

# Doping u sportu

---

**Glavota, Marta**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2022**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Zagreb, Faculty of Pharmacy and Biochemistry / Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:163:200555>

*Rights / Prava:* [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-08-09**



*Repository / Repozitorij:*

[Repository of Faculty of Pharmacy and Biochemistry University of Zagreb](#)



Marta Glavota

# **Doping u sportu**

DIPLOMSKI RAD

Predan Sveučilištu u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu

Zagreb, 2022 .

Ovaj diplomski rad prijavljen je na kolegiju Farmakologija Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta i izrađen u Zavodu za farmakologiju pod stručnim vodstvom prof. dr. sc. Lidije Bach-Rojecky

*Veliko hvala mojoj mentorici prof. dr. sc. Lidiji Bach-Rojecky na pruženoj pomoći, iskazanom razumijevanju, danim savjetima te uloženom trudu i vremenu tijekom izrade ovog diplomskog rada.*

*Zahvaljujem se svojoj obitelji, a posebno roditeljima i braći, koji su kroz uz suze i smijeh, učinili da budem osoba koja sam danas.*

*Hvala svim voljenim osobama i prijateljima na prelijepim trenucima i pruženoj potpori, a posebno hvala kolegama koji su najljepšim bojama upotpunili moje studentsko putovanje.*

*Najveće hvala Domagoju, na ljubavi, strpljenju i razumijevanju te što je vjerovao u mene i usmjeravao me prema cilju, u najljepšim, ali i najtežim trenucima.*

# SADRŽAJ

1. UVOD .....	1
1.1. Što je doping.....	1
1.2. Povijest dopinga .....	2
1.3. Doping novijeg doba .....	3
1.4. Etičko gledište .....	5
2. OBRAZLOŽENJE TEME.....	8
3. MATERIJALI I METODE.....	9
4. REZULTATI I RASPRAVA.....	10
4.1. Tvari zabranjene tijekom i izvan natjecanja .....	11
4.1.1. Neodobrene tvari .....	11
4.1.2. Anabolička sredstva .....	13
4.1.2.1. Anabolički androgeni steroidi.....	13
4.1.2.2. Druge tvari s anaboličkim djelovanjem .....	17
4.1.3. Peptidni hormoni, čimbenici rasta, slične tvari i tvari koje ih oponašaju .....	21
4.1.3.1. Eritropoetin i tvari koje utječu na eritropoezu .....	21
4.1.3.2. Peptidni hormoni i čimbenici koji djeluju na njihovo otpuštanje .....	25
4.1.3.3. Čimbenici rasta i modulatori čimbenika rasta .....	29
4.1.4. Beta-2 agonisti.....	31
4.1.5. Hormoni i modulatori metabolizma .....	33
4.1.5.1. Inhibitori aromataze i antiestrogene tvari .....	33
4.1.5.3. Tvari koje sprječavaju aktivaciju aktivin receptora IIb .....	35
4.1.5.4. Modulatori metabolizma .....	37
4.1.6. Diuretici i maskirajuće tvari .....	40
4.1.7. Zabranjene metode .....	42
4.1.7.1. Manipulacija krvlju i krvnim pripravcima .....	42
4.1.7.2. Kemijska i fizička manipulacija.....	44
4.1.7.3. Genski i stanični doping.....	44
4.2. Tvari zabranjene na natjecanju .....	46
4.2.1. Stimulansi.....	46
4.2.2. Narkotici.....	50
4.2.3. Kanabinoidi .....	51
4.2.4. Glukokortikoidi .....	53

4.3.	Tvari zabranjene u pojedinim sportovima.....	54
4.3.1.	Beta blokatori .....	54
4.4.	POSEBNA STANJA/ IZNIMKE .....	55
4.5.	METODE DETEKCIJE ZABRANJENIH TVARI.....	57
4.6.	ULOGA FARMACEUTA U KONTEKSTU DOPINGA.....	60
5.	ZAKLJUČAK .....	63
6.	LITERATURA .....	66
7.	SAŽETAK/SUMMARY.....	80
8.	TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA KARTICA/BASIC DOCUMENTATION CARD	

# 1. UVOD

## 1.1 Što je doping

Elitni sport danas postavlja visoke granice i velike kriterije koji stvaraju golem pritisak na profesionalne sportaše. Veoma je izazovno srušiti već postignute svjetske rekorde ili biti na vrhu dulji niz godina. Moderna tehnologija, znanje, ali i velika želja za pobjedom stvorila je snažnu globalnu konkurenciju. Nažalost, ako zavirimo iza kulisa, sport ima i drugu stranu; postao je trka i beskrupulozna borba za prestižem, slavom i novcem. U težnji da ostvare svoje ciljeve sportaši posežu za dopingom kako bi postigli bolje rezultate.

Korištenjem nedopuštenih sredstava i metoda narušava se integritet sporta i njegova temeljna vrijednost te zdravlje pojedinca. Stoga je 1999. godine osnovana Svjetska antidopinška agencija (engl. *World Anti-Doping Agency*, WADA). Osnivački Odbor WADA-e odobrio je Svjetski antidopinški kodeks u kojem je definirano niz specifičnih antidopinških pravila. Kršenje jednog ili više pravila koja su strogo definirana odredbama Kodeksa Svjetske antidopinške agencije smatra se dopingom:

- a. prisutnost zabranjene supstance, metabolita ili markera u uzorku sportaša pri čemu nije nužno dokazati svjesno uzimanje, namjeru ili nesvjesno kršenje, odnosno nemar;
- b. korištenje ili pokušaj korištenja zabranjene tvari ili metode, a može se utvrditi priznanjem, izjavama svjedoka, snimkama, dokumentima ili pomoću podataka s biološke putovnice;
- c. izbjegavanje ili odbijanje davanja uzorka na kontrolu bez utemeljenog razloga;
- d. bilo koja kombinacija 3 propuštena testiranja i/ili propust u informacijama o lokaciji unutar razdoblja od 12 mjeseci u kojima organizacija provodi nenajavljene kontrole za one sportaše koji su prema Međunarodnom standardu za testiranje i istrage u „skupini određenoj za testiranje“;
- e. davanje zabranjenih tvari ili metoda sportašu, poticanje, nagovaranje, podupiranje te svaki drugi tip sudioništva koji se odnosi na kršenje odredbe;
- f. neovlašteno mijenjanje ili pokušaj neovlaštenog mijenjanja kontrole sportaša, prekrivanje i ublažavanje rezultata, ucjenjivanje svjedoka ili dužnosnika dopinške kontrole;
- g. posjedovanje zabranjene tvari ili primjena metoda;
- h. trgovanje ili pokušaj trgovanja zabranjenom tvari ili metodom, te

- i. zabranjeno udruživanje s trenerima, liječnicima ili drugim pomoćnim osobljem koje je u kaznenom postupku u vezi s dopingom.

Isto tako, organizacija najmanje jednom godišnje objavljuje listu zabranjenih tvari i metoda u skladu s kriterijima utjecaja na sportsku izvedbu, zdravlje sportaša ili kršenje sportskog duha te kontinuirano revidira i unaprjeđuje program za borbu protiv dopinga ([www.wada-ama.org](http://www.wada-ama.org)).

## 1.2 Povijest dopinga

Iako je poznato da doping ne proizlazi iz modernog svijeta, točno porijeklo riječi još uvijek nije u potpunosti razjašnjeno. Jedni navodi ukazuju da potječe od izraza „dop“, a odnosi se na snažno alkoholno piće koje je južnoafričko pleme Kafiri koristilo kao stimulans u vjerskim ritualima (Conti i Gensini, 2008). Doping se prvi put pojavljuje u engleskom rječniku 1889. godine. Samo značenje riječi mijenja se tijekom razdoblja te se koriste razni izrazi u povijesnim tekstovima. Poznat je zapis u kojem doping označava upotrebu određenih tvari u konjskim utrkama s ciljem smanjenja fizičke izvedbe protivničkih životinja (Lippi i sur., 2008).

Na prvi pogled čini se da je suvremeno doba i visoko razvijena farmaceutska industrija omogućila sportašima da probijaju svoje granice i posegnu za nedopuštenim tvarima kako bi postigli svoje ciljeve, no sama ljudska priroda tjerala je čovjeka da još u doba prije Krista krene u potragu za čarobnim napitkom i zaobilaznim putem dođe vrha. U staroj Grčkoj korištene su razne supstance koje su sportašima osigurale konkurentnu prednost na starovjekovnim olimpijskim igrama. Najčešće su to bili razni biljni pripravci nepoznatog sastava, halucinogene gljive, proteinske dijetete, vino, pa čak i životinjski testisi. Upotreba životinjskih testisa, kao egzogenog izvora testosterona inačica je današnjih steroidnih hormona koji se kontinuirano koriste u suvremenom sportu. Najbolji primjer je slučaj antičkog hrvača Mila de Cortona koji je osvojio 6 uzastopnih Olimpijskih igara te 32 hrvačka natjecanja, a da bi ostvario takav uspjeh konzumirao je veliku količinu govedine, bikovih testisa i crvenog vina. S druge strane, u Mezopotamiji je u svrhu poboljšanja fizičkih izvedbi tijekom 3. stoljeća pr. Kr. raširena upotreba opijumskog maka (Conti, 2010). Također, Rimljani su održavali gladijatorske borbe, borbe kočijama, životinjske borbe te mnoge druge atrakcije koje su privlačile i do 50 000 gledatelja. Rimsko Carstvo podržavalo je uzimanje dodatnih sredstva za poboljšavanje ljudskih

i životinjskih mogućnosti kako bi postigli veću zainteresiranost posjetitelja i brojnih kockara koji su ulagali velike uloge na pobjednike. Potaknuti željom za pobjedom, prestižem i velikom novčanom nagradom, ali i strahom od pogibelji, gladijatori su usvojili primjenu brojnih stimulansa kako bi povećali svoju izdržljivost i smanjili umor. U isto vrijeme uspješni trkači kočija hranili su svoje konje fermentiranim medom, odnosno Hidromelom i biljnim stimulansima (Sharma, 2021). Na američkom kontinentu valja spomenuti Asteke koji su jeli ljudska srca onih koje su smatrali snažnima kako bi asimilirali njihovu snagu i hrabrost. Poticaji za uzimanjem raznih sredstava bili su snažni i sveprisutni te stoga ne čudi da je cijeli niz zabranjenih supstanci bio upotrebljavan već prije same civilizacije.

### 1.3 Doping novijeg doba

Doping je nesumnjivo postao globalni problem koji danas zahvaća profesionalni sport, ali je isto tako sve više prisutan u životnom stilu današnjeg društva. Premda povijesne činjenice ukazuju kako doping seže u daleku prošlost, u 19. stoljeću počela je era zloupotrebe lijekova u sportu (Bird i sur., 2016).

U natjecanjima olimpijskih igara 20-og stoljeća najveća upotreba doping sredstava je među biciklistima, plivačima i trkačima na duge staze. Napredovanjem znanosti i tehnologije sintetiziraju se nove molekule i razvija doping. Koriste se razni stimulansi i novi spojevi uključujući kofein, morfij, kokain, strihnin i heroin (Sharma, 2021). Prvi službeno zabilježen incident novijeg doba dogodio se 1865. godine kada su nizozemski plivači koristili strihnin (stimulans) kako bi preplivali engleski kanal La Manche u daljinskom plivanju (Vasilj i Kerže, 2021). Do 20-ih godina prošlog stoljeća doping sredstva bila su dozvoljena, a rizik od njihove zloupotrebe pojmio se tek nakon više incidenata na sportskim natjecanjima, uključujući i smrtne slučajeve. Prva poznata osoba koja je preminula od zloupotrebe strihnina je velški biciklist Arthur Linton 1896. godine tijekom Tour de France-a, a osam godina kasnije Thomas Hicks, britanski maratonac reanimiran je nakon osvojene utrke u St. Louisu. Naime, pretpostavlja se da je Hicks konzumirao jako alkoholno piće i strihnin, što je bila uobičajna praksa tadašnjih sportaša i trenera (Verroken, 2000). Međunarodna atletska federacija (engl. *International Association of Athletics*, IAAF) 1928. godine prvi je puta zabranila upotrebu stimulansa (Sharma, 2021). Budući da nije postojala



kontrola dopinga niti program testiranja, korištenje zabranjenih sredstava uzelo je maha. Na jelovnik brojnih sportaša između 1940-tih i 1950-tih godina dodani su amfetamini i steroidi. Za vrijeme Drugog svjetskog rata vojnicima su davani amfetamini kako bi im se povećala izdržljivost, smanjio umor, poboljšale mentalne sposobnosti te izazvala euforija. Zloupotreba amfetamina 1960. godine na Olimpijskim igrama u Rimu prouzročila je smrt danskog biciklista Knuda Jensena. Za vrijeme ekipne utrke na 100 km Jensen je kolabirao i pao te preminuo zbog frakture lubanje. Nakon obdukcije otkriveni su tragovi amfetamina i nikotini alkohola. Najsnažniji udarac na sport, ali i javnost, dogodio se 13. srpnja 1967. godine. Nekoliko milijuna gledatelja je na televizijskim ekranima moglo pratiti smrt britanskog biciklista Toma Simpsona na Mont Ventouxu u južnoj Francuskoj. U njegovom džepu i prtljazi pronađeni su amfetamini, a nekoliko dana kasnije dokazana je prisutnost amfetamina i u tijelu. Valja istaknuti kako njegova smrt nije potaknula osudu niti moraliziranje, već težnju i potrebu za razvojem antidopinških strategija (Verroken, 2000). Paralelno s upotrebom amfetamina, njemački znanstvenici su tijekom Drugog svjetskog rata eksperimentirali s anaboličkim steroidima kako bi stvorili snažnu i agresivnu nacističku vojsku. Adolf Butenandt i Leopold Ružička 1935. sintetizirali su testosteron iz kolesterola te su nekoliko godina kasnije za to znantsveno otkriće dobili Nobelovu nagradu za kemiju (Sharma, 2021). Moć steroida 50-ih godina otkrivena je i među sportašima, a posebice bodybuilderima. Zlatno doba steroida smatra se 70-ih i 80-ih 20. stoljeća kada se upotreba proširila i na druge sportove poput američkog nogometa i atletike. Osim toga, neke Istočne zemlje vodile su anabolički doping program kojim su osvajali brojne medalje te dokazali superiornost svojih sportaša i komunističku nadmoć nad ostatkom svijeta (Bowers, 2012).

Eksplozija dopinga, a za njom i sve tragične nesreće, natjerale su sportske organizacije da uvedu restrikcije. Smrt Simposna 1967. bila je ključan pokretač u osnivanju Zdravstvene komisije i sastavljanja Popisa zabranjenih sredstava od strane Međunarodnog olimpijskog odbora (MOO) (Honour, 2016). Službene Olimpijske doping kontrole prvi su puta održane 1968. godine na Zimskim igrama u Grenobleu i ljetnim igrama u Mexico Cityju (Vasilj i Kerže, 2021). Uvođenje testiranja dovelo je do novih skandala. Na Olimpijskim igrama 1988. godine u Seulu trkač Ben Johnson srušio je svjetski rekord na 100 m i pobijedio tadašnjeg rivala Carla Lewisa. No, njegova sreća i slava trajale su svega tri dana jer je u uzorku urina pronađen androgeni steroid stanozolol. No Ben Johnson nije bio jedini koji je pao na testiranju te je svijetu postalo jasno da je doping zavladao čitavim sportom. Jačanjem svijesti o štetnosti i svepristunosti dopinga dolazi do osnivanja brojnih sportskih

organizacija i snaženja otpora doping. S obzirom na različite restrikcije, definicije i sankcije među organizacijama, osjetila se jasna potreba za jedinstvenom i neovisnom međunarodnom agencijom. Tako je na inicijativu MOO održana Svjetska konferencija o doping u sportu te 10. studenog 1999. osnovana Svjetska antidopinška agencija (WADA) s ciljem promicanja čistog sporta i borbe protiv dopinga (Sharma, 2021). Nažalost, oštrije mjere i napredovanje kontrole dopinga nisu uspjele zaustaviti veliki problem zloupotrebe zabranjenih sredstava. Štoviše, motiv za pobjedom sve je snažniji i uvjerljiviji, a sport je postao biznis i poluga koju vladajuće političke grupacije često koriste za promociju i pokazivanje prestiža. Stoga se pooštavanjem kontrola još brže razvijaju i metode dopinga. Doping modernog sporta dobiva novu dimenziju, sintetiziraju se nove molekule, lijekovi postaju snažniji i selektivniji, upotrebljavaju se metode maskiranja i manipulacije uzorcima. Antidopinške agencije su u stalnoj trci s vremenom kako bi razvile nove brže i jednostavnije metode detekcije i na vrijeme razotkrile prijevaru, no čini se kako su uvijek korak iza novih metoda dopinga (Vlad i sur., 2018). Veliki napredak znanosti u posljednjih nekoliko desetljeća pružio je sportašima sofisticiranije postupke: hemotransfuziju, sintetski eritropoetin pa čak i manipulaciju genima, odnosno genski doping (Conti, 2010).

## 1.4 Etičko gledište

Etika je znanost o moralu, odnosno skup moralnih načela koji predstavljaju kriterije ponašanja unutar neke zajednice gdje se moralna načela temelje se na vrijednostima kao što su: istina, poštenje, ljudskost, dobrota i čednost (<https://enciklopedija.hr/>). U današnjem društvu često se nailazi na nemoralno postupanje pa stoga ne čudi da su i u sportu zavlitali neetični trendovi. Općenito se može reći da je etika u sportu primjena općih moralnih vrijednosti na okolnosti neke određene sportske situacije ili na sport u cjelini. Etičnost današnjeg sporta je postalo aktualno globalno sociološko pitanje. Negativne konotacije morala u sportu sve su prisutnije. Naime, u sportu 21. stoljeća sve je više mita i korupcije, komercijalizacije, uplitanja politike s ciljem samopromocije i iskazivanja moći te sponzorskih ugovora vrijednih nekoliko milijuna eura koji motiviraju sportaše da koriste zabranjene tvari, odnosno doping (Brkljačić, 2007). Doping ne zahvaća samo profesionalni sport, već se raširio i na rekreativne mlade sportaše, amatere i djecu školske dobi (Palmi i sur., 2019). Doping narušava zdravlje na psihološkoj i fizičkoj razini te dovodi do nepravednog nadjačavanja suparnika. Zbog toga je neupitno da doping krši temeljne

vrijednosti sporta poput pravednosti, iskrenosti, dobročinstva i odgovornosti (Sekulić, 2011). U „Pravilniku o antidopingu“ naglašava se da je doping u svojoj biti kontradiktoran sportskom duhu koji odražava već spomenute intrinzične vrijednosti prisutne u sportu (etičnost, *fair play*, čestitost, hrabrost, poštivanje samog sebe i drugih sudionika, solidarnost itd.) ([www.antidoping-hzta.hr](http://www.antidoping-hzta.hr)). Sport je kolijevka etičkih vrijednosti, plemenita borba protiv samog sebe s ciljem usavršavanja, a ne nadmetanja i savladavanja protivnika, najbolji način za pokazivanje dostojanstva i poštovanja (Brkljačić, 2007).

Uzimajući veliki zamah, doping iskrivljuje sliku čistog i plemenitog sporta. Unatoč trenutno zastupljenijem negativnim stavu prema doping, posljednjih četrdesetak godina vodi se žestoka polemika o tome treba li ipak dozvoliti korištenje dopinga. U toj aktualnoj debati suprotstavljene su dvije perspektive, libertarijanska i esencijalistička. Obje teorije imaju brojne relevantne argumente, ali i nerealne krajnosti koje onemogućuju donošenje održivog rješenja. Libertarijanci se protive svakoj vrsti narušavanja osobne slobode sportaša te zagovaraju pravo na samostalno donošenje odluke i pravo na slobodu izbora koju će supstancu osoba unijeti u sebe kako bi se postigle konkurentne vještine. Osnivač libertarijanske filozofije je W. M Brown, a uz njega su značajni i W. J. Morgan, R. Gleaves i C. Tamburrini. Brown se na svoja konstitutivna rješenja oslanja kroz dva načela: poštenje (*engl. fairness*) i zdravlje (*engl. health*). Smatra da je poštenje zapravo obrazloženje zašto postoji određena podjela u nekim sportovima (npr. težinske kategorije u borilačkim sportovima) ili pak općenito muško-ženska segregacija sportova. Također, smatra da nejednakosti predstavljaju izazov i smisao većine sportskih igara. Prema tome, doping je nepošteno jedino u slučaju kada nije dostupan svima, odnosno da ga ne koriste svi, već pojedinci. Također je onda i nepošteno roditi se s boljim genetskim predispozicijama, u motivacijskom okruženju, imati bolje uvjete treniranja i sl. Što se tiče vrijednosti zdravlja, Brown ističe kako su profesionalni sportaši, zbog probijanja granica, već izloženi ekstremnim treninzima i rizicima od zadobivanja ozbiljnih ozljeda. Nadalje, neke tvari poboljšavaju funkciju organizma i u cjelini doprinose zdravlju, a ne njegovom narušavanju (Škrebić, 2016). Valja istaknuti Brownovu rečenicu da je suludo povući granicu kod „neprirodnih supstancija“ kada je sport, kao i društvo u cjelini evoluiralo te da su danas dostupne razne unaprijeđene metode treninga, posebna odjela, sportska oprema, dodaci prehrani i brojne tehnologije koje su suvremeni sport dignule iznad razine prosječnog (Brown, 1984). Tamburrini i Tännsjö govore o licemjeru i dvostrukim standardima medicine. Odnosno, u općoj medicini prevladava pravo pacijenta da odlučuje o terapiji te

ga se smatra autonomnim u donošenju odluka, dok u sportskoj medicini prevladava paternalizam i nemogućnost slobode djelovanja u slučaju da stručna osoba odluči da je neka metoda, supstanca ili tehnika rizična za sportaševo zdravlje (Tamburrini i Tännsjö, 2007). Postoje još mnogi relevantni stavovi libertarijanaca, no još uvijek u svijetu sporta dominira esencijalistička perspektiva zabrane dopinga. Većina argumenta proizlazi iz očuvanja fundamentalnih vrijednosti sporta te je cilj ove perspektive očuvanje sportskog duha te časti i morala svakog sportaša. Najistaknutiji zastupnici esencijalističke teorije su R. L. Simon i W. Fraleigh. Osim sportskog ideala koji je kamen temeljac ove perspektive, Simon govori o indirektnoj prisili sportaša u slučaju legalizacije dopinga. Naime, sportaši bi bili primorani uzimati doping zbog straha od gubitka i izbacivanja s tračnica na kojima bi ostali samo vagoni dopingiranih koji vode do vrhunskih i nerealnih rezultata (Škrebić, 2016). Ovo su samo najistaknutiji argumenti obiju teorija, pri čemu je sasvim jasno kako se radi o nerazrješivoj debati s logičnim argumentima na obje strane, što pitanje etičnosti dopinga sve više komplicira.

Morgan (2009) je ponudio alternativno rješenje za gore opisane pristupe, tzv. srednji put. Njegov koncept govori o razlici i selekciji upotrebe supstanci u liječenju iz medicinski opravdanih razloga i upotrebe radi poboljšanja određenih sposobnosti (engl. *Treatment-Enhancement Distinction*, TED). Razlika se zasniva na povijesnim i socijalnim stajalištima, prvenstveno sportske zajednice, a onda šireg društva, utemeljenim na zajedničkom konsenzusu. Predstavio je i vlastiti pojam ideala sportske izvrsnosti (savršen spoj prirodnog talenta i težnje za uspjehom) te smatra da je takvom definicijom moguće donijeti i konsenzus koji bi jasno mogao razlikovati moralnu i poželjnu terapiju i postignute izvrsnosti od onih sredstava koja poboljšavaju izvedbu i narušavaju integritet sporta. Morganov srednji put otvorio je nove poglede na doping i mogućnost pronalaska rješenja (Škrebić, 2016). U budućnosti je potrebno izvući najbolje iz svake od ovih teorija, pronaći ravnotežu te prihvatiti novu eru ljudskih sposobnosti, temeljeno na znanosti i tehnologiji, uz poštivanje etičkih ideala u sportu.

