju. Antihipertenzivi će biti obrađeni kod arterijske hipertenzije, a ovde će se potencirati dejstvo eritropoetina (u daljem tekstu EPO).

EPO je prvi izolovan humani hematopoetski faktor rastenja. Dejstvo mu se pre svega zasniva na tome da stimuliše produkciju eritrocita i popravlja anemiju, pogotovo kod bolesnika sa hroničnom bubrežnom insuficijencijom. Takođe brzo popravlja hemoglobin i hematokrit, što za posledicu ima njegove komplikacije- hipertenziju i trombozu.

Doziranje ide u pravcu da se vrednosti Hg kreću između 120-130 g/l. Proizvodi se u ampulama od 1000-10000 i.j.. Terapijski režim bi bio 40-50 i.e./kg/tri puta nedeljno, ili 720 i.e./kg/ nedeljno. Doze održavanja su 90-300 mg/nedeljno u 2-3 doze. Poluvreme eliminacije eritropoetina je oko 6 sati (20).

Prema podacima iz postojećih studija, korišćenje EPO povećava koncentraciju hemoglobina za 7%, aerobni kapacitet za 5%, a vreme iscrpljivanja se produžava za 34%, na nivou maksimalnog aerobnog opterećenja. Svi ovi podaci govore u prilog činjenici da EPO zaista povećava aerobnu izdržljivost sportista. Poboljšavajući krvnu sliku tj. broj eritrocita i količinu hemoglobina, automatski se povećava i kiseonički kapacitet krvi koji daje bolju snabdevenost tkiva kiseonikom, a rezultat je- bolja kondicija i izdržljivost. Ovo je naročito bitno kod sportista koji tokom takmičenja ulaze u tzv. anaerobni metabolizam, kao što su to biciklisti.

Eritropoetin je postao sinonim za doping u biciklizmu pa se često Tour de France naziva i Tour de EPO. Ove godine je italijanski biciklista Riccardo Ricco, osvajač Tour de EPO, kažnjen sa dve godine suspenzije, posle otkrivanja EPO u njegovom telu. S obzirom da se eritropoetin može otkriti samo krvnom analizom, dugo vremena je korišćen bez kažnjavanja, što pokazuje i sledeći primer. Posle osvajanja sedmog Tour de France, čuveni Lance Armstrong se povukao iz profesionalnog biciklizma, ali su sumnje u vezi njegovih izvanrednih performansi ostale aktuelne. Zato su i retroaktivno testirani njegovi uzorci urina još od 1999. godine, kada je prvi put pobedio na ovom takmičenju. Rezultati su bili šokirajući- čak 6 različitih uzorka je bilo pozitivno na EPO. Prethodnih godina nisu postojale validne metode za otkrivanje ovakve vrste krvnog dopinga.

Ali, EPO ima i svoje negativne strane- povećanje hematokrita može imati vrlo opasne posledice. 1987. godine, neposredno nakon što je EPO ušao u promet u Evropi, pet holandskih biciklista je umrlo pod nerazjašnjenim okolnostima. Takođe je u periodu između 1997. i 2000. godine umrlo još 18 biciklista od posledica moždanog udara, srčanog infarkta i plućne embolije. Svi ovi nemili događaji posledica su činjenice da rast hematokrita iznad normale povećava gustoću i viskoznost krvi, a samim tim i rizik od tromboze krvnih sudova u mozgu, srcu ili plućima.

Radi redovnog obnavljanja dozvole za TUE, pregledi kog endokrinologa i nefrologa se moraju obavljati na 6 meseci do godinu dana, jer je ova terapija ipak doživotna, i mora se pravilno dozirati.

