

UNIVERZA V LJUBLJANI
FAKULTETA ZA FARMACIJO

TINA GERBEC

**ANALIZA TERAPEVTSKIH IZJEM V OBDOBJU 2007-12
PRI SLOVENSKIH VRHUNSKIH ŠPORTNIKIH**

DIPLOMSKA NALOGA

Ljubljana, 2013

UNIVERZA V LJUBLJANI
FAKULTETA ZA FARMACIJO

TINA GERBEC

**ANALIZA TERAPEVTSKIH IZJEM V OBDOBJU 2007-12
PRI SLOVENSKIH VRHUNSKIH ŠPORTNIKIH
ANALYSIS OF THERAPEUTIC USE EXEMPTIONS IN 2007-
12 GRANTED TO SLOVENIAN ELITE ATHLETES**

DIPLOMSKA NALOGA

Ljubljana, 2013

Diplomsko nalogo sem opravljala na Kliničnem inštitutu za klinično kemijo in biokemijo v Ljubljani pod mentorstvom prof. dr. Joška Osredkarja, mag. farm. spec. med. biokem.

Zahvala

Zahvaljujem se mentorju prof. dr. Jošku Osredkarju, mag. farm. spec. med. biokem., za vso pomoč, čas, strokovnost in nasvete pri izdelavi diplomske naloge. Najlepša hvala staršem za vzpodbudo in podporo v času študija. Hvala vsej družini in prijateljem, ki so ves čas verjeli vame in mi stali ob strani.

Izjava

Izjavljam, da sem diplomsko nalogo samostojno izdelala pod mentorstvom prof. dr. Joška Osredkarja, mag. farm. spec. med. biokem.

Tina Gerbec

Predsednik diplomske komisije: prof. dr. Stanislav Gobec, mag. farm.

Članica diplomske komisije: doc. dr. Mojca Kerec Kos, mag. farm.

Ljubljana, junij 2013

VSEBINA

POVZETEK.....	i
ABSTRACT.....	ii
SEZNAM OKRAJŠAV.....	iii
1. UVOD.....	1
1.1. ŠPORT IN DOPING.....	1
1.2. DEFINICIJA DOPINGA.....	2
1.3. ZAKONODAJA.....	2
1.4. KONTROLE IN PREGLED VZORCEV.....	3
1.5. ORGANIZACIJE ZA BOJ PROTI DOPINGU.....	5
1.5.1. Nacionalna protidopinška komisija.....	5
1.5.2. Svetovna protidopinška komisija.....	5
1.5.3. Informacijska hiša Clearinghouse.....	6
1.5.4. Mednarodni olimpijski komite.....	6
1.5.5. Mednarodne in nacionalne zveze.....	6
1.6. DOPING V SLOVENIJI.....	8
1.7. PREPOVEDANE SNOVI.....	9
1.7.1. Eksogeni in endogeni anabolični androgeni steroidi.....	9
1.7.2. Hormoni.....	10
1.7.3. Beta-2-agonisti.....	11
1.7.4. β antagonisti.....	11
1.7.5. Agensi z antiestrogensko aktivnostjo.....	11
1.7.6. Diuretiki in ostali maskirni agensi.....	11
1.7.7. Poživila.....	12
1.7.8. Prepovedani postopki.....	13
1.7.9. Ostale prepovedane snovi.....	14
1.8. ZDRAVSTVENA STANJA, ZA KATERA SO POTREBNE TERAPEVTSKE IZJEME.....	15
1.8.1. Astma.....	15
2. NAMEN DELA.....	24
3. MATERIALI IN METODE.....	24
3.1. PREISKOVANCI.....	24
3.2. PREGLED SKLADNOSTI VLOG S SVETOVNIM KODEKSOM PROTI DOPINGU.....	24

3.3.	PREGLED SKLADNOSTI VLOG ZA TI S SEZNAMOM PREPOVEDANIH SNOVI IN POSTOPKOV	25
3.4.	PREGLED VLOG ZA TERAPEVTSKE IZJEME	25
3.5.	PREVERJANJE VLOG ZA TI (PRIMER ASTME).....	27
3.5.1.	Diagnoza	27
3.5.2.	Medicinska zgodovina in zdravniški pregled	28
3.5.3.	Veljavnost TI za astmo.....	28
3.5.4.	Pregled vrednosti izvidov spirometričnih testiranj	28
3.5.5.	Pregled rezultatov metaholinskih in ostalih funkcionalnih testiranj pri astmi	29
3.6.	STATISTIČNA ANALIZA.....	29
4.	REZULTATI IN RAZPRAVA.....	30
4.1.	PRIMERJAVA IZDANIH TI PO POSAMEZNIH LETIH IN SPOLU.....	30
4.2.	PRIMERJAVA ŠTEVILA IZDANIH TI ZA ZDRAVILA ZA ZDRAVLJENJE ASTME	33
4.3.	PRIMERJAVA ŠTEVILA TI ZA OSTALA ZDRAVSTVENA STANJA.....	36
4.4.	PRIMERJAVA PODELJENIH TI PO POSAMEZNIH ŠPORTNIH PANOGAH	37
4.5.	PRIMERJAVA ŠTEVILA TI Z DRUGO DRŽAVO.....	38
4.6.	PREGLED USTREZNOSTI ODMERKOV PREDPISANIH ZDRAVIL ZA ZDRAVLJENJE ASTME..	38
4.7.	PRIMERJAVA MERITEV SPIROMETRIJE IN METAHOLINSKEGA TESTIRANJA, IZDIHANEGA NO IN MERITEV PEF.....	42
5.	SKLEP	46
6.	LITERATURA.....	46
7.	PRILOGE.....	50

POVZETEK

Doping v športu je vse bolj prisoten. Športniki po njem posegajo iz različnih razlogov, kot so okrevanje po poškodbi, želja po večji fizični pripravljenosti, zmagi in sponzorstvu. Pravila bi morala biti enaka za vse. Določene športnike pri napredku in dobri fizični pripravljenosti ovira bolezen. Ker morajo veljati enaki pogoji za vse, je potrebno športnikom, ki to potrebujejo zagotoviti primerno zdravljenje, če je le to upravičeno. V primeru, da ima športnik določeno bolezensko stanje, ki zahteva zdravljenje z zdravili ali metodami, ki so na Seznamu prepovedanih snovi in postopkov, mora vložiti vlogo za odobritev terapevtske izjeme. S tem dobi dovoljenje za zdravljenje s prepovedano snovjo ali postopkom in ne krši antidoping predpisov. Vloga mora biti vložena in odobrena že pred zaužitjem zdravila, v nekaterih izrednih primerih pa se lahko vloži tudi za nazaj. Veljavnost je odvisna od diagnoze, na določen čas pa jo je potreba obnavljati.

V diplomskem delu smo naredili pregled izdanih terapevtskih izjem vrhunskim športnikom v Sloveniji v obdobju 2007-2012. Ugotavljali smo, v katerih letih jih je bilo izdanih največ, za katera bolezenska stanja so bile odobrene največkrat, v katerem športu so najbolj pogoste in naredili primerjavo z Avstralijo, saj za druge države ni bilo ustreznih podatkov. Bolj smo se osredotočili na astmo, saj so zdravila za to bolezensko stanje najpogosteje predpisana. Poskušali smo preveriti, če je zdravljenje potekalo v skladu s pravili, zakaj prihaja do razlik med posameznimi leti, športi in zdravili ter vrednotili pravilnost odločitve in postopka za izdajo terapevtske izjeme. Preverili smo, če so bili predpisani odmerki posameznih zdravil za zdravljenje astme v skladu s terapevtskimi. Sodelovali smo pri izvajanju spirometrij v pulmološki ambulanti Poliklinike v Ljubljani.

Ugotovili smo, da je bilo število izdanih terapevtskih izjem pri moških večje kot pri ženskah. Najpogosteje so bila predpisana zdravila za zdravljenje astme. Med njimi je do leta 2009 prednjačil salbutamol. Terapevtska izjema zanj ni več potrebna. Pričakovano je bilo tako pri nas, kot tudi v Avstraliji največ terapevtskih izjem potrjenih v vzdržljivostnih športih. Vsa predpisana zdravila so bila v skladu s protokolom. Odmerki predpisanih zdravil za astmo so bili v okviru terapevtskih.

ABSTRACT

Doping in sports is becoming more and more present. Athletes reach out to it for different reasons like faster recovery after injuries, better physical fitness, winning and getting the desired sponsorship. However, there should be equal rules for everyone. Certain athletes do not have the same conditions as the others due to an illness or a medical condition. That is why they should be guaranteed a proper treatment. If an athlete is required to take the medication from the Prohibited list, he will need the authorization, a therapeutic use exemption. The therapeutic use exemption gives them permission to use the medicine, which is otherwise prohibited. This way they are not breaking the antidoping code. Therapeutic use exemption has to be granted before the application of the drug or can be retroactive. The duration depends on the diagnosis. In our final thesis we analyzed granted therapeutic exemptions to elite athletes in Slovenia in period from 2007 to 2012. We checked which therapeutic exemptions were granted in most cases, for which medical conditions and in what sports are they most common, afterwards we compared the data with Australia since there were not any information for other countries available. We focused on asthma, because the drugs to treat the condition are most commonly prescribed. We were trying to verify whether the treatment was in accordance with the rules. Furthermore, we were trying to verify why there are differences between the years, drugs, sport disciplines and countries. Last but not least, we were trying to evaluate the correctness of the decision and procedure for granting therapeutic use exemptions. We made the analysis of the dosages of the drugs prescribed to treat asthma and checked if they were in accordance with the therapeutic values. We took part in a couple of spirometries that took part at pulmologic clinic at Poliklinika in Ljubljana. We came to the conclusion that the number of granted therapeutic use exemptions was higher with male athletes. We discovered that most commonly prescribed were the drugs for asthma treatment. Number one prescribed medication until 2009 was salbutamol. However, from the year 2010 on, therapeutic use for it is no longer required, just the declaration of use. We find the highest number of therapeutic use exemptions in Slovenia and Australia in endurance sports. To conclude, we discovered that all the prescribed medications were in accordance with the protocol. Dosages for drugs for asthma treatment did not exceed therapeutic values.

SEZNAM OKRAJŠAV

- ACTH – adrenokortikotropni hormon
- ADAMS – anti-doping administration and management system
- AMPK – AMP aktivirana protein kinaza
- dEPO – darbepoetin
- EPO – eritropoetin
- FGF – fibroblastni rastni dejavniki
- FEV1 – forsirani izdihani volumen v 1 sekundi po popolnem vdihu
- FVC – forsirana vitalna kapaciteta
- HCG – humani horionski gonadotropin
- HGF – insulin hepatocitni rastni dejavnik
- HGH – rastni hormon
- HIF – stabilizatorji hipoksijo inducirajočega faktorja
- IGF-1 – insulinu podobni rastni dejavniki
- LH – luteinizirajoči hormon
- IL – interleukin
- MGF – mehano rastni dejavniki
- MOK – mednarodni olimpijski komite
- NADO – nacionalna anti-doping organizacija
- NRTP – nacionalna skupina za testiranje
- NSAID – nesteroidne protivnetne učinkovine
- OTI – odbor za podeljevanje terapevtskih izjem
- PDGF – trombocitni rastni dejavnik
- PEF – največji ekspiratorni pretok
- PPAR δ – peroksisom proliferator aktivirani receptor δ
- SERM – selektivni modulatorji estrogenskih receptorjev

SLOADO – slovenska protidopinška organizacija

TI – terapevtska izjema

TNF – tumor nekrotični faktor

VEGF – vaskularni endotelijski rastni dejavnik

WADA – svetovna protidopinška agencija (World Anti-Doping Agency)

1. UVOD

1.1. ŠPORT IN DOPING

Šport je družbeni fenomen, ki se je razvil iz igre, danes pa v družbi postaja vse večji dejavnik, z njim se ukvarja večina populacije, rekreativno ali profesionalno, iz različnih vzrokov. Predstavlja obliko sprostitve, zabave in doprinese k splošnemu boljšemu počutju in zdravju, ima tudi estetski pomen. Profesionalni šport zaznamuje prizadevanje po najvišjih fizičnih rezultatih in zmagi nad tekmeci, ob upoštevanju mednarodnih pravil. Tekom let so se razvile številne panoge, pojavile so se nove discipline in z njimi nova pravila. Športniki se poleg hude konkurence borijo tudi sami s sabo. Obrača se veliko denarja, posledično so zahteve višje, tekmovalci skušajo biti čim bolj pripravljeni, osredotočeni na cilj, ki ga v veliki večini predstavljata zmaga ali nov rekord. Med razlogi za doping so želja po pridobitvi ali strah pred izgubo sponzorjev, hitrejša sanacije poškodb, ki športnike ovirajo pri tekmovanju, staranje, saj je z leti težje dohajati mlajše tekmovalce in še veliko drugih. Pravila igre bi morala biti enaka in poštena za vse udeležence tekmovanj, toda na žalost temu ni tako. Vrste dopinga so obstajale že v zgodovini, le da se o tem takrat še ni veliko vedelo, tako da lahko trdimo, da je doping pravzaprav star toliko kot šport. Prave vrednote športa začenjajo izginjati, športniki stremijo višje in višje, tisti, ki pa jih ne morejo dohajati, v želji po vrhunskih rezultatih posegajo po prepovedanih snoveh in postopkih, ki izboljšujejo fizične telesne sposobnosti, ob tem pa povzročajo tudi resno grožnjo za zdravje in marsikatero škodljivo stranske učinke, ki se v določenih primerih lahko končajo celo s smrtjo. Pojavlja se tudi sistematični in organiziran doping. Ni več pomembno le sodelovati, ampak zmagati. S hitrim napredkom medicine, farmacije in kemije, se je na trgu občutno povečalo število novih prepovedanih substanc in postopkov, le ti pa so zaradi internetne prodaje precej lažje dostopni kot včasih. Cveti tudi črni trg, ki je precej olajšan zaradi odprtih meja. Ker je doping prepovedan, so v veljavo stopila pravila boja proti doping, katerim so športniki zavezani in so pogoj, da lahko sodelujejo na tekmovanjih. Zelo pomemben del boja proti doping je izobraževanje športnikov, njegovih domačih, spremstva in zdravnikov in predstavitev metod izboljšanja nastopa z dovoljenimi postopki. (1; 2)

1.2. DEFINICIJA DOPINGA

Je čisto nasprotje športnega duha in uporaba nedovoljenih snovi, ki izboljšujejo športnikove sposobnosti in pripomorejo k boljšim rezultatom. Doping je uporaba snovi ali postopkov, ki jih prepovedujeta Mednarodni olimpijski komite in nacionalna protidopinška komisija in so s strani medicinske komisije MOK uvrščeni na Seznam prepovedanih snovi. Je pojav ene ali več kršitev predpisov proti doping, ki jih določajo členi od 2. 1 do 2. 8 Svetovnega kodeksa proti doping. Športnik mora preprečiti vnos prepovedanih substanc v svoje telo in prevzeti odgovornost ob njihovi prisotnosti v vzorcu. Kršitev je namerna ali nenamerna uporaba in poskus uporabe prepovedane snovi kot tudi zgolj neprevidnost. Ugotavlja se z analizo prisotnosti prepovedane snovi, njenih presnovkov in označevalcev v vzorcu. Izjema so le snovi, ki imajo določen količinski prag, če seveda le ta ni presežen. Nekatere snovi se lahko hitro presnovijo, na večje fizične zmogljivosti športnika pa vplivajo dlje časa. Problem je, da se dokazujejo le odobrena zdravila in metode, zlorablja pa se jih veliko več kot to. Med kršitve sodi tudi izogibanje uradniku za kontrolo dopinga in odvzemu vzorca. Zavrnitev prijave na odvzem ali neuspešen odvzem vzorca je kršitev, če gre za nepazljivo ali namerno ravnanje. Prav tako za kršitev šteje oviranje postopka kontrole dopinga in če športnik ne prijavi točnega naslova prebivališča ali je odsoten od testiranja, organiziranega skladno z Mednarodnimi standardi (za kršitev šteje trikratna neuspešnih testiranj in neprijava v obdobju 18 mesecev). Enaka pravila veljajo za spremljevalno osebje športnika. Prepovedano je posedovanje in prekupčevanje s prepovedano snovjo, razen v primeru terapevtske izjeme in dajanje ali poskus dajanja prepovedane snovi kateremu koli športniku. 19. oktobra 2005 je bila na zasedanju generalne konference Unesco sprejeta mednarodna konvencija proti nedovoljenim snovem v športu. V njej so vključeni vsi dodatki njenih držav partneric in Konference držav partneric Mednarodne konvencije proti nedovoljenim snovem v športu. (3; 4)

1.3. ZAKONODAJA

45. člen Zakona o športu govori o tem, da morajo tako športniki, kot organizatorji tekmovanj in ostali udeleženci spoštovati določila Mednarodnega olimpijskega komiteja in Evropske konvencije proti doping. Z dopingom je povezanih več zakonov. Prvi je Zakon o zdravilih. Pomembni so členi, ki urejajo izdelavo, izdajanje in prodajo zdravil, njihovo kakovost, varnost in učinkovitost, določila za uvoz, izvoz in pridobitev dovoljenja za

promet. Zakon o lekarniški dejavnosti ureja nadzor pravilnosti predpisovanja in izdajanja zdravil v lekarnah. Tudi živila lahko vsebujejo prepovedane snovi v določenih količinah. Zakon o zdravstveni ustreznosti živil in snovi, ki prihajajo v stik z živilo določa ustrezno označenost živil, zapisane morajo biti vse sestavine. Pogoje proizvodnje in prometa s prepovedanimi drogami ter njihovo posedovanje ureja Zakon o proizvodnji in prometu s prepovedanimi drogami. Zakon predpisuje tudi kazni za osebe, ki te snovi uporabljajo za doping oziroma jih preprodajajo. V primeru uporabe snovi v terapevtske namene, je določena dovoljena količina, ki jo imajo osebe lahko pri sebi. Zakon o prehodnih sestavinah za prepovedane droge pokriva področje prometa, proizvodnje, uporabe in nadzora snovi, ki bi lahko služile kot sestavine za izdelavo prepovedanih drog. Zakon o zdravniški službi in Zakon o zdravstveni dejavnosti urejata pravice in dolžnosti pacienta in zdravnika ter odnos med njima. Športnik ima pravico zavrniti zdravljenje, ki bi lahko pomenilo doping, zdravnik pa ne odgovarja za pacienta, ki ne sodeluje pri zdravljenju ali podaja lažne podatke o počutju, da bi prišel do zdravil, ki lahko vsebujejo prepovedane snovi. Če zdravljenje ni nujno in bi lahko pomenilo doping, ga ima zdravnik pravico odkloniti, tudi če pacient zahteva drugače in čeprav odnos temelji na zasebnosti podatkov. Pomembna sta še 186. in 187. člen Kazenskega zakonika, saj določata kazni za vsakega, ki neupravičeno proizvaja, predeluje, prodaja, ponuja ali zaradi prodaje kupuje, hrani, prenaša ali posreduje pri prodaji ali nakupu ali drugače neupravičeno daje v promet substance, ki so razvrščene kot nedovoljene snovi v športu, ali predhodne sestavine, ki se uporabljajo za izdelavo prepovedanih drog. Podaja kazni za organizirane kriminalne mreže, ki se ukvarjajo s preprodajo prepovedanih snovi. 187. člen, omogočanje uživanja prepovedanih drog ali nedovoljenih snovi v športu predpisuje kazni za vsakogar, ki napeljuje ali na katerikoli način omogoči uživanje prepovedanih doping snovi, jih priskrbi ali uživa sam in določa predpise za odvzem vseh nedovoljenih snovi v športu in pripomočkov za njihovo uživanje. (5; 6; 7; 8; 9; 10; 11; 12; 13; 14)

1.4. KONTROLE IN PREGLED VZORCEV

Testiranja se izvajajo brez opozorila med tekmovanji in izven njih. Športniki, ki tekmujejo na mednarodni ravni so na seznamu Mednarodne zveze. Nacionalne organizacije proti dopingiu imajo seznam športnikov, ki so državljani ali člani športne organizacije države. Testiranja in odvzem vzorcev opravlja za to kvalificirano osebje. Pri odvzemu vzorca morata biti prisotna vsaj dva člana, upoštevati pa se mora tudi spol tekmovalca.