## 2. OBRAZLOŽENJE TEME

Doping, definiran kao uzimanje farmakoloških ili fizioloških sredstava kojima se povećavaju tjelesne sposobnosti na neprirodan način, je već niz godina važan medicinski i etički problem, ne samo u domeni sporta, već cijelog društva na globalnoj razini. Od pojave prvih oblika dopinga pa sve do danas razvio se cijeli niz sredstava i metoda koje se zloupotrebljavaju kako bi se stekla određena prednost pred konkurencijom i ostvarili pobjednički rezultati. Doping se s profesionalnog sporta raširio i među rekreativce koji iz različitih razloga, a najčešće estetskih, zloupotrebljavaju svojstva zabranjenih supstancija. Osim što uništava moralne i etičke vrijednosti sporta, važno je naglasiti negativan učinak dopinga na zdravlje. Zadnjih 50-tak godina osnovana su brojna tijela koja neumorno razvijaju strategije kako bi zaustavile doping, no čini se kako pristaše dopinga bez prevelike zadržke preskaču postavljene prepreke.

Veliki broj sportaša često nije svjesno ili zna nedovoljno o štetnim posljedicama dopinga. Razvojem znanosti u posljednjih nekoliko desetljeća došlo je i do razvoja novih tehnika i metoda dopinga koje se teže detektiraju uobičajenim postupcima i analizama, a nove doping supstance postaju potentnije i opasnije.

U ovom diplomskom radu prikazane su sve skupine doping supstanci koje se nalaze na Popisu zabranjenih sredstava 2022. godine. Opisani su njihovi učinci u doping (brži oporavak, veća izdržljivost, povećanje mišićne snage, smanjenje masnog tkiva i slično) te izravan učinak na zdravlje, štetnosti i dugotrajne nuspojave. Također su opisana terapijska izuzeća u kojima je dopušteno korištenje inače zabranjenih lijekova, sažeto su prikazane metode detekcije te je naglašena uloga farmaceuta kao važnog zdravstvenog djelatnika u borbi protiv dopinga.

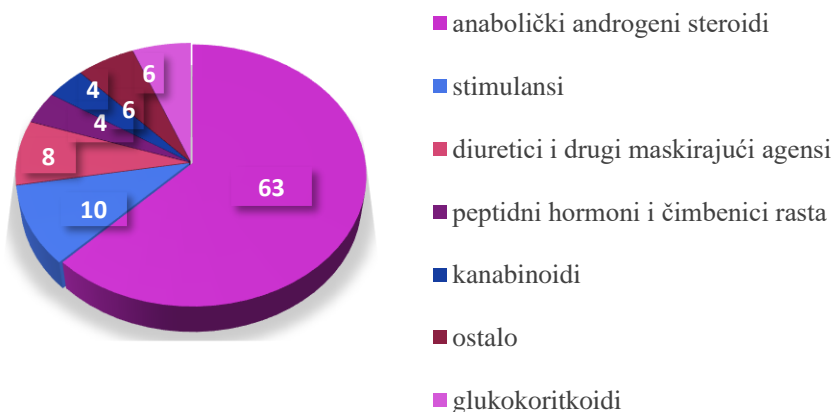
### 3. MATERIJALI I METODE

Za izradu ovog diplomskog rada proučavana je stručna i znanstvena literatura iz područja medicine, farmacije i kineziologije na temu upotrebe lijekova kao dopinga u sportu. Pregledavane su bibliografske baze podataka: PubMed, Google Scholar, Scopus, Web of Science, ScienceDirect te Mediatelly. Također, pregledavani su tematski portali (npr. Portal hrvatskih znanstvenih časopisa HRČAK) te mrežne stranice, poput internacionalne stranice Svjetske antidopinške agencije (WADA), stranice Službe za antidoping Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo (HZJZ) i stranice nacionalne Agencije za lijekove i medicinske proizvode (HALMED). Tijekom pretraživanja korištene su ključne riječi i njihove kombinacije: *doping, sport, enhance, prohibited, ethics, epidemiology, history, symptoms, detection, anabolic, peptides, growth factors, beta-2 agonists, erythropoietin, hormone, diuretics, masking agents, stimulans, narcotics, cannabinoids, glucocorticoids, beta-blockers, prohibited metodes.*

## 4. REZULTATI I RASPRAVA

Lista doping supstancija zabranjenih od strane WADA-e nalazi se u međunarodnom dokumentu „Popis zabranjenih sredstava“. WADA objavljuje popis najmanje jednom godišnje bez obzira jesu li napravljene promjene, a u slučaju bilo kakvih preinaka radi se revizija i objavljuje novi izmijenjeni popis neovisno o godišnjem izdavanju. Zabranjene tvari su prema popisu razvrstane u tri kategorije: tvari i metode zabranjene tijekom i izvan natjecanja, tvari zabranjene tijekom natjecanja te tvari zabranjene u pojedinim sportovima. U kategoriju zabranjenih tvari tijekom i izvan natjecanja pripadaju: neodobrene tvari (S0), anabolička sredstva (S1), peptidni hormoni, čimbenici rasta, slične tvari i tvari koje ih oponašaju (S2), beta-2 agonisti (S3), hormoni i modulatori metabolizma (S4), diuretici i maskirna sredstva (S5) te zabranjene metode (M1-M3). Tvari i metode zabranjene na natjecanju uključuju stimulanse (S6), narkotike (S7), kanabinoide (S8) i glukokortikoide (S9), dok tvari zabranjene u pojedinim sportovima čine samo blokatori beta-adrenoreceptora (P1). Uvrštavanje neke tvari ili metode na popis moguće je ako postoji medicinski, znanstveni ili farmakološki dokaz da tvar ili metoda, samostalno ili u kombinaciji, ima potencijal povećati sportsku izvedbu, ako narušava zdravlje sportaša, ugrožava sportski duh ili prekriva zloupotrebu drugih zabranjenih sredstava ([www.wada-ama.org](http://www.wada-ama.org)).

Prevalencija pojedinih skupina zabranjenih tvari prikazana je na Slici 1.



**Slika 1.** Grafički prikaz prevalencije pojedinih doping agensa prema WADA-nom izvješću iz 2013. godine (prilagođeno prema Bird i sur., 2016)

## 4.1 TVARI I METODE ZABRANJENE TIJEKOM I IZVAN NATJECANJA

### 4.1.1 Neodobrene tvari

U ovu skupinu zabranjenih tvari spadaju sva sredstva koja nisu odobrena za humanu terapijsku upotrebu od državnog regulatornog tijela za lijekove, a ne nalaze se ni u jednoj drugoj skupini Popisa zabranjenih sredstava. Primjerice, tvari koje su u pretkliničkoj ili kliničkoj fazi istraživanja, lijekovi čiji je daljnji razvoj obustavljen, tvari odobrene samo za upotrebu u veterini te „dizajnerske droge“, odnosno tvari nastale kemijskom modifikacijom već poznatih droga. Skupina obuhvaća cijeli niz sredstava uključujući i pentadekapeptid BPC 157 ([www.antidoping-hzta.hr](http://www.antidoping-hzta.hr)).

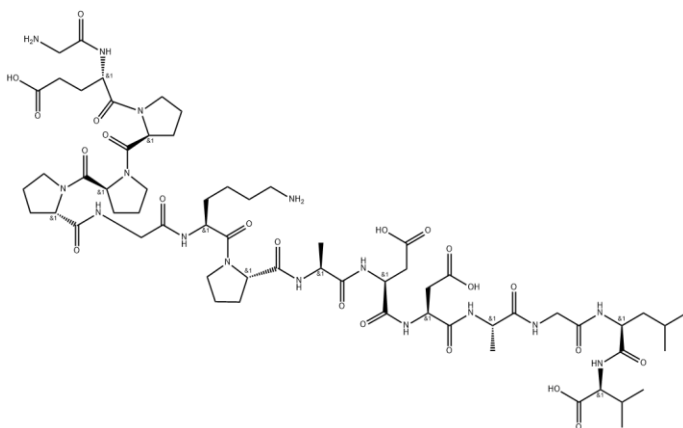
#### *Pentadekapeptid BPC 157*

Pentadekapeptid BPC 157 je aktivna sekvenca želučanog peptida BPC (engl. *Body Protection Compound*) sastavljena od 15 aminokiselina (Gly, Glu, Pro, Pro, Pro, Gly, Lys, Pro, Ala, Asp, Asp, Ala, Gly, Leu i Val), molekularne težine 1419 (Slika 1). Izoliran je iz želučanog soka, a u organizmu je prisutan i u drugim organima poput crijeva i mozga. Proizveden je u slovenskoj kompaniji Diagen te se zahvaljujući visokotlačnoj tekućinskoj kromatografiji (engl. *High-performance liquid chromatography*, HPLC) koristi u 99 %-tno čistom obliku (Sikirić i sur., 2010).

Primarna uloga molekule u organizmu je očuvanje integriteta sluznice probavnog trakta, a Sikirić i suradnici u svojim radovima opisuju protektivan učinak pentadekapeptida u gotovo svim organskim sustavima. Na životinjama je dokazan niz povoljnih učinaka zahvaljujući interakciji BPC-157 i NO sustava: zaštitno djelovanje na sluznicu želuca (Sikirić i sur., 2010), pozitivan učinak kod lezija uzrokovanih intoksikacijom alkoholom (Becejac i sur., 2018), kod kardiovaskularnih poremećaja, aritmija, zatajenja srca (Balenović i sur., 2009), kod hipokalijemije i hiperkalijemije (Barišić i sur., 2013), regulacije krvnog tlaka (Sikirić i sur., 2010) te cijeljenje raznih tkiva nakon izazvanih ozljeda. Postoji još velik broj znanstvenih



radova na animalnim modelima u kojima su istraživani različiti učinci polipeptida BPC-157, međutim klinička ispitivanja njegove učinkovitosti nisu pokazala relevantne rezultate.



**Slika 2. Kemijska struktura pentadekapeptida BPC-157**

(izvor: [https://www.chemicalbook.com/ChemicalProductProperty\\_EN\\_CB81343566.htm](https://www.chemicalbook.com/ChemicalProductProperty_EN_CB81343566.htm))

BPC-157 se pokazao kao potencijalno novo terapijsko sredstvo i prototip za razvoj nove skupine lijekova. Ostvaruje učinak već u niskim dozama, nanogramima i mikrogramima, a letalna doza nije dosegnuta ni kod visokih koncentracija (Sikirić i sur., 2010). Za razliku od ostalih peptida stabilan je i otporan na želučane uvjete te mu za aktivnost nije potreban nosač (Sikirić i sur., 2010). Sva njegova izvanredna svojstva istražena su uglavnom na glodavcima te se još uvijek smatra eksperimentalnom molekulom. Budući da nije opsežno istraživani na ljudima sigurnost njegove primjene je upitna. Na tržištu se može kupiti putem raznih *online* trgovina, za subkutanu, intramuskularnu i nazalnu primjenu ([www.usada.org/](http://www.usada.org/)). Do nedavno se nije nalazio na Popisu zabranjenih tvari, no ponovnom reevalucijom njegovog statusa WADA ga je odlučila staviti na službeni Popis zabranjenih sredstava koji je stupio na snagu 1. siječnja 2022. godine i time je prvi puta u skupinu neodobrenih tvari svrstan spoj pod punim nazivom ([www.wada-ama.org](http://www.wada-ama.org)).

## 4.1.2 Anabolička sredstva

### 4.1.7.2 Anabolički androgeni steroidi

Anabolički androgeni steroidi (AAS) su spojevi s hormonskim učinkom prirodno prisutni u organizmu (testosteron, dihidrotestosteron (DHT), androstenedion, dehidroepiandrosteron i njihovi aktivni metaboliti) te egzogeno unesene molekule sintetizirane po uzoru na native hormone (Collomp i sur., 2015). U ovu skupinu svrstani su i dizajnerski steroidi (npr. metasteron, norboleton). Dizajnerski steroidi su kemijski modificirani androgeni hormoni s istaknutijim anaboličkim djelovanjem i minimaliziranim androgenim učinkom koji je odgovoran za većinu nuspojava. Osim gore navedenog, cilj sinteze dizajnerskih steroida je onemogućiti detekciju na doping kontrolama (Kicman, 2008).

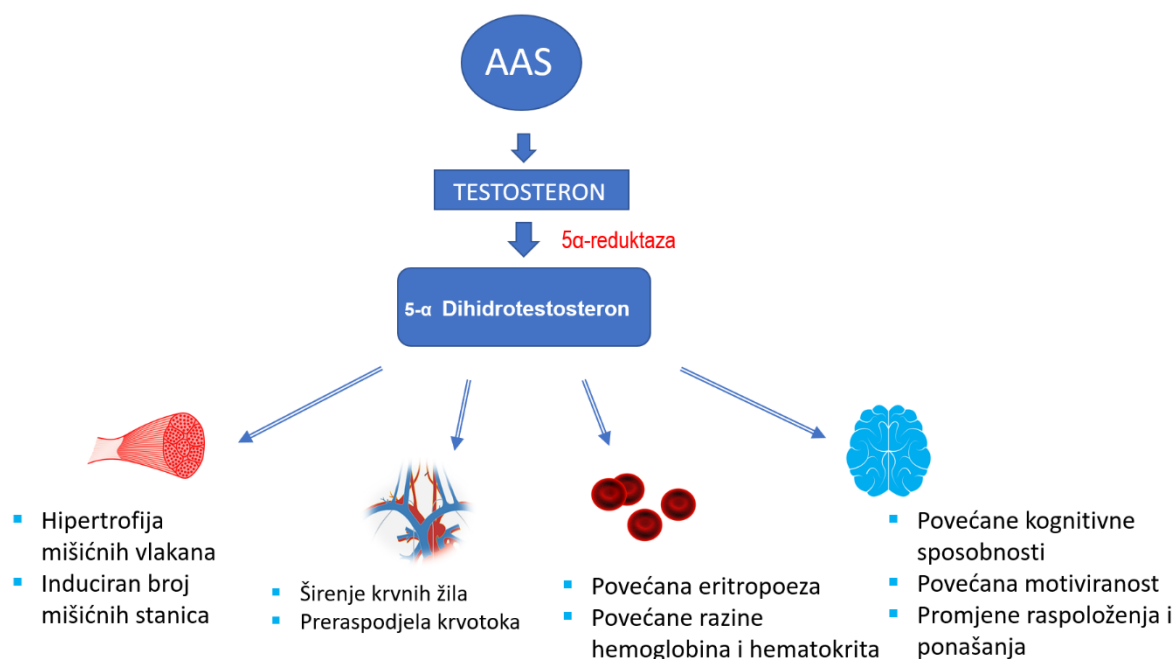
Glavni predstavnik hormona s androgenim učinkom je testosteron. Testosteron je sintetiziran 30-ih godina prošlog stoljeća, a zadnjih 75 godina razvijeno je preko stotinu njegovih derivata (Kanayama i Pope, 2018). U organizmu se testosteron luči u najvećoj mjeri iz Leydigovih intersticijskih stanica u testisu, a manje u ovarijima i kori nadbubrežne žlijezde (Pajčić i Sokanović, 2010). Lučenje je regulirano negativnom povratnom spregom osi hipotalamus-hipofiza-endokrina žlijezda pri čemu je lutenizirajući hormon (LH) odgovoran za lučenje testosterona, dok folikul stimulirajući hormon (FSH) regulira spermatogenezu. 97 % izlučenog testosterona u plazmi vezano je za albumine te za globulin koji veže spolne hormone (SHBG, engl. *sex hormone binding globuline*), a samo 3 % slobodnog testosterona čini biološki aktivni testosteron. Testosteron putem krvi stiže do ciljanih organa gdje, zahvaljujući lipofilnoj strukturi, prelazi membranu i djelovanjem enzima 5 $\alpha$ -reduktaza konvertira se u aktivni oblik 5-dihidrotestosteron (5-DHT) (Guyton i Hall., 2017). U stanici se veže za receptore u citoplazmi ili jezgri i ostvaruje anaboličko i androgeno djelovanje negenomskim mehanizimima ili pak mijenjajući gensku ekspresiju i sintezu proteina. AAS su steroidne biološki aktivne molekule koje stimuliraju anaboličke i androgne učinke. Anaboličkim djelovanjem smanjuju masno tkivo i potiču rast mišića, dok je njihova androgena aktivnost odgovorna za razvoj sekundarnih spolnih karakteristika kod muškaraca (Kanayama i Pope, 2018).

Najčešće indikacije za terapijsku primjenu AAS su hipogonadizam i različita stanja u kojima dolazi do propadanja mišićne mase kao što su različite traume, operacije, kaheksija kod

onkoloških bolesnika i oboljelih od AIDS-a (engl. *acquired immunodeficiency syndrome*, AIDS) te bolesnici s bubrežnom disfunkcijom (Basaria i sur., 2001). Zanimljivo je da su kod određenih pacijenata neki AAS ostvarili pozitivne rezultate u liječenju aplastičnih anemija (Hickson i sur., 1989), osteoporoze (Lorentzon i Cummings, 2015) i nekih oblika tumora dojke ovisnih o hormonima (Pajčić i Sokanović, 2010). Postoji još niz indikacija u kojima se dokazani terapijski učinci AAS i potencijali njihove kliničke primjene.

Snažni anabolički efekti brzo su otkriveni i među sportašima te je 1950-ih i 1970-ih prevladala upotreba AAS u elitnom sportu, a posebice među bodybuilderima. Danas se androgeni ne koriste samo za poboljšanje izvedbi u profesionalnom sportu, već je široko rasprostranjena upotreba i u općoj populaciji. 1980-tih je došlo do rastuće upotrebe među mladim sportašima čiji je glavni motiv osobni izgled i dobivanje mišićne mase. Istraživanja su pokazala da se postotak primjene AAS među amaterskim sportašima u teretanama penje i do 50 % (Kicman, 2008). AAS se nalaze na samom vrhu zloupotrebljivanih sredstava (Bird i sur., 2016). Jedan od razloga njihove sve popularnije upotrebe je široka dostupnost putem internetskih trgovina i razvijanja crnog tržišta na kojem se, nažalost, često mogu naći krivotvorene i neprovjerene supstance (Pajčić i Sokanović, 2010; Cheung i sur., 2018).

AAS su pronašli svoje mjesto u sportu zahvaljujući brojnim svojstvima (Slika 3). Glavno obilježje koje je potaknulo sportaše na uzimanje AAS-a, bez terapijske indikacije, je rast mišića. Anaboličkim učinkom dolazi do hipertrofije poprečno prugastih mišićnih vlakana, ubrzane sinteze proteina te porasta ukupnog broj mišićnih stanica. Nakon primjene testosterona u terapijske svrhe kod osoba u kataboličkom stanju dokazana je pozitivna dušikova bilanca, tj. izgradnja tjelesnih proteina nadmašila je njihovu razgradnju (Bhasin i sur., 1996). Osim ovog istaknutog učinka, AAS povećavaju mineralizaciju kostiju, skraćuju vrijeme oporavka od ozljede ili intenzivnog treninga, smanjuju udio masnog tkiva, povećavaju agresivnost poželjnu u određenim sportovima te povećavaju aerobne sposobnosti (Hodgson i Braunstein, 2007). Na temelju dvosotruko slijepe studije dokazani su pozitivni učinci testosteron enantata (TE) u dozi od 3,5 mg/kg na sportske performanse. Studija je provedena kroz 12 tjedana te praćena na 21 zdravom muškarcu između 19 i 45 godina koji se aktivno bave sportom. Rezultati su pokazali da primjenom TE dolazi do povećanja ukupne tjelesne mase (u prosjeku oko 4 kg), smanjenja potkožnog masnog tkiva i kožnih nabora (21 %), povećanja opsega pojedinih dijelova tijela (ruka, prsa, bedro i list) te povećanja mišićne snage (22 %) (Giorgi i sur., 1999).



**Slika 3.** Sažeti prikaz učinka anaboličkih androgenih steroida na fiziološke procese koji mogu doprinjeti boljoj sportskoj izvedbi (prilagođeno prema Cheung i sur., 2018)

S obzirom na sve navedeno, posve je razumljivo zašto se ove brojne molekule zloupotrebavaju među sportašima. No, za razliku od kliničke primjene, u dopingu se koriste znatno veće količine od standardnih terapijskih doza. Štoviše, sportaši i rekreativci nekontrolirano i bez zadržke posežu za ovim zabranjenim doping sredstvima. Najčešće ih primjenjuju mjesecima, a nekada čak i godinama. Često su u primjeni kokteli bogati različitim doping supstancama kako bi se potencirali učinci ili smanjile nuspojave AAS (Pajčić i Sokanović, 2010). Najčešće se AAS kombiniraju s raznim stimulansima (npr. amfetamini, efedrin), hormonom rasta, analgeticima i diureticima (Sagoe i sur., 2015). Takva neracionalna konzumacija dovodi do ozbiljnih nuspojava i štetnih posljedica na zdravlje. Najznačajnije nuspojave AAS prikazane su u Tablici 1 (Stephen i sur., 2015).

Zbog intenzivnog metabolizma u jetri, u dopingu se primjenjuju modificirani oblici testosterona. Alikiliranjem steroidnog prstena na položaju 17 $\alpha$  dobivaju se lipofilniji oralno aktivni analozi poput metilestrona, etilestrona, danazola, oskimetolona itd. (Kicman, 2008; Frati i sur., 2015).

S obzirom da su oralni oblici pokazali štetno djelovanje na jetru, razvijeni su parenteralni pripravci s produljenim djelovanjem. Takvi oblici obično sadrže esterificiranu 17 $\beta$ -OH skupinu (Hartgens, 2014). Primjer parenteralno aktivnih AAS su testosteron, nandrolon, metanolol itd. (Fрати, 2015). Također treba spomenuti i sublingvalne, bukalne i transdermalne oblike kratkodjelujućih AAS bazirane na testosteronu (Kicman, 2008). U ovom tekstu spomenuto je nekoliko spojeva koji spadaju u ovu skupinu, a WADA je na listu zabranjenih sredstava svrstala više od 50 anaboličkih androgenih steroida ([www.wada-ama.org](http://www.wada-ama.org)).

**Tablica 1.** Nuspojave anaboličkih androgenih steroida (prilagođeno prema Stephen i sur., 2015)

<b>Muški spolni sustav</b>	<p>Smanjenje volumena testisa</p> <p>Smanjuje se broj spermija, njihova pokretljivost te dolazi do promjene morfologije spermija</p> <p>Erektilna disfunkcija, impotencija</p> <p>Hipertrofija prostate</p> <p>Ginekomastija</p>
<b>Ženski spolni sustav</b>	<p>Virilizacija</p> <p>Smanjenje grudi</p> <p>Produblјivanje glasa</p> <p>Hipertrofija klitorisa</p> <p>Hirzuitizam</p>
<b>Koštano-mišićni sustav</b>	<p>Povećana ranjivost tetiva</p> <p>Prerano zatvaranje epifiza u adolescenata, zaostali rast</p>
<b>Kardiovaskularni sustav</b>	<p>Pogoršan lipidni status (povećavaju koncentraciju triglicerida, LDL-a te snižavaju koncentraciju HDL-a)</p> <p>Povećan sistolički i dijastolički krvni tlak</p> <p>Hipertrofija lijeve klijetke, fibroza, kardiomiopatija, policitemija</p> <p>Povećana razina faktora zgrušavanja, tromboza</p> <p>Aritmije</p>
<b>Živčani sustav</b>	<p>Agresivno ponašanje</p>

	Suicidalne misli Ovisnost Depresija, promjena raspoloženja Shizofrenija
<b>Koža</b>	Povećano lučenje loja, akne
<b>Probavni sustav i metabolizam</b>	Hepatitis Hepatocelularna hiperplazija i hepatocelularni adenom Kolecistična žutica Povećan rizik od razvoja tumora jetre Bubrežna disfunkcija Wilmsovi tumori

#### 4.1.2 Druge tvari s anaboličkim djelovanjem

Ova kategorija zabranjenih sredstava sadrži nekoliko spojeva s androgenim učincima. Najčešće zloupotrebjavani spojevi ove skupine su selektivni modulatori androgenih receptora (engl. *selective androgen receptor modulator*, SARM), a sve popularniji je i klenbuterol. Na WADA-inom popisu također se spominje lakton rezorcilne kiseline zeranol te sintetski  $\beta_2$  adrenergični agonist zipantenol ([www.wada-ama.org](http://www.wada-ama.org)).