## 7. ARTERIJSKA HIPERTENZIJA

Primarna ili esencijalna hipertenzija je nepoznate etiologije. Dokaz o istoriji bolesti u kojoj se održavaju visoke vrednosti tenzije tokom dužeg perioda je merodavna za primenu postupka za izuzetke u terapijskoj upotrebi. Hipertenzija je zastupljena pretežno u sportovima gde su sportisti koji se takmiče zrelijeg starosnog doba

(streljaštvo, kuglanje). Svakodnevna antihipertenzivna terapija može biti u vidu monoterapije ili kombinacije diuretika i betablokatora. Najnižu moguću dozu održavanja je potrebno postići i pratiti u skladu sa najnovijim prihvaćenim smernicama.

Terapija je doživotna i koriguje se prema kliničkoj slici, a preporučuje se godišnja procena i kontrola. Svaka promena terapijskog režima se mora dokumentovati, dopunjena mišljenjem specijaliste u obliku revidiranog obrasca za TUE. Zabranjene supstance koje se ovde koriste su beta blokatori i diuretici.

Tabela 9. Lekovi u terapiji hipertenzije (6,7)

<i>Diuretici</i>	<i>Beta blokatori</i>
Indapamid- Arifon	Propranolol- Inderal
Hidrohloriazid- Monozid	Metoprolol- Presolol
Amilorid+hidrohloriazid- Hemopres	Atenolol- Prinorm
Amilorid+ metiklotiazid- Lometazid	Bisoprolol- Concor
Furosemid- Lasix	Karvedilol- Dilatrend
Bumetanid- Yurinx	
Spirolakton- Aldakton	
Manitol	

Diuretici tj. tiazidi kao njihovi predstavnici, povećavaju diurezu što dovodi do izlučivanja natrijuma i prouzrokuje smanjenje zapremine cirkulišuće plazme i minutnog volumena. Efekti počinju 1-2 sata posle oralnog unošenja i traju 12-24 sata. Neki od njih (indapamid), pokazuje i vazodilatatorni efekat. Furosemid i bumetanid imaju brzo i snažno dejstvo. Glavna neželjena dejstva su hipokalijemija, hipotenzija i hipovolemija.

Zloupotrebljavaju se iz dva osnovna razloga: da se brzo smanji težina u sportovima gde postoje težinske kategorije (bodibilding i boks), i da se smanji koncentracija zabranjenih supstanci u organizmu ubrzanjem njihove eliminacije. Nalaze se na Listi zabranjenih supstanci- S5. Diuretici i drugi masirajući agensi, gde se kaže da TUE ne važi ako urin sportiste sadrži diuretike uz istovremeno prisustvo neke zabranjene supstance.

Jedan od diuretika koji ne smanjuje količinu kalijuma a koji bodibilderi puno koriste za vreme priprema je "Aldactone" ili spironolactone. Ovaj diuretik je postao izuzetno popularan u bodibilding krugovima zbog inhibitorskog delovanja na aldosteron. 2-3 dana pre takmičenja mnogi bodibilderi drastično smanje unos natrijuma (neki ga potpuno eliminišu), nadajući se da će time izgubiti vanćelijsku vodu. U isto vreme oni koriste ovaj diuretik sa namerom da blokiraju aldosteron, što će im pomoći da u ćeliji zadrže kalijum, a da se u isto vreme iz ćelije izlučuje natrijum i voda. Na ovaj način postižu onaj "suv i pun" izgled (pobednička kombinacija). Pored toga oni smanjuju i unos vode, natrijum im opada a kalijum raste, i nije tako retko da oni dožive hiperkalijemiju. Sa druge strane imamo tiazide, koji usled nepravilne zloupotrebe dovode do hronične hipokalijemije.

Povećana diureza izaziva smanjenje specifične težine, a za doping kontrolu je potrebna adekvatna koncentracija urina- specifična težina od 1.015 izračunata refraktometrom ili 1.010 izmereno test trakom.