Laboratorije za pregled vzorcev akreditira WADA. Analiza in hranjenje vzorcev potekata skladno s predpisi Mednarodnih standardov za laboratorije. Če pride do neskladij, športnik vloži pritožbo in ovrže domnevno kršitev. Kršitev je treba dokazati z rezultati pregleda vzorcev urina ali krvi, športnikovim priznanjem, verodostojnim pričanjem tretje osebe ali anonimno prijavo. Dostop do podatkov o testiranjih imajo poleg športnika še športna zveza, olimpijski komiteji in mednarodna zveza. Testiranje se lahko opravi kadarkoli in brez predhodnega opozorila, izbor športnikov je lahko naključen. Športnika o testiranju obvestijo ustno ali pisno z ustrezno potrditvijo, v roku 24 urah po prejemu pa ga morajo tudi izvesti. V tem času je športnik pod nadzorom. Na tekmovanjih se mora takoj, ko je mogoče in ne kasneje kot v eni uri javiti na doping kontrolo. Čas se lahko podaljša za eno uro z odobritvijo pooblaščenih oseb, medtem pa mora biti športnik še vedno pod nadzorom. Prostor za odvzem vzorcev mora biti čim bližje prizorišča, zagotovljeni morata biti zasebnost in varnost. Vstop je dovoljen le športniku in njegovemu spremljevalcu, skupini za odvzem vzorcev in predstavnikom nacionalne oziroma mednarodne zveze. V opremi za odvzem vzorcev so: ustrezno zapečateni posoda za urinski vzorec, komplet stekleničk A in B, obrazci za kontrolo dopinga z ustreznimi kopijami, trakovi za merjenje pH in specifične teže, zabojnik za shranjevanje vzorca do transporta in obrazec za sledenje postopka. Pri odvzemu urina športnik sam izbere zapečateni posodo, ob uriniranju pa mora biti prisoten član skupine za odvzem vzorcev. Dve tretjini vzorca se prelijeta v stekleničko A, ena tretjina pa v stekleničko B. Obe je potrebno zapečatiti in primerno označiti na obrazcu za doping kontrolo, ki ga preverita član skupine za odvzem vzorcev in športnik oziroma njegov spremljevalec. Če je količina vzorca premajhna, ostane športnik pod nadzorom, dokler ne zagotovi zadostne količine. Do transporta v primeren laboratorij, morajo biti vzorci shranjeni na hladnem in varnem mestu. Na obrazec za doping kontrolo je potrebno vpisati vsa zdravila, ki jih je športnik jemal. Zaradi varovanja zasebnih podatkov se informacije vnesejo na zapečaten obrazec, ki se ga odpre le v primeru pozitivnega rezultata testiranja. Analiza v laboratoriju poteka s pomočjo masne spektrometrije, plinske kromatografije (peptidni hormoni), hidrolize in ekstrakcije. Če je količina prepovedane snovi v vzorcu večja od dovoljene, je potrebno opraviti še potrditveni postopek. Negativen vzorec uničijo, pozitivnega pa je treba hraniti še 90 dni. Analiza krvnih vzorcev poteka v akreditiranih hematoloških laboratorijih. Odvzeti je potrebno vsaj 3-6 mililitrov vzorca. Analizirajo se hematokrit (moški manj kot 0,50, ženske manj kot 0,47), količina hemoglobina (moški manj kot 175 g/l, ženske manj kot

160 g/l) in število retikulocitov (pod 2 %). Glede na naraščajoče število novih učinkovin, ki prihajajo na trg in se zlorabljajo kot doping brez strahu pred odkritjem, je potrebno iskati nove načine za njihovo odkrivanje in dokazovanje uporabe. En način predstavlja uporaba biološkega potnega lista. Z njegovo pomočjo lahko identificiramo nenormalne spremembe krvnih bioloških kazalnikov in ugotovimo ali so posledica dopinga ali ne. Biološki kazalci se namreč v normalni homeostazi ohranjajo, ob dopingju pa se spremenijo. (3; 14; 15; 16)

1.5. ORGANIZACIJE ZA BOJ PROTI DOPINGU

1.5.1. Nacionalna protidopinška komisija

Odgovorna je za informiranje, izobraževanja in testiranja. Skupinam športnikov, njihovim trenerjem in zdravnikom poskuša pokazati metode treninga, ki ne vključujejo dopinga, informira jih o prepovedanih metodah in snoveh in posledicah njihove uporabe, razloži postopek doping kontrole in jasno predstavi športnikove pravice in dolžnosti ter zakonske postopke v primeru pozitivnih rezultatov. Skrbi za sprotna izobraževanja kadra, ki skrbi za odvzem in pregled vzorcev, objavi seznam pooblaščenih laboratorijev in informira tudi širšo javnost, kar pomaga pri uspešnejšem boju proti dopingju. (4; 15)

1.5.2. Svetovna protidopinška komisija

Najprej so se z bojem proti dopingju ukvarjale razne športne organizacije, da pa bi vsa pravila poenotili in združili moči, so novembra 1999 ustanovili Svetovno protidopinško agencijo pod imenom WADA s sedežem v Švici. Ustanovljena je bila na podlagi Luzanske deklaracije o dopingju v športu. Vključevala in usklajevala naj bi zasebne, državne institucije in športne organizacije. Sodeluje z UNESCO-m in Interpolom. Nagovarja države, naj se borijo proti proizvodnji, posedovanju in dobavi snovi, ki se uporabljajo kot doping. Ustanovljena je bila po načelu, da naj bi vsi športniki imeli pravico sodelovati v športnem okolju in da doping ogroža zdravje ter vpliva na poštenost v športu. Ima podatke o testiranju zaradi kontrole dopinga tako za mednarodne kot nacionalne športnike, ki so vključeni v seznam testiranj. Vse organizacije, ki testiranja opravljajo, o njih obveščajo osrednjo informacijsko hišo WADE, hišo Clearinghouse. Poleg tega WADA skrbi za različne programe, raziskave, izobraževanja, ozaveščanja in zbiranje sredstev, ki pripomorejo k boju proti dopingju. Sprejema smernice skladne s Svetovnim kodeksom proti dopingju in nadzira posamezne države podpisnice, potrjuje Mednarodne standarde in

podeljuje akreditacijo laboratorijem za pregled vzorcev. Sodeluje z ustreznimi ostalimi organizacijami, policijo in carino. (3; 4; 14; 17; 18)

1.5.3. Informacijska hiša Clearinghouse

Je informacijska hiša, ki skrbi za kontrolo dopinga, njene naloge pa izvaja WADA. Prek nje gredo vse informacije o razporeditvi testiranj različnih organizacij za boj proti dopingju na tekmovanjih in izven njih. Podatki so tajni in dostopni le športniku, njegovim športnim zvezam, mednarodni zvezi in nacionalnemu in Mednarodnemu olimpijskemu komiteju. Za vodenje baze podatkov uporablja orodje ADAMS, administrativni upravni sistem. Razvila ga je WADA z namenom usklajenosti z normami o zasebnosti podatkov. Varstvo podatkov prek WADE je pod nadzorom za to pristojnih kanadskih oblasti in je skladno z Mednarodnimi standardi za zaščito zasebnosti, predpisi glede zaščite osebnih podatkov in zakoni o zasebnosti. Enkrat letno se objavi statistično poročilo o prejetih podatkih, vendar je zasebnost še vedno zagotovljena. S pomočjo ADAMS-a je omogočena kontrola testiranja izven tekmovanj, tako ne prihaja do podvojenih testiranj posameznikov. Športniki vanj vpisujejo kontaktne podatke, lokacije in urnik svojih treningov. (3; 19)

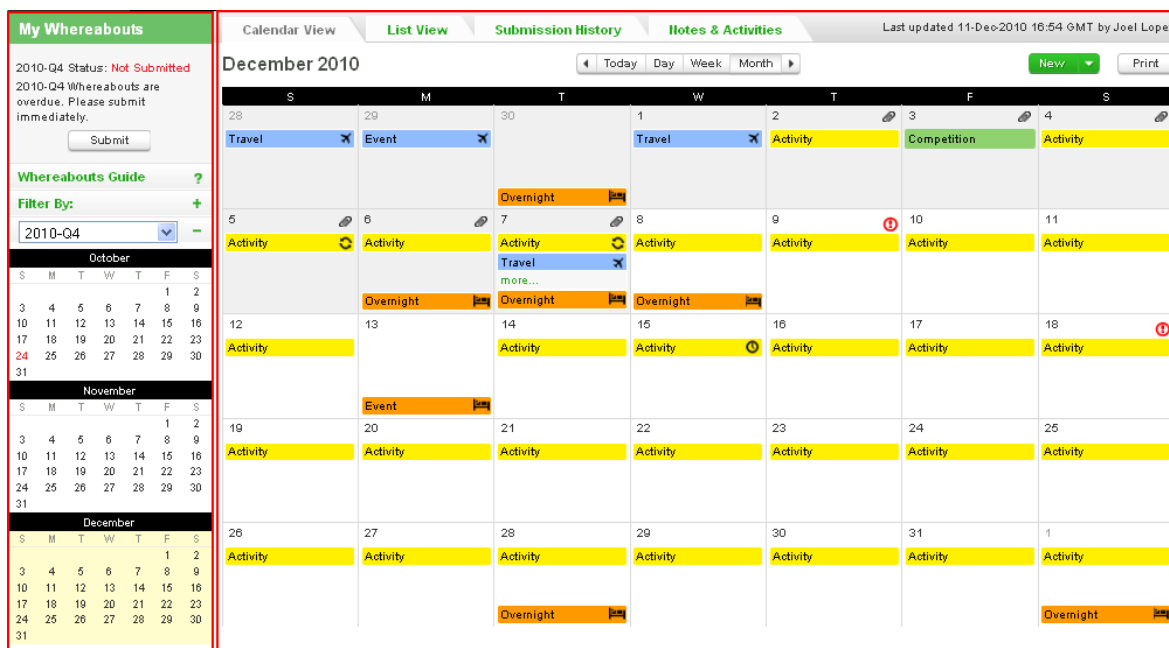
1.5.4. Mednarodni olimpijski komite

V okviru pravil olimpijskih iger izvaja smernice boja proti dopingju skladne s Svetovnim kodeksom proti dopingju. Športnim zvezam, ki ne delujejo skladno s Kodeksom zamrzne finančna sredstva. Skrbi za izobraževanje in se povezuje z drugimi protidopinškimi organizacijami. Sodeluje pri potrjevanju kandidatur držav za organizacijo olimpijskih iger, h katerim lahko pristopijo le države, ki so potrdile Unesco konvencijo in kjer nacionalne športne zveze in olimpijski komite delujejo skladno s Kodeksom. (3)

1.5.5. Mednarodne in nacionalne zveze

Mednarodne zveze imajo nadzor nad nacionalnimi. Programi, ki jih izvajajo morajo biti skladni s Svetovnim kodeksom proti dopingju. Pravila morajo spoštovati vsi športniki in njihovo spremstvo. Odgovorne so za izvajanje pravil boja proti dopingju, usmerjanje pridobitve vzorcev in zasliševanja znotraj države. Če športnik ni redni član športne zveze na nobeni ravni, mora biti vseeno na voljo za odvzem vzorca in imeti zaveden naslov stalnega prebivališča. Izvaja nadzor nad preiskavami vpletenosti športnika in spremstva v dopinške afere. Organizira izobraževanja proti dopingju in sodeluje z ostalimi

protidopinškimi agencijami. Skrbi, da se organizacija svetovnih prvenstev dodeli državam, ki so potrdile Unesco konvencijo in da nacionalne športne zveze delujejo v skladu s pravili Kodeksa. (3)



Slika 1: Urnik treningov in tekem

Recent Test Results				
Athlete	ADAMS ID#	Date of birth	Sport Nationality	Gender
Athlete, IF	ATIFMA96218		COUNTRY	Male
Sport / Discipline				
Sport Discipline				
view all				
Date	City	Sport	Result	
21-Jan-2011		Sport Discipline	Blood passport: Result available	
19-Jan-2011		Sport Discipline	Urine: No Result	
19-Jan-2011		Sport Discipline	Urine: No Result	
15-Jan-2011		Sport Discipline	Urine: Negative	
14-Jan-2011		Sport Discipline	Urine: Negative - ATF	
13-Jan-2011		Sport Discipline	Urine: Negative	
12-Jan-2011		Sport Discipline	Urine: AAF	
11-Jan-2011		Sport Discipline	Urine: Negative	
10-Jan-2011		Sport Discipline	Urine: AAF - ATF	

Slika 2: Rezultati testiranj v spletni bazi ADAMS

1.6. DOPING V SLOVENIJI

17. januarja 1992 je Mednarodni olimpijski komite priznal Olimpijski komite Slovenije, s tem so predpisi proti doping u veljali tudi za naše športnike. 2. julija 1992 je bila ratificirana protidopinška konvencija Sveta Evrope, katere določila je morala izpolnjevati tudi Slovenija. Leta 1996 pa so Olimpijski komite Slovenije, Združenje športnih zvez in Ministrstvo za šolstvo in šport ustanovili Nacionalno antidoping komisijo, ki je še istega leta sprejela pravilnik o doping kontroli in kontroli spola, ki določa organizacijo in postopek kontrole dopinga in spola v Sloveniji. Obvezen je za nacionalne športne zveze in velja za športnike (tudi rekreativne na organiziranih tekmovanjih), trenerje in zdravnike. SLOADO je neodvisna protidopinška organizacija, ki še ni uradno priznana kot nacionalna organizacija za boj proti doping u. Kontrole dopinga so se pri nas začele izvajati leta 1994, največ jih je bilo opravljenih v kolesarstvu in atletiki, še vedno pa se izvajajo v premajhnem številu. V letu 2012 je bilo opravljenih 219 testiranj, 9 krvnih in 210 urinskih. Večina kontrol je bila opravljena izven tekmovanj. Pri nas ima lasten program financiranja le Atletska zveza Slovenije, ki zahteva kontrolo za potrditev vsakega državnega rekorda. V Sloveniji se odvzemajo večinoma le urinski vzorci, krvnih je zelo malo, saj so stroški višji. V testiranju niso vključene vse športne panoge. Postopoma bo število krvnih kontrol naraščalo, saj tako zahteva WADA. 1.10.2011 je bila pri nas ustanovljena Nacionalna skupina za testiranje (NRTP), ki skrbi za nenapovedana testiranja športnikov in se bori za šport brez dopinga. Vsi športniki, ki so vanjo vključeni, morajo v ADAMS za vsako četrletje vpisati lokacije, kjer bodo na voljo za testiranja. Oddelek za boj proti doping u upravlja z rezultati vseh panožnih športnih zvez v Sloveniji in zagotavlja medicinske in pravne strokovnjake, ki postopke vodijo. V primeru kršitve poda mnenje Disciplinski komisiji. Ta se na podlagi mnenja Oddelka za boj proti doping u in športnikovega zagovora odloči, ali je do kršitve prišlo, glede na to pa poda kazen skladno s Svetovnim kodeksom proti doping u. Glavni član komisije je pravnik izkušen na področju športa. V primeru, da se športnik ali Oddelek za boj proti doping u z odločitvijo ne strinjata, se lahko pritožita na arbitražo, ki jo sestavljajo športniki, pravni strokovnjaki in strokovnjaki iz medicine. To odločitev lahko izpodbije le Arbitražno sodišče za šport v Luzani. (4; 14; 20)

Preglednica I: Število testiranj vzorcev v posameznih športnih panogah v letu 2012

športna panoga	Urinski vzorec	Krvni vzorec
atletika	41	
kolesarstvo	30	
kanu slalom	22	
hokej	12	
plavanje	11	
športno plezanje	11	
streljanje na glinaste golobe	10	
alpsko smučanje	9	
veslanje	8	8
gimnastika	6	
umetnostno drsanje	6	
judo	5	
boks	4	
gorski tek	4	
košarka invalidi	4	
biatlon	4	
ostalo*	23	1

*badminton, dresurno jahanje, hokej na parketu, jadranje, rokoborba, deskanje, nordijska kombinacija, smučarski skoki, tek na smučeh, športni ribolov, tenis, triatlon, taekwon-do

1.7. PREPOVEDANE SNOVI

1.7.1. Eksogeni in endogeni anabolični androgeni steroidi

So derivati testosterona, ki se aplicirajo peroralno ali se injicirajo. Imajo anabolične in androgene učinke. Povečajo sintezo beljakovin v kosteh, koži, skeletnih mišicah in spolnih organih. Njihova prednost je, zmožnost daljših, intenzivnejših treningov in hitrejše regeneracije po njih. Povzročajo stranske učinke, kot so aknavost, agresivnost, motnje v delovanju jeter (zlatenica) in ledvic, vplivajo na rast tumorjev, višajo krvni tlak, povzročijo tudi nastanek sive kože, povečane prsi, impotenco, plešavost, manjšajo število spermijev in povzročijo atrofijo testisov pri moških ter poraščenost, motnje v menstruacijskem ciklu,

mutacije glasu in manjšanje prsi pri ženskah. Če nastajajo endogeno, domnevamo, da je v vzorcu prepovedana snov, če njena koncentracija ali koncentracija presnovkov in označevalcev, odstopa od normalnih vrednosti toliko, da endogeni izvor skoraj ni mogoč. Vseeno pa lahko do odstopanja pride pri nekaterih patoloških in fizioloških procesih. Rezultat mora temeljiti na zanesljivi analizi preiskavi. V primeru, da je vrednost normalna, da rezultat ne pokaže na snov eksogenega izvora, profil steroidov pa nakazuje, da je le ta lahko bila uporabljena, se izvedejo nadaljnje preiskave, ki vključujejo dodatna testiranja ali ponoven pregled prejšnjih. Če je uporabljena metoda nezanesljiva in ni rezultatov vsaj treh prejšnjih testiranj, se izvedejo tri nenapovedana testiranja v treh mesecih. V primeru nenormalnega profila, gre po največji verjetnosti za eksogeni izvor snovi. (14; 15)

1.7.2. Hormoni

So prenašalci med določenimi organi, imajo veliko funkcij. Prepovedani so eritropoetin (EPO), darbepoetin (dEPO), rastni hormon (HGH), mehano rastni dejavniki (MGF), insulinu podobni rastni dejavniki (IGF-1), stabilizatorji hipoksijo inducirajočega faktorja (HIF), fibroblastni rastni dejavniki (FGF), trombocitni rastni dejavnik (PDGF), vaskularni endotelijski rastni dejavnik (VEGF), inzulin, hepatocitni rastni dejavnik (HGF), kortikotropini, gonadotropini, npr. LH in HCG (prepovedani pri moških). Prepovedana je vsaka snov z vplivom na sintezo proteinov, ki spodbujajo rast mišic, vplivajo na vaskularizacijo, sposobnost regeneracije in porabo energije. Udeleženi so pri sintezi testosterona in povzročajo rast ter manjšajo občutek bolečine. Eritropoetin veča število eritrocitov v krvi in tako poskrbi za večjo oksigenacijo tkiv. Zaradi večje viskoznosti krvi lahko jemanje pripelje do povišanega krvnega tlaka, srčnega infarkta, možganske kapi, pljučne embolije in krčev. Horionski gonadotropin veča sintezo endogenih steroidov, mišično maso in moč. Pri moških lahko povzroči ginekomastijo, pri ženskah pa motnje v menstrualnem ciklusu in hipertireoidizem. Rastni hormon (GH) veča rast v puberteti. V športu se uporablja za večanje mišične mase. Stranski učinki so akromegalija, diabetes mellitus, obolenja kardiovaskularnega sistema in nenormalna rast notranjih organov. Adrenokortikotropni hormon (ACTH) vpliva na zvišanje endogenih kortikosteroidov, uporablja se za regeneracijo mišic. Povzroča ulkus želodca, osteoporozo, povišan krvni tlak, srčni infarkt in težave s spanjem. IGF-1 ima anabolen učinek, športniki ga uporabljajo za hitrejše celjenje poškodovanih mišičnih vlaken in njihovo regeneracijo.