##### *Selektivni modulatori androgenih receptora*

Selektivni modulatori androgenih receptora (SARM) predstavljaju novu skupinu terapijskih spojeva sa selektivnom anaboličkom aktivnošću. Dizajnirani su s ciljem eliminacije štetnih nuspojava AAS poput uvećanja prostate, virilizacije žena, dislipidemije, tromboze i ostalih ranije navedenih štetnih posljedica njihove zlouporabe (Chen i sur.,2005). Androgeni receptori se nalaze u različitim tkivima, a najzastupljeniji su u mišićima, testistima, prostati, koži, koštanom tkivu i mozgu. SARM-ovi ispoljavaju androgene učinke u mišićima i kostima, dok u ostalim tkivima, u prisutnosti dihidrotestosterona, djeluju kao antagonisti. Selektivnost im se temelji na nesteroidnoj strukturi te u odnosu na androgene hormone nisu supstrati enzima  $5\alpha$ -

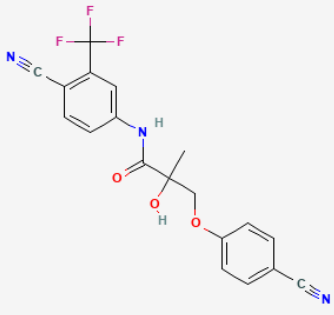
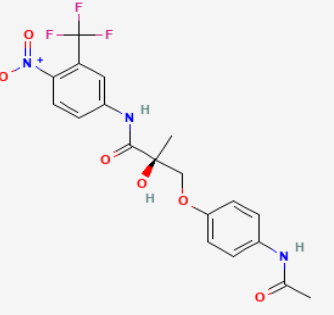
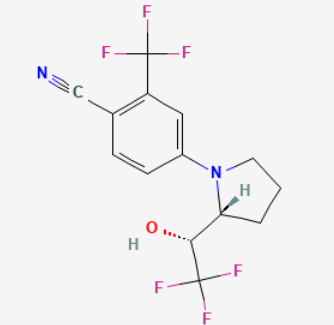
reduktaze tip 2 i aromataze.  $5\alpha$ -reduktaza tip 2 u visokim se koncentracijama nalazi u prostati, testisima, sebacealnim žljezdama i mozgu, a ne nalazi u kostima i mišićima te se na taj način odvaja androgeni od anaboličkog učinka. Osim toga, zbog odsutstva interferiranja testosterona i aromataze ne dolazi do pretvorbe u estrogene i negativne povratne sprege na os hipotalamus-hipofiza (Miklos i sur., 2018).

SARM čine posebnu klasu molekula koje se istražuju od 1998. godine te se kontinuirano razvijaju i istražuju nove obećavajuće molekule ove skupine (Thevis i sur., 2008). Velika prednost tkivno-selektivnog koncepta u medicinskom smislu daje mogućnost terapijske supstitucije s testosteronom i drugim anaboličkim lijekovima. Znanstvena literatura pruža niz studija koje opisuju djelotvornost SARM-ova u liječenju hipogonadizma, osteoporoze, kaheksije, atrofije mišića, sarkopenije pa čak i kod nekih vrsta raka dojke (Miklos i sur., 2018).

Sportaše, bodybuildere i rekreativce privuklo je specifično i selektivno djelovanje SARM-ova na rast mišića, gustoću kostiju i smanjenje masnog tkiva. Uz te poželjne učinke kojima teži većina sportaša, neželjeni učinci su znatno smanjeni u odnosu na klasične steroide. Osim farmakoloških benefita, ove molekule karakterizira dobra oralna bioraspodivnost i kratko poluvrijeme eliminacije. Budući da AAS predstavljaju skupinu najkorištenijih doping sredstava, velika je vjerojatnost da će mnogi sportaši posegnuti za ovom alternativom (Thevis i sur., 2008). Antidopinška tijela su također prepoznala njihov veliki potencijal zloupotrebe u sportu te se na WADA-inom popisu nalaze od 2008. godine u kategoriji „druge anaboličke tvari“ ([www.wada-ama.org](http://www.wada-ama.org)). Najpopularniji SARM-ovi koji se zloupotrebljavaju u sportu su: ostarin, ligandrol i andarin. Tablica 2 prikazuje njihove strukture i najistaknutija svojstva (Miklos i sur., 2018).

Toksikološki profil SARM-ova nije u potpunosti istražen te nedostaju klinička istraživanja i pouzdane informacije o njihovoj sigurnosti. No sigurno je da dugoročna primjena visokih doza često neispitanih pripravaka na crnom tržištu predstavlja rizik za zdravlje (Thevis i sur., 2008). U radovima je opisano kako nuspojave uzrokovane supresijom hipotalamus-hipofiza osi (atrofija testisa, seksualna disfunkcija, ginekomastija) te aritmija, dislipdemija i hipertenzija nisu primjećene kod upotrebe SARM-ova ((Miklos i sur., 2018). Unatoč tome, važno je napomenuti da se na internetskim stranicama mogu pronaći članci koji upozoravaju kako dugotrajno konzumiranje ostarina, najpoznatijeg SARM-a, može smanjiti fiziološke koncentracije testosterona (<https://secec.org/>).

**Tablica 2.** Prikaz najpoznatijih SARM-ova, njihova kemijska struktura i svojstva (prilagođeno prema Burmeister i sur., 2020).

NAZIV	KEMIJSKA STRUKTURA	KARAKTERISTIKE
Ostarin (enobosarm)		<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Mr 389.3</li> <li>▪ T1/2 24 h</li> <li>▪ Velika oralna bioraspoloživost</li> <li>▪ U kliničkim studijama dosljedno povećava mišićnu masu, a neke studije sugeriraju sposobnost reduciranja masnog tkiva</li> <li>▪ Nuspojave niskog rizika: glavobolja, mučnina, umor i bol u leđima</li> </ul>
Andarin		<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Mr 441.4</li> <li>▪ T1/2 4 h</li> <li>▪ Nema kliničkih studija na ljudima</li> <li>▪ Nuspojave: smetnje vida i supresija testosterona.</li> </ul>
Ligandrol (LGD-4033)		<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Mr 338.25</li> <li>▪ T1/2 24-36h</li> <li>▪ Nisu pokazane značajne promjene u mišićnom i masnom tkivu</li> <li>▪ Nuspojave: zanemarive, najčešće glavobolja</li> </ul>

### *Klenbuterol*

Klenbuterol je agonist  $\beta_2$ -adrenergičkih receptora koji je zbog svog anaboličkog djelovanja



svrstan u ovu skupinu doping sredstava. U posljednjem desetljeću jedan je od najčešće zloupotrebljivanih doping tvari među sportašima. Svake godine je od strane službenih WADA- inih laboratorija zabilježeno oko 300 pozitivnih testova na ovu supstanciju (Hostrup i sur., 2020). S obzirom da se klenbuterol pokazao kao učinkovita termogena tvar koja smanjuje udio masnog tkiva te povećava mišićnu masu, sasvim je opravdano njegovo pojavljivanje na WADA-inoj listi. U nekim državama se koristi za liječenje astme, no većina zemalja nije odobrila upotrebu klenbuterola zbog zabilježenog štetnog učinka na zdravlje (Jessen i sur., 2020). Klenbuterol se povezuje s tremorom, povećanom razinom glukoze u krvi, smanjenim sadržajem minerala u kostima, vrtoglavicom te srčanim patološkim promjenama. Kao posljedica vezanja klenbuterola na  $\beta_2$ -adrenoreceptore u srcu najčešće se javljaju palpitacije, aritmije te ishemija miokarda (Bird i sur., 2016). Osim u sportu i klinčkoj medicini, masovna je upotreba klenbuterola u stočarskoj industriji za proizvodnju hrane. To čini veliki problem za sportaše, budući da konzumacija kontaminirane hrane goveda, svinje i peradi dovodi do pozitivnog testa na doping kontroli ([www.usada.org](http://www.usada.org)). Dobar primjer koji ukazuju na problem zabilježen je 2011. godine u Meksiku. Na Svjetskom prvenstvu za sportaše do 17 godina 109 od 208 uzoraka urina pokazalo je pozitivan test na klenbuterol u širokom rasponu koncentracija (Hostrup i sur., 2020). Nažalost, antidopinška tijela nemaju kontrolu nad poljoprivredom i stočarstvom te sportaši nenamjernom konzumacijom klenbuterola hranom svoj trud i požrtvovnost dovode u opasnost ([www.usada.org](http://www.usada.org)).

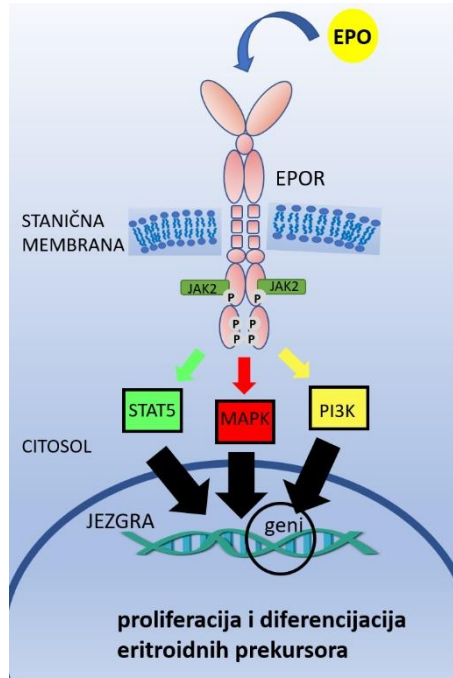
### **4.1.3 Peptidni hormoni, čimbenici rasta, slične tvari i tvari koje ih oponašaju**

#### **4.1.3.1 Eritropoetini i tvari koje utječu na eritropoezu**

##### *Eritropoetin*

Eritropoetin (EPO) je cirkulirajući glikoproteinski hormon (30,4 kDa) odgovoran za regulaciju proizvodnje eritrocita, odnosno eritropoeze. EPO je građen od 60 % aminokiselina kojima se veže na receptor i 40 % ugljikohidrata zaslužnih za stabilnost molekule (Husnjak i Zorc, 2006; Ostojić i sur., 2016). Lučenje eritropoetina inducirano je tkivnom hipoksijom koju detektiraju karotidna tjelešca i jukstaglomerularni aparat u bubregu. Stoga je glavno mjesto endogene sinteze eritropoetina bubreg, a u manjoj mjeri se proizvodi u jetri i mozgu (Koury i Haase, 2015). Vezanjem EPO za receptor na eritroidnim stanicama u koštanoj srži aktivira se niz

kaskadnih reakcija i potiče proliferacija i diferencijacija eritroidnih prekursora (Slika 4). U konačnici, djelovanjem EPO dolazi do veće produkcije crvenih krvnih stanica, a time i do brže opskrbe mišića kisikom (Ostojić i sur., 2016; Bhoopalan i sur., 2020).



**Slika 4.** Shematski prikaz signalizacije eritropoetinskog receptora (prilagođeno prema (Ostojić i sur., 2016; Bhoopalan i sur., 2020))

Eritropoetinski receptor (EpoR) je transmembranski protein od 59 kDa koji pripada superobitelji citokinskih receptora tipa I. Vezanjem EPO za receptor dolazi do konformacijske promjene, što dovodi do aktivacije i autofosforilacije Janus kinaza 2 (JAK2). Zatim aktivirana JAK2 fosforilira tirozinske ostatke u citoplazmatskoj domeni EpoR što otvara mjesta vezanja za proteine koji sadrže domene SRC homologije 2 (SHC2). Ovaj slijed događaja omogućuje aktivaciju nekoliko efektorskih signalnih puteva EpoR. Glavni signalni putevi aktivirani eritropoetinom koji induciraju ekspresiju gena te u konačnici dovode do proliferacije i diferencijacije progenitorskih stanica eritroidne loze su Ras/MAPK (mitogenom-aktivirana protein kinaza), STAT5 (pretvarač signala i aktivator transkripcije 5) i PI-3K (fosfatidilinozitol 3-kinaza)/Akt (Ostojić i sur., 2016; Bhoopalan i sur., 2020).

Zahvaljujući novim modernim postupcima kloniranja gena te DNA rekombinantnim tehnologijama sve je veći spektar mogućnosti za farmakološku primjenu ovog hematopoetskog faktora rasta. Rekombinantni eritropoetin (rhEPO) i nativni EPO uglavnom imaju isti slijed aminokiselina, a najčešće je razlika u glikoziliranim sijalinskim ostacima (Bird i sur., 2016). Glikozilacijom je omogućena povećana biološka aktivnost te dulji poluživot u plazmi (Sgrò i sur., 2018). Sintetski oblik EPO se primjenjuje u obliku injekcija za liječenje raznih oblika

anemija, posebice kod bolesnika s kroničnom bubrežnom bolesti i anemije izazvane kemoterapijom u bolesnika s rakom. Također se primjenjuje kao potpora za autolognu transfuziju krvi te kod nemijeloidnih hematoloških karcinoma. Postoji velik broj studija u kojima je vidljiv jasan potencijal korištenja rhEPO u terapiji različitih patoloških stanja. Zbog neuroprotektivnog djelovanja istražuje se njegova primjena kod ishemijskog moždanog udara, a protuupalno djelovanje i inhibicija apoptoze omogućuje liječenje ozljeda leđne moždine. Analizirao se i njegov zacjeljujući učinak na dijabetičke rane i mogućnost ublažavanja simptoma kognitivnog deficita i depresije (Hwang, 2020).

Sinteza rhEPO je, s druge strane, omogućila i nove oblike unaprjeđenja izvedbi u sportu. Uloga EPO da poveća koncentracije hemoglobina, a time i kapacitet prijenosa kisika nedvojbeno daje razlog njegove zloupotrebe u sportovima aerobne izdržljivosti. Primjenom rhEPO povećava se aerobni kapacitet, energičnost i maksimalna brzina potrošnje kisika (Gaudard i sur., 2003). U kliničkim studijama je dokazano da rhEPO kod treniranih sportaša dovodi do povećanja mase hemoglobina, kapaciteta korištenja kisika te se skratilo vrijeme trčanja za 6 % u utrci od 3 km (Bird i sur., 2016). Iako dostupan rhEPO zabranjen je još od 1990. godine, a posebno je raširena upotreba među biciklistima i trkačima na duge staze (Ostojić i sur., 2016; Bhoopalan i sur., 2020). Prije razvoja rhEPO sportaši su visinskim treninzima nastojali povećati oksigenaciju i izdržljivost tkiva (Husnjak i Zorc, 2006). Zanimljiv je i pozitivan učinak EPO na kognitivne sposobnosti što predstavlja jedan od mogućih dodatnih razloga uzimanja eritropoetina među sportašima svjetske klase (Sgrò i sur., 2018).

Unatoč prednostima upotrebe eritropoetina, njegova zloupotreba nosi za sobom brojne rizike za zdravlje, a nekada čak i fatalne posljedice. Zbog povećanja hematokrita u znatno većoj mjeri u odnosu na volumen plazme mijenjaju se hemodinamska svojstva krvi. Krv je viskozna, gusta tekućina i nalikuje medu. Takva hiperviskozna krv povećava rizik od tromboze i tromboembolijskih incidenata (moždanog i srčanog udara). Opasnost od takvog ishoda posebno prijete dehidriranim sportašima koji gube velike količine tekućine putem znoja (Husnjak i Zorc, 2006). Budući da se negativnom povratnom spregom smanjuje lučenje endogenog EPO, njegova zloupotreba može dovesti do anemije (Salamin i sur., 207). Ostale prijavljene nuspojave rhEPO uključuju: reakciju na mjestu primjene, hipertenziju, glavobolju, vrtoglavicu, mučninu, artralgiju te alergijske i anafilaktičke reakcije. Neke studije sugeriraju da povećana angiogeneza, oksigenacija tkiva te inhibiranje apoptoze povećava rizik od razvoja karcinoma

(Birzniece, 2015, Bird i sur., 2016). Kao i za većinu doping sredstava, velik rizik predstavlja crno tržište i kvaliteta lijekova (Sgrò i sur., 2018).

### *Ostale tvari koje utječu na eritropoezu*

WADA je podijelila ove tvari na pet skupina: agonisti eritropoetinskih receptora, aktivatori hipoksijom inducibilnih čimbenika (engl. *Hypoxia-inducible factor*, HIF), inhibitori signala transformirajućeg čimbenika rasta  $\beta$  (TGF- $\beta$ ), GATA inhibitori i agonisti nespecifičnih receptora cijeljenja tkiva (www.wada-ama.org).. U ovom su radu njihova najistaknutija obilježja prikazana u Tablici 3.

**Tablica 3.** Ostale tvari koje utječu na eritropoezu (predstavnicu i svojstva) (prilagođeno prema Jelkman, 2016; Heuberger i Cohen, 2019)

Skupina	Predstavnicu	Svojstva
<b>Agonisti eritropoetinskih receptora</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>darbepoetin (dEPO)</li> <li>tvari koje oponašaju EPO-peptide i tvari koje ih sadrže (peginesatid)</li> <li>tvari koje sadrže EPO (metoksi-polietilen glikol-epoetin beta - CERA (engl. <i>continuous erythropoietin receptor activator</i>))</li> </ul>	<p><b>Darbepoetin-<math>\alpha</math></b> (37,1 kDa) je dodatno glikoliziran eritropoetin koji sadrži dva N-glikana i 5 izmijenjenih aminokiselina. T 1/2 intravenozno primijenjenog darbepoetina iznosi 25 h.</p> <p><b>Peginesatid</b> (45kDa) je sintetski pegilirani homodimer. U SAD-u je bio odobren pod zaštićenim nazivom Omontys za liječenje anemije, no 2013. godine je zbog izazivanja reakcija preosjetljivosti i smrtnih slučajeva izbačen iz upotrebe.</p> <p><b>CERA</b> (60kDA) je dugodjelujuće rekombinantno sredstvo za indukciju eritropoeze. T 1/2 nakon i.v. primjene iznosi 130-140 h što omogućuje rjeđe doziranje, ali povećava rizik detekcije.</p>
<b>Aktivatori hipoksijom inducibilnih čimbenika (HIF)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>daprodustat (GSK1278863), molidustat (BAY 85-3934), roksadustat (FG-4592), vadadustat (AKB-6548)</li> </ul>	<p>HIF 1 i 2 su transkripcijski faktori koji induciraju ekspresiju gena za eritropoetin.</p> <p>„Dustati“ aktiviraju HIF i povećavaju razinu eritropoetina. Trenutno su u kliničkom razvoju, a istraživanja opisuju da njihovom primjenom kod zdravih dobrovoljaca i anemičnih bolesnika dolazi</p>

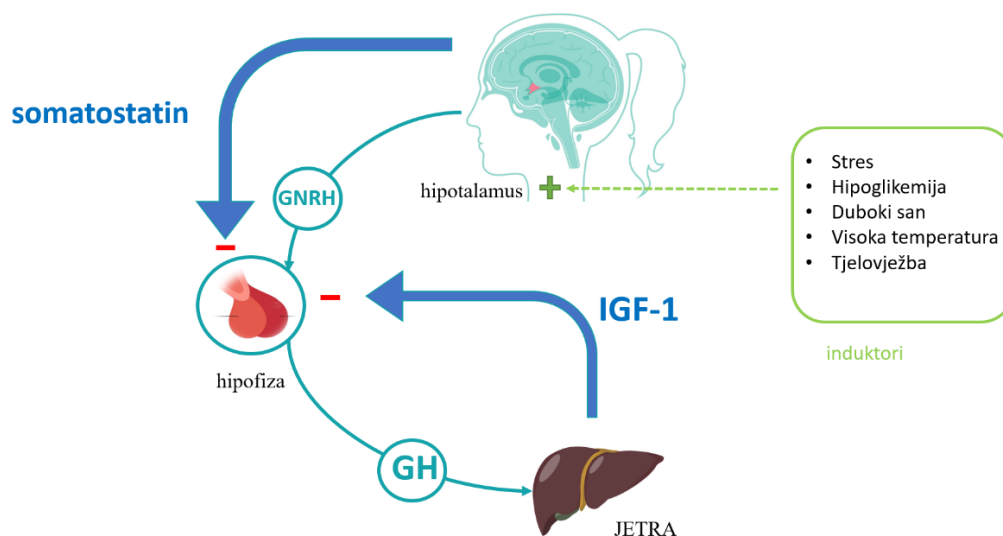
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• IOX2</li> <li>• kobalt</li> <li>• ksenon</li> </ul>	<p>do malog povećanja eritropoetina, no učinak na izvedbu nije istražen.</p> <p><b>Co<sup>2+</sup></b> stabilizira enzim, odnosno sprječava njegovu razgradnju. Lako je dostupan i jeftin, najčešće u obliku tableta CoCl<sub>2</sub>.</p> <p>Udisanjem plemenitog plina <b>ksenona</b> povećava se proizvodnja HIF-1<math>\alpha</math> podjedinice, ali ne postoje istraživanja učinka ksenona na sportsku izvedbu.</p>
<p><b>Inhibitori signala transformirajućeg čimbenika rasta beta (TGF- <math>\beta</math>)</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• luspatercept</li> <li>• sotatercept</li> </ul>	<p>Ova skupina molekula predstavlja novu alternativu liječenja anemije, posebice mijelodisplastičnog sindroma. Studije su pokazale da kod anemičnih bolesnika primjenom ovih inhibitora dolazi do povećanja hemoglobina, dok djelovanje na zdrave pojedince i sportaše nije istraženo. Također, još uvijek nije u potpunosti razjašnjen mehanizam njihovog djelovanja.</p>
<p><b>GATA inhibitori</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• K-11706</li> </ul>	<p>Male organske molekule koje inhibiraju ekspresiju gena za eritropoetin tako što sprječavaju GATA-2 (transkripcijski faktor) da potisne EPO promotor. Pretpostavlja se da imaju sličan učinak tvarima koje aktiviraju HIF. Derivat diazepama <b>K-7174</b> pokazao je povećanje fizičke izvedbe kod miševa, međutim još uvijek nisu provedene kliničke studije. Također, mehanizam djelovanja potvrđen je samo u pretkliničkim istraživanjima.</p>
<p><b>Agonisti nespecifičnih receptora cijeljenja tkiva</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• EPO bez sijalinske kiseline</li> <li>• karbamilirani EPO (CEPO)</li> </ul>	<p>Razvijeni su zbog svojih zaštitnih svojstva na tkiva. <b>Karbamilirani EPO</b> se pokazao sigurnim u kliničkim studijama, a dokazi o učinkovitosti još nisu dostupni.</p>

### 4.1.3.2 Peptidni hormoni i čimbenici koji djeluju na njihovo otpuštanje

Najvažniji predstavnik ove skupine u kontekstu dopinga je hormon rasta. Osim velike zloupotrebe hormona rasta među sportašima, u ovu kategoriju spadaju i druga doping sredstva čija upotreba nije zanemariva. Najčešće se spominju peptidni hormoni (korionski gonadotropin (CG), luteinizirajući hormon (LH) i kortikotropin) te čimbenici koji djeluju na njihovo otpuštanje (npr. buserelin, goserelin; kortikorelin) i na otpuštanje hormona rasta (npr. sermorelin, anamorelin, eksamorelin) ([www.antidoping-hzta.hr](http://www.antidoping-hzta.hr))

#### *Hormon rasta (GH)*

Hormon rasta je peptidni hormon hipofize (22 kDa) čija je glavna uloga stimuliranje linearnog rasta tijela i mišićne mase (Saugy i sur., 2006). Osim učinka na rast, odgovoran je i za niz drugih fizioloških funkcija u organizmu. Potiče proizvodnju inzulinu sličnog faktora rasta-1 (IGF-1), regulira homeostazu kalcija i lipolizu. Također, sudjeluje u regulaciji imunskog sustava te ima pozitivan učinak na psihičko zdravlje (Siebert i Rao, 2018; Olarescu i sur., 2019). Njegovo lučenje je najizraženije tijekom razdoblja adolescencije, a novo mjesto izlučivanja u trudnoći je placenta. Najznačajniji stimulansi lučenja GH su stres, duboki san, hipoglikemija, visoka temperatura i tjelovježba (Slika 5). Svoje učinke ispoljava vezanjem na membranske receptore koji se nalaze po čitavom tijelu, a neizravni učinci posredovani su preko IGF-1. IGF-1 je ključni faktor rasta preko kojeg GH manifestira svoj učinak na linearni rast te djelujući na os hipotalamus-hipofiza-periferija negativnom povratnom spregom regulira lučenje GH-a (Sonksen, 2001; Saugy i sur., 2006). GH je također poznat kao somatotropin, jednolančani peptid od 191 aminokiseline stabiliziran s dvije disulfidne veze (Saugy i sur., 2006).



**Slika 5.** Regulacija izlučivanja hormona rasta (prilagođeno prema Sonksen, 2001; Saugy i sur., 2006)

Stres, hipoglikemija, duboki san, visoka temperatura i tjelovježba ključni su induktori oslobađanja gonadotropin-oslobađajućeg hormona (GHRH) iz neurona u hipotalamusu. Otpušteni GHRH potiče adenohipofizu na otpuštanje hormona rasta (GH) u krvotok koji potom u stanicama jetre dovodi do povećane sinteze inzulinu sličnog faktora rasta-1 (IGF-1). IGF-1 iz jetre i somatostatin iz hipotalamusa glavni su inhibicijski faktori, odnosno djelovanjem na prednji režanj hipofize negativnom povratnom spregom reguliraju lučenje GH.