Dejstva beta blokatora koja su sportistima značajna radi potencijalne zloupotrebe su: smanjenje frekvence srčanog rada, smanjenje minutnog volumena srca, produženje mehaničke sistole i umereno sniženje arterijskog krvnog pritiska. Ako već postoji povišen adrenergički tonus, efekti na frekvencu i minutni volumen su još više izraženi. Ovakvo

stanje postoji za vreme fizičkog napora. Iz svega navedenog sledi da ovi lekovi pospešuju performanse sportista time što uravnotežuju ekscitatorno stanje organizma. Beta blokatori se na Listi zabranjenih supstanci pod odelkom- Supstance zabranjene u određenim sportovima. Ovde će to biti sportovi koji se karakterišu mišićnim radom malog inteziteta, dubokom koncentracijom i potrebom održavanja ravnoteže kao što su: streljaštvo, jahanje, ronjenje, bilijar, gimnastika, kuglanje, aeronautika, jedrenje, skijanje i drugi. Ova grupa lekova je zabranjena samo na takmičenju u navedenim sportovima

## 8. NARKOLEPSIJA-KATALEPSIJA

Sleep apnea opstruktivni poremećaji su u većini slučajeva uzrok povećane dnevne uspanosti (EDS) i najbolje se leče kontinuiranim pozitivnim pritiskom kroz vazdušne puteve putem CPAP ventilacije. Međutim, kod mlađih osoba, koje nemaju problem sa hrkanjem u snu i koji nisu gojazni, narkolepsija nije tako retka bolest. Narkolepsija se može javiti od ranog detinjstva do šeste decenije života, ali najviše je zastupljena oko 20. godine, što u praski najviše sreću lekari sportske medicine.

Terapija je isključivo simptomatska i nije neophodna svaki dan, ali mnogi pacijenti vole da uzimaju lekove u periodu kada su aktivni, rade ili pre nekog dugog putovanja. Kada je u pitanju TUE postupak, pojedinac se mora zapitati koliko postoji potreba za umanjivanjem uspanosti i to zavisi od vrste sportske aktivnosti.

Lek koji se ovde preporučuje, a nalazi se na listi pod S6. Stimulansi, je modafinil (Provigil). Više od milion ljudi u Americi je dobilo na recept ili kupilo ovaj lek, koji inače skupo košta i zbog svojih dejstva ima nadimak "zombi". Smatra se da modafinil poboljšava fizičke i psihičke performanse. Prvo pojavljivanje ovog leka se vezuje za profesiju sudija, kojima je on bio namenjen da bi ostali budni u sudnici, i da bi oštromnije odlučivali. Kasnije se prepisivao za poslove gde su ljudi imali problem sa spavanjem zbog rada u noćnim smenama, a navodi se i kao sredstvo koje su koristili vojnici da bi mogli da danonoćno ratuju. Uzimali su ga i studenti da bi mogli da spremaju ispite bez puno spavanja i osećaja umora. U studiji profesorke kliničke neurofiziologije Barbare Sahakian, pokazano je kako mladi studenti koji su uzimali uobičajenu dozu od 200 mg lakše i kvalitetnije koriste informacije, i lakše podnose stresne situacije(21).

Mehanizam dejstva modafinila nije još uvek detaljno ispitan. Danas se zna da je on novi psihostimulans sličan amfetaminu, ali sa boljim odnosom rizika i koristi, koji je našao primenu kod sezonske depresije. Može izazvati euforiju i sklonost zavisnosti, ali u manjoj meri. Istrazivači su se slozili da modafinil poboljšava radnu memoriju. Pokazao je dobre rezultate kod osoba sa nižim IQ, a takođe je primećeno da ima neuroprotektivnu funkciju. Smatra se da usporava oslobađanje GABA, inhibitornog transmitera koji je zadužen za izazivanje spavanja. Moguće je da deluje i na histaminski sistem, koji je povezan sa regulacijom spavanja. Za razliku od kokaina i amfetamina, koji deluju preko dopamina, modafinil ne čini da se osoba oseća „moćno“, već deluje polako, omogućavajući 48 sati bezprekidne budnosti. Do sada nisu prijavljeni neki ozbiljniji neželjeni efekti ovog leka, osim glavobolje. Još uvek se sa sigurnošću ne može tvrditi da li modafinil izaziva depresiju i suicidalne ideje.