Detekcija je zahtevna, zato ga je težko odkriti. Inzulini skrbi za metabolizem beljakovin, ogljikovih hidratov in maščob. V bodybuildingu se uporablja v kombinaciji z rastnim hormonom in anaboličnimi steroidi, da pridejo mišice bolj do izraza. V primeru hipoglikemije pride do vrtoglavice, slabosti in tresavice. Uporabljajo ga lahko le bolniki s sladkorno boleznijo. (14; 15; 21)

1.7.3. Beta-2-agonisti

Prepovedani so vsi izomeri. Inhalacijska beta-2-agonista, kot sta salbutamol in salmeterol se lahko uporabljata v primeru, da njuna koncentracija ne preseže določene vrednosti. Za vse ostale mora biti odobrena terapevtska izjema. (4)

1.7.4. β antagonisti

Večinoma se uporabljajo pri zdravljenju migren, angine, hipertenzije (nižajo krvni pritisk) in srčnih boleznih (upočasniyo ritem srca). Uporabljajo jih večinoma lokostrelci, biatlonci in sankalči, da zmanjšajo tresenje rok. V teh športih so zato prepovedani, prav tako tudi v biljardu, avtomobilizmu, golfu, pikadu, smučanju, smučarskih skokih deskanju na snegu. Povzročajo stranske učinke, kot so bradikardija, nizek krvni pritisk, utrujenost, zoženje žil, nespečnost ter mrzle noge in roke. Na Seznamu prepovedanih snovi so alprenolol, atenolol, bisoprolol, karvedilol, nadolol, pindolol, timolol in številni drugi. (4; 14; 15; 22)

1.7.5. Agensi z antiestrogensko aktivnostjo

Na Seznamu prepovedanih snovi so selektivni modulatorji estrogenskih receptorjev, SERM, ki večajo izločanje LH in posledično produkcijo testosterona (raloksifen, toremifen, tamoksifen), aromatazni zaviralci, ki večajo koncentracijo testosterona (eksemestan, testolakton, formestan, letrozol, anastrozol, aminoglutetimid), ostali antiestrogenski agensi (klomifen, fulvestrant, ciklofenil), inhibitorji miostatina, ki se uporabljajo pri mišični distrofiji in metabolični modulatorji (inzulini, AMPK agonisti, PPAR δ agonisti). (15; 22)

1.7.6. Diuretiki in ostali maskirni agensi

Delujejo na ledvične tubule in večajo količino urina, povzročajo urinodilucijo (redčijo urin in povečajo izločanje snovi) ali hemodilucijo (zavirajo izločanje urina, povzročijo retencijo vode). Uporabljajo se za odpravljanje edemov, za kontrolo povišanega krvnega tlaka in pri

zdravljenju kongestivne srčne napake. V športu se uporabljajo pri hitri izgubi odvečne teže, da se mišice bolj vidijo in za znižanje koncentracij ostalih prepovedanih snovi v telesu. Jemanje lahko povzroči vrtoglavico, glavobol, hipovolemijo, ortostatsko hipotenzijo, dehidracijo, aritmije in mišične krče. Prevelika izguba lahko vodi v odpoved ledvic ali srca in posledično smrt. Če vzorec vsebuje diuretik, hkrati pa je koncentracija katerekoli prepovedane snovi večja od normalne, terapevtska izjema ne velja. Pod maskirne agense spadajo diuretiki, desmopresin, alfareduktazni zaviralci, plazma ekspanderji (hemodilucija), probenecid (renalna ekskrecija učinkovine, tako jo je manj v urinu) in epitestosteron. Plazma ekspanderji nižajo hematokrit in nivo hemoglobina. Glavna stranska učinka sta anafilaksa in alergična reakcija. Med plazma ekspanderje sodijo glicerol in intravensko aplicirani albumin, dekstran, manitol in hidroksietil škrob, med diuretike pa bumetanid, canrenon, acetazolamid, etakrinsko kislino, amilorid, inapamid, furosemid, metolazon, spironolakton in tiazidi (klotiazid, hidroklorotiazid. Največ jih uporabljajo v športih, kot so judo, rokoborba, boks, smučarski skoki in veslanje (pri zadnjih dveh je manjša teža prednost). (14; 15; 22)

1.7.7. Poživila

Spodbujajo delovanje centralnega živčnega sistema in spodbudijo psihomotorične funkcije. Športniki jih uporabljajo zaradi učinka podobnega adrenalinu, večje budnosti, manjše utrujenosti, večje možnosti koncentracije in manjše občutljivosti za bolečino. Tako lahko trenirajo dlje in bolje, večji sta zbranost in tekmovalnost. Opozorilni znaki izčrpanosti so pri uporabi poživil zatrti, kar lahko pri nadaljnjih naporih vodi do popolne izčrpanosti, motenj v delovanju srca, vročinske kapi in v končni fazi smrti. Zaradi potenja in pregrevanja telesa pride namreč do dehidracije in zgoščevanja krvi, kar obremeni srce. Med stranskimi učinki so še tresavica, živčnost, nespečnost, evforičnost, težave z ravnotežjem, povišan krvni pritisk, motnje v regulaciji telesne temperature in izguba apetita. Med poživila na športnem področju štejemo kofein, kokain in simpatomimetike, kot je efedrin. Sicer se efedrin uporablja pri zdravljenju alergij, hipotenzije, astme in nosne kongestije. Prepovedan je (tudi metilefedrin), če je njegova koncentracija v urinu večja od 10 mikrogramov na mililiter, pseudoefedrin pa, če je koncentracija večja od 150 mikrogramov na mililiter. Kokain povzroča odvisnost, uporabljal pa se je večinoma kot lokalni anestetik in antidepresiv. Lokalno apliciran adrenalin ali adrenalin v kombinaciji z lokalnimi anestetiki ni prepovedan. (14; 15; 22)

1.7.8. Prepovedani postopki

Prepovedano je kakršnokoli ravnanje, ki bi vplivalo na vzorec in njegova zamenjava. Prav tako ni dovoljena intravenska infuzija, niti avtologna, niti homologna, razen v akutnih primerih. S tem se namreč poveča število rdečih krvničk in prenos kisika do mišic, posledično pa je vzdržljivost športnika večja. Pod prepovedane postopke spadajo tudi kateterizacija, povečevanje vnosa kisika, njegovega transporta ali oskrbe z njim, krvni doping in genski doping. Krvni doping veča aerobno kapaciteto, kar je v pomoč predvsem kolesarjem, plavalcem in smučarjem. Lahko povzroča krvne strdke, infekcije, alergijske reakcije in anafilaktični šok. Genski doping je neterapevtska uporaba genov, njihovih elementov in celic ter modulacija genskega izražanja s ciljem izboljšanja fizičnih sposobnosti športnika. Povzroči trajne spremembe. Predstavljata ga ex vivo in in vivo manipulacija celic (vnos gena v telo), vključuje modulacijo genske ekspresije in neterapevtsko uporabo gensko spremenjenih celic, ki lahko povečajo zmogljivosti športnika. Nevaren je zaradi nepredvidljivega obnašanja vektorja vstavljenega v telo in nepredvidljivega odziva organizma. Pri ex vivo metodi, osebi odvzamemo celice organa, kjer je odkrita genska napaka ter vanje vnesemo določeno DNK. Če se le ta vključi na pravo mesto gena, spremenjene celice vnesemo v telo. Pri in vivo metodi DNK vnesemo neposredno v telo z ustreznim dostavnim sistemom (virus, liposom). Glede na vrsto uporabljenih celic poznamo somatsko in zarodno genetsko zdravljenje. Pri somatskem DNK vnašamo v celice določenih tkiv, kjer se izraža bolezen, pri zarodnem pa terapevtski gen vnesemo v vse celice zarodka. Pri športnikih sta prepovedana prenos polimerov nukleinskih kislin ali analogov nukleinskih kislin in uporaba gensko spremenjenih ali normalnih celic. Gensko spremenjene celice služijo kot rezervoar, ki v krvni obtok ali svojo okolico izločajo določeni protein. Za večji nadzor nastajanja tarčnih proteinov razvijajo nove umetne regulatorne sisteme. Delovali naj bi s pomočjo zunanega vnosa določenih snovi. V športu se genski doping uporablja za povečanje sinteze eritropoetina in posledično večanje oksiforne kapacitete krvi, pospešenim manjšanjem maščevja in hitrejšim večanjem mišične mase preko rastnih dejavnikov, kot je IGF-1 in inhibicijo zaviralcev rasti, kot je miostatin. Manipulacija z geni za enkefaline in endorfine bi izboljšala protibolečinsko terapijo, endotelni rastni dejavniki kot je VEGF, pa bi povečali število žil in posledično prekrvavitev srčne in skeletne mišičnine. Zaenkrat je genski doping težko dokazati, edina metoda za odkrivanje je mišična biopsija (iskanje ostankov

kemijskih snovi ali virusnih vektorjev na mestu injiciranja), saj neinvazivnega testa s primerno specifičnostjo in občutljivostjo še ni. Z gensko manipulacijo bo možna večja sinteza proteinov, večanje oksiforne kapacitete krvi, izboljšanje prekrvavitve mišičnih tkiv, večanje mišične mase, hitrejše lajšanje bolečine in zdravljenje poškodb, doseganje želenega razmerja med počasnimi in hitrimi mišičnimi vlakni in večanje količine encimov za aerobno pridobivanje energije. Tip in način dopinga bo odvisen od posamezne športne panoge, potrebna bodo znanja iz anatomije, fiziologije in kineziologije. (14; 15; 22; 23; 24; 25)

1.7.9. Ostale prepovedane snovi

Narkotiki (kodein), kanabinoidi in glukokortikosteroidi (vneseni oralno, intravensko, intramuskularno ali rektalno) so prepovedani. Dovoljena je lokalna raba (oči, ušesa, koža), lokalna injekcija ter inhalacija glukokortikosteroidov, potrebna pa je prijava le teh. Prepovedana je njihova intramuskularna, intravenozna, oralna in rektalna aplikacija. Od narkotikov so na seznamu prepovedanih snovi fentanil, metadon, morfin, oksikodon, petidin, oksimorfon, pentazocin, buprenofin, heroin in deksstromoramid. Delujejo na centralni živčni sistem, manjšajo občutek bolečine ali večajo bolečinski prag. Uporabljajo se za manjšanje bolečine ob poškodbi, lahko pa vodijo do še hujših. Imajo kratek poživljavajoč učinek, kateremu sledi umiritev. Povzročajo občutek euforije in nepremagljivosti. Stranski učinki so slabost, bruhanje, upočasnjen srčni utrip, zaprtje in manjša sposobnost koncentracije. Dolgoročna uporaba lahko vodi v odvisnost. Med kanabinoidi se najbolj uporablja marihuana (poleg nje še THC, hašiš), predvsem za sprostitvev pred tekmami., Sicer večja krvni pritisk, povzroča motnje ravnotežja, izgubo spomina, oteži koncentracijo, povzroči lahko halucinacije, pri ženskah motnje ovulacije, pri moških pa zmanjša število spermijev. Lokalni anestetiki zakrijejo bolečino brez vpliva na centralni živčni sistem, preprečijo prenos živčnih impulzov, uporabljajo se predvsem pri poškodbah. Med stranskimi učinki so motnje zavesti, glavobol, tresavica, krči in slabost. Ne sme se uporabljati kokain, dovoljeni pa so lidokain, mepivakain, prokain in bupivakain v obliki lokalnih ali intraartikularnih injekcij in le kadar je raba upravičena. Določene snovi so prepovedane le v določenih športih, med njimi beta zaviralci in alkohol. Njegovo prisotnost izmerijo v krvi ali izdihanem zraku, mejna koncentracija je 0,1 g/L. Deluje na centralni živčni sistem, uporablja pa se predvsem z namenom sprostitve in manjšanja treme pred tekmovanji. Prepovedan je predvsem v lokostrelstvu, motociklizmu, avtomobilizmu

in karateju. Na listi prepovedanih snovi so lahko tudi specificirane snovi, ki so lahko posledica nenamernega dopinga. To so snovi z majhno možnostjo uporabe za doping. Nevarnost prikritega dopinga obstaja pri jemanju prehranskih dopolnil, saj so za varnost odgovorni le proizvajalci. Pri proizvodnji niso upoštevana načela GMP, tako so lahko namerno ali nenamerno primešane snovi, ki so na seznamu prepovedanih. (15; 22)

1.8. ZDRAVSTVENA STANJA, ZA KATERA SO POTREBNE TERAPEVTSKE IZJEME

- mišično-skeletne okvare
- kronične vnetne bolezni črevesa
- arterijska hipertenzija
- Addisonova bolezen
- motnja pozornosti in hiperaktivnosti (ADHD)
- anafilaksa
- pomanjkanje ravnega hormona
- narkolepsija – katapleksija
- transplantacija ledvic
- neplodnost
- moški hipogonadizem
- postinfekcijski kašelj (26; 27)

1.8.1. Astma

Za astmo so značilni kronično vnetje dihalnih poti, povečana nespecifična odzivnost dihalnih poti na različne dejavnike in povratna zožitev dihalnih poti (okrepi se med akutnimi poslabšanji). Poznamo kronično in akutno astmo. Glede na vzrok ločimo dve obliki, alergijsko (alergija povzročena z IgE), katere vzrok je takojšnja preobčutljivost na

vdihaane alergene in intrinzično astmo, kjer ni vzrok alergija. Vzrok za alergijsko astmo so dedni dejavniki (polimorfizem določenih genov, Th0 limfociti prehajajo bolj v Th2 kot Th1) in dejavniki okolja. Epitelij dihalnih poti astmatikov ni odporen na škodljive dejavnike iz okolja (neustrezna hrana, higiena, zdravljenje z antibiotiki, ki povzročijo manjšo raznolikost mikroflore dihal in antigenov, ki spodbujajo diferenciacijo v smeri Th1 limfocitov), po poškodbi pa se ne obnovi primerno zaradi reakcije med epitelijem in mezenhimijskimi celicami submukoze, kar olajša vdor novih antigenov. Zaradi kroničnega vnetja submukoze in od IgE odvisne preobčutljivosti pride do strukturnih sprememb (hipertrofija gladkih mišic, metaplazija epitelija bronhijev s čašicami, odebelitev bazalne lamine, pomnožitev mikrožilja, fibroblastov in živčnih C vlaken). To se kaže v povečani bronhialni odzivnosti. Ob imunskem odzivu pride do prevelike aktivacije Th2 limfocitov in posledično nastanka vnetnih citokinov in sprostitve IgE protiteles. Nastajajo citokini, kot so IL-5 (interleukin-5), ki so odgovorni za diferenciacijo in aktivacijo eozinofilcev in ostali citokini, IL-3, IL-4 in IL-13, ki inducirajo ekspresijo receptorjev za IgE na mastocitih in eozinofilcih. Astmatični napad se kaže s suhim kašljem, dispnejo (težave pri izdihu) in piski med dihanjem. Sprožijo ga stik s specifičnim alergenom, virusna okužba dihalnih poti ali opustitev preventivnih inhalacij glukokortikoidov (pri kadilcih še posebej). Ti dejavniki še povečajo astmatično vnetje bronhijev. Simptome astme poslabšajo tudi predmenstruacijsko obdobje, čustveni stres, onesnažen zrak (posebej v zimskem času), razne kemične snovi in telesni napor. Pri določenih ljudeh lahko sproži astmo tudi uporaba NSAID, predvsem aspirina. Med akutnim poslabšanjem pride do krčenja gladkih mišic bronhijev (zaradi vagalnega refleksa in neposrednega učinka mediatorjev, ki se sproščajo iz vnetnih celic), edema (kapilare in venule bolj prepuščajo plazemske beljakovine, zato gre tekočina iz žil v intersticij, kjer se poveča onkotski tlak, pride do arteriolodilatacije in večjega hidrostatskega tlaka v kapilarah) ter kopičenja sluzi zaradi motenega migetalčnega prenosa goste sluzi in njenega večjega izločanja iz mukoznih celic sluznice (citokini in mediatorji sprožijo hiperplazijo čašastih celic epitelija, sluz se izloča v svetlino bronhijev). Poteka v treh fazah: zgodnji (5-15 min po stiku z alergenom, traja 2 uri), pozni (4 ure po stiku, traja 12-24 ur) in fazi povečane bronhialne odzivnosti (začne s pozno, traja lahko nekaj dni ali tednov). Zgodnjo fazo povzroči krčenje gladkih mišic bronhijev. Zaradi stika alergena z IgE se sprostijo cistenil-leukotrieni (LTC₄, LTD₄), histamin in prostanglandin D₂. Sprostijo se tudi TNF- α , IL-4, IL-5 in IL-13, B limfociti in plazmatke pa proizvajajo še več imunoglobulinov IgE. Ta protitelesa pri astmatikih v bronhialni sluznici prekrivajo