Humani GH je izoliran 1956. godine, a 30-ak godina kasnije, zahvaljujući genetičkom inženjerstvu, razvijen je rekombinantni hormon rasta s identičnom sekvencom (Saugy i sur., 2006; Olarescu i sur., 2019). Rekombinantni GH prvotno je odobren za liječenje odraslih i djece s nedostatkom GH-a, a s vremenom je popis indikacija postao duži. Odobrene indikacije uključuju djevojčice s Turnerovim sindromom, kroničnu bubrežnu insuficijenciju, Prader-Willijev sindrom, sindrom Noonan, pacijente s dijagnosticiranim ADIS-om itd. (Siebert i Rao, 2018). Također se primjenjuje za ublažavanje termičkih ozljeda poput opekline. U studijama je opisano da tijekom 4-6 mjeseci liječenja s GH dolazi do rasta kostiju, mišića i ukupne izvanstanične tekućine te do smanjenja i preraspodjele tjelesne masnoće. Dokazan je povoljan učinak na sastav tijela, na funkciju srca i bubrega te općenito povećava kvalitetu života bolesnika. GH se primjenjuje subkutano u dozi od 1-2 i.j./dan (25 do 50  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dan}$ ), pri čemu terapijske doze nisu dovele do neželjenih učinaka (Saugy i sur., 2006).

Učinci GH na metabolizam, smanjenje masnog tkiva, povećanje kondicije i snage privukli su veliku pozornost sportaša. Smatra se da GH povećava sintezu proteina, ubrzava zacjeljivanje ozljeda, potiče rast vezivnog tkiva, povećava aerobni kapacitet i mišićnu snagu (Heuberger i Cohen, 2019). Međutim, ne postoje konkretni dokazi o navedenim učincima GH kod zdravih pojedinaca. Odnosno, neki znanstvenici sugeriraju da djelovanje GH na sportsku izvedbu nije potkrijepljeno znanstvenim studijama (Bird i sur., 2016). Stoga su analizom niza studija evaluirani učinci GH na performans, aerobni kapacitet, izdrživost i mišićnu snagu. Rezultati istraživanja pokazali su kako primjena GH nije dovela do povećanja snage i VO2 max (maksimalni aerobni kapacitet kojeg tijelo može iskoristiti tijekom fizičkog napora) u odnosu na placebo skupine, ali se pokazao pozitivan učinak na kapacitet kod sprinta. Također, u nekim istraživanjima opisano je povećanje mišićne mase i smanjenje masnog tkiva, no ne postoji jasan stupanj korelacije ovih promjena s fizičkom izvedbom (Siebert i Rao, 2018). Zanimljivo je istaknuti placebo učinak koji može biti odgovoran za poboljšanje performansi. Naime, u istraživanju je opisano znatno povećanje mase kod 81 % muškaraca koji su mislili da konzumiraju testosteron ili GH. Iako je djelotvornost GH i dalje pod raspravom te postoji velika nedosljednost u opisu njegovih učinaka, GH koristi čak 25 % osoba koje uzimaju i AAS-a (Birzniece, 2015). Ove kontradikcije između znanstvene literature i stvarnosti postavlja pitanje zašto se GH često nalazi na meti sportaša. Jedna od pretpostavki je da osobe često koriste znatno veće količine od onih na kojima su provedene studije te se nerijetko radi o kroničnoj primjeni i mješavini raznih „koktela“ (Siebert i Rao, 2018).

Ipak, zloupotreba GH u sportu predstavlja velike zdravstvene rizike. Naime, sportaši koriste i do 10 puta veće koncentracije GH u odnosu na doze koje se koriste u kliničkoj primjeni. Stoga takva dugoročna konzumacija suprafizioloških doza GH dovodi do niza zdravstvenih problema. Najčešća nuspojava zbog povećanih razina GH je akromegalija. Također, veliki problem predstavlja nakupljanje i zadržavanje vode što uzrokuje periferne edeme, sindrom karpalnog tunela, paresteziju, vrtoglavicu i sl. Nuspojave korištenja GH prikazane su u tablici 4 (Saigy i sur., 2006; Bird i sur., 2016; Sieber i Rao, 2018).

**Tablica 4.** Nuspojave hormona rasta (prilagođeno prema Saigy i sur., 2006; Bird i sur., 2016; Sieber i Rao, 2018).

Endokrini sustav	Akromegalija, sindrom prekomjernog rasta kostiju, posebice nosa, čeljusti, prstiju i ušiju Gigantizam
------------------	--



	Impotencija Poremećen menstrualni ciklus
Koštano-mišićini sustav	Bolovi u zglobovima, artralgijska Sindrom karpalnog kanala Bolovi u mišićima Osteoporoza
Kardiovaskularni sustav	Povećanje stijenke lijevog atrija koje može rezultirati zatajenjem srca Hipertenzija
Živčani sustav	Parestezija Vrtoglavica, umor Oštećenje vida
Probavni sustav i metabolizam	Inzulinska rezistencija i rizik od razvoja dijabetesa Poremećaj metabolizma lipida (loš lipidni profil) Akutno zatajenje bubrega

### *Ostali peptidni hormoni i čimbenici koji djeluju na njihovo otpuštanje*

Korionski gonadotropin (CG) i luteinizirajući hormon (LH) u organizmu imaju nekoliko uloga u reproduktivnom sustavu žena i muškaraca, no ključna funkcija u kontekstu dopinga je induciranje proizvodnje testosterona u muškaraca. Stoga njihovi rekombinantni oblici imaju potencijal zloupotrebe u doping u sličan AAS-ima. Primjena jedne injekcije CG (6000 i.j.) povisuje razinu testosterona za samo 50 % manje od primjene testosteron enantata u dozi od 600 mg kroz 10 tjedana. Međutim, ne postoje podaci i istraživanja utjecaja CG i LH na sportsku izvedbu. Prednost njihove primjene je manji rizik detekcije od egzogenog testosterona budući da omjer testosterona i epitestosterona ostaje u fiziološkim rasponima. Ova sredstva ne povećavaju razine testosterona u žena pa se stoga doping kontrola provodi samo kod muškaraca (Bird i sur., 2016; Heuberger i Cohen, 2019).

Kortikotropin ili adrenokortikotropni hormon (ACTH), kao i čimbenici koji dovode do njegovog oslobađanja u organizmu povećavaju razinu kortizola. Kortizol povećava oslobađanje masnih kiselina te time štedi glikogen za koji se pretpostavlja da djeluje pozitivno na izdržljivost. Međutim, u studiji na 16 profesionalnih biciklista nije došlo do poboljšane izvedbe niti je doza od 1 mg ACTH utjecala na trajanje oporavka, ali se smanjio osjećaj umora. Uloga i učinak endogenih i egzogenih kortikosteroida opisan je u poglavlju 4.2.4. Za ovu skupinu doping supstanci ne postoje dokazi poboljšanja fizičkih izvedbi (Heuberger i Cohen, 2019).

#### 4.1.3.3 Čimbenici rasta i modulatori čimbenika rasta

WADA je u ovu skupinu svrstala niz čimbenika koji utječu na sintezu proteina, mišića, vaskularizaciju, potrošnju energije, oporavak i cijeljenje tetiva, ligamenata i raznih vlakana. Za većinu ovih čimbenika nije ispitana djelotvornost i učinak na zdravim dobrovoljcima i sportašima te je stoga u ovom diplomskom radu detaljnije opisan najkorišteniji čimbenik rasta u sportu, inzulinu sličan čimbenik rasta-1 (IGF-1) ([www.wada-ama.org](http://www.wada-ama.org)).

##### *Inzulinu sličan čimbenik rasta-1 (IGF-1)*

U organizmu se endogeno sintetiziraju inzulinu slični čimbenici rasta 1 i 2, tj somatomedini. Za razliku od IGF-2, proizvodnja IGF-1 je pretežno ovisna o GH. Već je ranije spomenuto kako većinu svojih ergogenih učinaka GH ostvaruje preko IGF-1 te da postoji regulacija njegovog lučenja putem negativne povratne sprege. Prema tome, i IGF-1, kao i GH, sudjeluje u brojnim fiziološkim procesima poput sinteze proteina, transporta glukoze i aminokiselina, mobilizacije masti i sl. GH potiče lučenje IGF-1 i veznih proteina za IGF iz različitih tkiva, a posebice iz jetre u krvotok. Vezivni proteini su odgovorni za inhibiciju, intenziviranje i produljenje učinka (Florini i sur., 1996).

Sinteza rekombinantnih oblika IGF-1 je zbog složene molekulske strukture bila poprilično težak izazov. No velike istraživačke firme uspjele su doći na razinu zadatka te su danas, zahvaljujući njima, na tržištu dostupna dva preprata IGF-a I: samostalni rekombinantni IGF-1 te IGF-1 s veznim proteinom IGFBP-3. Kombinacija faktora rasta i veznih proteina u ekvivalentnim udjelima osigurala je sigurniju primjenu i dulji poluvijek u plazmi. Oba lijeka su odobrena za liječenje stanja teške primarne insuficijencije inzulinu sličnog faktora rasta 1 te osoba s delecijom gena za GH. Zbog svog učinka na regulaciju razine glukoze u krvi (povećava unos glukoze u stanice i smanjuje njenu proizvodnju) postojao je interes primjene IGF-1 u terapiji dijabetesa tipa 1, međutim zbog opasnosti od razvoja retinopatije daljnje studije su prekinute (Erotokritou-Mulligan i Holt, 2010).

Bez obzira na ograničenu dostupnost i sintezu ovih rekombinantnih oblika IGF-1, u posljednjih nekoliko godina sve je više sportaša i bodybuildera koji posežu za ovom vrstom dopinga. Pretraživanjem na internetu može se pronaći preko 100 000 objava koje opisuju učinak IGF-1 u kontekstu njegove primjene u sportu. Ono što ove molekule čini tako privlačnim su učinci na

metabolizam proteina, odnosno jačanje i rast mišića, zatim povećanje izdržljivosti, gustoće kostiju i bolja dostupnost glukoze (Erotokritou-Mulligan i Holt, 2010). Još jedna prednost IGF-1 je teško otkrivanje njegove nezakonite primjene. Činjenica da se IGF-1 prirodno nalazi u organizmu predstavlja problem antidopinškim laboratorijima (Guha i sur., 2009). Što se tiče njegovog učinka na sportski performans teško je dati jasan odgovor budući da većina studija nije prikladno dizajnirana i rađena u odgovarajućim uvjetima te ih stoga treba uzeti s oprezom. U jednoj studiji je ispitan učinak kompleksa rhIGF-I/rhIGFBP-3 na aerobnu izvedbu i tjelesni sastav, pri čemu je dokazano povećanje VO<sub>2</sub> max, ali bez promjena u tjelesnom sastavu (Heuberger i Cohen, 2019). Isto tako, iako je opisan pozitivan učinak na masno tkivo povećanjem lipolize i oksidacije lipida, ne postoji konkretan dokaz povećanja izdržljivosti, premda bi opisani učinak mogao biti vrlo povoljan zbog očuvanja depoa glikoproteina i proteina te potrošnje lipida kao izvora energije. Često oglašavanje ove molekule kao „čarobnog“ suplementa zasigurno potiče sve veću upotrebu među needuciranim sportašima (Erotokritou-Mulligan i Holt, 2010).

Povoljni učinci molekula, nažalost, uvijek dolaze se u paketu s određenim rizikom za zdravlje. Budući da su indikacije za koje se ovaj hormon primjenjuje rijetke, dostupnost podataka o nuspojavama je ograničena. No u većini slučajeva zloupotreba IGF-1, osim do željenih rezultata, dovodi pojedince u stanje hipoglikemije. Neke dodatne nuspojave prijavljene nakon primjene su: glavobolja, mialgija, bol u čeljusti, artralgijska i zadržavanje tekućine. Kombinacija IGF-1/IGFBP-3 je pokazala manje akutne nuspojave, ali se javlja eritem na mjestu primjene i hipertrofija lipida (Guha i sur., 2009; Erotokritou-Mulligan i Holt, 2010). Također postoji rizik od razvoja raka zbog induciranja proliferacije stanica i inhibiranja apoptoze. Opisana je pozitivna korelacija između koncentracije IGF-1 u krvi i pojave karcinoma prostate, a spominju se i kolorektalni karcinomi (Birzniece, 2015).

#### **4.1.4 Beta-2 agonisti**

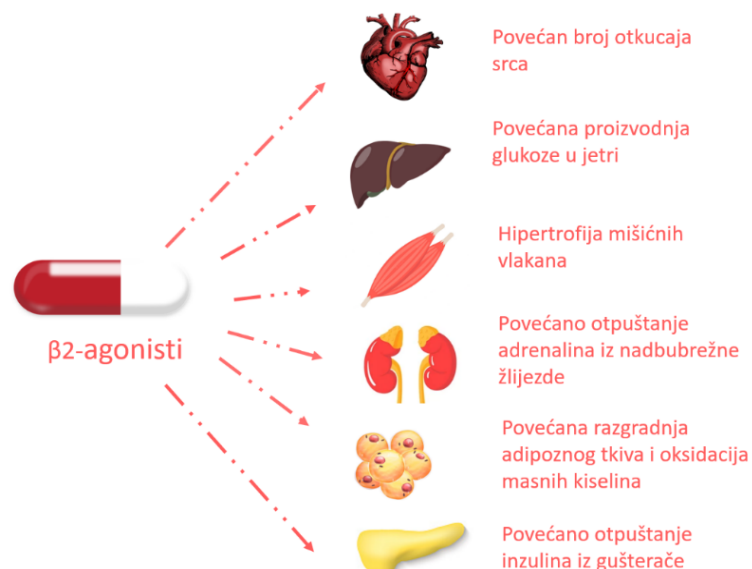
β<sub>2</sub>-agonisti su simpatomimetici koji se u organizmu vežu na β<sub>2</sub> adrenergične receptore na stanicama u plućima, mozgu i krvnim žilama (Collomp i sur., 2010). Endogeni supstrati tih receptora su kateholamini adrenalin i noradrenalin kojise izlučuju iz srži nadbubrežne žlijezde kao odgovor na stres (Bird i sur., 2016). β<sub>2</sub>-agonisti selektivnim vezanjem na β<sub>2</sub> adrenergične receptore imitiraju učinke prirodnih kateholamina i dovode do opuštanja glatke muskulature. Vezanjem na membranske receptore dolazi do konformacijske promjene β<sub>2</sub> adrenergičnih

receptora i aktivacije niza biokemijskih signala unutar stanice. Kaskadne reakcije posredovane su G-proteinom te glasničkom molekulom cikličkim 3,5-adenozin monofosfatom (cAMP). Najprije se aktivira G protein, a zatim njegova  $\alpha$ -podjedinica s vezanim GTP-om aktivira enzim adenilat ciklazu (AC) koja potom katalizira stvaranje cAMP iz adenozin trifosfata (ATP). Vezanje cAMP za regulacijsku podjedinicu protein kinaze A (PKA) inducira aktivnost enzima koji fosforilira niz unutarstaničnih proteina. Fosforilacijom dolazi do aktivacije enzima glikogen fosforilaze, triacil glicerol lipaze i fosfataze kratkog lanca miozina te inhibicije glikogen sintaze i kinaze kratkog lanca miozina što u konačnici dovodi do pojačane lipolize i relaksacije glatkih mišića. Dilatacija mišića nastaje zbog sniženih koncentracija  $Ca^{2+}$  unutar stanice, a ono je pak posljedica smanjenog otpuštanja  $Ca^{2+}$  iz endoplazmatskog retikuluma i smanjenog ulaza kroz membranske ionske kanale (Proskocil i Fryer, 2005; Pleadin i sur., 2012).

Ova skupina lijekova se zbog svog dilatacijskog učinka na mišiće dišnog sustava te maternice koristi za liječenje bolesti dišnih puteva poput astme i kronične opstruktivne plućne bolesti (KOPB-a), a u nekim zemljama Europske unije odobreni su i za sprječavanje prijevremenog poroda budući da djeluju kao uterolitici (Pleadin i sur., 2012; Navodaya i sur., 2013).  $\beta$ 2-agonisti primjenjuju se oralno ili inhaliranjem te se razlikuju kratkodjelujući (engl. *shortacting beta agonists* – SABA) i dugodjelujući  $\beta$ 2-agonisti (engl. *long-acting beta agonists* – LABA) (Collomp i sur., 2010).

U kontekstu sportskih izvedbi  $\beta$ 2-agonisti ostvaruju anaboličke i protuupalne učinke, povećavaju minutni volumen srca i aerobnu izvedivost (Birzniece, 2015). Njihova upotreba je zanimljiva zbog vrlo opsežnog djelovanja na različita tkiva i organe. Naime,  $\beta$ 2-agonisti induciraju lipolizu i oksidaciju masnih kiselina, potiču otpuštanje inzulina, proizvodnju i oslobađanje glukoze iz jetre te adrenalina iz nadbubrežne žlijezde, povećavaju broj otkucaja srca te dovode do hipertrofije mišića (Slika 6). Ranije je opisan anabolički učinak najkorištenijeg  $\beta$ 2-agonista klenbuterola (vidi poglavlje 4.1.2 Druge anaboličke tvari), no ispitivanjem mišićne mase pokazalo se da i salbutamol i terbutalin također pokazuju anabolička, ali i lipolitička svojstva nakon oralne primjene (Hostrup i sur., 2020). Premda postoje dokazi i istraživanja anaboličkih i lipolitičkih učinka  $\beta$ 2-agonista, oni nisu u potpunosti priznati. Proveden je veliki broj studija koje su nastojale dokazati i ispitati učinak  $\beta$ 2 agonista na sportsku izvedbu. Kod određenih lijekova je dokazana djelotvornost, ovisno o načinu primjene, lipofilnosti, poluživotu u plazmi i sl. (Birzniece, 2015). Međutim postoje najnoviji dokazi da i inhalacijskom primjenom dolazi do poboljšane izvedbe sprinta kod zdravih osoba, iako ne

dolazi do promjena u maksimalnoj potrošnji kisika (Hostrup i sur., 2021; Lourenço i sur., 2021). Ovi raznovrsni učinci  $\beta$ 2-agonista dobro su poznati u svijetu elitnog sporta. Osim u elitnom sportu, fenomen nedopuštene primjene  $\beta$ 2-agonista preplavio je rekreativce i bodybuildere, a sve to zahvaljujući i brojnim internetskim stranicama, forumima s neprovjerenim sadržajem i online trgovinama (Hostrup i sur., 2020). Da  $\beta$ 2-agonisti nisu beznačajni i bezopasni, prepoznala je i WADA 2010. godine kada je zabranila upotrebu svih  $\beta$ 2-agonista, osim salbutamola, formoterola, salmeterola i vilanterola koji su dopušteni unutar definiranih granica (redom 1600  $\mu$ g/24h, 54  $\mu$ g/24, 200  $\mu$ g/24 i 25  $\mu$ g/24 za salbutamol, formoterol, salmeterol i vilanterol) (www.wada-ama.org). Od osnutka akreditiranih WADA-nih laboratorija zabilježeno je stalno kršenje pravila od čega čak 3 – 4 % svih pozitivnih kontrolnih testova godišnje otpada na  $\beta$ 2-agoniste (Hostrup i sur., 2020).



**Slika 6.** Prikaz djelovanja  $\beta$ 2-agonistia na različita tkiva (prilagođeno prema Hostrup i sur.,2020).

Ova doping sredstva su česta alternativa za AAS zbog manje izraženih nuspojava, ali kao i svaka druga supstanca koja se koristi u nekontroliranim uvjetima i bez nadzora,  $\beta$ 2-agonisti izazivaju brojne štetne posljedice na organizam. Zloupotreba  $\beta$ 2-agonistaog prisutsva  $\beta$ 2-adrenergičkih receptora u srcu uzrokuje aritmije, tahikardiju, palpitacije, ishemiju miokarda, pa čak i srčano zatajenje. Ove kardiovaskularne nuspojave mogu se izbjeći primjenom selektivnih agonista poput formoterola (Birzniece, 2015). Najčešće nuspojave  $\beta$ 2-agonista uključuju: tremor, hiperglikemiju i hipoglikemiju, znojenje, glavobolju, mučninu i grčeve (Hostrup i sur., 2020).

## **4.1.5 Hormoni i modulatori metabolizma**

### **4.1.5.2 Inhibitori aromataze i antiestrogene tvari (selektivni modulatori estrogenskih receptora)**

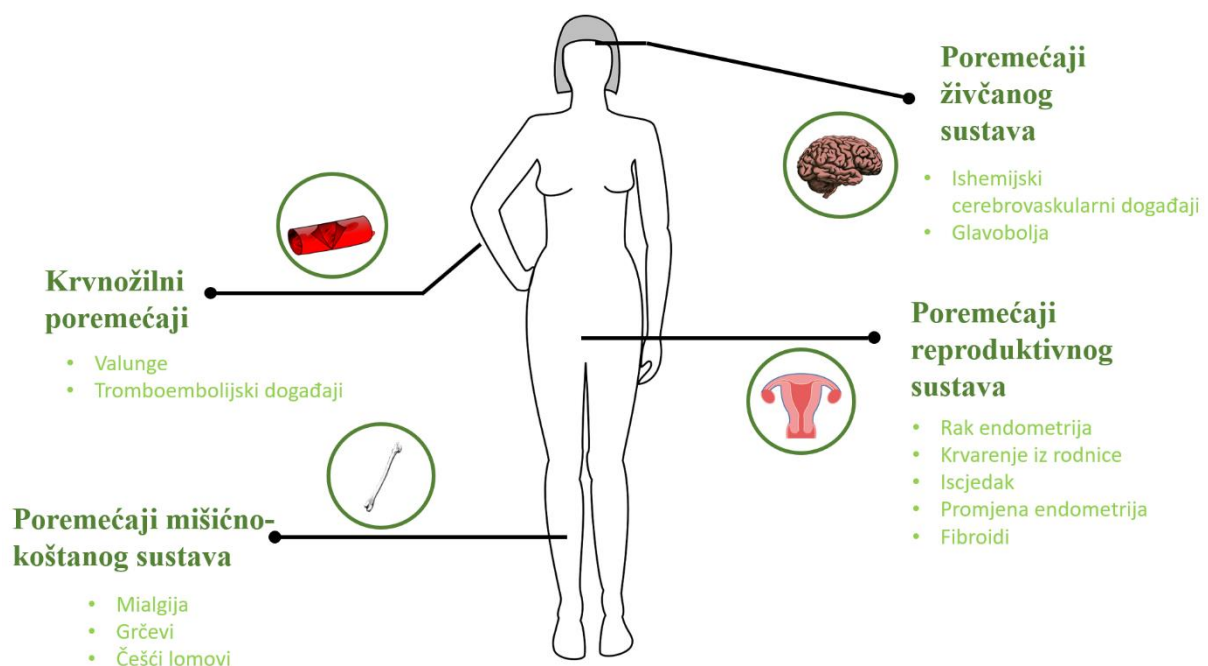
U ovu kategoriju su uključeni inhibitori aromataze i selektivni modulatori estrogenskih receptora (SERM), odnosno skupine molekula koje blokiraju endogenu funkciju estrogena ([www.wada-ama.org](http://www.wada-ama.org)). Estrogeni su spolni hormoni odgovorni za primarne i sekundarne ženske spolne karakteristike, ali reguliraju i brojne druge fiziološke funkcije. Analogno muškom spolnom hormonu, testosteronu, lučenje estrogena regulirano je hormonima hipofize LH i FSH. U najvećoj mjeri ih izlučuju jajnici, u malim količinama kora nadbubrežne žlijezde, a ulogu za vrijeme trudnoće preuzima i posteljica (Guyton i Hall., 2017). Kod muškaraca se estrogeni ne luče endogeno već se enzimatskim djelovanjem aromataze iz testosterona, u nekoliko reakcijskih koraka, stvara najznačajniji estrogen, estradiol. Aromataza ili mikrosomalni CYP19 se u velikim količinama nalazi u jajniku, posteljici, testisu, dojci, maternici i prostati, ali i u mozgu, kostima te masnom tkivu (Handelsman, 2008). Inhibitori aromataze su lijekovi steroidne i nesteroidne strukture koji inhibiraju stvaranje estrogena iz androgenih prekursora vezanjem na katalitičko ili alosteričko mjesto na enzimu (Haynes i sur., 2003). S druge strane, SERM su nesteroidne molekule koje se vežu na estrogenske receptore i ispoljavaju tkivno selektivne učinke, ovisno o stanici, količini koaktivatorskih/korepresorskih proteina u jezgri, te konformaciji receptora. Primjerice, SERM-ovi djeluju kao parcijalni agonisti estrogenskih receptora u kostima i kardiovaskularnom sustavu, dok u tkivu dojke, masnom tkivu i hipotalamusu ostvaruju antagonističko djelovanje, a učinci na ostala tkiva se razlikuju ovisno o lijeku (Novak, 2014).