Zahvaljujući svim ovim karakteristikama, modafinil je vrlo brzo postao predmet sportske zloupotrebe. Gotovo je smešno kako iz godine u godinu, poput neke epidemije, sve više

raste broj narkoleptičnih sportista koji traže TUE za modafinil. Američki trkač Calvin Harrison je poslednji atleta kome je modafinil identifikovan u urinu. Američka sprinterka Kelli White je izgubila priliku da 2003. godine zadrži osvojenu zlatnu medalju kada je potvrđeno da je i B uzorak bio pozitivan na ovaj psihostimulans. Iste godine i američki atletičar Chris Phillips je za doping koristio modafinil. Zamrznuti uzorci urina takmičara koji su učestvovali u U.S. trci 2003. godine su retestirani kako bi se ispitala zloupotreba jednog novog steroida THG. Rezultati su bili iznenađujući- u nekoliko uzoraka je otkriveno postojanje modafinila. Znači, sportisti ga koriste jer im poboljšava rezultate, daje im snagu i oštrinu.

Terapijska dnevna doza je 100-200 mg, sportisti uzimaju i preko 300mg, a efekti se ispoljavaju nakon pola sata. Poluzivot je 10-12 sati(22).

Pacijenti se moraju kontrolisati kod neurologa makar na godišnjoj kontroli da bi se pravilno ispratila efikasnost terapijskog režima. Ako odgovor na modafinil nije zadovoljavajući, drugi izbor je metilfenidat ili deksamfetamin. Ovi lekovi su obično nekompatibilni sa sportom. Terapija sa stimulansima može se umanjiti ili prekinuti nakon povlačenja iz aktivnog sporta ili kada dalje profesionalne preokupacije zahtevaju manje opreznosti.

## 9. POREMEĆAJ SMANJENJA PAŽNJE-HIPERAKTIVNOST

Hiperaktivnost u sklopu poremećaja ponašanja i deficita pažnje (ADHD), spada među najčešće poremećaje prema prevalenciji svih stanja i bolesti koja se tiču školskog uzrasta. Najvažniji simptomi ovog poremećaja ponašanja su: smanjenje pažnje, hiperaktivnost i impulsivnost.

Tabela 10. Podela psihostimulansa (6,7)

Podela stimulatora CNS-a		
Kortikalni		Medularni
Metilksantini (kofein, teofilin, teobromin)		Pentazol
Amfetamin		Niketilamid
Inhibitori MAO		Pikrotoksin
		Bemegrid
		Strihnin

Stimulansi čine osnovu lečenja ovog poremećaja ponašanja i to pozdrazuje korišćenje kratko, srednje i dugodelujućih preparata metilfenidata ili dekstroamfetamina.

Metilfenidat (MPH) jedan od primarnih lekova korišćen u lečenju simptoma povreda glave, simptoma uspavanosti kod narkolepsije i sindroma hronične gojaznosti, kao i sekundarni potpomažući lek u tretmanu depresije. Brend imena lekova koji sadrže metilfenidat uključuju Ritalin®, Attenta®, Concerta® (tablete sa sporim otpuštanjem). Danas, MPH je medikament najšire prepisivan u tretmanu ADHD sindroma. Više od 75% receptata za metilfenidat su bila namenjena deci. Metilfenidat je stimulans centralnog nervnog sistema koji su ilegalno koristili strani studenati kojima lek nije prepisan, kako bi im pomogao u spremanju ispita. MPH je inhibitor preuzimanja dopamina, što znači da povećava nivo ovog neurotransmitera u mozgu, delimično blokirajući transportere koji

ga uklanjaju iz sinapsi. Alternativno objašnjenje koje je istraživano je da metilfenidat menja funkcionisanje serotonina u mozgu.