vezavna mesta tkivnih bazofilcev zanje. Ob vdihu alergeni pridejo v sluznico in povežejo par sosednjih protiteles na tkivnih bazofilcih. Aktivira se G protein, ki povzroči degranulacijo in posledično sproščanje histamina. Histamin in ostali mediatorji so odgovorni za krčenje gladkih mišic bronhijev prek IP3 poti, vagalni refleksi pa to še okrepi (zaradi sprostitve acetilholina se dvigne znotrajcelična koncentracija Ca). Hkrati so vnetni mediatorji in vplivajo na večje izločanje sluzi. Astma povzročena s fizično aktivnostjo zajema večinoma le zgodnjo fazo astme. V pozni fazi je povečano število Th2 limfocitov, ki sproščajo vnetne citokine, in aktiviranih eozinofilcev. Th2 limfociti sprožijo kronično vnetno reakcijo, neodvisno od IgE protiteles. Zaradi neprimerne aktivacije se sproščajo citokini (IL-3 in IL-5), kemokini (IL-8), cistenil-leukotrieni in razni toksični proteini, ki povzročajo škodo na epiteliju. C vlakna in receptorji za dražljaje so tako dostopnejši raznim dražljajem, kar je najverjetneje vzrok za preodzivnost. Citokini v dihalnih poteh torej spodbujajo kemotakso, zorenje in aktivacijo eozinofilcev (izločajo vnetne mediatorje in povzročajo vnetje) ter nastanek Th2 celic. Do faze nespecifično povečane odzivnosti bronhijev pride zaradi vnetja sluznice, ki se kaže z žarišči uničenih celic epitelija (pri alergijski astmi k temu pripomorejo tudi toksični bazični proteini, ki jih izločajo eozinofilci) in eozinofilno levkocitno infiltracijo. Zaradi poškodovanega epitelija lažje pride do sprožitve vagalnega refleksa (odkriti receptorji), molekule lažje prehajajo v submukozo, poveča se tudi proizvodnja vnetnih mediatorjev. Pri redkih bolnikih lahko pride do dela nepovratne zožitve dihalnih poti, ki ga ne odpravijo niti bronhodilatatorji. Do tega naj bi vodila odebeljena stena bronhijev zaradi hipertrofije celic gladkih mišic, večjega ožiljenja in oživčenja stene, hiperplazije čašastih epitelnih celic in kolagena v submukozi. Pri akutnem poslabšanju astme sta v arterijski krvi znižana tlak kisika in ogljikovega dioksida. Do tega vodita hiperventilacija kot posledica vagalnega refleksa in povečano nesorazmerje ventilacija/perfuzija. Ker zožitve dihalnih poti niso enakomerne, so deli pljuč hipo, drugi deli pa hiperventilirani. Pride do hipokapnije (ne morejo povečati privzema kisika v kri) in hipoksemije. Bolnik, pri katerem se pojavita hiper ali normokapnija lahko doživi respiratorno odpoved. (21; 28)

1.8.1.1. Astma povzročena s fizično aktivnostjo

Število astmatikov in bronhokonstrikcije povzročene s fizičnim naporom med vrhunskimi športniki narašča, še posebej v vzdržljivostnih športih, kot so plavanje, smučanje, biatlon, drsanje in kolesarjenje. Poraba zdravil za zdravljenje astme (posebej β 2 agonistov) je

največja pri smučarjih, hitrostnih drsalcih, smučarskih skakalcih, kolesarjih in plavalcih. Na pojav astme in preveliko bronhialno odzivnost vpliva okolje treningov, kot je mrzel zrak (smučarji, skakalci in biatlonci), klorirana voda v bazenih (plavalci) ter zrak poln ozona in dušikovega dioksida na drsalnih ploščadih in dvoranah. Do astme povzročene s fizično aktivnostjo večinoma pride zaradi hiperosmolarnosti ali izgube toplote zaradi povečane ventilacije tekom treninga, še posebej, če se ta izvaja na nizkih temperaturah. Med treningom se dihalne poti segrevajo in ohlajajo. Pri vdihu se zrak navlaži in ogreje na 37°C. Z večjo intenzivnostjo treninga, se poveča tudi ventilacija, toplota pa se izgublja. Ob vdihu mrzlega zraka se ta izguba še poveča. V ohlajenih dihalnih poteh pride do aktivacije mastocitov (imajo vlogo pri imunskem odzivu), sprostitve vnetnih mediatorjev, ki vodijo v vnetje dihalnih poti in stimulacije parasimpatika, kar povzroči bronhokonstrikcijo, ob tem pa refleksno vazokonstrikcijo venul bronhijev, saj telo poskuša ohraniti toploto. Po končanem treningu zaradi zmanjšanja ventilacije pride do vazodilatacije, kar povzroči edem sluznice. Upor toka zraka v dihalnih poteh je povečan. Suh zrak je še bolj problematičen kot mrzel, povečana izguba vode zaradi večje ventilacije namreč poveča osmolalnost ekstracelularne tekočine sluznice membrane bronhijev. Poveča se pretok intracelularne tekočine v ekstracelularno. V intracelularni tekočini se poveča koncentracija ionov, kar povzroči sproščanje mediatorjev (eikozanoidi, histamin), ki povzročijo bronhokonstrikcijo. Hladen zrak ne samo ohladi dihalne poti, ampak vsebuje tudi veliko manj vode kot pri višjih temperaturah. Tako izdihan zrak, ki je ogret do 37°C vsebuje veliko več vode kot vdihan suh zrak, kar še poveča njeno izgubo. Priporočljivo je zdravljenje z inhalacijskimi glukokortikoidi, β_2 agonisti in antagonisti levkotrienskih receptorjev. Tveganje za poslabšanje astme zmanjšajo dobro ogrevanje (manjša faza neodzivnosti po astmatičnem napadu) in veliki odmerki antioksidantov (manjše vnetje dihalnih poti). Obstajajo tudi posebne maske prilagojene posebej za zimske športnike, ki ščitijo pred bronhokonstrikcijo, ki jo povzroči vdih suhega, mrzlega zraka. Priporočljivo je, da se trening ne izvaja na temperaturah manjših od 15°C. (21; 28; 29; 30; 31; 32; 33)

1.8.1.2. Laboratorijsko testiranje

Za astmo so značilni določeni simptomi, a diagnoza ne more temeljiti le na tem, za potrditev potrebujemo za to primerna testiranja, da lahko izključimo ostale bolezni s podobnimi simptomi. Dihalne poti se pri astmatikih zožijo, upor proti toku zraka se poveča. Med vdihom se stanje uravnovesi z znižanjem alveolarnega tlaka. Pri tem pomaga

intenzivnejše krčenje glavnih in pomožnih mišic, ki sodelujejo pri vdihu. Poveča se tudi dihalno delo, kar je nevarno pri status asthmaticusu, saj so mišice utrujene in zato ventilacija manjša. Forsiran izdih povzroči takšno dinamično kompresijo bronhijev, da pretoka zraka ob izdihu ne more popraviti niti močnejše krčenje mišic, dihanje poteka oteženo ob povečanem pljučnem volumnu, izdih je olajšan. Razlika tlakov v delu bronhijev, ki določa pretok med forsiranim izdihom, je enaka transpulmonalnemu tlaku. Med napadom so zmanjšani vsi kazalci forsiranega ekspiratornega pretoka. Obstrukcijo pretoka zraka v dihalih merimo s spirometrijo. Pomaga tudi pri spremljanju napredovanja bolezni in prilagajanju odmerkov zdravil. Merimo forsirano vitalno kapaciteto (FVC), volumen zraka, ki ga izdihnemo iz pljuč po maksimalnem vdihu. Dihalne poti se proti koncu polnega izdiha prehitro zapirajo, poveča se rezidualni volumen, vitalna kapaciteta pa zmanjša. Funkcionalna rezidualna kapaciteta pljuč se zaradi oviranega izdiha poveča. FEV1 ali forsirani izdihani volumen je volumen zraka, ki ga izmerimo pri forsiranem izdihu v eni sekundi. Vitalna kapaciteta pove, koliko zraka lahko preiskovanec izdihne. Pri diagnozi pomaga dnevnik, ki ga vodi športnik. Pri zdravljenju športnikov z astmo veljajo posebna pravila, saj je veliko primerov zlorabe zdravil za doping. (34; 35; 36; 37; 38; 39)

1.8.1.3. Farmakoterapija

Astmo zdravimo s protivnetnimi zdravili v zgodnji in pozni fazi ter bronhodilatacijskimi zdravili v zgodnji fazi. Ta zdravila lahko uporabljamo hkrati, saj se medsebojno ne izključujejo (določeni bronhodilatatorji lahko celo delujejo na vnetne celice). Med protivnetna zdravila sodijo glukokortikoidi, nedokromil in kromoglikat, med bronhodilatatorje pa agonisti β_2 receptorjev, antagonist muskarinskih in cistenil-levkotrienskih receptorjev, antihistaminiki (kromoni) in ksantini. V primeru nezdravljenja lahko pride do akutnih poslabšanj ali kronične astme. Redna uporaba zdravil namreč upočasni razvoj astme v nadaljnje stadije. Fizična zmogljivost je manjša, kar je za športnika ovira. Najhujša posledica je nenadna smrt zaradi status asthmaticusa. Status asthmaticus je urgentno stanje, akutno poslabšanje astme, ki zahteva hospitalizacijo. Zdravimo ga s kisikom, inhalacijami salbutamola v kisiku, ki ga dovajamo prek nebulizatorja in s hidrokortizonom apliciranim intravensko, kateremu sledi še peroralna aplikacija prednizolona. Dodatno se lahko uporabljajo še ipratropij (prek nebulizatorja), salbutamol (intravensko) ali aminofilin in antibiotiki (ob bakterijski okužbi). (21)

1.8.1.3.1. Agonisti $\beta 2$ receptorjev

Agonisti $\beta 2$ receptorjev delujejo direktno na $\beta 2$ receptorje, jih aktivirajo, povečajo nastajanje cAMP in povzročijo relaksacijo gladkih mišic (razen gladkih mišic prebavil). Ker so fiziološki antagonisti ne glede na vrsto spazmogena sprostijo gladke mišice bronhijev. Poveča se pretok Ca^{2+} in njegova znotrajcelična vezava ter zmanjša znotrajcelična koncentracija prostega Ca^{2+} . S povečanim sproščanjem NO povzročijo vazodilatacijo. Zavirajo od IgE odvisno sproščanje mediatorjev iz tkivnih bazofilcev (jih stabilizirajo). Širijo gladke mišice bronhijev, zaradi česar se uporabljajo pri zdravljenju astme. Zaradi vpliva na moč in hitrost krčenja skeletnih mišic pri športnikih ter večanja vzdržljivosti, so na Seznamu prepovedanih snovi. Delujejo po mehanizmu povzročanja sprememb v ekspresiji sarkoplazmatskih retikularnih beljakovin, ki nadzirajo kinetiko kontrakcije. Prekomerna uporaba vodi do tremorja zaradi nestabilnosti v refleksni kontroli mišične dolžine. Agonisti $\beta 2$ receptorjev pri anafilaktnem napadu zavrejo sproščanje histamina, zavirajo pa tudi proizvodnjo citokinov, proliferacijo limfocitov in uničevanje celic posredovano z limfociti. Uporabljajo se tudi za izboljšanje dihalne funkcije pri KOPB. Pri astmi se uporabljajo kot bronhodilatatorji, preprečujejo bronhospazem in delujejo na $\beta 2$ receptorje na gladkih mišicah bronhov. Zavirajo sproščanje TNF- α iz monocitov in ostalih mediatorjev iz mastocitov. Učinkujejo na cilije ter tako pripomorejo k hitrejšemu čiščenju sluznice. Glavna neželena učinka sta pospešeno bitje srca in tresavica, lahko pa se pojavijo še vročina, glavobol, nervoza, bruhanje, hiperglikemija, hipokaliemija in hipomagnezija. V velikih odmerkih večajo mišično maso in manjšajo vsebnost maščob, delujejo anabolno. Problem se pojavi, če pride do tolerance, ki jo športniki manjšajo s steroidi (zavirajo manjšanje števila $\beta 2$ receptorjev). Pogosta uporaba se zato odsvetuje. Preodzivnost in vnetje dihalnih poti se po prenehanju ukvarjanja z visoko intenzivnim atletskim športom pogosto zmanjšata (možno, da zaradi prekomerne uporabe dolgodelujočih $\beta 2$ agonistov med športno kariero). Poznamo dolgodelujoče in kratkoddelujoče $\beta 2$ agoniste, aplikacija je z inhalacijo, lahko pa tudi z injekcijo ali peroralna. Med dolgodelujoče sodijo salmeterol, fenoterol, reprotelol, pirbuterol in formoterol. Aplikirajo se z inhalacijo in delujejo 12 ur. Kratkodelujoči so salbutamol, terbutalin (aplikacija z inhalacijo) in bambuterol, ki se uporablja kot predzdravilo. Učinek traja 4 do 6 ur, maksimalni pa se pojavi po 30 minutah. Uporabljajo se po potrebi, ob

napadih oziroma pojavu simptomov astme in kot profilaksa pri astmi povzročeni s fizično aktivnostjo. (21; 27; 38; 40; 41)

1.8.1.3.2. Glukokortikoidi

Glukokortikoidi zavirajo vnetni proces oziroma število vnetnih dejavnikov. Za zdravljenje astme se največ uporabljajo budezonid, beklometazon dipropionat in flutikazon propionat, ki celoten učinek dosežejo po nekaj dneh. Preventivno se uporabljajo pri blaženju simptomov začetne faze astmatičnega napada. Poleg inhalacijskih se uporabljajo tudi peroralni (prednizon), predvsem pri poslabšanju in kronični astmi. Glukokortikoidi manjšajo sproščanje citokinov iz Th2 celic, odgovornih za nastajanje protiteles IgE in ekspresijo receptorjev zanje. Ti citokini aktivirajo eozinofilce (zaradi alergenov prehajajo v pljuča). Zavrtje je nastajanje PGE2 in PGI1 (vazodilatatorja), saj zavirajo indukcijo COX2. Inducirajo lipokortin in tako zavirajo nastajanje spazmogennih LTC4 in LTD4, zmanjšajo sintezo levkocitnih kemotaksinov LTB4 in faktorja aktivacije trombocitov. S tem je dotok vnetnih celic manjši, prav tako pa tudi njihova aktivacija. Vplivajo na povečanje števila adrenergičnih β 2 receptorjev na gladkih mišicah bronhijev (ohranjajo odzivnost za agoniste β 2 receptorjev), manjše izločanje mediatorjev vnetja iz eozinofilcev in manjšo mikrovaskularno prepustnost. Zaradi manjše sinteze citokina IL-3 (uravnava proizvodnjo mastocitov) je zgodnja faza astmatičnega napada manj intenzivna. Do tega lahko pripelje dolgotrajno zdravljenje s steroidi, ki zmanjša odziv na alergene v zgodnji fazi in prepreči astmo povzročeno s fizično aktivnostjo. Oralni glukokortikoidi povzročajo neželene učinke, kot so osteoporoza, hiperglikemija, zaviranje imunskega odziva, Cushingov sindrom (iatrogeni), nekatere duševne motnje, spremembe v razpoloženju in zaostanek rasti otrok. Inhalacijski glukokortikoidi (beklometazon) imajo neželenih učinkov bistveno manj, najpogostejša sta hripavost in orofaringealna kandidaza. (21; 27)

1.8.1.3.3. Antagonisti muskarinskih receptorjev

Najpogosteje se za zdravljenje astme uporablja ipratropij (kvarterni derivat N-izopropilatropina). Prekine vagalni refleksi, namesto acetilholina se veže na muskarinske receptorje, gre za kompetitivno inhibicijo. Pri alergijski astmi ali pri astmi sproženi z določenim dražljajem zaradi stimulacije parasimpatika pride do bronhokonstrikcije, ki jo ipratropij sprosti. Pri alergijski astmi lahko poveča mukociliarno čiščenje izločkov bronhijev in zavira povečano izločanje sluznice. Učinkuje le v zgodnji fazi astme, na

pozno nima učinka. Uporablja se v kombinaciji z glukokortikoidi in β_2 agonisti, aplikacija je z inhalacijo aerosola. Absorpcija je zaradi polarnosti slaba, maksimalni učinek je dosežen po 30 minutah in traja tri do pet ur. Je dokaj varen, saj ima zelo malo stranskih učinkov (kašelj, suha usta). Uporablja se pri starejših, saj se s starostjo zmanjša odzivnost na agoniste β_2 receptorjev. Tolerance ne povzroča, saj ne prehaja hematoencefalne bariere. (21; 27)

1.8.1.3.4. Ksantini

Delujejo kot bronhodilatatorji, lahko tudi v kombinaciji z glukokortikoidi (še posebej pri bolnikih, na katere zdravljenje z β agonisti ne vpliva dobro). Uporablja se predvsem teofilin, ponavadi v obliki teofilin etilendiamina oziroma aminofilina, aplikacija je peroralna ali intravenska (akutna astma). Uporabljajo se predvsem za lajšanje akutnega napada astme in zdravljenje blage in zmerne astme. Zavira nekatere dejavnike pozne faze astme, zmanjša izločanje vnetnih mediatorjev, pred preodzivnostjo bronhijev pa ne ščiti. Do bronhodilatacije predvidoma pride zaradi inhibicije izoencima fosfodiesteraze in posledičnega povečanja cAMP (v primeru, da je količina večja od terapevtske) in cGMP. Metilksantine apliciramo peroralno, aminofilin pa lahko intravenozno. Absorpcija iz črevesja je dobra. Terapevtske koncentracije so od 30 do 100 $\mu\text{mol/l}$, pri koncentracijah večjih od 110 $\mu\text{mol/l}$ se pojavijo stranski učinki, kot so slabost, bruhanje, živčnost in tresavica. Pri koncentracijah večjih od 200 $\mu\text{mol/l}$ se pojavijo resnejši stranski učinki kot je disritmija. Razlika med terapevtskim in toksičnim odmerkom je majhna. Lahko pride do napada, ki pri ljudeh s hujšo obliko astme vodi v smrt. Zato je potrebno spremljati zdravljenje z merjenji serumske koncentracije. Ksantini imajo še številne druge učinke. Stimulativno delujejo na centralni živčni sistem, dihanje, povzročajo tresavico, motnje spanja in živčnost. Zaradi pozitivnega kronotropnega in ionotropnega učinka delujejo stimulativno na kardiovaskularni sistem, povzročajo vazodilatacijo (nekateri pa tudi vazokonstrikcijo). Imajo šibek diuretični učinek, povečajo glomerulno filtracijo in zmanjšajo tubulno reabsorpcijo. (21; 27)