Antiestrogeno djelovanje ovih molekula omogućilo je liječenje različitih bolesti. Najčešće indikacije za primjenu antiestrogenskih lijekova su rak dojke i drugi o hormonima ovisni karcinomi. Također se primjenjuju u pacijentica s osteoporozom, poremećajima ovulacije te kod ženske neplodnosti. Najpopularniji SERM-ovi su tamoksifen, klomifen te novi selektivniji modulator receptora raloksifen. Raloksifen djeluje antiestrogeno na tkivo maternice te smanjuje rizik od razvoja karcinoma maternice čiji se nastanak povezuje s primjenom tamoksifena i klomifena. U skupini inhibitora aromataze ističu se ireverzibilni steroidni inhibitor eksemestan

te anastrozol koji učinke ostvaruje kompetitivnim vezanjem za protoporfirinski dio enzima (www.halmed.hr).

Zloupotreba ovih lijekova u sportu proizlazi iz potencijala da povišuju razine testosterona te iz sposobnosti da reduciraju štetne učinke AAS-a. Estradiol ima važnu ulogu u regulaciji lučenja testosterona djelovanjem na os hipotalamus-hipofiza-žlijezda. Primjenom antiestrogena dolazi do značajnog lučenja LH čime se potiče biosinteza testosterona. To povećanje cirkulirajućeg testosterona dovodi do anaboličkih učinaka i rasta mišića. Ovaj mehanizam djelovanja učinkovit je samo kod muškaraca, stoga antiestrogeni nisu zabranjeni kod sportašica. Međutim anabolički učinci ovih molekula nisu zadovoljavajući ni za sportaše. Najčešći razlog njihove zloupotrebe je reduciranje neželjenih učinaka androgenih steroida. Kako bi se eliminirali virilizirajući učinci, inhibitori aromataze se koriste u ciklusima prije ili nakon primjene visokih suprafizioloških doza AAS. Putem internetskih stranica dostupne su informacije o doziranju i savjetovanju primjene ovih lijekova u svrhu suzbijanja androgenih nuspojava (Vari i sur., 2016)

Nepريمjerenost korištenje ovih lijekova može rezultirati negativnim posljedicama na zdravlje sportaša. Najčešće se javljaju aritmija, bolovi u zglobovima, osteoporoza i vrtoglavica (Bird i sur., 2016). Također, korištenje antiestrogena u ciklusima bez liječničke preporuke potencijalno dovodi do gubitka libida, smanjenja razine HDL kolesterola te demineralizacije kostiju. Najčešće nuspojave tamoksifena i anastrozola prikazane su na Slici 7 (Vari i sur., 2016).



**Slika 7.** Najčešće nuspojave SERM-a tamoksifena i inhibitora aromataze anastrozola (prilagođeno prema Vari i sur., 2016)

#### 4.1.5.2 Tvari koje sprječavaju aktivaciju aktivinskog receptora IIB

Na Popisu zabranjenih sredstava 2022, doping sredstva ove skupine podijeljena su u 4 podskupine: kompeticijske molekule aktivinskog receptora IIB, aktivin A-neutralizirajuća protutijela, inhibitori miostatina i tvari koje smanjuju ili sprječavaju ekspresiju miostatina te protutijela na anti-aktivin receptor IIB. O većini ovih sredstava u kontekstu dopinga istraženo je vrlo malo, a izuzetak predstavljaju tvari s djelovanjem na miostatin ([www.wada-ama.org](http://www.wada-ama.org)).

##### *Doping sredstva koja modificiraju funkciju miostatina*

Miostatin ili faktor diferencijacije rasta 8 je protein odgovoran za normalan rast i razvoj mišića (Bird i sur., 2016). Autokrinim, parakrinim i endokrinim inhibiranjem diferencijacije i proliferacije mezenhimalnih matičnih stanica ograničava rast mišića (Sharma i sur., 2015). Također, dokazano je da u in vitro uvjetima miostatin inhibira proliferaciju i inducira apoptozu miocita (Chelh i sur., 2009). Drugi mehanizam njegovog djelovanja uključuje usmjeravanje satelitskih matičnih stanice u mirovanje, a one su kao izvor novih mionukleusa nužne kako bi se zadovoljile povećane potrebe tkiva (Fedoruk i Rupert, 2008). Miostatin se stoga smatra negativnim regulatorom mišićne mase. Da je miostatin doista važan u funkciji mišića dokazuje inhibiranje njegove funkcije. U odsustvu gena za miostatin (*MSTN*) kod nekoliko vrsta sisavaca uključujući glodavce, domaće životinje i ljude, opisana je mišićna hipertrofija (Sharma i sur., 2015). Nadalje, transgenični *knockout* miševi poznati su pod nazivom "Schwarzenegger miševi" zbog izuzetno izražene mišićne strukture tijela. Kod ovih miševa je, osim hipertrofije mišića, zapaženo i smanjenje ukupne tjelesne masnoće za 40 % (Fedoruk i Rupert, 2008). Miostatin je član TGF- $\beta$  superporodice koja sudjeluje u diferencijaciji, regulaciji, popravku te embrionalnom razvoju. Većinu svojih učinaka miostatin postiže vezanjem na aktivinski receptor IIB zbog čega je svrstan u ovu skupinu. *MSTN* gen nalazi se na kromosomu 2 i kodira sintezu prekursora miostatina. Takav prekursor tijekom unutarstaničnih proteolitičkih obrada prelazi u proteinski dimer sastavljen od dvaju peptida spojena disulfidnim vezama. Proteinski dimer se zatim veže na već spomenute aktivinske receptore IIB i pokreće niz kaskadnih reakcija koje su posredovane signalnim molekulama Smad2/Smad3. U konačnici se aktivira



transkripcijski faktor koji ulazi u jezgru i inducira ekspresiju gena za ciklin ovisnu kinazu te inhibira ekspresiju miogenih regulatornih čimbenika, a sve to rezultira rastom mioblasta (Fedoruk i Rupert, 2008; Sharma i sur., 2015).

Miostatin je otkriven prošlo desetljeće te se primarno koristio u stočarskoj industriji kako bi se povećala proizvodnja mesa. Od 1999. godine interest za njegovu primjenu naglo se intenzivira i postaje predmet kliničkog istraživanja (Zhang i sur., 2008; Bird i sur., 2016). Istražuje se njegov potencijal u liječenju stanja povezanih s gubitkom mišića poput sarkopenije, kaheksije i mišićne distrofije. Novija istraživanja otkrivaju njegovu ulogu u metabolizmu glukoze i masti te se povezuje s inzulinskom rezistencijom i pretilosti, stoga je nova potencijalna indikacija njegove primjene dijabetes tipa 2 (Sharma i sur., 2015).

Motiv zloupotrebe inhibitora miostatina leži u znatno većem povećanju mišićne mase u odnosu na klasičan trening (Bird i sur., 2016; Heuberger i Cohen, 2019.). No upitno je hoće li veća razina mišića dovesti i do boljeg performansa i veće snage (Bird i sur., 2016). Neka istraživanja zapravo sugeriraju posve suprotan ishod. Studijama je pokazano da ne dolazi do proporcionalnog rasta mišićne mase i mišićne snage, a kao razlog tome navodi se smanjeni aerobni kapacitet mišića uz narušenu respiratornu i srčanu funkciju (Goldspink i sur., 2010). No, s obzirom da trenutno nema registriranih lijekova, ne postoje ni relevantni dokazi o učincima ovih spojeva na izvedbu u sportu (Heuberger i Cohen, 2019). Bez obzira na nedostupnost valjanih informacija, na internetskim stranicama širokoj populaciji su dostupni komercijalni preparati inhibitora miostatina. Pripravci se prodaju u obliku praha, a apliciraju se intramuskularno. Na tržištu se pojavljuje i biljni suplement na bazi morske trave *Cystoseria canariensis*. *Cystosera canariesin* navodno neutralizira inhibitorni učinak miostatina zahvaljujući sulfatiranim polisaharidima. Nažalost, iako nema dovoljno podataka o sigurnosti ovih spojeva, njihov evidentan učinak na rast mišića dovoljan je mamac elitnim sportašima (Fedoruk i Rupert, 2008).

#### **4.1.5.3 Modulatori metabolizma**

##### *Inzulin*

Inzulin je hormon čija je glavna uloga u organizmu regulacija koncentracije glukoze u krvi.  $\beta$  stanice Langerhansovih otočića u bazalnom stanju luče 50 % ukupnog inzulina, a ostalo potaknute visokim koncentracijama glukoze u krvi. Prema tome se može zaključiti da je glavni stimulans njegovog oslobađanja glukoza, premda i drugi nutrijenti te hormonski čimbenici mogu utjecati na lučenje. Inzulin uspješno održava koncentracije glukoze unutar fizioloških granica zahvaljujući različitim mehanizmima. Vezanjem za katalitičke membranske inzulinske receptore u tkivima osjetljivim na inzulin (jetra, masno tkivo i mišić) induciraju se različiti fiziološki procesi. U jetri se djelovanjem inzulina inhibira glukoneogeneza te inducira skladištenje glikogena. Također, potaknut je unos glukoze u mišiće čime se omogućuje korištenje ugljikohidrata kao dostupnog izvora energije za kontrakciju, pri čemu se istovremeno štede masne kiseline i aminokiseline. Osim toga, inzulin potiče sintezu proteina te ujedno inhibira njihovu razgradnju. Inzulin omogućuje lipogenezu i skladištenje triglicerida. Prema navedenom, jasno je da je inzulin ključan za usmjeravanje metaboličkih nutrijenata te za regulaciju opskrbe stanice energijom (Erotokritou-Mulligan i Holt, 2010).

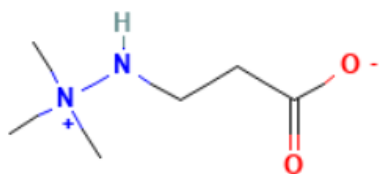
Otkriće inzulina 1921. godine spada među najveća dostignuća medicine u 20. stoljeću. Za razliku od inzulina životinjskog porijekla koji su se koristili od 70.-tih godina prošlog stoljeća, danas se u medicini primjenjuju analozi inzulina dobiveni genetičkim inženjerstvom. S obzirom na apsorpciju i vrijeme djelovanja razlikuju se ultrakratkodjelujući, kratkodjelujući, srednjedugodjelujući, dugodjelujući te bifazični inzulini. Sve skupine imaju zajedničku indikaciju, a to je šećerna bolest tipa 1, premda se neki oblici koriste i za regulaciju hiperglikemije kod šećerne bolesti tipa 2 (Rzeczyk, 2022).

Inzulin se zbog svog anaboličkog svojstva te sposobnosti da ubrza oporavak našao na listi WADA-nih zabranjenih sredstava. Doprinos opravku proizlazi iz činjenice da inzulin povećava brzinu unosa glukoze u mišiće (Bird., 2016). Osim toga, stimulirajući sintezu glikogena i proteina, povećava se zaliha energije i sportašu osigurava otpornost i izdržljivost (Kimball i sur., 1994). Anabolički učinak ostvaruje inhibicijom razgradnje i indukcijom sinteze proteina. Također, privlačna je činjenica da se njegovom primjenom zalihe ATP-a i glikogena obnavljaju znatno većom brzinom nego klasičnim odmorom ili putem hrane. Godine 1996. počelo se govoriti o primjeni inzulina u kontekstu dopinga, i to u časopisima o bodybuildingu (Erotokritou-Mulligan i Holt, 2010). Danas se čini da je manje zastupljen od ostalih anaboličkih sredstava, ali i dalje predstavlja prijetnju koja se ne smije zanemariti (Bird i sur., 2016).

Zloupotreba inzulina u nemedicinske svrhe najčešće rezultira hipoglikemijom, a u težim slučajevima može doći i do gubitka svijesti, kome pa čak i smrti (Bird i sur., 2016). Hipoglikemija se manifestira znojenjem, tahikardijom, ubrzanim disanjem, bljedoćom te tremorom i snažnim osjećajem gladi. Rizik od komplikacija ovisi o uzetoj dozi, prehrani te vrsti inzulinskog analoga. Također jedna od nuspojava je hipokalijemija koja može dovesti do aritmija. Zbog načina inzulinske primjene javlja i lipodistrofija na mjestu s.c. primjene (Piljac i Metelko, 2009).

### *Meldonij*

Meldonij je kategoriziran kao djelomični inhibitor oksidacije masnih kiselina (Slika 8). Kompetitivnom inhibicijom smanjuje aktivnost enzima  $\gamma$ -butirobetain hidroksilaze i onemogućuje sintezu karnitina. Karnitin je ključan za transport masnih kiselina iz citosola u mitohondrije gdje se odvija oksidacija masnih kiselina. Stoga meldonij onemogućuje korištenja masti kao izvora energije. Također, pretpostavlja se da smanjena količina karnitina u tijelu dovodi do vazodilatacije i oslobađanja NO te do usmjeravanja metaboličkih procesa prema oksidaciji glukoze za koju je potrebno manje kisika u odnosu na oksidaciju masnih kiselina. Samim time su relativne potrebe organizma za kisikom manje što, prema nekim autorima, može pridonijeti fizičkim izvdebama. Međutim, većina istraživanja je rađena in vitro ili na životinjama, stoga se ne mogu donijeti pouzdani zaključci o njegovoj primjeni kod ljudi (Greenblatt i Greenblatt, 2016).



**Slika 8.** *Kemijska struktura meldonija (izvor: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>)*

U nekim zemljama istočne Europe meldonij je dostupan bez recepta, a registriran je za liječenje angine pektoris i infarkta miokarda. Zanimljivo je da postoje radovi u kojima autori, temeljem rezultata na različitim pretkliničkim modelima preporučuju korištenje meldonija u liječenju Alzheimerove demencije i shizofrenije zbog antiinflamatornog djelovanja na neurone (Greenblatt i Greenblatt, 2016; Schobersberger i sur., 2017).

Meldonij se na WADA listi nalazi od 2016. godine. Nakon provedenog praćenja WADA je izvijestila da je oko 170 sportaša bilo pozitivno na testu pri čemu je većina bila ruske nacionalnosti, uključujući tenisačicu Mariju Sharapovu. Meldonij je do tada bio slabo zastupljen u SAD-u jer se primjenjuje u zemljama istočne Europe, a porijeklo mu se povezuje s Latvijskim institutom za organsku sintezu u Rigi. Temeljem nedostatka iskustva s meldonijem, sportaši i njihovi treneri tražili su pomilovanje od kazni inzistirajući na tome da nisu bili upoznati s potencijalnim učincima meldonija koji bi ga svrstali u doping sredstva. Međutim, iako je jasno vidljivo da meldonij polako, ali sigurno ulazi na vrata sporta, trenutno nema relevantnih studija o njegovom učinku na tjelesnu izvedbu i izdržljivost te će još neko vrijeme ostati predmet rasprave mnogih autora (Greenblatt i Greenblatt, 2016; Schobersberger i sur., 2017).

### *Trimetazidin*

Trimetazidin je analog piperazina, registriran za liječenje angine pectoris. Mehanizam djelovanja trimetazidina u konačnici ima ishod sličan meldoniju. Svojim djelovanjem trimetazidin pomiče metabolizam s oksidacije masnih kiselina na oksidaciju glukoze i omogućuje veću proizvodnju energije uz manji utrošak kisika. Stoga je njegova primjena i učinci u sportu analogna meldoniju. Najčešće prijavljene nuspojave uključuju slabost, iscrpljenost te simptome gastrointestinalnog trakta. Međutim, zabilježeni su i simptomi nalik Parkinsonovoj bolesti poput drhtanja i mišićne napetosti te poremećaj u hodu (Jarek i sur., 2014).

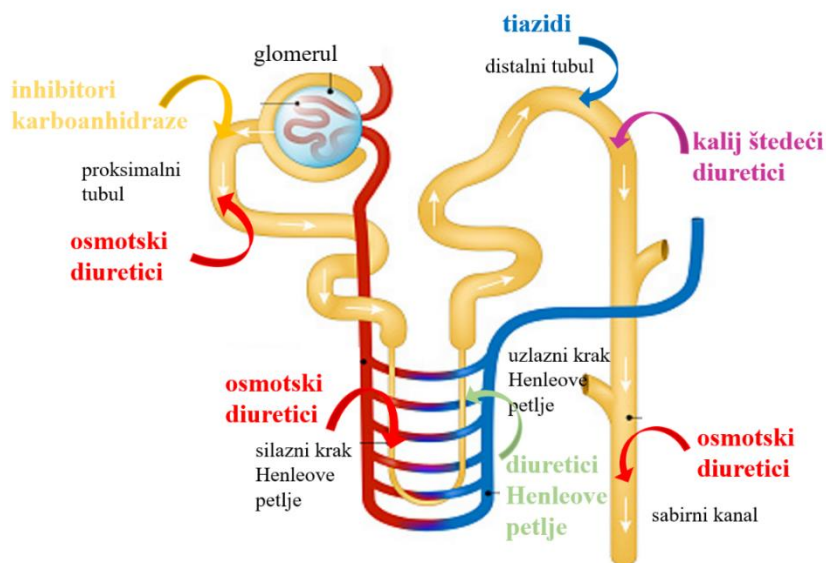
## **4.1.6 Diuretici i maskirna sredstva**

Maskirna sredstva nemaju ulogu povećati fizičku snagu, izdržljivost, aerobni kapacitet ili bilo koji parametar koji bi utjecao na performans. Njihova namjena je, kako i samo ime kaže, maskirati prisutstvo drugih doping supstanci kako bi sportaši ostali „čisti“ na doping kontrolama. Najčešće se u tu svrhu koriste diuretici, no ne smije se podcijeniti učinak plazma ekspandera, probenecida, epitestosterona i inhibitora 5 $\alpha$ - reduktaze. Mehanizmi su raznoliki, a cilj je smanjiti koncentraciju spoja i metabolita u uzorku ili interferirati s analitičkim parametrima koji se rabe za detekciju dopinga. Na primjer, probenecid je lijek u terapiji

kroničnog gihta koji djelovanjem na bubrežne tubule povećava izlučivanje mokraćne kiseline te tako smanjuje izlučivanje kiselih lijekova kao što su testosteron, epitestosteron i AAS. Stoga je cilj probenecida sniziti koncentracije ovih doping sredstava ispod granice detekcije. S druge strane, plazma ekspanderi se koriste za razrjeđivanje krvi, odnosno za snižavanje vrijednosti hematokrita i hemoglobina koji su znatno viši prilikom zloupotrebe EPO i transfuzije krvi (Bird i sur., 2016).

### *Diuretici*

Diuretici su lijekovi koja potiču izlučivanje urina i elektrolita, prvenstveno natrija. Glavna uloga diuretika je regulacija sastava i volumena tjelesnih tekućina te izbacivanje viška tekućine iz organizma (Cadwallader i sur., 20210). Diuretici su podijeljeni u 5 skupina s obzirom na mjesto i mehanizam djelovanja: inhibitori karboanhidraze, diuretici Henleove petlje, tiazidi, osmotski diuretici i diuretici koji štede kalij (Slika 10). Inhibitori karboanhidraze (acetazolamid, brinzolamid, dorzolamid) blokiraju citosolnu i membransku karboanhidrazu u proksimalnom dijelu tubula pri čemu ometaju izmjenu natrijevih i vodikovih iona. Diuretici Henleove petlje (furosemid, torasemid i bumetanid) djeluju u uzlaznom kraku Henleove petlje i inhibiraju natrij/kalij/klor suprijenosnik te značajno povećavaju izlučivanje elektrolita kalija, natrija, magnezija, klora i kalcija. Tiazidni diuretici (hidroklorotiazid, indapamid, klortalidom) se još nazivaju i diuretici distalnog tubula jer u zavijenom dijelu distalnog kanalića inhibiraju natrij/klor suprijenosnik. Osmotski diuretici (manitol, izosorbid) u proksimalnom kanaliću i Henleovoj petlji smanjuju reapsorpciju vode. Diuretici koji štede kalij (spironolakton i eplerenon) vezanjem na mineralokortikoidne receptore blokiraju učinak aldosterona, dok amilorid i trimateren blokirajući epitelne natrijeve kanale u sabirnoj cijevi, potiču izlučivanje natrija u zamjenu za kalij (Senthilkumaran i sur., 2013).



**Slika 9.** Skupine diuretika i mjesta djelovanja (prilagođeno prema Senthilkumaran i sur., 2013).

Diuretici imaju veliku primjenu u medicini u liječenju različitih stanja, ovisno o skupini i lijeku. Najčešće se koriste u terapiji hipertenzije, bolesti srca, ciroze jetre, zatajenja bubrega i pluća te edema različitog uzroka (Cadwallader i sur., 20210). Acetazolamid se koristi i u liječenju glaukoma, epilepsije i gihta (Senthilkumaran i sur., 2013).

Diuretici su bili zabranjeni u sportu i prije nego je osnovana WADA. Već duže od 30 godina nalaze se među najkorištenijim doping sredstvima. U WADA-inom izvješću iz 2008. godine diuretici su činili gotovo 8% pozitivnih nalaza, a najzastupljeniji je bio hidroklorotiazid sa 137 zabilježenih slučajeva. Trend zloupotrebe diuretika je s vremenom sve više rastao, no ne može se sa sigurnošću reći je li to posljedica sve veće primjene ili razvijanja osjetljivijih metoda detekcije (Cadwallader i sur., 20210). Nekoliko je razloga zbog kojih su ovi lijekovi popularni među sportašima. Prvenstveno poticanjem diureze smanjuju koncentraciju doping sredstava, kao i njihovih metabolita u uzorku urina. Diuretici koji se koristi u ove svrhe obično imaju kratak poluživot te je detekcija moguća unutar 24 – 48 h nakon primjene. Osim toga, neki diuretici utječu na pH mokraće i inhibiraju lučenje kiselih ili bazičnih lijekova. Time diuretici stvaraju velike probleme konvencionalnim analitičkim laboratorijima. Drugi razlog njihove primjene je brzo gubljenje tjelesne težine. Ovaj učinak iznimno je zanimljiv u sportovima poput boksa, juda, dizanju utega i hrvanja gdje je potrebno ispuniti težinska ograničenja. Bodybuilderi često primjenjuju ove spojeve u kombinaciji s AAS kako bi istaknuli definiciju i tonus mišića (Cadwallader i sur., 2010; Bird i sur., 2016). Što se tiče sportskih performansa rađeno je

nekoliko studija. Iako većina provedenih istraživanja nije bila robusna te ih treba uzeti s oprezom, svi autori opisuju negativne učinke diuretika na izvedbu (Heuberger i Cohen, 2019).

Primjena ovih doping sredstava nije bez opasnosti. Bilo da se primjenjuju radi maskiranja, gubitka težine ili isticanja mišićne mase, korištenje ovih lijekova bez liječničkog nadzora može dovesti do brojnih štetnih posljedica. Prvenstveno dolazi do dehidracije i gubitka minerala (kalij, kalcij). Dehidracija organizma može imati ozbiljne posljedice poput palpitacija, infarkta miokarda, pa čak i smrti. Hipokalijemija s druge strane dovodi do grčeva mišića i aritmija. Sportašima je za vrijeme vježbanja potrebna velika količina tekućine te se povisuje temperatura skeletnih mišića (Cadwallader i sur., 2010; Bird i sur., 2016). Diuretici rade upravo suprotno, mijenjaju termoregulacijski sustav te zbog nedostatka tekućine i gubitka elektrolita dolazi do poremećaja u kardiovaskularnom sustavu i iscrpljenosti (Cadwallader i sur., 2010).

## **4.1.7 Zabranjenje metode**

### **4.1.7.1 Manipulacija krvlju i krvnim pripravcima**

Manipulacija krvlju i krvnim pripravcima nije produkt suvremene tehnologije, niti posljedica novih saznanja. U 16. stoljeću, prvim opisima visinske bolesti, dalo se naslutiti da će određeni simptomi privući pozornost kako bi ih se koristilo za dobivanje prednosti pred konkurencijom u mnogim sportovima (Atkinson i Kahn, 2020). 40-ih godina prošlog stoljeća provedena su istraživanja koja potvrđuju da hipoksija inducirana visokim nadmorskim visinama potiče eritropoezu, a transfuzije eritrocita omogućuju znatno veću fizičku izdržljivost (Andrén-Sandberg, 2016). Budući da su dostupnost i iskoristivost kisika jedni od glavnih ograničenja za postizanje sporskog uspjeha, upotreba ovih metoda veoma je korisna u domeni sporta.