Tvrđi se da ima smirujući efekat na mnoštvo dece sa ADHD sindromom, da redukuje impulsivno ponašanje i pomaže da se skoncentrišu na školski rad i druge delatnosti. Odrasli koji imaju ADHD često tvrde da im metilfenidat pojačava sposobnost da se skoncentrišu na posao i da organizuju svoj život. Otkriveno je da metilfenidat ima manje šansi da izazove neželjene efekte u poređenju sa dekstroamfetaminom, nešto ređe prepisivanim medikamentom kod poremećaja pažnje. Prepisan u korektnoj dozi, metilfenidat se obično dobro toleriše od strane pacijenata. Najvažnije za jednog sportistu koji je na terapiji metilfenidatom ili dekstroamfetaminom je da obezbedi dokaz godišnje procene i kontrolu specijaliste u okviru praćenja ove bolesti. Svaka promena terapije mora se ubeležiti u TUE obrazac. Jasno je da je trajanje terapije za duži period, ali proverava se preporučuje na 3 do 4 meseca. Ovo su neke sheme doziranja:

Kratkodelujući lekovi- 5 do 20 mg dnevno u dve ili tri doze

Srednjedelujući lekovi- 20 do 40 mg dnevna doza

Produženo delovanje- 18 do 72 mg dnevna doza

Tabela 11. Osnovne farmakološke karakteristike amfetamina (7)

<b>Promene U CNS-u</b>	<b>Psihološki efekti</b>	<b>Metabolički efekti</b>	<b>Periferni efekti</b>
nesanica	smanjenje umora	povećanje potrošnje kiseonika	vazokonstrikcija
povećanje psihomotorne aktivnosti	povećanje raspoloženja	povećanje koncentracije slobodnih masnih kiselina	povišenje TA
stimulacija medularnih centara	povećanje inicijative	umereno povišenje bazalnog metabolizma	povišenje frekvence
	govorljivost, euforija		dilatacija bronhija

Amfetamin se nalazi u formi tableta, kapsula, injekcije i kristalnog pudera. Poluvreme eliminacije je oko 13 sati (23). U svakodnevnoj praksi prepisuje se da poboljša energiju, raspoloženje, i da smanji apetit. Pomaže kod izgradnje mišićne mase, izdržljivosti, održava budnost i ubrzava povratak posle povrede. Upotrebljavaju ga najviše biciklisti i takmičari u brzom klizanju. Najvažniji neželjeni efekat amfetamina je jak motorni nemir, halucinacije, samoubilačke i ubilačke tendencije, glavobolja, palpitacije, hipertenzija, aritmije, anginozni bol i hiperpireksija. Svi opisani efekti se mogu videti kod atletičara koji amfetamin koriste kao doping. Opisani simptomi se mogu otkloniti primenom sedativnih lekova i adrenergičkih lekova. Zakiseljavanjem mokraće (uzimanjem vitamina C) ubrzava se eliminacija amfetamina iz organizma. Amfetamin izaziva psihičku i fizičku zavisnost i toleranciju i njegova glavna osobina jeste da suzbija umor, povećava budnost i istrajnost sportiste. Sud za Arbitražu u sportu suspendovao je na dve godine brazilskog fudbalera Rikarda Lukaša jer je koristio nedozvoljena sredstva. Lukaš, čiji je nadimak Dodo, bio je pozitivan na amfetamin, a "pao" je na doping-testu u junu prošle godine posle

prvenstvene utakmice svog tadašnjeg kluba Botafoga. Poznati sportisti koji su upotrebljavali amfetamin su: danski biciklista Kurt Jensen (kolabirao i umro od srčanog infarkta usljed predoziranja amfetaminom na Olimpijskim igrama 1960. godine u Rimu); britanski biciklista Tommy Simpson (umro od infarkta usljed komplikacija nastalih na Tour de France); nemački biciklista Jan Ullrich (pobjednik Tour de France 1977); argentinska skakačica u vis, Solange Vitevin, centar Filadelfije itd. Amfetamin i metilfenidat se kao psihostimulansi nervnog sistema često zloupotrebljavaju u sportu, kako bi se postigli vrhunski rezultati, bez obzira na posledice. Zato su i stavljani na Listu zabranjenih sredstava pod odeljkom S6. Stimulansi. Redovno obnavljanje TUE je obavezno, jer je i ovde „legalna zloupotreba“ odobrenih psihostimulanasa moguća.