1.8.1.3.5. Antagonisti cistenil-levkotrienskih receptorjev

Za zdravljenje astme (blage) se uporabljata zafirlukast in montelukast. Preprečita vezavo levkotrienov na levkotrienske receptorje. Omilita zgodnjo in pozno fazo odziva pri vdihu alergenov, zavirata astmo povzročeno s fizično aktivnostjo in preprečujeta aspirinsko

astmo. Delujeta bronhodilatacijsko in tako dopolnjujeta delovanje β_2 agonistov. Pri blagi astmi sproščata dihalne poti (delovanje je za dve tretjini šibkejše kot pri salbutamolu). V sputumu manjšata koncentracijo eozinofilcev. Med neželenimi učinki so gastrointestinalne motnje, omotica, slabost, utrujenost, vročina, glavobol in oteženo dihanje. Aplikacija je peroralna, zafirlukast je potrebno jemati dvakrat, montelukast pa enkrat dnevno. Prednost montelukasta je, da ne inhibira dveh jetrnih encimov, pomembnih za razgradnjo ostalih zdravil. (21; 27)

1.8.1.3.6. Antagonisti histaminskih H1 receptorjev

Uporabljajo se pri zdravljenju blage atopične astme (loratadin), aplikacija je peroralna ali lokalna na sluznico. Učinkoviti so v zgodnji fazi. Kompetitivno inhibirajo histamin in se vežejo na zanj specifične receptorje H1 ter preprečijo njegovo delovanje. Lahko se uporabljajo preventivno, saj poskrbijo za zasedenost receptorjev že pred stikom z alergenom in sprostivijo histamina iz mastocitov. Preprečijo nastanek edema, saj preprečijo povečano prepustnost kapilar, zavirajo pa tudi bronhokonstrikcijo. Druga generacija antihistaminikov je manj lipidotopna kot prva in ne prehaja hematoencefalne bariere. Antihistaminiki prve generacije so manj selektivni, lahko pa tudi prehajajo v možgane in povzročijo depresijo centralnega živčnega sistema in s tem zaspanost. Druga generacija je selektivna za H1 receptorje in ne učinkuje na centralni živčni sistem. (21; 27)

1.8.1.3.7. Nedokromil in kromoglikat

Uporabljata se kot profilaksa, manjšata intenzivnost obeh faz astme in preodzivnost bronhijev (tudi pri fizičnem naporu). Učinek je boljši pri otrocih, sicer pa se uporabljata pri astmi povzročeni s fizično aktivnostjo, antigeni ali ostalimi dražljaji. Mehanizem delovanja še ni točno znan, zavirata sproščanje neuropeptidov in citokinov, delujeta kot antagonista na tahikininske receptorje in zavirata interakcijo faktorja aktivacije trombocitov s trombociti in eozinofili. Zavirata tudi odziv živčnih senzoričnih C vlaken na kapsaicin. Uporabljata se inhalacijsko in delujeta lokalno, boljšo absorpcijo pa ima nedokromil. Stranski učinki so redki, lahko pride do preodzivnosti ali manjšega draženja dihalnih poti ter preobčutljivostnih reakcij. (21; 27)

2. NAMEN DELA

V diplomskem delu bomo naredili pregled in analizo izdanih terapevtskih izjem v obdobju 2007-2012 pri slovenskih vrhunskih športnikih. Vloge so bile poslane na Komisijo za podeljevanje terapevtskih izjem. Preverili bomo, koliko je bilo vlog, koliko dejansko izdanih terapevtskih izjem v posameznem letu, v katerem športu jih je bilo izdanih največ in katera so tista bolezenska stanja, za katera so najpogosteje izdane in odobrene. Naredili bomo statistično primerjavo med deležema TI po spolih in med obdobjema pred in po letu 2010. Bolj se bomo osredotočili na zdravila za zdravljenje astme in preverili, katera so največkrat predpisana zdravila na tem področju. Število izdanih terapevtskih izjem bomo primerjali z Avstralijo, saj za ostale države ni primernih podatkov. Poskušali bomo ugotoviti, če je zdravljenje potekalo v skladu s pravili, zakaj prihaja do razlik med posameznimi leti, športi, boleznimi, zdravili in državami. Ovrednotili bomo pravilnost postopkov in odločitev za izdajo terapevtske izjeme. Preverili bomo ali so bili pri zdravljenju astme odmerki še v dovoljenih terapevtskih mejah. Naredili bomo tudi pregled funkcionalnih testiranj za astmo, ki so bila opravljena v pulmoloških ambulantah in prisostvovali pri nekaterih testiranjih na Polikliniki v Ljubljani.

3. MATERIALI IN METODE

3.1. PREISKOVANCI

Preiskovanci so bili aktivni slovenski vrhunski športniki v različnih športnih disciplinah. Večji je bil delež moških kot žensk. Večinoma so bili mladinski športniki, sicer pa je bil starostni razpon med njimi širok. Vloge so posamezniki vložili zaradi različnih bolezenskih stanj. Pregledali smo arhiv Olimpijskega komiteja Slovenije, vloge za terapevtske izjeme, vložene v obdobju 2007-2012.

3.2. PREGLED SKLADNOSTI VLOG S SVETOVNIM KODEKSOM PROTI DOPINGU

Pregledovali smo, če so bile vloge za terapevtske izjeme odobrene v skladu s Svetovnim kodeksom proti dopingu. Kodeks je temeljni dokument, na katerem sloni svetovni program

proti nedovoljenim snovem v športu. Zagotavlja enakost protidopinških pravil v vseh državah in športih. Njegov namen je izboljšati napore s pomočjo večjega poenotenja v svetu glede bistvenih elementov boja proti dopingu. Cilji so zagotavljati učinkovit program proti dopingu ne samo na nacionalni, temveč tudi na mednarodni ravni s pomočjo odkrivanja, odklanjanja in preprečevanja dopinga in zaščitita temeljne pravice športnika, da sodeluje v športu brez dopinga. Namen je izboljšati zdravje, poštenost in zagotoviti enakost športnikov po vsem svetu. Njegovo vlogo priznavata Olimpijska listina, v veljavi od julija 2007 in konvencija Unesca, sprejeta v Parizu 19. oktobra 2005. Za poenotenje med organizacijami, ki se borijo proti dopingu, so sprejeti Mednarodni standardi. Vključujejo tehnične podrobnosti, potrebne za izvajanje kodeksa. Spremembe teh standardov sprejema in potrjuje WADA. Nekatere države so razvile svoja pravila, ki morajo biti še vedno skladna s splošnimi določili in specifičnimi zahtevami Kodeksa. (3)

3.3. PREGLED SKLADNOSTI VLOG ZA TI S SEZNAMOM PREPOVEDANIH SNOVI IN POSTOPKOV

Preverjali smo, za katere snovi, ki so na Seznamu prepovedanih snovi ali postopkov, so bile vložene vloge za terapevtske izjeme. Seznam je del Mednarodne konvencije Unesca proti nedovoljenim snovem v športu. Obnavlja se vsaj enkrat letno in začne veljati tri mesece po objavi, hkrati se obnavlja tudi Mednarodni standard. Pred objavo ju WADA posreduje vsem državam podpisnicam, ki podajo svoje mnenje. Najnovejša verzija seznama je objavljena na spletu. Države podpisnice seznam posredujejo nacionalnim organom in članicam. Snovi in postopki, ki so na seznamu, so na tekmovanjih prepovedane. Na njem so tudi snovi, ki so prepovedane zunaj tekmovanj, saj bi lahko vplivale na naslednji nastop ali imele prikrito delovanje. Izjem, ki bi veljale za posamezne športe ni, pri določenih pa se lahko na seznam uvrstijo še dodatne snovi in postopki. Kriteriji, ki uvrščajo posamezno snov na Seznam nedovoljenih snovi so trije: vsako delovanje snovi ali postopka samega ali v kombinaciji z drugimi, ki ima učinek na izboljšanje športnikove predstave, povzročanje tveganja za njegovo zdravje, prikritje uporabe drugih prepovedanih snovi in postopkov in nasprotje s športnim duhom. (3)

3.4. PREGLED VLOG ZA TERAPEVTSKE IZJEME

Pregledali smo vloge za terapevtske izjeme, ki so bile v obdobju 2007-2012 posredovane na Olimpijski komite Slovenije. Če športnik za zdravljenje bolezni ali poškodbe uporablja

snovi, ki so na Seznamu prepovedanih snovi, je potrebno pred tem pridobiti dovoljenje za njihovo uporabo, terapevtsko izjemo. TI je odobrena v primeru, da se zdravstveno stanje športnika poslabša, če snovi ne vzame, če snov ne vpliva na izboljšanje fizične sposobnosti preko nivoja normalnega zdravstvenega stanja in če za zdravljenje ne obstaja nobena ustrezna alternativa. Meja med uporabo zdravil zaradi zdravljenja določene bolezni in dopingom je pogosto zamegljena, določeni športniki TI izkoriščajo. Postopek pridobitve TI je točno zapisan v Mednarodnih standardih za terapevtske izjeme Športniki, ki tekmujejo na mednarodnem nivoju oziroma njihovi zdravniki imajo preko svoje mednarodne zveze pravico zaprositi za terapevtsko izjemo najkasneje 21 dni pred prireditvijo. To pomeni, da lahko z dovoljenjem uporabljajo snovi ali postopke, ki so sicer v športu prepovedani. Prav tako morajo to pravico zagotavljati tudi nacionalne organizacije za boj proti dopingom. Vloga mora biti naslovljena na Odbor za podeljevanje terapevtskih izjem (deluje v sklopu WADE), ki vsaki TI določi tudi rok veljavnosti. V njem so vsaj trije zdravniki s primernimi znanji in izkušnjami. Na zahtevo športnika se lahko zavrnjena vloga še enkrat preveri in odločitev spremeni. Nacionalni odbori za TI dovoljenje za uporabo snovi, ki so na Seznamu prepovedanih snovi in postopkov izdajajo le športnikom, ki so v nacionalnem testnem poolu. Vrhunski športniki, ki tekmujejo na mednarodni ravni pa so v testnem poolu določene mednarodne zveze, zato morajo nanjo nasloviti tudi vlogo za TI. Odločitev mora OTI sprejeti v tridesetih dneh od prejete dokumentacije. Vse poteka v popolni zaupnosti, postopek se izvede v skladu z Mednarodnimi standardi za zaščito zasebnosti in osebnih podatkov (WADAC) in evropsko zakonodajo o varovanju podatkov. V Mednarodnih standardih za terapevtske izjeme, ki jih je sprejela WADA, so zapisani kriteriji za podeljevanje TI in delovanje odborov, ki le te podeljujejo. Opisani so vsi postopki vložitve prošnje za TI in standardi, ki zagotavljajo zaupnost podatkov. Vsak športnik mora za pridobitev TI priskrbeti primerno zdravniško dokumentacijo, če vloga ni popolna, ni obravnavana. Vloga mora vsebovati zdravniške izvide, izvide laboratorijskih testiranj, anamnezo bolezni, pretekle in trenutne prošnje za uporabo prepovedanih snovi in postopkov in izjavo zdravnika, ki potrdi nujnost uporabe le teh in pojasnilo, zakaj zdravila, ki niso na seznamu niso ustrezna. Poleg tega morajo biti vključeni še točno ime snovi, jakost, odmerjanje, način aplikacije in trajanje uporabe prepovedane snovi. Mednarodne zveze objavijo sezname prireditelj, na katerih je zahtevana izdaja TI. WADA je prek ADAMS-a obveščena o zahtevkih za TI in njihovi odobritvi oziroma zavrnitvi in le te lahko kadarkoli preveri. Odločitev se lahko spreminja, če ni ujemanja z Mednarodnimi

standardi za TI. V primeru, da je TI odobrena, prisotnost, uporaba in posedovanje nedovoljene snovi, njenih presnovkov in označevalcev, ne gre za kršitev. Odločitev glede odobritve TI se lahko tudi spremeni, sprememba pa začne veljati najkasneje štirinajst dni po tem, ko je bil športnik obveščen o njej. Pritožbe na odločitve o sprejetju oziroma zavrnitvi vloge so naslovljene na CAS (arbitražno razsodišče za šport). Prošnja za TI se lahko obravnava za nazaj le, če gre za urgentno zdravljenje ali v primeru izjemnih okoliščin, ki vplivajo na prepozno vlogo zahteve ali potrditev/zavrnitev le te. (3; 42; 43; 44)

3.5. PREVERJANJE VLOG ZA TI (PRIMER ASTME)

Preverjali smo ali je dokumentacija vlog za TI popolna. Vključevati naj bi morala celotno zdravstveno zgodovino, poročilo zdravstvenih pregledov s poudarkom na dihalnem sistemu in izvid spirometrije, ki vključuje meritve FEV1 in FVC. V vlogi morajo biti zapisani še ime, naslov, telefonska številka, e-pošta in specializacija zdravnika, ki je izvajal pregled. Lahko se jo poda tudi prek ADAMS-a. Vpisati je potrebno športno panogo oziroma disciplino, športno organizacijo, kateri bo vloga posredovana, datum tekmovanja (če je vloga zahtevana za določeno tekmovanje), podatke o zdravniku, ki TI predpisuje, zdravstvene informacije s točno diagnozo in testiranja ter preglede, ki le to potrjujejo ter dodatne pomembne informacije. Poleg tega je potrebno navesti ime zdravila, način aplikacije, odmerek in pogostost jemanja (z datumi) in snov, ki je v zdravilu vključena in je na WADinih Seznamu prepovedanih snovi. Število vlog za TI za astmo se je močno zmanjšalo z letom 2009, ko je testiranje za diagnozo astme postalo obvezno in strožje. To je lahko tudi dvorezen meč, saj bi lahko vodilo v nenadzorovano povečano uporabo $\beta 2$ agonistov. (3; 19; 45)

3.5.1. Diagnoza

V dokumentaciji športnika morajo biti predstavljeni celotna zgodovina bolezni, poročilo o kliničnem pregledu, še posebej o pregledu dihalnega sistema in rezultati laboratorijskih testov. Pomembni so ponavljajoči simptomi, kot so prevelika odzivnost dihalnih poti, dispneja, piski med dihanjem in suh kašelj sprožen s hiperventilacijo, vadbo ali drugimi dražljaji. Samo simptomi niso dovolj za diagnozo, prav tako ne samo laboratorijski testi. Simptomi morajo biti overjeni z dokazi reverzibilnosti obstrukcije dihalnih poti in njihovo interpretacijo primernega zdravnika. (34; 35)

3.5.2. Medicinska zgodovina in zdravniški pregled

V medicinski zgodovini so lahko opisani znaki senenega nahoda, ekcema in alergij, prisotnih v družini, težav z dihali v otroštvu, alergijski konjunktivitis, dermatitis, rinitis, pogosti prehladi in vztrajajoč kašelj po okužbi dihal. Zapisana mora biti starost, pri kateri je prišlo do bolezni, vsa zgodovina zdravljenja (z inhalacijskimi kortikosteroidi in β -2 agonisti), terapija z oralnimi kortikosteroidi, akutna poslabšanja in sprejemi v bolnišnico. Vključene morajo biti vse predhodne preiskave, kožni testi (RAST), število IgE protiteles, število eozinofilcev v periferni krvi in sputumu ter izvidi spirometričnih testov. Pripomore, če oseba vodi dnevnik simptomov in napadov. Ustrezen zdravnik lahko potrdi okužbe zgornjega ali spodnjega dihalnega trakta, poda oceno o obstrukciji zračnega pretoka v mirovanju in identificira bolezni, ki lahko otežijo zdravljenje (npr. rinosinuzitis, gastroezofagealni refluks ali srčno popuščanje). (34)

3.5.3. Veljavnost TI za astmo

TI velja štiri leta. Enkrat letno morata pulmolog ali zdravnik, ki je izkušen v zdravljenju športnikov z astmo, preveriti potek in način zdravljenja. Po štirih letih je potrebno ponoviti teste pljučne funkcije. Če je zdravljenje nujno potrebno, TI pa še ni odobrena, je potrebno priskrbeti popolno zdravniško dokumentacijo zapleta in takoj, ko je mogoče začeti postopek za izdajo TI. Pravila za TI so v členu 4.3 Mednarodnega standarda za terapevtske izjeme. (3)

3.5.4. Pregled vrednosti izvidov spirometričnih testiranj

Spirometrijo izvajamo jo s spirometrom, s katerim merimo volumne in pretoke vdihanega in izdihanega zraka. Pacient po popolnem vdihu z usti tesno objame ustnik povezan s spirometrom in izdihne tako močno, da ima občutek, da so pljuča izpraznjena, ali pa mora izdih trajati vsaj 6 sekund. Postopek ponovimo trikrat. Merimo forsirano vitalno kapaciteto (FVC) in forsirani izdihani volumen (FEV1) ki je volumen zraka, ki ga izmerimo pri forsiranem izdihu v eni sekundi. Pri zdravih pljučih je razmerje med FVC in FEV1 (Tiffenauerjev indeks) večje od 0,7. Vrednosti so odvisne od starosti, telesne višine in spola. FEV1 pade, če gre za zoženje dihalnih poti. Ko je FEV1 pod 80 % normalne vrednosti in razmerje FEV1/FVC < 0.7 oziroma 70 %, gre za obstrukcijo. Večja je obstrukcija, manjši je Tiffenauerjev indeks. Veliko profesionalnih športnikov ima kazalce

pljučne funkcije nad normalnimi vrednostmi, zato lahko navidezno normalna pljučna funkcija še vedno predstavlja obstrukcijo dihalnih poti. Pri astmatiku je zmanjšano razmerje FEV1/FVC, skupaj z zmanjšanim pretokom zraka pri izdihu, ki ga izboljša terapija z bronhodilatatorji, kar je značilno za obstruktivne bolezni dihal. Odsotnost bronhodilatacijskega odziva astme ne izključuje. Če je prisotna obstrukcija pretoka zraka, spirometrijo ponovimo po uporabi inhalacijskih β_2 agonistov. Zmanjšano razmerje FEV1/FVC za 12% pod referenčno mejo kaže na obstrukcijo. Prisotni smo bili pri nekaterih testiranjih na Polikliniki v Ljubljani. (34; 35; 36; 37; 38; 39)

3.5.5. Pregled rezultatov metaholinskih in ostalih funkcionalnih testiranj pri astmi

V primeru, da reverzibilne obstrukcije dihal ni, naredimo bronhialni provokacijski test z metaholinom, s katerim ugotavljamo preodzivnost dihalnih poti. Metaholin stimulira receptorje za acetilholin, kar povzroči konstrikcijo gladkih mišic. Večja možnost za pozitiven rezultat testa je, če športnik najmanj 24 ur pred začetkom testa preneha uporabljati inhalacijske glukokortikoide in dolgodelujoče β_2 agoniste, kratkodelujoče β_2 agoniste pa vsaj 8 ur. Bolj občutljivi so športniki, ki so izpostavljeni mrazu. Kontraindikacije za izvajanje testa so: nenadzorovana hipertenzija, anevrizma v aorti, srčni infarkt v zadnjih treh mesecih in FEV1 manjši od 50%. Test je lahko lažno pozitiven, če pade FVC. Takrat pade tudi FEV1 brez, da bi prišlo do obstrukcije. Do tega lahko pride, če bolnik ne vdihne dovolj. Z merjenjem NO v izdihanem zraku preverjamo, če gre za eozinofilno vnetje (ne samo pri astmi). Uporablja se za diagnosticiranje astme, ko bolnik še ne jemlje protivnetnih zdravil. V primeru, da ima bolnik astmo že urejeno, meritev ne vpliva na spremembo zdravljenja. Za astmo je značilna variabilnost pretokov, ki jo dokazujemo s serijskimi meritvami PEF. Merimo z analognim ali elektronskim merilcem, ki omogočata spremljanje pretokov tekom določenega časovnega obdobja. Test ni pretirano zanesljiv. Prisostvovali smo pri nekaterih pulmoloških testiranjih na polikliniki v Ljubljani. (46)

3.6. STATISTIČNA ANALIZA

Za primerjavo deležev moških in žensk, katerim so bile izdane TI, smo v Microsoft Excelu izvedli Z-test, ker se vzorčni deleži porazdeljujejo približno normalno. Uporabili smo ga

tudi za primerjavo deleža izdanih zdravil za astmo v dveh različnih obdobjih. Ugotavljali smo, ali se vrednosti statistično razlikujejo.