Najčešće metode kojima se nastoji povećati eritropoeza ili dostupnost kisika uključuju upotrebu rhEPO i drugih tvari koje utječu na eritropoezu (vidi poglavlje 4.1.3.1 Eritropoetini i tvari koje utječu na eritropoezu) te krvnu transfuziju (vidi poglavlje 4.1.7.2 Kemijska i fizička manipulacija).

Trenutno se kao potencijalne alternative, s ciljem povećanja dostupnosti kisika, koriste sintetski nosači kisika i modificirani pripravci hemoglobina. Kemijski modificirani oblici hemoglobina dobiveni su ekstrakcijom i modifikacijom ljudskog ili goveđeg hemoglobina te metodama genetičkog inženjerstva (Halder i sur., 2019). Zloupotreba ovih oblika hemoglobina predstavlja opasnost od hipertenzije, nefrotoksičnosti i neurotoksičnosti te povećava smrtnost (Sen Gupta, 2019). Nosači kisika su primjerice transporteri na bazi hemoglobina te perfluorougljikovodici. Njihov nedostatak je slabije otpuštanje kisika u odnosu na endogeni hemoglobin i moguće nuspojave poput oštećenja tkiva, hipotenzije te simptomi slični gripi kod perfluorougljikovodika. Valja spomenuti i sintetski 2,3-difosfoglicerat, no on se zbog lakog otkrivanja i kratkog poluvijeka rijetko upotrebljava u dopingu. Trenutno se istražuje i upotreba sintetskog alosteričkog modulatora hemoglobina efaprosirala koji, za razliku od ostalih, ima veći potencijal otpuštanja kisika zbog slabog afiniteta za hemoglobin (Bird i sur., 2016; Jägers, 2020). Trening u hipoksičnim sobama ili na visokim nadmorskim visinama također predstavlja oblik manipulacije krvlju. Iako se trenutno vode rasprave treba li zabraniti korištenje hipoksičnih uvjeta za postizanje bolje sportske izvedbe, za sada se ovaj oblik treninga smatra legalnim od strane WADA-e (Wilber, 2011).

#### **4.1.7.2 Kemijska i fizička manipulacija**

Kemijska i fizička manipulacija uključuju intravenske infuzije te nedopušteno mijenjanje i manipuliranje uzorcima koji su uzeti tijekom kontrole. Također, uključuju krivotvorenje uzoraka ili bilo kakav utjecaj i pokušaj utjecaja na valjanost, sastav i integritet uzorka ([www.wada-ama.org](http://www.wada-ama.org)).

##### *Krvna transfuzija*

Krvna transfuzija je postupak prijenosa krvi i krvnih pripravka iz cirkulacije donora u cirkulaciju primatelja (alogeni, homologni), odnosno vraćanje krvi i krvnih pripravka u cirkulaciju iste osobe (autologni) ili prijenos između cirkulacija različitih vrsta (heterogeni). Indikacije koje zahtijevaju ovu vrstu liječenja su anemija, krvarenje, koagulopatija, hemoliza te primjena transfuzije za vrijeme kirurških zahvata. Krvni pripravci su novija alternativa pune krvi, a dobivaju se odvajanjem eritrocita od sastavnica plazme koje se zatim skladište. U ovom



procesu vrlo je važno odrediti krvne grupe primatelja i donora te provesti niz seroloških i nesoroloških testova kako bi se osigurala sigurnost njihove primjene (Giuard i sur., 2010).

Kao što je ranije spomenuto, sportaši su koristili krvne transfuzije puno prije nego što su postojale rekombinatne metode i upotreba rhEPO. S ciljem povećanja aerobnog kapaciteta, još 1970-ih godina rabili su transfuziju eritrocita, a najraniji podatak o korištenju transfuzijske krvi u sportu datira iz 1940-ih (Heuberger i Cohen, 2019). Primarni cilj sportaša je povećati koncentraciju hemoglobina, a time i maksimalnu brzinu unosa kisika u tkiva (Lippin i sur., 2005). Zahvaljujući krvnoj transfuziji, američki biciklisti su na Olimpijskim igrama 1984. godine osvojili čak 9 medalja (Bird i sur., 2016). Veliki izazov antidopinškim tijelima predstavlja okrivanje autologne transfuzije. Glavni problem kod većine parametara koji omogućuju otkrivanje krvnog dopinga (npr. hemoglobin, broj eritrocita) je ograničen vremenski period detekcije, stoga je uvedena „biološka putovnica“. Biološka putovnica se osniva na praćenju biljega u urinu i krvi sportaša pri čemu se uspoređuju novi i prethodno uzeti uzorak te se na temelju dobivenih rezultata zaključuje je li došlo do sumnjivih promjena koje upućuju na doping (Bird i sur., 2016).

Veliki rizik kod alogene transfuzije su infekcije i zarazne bolesti poput AIDS-a i hepatitisa C te hemolitičke reakcije (Verroken, 2000). Za razliku od alogene, autologna transfuzija predstavlja najsigurniji oblik krvne transfuzije. No kod neprimjerenog rukovanja i primjene neispravno skladištene krvi može doći do štetnog utjecaja na zdravlje pojedinca (Towns i Gerrard, 2014).

#### **4.1.7.3 Genski i stanični doping**

Genetska predispozicija važna je u sportu budući da se često u kontekstu uspjeha u sportu spominju tzv. sportski geni. Za očekivati je da osobe bez genetske predispozicije moraju uložiti puno više truda, znoja i požrtvornosti kako bi ostvarile jednake rezultate kao i netko s urođenim „sportskim genima“. Za sada je identificirano preko 200 gena koji se povezuju s većom vjerojatnošću za postizanje vrhunskih sportskih rezultata, a najčešće su povezani s aerobnom izdržljivošću, brzinom oporavaka tkiva, povećanjem mišićne mase, ubrzavanjem

metabolizma i dr. (Bird i sur., 2016). Na ovim se konstatacijama zasniva ideja manipulacije genima i zloupotrebe genske terapije u svrhu pomicanja granica sportskih mogućnosti.

Genska terapija je koncept u kojem se prijenosom genskog materijala (DNA, RNA ili genetski promijenjenih stanica) nastoje liječiti genski poremećaji poput, primjerice, cistične fibroze (Bird i sur., 2016; Cantelmo i sur., 2020). Sukladno tomu, genski doping je dodavanje i mijenjanje genskog materijala s ciljem unaprjeđenja atletskog performansa (Birzniece, 2015). Genetski materijal se najčešće unosi putem virusnih vektora u obliku sprejeva ili injekcija, a rjeđe izravnim ubrizgavanjem u mišić ili *ex vivo* unošenjem gena u kulture stanica koje se naknadno transplantiraju u primatelja (Birzniece, 2015; Bird i sur., 2016).

Trenutno se genska terapija još uvijek istražuje te postoji nekoliko tehničkih prepreka i ozbiljnih rizika za zdravlje pojedinca (Friedmann i sur., 2010; Cantelmo i sur., 2020). Iako je broj uspješnih ishoda genske terapije malen, jedan od primjera pozitivnog rezultata je prijenos *VEGF* (vaskularni endotelni faktor rasta) gena kod ishemije donjih ekstremiteta (Birzniece, 2015). Budući da manipulacija genima tek „uplovljava“ u medicinske i kliničke domene, još nije u potpunosti dotaknula svijet sporta. Trenutno ne postoje službeno zabilježeni dokazi o genskom dopingu, no ne zna se hoće li u skorijoj budućnosti biti drukčije. Ovakva „igra genima“ ima visok potencijal zloupotrebe među sportašima. Ciljane mete su geni koji bi teoretski mogli unaprijediti sportaševe mogućnosti poput gena za: EPO, hGH, IGF-1, inhibitori miostatina, VEGF, faktor rasta fibroblasta,  $\alpha$  aktinin 3 (ACTN3),  $\delta$ -receptor aktivacije proliferacije peroksisoma (PPAR $\delta$ ) i dr. Razmatra se i ekskluzivno područje sportskog dopinga koje uključuje modulaciju gena odgovornih za raspoloženje (monoamini), percepciju boli (enkefalini) i stres (faktor rasta moždanog porijekla, neurotrofni faktor) (Birzniece, 2015).

Iako se manipuliranje genima čini savršenom alternativom za lijekove, trenutno ono ima velike rizike za zdravlje koje mogu rezultirati smrtnim ishodom. Primjenom virusa u obliku vektora, povećava se rizik od infekcija i imunosnog odgovora, a promjene u strukturi gena mogu dovesti do neočekivanih i nepoznatih nuspojava. Najčešće su zabilježene autoimune bolesti, tumori i oštećenja jetre. Kako je genska terapija još u razvoju, dugoročne posljedice su nepoznate. Također, ostaje otvoreno pitanje utjecaja genske terapije na zametne stanice i mogućnost negativnog utjecaja na potomstvo (Birzniece, 2015).

## 4.2 Tvari i metode zabranjene na natjecanju

### 4.2.1 Stimulansi

Stimulansi predstavljaju jednu od najstarijih skupina doping sredstava. Već nekoliko stoljeća koriste se kako bi povećali budnost, motivaciju, agresivnost te smanjili bol i umor (Thevis i sur., 2010). Svoje učinke ostvaruju djelovanjem pretežito na dopaminergični i serotoninski sustav povećavajući koncentraciju neurotransmitora ili aktivacijom receptora. Nakon AAS i kanabinoida, stimulansi spadaju u treću najkorišteniju kategoriju među sportašima, a veliki problem je dostupnost nekih stimulansa u obliku bezreceptnih pripravka (npr. efedrin i pseudoefedrin). Na WADA-inom popisu stimulansi predstavljaju šaroliku paletu doping sredstava koju čini preko 60 spojeva (Bird i sur., 2016). Općenito kategorija stimulansa uključuje različite stimulanse središnjeg živčanog sustava, simpatomimetike te psihomotorne stimulanse (Verroken, 2000). Primarni stimulansi koji se koriste u sportu su amfetamini, kokain, efedrin i kofein. Unatoč dokazanim ergogenim svojstvima, kofein se od 2004. godine ne nalazi na listi zabranjenih tvari u sportu (Bird i sur., 2016).

#### *Amfetamini*

Amfetamini su stimulansi središnjeg živčanog sustava s učinkom na dopaminergički, a u manjoj mjeri na noradrenergički i serotoninski sustav. Amfetamini povećavaju broj otkucaja srca i povisuju krvni tlak nakon čega se javlja euforija, ushićenost, druželjubivost, samopouzdanje te smanjen osjećaj gladi i umora (<https://drogeiovisnosti.gov.hr/>). Ove učinke ostvaruju različitim mehanizma: induciraju oslobađanje neurotransmitora (dopamina, noradrenalina i serotonina), inhibiraju enzim odgovoran za njihovu razgradnju (monoamino oksidazu) te blokiraju transporter za ponovnu pohranu dopamina (Thevis i sur., 2010). Amfetamin je sintetiziran 1920. godine te zloupotrebljavan tijekom Drugog svjetskog rata kada su velike vojne sile svoje vojnike željele učiniti neumornim, agresivnim i neustrašivim. Danas se koristi za liječenje narkolepsije i poremećaja pozornosti s hiperaktivnošću (engl. *Attention Deficit Hiperactivity Disorder*, ADHD), a u iznimnim slučajevima za ublažavanje kronične boli i teške depresije (Navodaya i sur., 2013). Na ilegalnom tržištu su prisutni i derivati amfetamina poput metamfetamina, dimetamfetamin metilendioksiamfetamin (MDA) i metilendioksimetamfetamin (MDMA, "ecstasy").

Smanjenje umora, povećanje budnosti i samouvjerenosti te bolja mentalna koncentracija ključni su razlozi zašto se amfetamini koriste među sportašima (Verroken, 2000; Avois i sur. 2006; Bird i sur., 2016). Iako su neke studije pokazale da bi amfetamini mogli povećati mišićnu snagu, brzinu, aerobnu izdržljivost, skratiti vrijeme oporavka te stimulirati metabolizam, njihov učinak na sportsku izvedbu je dvosmislen (Avois i sur. 2006; Heuberger i Cohen, 2019).

Zbog negativnog utjecaja na zdravlje pojedinca, asocijacija na amfetamine na prvu je negativne konotacije. Najčešće se amfetamini vežu uz tahikardiju, povišen krvni tlak i ovisnost. Prestankom konzumiranja amfetamina osoba je depresivna, agresivna i psihotična. Također, dugotrajnom primjenom visokih doza dolazi do promjene osobnosti te osobe mogu postati paranoične i halucinirati (Avois i sur., 2006). Osim toga, amfetamini mogu dovesti do nesanicе, tjeskobe, ubrzanog disanja, proširenih zjenica, suhih usta i drhtavice. Velika opasnost za sportaše su problemi s termoregulacijom. Tijelo ulazi u stanje hipertermije, a uz to je česta dehidracija zbog gubitka velike količine tekućine. Uz hipertermiju i dehidraciju, periferna vazokonstrikcija može dovesti do zakazivanja srca i drugih organa. Potvrda da zloupotreba amfetamina može završiti fatalno je slučaj britanskog biciklista Tommyja Simpsona čiju je smrt tijekom utrke Tour de France 1967. godine pratilo više milijuna gledatelja (Avois i sur., 2006; Bird i sur., 2016).

### *Kokain*

Kokain je stimulans dobiven iz južnoafričke biljke koke (*Erythroxylum coca*), a smatra se najjačim stimulansom prirodnog podrijetla. Konzumacija lišća koke bila je dio svakodnevnice plemena Inka koji su je koristili kako bi smanjili umor i smanjili osjećaj gladi (Thevis i sur., 2010). Kokain se nalazio i bezalkoholnom piću Coca-coli sve do 1903. godine (Verroken, 2000). Primjenjivao se kao lokalni anestetik u kirurškim zahvatima (zbog blokade o naponu-ovisnih natrijevih kanala na senzornim neuronima), no danas je zbog razvoja sigurnijih lijekova njegova medicinska primjena uglavnom napuštena (Thevis i sur., 2010). Mehanizam djelovanja je stimulacija aktivnosti središnjeg živčanog sustava oslobađanjem dopamina, adrenalina i noradrenalina te sprječavanje ponovne pohrane noradrenalina i dopamina (Thevis i sur., 2010; Bird i sur., 2016). Za razliku od amfetamina, kokain ne povećava izlučivanje dopamina iz

presinaptičkih živčanih završetaka. Fiziološko djelovanje kokaina na organizam uključuje euforiju, hiperaktivnost, suženje krvnih žila, hiperstimulaciju i smanjeni osjećaj umora. Jačina i brzina učinka ovise o načinu primjene. Kokain se može šmrkati, injicirati te pušiti u crack (kokainska baza) obliku.

Za atraktivnost kokaina zaslužni su snažan euforični efekt, budnost i samopouzdanje koji su iznimno poželjni za vrijeme natjecanja. Iz tog se razloga kokain i dalje koristi u sportu, iako je pokazano da nema povoljan učinak na performans (Thevis i sur., 2010). Ipak, većinu provedenih istraživanja učinaka kokaina na sportsku izvedbu treba uzeti s ograničenjima, budući da većina studija nije odgovarajućeg dizajna kako bi se omogućilo uspoređivanje rezultata i donošenje jednoznačnog zaključka. U konačnici se može pretpostaviti da u visokim dozama kokain može djelomično povećati performans, ali dokazi nisu vjerodostojni za sve oblike sportske izvedbe (Heuberger i Cohen, 2019).

Već dugi niz godina kokain se nalazi na listi zabranjenih tvari, a njegova zloupotreba povećava rizik od kardiovaskularnih incidenata, aritmija, povišenog tlaka, problema s disanjem i sl. Također, njegovom se upotrebom javlja mučnina, glavobolja, povišena temperatura, anksioznost, tjeskoba, paranoja i razdražljivost. Poznato je da kokain izaziva jaču ovisnost od amfetamina (Thevis i sur., 2010). Kod konzumacije kokaina šmrkanjem, velik rizik predstavljaju krvarenje iz nosa, gubitak osjeta mirisa te problemi s gutanjem i promuklost. Kod sportaša postoji mogućnost oštećenja srca koje može nastupiti zbog loše termoregulacije i stvaranje velike količine mlječne kiseline (Verroken, 2000). Procjenjuje se da jednokratna upotreba kokaina povećava rizik od srčane smrti za čak 20 puta (Docherty, 2008).

### *Efedrin i pseudoefedrin*

Efedrin i pseudoefedrin su simpatomimetici koji adrenergičkim djelovanjem povisuju krvni tlak i povećavaju sranu frekvenciju. Prvotno su izolirani iz različitih vrsta biljke roda Ephedra, a kasnije su razvijene metode njihove sinteze i polusinteze. Djelovanjem preko noradrenalinskog sustava, povećavanjem koncentracije noradrenalina u sinapsi, inhibiranjem monoamino oksidaze te slabim izravnim učinkom na  $\alpha$  i  $\beta$  adrenergičke receptore stimuliraju aktivnost središnjeg živčanog sustava (Thevis i sur., 2010; Bird i sur., 2016). Efedrin i pseudoefedrin su prisutni u raznim receptnim i bezreceptnim lijekovima, kao i u dodacima prehrani. Najčešće se radi o preparatima za suzbijanje simptoma alergija i respiratornih tegoba. Iako pripadaju u

farmakoterapijsku skupinu dekongestiva, mogu se pronaći u preparatima za mršavljenje i energetskim pripravcima (Thevis i sur., 2010). Osim na krvni tlak i srce, djeluju i na opuštanje glatkih mišića bronha. Zbog svog relaksacijskog učinka na mišiće dišnog sustava koristili su se kod pacijenta s astmom, no danas su ih zamijenili sigurniji i učinkovitiji lijekovi (Thevis i sur., 2010, Verroken, 2000, Avois i sur. 2006). WADA nije u potpunosti zabranila njihovu upotrebu, ali je postavila maksimalne dozvoljene koncentracije u urinu koje iznose 10 µg/ml za efedrin i 150 µg/ml za pseudoefedrin (Bird i sur., 2016).

Za više od polovice udjela doping incidenta vezanih uz stimulanse 2003. godine zaslužni su efedrin i pseudoefedrin. Iako ih brojni sportaši zloupotrebljavaju zbog stimulirajućeg učinka, učinci na sportski performans su kontroverzni. Osim toga, velika dostupnost bezreceptnih preparata na policama ljekarna i širok izbor na *online* trgovinama, jedan su od mogućih razloga njihove velike prevalencije upotrebe (Thevis i sur., 2010). Nije sigurno zloupotrebljavaju li ih sportaši namjerno ili slučajno, primjenom bezreceptnih preparata (Verroken, 2000). Iako se još raspravlja o njihovom učinku na mišićnu snagu, izdržljivost i aerobni kapacitet, potvrđeno je da se učinak na navedene čimbenike pojačava s upotrebom kofeina (Verroken, 2000; Thevis i sur., 2010). Nadalje, učinak na termogenezu u masnom tkivu odgovoran je za zastupljenost u dijetetskim proizvodima s ciljem smanjenja masnog tkiva (Thevis i sur., 2010).

Svoje učinke na performans efedrin i pseudoefedrin postižu u visokim dozama iznad 125 mg, dok je maksimalna dnevna doza 100 mg. Visoke doze mogu dovesti do ozbiljnih kardiovaskularnih nuspojava poput aritmija, srčanog udara, povišenog tlaka te psihotičnih stanja (Thevis i sur., 2010; Bird i sur., 2016). Blaže nuspojave vezane uz njihovu primjenu uključuju vrtoglavicu, nervozu, anksioznost, tremor i glavobolju (Thevis i sur., 2010).

#### **4.2.2 Narkotici**

Narkotici su spojevi s jakim analgetskim djelovanjem, odnosno jaki opioidni analgetici ili narkoanalgetici. Naziv opiodi proizlazi iz opija, osušenog mliječnog soka maka *Papaver somniferum*. Iz opija je izoliran najpoznatiji opioid morfin te antitusik kodein. Osim prirodno dobivenih opioda (morfin, kodein) razvijeni su i njihovi strukturni analozi, tj. polusintetski (npr. heroin, buprenorfin, oksikodon) i ostali sintetski (npr. metadon, fentanil) opiodi (Baidoo i sur., 2020). No nisu svi opioidni analgetici zabranjeni od strane WADA-e, primjerice upotreba

analgetika tramadola i kodeina nije pod kontrolom antidopinških tijela ([www.antidoping-hzta.hr](http://www.antidoping-hzta.hr)). Vezanjem na opioidne receptore narkotici djeluju na periferni i središnji živčani sustav ovisno o vrsti receptora. U organizmu su prisutne tri vrste opioidnih receptora -  $\mu$ ,  $\delta$  i  $\kappa$ , čiji su endogeni supstrati enkefalini, endorfini i dinorfini. Osim analgetskog učinka posredovanjem ovih receptora, dolazi i do euforije, supresije kašlja te niza negativnih učinka poput mučnine, bradikardije, konstipacije, sedacije, respiratorne depresije, i dr. Također, poznato je da ovi spojevi imaju snažan potencijal izazivanja ovisnosti vezanjem na  $\mu$  opioidne receptore (Baidoo i sur., 2020).

U terapijske svrhe narkotici se koriste za suzbijanje jake akutne i kronične boli (najčešće kod karcinoma) a neki i u postupku liječenja ovisnosti. Razlikuju se potpuni agonisti receptora npr. metadon i fentanil i sigurniji parcijalni agonisti npr. buprenorfin (Rosenblum i sur., 2008).

U mnogim sportovima, a osobito u hrvanju, boksu i MMA (engl. *mixed martial arts*), sportaši u izloženi snažnim udarcima, ozljedama pa nekada čak dolazi i do puknuća i drugih opasnih i ozbiljnih ozljeda. Stoga da bi pomaknuli svoje granice izdržljivosti i prag boli, posežu za ovim molekulama snažnog analgetskog djelovanja. Već na prvom sastavljanju popisa zabranjenih sredstva, opiodi su postali zabranjeni u domeni sporta. Poražavajuća je činjenica da između 1/4 i 1/2 sportaša srednjoškolske dobi koristi opioide bez indikacije (Ekhtiari i sur., 2020).

### **4.1.5.3 Kanabinoidi**

Kanabinoidi su molekule prirodnog ili sintetskog porijekla koje oponašaju djelovanje fitokanabinoida porijeklom iz biljke roda *Cannabis* (Pertwee, 2005). *Cannabis* sadrži više od 400 različitih spojeva od kojih je najmanje 144 kanabinoida. Najpoznatiji su  $\Delta^9$ -tetrahidrokanabinol ( $\Delta^9$ -THC) te kanabidiol (CBD). Međutim, interesantna je činjenica da je CBD uklonjen s popisa zabranjenih tvari 2018. godine, dok su THC i ostali sintetskih kanabinoidi zabranjeni tijekom natjecanja (Gamelin i sur., 2020). THC je spoj poznat po svojim psihoaktivnim svojstvima koja ostvaruje nakon hidroksilacije na položaju 11 pri čemu nastaje 11-OH-THC. THC je lipofilna molekula koja vezanjem na kanabinoidne receptore CB1 i CB2 u vrlo kratkom roku ispoljava učinke na organizam. Rasprostranjenost receptora ovisi o podtipu. CB1 se nalaze u središnjem živčanom sustavu i manje u mišićima, plućima i bubregu,

dok su CB2 receptori prisutni na stanicama imunskog sustava (bijelim krvnim stanicama, slezeni, timusu) te gastrointestinalnom traktu. CB1 i CB2 su receptori spregnuti s G proteinom, a vezanjem kanabinoida dolazi do njihove konformacijske promjene te složenih kaskadnih reakcija i aktivacije različitih signalnih puteva (Pacher i sur., 2006). Najvažnija uloga posredovana aktivacijom receptora je supresija povećane neuralne aktivnosti, a osim toga reguliraju i mnoge druge fiziološke procese npr. procese uključene u aktivaciju imunskog sustava i upalne reakcije (Batori, 2018).

U posljednjih nekoliko godina sve više se istražuju pozitivni učinci kanabinoida na organizam i njihova potencijala terapijska upotreba. THC ima analgetsko djelovanje te pomaže kod mučnine i povraćanja. Upravo iz ovog razloga kanabis se propisuje kod oboljelih od AIDS i karcinoma. Također, koristi se u liječenju epilepsije, depresije te kod multiple skleroze zbog ublažavanja spazama. Nadalje, proučava se upotreba kanabisa u Alzheimerovoj bolesti i autizmu. Kanabidiol je pokazao dobre rezultate u liječenju epilepsije te bi se mogao koristiti u prevenciji dijabetesa, artritisa i nekih oblika karcinoma (Batori, 2018). Kanabidiol ima veliki potencijal u kliničkoj primjeni zbog svog protuupalnog, neuroprotektivnog i anksiolitičkog djelovanja te boljeg sigurnosnog profila od THC-a, budući da nema psihoaktivno djelovanje. Osim preko kanabinoidnih receptora, djeluje i na serotoninske 5-HTA receptore i PPAR $\gamma$  receptor te mijenja koncentraciju prostaglandina, ciklooksigenaza, slobodnih radikala i dušikovog monoksida (Gamelin i sur., 2020).