## 10. 11. DEFICIT HORMONA RASTA KOD DECE I ODRASLIH

Procena deficita hormona rasta se može uzeti u obzir kod pacijenata sa dokazanim hipotalamo-hipofiznim poremećajem, pojavom deficita hormona rasta u detinjstvu (patuljast rast) ili nakon radijacione ozlede kranijuma (terapeutske ili slučajne). Hormon rasta- somatotropni hormon (Growth hormone- GH u daljem tekstu) se sintetise u prednjem režnju hipofize. Za terapijsku primenu se može primeniti samo somatotropin izolovan iz hipofize čoveka ili dobijen genetskim inženjeringom iz E. Coli. Dnevno se luči 4 mg somatotropina a njegovo poluvreme eliminacije iznosi 20 min(24). Najintenzivnije se luči u prvim satima spavanja i ne oslobađa se kontinuirano, već u vidu pulseva. Faktori odgovorni za osvarivanje rasta sintetise se pod uticajem GH u jetri i označeni su kao IGF-I i IGF-II (somatomedini). GH je i hormon stresa, tako da se u slučaju povrede, bola, hladnoće, gladovanja itd. luče veće koncentracije ovog hormona. Pojedine aminokiseline, naročito arginin, koje se unose ishranom stimulišu lučenje hormona rasta. Hipoglikemija stimuliše a hiperglikemija inhibiše oslobađanje somatotropina. Polni hormoni takođe stimulišu lučenje hormona rasta, kao i hormon želuca-grelin.

### METABOLIČKA DEJSTVA HORMONA RASTA:

1. Povećava količinu proteina u telu (raste sinteza a smanjuje se potrošnja)
2. Povećava mobilizaciju masnih kiselina koje služe kao depo energije
3. Smanjuje korišćenje glikoze u telu
4. Stimuliše sekreciju insulina
5. Povećava reapsorpciju kalcijuma iz creva i povećava stvaranje aktivnog vit. D

### POZITIVNI UČINCI HORMONA RASTA

1. povećava rast u dužinu
2. povećava mišinu masu povećanjem proteina
3. poboljšava i ubrzava rad metabolizma.
4. smanjuje masnoću u organizmu
5. pomaže u radu imunološkog sistema
6. učvršćuje hrskavice i tetive
7. usporava starenje

## NEGATIVNI UČINCI HORMONA RASTA

1. skraćen životni vijek
2. ubrzan osteoartritis
3. povećana mogućnost dobijanja dijabetesa i kardiovaskularnih bolesti
4. bolovi u mišićima, zglobovima, kostima
5. preteran rast organa
6. disfunkcionalnost organizma

GH se nalazi na Listi zabranjenih supstanci pod odeljkom S2. Hormoni i srodne supstance. Svetska antidoping agencija (WADA) u posljednjih deset godina je uložila gotovo šest miliona dolara u razne testove kojima bi se mogla otkriti zloupotreba ljudskoga hormona rasta (hGH), jednog od poslednjih doping sredstva koje sportisti nesmetano uzimaju. Njegova detekcija je do sad praktično bila nemoguća u urinu, zbog sličnosti između endogenog i rekombinantnog oblika i zbog pulsativne reakcije (10). Pošto je koncentracija ovog hormona u urinu 100-1000 puta manja nego u krvi, smatra se da je «prozor za detekciju» 24-36 sati nakon zadnje injekcije. Najpopularniji način uzimanja GH je putem prirodnih suplemenata- poput tableta i vitamina koji stimulišu hipofizu. Osnovna posledica je jačanje muskulature, što pomaže u otpornosti na povrede i zato se često uzima tokom fizičkih priprema, odnosno uoči takmičarske sezone. Najpoznatiji sportisti su koristili ovaj hormon kao doping. Ben Johnson, koji je u Seulu bio uhvaćen sa anabolicima, priznao je istražnoj komisiji kanadske vlade da je probao hormon rasta. Platio je 10000 \$ za 10 boca hGH-a. Trkač preko prepona- Juli Rochelan, koji danas juri rekorde za Švajcarsku, nabavio je hGH na crnom tržištu bodibilderske scene u Montrealu. Među ženama, Gail Devers pobedila je na 100m (Barselona 1992.) nakon što je prevazišla velike probleme koje je imala sa štitnom žlezdom, a poznato je da je to sporedni efekat uzimanja HGH-a. Američki glumac Sylvester Stalone izjavio je da je koristio ljudski hormon rasta kako bi bolje izgledao u novom filmu "Rambo" serijala i ocijenio da taj hormon ne šteti zdravlju. "Ljudski hormon rasta nije opasan. Svako ko ga naziva steroidom je ozbiljno neinformisan", kazao je glumac magazinu "Tajm".