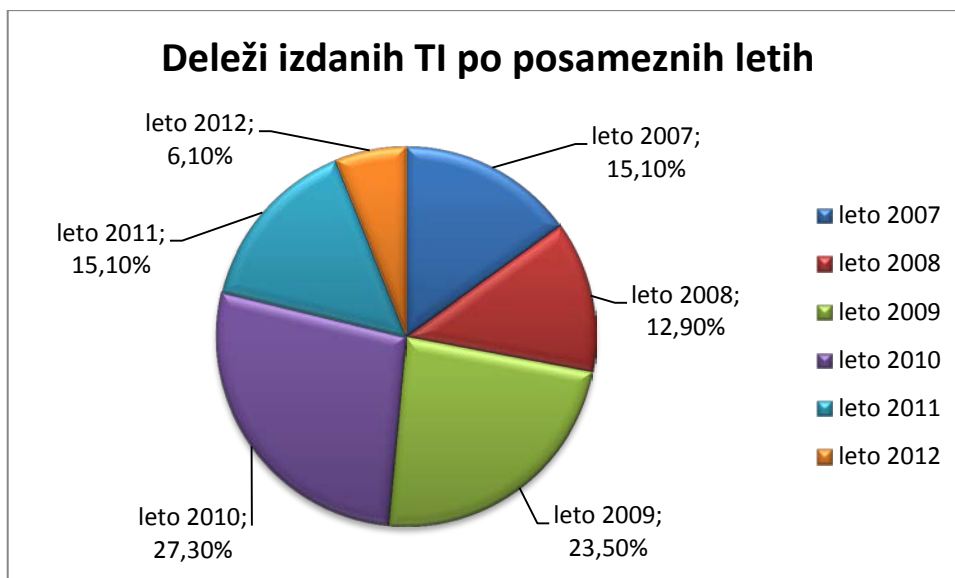
4. REZULTATI IN RAZPRAVA

V naslednjih tabelah smo prikazali podatke o pogostosti izdajanja terapevtskih izjem slovenskim vrhunskim športnikom in jih analizirali. Nekatere podatke smo prikazali tudi grafično. Podatke smo pridobili iz arhiva Olimpijskega komiteja Slovenije. Vse prispele vloge niso bile odobrene, nekatere med njimi tudi na račun pomanjkljive dokumentacije. Pri odobrenih vlogah za TI, nismo mogli pridobiti vseh želenih podatkov, saj je bil del dokumentacije nepopoln, založen ali uničen. Preverili smo odmerke predpisanih zdravil za astmo, saj so te vloge najštevilčnejše. Pregledali smo rezultate spirometrij in funkcionalnih testiranj, ki se uporabljajo pri astmi. Zaradi nepopolnosti dokumentacije nismo uspeli pridobiti vseh želenih podatkov.

4.1. PRIMERJAVA IZDANIH TI PO POSAMEZNIH LETIH IN SPOLU

Preglednica II: Število podeljenih terapevtskih izjem v posameznem letu

	2007	2008	2009	2010	2011	2012
število izdanih TI	20	17	31	36	20	8
moški	13	7	19	21	11	5
ženske	7	10	12	15	9	3
TI za astmo	16	14	25	21	8	3
% TI za astmo	80	82,4	80,6	58,3	40	37,5



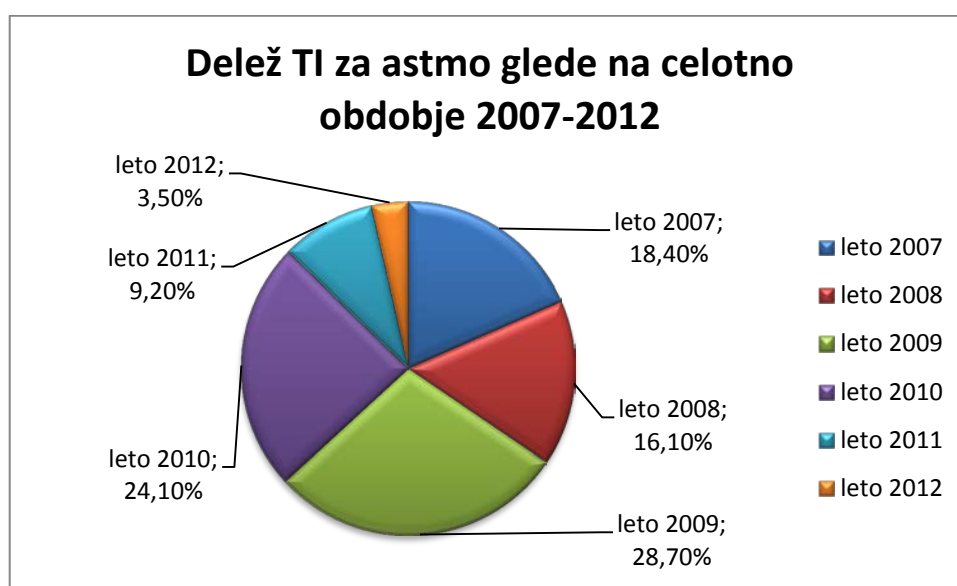
Graf 1: Deleži podeljenih TI po posameznih letih

V Sloveniji je bilo v letih 2007 do 2012 izdanih 132 (76 moških in 56 žensk) terapevtskih izjem, od tega kar 87 (66 %) za zdravila za zdravljenje astme. Ostale terapevtske izjeme so bile podeljene zaradi: hipogonadizma, sladkorne bolezni tipa 1, prirojene retikulocitoze, obolenja ščitnice, neplodnosti, alergij in raznih poškodb. Prevladovala je terapevtska izjema za salbutamol, saj je bila izdana v 40 (46,0 %) od 87 primerov. Največ terapevtskih izjem je bilo izdanih leta 2010, nato je število padlo.



Graf 2: Delež podeljenih TI glede na spol v obdobju 2007-2012

Več TI je bilo izdanih moškim športnikom, kot športnicam, največja razlika med njimi je bila v letu 2009. Pregledali smo, katerim športnikom je bila TI odobrena večkrat in glede na to še enkrat preračunali deleža moških in žensk (delež moških je bil 55,7 %, delež žensk pa 44,3 %). Glede na ta dva deleža smo v programu Microsoft Excel izvedli statistično analizo, Z-test in preverili ali se deleža moških in žensk statistično razlikujeta. Postavili smo hipotezo, da med deležema ni statistično signifikantnih razlik pri stopnji tveganja 0,05. ($H_0: P=0,5$; $H_1: P \neq 0,5$). Izračunani standardni odklon je bil 0,497, standardna napaka 0,053, Z vrednost pa 1,07. Vrednost P je bila 0,283, kar je večje od 0,05 (stopnja tveganja). Hipotezo smo potrdili.



Graf 3: Delež TI za astmo glede na celotno obdobje 2007-2012

Leta 2009 je bilo največ izdanih največ TI za zdravila za zdravljenje astme (kar 80,6 % vseh vlog), v letih 2011 in 2012 pa je število močno padlo. To lahko povežemo z dejstvom, da je po letu 2009 testiranje za potrditev diagnoze astme postalo obvezno. Število izdanih TI je bilo v letu 2012 najmanjše. Za to lahko obstaja več razlogov. Predvidevamo, da se je število zmanjšalo na račun inhalacijsko apliciranega salbutamola in salmeterola, za katera od leta 2010 dalje TI ni več potrebna, potrebno je le prijaviti uporabo. Posledično je tudi na ta račun število izdanih TI manjše. Seveda pa morata biti oba uporabljena v skladu s terapevtskim režimom, ki ga priporoči proizvajalec. Drugi razlog je lahko ustanovitev Nacionalne komisije za testiranje. K zmanjšanju vlog za TI prispeva tudi dejstvo, da morajo od 1. 1. 2010 vrhunski športniki, ki jih mednarodna zveza uvrsti na svoj seznam

testiranj, pri tej zvezi zaprositi tudi za dovoljenje za terapevtsko izjemo. Od prispelih vlog ni bila zavrnjena nobena, saj so bila vsa predpisana zdravila v skladu s protokolom.

Primerjali smo obdobje pred letom 2010 in po letu 2010. Obdobje smo razdelili glede na to, da od leta 2010 naprej TI za salbutamol in salmeterol v določenih koncentracijah, ni več potrebna. Skupaj je bilo izdanih 87 TI za zdravila za zdravljenje astme, v obdobju do leta 2010 55 od skupnih 68 (80,9 %), v obdobju po letu 2010 pa 32 od skupnih 64 (50,0 %). Povprečje smo izračunali s programom Microsoft Excel in ga uporabili še za statistično analizo. Izvedli smo Z-test. Preverjali smo, ali so med obdobjema statistično signifikantne razlike med deležema izdanih TI. Za vrednost p_1 smo vzeli delež pred letom 2010, za p_2 pa vrednost po tem letu. Izračunali smo standardno napako (0,0786) in Z vrednost (3,928). Predpostavili smo 2 hipotezi: $H_1:p_1=p_2$ (med deležema pred in po letu 2010 ni statistično signifikantnih razlik) in $H_1:p_1 > p_2$ (deleža pred in po letu 2010 se statistično signifikantno razlikujeta). Izračunali smo $p = 8,55E-05$ in ničelno hipotezo zavrgli, saj smo ugotovili, da se vrednosti deležev v obdobju pred in po letu 2010 statistično signifikantno razlikujeta, vrednost p je bila manjša od postavljene stopnje tveganja $\alpha = 0,05$.

4.2. PRIMERJAVA ŠTEVILA IZDANIH TI ZA ZDRAVILA ZA ZDRAVLJENJE ASTME

Preglednica III: Najpogosteje predpisana zdravila za zdravljenje astme

	2007	2008	2009	2010	2011	2012	07-12
kratkodelujoči	13	8	19	-	-	-	
salbutamol	13	8	19	-	-	-	40
dolgodelujoči	4	5	9	6	1	3	
formoterol	2	3	5	3	1	1	15
salmeterol	2	1	2	2	-	1	8
fenoterol	-	1	2	1	-	1	5
skupaj							68



Graf 4: Najpogosteje predpisana zdravila za zdravljenje astme

Ugotovili smo, da je bilo v letih 2007, 2009 in 2010 športnikom za zdravljenje astme predpisanih največ kratkodelujočih β 2 agonistov oziroma salbutamola (58,8 %), največ v letu 2009. β 2 agonisti so od 1. januarja 2010 v športu prepovedani, a njihova uporaba med vrhunskimi športniki, tudi tistimi, ki astme nimajo diagnosticirane, še vedno narašča. Dovoljena je le inhalacijska uporaba salmeterola in salbutamola in sicer največ 1600 mikrogramov na dan. Za njiju je od leta 2010 potrebna le izpolnjena deklaracija o uporabi, za vse ostale pa je potrebno vložiti vlogo za terapevtsko izjemo, saj jemanje na nepredpisan način (peroralna in parenteralna aplikacija) predstavlja doping. Tudi za terapevtske odmerke formoterola apliciranega inhalacijsko ni potrebna dokumentacija o pljučnih testih. Dokumentirana mora biti uporaba zdravil in vse podrobnosti zdravstvenega stanja. Koncentracija salbutamola v urinu ne sme biti večja od 1000 ng/ml, saj je presežen dovoljeni prag in se rezultat šteje kot pozitivna doping kontrola. V tem primeru lahko športnik dokaže, da je do prevelike vrednosti prišlo zaradi uporabe terapevtske doze salbutamola (1600 mikrogramov na 24 ur). Pod nadzorom mora opraviti farmakokinetične preizkuse. (41; 47)

Preglednica IV: Pogostost predpisovanja posameznih glukokortikoidov za zdravljenje astme v posameznih letih

	2007	2008	2009	2010	2011	2012	07-12
budezonid	4	5	5	8	4	2	28
mometazon	3	3	7	2	2	0	17
flutikazon	6	4	14	10	4	2	40
ciklezonid	3	2	2	1	1	0	9
skupaj							94

*prepovedani na tekmovanjih; prepovedana peroralna in rektalna aplikacija



Graf 5: Pogostost predpisovanja glukokortikoidov po posameznih letih

Med predpisanimi glukokortikoidi za zdravljenje astme so prednjačili budezonid, mometazon, flutikazon in ciklezonid. Največ jih je bilo predpisanih v letih 2009 in 2010, v letih 2011 in 2012 pa je število precej padlo. Po pregledu vlog smo ugotovili, da je bil največkrat predpisan flutikazon (42,6 %). Sicer je bil flutikazon poleg antihistaminikov tudi najpogosteje predpisano zdravilo pri terapiji alergijskih obolenj. Kar velik je bil tudi delež budezonida (29,8 %), najmanjši pa ciklezonida (9,6 %).

4.3. PRIMERJAVA ŠTEVILA TI ZA OSTALA ZDRAVSTVENA STANJA

Število TI za astmo je bilo precej večje, kot število TI za ostala bolezenska stanja. Izdanih je bilo 32 TI za zdravljenje alergij, neplodnosti, hipogonadizma, hipertenzije, sladkorne bolezni, Chronove bolezni, Hashimotove bolezni in raznih poškodb.

Preglednica V: Ostale snovi, za katere so bile podeljene terapevtske izjeme

	2007	2008	2009	2010	2011	2012
triamkinolon	-	-	-	3	3	-
testosteron	-	-	1	-	2	1
inzulin	1	-	1	1	1	-
betametazon	-	1	-	-	-	-
azatioprin	1	-	-	-	-	-
metilprednizolon	1	1	-	-	2	2
hidrokortizon	-	1	-	-	-	-
prednizon	-	-	-	1	-	-
bisoprolol	-	-	-	1	-	-
nebivolol	-	-	-	-	1	-
deksametazon	-	-	-	1	-	1
klomifen	-	-	1	-	-	-
Na-levotiroksinat	-	-	1	2	-	-
SKUPAJ	3	3	4	9	9	4

Naraščali sta števili terapevtskih izjem za triamkinolon in metilprednizolon. Triamkinolon se uporablja pri zdravljenju bolečih sklepov (včasih se je uporabljal tudi za zdravljenje vnetja pri astmi). Metilprednizolon je bil predpisan kot terapija pri angioedemu in poškodbi. Sledili sta terapevtski izjemi za testosteron (Addisonova bolezen, moški hipogonadizem) in inzulin (sladkorna bolezen). Manjše število TI je bilo izdanih za Na-levotiroksinat (Hashimotova bolezen), deksametazon, levocetirizin, azatioprin, hidrokortizon (Chronova bolezen), prednizon, betametazon, bisoprolol, nebivolol (hipertenzija) in klomifen (ženska neplodnost).

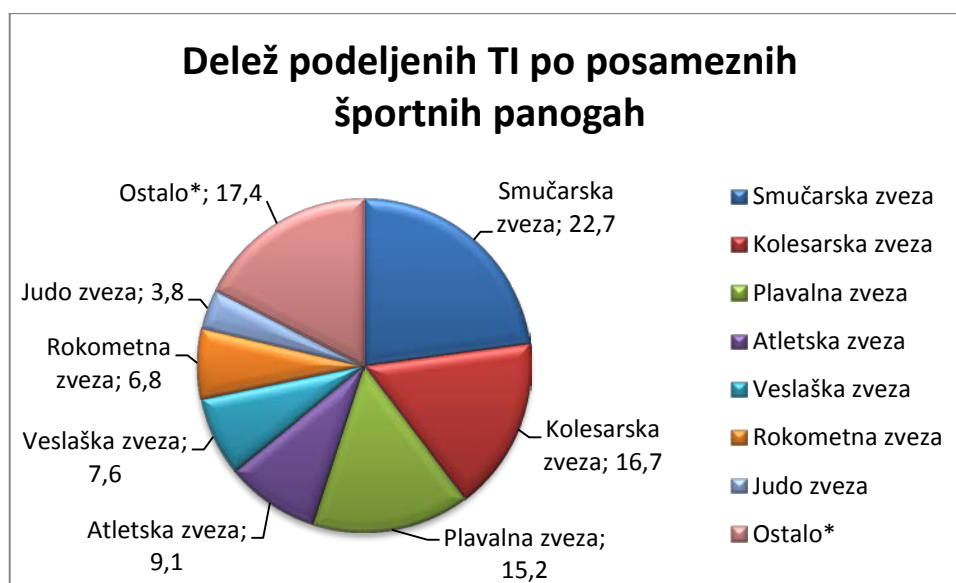
4.4. PRIMERJAVA PODELJENIH TI PO POSAMEZNIH ŠPORTNIH PANOGAH

Števila TI izdanih športnikom v različnih športnih disciplinah, se med seboj razlikujejo. V določenih športih je število veliko večje kot v drugih.