Kanabinoidi zbog svog supresijskog učinka na središnji živčani sustav smanjuju sportske mogućnosti. Razlozi njihove primjene u sportu posve su drugačiji od klasičnih doping sredstava. Sportaše neposredno prije natjecanja često prate osjećaji straha, nervoze i nesigurnosti te nerijetko problemi sa snom. Opuštajući efekt kanabinoida omogućuje minimaliziranje ovih stanja koji mogu negativno utjecati na njihove rezultate (Bird i sur., 2016; Heuberger i Cohen, 2019). Međutim, vrlo je malo provedenih studija učinaka kanabinoida na performans te nema dokaza o njihovoj učinkovitosti na atletske izvedivosti (Heuberger i Cohen, 2019). Kanabinoidi su zabranjeni još 1989. godine od strane Međunarodnog olimpijskog odbora, dok se WADA toj odluci pridružila 2004. godine ([www.wada-ama.org](http://www.wada-ama.org)). Iako kanabidiol više nije na WADA-inoj listi, vjerojatno zbog dokazane sigurnosti, postoji velik rizik njegove zloupotrebe u sportu radi djelovanja na upalu, ozljede i bol te bi zbog tih učinaka u budućnosti mogao zamijeniti opioide i kortikosteroide (Gamelin i sur., 2020).

Zloupotreba kanabinoida ima mnoge rizike za zdravlje. Djelovanjem na središnji živčani sustav dolazi do poteškoća u pamćenju, koncentraciji, promjena raspoloženja i percepcije osjećaja.



Dugotrajna konzumacija dovodi do promjena sinaptičke plastičnosti zbog čega negativne kognitivne posljedice mogu ostati trajne. U visokim dozama zabilježeni su slučajevi halucinacija i paranoje te se mijenja osobnost i razvija nesanic, anksioznost i u konačnici depresija. Pušenjem se oštećuju pluća, a dokazan je povećan rizik od srčanog udara (<https://drogeiovisnosti.gov.hr/>). Kondenzirani dim kanabisa sadrži i do 20 puta veće koncentracije amonijaka te 3-5 puta veće koncentracije cijanovodika i dušikovog oksida od duhanskog dima, zbog čega se smatra više kancerogenim (McCartne i sur., 2020). Posljedica primjene kanabinoida na fiziološke učinke uključuje ubranu frekvenciju srca, širenje krvnih žila i glatkih mišića bronha, mučninu, vrtoglavicu i povećan apetit (Moreira i Lutz, 2008).

### **4.2.2 Glukokortikoidi**

Glukokortikoidi, zajedno s mineralokortikoidima, spadaju u skupinu kortikosteroida. To su steroidni hormoni sa snažnim protuupalnim učinkom. Sprječavaju oslobađanje proupalnih citokina te inhibiraju proliferaciju i diferencijaciju makrofaga, neutrofila i fibroblasta (Laan i sur., 1999). Njihovo lučenje iz nadbubrežne žlijezde regulirano je putem osi hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlijezda (Verroken, 2000). Osim protuupalnog djelovanja, sudjeluju u brojnim fiziološkim procesima: uključeni su u metabolizam ugljikohidrata, masti i proteina, u modulaciju imunskog odgovora organizma te regulaciju kardiovaskularnih procesa (Katzung i sur., 2020). Najpoznatiji predstavnik endogenih glukokortikoida je kortizol, hormon stresa. Stres, odnosno događaji poput trauma, ozljeda ili infekcija, stimuliraju lučenje kortizola. Lipofilni kortizol prolazi staničnu membranu i veže se za citosolne glukokortikoidne receptore prisutne gotovo u svim stanicama organizma. Vezanjem kortizola dolazi do konformacijske promjene receptora te kompleks receptor-kortizol odlazi u jezgru gdje se veže za određenu DNA sekvencu i u konačnici potiče ili inhibira ekspresiju ciljanih gena (Moraitis i sur., 2017).

Opsežna svojstva glukokortikoida, a osobito protuupalno i imunosupresivno djelovanje, zaslužno je za svrstavanje ovih molekula među najkorištenije lijekove u medicini. Postoje različiti sintetski oblici endogenih kortikosteroida (npr. betametazon, deksametazon, prednizon, prednizolon) koji se primjenjuju u obliku injekcija, krema, kapi ili tableta. Indicirani su za liječenje različitih koštano-mišićnih patologija, alergija, dermatitisa, konjunktivitisa i mnogih drugih bolesti (Katzung i sur., 2020).

Na listi WADA glukokortikoidi su se našli među prvim spojevima,,a na popisu zabranjenih sredstava su i danas ([www.wada-ama.org](http://www.wada-ama.org)). Međutim, ne postoje jednoznačni dokazi da glukokortikoidi povećavaju performans i mišićnu snagu (Heuberger i Cohen, 2019). Njihovi protuupalni i analgetski učinci pomažu sportašima da povećaju svoju izdržljivost te da se u što kraćem vremenskom roku oporave od ozljeda (Bird i sur., 2016). Djelovanjem na natrij/kalij ATP-azu smanjuju izvanstaničnu koncentraciju kalija te tako doprinose rezistenciji mišića na zamor (McKenna i sur., 2008). Izloženost teškom fizičkom naporu jedan je od oblika stresa koji potiče lučenje glukokortikoida čime se organizam vraća u homeostazu. Stimuliranjem glukoneogeneze, mobilizacijom aminokiselina i povećavanjem lipolize, osiguravaju dostupnost energetskih metabolita za mišiće i mozak (Verroken, 2000).

Zbog mnoštva ozbiljnih i manje ozbiljnih nuspojava, prisutan je određeni strah od primjene kortikosteroida u općoj populaciji. Obično su teške nuspojave posljedica njihove kronične upotrebe koje uključuju osteoporozu, zastoj rasta kod djece, inzulinsku rezistenciju, hipertenziju, pojačano stvaranje aterosklerotskog plaka te vrlo tipičan Cushingovim sindromom (Bird i sur., 2019). Kod zloupotrebe u sportske svrhe velik rizik je prebrzi povratak u trening ili natjecanje što rezultira nepotpunim cijeljenjem oštećenih tkiva i naknadnim ozljedama (Bird i sur., 2016).

## **4.3 Tvari zabranjene u pojedinim sportovima**

### **4.3.1. Beta-blokatori**

$\beta$ -blokatori su skupina lijekova sa suprotnim učinkom u odnosu na  $\beta$ -agoniste, odnosno  $\beta$ -blokatori blokiraju djelovanje simpatičkih neurotransmitora preko beta-adrenoreceptora (Vidi poglavlje 4.1.4. Beta-2 agonisti). Selektivno se vežu za  $\beta$ -adrenergičke receptore (osim karvedilola i labetalola koji blokiraju i alfa-adrenoreceptore) čiji su prirodni supstrati noradrenalin i adrenalin. Kompetitivnim reverzibilnim vezanjem sprječavaju djelovanje simpatikusa, što rezultira negativnim inotropnim i kronotropnim djelovanjem na srce, uzrokuju vazodilataciju te smanjuju minutni volumen (Shrivasta i sur., 2010).  $\beta$ -blokatori su jedina skupina doping sredstava koji su zabranjeni samo u određenim sportovima ([www.antidoping-hzta.hr](http://www.antidoping-hzta.hr)).

$\beta$ -blokatori su indicirani za liječenje hipertenzije, aritmija, zatajenja srca i za kardioprotekciju nakon srčanog udara. U središtu su terapije ishemijske bolesti srca, odnosno angina pectoris. Danas se sve više koriste kardioselektivni blokatori s djelovanjem na  $\beta_1$  receptore u srcu (npr. bisoprolol i nebivolol), a razvijena je i treća generacija s vazodilatacijskim učinkom (npr. karvedilol). Osim kardiovaskularnih patologija, primjenjuju se u liječenju hipertireoze, akatizije, anksioznosti, glaukoma, tremora te prevenciji kronične migrene (Shrivasta i sur., 2010; Zaninović Jurjević i sur., 2016).

Pikado, golf, biljar, streljaštvo, streličarstvo samo su neki od sportova u kojima je zabranjena upotreba  $\beta$ -blokatora ([www.antidoping-hzta.hr](http://www.antidoping-hzta.hr)). Ovi sportovi iziskuju veliku koncentraciju, mirnoću i kontrolu pokreta, a da bi sportaši u tome bili što uspješniji, pomoć traže u doping sredstvima.  $\beta$ -blokatori su savršeni lijekovi za ovu svrhu jer smanjuju broj otkucaja srca, tremor, anksioznost te protok krvi u mišiće. U kontekstu drugih sportova,  $\beta$ -blokatori bi vrlo vjerojatno smanjili performans i snagu. Također, smanjuju lipolizu i glikogenolizu, što negativno utječe na sportaševu izdržljivost. U disciplini modernog petoboja konzumacija ovih lijekova smanjila bi efektivnost primjerice u trčanju, a omogućila preciznost u gađanju pištoljem (Verroken, 2000).

Prekomjerna primjena  $\beta$ -blokatora ima negativne posljedice za zdravlje, koje ponekad mogu biti i smrtonosne. Aritmija, ortostatska hipotenzija, bronhokonstrikcija i bradikardija najčešći su negativni učinci  $\beta$ -blokatora na organizam (Bird i sur., 2016). Veliki problem predstavlja termoregulacija i prikrivanje simptoma hipoglikemije kod pacijenata s dijabetesom. Blaže nuspojave uključuju gastrointestinalne tegobe, osip, umor, glavobolju i vrtoglavicu (Shrivasta i sur., 2010).

#### **4.4 Posebna stanja/iznimke**

Sportaši mogu oboljeti od bilo koje kronične ili akutne bolesti, zadobiti ozljedu ili imati različita patološka stanja koja zahtijevaju liječenje. Međutim, često se na WADA-inom popisu zabranjenih tvari nazale lijekovi i medicinske metode koje su nužne za terapijsku primjenu. S vremenom se na popis uključivao sve veći broj esencijalnih lijekova za liječenje brojnih

bolesti (npr. diuretici,  $\beta$ -blokatori i glukokortikoidi) te je time jačala potreba za razvijanjem modela koji bi omogućio legitimno liječenje sportaša te spriječio zloupotrebu lijekova u doping svrhe. Zahvaljujući terapijskom izuzeću (engl. *therapeutic use exemption*, TUE) sportašima je dozvoljeno korištenje zabranjenih tvari i/ili zabranjenih metoda u svrhu terapije, pri čemu se istovremeno osigurava ravnopravna i poštena borba za pobjedu. 1980-ih počeli su prvi oblici koncepta legitimne primjene lijekova u terapijske svrhe, a osnutkom WADA-e uveden je pojam TUE (Fitch, 2013). Detaljan proces dobivanja TUE opisan je u Međunarodnom standardu za terapijska izuzeća koji je usvojen 2004. godine te je danas prihvaćen na globalnoj razini. Prisustvo zabranjene tvari u uzorku i/ili korištenje ili pokušaj korištenja te posjedovanje zabranjene tvari ili metode u terapijske svrhe dozvoljeno je ukoliko su ispoštovana sva 4 uvjeta odredbe:

1. zabranjene tvari ili metode nužne su za liječenje zdravstvenih stanja s jasnom medicinskom dokumentacijom;
2. upotreba zabranjenih tvari ili metoda neće unaprijediti sportske mogućnosti, odnosno ostat će jednake mogućnostima sportaša kao i nakon vraćanja u normalno zdravstveno stanje;
3. ne postoji alternativa zabranjenim tvarima ili metodama za liječenje određene medicinske indikacije;
4. korištenje zabranjene tvari ili metoda nije posljedica prethodnog korištenja zabranjene tvari ili metode bez terapijskog izuzeća.

Sportaš mora zatražiti i posjedovati TUE prije korištenja zabranjene tvari, a u iznimnim slučajevima slobodan je tražiti retroaktivno terapijsko izuzeće. Iznimke u kojima je moguće tražiti ovaj oblik terapijskog izuzeća uključuju hitna liječenja ili liječenja akutne bolesti, neočekivane okolnosti koje su onemogućile sportašu da u vremenskom roku preda zahtjev ili povjerenstvu da razmotri zahtjev, pozitivan nalaz na doping kontroli izvan natjecanja, a riječ je o sredstvu zabranjenom samo za vrijeme natjecanja, slučaj kada nacionalna agencija nije dopustila ili tražila od sportaša da preda zahtjev zbog stavljanja prioriteta na određene sportove, te sportaše niže kategorije koja nisu u nadležnosti nacionalne antidopinške organizacije. Zahtjev razmatra nacionalno povjerenstvo koje čine liječnici s različitih specijalnosti s višegodišnjim iskustvom u brizi za sportaše. Odluka nacionalnog povjerenstava može se naknadno proslijediti WADA-i koja revidira odluku i u konačnici odlučuje hoće li sportašu odobriti TUE ([www.antidoping-hzta.hr](http://www.antidoping-hzta.hr)).

U početku je postajao bojazan da će se ovaj koncept, kao i brojni lijekovi i metode, zloupotrijebiti za poboljšanje sportske izvedbe. No, zahvaljujući antidopinškim tijelima koji na visokoj razini reguliraju ovaj koncept, nelegitimna nastojanja sportaša da dobiju TUE svedena su na minimum. Naime, u studiji čiji su izvor informacija WADA-ina baza podataka te podaci prikupljeni od MOO opisana je niska zastupljenost TUE na sportskim natjecanjima u razdoblju između 2010. i 2018. godine. Manje od 1 % sportaša u različitim pojedinačnim sportskim disciplinama natjecalo se s TUE, a najzastupljeniji su  $\beta$ 2-agonisti (43 %) te glukokortikoidi (22 %). Rasprostranjenost  $\beta$ 2-agonista u sklopu TUE posljedica je visoke prevalencije astme među sportašima te oštećenja sluznice dišnog sustava tijekom udisanja suhog i hladnog zraka, udisanja nečistoća te visokog napora za vrijeme intenzivnih treninga. Pojavnost TUE veća je u zimskim sportskim igrama u odnosu na ljetne te je veća prevalencija u zemljama poput Austrije, Švicarske, Danske, Slovenije, Norveške i Švedske. Također, mali je broj dokaza veće vjerojatnosti osvajanja medalje kod sportaša s TUE u odnosu na sportaše bez TUE. Prema svemu navedenom, u elitnom sportu nema masovne upotrebe TUE, odnosno proces odobrenja TUE strogo je kontroliran te je rizik od dobivanja nepravedne sportske prednosti oboljelih sportaša koji u terapijske svrhe koriste različite lijekove u odnosu na zdrave sportaše bez TUE sveden na minimum (Verneć i Healy, 2020).

## 4.5 Metode detekcije zabranjenih tvari

U skladu s Međunarodnim standardom za testiranje i istrage, WADA-a provodi kontrolu dopinga kako bi pomoću analitičkih dokaza razotkrila nedopuštenu primjenu zabranjenih tvari te time osigurala čist i pravedan sport. Analizu uzorka poput krvi, urina ili drugih bioloških materijala provode laboratoriji akreditirani od strane WADA-e ([www.antidoping-hzta.hr](http://www.antidoping-hzta.hr)). Međutim, otkrivanje zabranjenih sredstava nije nimalo lak zadatak za antidopinške laboratorije. Trenutno se na popisu zabranjenih sredstava nalazi preko 200 spojeva različitih farmakoloških skupina, kemijskih i fizičkih svojstava te sa specifičnim metaboličkim putevima (Botre, 2008).

Gledano s aspekta današnjih doping kontrola, 60-ih godina prošlog stoljeća bilo je vrlo lako razotkriti primjenu zabranjenih supstanci. Naime, u doping svrhe koristili su se egzogeni spojevi, u velikim količinama te uglavnom neposredno prije ili za vrijeme natjecanja. Osim

toga, konzumirali su se vrlo dobro istraženi spojevi sa značajnim učinkom na unaprjeđenje sportske izvedbe. Većina analitičkih strategija temeljila se na plinskoj kromatografiji, a kasnije se razvijaju specifičnije i selektivnije metode (plinska kromatografija-masena spektrometrija te tekućinska kromatografija-masena spektrometrija). Spregnute tehnike, kromatografske metode s masenom spektrometrijom, omogućuju detekciju doping supstancijamale molekularne težine ( $< 800\text{Da}$ ), primjerice diuretika, narkotika, anaboličkih agensa, glukokortikoida,  $\beta$ 2-agonista itd., te još uvijek predstavljaju zlatni standard detekcijskih metoda dopinga. Prikaz analitičkih metoda koje se koriste za detekciju pojedinih skupina doping supstancija prikazani su u Tablici 5. Razvoj peptidnih molekula koje imaju identične kemijske strukture kao i molekule koje se sintetiziraju u organizmu te sinteza dizajnerskih molekula, a koje se koriste u doping svrhe, stavila je analitičare pred nove izazove. Popis zabranjenih tvari progresivno postaje sve složeniji i opširniji, a razvijaju se i metode poput krvnog i genskog dopinga (Botre, 2008).

**Tablica 5.** Metode detekcije zabranjenih sredstva u sportu za pojedine skupine doping agensa (prilagođeno prema Hatton, 2007; Thevis i sur., 2021)

Skupina doping agensa	Doping agens	Metoda detekcije doping agensa
<b>AAS</b>	stanozolol	LC-MS/MS
	metiltestosteron	
	oksimesteron	
	metasteron	GC-MS/MS
<b>SARM</b>	andarin	LC-MS/MS
<b>Faktori rasta</b>	gonadorelin	LC-MS/MS
	oslobađajući hormon hormona rasta	
	inzulin	
<b>Stimulansi</b>	sibutramin	LC-MS/MS
	feniletilamin	
<b>Kortikosteroidi</b>	prednizon/prednizolon	LC-MS/MS
	budezonid	
	betametazon	
<b>Diuretici</b>	/	GC-MS LC-MS(/MS)

Sve je veći broj akreditiranih laboratorija (33) koji analiziraju više od 200 000 bioloških uzoraka godišnje, a granica detekcije povećala se za tri reda veličine te se danas doping supstance (i njihovi metaboliti) detektiraju u nanogramima (ng/ml) ([www.wada-ama.org/en/resources/lab-documents/list-wada-accredited-laboratories](http://www.wada-ama.org/en/resources/lab-documents/list-wada-accredited-laboratories)).

WADA zahtjeva dva koraka tijekom procesa detekcije. Najprije se radi probir kojem je cilj otkriti što veći broj relevantnih analita u što kraćem vremenu, odnosno ovaj korak daje informaciju o prisutnosti pojedinog analita u uzorku (najčešće krvi ili urinu). Određeni spojevi (npr. salbutamol, morfin) zahtijevaju kvantitativno mjerenje budući da se njihova upotreba zabranjuje samo u određenim koncentracijama. Nakon otkrivanja doping supstance radi se potvrdna analiza kako bi se potvrdila postavljenja sumnja. Glavni ciljevi novih analitičkih metoda detekcije ostali su jednaki kao i prije 60 godina. Osnovni kriteriji uključuju manje lažno pozitivnih i lažno negativnih rezultata, ograničiti potreban volumen uzorka, povećati raspon spojeva koji se mogu detektirati, duži vremenski interval u kojem se uzorak može otkriti nakon

primjene te što kraći vremenski period dobivanja rezultata, a posebice za vrijeme važnih sportskih događaja. Nadalje, potreba za selektivnijim i preciznijim tehnikama kontinuirano je prisutna (Botre, 2008). Rješenje detekcije doping supstanci sa strukturom gotovo identičnom endogenim molekulama, analitičari su pronašli u omjerima (maksimalni dopušteni omjer testosterona i epitestosterona je 6:1) te u masenoj spektrometriji omjera stabilnih izotopa (IRMS), dok je za dizajnerske lijekove nužno predvidjeti strukturu i pretpostaviti metaboličke puteve (Badoud i sur., 2011; Teale i sur., 2012). Biološka putovnica omogućuje praćenje intraindividualnih razlika, a nastala je kao posljedica zlouporabe eritropoetina. Prate se parametri poput hemoglobina, hematokrita, feritina, retikulocita itd. Makromolekule se otkrivaju imunokemijskim i elektroforetskim metodama, a najnovije metode uključuju biomarkere i praćenje biološkog odgovora kod zlouporabe doping sredstava (Badoud i sur., 2011).

Izazovi postavljeni pred WADA-u, u kontekstu doping detekcije, savladani su zahvaljujući Međunarodnoj udruzi znanstvenika za antidoping (engl. *World Association of Anti-Doping Scientists*, WAADS) osnovanoj 2001. godine. Interakcija između ovih organizacija, razmjena znanja i iskustava omogućila je posljednjih nekoliko godina velik i brz napredak u doping analizi, a dijeljenje znanstvenih spoznaja pokazao se kao ključ daljnjeg razvoja. Međusobna suradnja WADA-e i WAADS-e obećavajuća je strategija u borbi protiv dopinga (Botre, 2008).

## **4.6 Uloga farmaceuta u kontekstu dopinga**

Prisustvo dopinga u profesionalnom sporta, ali i među rekreativcima, značajan je problem koji se ne smije ignorirati. Doping šteti sportskom duhu, narušava njegove moralne vrijednosti i ugrožava zdravlje pojedinca. Posljednjih nekoliko godina antidopinške agencije i nadležne vlasti kao novu strategiju u borbi protiv dopinga potiču edukaciju sportaša kako bi ih osvijestili i upoznali sa štetnim učincima dopinga. Farmaceut je zdravstveni djelatnik koji svojim znanjem može doprinijeti edukaciji sportaša te smanjiti prevalenciju dopinga i minimalizirati njegove negativne posljedice.



Sportska farmacija predstavlja jedinstvenu disciplinu u sklopu farmacije koja u središtu svog djelovanja ima posebnu skupinu pacijenata, tj. sportaše. Trenutno se u svijetu ulažu veliki naponi i resursi u razvoj ove važne grane unutar farmacije. Kako bi se ostvarili ciljevi antidopinških agencija nužna je međusobna suradnja i koordinacija sportskih organizacija, sportaša, liječnika, farmaceuta i drugih zdravstvenih djelatnika uključenih u pružanje odgovarajuće skrbi sportašima. Cilj obrazovanja sportaša o zabranjenim sredstvima i terapijskim iznimkama (TUE) je smanjiti neracionalnu i nedopuštenu upotrebu lijekova i dodataka prehrani kako bi se utjecalo na sportska postignuća. Trenutno postoje internetske stranice poput GlobalIDRO koje nude najnovije informacije o zabranjenim sredstvima, odnosno govore u kojim koncentracijama i okolnostima je neki lijek ili molekula zabranjena od strane WADA-e. Takvi oblici informiranja nisu se pokazali učinkovitima, stoga je neophodno znanje stručnjaka poput farmaceuta o pružanju svih relevantnih informacija o lijeku. Nažalost, znanje farmaceuta bez dodatnog usavršavanja o zabranjenim supstancijama u sportu trenutno je nedostavno. Primjerice, većina farmaceuta zna ili pretpostavlja da se anabolički steroidi zlorabljavaju radi povećanja mišićne snage i mase, no rijetko kada će upotrebu diuretika staviti u kontekst sporta. Odnosno, farmaceuti nisu informirani o popisu zabranjenih tvari pa tako većina ne predviđi zlorabu diuretika kao moćnog maskirnog sredstva. Educiranjem i dodatnim unaprjeđenjem svog znanja farmaceuti imaju mogućnost informirati pacijenta te spriječiti slučajnu upotrebu ili zlorabu zabranjenih tvari. Također, čest je slučaj da pacijenti s dijagnosticiranom astmom u svojoj terapiji imaju primjerice salbutamol. Liječnici također često nisu upućeni u restriktivne mjere antidopinških agencija, a kada i jesu, teško pronalaze alternativu. U ovakvom slučaju sportski farmaceut bi imao važnu ulogu u informiranju liječnika o zabranjenim supstancijama te također pomogao u odabiru alternativnih terapija ili čak određenih farmaceutskih oblika. U konkretnom primjeru beta-agonista kao bronhodilatatora kod astmatičara, farmaceut može izračunati maksimalnu dozu i preporučiti inhalator s dozatorom maksimalne dopuštene doze kako ne bi došlo do slučajnog kršenja sportskih pravila. Drugo rješenje uključuje informiranje sportaša o terapijskim iznimkama i svojoj potrebnoj dokumentaciji. Iz ovih primjera slikovito je prikazana potreba za farmaceutom koji ima potrebno znanje o zabranjenim lijekovima. Osim ovih slučajeva, mnogi sportaši unatoč provedenoj edukaciji traže potvrdu stručnjaka i dodatne informacije o lijekovima i dodacima prehrane. Farmaceut je najdostupniji zdravstveni djelatnik i zadnja karika u lancu koja dodatnim educiranjem može pružiti pouzdane informacije i osigurati kvalitetnu skrb za pacijenta sportaša (Kawaguchi-Suzuki i sur., 2021).