Hormon rasta je ipak mnogo popularniji i generalno ima bolju reputaciju nego testosteron i u bodibildingu i u anti-starenju, gde je njegova zloupotreba najčešća (13). Ljudi još misle o GH kao o hormonu koji će ih učiniti tankim bez skoro nikakvih sporednih efekata. Hormon rasta takođe ima reputaciju "izvora mladosti" među entuzijastima za anti-starenje, gde se testosteron još uvek smatra nekako opasnim. Jedno istraživanje kod mladih i dobro istreniranih sportista (22-33 godina), pokazalo je povećanje mase nakon 6 nedelja uzimanja 2.67 milligrama (oko 8 jedinica) dnevno GH-a. Međutim ovo povećanje je bilo samo 4%, i u njega uopšte nije uključena mišićna masa. Po tome je kristalno jasno da GH skoro da nije anaboličan ili da je vrlo malo anaboličan kada se uzima sam. Njegova jedina prava upotreba za dobitak mase je zajedno sa testosteronom. Ovakav sinergistički efekat rezultuje povećanjem čiste mase, ali je ipak potrebno uraditi još istraživanja koja bi pokazala kako ovo deluje na mišićnu strukturu. Ono što se sa sigurnošću zna je da je GH "ubica masti", jer je kod mladih sportista u pomenutom istraživanju došlo do pada telesnih masti za čak 12% (25). Na forumima bodibildera, se mogu čak i naći predlozi za doziranje:

«Meni se najbolje pokazalo doziranje od 2 i.j. ujutru odmah nakon buđenja, i 2 i.j. dva sata nakon poslednjeg večernjeg obroka. Sa svim tim uzimao sam testosteron i anaboličke steroide. Drugi tj. moje kolege, se kunu u sistem uzimanja od 4-5 i.j. svaki

dan u periodu od 5 dana pa onda pauza 2 dana. Rezultati su im, takođe, bili odlični. Po b.b. krugovima kruži priča, a iz određenih razloga znam i da je istina, da profesionalni bodibilderi dnevno uzimaju i do 40 i.j. hormona rasta kombinovano sa 60 i.j. insulina i 100-200 mcg testosterona. Znači, to je individualna odluka. Hteo sam samo da ukažem na to da doze kod nas amatera idu do smešnih 4 i.j. a kod profesionalca do ekstremnih 40 i.j. hormona dnevno, uz pomoć insulina i svega drugog. Činjenica je da je i nama radilo 4 i.j. a njemu 40 i.j. On smatra da je njegova doza optimalna, a mi smatramo tj. moramo da smatramo, iz finansijskih razloga, da nam je tih 4-5 i.j. sasvim dovoljno”(26).

Većina sportista uzima hormon rasta u dozama od 10-25 IU/dan, 3-4 puta nedeljno.