Preglednica VI: Število in delež podeljenih terapevtskih izjem v obdobju 2007-2012

	Število TI	% TI
Smučarska zveza	30	22,7
Kolesarska zveza	22	16,7
Plavalna zveza	20	15,2
Atletska zveza	12	9,1
Veslaška zveza	11	7,6
Rokometna zveza	9	6,8
Judo zveza	5	3,8
Ostalo*	23	17,4

*hokej, ples, ju-jitsu, nogomet, golf, košarka, namizni tenis, boks, streljanje, dvigovanje uteži, gimnastika, biljard



Graf 6: Delež podeljenih TI po posameznih športnih panogah

Največ TI je bilo izdanih smučarjem, kolesarjem, plavalcem in atletski zvezi, kar 63,7 %. Sledili so jim veslači, rokometasi in judoisti. Prednjačili so torej vzdržljivostni športi. V

istem obdobju je bilo v ostalih športih, kot so boks, nogomet, ples, hokej, streljanje, gimnastika, namizni tenis, košarka, golf, dvigovanje uteži, biljard in ju-jitsu, izdanih 23 TI.

4.5. PRIMERJAVA ŠTEVILA TI Z DRUGO DRŽAVO

Podatke o podeljenih TI smo poskušali primerjati z drugimi državami. So zelo težko dostopni in omejeni. Zato smo naše primerjali le z Avstralijo.

Preglednica VII: Število podeljenih terapevtskih izjem preračunano na leto v Sloveniji in Avstraliji

	Slovenija	Avstralija
smučarska zveza	5	-
kolesarska zveza	4	38
plavalna zveza	3	27
atletska zveza	2	19
veslaška zveza	2	14
rokometna zveza	2	1
judo zveza	1	4
ostalo*	4	252

*hokej, ples, ju-jitsu, nogomet, golf, košarka, namizni tenis, boks, streljanje, dvigovanje uteži, gimnastika, biljard, lokostrelstvo, bodybuilding, motošport, ragbi, boks, kriket, karate

V Sloveniji je bilo izdanih veliko manj TI, kot v Avstraliji. Rezultat ni presenetljiv, saj imamo manj športnikov. Primerjavo bi lahko izvedli bolj natančno, če bi za obe državi imeli podatke o številu športnikov v posamezni športni zvezi. Največ izdanih TI je bilo v vzdržljivostnih športih. Tudi v Avstraliji je bilo po številu izdanih TI v ospredju kolesarstvo, sledili so mu plavanje, atletika in veslanje. Pri nas je vodila smučarska zveza.

4.6. PREGLED USTREZNOSTI ODMERKOV PREDPISANIH ZDRAVIL ZA ZDRAVLJENJE ASTME

V obdobju 2007-2012 je bilo za zdravljenje astme športnikom predpisanih več zdravil v različnih jakostih. Odmerki in učinkovine so se med seboj razlikovali, kot se je razlikovalo tudi zdravstveno stanje posameznikov. Izbor zdravila, jakosti in odmerka so odvisni od vrste in resnosti astme. V večini primerov je bilo navedeno le, da gre za astmo, ne pa za

kateri tip (alergijska astma, astma povzročena s fizično aktivnostjo). Pregled odmerkov zdravil oziroma posameznih učinkovin je narejen v Preglednici VIII. V prilogi je priložen še pregled po kombinacijah in odmerkih zdravil vsakega posameznika, kateremu je bila izdana TI.

Predpisana so bila naslednja zdravila:

- Ventolin (salbutamol) v jakostih 100 mcg in 200 mcg (največ 1600 na dan)
- Seretide (salmeterol/flutikazon) v jakostih 50 mcg/100 mcg, 50 mcg/250 mcg in 50 mcg/500 mcg (največ 100 mcg/1000 mcg na dan)
- Berotec (fenoterol) v jakosti 100 mcg (največ 800 mcg na dan)
- Atimos (formoterol) v jakosti 12 mcg (največ 48 mcg na dan)
- Oxis (formoterol) v jakosti 4,5 mcg (največ 36 mcg na dan)
- Flixonase (flutikazon) v jakosti 50 mcg (največ 400 mcg na dan)
- Flixotide (flutikazon) v jakostih 100 mcg, 125 mcg, in 250 mcg (največ 2000 mcg na dan)
- Avamys (flutikazonfuroat) v jakosti 27,5 mcg (največ 110 mcg na dan)
- Alvesco (ciklezonid) v jakosti 160 mcg (največ 640 mcg na dan)
- Pulmicort (budenozid) v jakostih 200 mcg, 300 mcg in 400 mcg (največ 1600 mcg na dan)
- Symbicort (budenozid/formoterol) v jakostih 80 mcg/4,5 mcg in 160/4,5 (največ 1280 mcg/36 mcg na dan)
- Nasonex (mometazon) v jakosti 50 mcg (največ 200 mcg na dan)
- Asmanex (mometazon) v jakostih 200 mcg in 400 mcg (največ 800 mcg na dan)
- Berodual N (fenoterolijev bromid/ipratropijev bromid) v jakosti 50 mcg/20 mg (največ 400 mcg/160 mcg na dan). (48)

Preglednica VIII: Dnevni odmerki posameznih zdravil v mcg za zdravljenje astme v izdanih TI (I)

	salbutamol	formoterol	fenoterol	fenoterolijev bromid / ipratropijev bromid	salmeterol / flutikazon
1	200-400	9	200	100/40	100/200
2	400-800	9		300/120	200/400
3	400	12			100/500
4	300-500	9			100/1000
5	600-1500	9			100/500
6	200-400				100/500
7	100-200				100/500
8	200				100/1000
9	200-300				100/500
10	100-200				
11	100-300				
12	200				
13	400				
14	400-600				
15	800				
16	200				
17	1600				
18	300-400				
19	300-400				
20	200				
21	100-200				
22	100-300				
23	300				
24	300				
25	300-400				
26	200				

27	400				
28	200				
29	1200				
30	200				
31	600				
32	1200				
33	400-800				
34	200-500				
35	100-200				
36	1200				
37	1600				

Preglednica IX: Dnevni odmerki posameznih zdravil v mcg za zdravljenje astme v izdanih TI (II)

	flutikazon (inhalacija)	flutikazon (nazalna aplikacija)	ciklezonid	budezonid	budezonid/ formoterol	mometazon (inhalacija)	mometazon (nazalna aplikacija)
1	200	55-110	160	400	320/9	400	100
2	375	110	640	400	640/18	400	200
3	250	110	160-640	200-400	320/9	800	100
4	500		160-320	400	640/18	200	200
5	500		160-640	400	320/9	400	200
6	250		160-320	400	80/4,5	400	200
7	500		320	800	320/9	200	200
8	100		640	800	320/9	200	100-200
9	100		640	800	320/9	200	200
10	250			200	640/18	100	200
11	500			800	640/18		
12	500			800	640/18		
13	200			600	640/18		
14	125			200	640/18		
15	375				640/18		

16	500						
17	200						
18	125						
19	250-500						
20	375						
21	100-200						
22	500						
23	200						
24	20						
25	250						
26	1000						

Noben odmerek razen enega ni prekorajčil največjega dovoljenega odmerka oziroma odmerka priporočenega iz strani proizvajalca. Sporen je le odmerek salmeterola/flutikazona (zaporedna številka 2), ki presega meje največjega dovoljenega. Možno je, da je bil napačen le zapis odmerka, saj je bila TI za zdravilo izdana. En odmerek salbutamola je bil na zgornji meji dovoljene (1600 mcg). Prav tako so bili na zgornji dovoljeni meji dva odmerka salmeterol/flutikazona (100 mcg/1000 mcg), pet odmerkov ciklezonida, en odmerek mometazona uporabljenega inhalacijsko (800 mcg), osem odmerkov mometazona uporabljenega nazalno (200 mcg) in trije odmerki flutikazona apliciranega nazalno (110 mcg). Za vsa predpisana zdravila ne moremo biti prepričani, da niso preseгла največjega dovoljenega odmerka, saj so bila nekatera predpisana le po potrebi.

4.7. PRIMERJAVA MERITEV SPIROMETRIJE IN METAHOLINSKEGA TESTIRANJA, IZDIHANEGA NO IN MERITEV PEF

Pri vlogah za TI, katerim so bili dodani rezultati funkcijskih testov za diagnosticiranje astme, smo pregledali vrednosti FEV1, FVC, razmerje med njima (FEV1/FVC), vrednosti metaholinskega testiranja, NO v izdihanem zraku in izmerjene PEF (največji ekspiratorni pretok). Prisotni smo bili pri izvajanju nekaterih funkcijskih testov na Polikliniki v Ljubljani.

Preglednica X: Rezultati spirometrije, metaholinskih testov, izdihanega NO in meritev PEF

	FEV1 [%]	FVC [%]	FEV1/FVC [%]	PD 20 [mg]	NO [ppb]	PEF [L/s]
1	100	104	85		15	630
2	76	85	82	0,36	25	
3	77	85	83		9	
4	79	85	85			
5	81	86	83	0,36	25	
6					30	
7				0,59		
8			86	1,83		
9	110	119	79	1,77	7	491
10					20	480
11	112	112	83		25	
12	142	156	80	1,42	18	586
13	132	146	79	1,9	19	619
14	83	92	79			639
15				0,05		
16	127	115	92	0,02		442
17	111	114	81	0,29	27	
18	116	126	77	0,14		
19	101	108	74			
20	107	106	92	0,07		
21	89	107	70	0,05		
22	95	106	85		29	670
23	81	86	77			670
24	110	114	84	0,79	50	
25	85	120				
26	80	85	87	1,77	17	
27				0,77	69	

28	106	130	72	0,4		
29	88	92	86	0,64		
30	85	96	70	1,26		
31				3,7		
32						570
33	93	80	93	0,32		
34	117	114	86			
35	114	116	81		6	
36	119	124	98			
37	111	116	77	0,9		
38	107	116	92			520
39	106	108	85		25	
40	99	123	67	0,58		670
41	90	97	74	0,42		
42	99	113	97			289
43	114	116	81		6	
44	119	124	98			
45	95	106	85		29	670
46	81	86	77			670
47	107	98	93			484
48	111	108	87			
49	142	156	80	1,42	18	586
50	132	146	79	1,9	19	619
51	77	85	83		9	
52	79	85	85			
53	81	86	83		25	
54	112	115	81			759
55	101	110	77	0,66		

S programom Microsoft Excel smo izračunali, da je bila povprečna izmerjena FEV1 102 %, povprečna FVC 109 %, njuno razmerje pa 83. Ko je FEV1 pod 80 % normalne vrednosti in razmerje FEV1/FVC < 70 %, gre za obstrukcijo. Večja je obstrukcija, manjši

je Tiffenauerjev indeks. Veliko profesionalnih športnikov ima kazalce pljučne funkcije nad normalnimi vrednostmi, zato lahko navidezno normalna pljučna funkcija še vedno predstavlja obstrukcijo dihalnih poti. Pridobili smo podatke o 27 opravljenih metaholinskih testiranjih. Izračunali smo, da je bil povprečen odmerek metaholina 0,90 mg. Vrednost je relativno majhna. Testa načeloma ne ponavljamo, saj ne vpliva na spremembo zdravljenja, dovolj je, če se ga opravi enkrat. Pozitivna napovedna vrednost testa je 80% pri astmi, ki se kaže le s kroničnim kašljem, negativna pa je popolna. Odmerek metaholina podvajamo do skupnega odmerka, 4 mg. Test je pozitiven, če se FEV1 zmanjša za 20 % ali več od FEV1, izmerjenega po inhalaciji fiziološke raztopine. To je vrednost iz katere izhajamo. Na večini izvidov je bila zapisana le končna vrednost PD20 (provokacijski odmerek metaholina, ki povzroči 20 % zmanjšanje). Z zmanjšanjem PD20 se večja verjetnost astme. Z merjenjem NO v izdihanem zraku preverjamo, če gre za eozinofilno vnetje (ne samo pri astmi). Uporablja se za diagnosticiranje astme, ko bolnik še ne jemlje protivnetnih zdravil. V primeru, da ima bolnik astmo že urejeno, meritev ne vpliva na spremembo zdravljenja. Povprečna vrednost je bila 22,7 ppb. Variabilnost pretokov pri astmi preverjamo s serijskimi meritvami PEF. Kazalec neurejenosti astme je 20% nihanje PEF v okviru dneva. Iz izvidov podatkov o nihanju PEF tekom dneva nismo mogli pridobiti, saj je bil zapisan le trenutni izmerjeni PEF in še ta ne v vseh primerih. Povprečni PEF športnikov, ki so vložili vloge za TI je bil 582 L/s.

Poskusili smo preveriti tudi urejenost astme pri posameznih športnikih. Trije zaporedni rezultati spirometrij so bili zavedeni le za eno športnico. Vrednosti se med posameznimi leti razlikujejo le malo, kar pomeni, da ima športnica astmo najbrž urejeno in dobro nadzorovano.

Preglednica XI: Rezultati spirometrij v treh zaporednih letih pri športnici X

FEV1 [%]	FVC [%]	FEV1/FVC [%]
77	85	83
79	85	85
81	86	83

5. SKLEP

V diplomski nalogi smo ugotovili, da v preverjanem obdobju v Sloveniji ni bilo izdanih veliko terapevtskih izjem (132). Več TI je bilo izdanih moških športnikom kot ženskim športnicam, a statistično signifikantnih razlik med spoloma ni. Število podeljenih TI je doseglo vrhunec v letu 2010, nato pa padlo, najmanjše je bilo v letu 2012, saj je bilo podeljenih le 8. Največkrat so bile vložene vloge za TI za zdravila za zdravljenje astme, dolgodelujoče β 2 agoniste, glukokortikoide, predvsem pa za salbutamol. Astma je med pogostejšimi kroničnimi boleznimi današnjega časa, zato ni presenetljivo, da prednjačijo TI za astmatična zdravila. Zdravljenje je učinkovito in športnikom omogoči enake možnosti kot, če bolezni ne bi imeli. Ugotovili smo, da med obdobjema pred in po letu 2010 obstaja statistično signifikantna razlika med deležema podeljenih TI za zdravljenje astme. Večji delež TI je bil v obdobju pred letom 2010 (63,2 %). Število izdanih TI za salbutamol je v letu 2010 padlo, saj zanj ni bila več zahtevana TI, le deklaracija o uporabi, kar je lahko dvorezen meč, saj bi to lahko vodilo do zlorab. Sicer padec v številu vlog za TI časovno sovпада tudi z ustanovitvijo Nacionalne skupine za testiranje in vključitvijo vrhunskih športnikov na seznam testiranj mednarodne zveze. Največ TI je bilo izdanih v vzdržljivostnih športih, kot so kolesarstvo, atletika, smučanje in plavanje. To so hkrati športi, v katerih je doping nasploh najbolj prisoten. Rezultat je primerljiv z drugimi državami (v našem primeru z Avstralijo). Vsa predpisana zdravila so bila v skladu s protokolom, športnike, ki so oddali nepopolno dokumentacijo je komisija pozvala k tem, da jo dopolnijo. Komisija je v vseh primerih podelila TI, nobena vloga ni bila zavržena. Predpisani odmerki zdravil za zdravljenje astme so bili v skladu s terapevtskim režimom, le za enega nismo bili prepričani ali gre le za tiskarsko napako, ali je bil odmerek res previsok. Glede na to, da je bila TI podeljena, je šlo najbrž le za napako v zapisu. Popisali smo rezultate funkcijskih testov športnikov, ki se zdravijo zaradi astme, toda ker je bila dokumentacija nepopolna, vseh želenih podatkov nismo uspeli pridobiti. Preverili smo uspešnost zdravljenja in nadziranja astme pri športnici X in ugotovili, da ima astmo dobro nadzorovano.

6. LITERATURA

1. Šugman R: Zgodovina svetovnega in slovenskega športa, tretja izdaja, Fakulteta za šport, Ljubljana, 1997: 25-55.

2. Mazanov J, Huybers T, Connor J: Qualitative evidence of a primary intervention point for elite athlete doping. *Journal of Science and Medicine in Sport* 2011; 14: 106-110.
3. Ministrstvo za šolstvo in šport: Svetovni kodeks proti dopingu, Ministrstvo za šolstvo in šport, Ljubljana, 2008: 21-326.
4. Osredkar J: Izbrana poglavja iz klinične kemije, Fakulteta za farmacijo, Ljubljana, 2008: 123-165.
5. Zakon o športu. Uradni list RS, št. 22/98 (dostopno na: http://www.uradni-list.si/_pdf/1998/Ur/u1998022.pdf#!/u1998022-pdf)
6. Zakon o zdravilih in medicinskih pripomočkih, Uradni list RS št. 101/1999. (dostopno na: http://www.uradni-list.si/_pdf/1999/Ur/u1999101.pdf#!/u1999101-pdf)
7. Zakon o lekarniški dejavnosti, Uradni list RS št. 36/2004 (dostopno na: http://www.uradni-list.si/_pdf/2004/Ur/u2004036.pdf#!/u2004036-pdf)
8. Zakon o zdravstveni ustreznosti živil in izdelkov ter snovi, ki prihajajo v stik z živili, Uradni list RS št. 52/2000 (dostopno na: http://www.uradni-list.si/_pdf/2000/Ur/u2000052.pdf#!/u2000052-pdf)
9. Zakon o proizvodnji in prometu s prepovedanimi drogami, Uradni list RS št. 108/1999 (dostopno na: http://www.uradni-list.si/_pdf/1999/Ur/u1999108.pdf#!/u1999108-pdf)
10. Zakon o prehodnih sestavinah za prepovedane droge, Uradni list RS št. 22/2000 (dostopno na: http://www.uradni-list.si/_pdf/2000/Ur/u2000022.pdf#!/u2000022-pdf)
11. Zakon o zdravniški službi, Uradni list RS št. 72/2006 (dostopno na: http://www.uradni-list.si/_pdf/2006/Ur/u2006072.pdf#!/u2006072-pdf)
12. Zakon o zdravstveni dejavnosti, Uradni list RS št. 36/2004 (dostopno na: http://www.uradni-list.si/_pdf/2004/Ur/u2004036.pdf#!/u2004036-pdf)
13. Kazenski zakonik, Uradni list RS št. 50/2012 (dostopno na: http://www.uradni-list.si/_pdf/2012/Ur/u2012050.pdf#!/u2012050-pdf)
14. Osredkar J: Doping, kaj je to in kdaj? *Medicinski razgledi* 2003; 42: 369-399.

15. Osredkar J: Doping in šport, Ministrstvo za šolstvo in šport, Olimpijski komite Slovenije – Združenje športnih zvez, Ljubljana, 1997.
16. Ferlež M, Osredkar J: Biološki potni list v boju proti dopingu. Zdravniški vestnik 2012; 81: 717-725.
17. Kamber M: Development of the role of National Anti-Doping Organisations in the fight against doping: From past to future. Forensic science international 2011; 213: 3-9.
18. WADA strategic plan. URL: http://www.wada-ama.org/Documents/About_WADA/Strategy/WADA_Strategic_Plan_2011-2016_EN.pdf
19. ADAMS Version 3.0 User guide - Athletes. URL: http://www.fivb.org/EN/Medical/Document/ADAMS_User_Guide_Athletes_V3.0_28Nov2011.pdf
20. SLOADO Letno poročilo 2012. URL: <http://www.sloado.si/o-nas/porocila/>
21. Rang, Dale, Ritter, Moore: Pharmacology, fifth edition, Churchill Livingstone, 2003: 340-350.
22. Lista prepovedanih snovi in postopkov 2013. URL: <http://www.sloado.si/prepovedane-snovi-in-postopki/lista-prepovedanih-snovi-in-postopkov/>
23. Ferlež, Žiberna: Genski doping. Življenje in tehnika 2009: 42-48.
24. Žiberna L, Žiberna K, Štrukelj B, Mlinarič Raščan I: Možnosti uporabe genskega dopinga in problemi njegove detekcije. Farmaceutski vestnik; 58: 139-144.
25. Azzazy H, Mansour M, Christenson R: Gene doping: Of mice and men. Clinical Biochemistry 2009; 42: 435-441.
26. Medical information to support the decisions of TUECs. URL: <http://www.wada-ama.org/en/Science-Medicine/TUE/Medical-information-to-support-the-decisions-of-TUECs/>
27. Osredkar J: Podeljevanje terapevtskih izjem športnikom v obdobju 2007-2011. Zdravniški vestnik 2013; 82: 255-265

28. Ribarič S: Temelji patološke fiziologije, druga izdaja. Medicinska fakulteta, Inštitut za patološko fiziologijo, Ljubljana, 2011: 224-227.
29. Carlsen KH: Asthma, airway inflammation and epithelial damage in elite athletes. *European respiratory journal* 2009; 33: 713-714.
30. Carlsen K-H: Sports in extreme conditions: The impact of exercise in cold temperatures in asthma and bronchial hyper-responsiveness in athletes. *Journal of sports medicine* 2012; 46: 796-799.
31. Drobnic F, Borderias Clau L: Guidelines on Asthma in Extreme Environmental Conditions. *Archivos de Bronconeumologia* 2009; 45: 48-56.
32. McFadden ER, Gilbert I: Exercise induced asthma. *The New England Journal of Medicine* 1994; 19: 1362-1367.
33. Ali Z, Norsk P, Ulrik CS: Mechanisms and management of exercise-induced asthma in elite athletes. 2012, *Journal of asthma* 2012; 49 (5): 480-486.
34. Medical info to support TUECs. URL: http://www.wada-ama.org/Documents/Science_Medicine/Medical_info_to_support_TUECs/WADA-Medical-info-Asthma-5.0-EN.pdf
35. Fitch K, Sue-Chu M, Anderson S, Boulet L-P, Hancox R, McKenzie D, Backer V, Rundell K, Alonso J, Kippelen P, Cummiskey J, Garnier A, Ljungqvist A: Asthma and the elite athlete: Summary of the international olympic committee`s consensus conference, Lausanne, Switzerland, January 22-24, 2008. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2008; 122: 254-260.
36. ADSMAC fact sheet Asthma TUEs. URL: www.adsmac.gov.au
37. Pedersen L, Elers J, Backer V: Asthma in Elite Athletes: Pathogenesis, Diagnosis, Differential Diagnoses and Treatment. *Physician and sports medicine* 2011; 39 (3): 63-171.
38. Aaviko A, Helenius I, Alaranta A, Vasankari T, Haahtela T: Asthma medication is increasingly prescribed for Finnish olympic athletes-For a reason? *Journal of asthma* 2012; 49 (7): 744-749.

39. Društvo pljučnih in alergijskih bolnikov Slovenije. URL:
<http://www.dpbs.si/Sre%C4%8Danje%20z%20bolezni%20/O%20preiskavah/Spirometrija.htm>
40. Weinberger M: Long-acting beta-agonists and exercise. *The Journal of allergy and clinical immunology* 2008; 122 (2): 251-253.
41. Collompa K, Le Panse B, Candau R, Lecoq A-M,e, De Ceaurriz J: Beta-2 agonists and exercise performance in humans. *Science & sports* 2010; 25: 281-290.
42. Overbye M, Wagner U: Between medical treatment and performance enhancement: An investigation of how elite athletes experience Therapeutic Use Exemptions. *International Journal of Drug Policy* 2013.
43. SLOADO. URL: www.sloado.si
44. Hilderbrand R: The World Anti-Doping Program and the Primary Care Physician. *Pediatric Clinics of North America* 2007; 54 (4): 701–711.
45. Couto M, Horta L, Delgado L, Capao-Filipe M, Moreira A: Impact of changes in anti-doping regulations (WADA guidelines) on asthma care in athletes. *Clinical journal of sport medicine* 2013; 23 (1): 74-76.
46. Fležar M, Šuškovič S, Kristan Š, Košnik M: Kako izbrati in tolmačiti rezultate preiskave pljučne funkcije pri astmi in KOPB. *Zdravniški vestnik* 2011; 80: 337-345
47. Wolfarth B, Wuestenfeld J, Kindermann W: Ergogenic Effects of Inhaled β 2-Agonists in Non-Asthmatic Athlete. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America* 2010; 39 (1): 75-87.
48. DRAAGLE. URL: <http://si.draagle.com>

7. PRILOGE

- Priloga 1: Vzorec vloge, ki jo izpolni športnik
- Priloga 2: Obrazec za odgovor na vlogo
- Priloga 3: pregled po kombinacijah in odmerkih zdravil vsakega posameznika, ki mu je bila izdana TI



Številka primera: _____/_____

Izpolni NAK

To be filled in by NAK

OLIMPIJSKI KOMITE SLOVENIJE
ZDRUŽENJE ŠPORTNIH ZVEZ
-Komisija za zdravstveno
varstvo športnikov-
Komisija za podeljevanje terapevtskih
izjem
Celovška 25,
1000 LJUBLJANA, SLOVENIJA
Tel.: +386 01 2306008
Fax.: +386 01 2306026

Izjeme pri uporabi v zdravstvene namene

1. Osebni podatki/ *Athlete Information*

Priimek:

Surname:

Ime:

Given names:

Ženski/ *Female*

Moški/ *Male*

Naslov:

Address:

Mesto:

City:

Poštna št.: _ _ _ _

Postcode:

Država:

Country:

Rojstni datum(dd/mm/IIII)/ *Date of birth (dd/mm/yy):* ___/___/___

T-služba/ *T-work:* ___/___/___ T-doma/ *T-home:* ___/___/___

E: Fax: ___/___/___

Šport/ *Sport:* Disciplina/ *Discipline:*

Nacionalna panožna

zveza:

National Sporting organisation:

Če je športnik invalid, definirati

invalidnost:

If athlete with disability, indicate disability

2. Zdravstveni podatki/ *Medical Information*

Diagnoza (tiskano)/ *Diagnosis (printed):*

.....

Pregled in testiranja/ *Medical examination and test(s) performed:*

.....

3. Podrobnosti o terapiji/ *Medication details*

Ime zdravila z liste/ <i>Prohibited substance</i>	Doza/ <i>Doze of administration</i>	Vrsta aplikacije/ <i>Role of application</i>	Število aplikacij/ <i>Frequency of application</i>	
1				
2				
3				
Predvideno trajanje terapije / <i>Anticipated duration of this medication plan</i>		Nujno/ <i>Emergency</i> <input type="checkbox"/>	Enkratno/ <i>Once</i> <input type="checkbox"/>	Trajanje/ <i>Duration</i> <input type="checkbox"/>

Ali ste že kdaj prej vložili dokumentacijo za terapevtsko izjemo? *Have you*

submitted any previous TUE application: **Da/yes** **Ne/no**

Za katero snov? / *For which substance?*

.....

Komu? / *To whom?*.....Kdaj? / *When?* ___/___/___

Odločitev /Decision: Odobreno/Approved Zavrjneno/Not approved

4. Izjava zdravnika in športnika/ *Medical practitioner's and athlete's declaration*

Podpisani izjavljam, da so zgoraj imenovana zdravila, predpisana imenovanemu športniku, nujna za opisano medicinsko stanje. Nadalje izjavljam, da bi bila uporaba alternativnega zdravila, ki ni na Listi prepovedanih snovi in metod, za opisano medicinsko stanje neustrezno. Obrazloži razlog!

.....
.....

I certify the above-mentioned substance/s for the above named athlete has been/are to be administrated as the correct treatment for the above named medical condition. I further certify that the use of alternative medications not on the Prohibited List would be unsatisfactory for the treatment of the above named medical condition, Specify reasons!

Podpis zdravnika: Datum/Date: __/__/____

Signature of medical practioner:

Podpisani izjavljam, da so vsi podatki pod točko 1. tega dokumenta točni in da prosim za izjemo pri uporabi v zdravstvene namene snovi oziroma metode z Liste prepovedanih snovi oziroma metod (WADA). Pooblaščam lečečega zdravnika, da posreduje medicinsko dokumentacijo v zvezi z izjemami pri uporabi v zdravstvene namene Nacionalni antidoping komisiji, oziroma Komisiji za zdravstveno varstvo športnikov po pravilih Protidopinškega Kodeksa. Razumem, da v vsakem primeru, ko želim preklicati dovoljenje o razpolaganju z delom moje medicinske dokumentacije, to naredim pismeno z izjavo osebnemu zdravniku.

I certify that the information under 1. is accurate and that I am requesting approval to use a Substance or Method from the WADA Prohibited List. I authorize the release of personal medical information to Anti-Doping Organization as well as to WADA staff and to the WADA TUEC (Therapeutic Use Exemption Committee) as well as other Anti-Doping Organizations under the provisions of the Code. I understand that if I ever wish to revoke the right of the Anti-Doping Organization TUEC or WADA to obtain my health information on my behalf, I must notify my medical practitioner in writing of the fact

Podpis športnika: Datum/Date: __/__/____

Signature of Athlete:

Podpis športnikovih staršev oziroma skrbnikov, če je oseba mladoletna, oziroma ima telesne okvare, ki mu onemogočajo podpis:

..... Datum/Date: __/__/____

Parents or guardians signature – if the athlete is a minor or has a disability preventing him/her to sign the form, a parent or guardian shall sign together or on behalf of the athlete

5. Opomba/Note:

<p>Opomba 1/Note 1</p>	<p>Diagnoza/Diagnosis</p> <p><i>Dokaz, ki potrjuje diagnozo mora biti priloga v dokumentaciji. Dokumentacija mora vsebovati podatke o zgodovini bolezni, rezultate vseh relevantnih diagnostičnih pregledov, laboratorijskih in slikovnih rezultatov. Če je le mogoče naj bodo v vlogi kopije originalnih dokumentov. Dokazi naj bodo kar se da objektivni glede na klinično stanje.</i></p> <p><i>Evidence confirming the diagnosis must be attached and forwarded with this application. The medical evidence should include a comprehensive medical history and the results of all relevant examinations, laboratory investigations and imaging studies. Copies of the original reports or letters should be included when possible. Evidence should be as objective as possible in the clinical circumstances and in the case of non-demonstrable conditions independent supporting medical opinion will assist this application.</i></p>
-----------------------------------	---

Nepopolne vloge bodo vrnjene z zahtevo po dopolnitvi. Popolno vlogo oddajte na NAK (naslov v glavi dokumenta), pri sebi hranite kopijo vloge.

Incomplete Applications will be returned and will need to be resubmitted. Please submit the completed form to the Anti-Doping Organization and keep a copy of completed form for your records.

Priloga 2



OLIMPIJSKI KOMITE SLOVENIJE
ZDRUŽENJE ŠPORTNIH ZVEZ
- Oddelek za boj proti dopingu
Celovška 25,
1000 LJUBLJANA, SLOVENIJA
Tel.: +386 1 230 60 10
Fax.: +386 1 230 50 11
<http://www.olympic.si>
antidoping@olympic.si

Ljubljana,
Št. dokumenta/Document No:

**POTRDILO O ODOBRTIVI TERAPEVTSKE UPORABE/
CERTIFICATE OF APPROVAL FOR THERAPEUTIC USE**

Športnik je dobil odobritev za uporabo spodaj navedene prepovedane substance pod pogoji predvidenimi s tem dokumentom (The athlete has received approval for the use of the prohibited substance(s) listed below under the conditions stipulated in this document).

Podatki o športniku/Athlete Details	
Priimek /Surname:	Ime/Given Name:.....
Naslov/Address:	
Datum rojstva/Date of Birth:	Športna panoga/Sport:
Trajanje odobritve/Duration of approval:	
Datum do katerega velja odobritev/Approval expiry date:	
Posebni pogoji, ki se nanašajo na to odobritev/Any specific conditions attached to this approval:	
Nujno stanje/Emergency condition	

Športnik POZOR:

- Doza, način in pogostnost aplikacije morajo biti v skladu z zdravnikovim navodilom!
- Kopijo tega dokumenta vedno nosi s seboj!
- Ta obrazec vedno predložiš uradniku za kontrolo dopinga ob testiranju!

Attention athlete:

- The dose, method and frequency of administration as prescribed by your physician have to be followed meticulously!

Komisija za terapevtske izjeme/TUE Committee:

Predsednik/President: Prof.dr. Joško Osredkar /Mobile.: +386 41 737 942

Janko Dvoršak,
Vodja oddelka za boj proti dopingu / Head of Ant-Doping Department

Priloga 3

2007	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
salbutamol 100	pp	pp	4x3 pp		pp	pp	pp		pp	4x4 pp			pp	pp	pp
salmeterol/flutikazon 50/250			2x 1-2												
salmeterol/flutikazon) 50/500									2x1						
flutikazon 50			2x2												
flutikazon 100				2x1											
Flixotide (flutikazon) 125								2x							
Flixotide (flutikazon) 250										2x2					
Alvesco (ciklezonid) 160													2x1	2x2	2x2
Pulmicort (budenzolid) 300 mcg		2x													
Budenzolid 200							1x								
Symbicort (budenzolid/formoterol) 160/4,5											2x2	2x2			
Nasonex (mometazon) 50	2x							1x							
Asmanex (mometazon) 200	2x				1x	1x									

2008	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
Ventolin (salbutamol) 100		4x3	2pp	3x2	pp		4x 100 - 200		2- 5x/ dan			Pp (100- 200)		
Ventolin (salbutamol) 200						Do 6x								
Berotec (fenoterol) 100	2x pn													
Seretide (salmeterol/flutikazon) 50/250										2x1				
Flixotide (flutikazon) 100							2x 50- 100							
Flixotide (flutikazon) 125		3x1												
Flixotide (flutikazon) 250												2x		
Alvesco (ciklezonid) 160			1- 4x		1- 2x									
Pulmicort (budenozid) 400						2x							2x	
Symbicort (budenozid/formoterol) 160/4,5								2x2			2x2			2x2
Nasonex (mometazon) 50									1- 2x		2x2			2x2

2009	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Ventolin (salbutamol) 100		2 pp		2 pp	pp	3-4 pp				3x	3x	1-3 pp	pp
Ventolin (salbutamol) 200			2x										
Oxis (formoterol) 4,5								2x	2x				
Seretide (salmeterol/ flutikazon) 50/250										2x	2x		
Flixotide (flutikazon) 100			2x										
Flixotide (flutikazon) 125						1x							
Flixotide (flutikazon) 250		2x 1-2											
Alvesco (ciklezonid) 160				1-4	1-2								
Pulmicort (budenozid) 200													2x1
Pulmicort (budenozid) 400								2x					
Symbicort (budenozid/f ormoterol) 160/4,5	2x						2x2						
Asmanex (mometazon) 400												1x	
Nasonex (mometazon) 50			pp							2x	2x		

2009 (II)	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Ventolin (salbutamol) 100		1x2 pp	2x2	4-6	4x2 pp	2x pp	pp	4x4 pp	3-4 pp	3-4 pp	2x pp		1-2 pp
Berodual N (fenoterolijev bromid/ipratro pijev br) 0,05mg/0,02mg	3x2				?								
Seretide (salmeterol/flut ikazon) 50/500								2x1					
Avamys (flutikazonfuroa t) 27,5		1x2					2x1						
Flixonase (flutikazon) 50								2x2					
Flixotide (flutikazon) 125			2x1						1x	3x1			
Flixotide (flutikazon) 250				2x1		2x1					2x1		
Symbicort (budenozid/for moterol) 160/4,5												2x1	
Asmanex (mometazon) 200					1x								
Asmanex (mometazon) 400							2x1						
Nasonex (mometazon) 50											2x2	2x1	

2010 (I)	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Ventolin (salbutamol) 100	2-4	2-4 x 2		3-5 do 4x	pp	4x pp	pp	3-5 (2-3)x		
Oxis (formoterol) 4,5										
Seretide (salmeterol/flut ikazon) 50/100								2-3 2x		
Flixonase (flutikazon) 50										
Flixotide (flutikazon) 125		3x1		2x						
Alvesco					2x2					

(ciklezonid) 160										
Symbicort (budenoziid/for moterol) 80/4,5			1x							
Symbicort (budenoziid/for moterol) 160/4,5									2x2	
Pulmicort (budezonid) 200	2x1							1-2 2x		2x

2010 (II)	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21
Ventolin (salbutamol) 100	pp	1-2 pp	2x pp		2-3		1-2 pp	1-3 pp			
Atimos (formoterol) 12			pp								
Oxis (formoterol) 4,5									2x2	2x2	
Berodual N (fenoterolijev bromid/ipratro pijev br) 0,05mg/0,02mg				pp							
Seretide (salmeterol/flut ikazon) 50/250							2x1				
Avamys (flutikazonfuroa t) 27,5	1-2										
Flixonase (flutikazon) 50						1x2					
Flixotide (flutikazon) 100											1x
Flixotide (flutikazon) 125				2x							
Flixotide (flutikazon) 250			2x1		2x						
Pulmicort (budenoziid) 200	2x1								2x2	2x2	
Asmanex (mometazon) 400								1X			
Nasonex (mometazon) 50				2x2	1x						

2011	1	2	3	4	5	6	7
Ventolin (salbutamol) 100							
Ventolin (salbutamol) 200	pp						
Flixotide (flutikazon) 100			2x				
Alvesco (ciklezonid) 160				1x			
Pulmicort (budenozid) 400					1x1		
Symbicort (budenozid/formot erol) 160/4,5	2x					4x	2x
Nasonex (mometazon) 50				100 2x1			
Asmanex (mometazon) 400		1x					

2012	1	2	3	4
Ventolin (salbutamol) 100				2-4 pp (max 16)
Berodual N (fenoterolijev bromid/ipratropijev br) 0,05mg/0,02mg	2x pp	pp		
Seretide (flutikazon, salmeterol) 50/100				2+2 oz 3+3
Flixotide (flutikazon) 250		2x		
Pulmicort (budenozid) 200				1+1
Symbicort (budenozid/formote rol) 160/4,5			2x	