Kod dece, dnevna doza GH se kreće u rasponu od 25-50 $\mu$ g /kg (0,025-0,05 mg/kg) TT dnevno, i to po 6 s.c. injekcija nedeljno ili nekad svakodnevno. Zbog skraćenog poluživota GH, preporučuju se injekcije u večernjim satima. Rutinska kontrola pedijatra endokrinologa se preporučuje na 3-6 meseci, i služi radi revidiranja odobrenja za TUE. Terapiju treba obustaviti kada dete dostigne visinu odraslog doba na 50. percentilu ili kada dostigne razvoj kostiju od 16 godina za muški pol i 14 godina za ženski pol.

Terapija odraslih po preporukama ne traje duže od godinu dana pod stalnim nadzorom, i zahteva redovno obnavljanje zahteva za TUE. Preporučuje se da lečenje započne sa manjom dozom- 0,1-0,3 mg; 0,45-0,9 IU dnevno. Dnevna doza održavanja je između 0,3 i 1,0 mg ili 3 IU, ali ne treba povećavati dozu više od 0,1 do 0,2 mg na dan u toku svakog meseca.



## LITERATURA:

1. Svetski antidoping kodeks, 2007, verzija 3.0
2. Pravilnik o odobravanju izuzetaka za terapijsku upotrebu, Službeni glasnik RS 20/06
3. Dr Valentina Štulić, Izuzeće radi terapijske upotrebe zabranjenih supstanci
4. Pravilnik o listi zabranjenih doping sredstava, Službeni glasnik RS 20/06
5. Prof. dr Dragoljub Manojlović, Interna medicina
6. Prof. Dr Vladislav M.Varagić, Farmakologija, 2002
7. Prof. Dr Tomislav Kažić, Klinička farmakologija, 2003
8. BMJ Publishing Group Ltd. & British Association of Sport and Exercise Medicine; Br J Sports Med 2003;37:356-357
9. [http://www.nydailynews.com/sports/more\\_sports/2008/07/05/2008-07-05\\_diabetic\\_olympian\\_gary\\_hall\\_blasts\\_doper.html](http://www.nydailynews.com/sports/more_sports/2008/07/05/2008-07-05_diabetic_olympian_gary_hall_blasts_doper.html)
10. Medical information to support the decisions of therapeutic use exemption committees, 2007, version 1.0
11. J Dvorak, N.Feddermann and K.Grimm- Glycocorticosteroids in football: use and misuse
12. [http://www.rand.org/pubs/authors/b/bhasin\\_shalender.html](http://www.rand.org/pubs/authors/b/bhasin_shalender.html)
13. Karlis C.Ullis, Joshma Shackman, Greg Ptacek- The Hormone Revolution, Weight-Loss Plan
14. [http://aktuelno.ba/index.php?option=com\\_content&task=view&id=147&Itemid=108](http://aktuelno.ba/index.php?option=com_content&task=view&id=147&Itemid=108)
15. <http://www.realx3mforum.com/smf/index.php?topic=1647.0>
16. Slobodan Janković, Neželjena dejstva supstanci koje se koriste za doping u sportu 2008.01 (44-47), M.Č. ISSN 0350.1221.UDK.61
17. <http://www.cyclingnews.com/news.php?id=news/2008/may08/may06news2>
18. [http://www.ch.ic.ac.uk/local/projects/j\\_hettich/salbutamol/noframes/nfbioactivity.html](http://www.ch.ic.ac.uk/local/projects/j_hettich/salbutamol/noframes/nfbioactivity.html)
19. Mr sc.med.dr Branislav Gvozdenović- Terapija astme prema težini bolesti
20. <http://www.roadcycling.com/events/tdf2003/epo.shtml>
21. Czeisler et al., N Engl J Med 353(5):476-486 August 4, 2005.
22. <http://en.wikipedia.org/wiki/Modafinil>
23. <http://www.sdr1.com/druglist/amphetamine.html>
24. Aleksandar Ćirić- Hormon rasta: Upotreba i zloupotreba, Sportska medicina
25. <http://joe.endocrinology-journals.org/cgi/reprint/170/1/27>
26. <http://www.pansport.rs/new/welcome.php>