Model sportske farmacije najrazvijeniji je u Japanu gdje je osnovan program dodatnog usavršavanja i certificiranja farmaceuta koji na kraju ciklusa dobivaju oznaku kako bi pacijenti i pomoćno osoblje bili sigurni da se radi o kvalificiranom farmaceutu. Također, postoji internetska baza podataka s popisom svih certificiranih sportskih farmaceuta, a u 2019. godini kroz program je educirano 9530 farmaceuta. Sportski farmaceuti imaju niz uloga u domeni sporta. Prvenstveno predstavljaju najdostupniji izvor informacija o lijekovima u kontekstu dopinga te imaju savjetodavnu ulogu kod samoliječenja pri čemu upozoravaju na moguće zabranjene supstance. Osim u javnoj ljekarni, sportski farmaceuti u raznim institucijama provode edukaciju sportaša i trenera te mogu biti ključan faktor u praćenju i vođenju terapije bolesnog ili ozlijeđenog pacijenta. Budući da trenutno u sustavnom obrazovanju farmaceuti ne dobivaju adekvatnu edukaciju u smislu dopinga, sportski farmaceuti mogu održavati antidoping tečajeve te dodano organizirati edukacije srednjoškolaca o opasnostima nedopuštenih lijekova (Kawaguchi-Suzuki i sur., 2021).

U Finskoj je 2019. godine provedena anketa među farmaceutima kojoj je cilj bio procijeniti njihov stav o ulozi farmaceuta u borbi protiv dopinga, njihovo trenutno znanje o dopingu te potrebe za daljnjim obrazovanjem. Rezultati istraživanja su pokazali veliku zainteresiranost farmaceuta za provođenje antidopinških aktivnosti. Nadalje, u anketi se većina farmaceuta izjasnila kao nesigurnim za davanje savjeta sportašima, a svoje znanje o dopingu označili su slabim te je utvrđena potreba za dodatnim educiranjem. Najistaknutiji problemi vezani uz znanje farmaceuta uključuju: popis zabranjenih tvari, interakcije, štetne učinke, mehanizam djelovanja te svrhu upotrebe pojedinih supstanci (i lijekova) u kontekstu sporta (Lemettilä i sur., 2021).

U domeni sporta iznimno su popularne internetske stranice, blogovi i ostala literatura koja nije potkrijepljena znanstvenim dokazima. U takvim se tekstovima često mogu naći upute za upotrebu, doziranje, informacije o nuspojavama te razni protokoli ovisno radi li se o upotrebi doping supstanci tijekom treninga, natjecanja ili u svrhu oporavka. Porazna je činjenica što većina pripravaka koja se koristi u doping dolazi s crnog tržišta gdje su lijekovi neregistrirani te neprovjerene kvalitete. Veliki udarac predstavlja nemogućnost kontroliranja takvih pripravaka, nepostojanje informacija o njihovim interakcijama, nuspojavama, te mogućoj fatalnoj toksičnosti. Odnosno, veliki problem je odsustvo bilo kakve vrste laboratorijske

kontrole kvalitete i farmakovigilancija. Osim toga, sportaši redovito konzumiraju lijekove bez odobrenje liječnika te nebrojene biljne pripravke i dodatke prehrani. Često je riječ o neselektivnoj upotrebi previsokih doza u višemjesečnim razdobljima. Ovakav scenarij traži uključenje stručnjaka za lijekove i dodatke prehrani, kao što je farmaceut. Farmaceut svojim znanjem i vještinama može evaluirati sve probleme vezane uz farmakoterapiju, ponuditi najbolje rješenje, prevenirati ozbiljne nuspojave i ponuditi sigurnije i učinkovitije alternative liječenja (Bomfim, 2020).

Pacijenti sportaši čine jedinstvenu skupinu pacijenata koja iziskuje od farmaceuta dodatne edukacije i obrazovanje kako bi dobili zdravstvenu skrb odgovarajuće kvalitete. Sve studije pokazuju zainteresiranost studenata za širenjem znanja u kontekstu dopinga te težnju sportaša za boljom zdravstvenom skrbi u okviru sporta. Obrazovni sustav se može unaprijediti dodavanjem izbornih predmeta na sveučilištima ili uključivanjem tema o zloupotrebi lijekova u već postojeće predmete u srednjim školama. Farmaceut se u bilo kojem trenutku može susresti s profesionalnim sportašem ili rekreativcem te je njegova dužnost promicati sportski duh i boriti se protiv dopinga. Neophodno je prepoznati jedinstvenost sportske farmacije kao nove specijalnosti koja unaprjeđuje farmaceutsku djelatnost s ciljem pružanja najkvalitetnije skrbi i sprječavanja dopinga. Farmaceuti svojom stručnošću, znanjem i vještinama imaju velik potencijal postati najkompetentniji izvor informacija sportašima i zagovornici čistog i autentičnog sporta (Bomfim, 2020; Lemetilä i sur., 2021; Kawaguchi-Suzuki i sur., 2021).

## 5. ZAKLJUČAK

Doping predstavlja kršenje jednog ili više pravila koja su definirana Svjetskim antidopinškim kodeksom odobrenim od strane osnivačkog odbora WADA-e. Odnosno, dokazana prisutnost zabranjenih sredstava u uzorku, propuštanje testiranja, odbijanje davanje uzorka, manipulacija uzorcima, korištenje ili posjedovanje zabranjenih sredstava, trgovanje zabranjenim sredstvima te udruživanje s trenerima ili liječnicima koji su u kaznenom postupku radi kršenja antidopinških pravila, smatra se dopingom.

Primjena tvari kako bi se postigla superiornost u sportu zabilježena je davno prije pojave sintetskih lijekova i razvoja farmaceutske industrije. U drevnoj grčko-rimskoj civilizaciji sportaši su konzumirali razne biljne pripravke, halucinogene gljive, proteinske dijetete životinjske testise kako bi povećali svoju snagu te nadjačali svoje protivnike. Razvojem novih spojeva i metoda, popis tvari koji se zloupotrebljava u sportu raste zavidnom brzinom. 19. stoljeće predstavlja novu eru doping sredstava u kojoj su otkrivena brojna doping sredstva, a među njima i anabolički steroidi i amfetamini. Također, u ovom je razdoblju zabilježeno i nekoliko smrtnih slučajeva koji su osvijestili potrebu za osnivanjem neovisne međunarodne organizacije za kontrolu i regulaciju sportskih događaja. 1999. godine osnovana je Svjetska antidopinška agencija (WADA) kojoj je cilj očuvati integritet sporta i zdravlje pojedinca.

Etički gledano sport predstavlja kolijevku moralnih vrijednosti (poštenja, hrabrosti, odgovornosti i pravednosti). Međutim, korupcija, sponzorstva, uplitanje politike, borba za prestiž te nadasve doping ugrožavaju sliku čistog i plemenitog sporta. Premda WADA naglašava kako je doping kontradiktoran sportskom duhu, trenutno se vodi žestoka polemika o moralnosti dopinga. Dvije suprotstavljene teorije su: libertarijanska koja zagovara slobodu izbora i esencijalistička kojoj je cilj osigurati pošten i pravedan sport te očuvati čast i moralnost sportaša. Iako obje perspektive imaju razumne argumente te trenutno nema održivog rješenja, u društvu još uvijek prevladava esencijalistička zabrana dopinga. Također, kao potencijalno rješenje nudi se Morganov treći put.

WADA-a je podijelila doping agense u 3 velike skupine: tvari i metode zabranjene tijekom i izvan natjecanja, tvari zabranjene tijekom natjecanja te tvari zabranjene u pojedinim sportovima.

Na popisu zabranjenih tvari se nalazi više od 200 spojeva s različitim učincima na sportsku izvedbu, ali i s velikim rizikom za zdravlje pojedinca (anabolička sredstva, peptidni hormoni, kortikosteroidi, kanabinoidi, stimulansi, narkotici, modulatori metabolizma itd.). Glavni učinci zabranjenih tvari na izvedbu uključuju veću izdržljivost, brži oporavak, povećan rast mišića, smanjenje masnog tkiva, povećan prag boli, euforiju itd.

Osim lijekova s poznatim indikacijama, nije rijetkost da se u sportu upotrebljavaju spojevi koji nisu dovoljno istraženi, pri čemu postoji znatno veća opasnost od negativnih posljedica na zdravlje. Pentadekapeptid BPC 157 primjer je spoja s učinkom na zacjeljivanje tkiva kod eksperimentalnih životinja koji se koristi u domeni sporta, a čija klinička istraživanja još nisu provedena.

Najzastupljenija doping sredstva su anabolički androgeni steroidi. Oni su zbog svog učinka na rast mišića i smanjenje masnog tkiva sve popularniji među rekreativcima, no brojne nuspojave čini ih manje privlačnim te su danas dostupne sigurnije alternative poput SARM-ova i  $\beta$ -2 agonista, posebice klenbuterola.

U novije vrijeme među sportašima je popularna zlouporaba krvnog dopinga s ciljem povećane opskrbe mišića kisikom, odnosno aerobnog kapaciteta. Također, postoji veliki potencijal manipulacije genima odgovornih za izdržljivost, metabolizam, brži oporavak, veću mišićnu masu itd.

Diuretici su posebna skupina, a razlog njihove zloupotrebe prvenstveno je maskiranje ostalih zabranjenih sredstva poticanjem diureze i/ili mijenjanjem pH mokraće, ali se također koriste za smanjenje tjelesne mase kod sportova s težinskim ograničenjima poput boksa ili juda.

Blokatori beta-adrenoreceptora su jedina skupina lijekova zabranjena samo u određenim sportovima. Njihova primjena nije dopuštena u sportovima poput biljara i pikada gdje je za ostvarenje sportskog cilja potrebna smirenost, kontrola pokreta i koncentracija.

Zahvaljujući konceptu terapijskog izuzeća (TUE) sportašima je uz rigoroznu kontrolu i detaljnu dokumentaciju dopušteno koristiti lijekove u terapijske svrhe. Nedavno istraživanje opisuje malu zastupljenost TUE među sportašima (1 %) te je dokumentarno vrlo malo činjenica koji dokazuju da sportaši s TUE imaju veću vjerojatnost pobjede.

U borbi protiv dopinga nužni su dobro razvijeni antidopinški laboratoriji akreditirani od strane WADA-e. Kontinuirano se integriraju nove metode detekcije te unaprjeđuju postojeće tehnike kako bi antidopinška tijela bila u korak s farmaceutskim industrijama i novim lijekovima koji se razvijaju ubrzanim tempom. Nove era doping sredstava i metoda potaknula je i evoluciju

analitičkih metoda detekcije te se uz selektivnije, točnije i preciznije metode razvijaju i mogućnosti praćenja zlouporabe supstanci identične strukture endogenom molekulama, kao što su biološka putovnica i metode praćenja biomarkera.

U Japanu je osnovana nova disciplina, sportska farmacija. Njezin cilj je educirati stručnjake poput farmaceuta o doping sredstvima i proširiti znanje o sportskoj medicini kako bi se stvorila kooperativna mreža stručnjaka u borbi za čist i vjerodostojan sport.

Farmaceut ima važnu ulogu u pružanju točnih i relevantnih informacija, davanju savjeta i preporuka te upozoravanju pacijenta sportaša o mogućem kršenju antidopinških pravila. Također, veliki je doprinos sportskog farmaceuta u edukaciji trenera i sportaša te je ključan faktor u praćenju terapije bolesnog ili ozlijeđenog sportaša.

## 6. LITERATURA

Amfetamini, <https://drogeiovisnosti.gov.hr/djelokrug/ovisnosti-i-vezane-teme/droge-i-ovisnost/vrste-droga/amfetamini/1019>, pristupljeno 02.06.2022.

Andrén-Sandberg Å. The history of doping and antidoping: A systematic collection of published scientific literature 2000-2015. Dostupno na: <https://www.rf.se/globalassets/riksidrottsforbundet-rf-antidoping/dokument/forskning-och-statistik/the-anti-doping-library-anti-doping-history.pdf>, pristupljeno 31.05.2022.

Atkinson TS, Kahn MJ. Blood doping: Then and now. A narrative review of the history, science and efficacy of blood doping in elite sport. *Blood Rev*, 2020, 39, 100632.

Avois L, Robinson N, Saudan C, Baume N, Mangin P, Saugy M. Central nervous system stimulants and sport practice. *Br J Sports Med*, 2006, 40(1), 16-20.

Badoud F, Guillarme D, Boccard J, Grata E, Saugy M, Rudaz S, Veuthey JL. Analytical aspects in doping control: challenges and perspectives. *Forensic Sci Int*, 2011, 213(1-3):49-61.

Baidoo N, Wolter M, Leri F. Opioid withdrawal and memory consolidation. *Neurosci Biobehav Rev*, 2020, 114, 16-24.

Balenovic D, Bencic ML, Udovicic M, Simonji K, Hanzevacki JS, Barisic I, et al. Inhibition of methyldigoxin-induced arrhythmias by pentadecapeptide BPC 157: a relation with NO-system. *Regul Pept*, 2009, 156, 83-89.

Barisic I, Balenovic D, Klicek R, Radic B, Nikitovic B, Drmic D et al. Mortal hyperkalemia disturbances in rats are NO-system related. The life saving effect of pentadecapeptide BPC 157. *Regul Pept*, 2013, 181, 50-66.

Basaria S, Wahlstrom JT, Dobs AS. Clinical review 138: Anabolic-androgenic steroid therapy in the treatment of chronic diseases. *J Clin Endocrinol Metab*, 2001, 86(11), 5108-5117.

Batori M. Pozitivni učinci kanabisa na zdravlje. *Zdravstveni glasnik*, 2018, 4 (2), 50-59.

Becejac T, Cesarec V, Drmic D, Hirsl D, Madzarac G, Djakovic Z, et al.. An endogenous defensive concept, renewed cytoprotection/adaptive cytoprotection: intra(per)-oral/intragastric strong alcohol in rat. Involvement of pentadecapeptide BPC 157 and nitric oxide system. *J Physiol Pharmacol*, 2018, 69(3).

Bhasin S, Storer TW, Berman N, Callegari C, Clevenger B, Phillips J, et al. The effects of supraphysiologic doses of testosterone on muscle size and strength in normal men. *N Engl J Med*, 199, 335(1), 1-10.

Bhoopalan SV, Huang LJ, Weiss MJ. Erythropoietin regulation of red blood cell production: from bench to bedside and back. *F1000Res*, 2020, 9, F1000 Faculty Rev-1153.

Bird SR, Goebel C, Burke LM, Greaves RF. Doping in sport and exercise: anabolic, ergogenic, health and clinical issues. *Ann Clin Biochem*, 2016, 53, 196-221.

Birzniece, V. Doping in sport. *Intern Med J*, 2015, 45, 239-248.

Bomfim JHGG. Pharmaceutical Care in Sports. *Pharmacy (Basel)*, 2020, 8(4), 218.

Botre F. New and old challenges of sports drug testing. *J of Mass Spectrom*, 2008, 43, 903-907.

Bowers LD. Anti-dope testing in sport: the history and the science. *FASEB J*, 2012, 26, 3933-3936.

BPC-157: Experimental Peptide Prohibited under 2022 Rules. Dosupno na: <https://www.usada.org/spirit-of-sport/education/bpc-157-peptide-prohibited/>, pristupljeno 15.05.2022.



Brkljačić M. Etika i sport. *Medicina Fluminensis*, 2007, 43, 230-233.

Brown WM. Paternalism, Drugs, and the Nature of Sports. *J Philosophy Sport*, 1984, 36, 14-22.

Burmeister MA, Fincher TK, Graham WH, Carey W. Recreational Use of Selective Androgen Receptor Modulators. *US Pharm*, 2020, 45(60), 15-18.

Cadwallader AB, de la Torre X, Tieri A, Botrè F. The abuse of diuretics as performance-enhancing drugs and masking agents in sport doping: pharmacology, toxicology and analysis. *Br J Pharmacol*, 2010, 161(1), 1-16.

Cantelmo RA, da Silva AP, Mendes-Junior CT, Dorta DJ. Gene doping: Present and future. *Eur J Sport Sci*. 2020, 20(8), 1093-1101.

Chelh I, Meunier B, Picard B, Reecy MJ, Chevalier C, Hocquette JF, et al. Molecular profiles of Quadriceps muscle in myostatin-null mice reveal PI3K and apoptotic pathways as myostatin targets. *BMC Genomics*, 2009, 10, 196.

Chen J, Kim J, Dalton JT. Discovery and therapeutic promise of selective androgen receptor modulators. *Mol Interv*, 2005, 5(3), 173-88.

Cheung AS, Grossmann M. Physiological basis behind ergogenic effects of anabolic androgens. *Mol Cell Endocrinol*, 2018; 464, 14-20.

Clenbuterol and Meat Contamination. Dosupno na: <https://www.usada.org/spirit-of-sport/clenbuterol-and-meat-contamination/>, pristupljeno 24.05.2022.

Collomp K, Arlettaz A, Portier H, Lecoq AM, Le Panse B, Rieth N, De Ceauriz J. Short-term glucocorticoid intake combined with intense training on performance and hormonal responses. *Br J Sports Med*, 2008, 42(12), 983-938.

Collomp K, Buisson C, Lasne F, Collomp R. DHEA, physical exercise and doping. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2015, 145, 206-212.

Collomp K, Le Panse B, Candau R, Lecoq AM, De Ceaurriz J. Beta-2 agonists and exercise performance in humans. *Science & Sports*, 2010, 25, 281–290.

Conti AA. Doping in sports in ancient and recent times. *Med Secoli*, 2010, 22,181-90.

Conti AA, Gensini GF. A historical perspective on the evolution of the concepts of motor activity and physical exercise in medicine. *Recenti Prog Med*, 2008, 99, 100-105.

Docherty JR. Pharmacology of stimulants prohibited by the World Anti-Doping Agency (WADA). *Br J Pharmacol*, 2008, 154(3), 606-22.

Ekhtiari S, Yusuf I, AlMakadma Y, MacDonald A, Leroux T, Khan M. Opioid Use in Athletes: A Systematic Review. *Sports Health*, 2020; 12(6):534-539.

Erotokritou-Mulligan I, Holt RI. Insulin-like growth factor I and insulin and their abuse in sport. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2010, 39(1), 33-43.

Fedoruk MN, Rupert JL. Myostatin inhibition: a potential performance enhancement strategy? *Scand J Med Sci Sports*, 2008, 18(2),123-131.

Fitch KD. Therapeutic use exemptions (TUEs) at the Olympic Games 1992-2012. *Br J Sports Med*, 2013, 47(13), 815-818.

Florini JR, Ewton DZ, Coolican SA. Growth hormone and the insulin-like growth factor system in myogenesis. *Endocr Rev*, 1996, 17 (5), 481-517.

Fрати P, Busardò FP, Cipolloni L, Dominicis ED, Fineschi V. Anabolic Androgenic Steroid (AAS) related deaths: autoptotic, histopathological and toxicological findings. *Curr Neuropharmacol*, 2015, 13(1), 146-159.

Friedmann T, Rabin O, Frankel MS. Ethics. Gene doping and sport. *Science*, 2010, 327(5966), 647-648.

Gamelin FX, Cuvelier G, Mendes A, Aucouturier J, Berthoin S, Di Marzo V, Heyman E. Cannabidiol in sport: Ergogenic or else? *Pharmacol Res*, 2020, 156, 10476.

Gaudard A, Varlet-Marie E, Bressolle F, Audran M. Drugs for increasing oxygen and their potential use in doping: a review. *Sports Med*, 2003, 33(3), 187-212.

Giorgi A, Weatherby RP, Murphy PW. Muscular strength, body composition and health responses to the use of testosterone enanthate: a double blind study. *J Sci Med Sport*, 1999, 2(4), 341-355.

Giraud S, Sottas PE, Robinson N, Saugy M. Blood transfusion in sports. *Handb Exp Pharmacol*, 2010, (195), 295-304.

Goldspink G, Wessner B, Tschan H, Bachl N. Growth factors, muscle function, and doping. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2010, 39(1), 169-181.

Greenblatt HK, Greenblatt DJ. Meldonium (Mildronate): A Performance-Enhancing Drug? *Clin Pharmacol Drug Dev*, 2016, 5(3), 167-169.

Guha N, Sönksen PH, Holt RI. IGF-I abuse in sport: current knowledge and future prospects for detection. *Growth Horm IGF Res*, 2009, 19(4), 408-411.

Guyton C, Hall E. Medicinska fiziologija-trinaesto izdanje. Zagreb, Medicinska naklada, 2017, str. 1032.

Haldar R, Gupta D, Chitranshi S, Singh MK, Sachan S. Artificial blood: A futuristic dimension of modern day transfusion sciences. *Cardiovasc Hematol Agents Med Chem*, 2019, 17(1), 11-16.

Vlad RA, Hancu G, Popescu GC, Lungu IA. Doping in Sports, a Never-Ending Story? *Adv Pharm Bull*, 2018, 8, 529-534.

Handelsman DJ. Indirect androgen doping by oestrogen blockade in sports. *Br J Pharmacol*, 2008, 154(3), 598-605.

Hartgens F, Kuipers H. Effects of androgenic-anabolic steroids in athletes. *Sports Med*, 2004, 34(8), 513-54.

Hatton CK. Beyond sports-doping headlines: the science of laboratory tests for performance-enhancing drugs. *Pediatr Clin North Am*, 2007, 54(4), 713-733.

Haynes BP, Dowsett M, Miller WR, Dixon JM, Bhatnagar AS. The pharmacology of letrozole. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2003, 87(1), 35-45.

Heuberger JAAC, Cohen AF. Review of WADA Prohibited Substances: Limited Evidence for Performance-Enhancing Effects. *Sports Med*, 2019, 49(4), 525-539.

Hickson RC, Ball KL, Falduto MT. Adverse effects of anabolic steroids. *Med Toxicol Adverse Drug Exp*, 1989, 4(4), 254-271.

Hodgson TK, Braunstein GD. Physiological effects of androgens in women. *Androg Excess Disord Women*, 2007, 49-62.

Honour JW. Doping in sport: consequences for health, clinicians and laboratories. *Ann Clin Biochem*, 2016, 53, 189-190.

Hostrup M, Jacobson GA, Jessen S, Lemminger AK. Anabolic and lipolytic actions of beta2 -agonists in humans and antidoping challenges. *Drug Test Anal*, 2020, 12(5), 597-609.

Hostrup M, Jessen S, Backer V, Bangsbo J, Jacobson GA. Beta2 -adrenergic agonists can enhance intense performance and muscle strength in healthy individuals. *Allergy*, 2021, 76(7), 2318-2319.

Hrvatska enciklopedija, <https://www.enciklopedija.hr/natuknica.aspx?id=18496>, pristupljeno 8.5.2022.

Husnjak I, Zorc B. Eritropoetin, *Farm Gla*, 2006, 62, 249-254.

Hwang CH. Targeted Delivery of Erythropoietin Hybridized with Magnetic Nanocarriers for the Treatment of Central Nervous System Injury: A Literature Review. *Int J Nanomed*, 2020, 15, 9683–9701.

Jägers J, Wrobeln A, Ferenz KB. Perfluorocarbon-based oxygen carriers: from physics to physiology. *Pflugers Arch*, 2021, 473:139–150.

Jarek A, Wójtowicz M, Kwiatkowska D, Kita M, Turek-Lepa E, Chajewska K, Lewandowska-Pachecka S, Pokrywka A. The prevalence of trimetazidine use in athletes in Poland: excretion study after oral drug administration. *Drug Test Anal*, 2014, 6(11-12), 1191-1196.

Jelkmann W. Erythropoietin. *Front Horm Res*, 2016, 47, 115-127.

Jessen S, Solheim SA, Jacobson GA, Eibye K, Bangsbo J, Nordborg NB, Hostrup M. Beta2 -adrenergic agonist clenbuterol increases energy expenditure and fat oxidation, and induces mTOR phosphorylation in skeletal muscle of young healthy men. *Drug Test Anal*, 2020, 12(5), 610-618.

Kanayama G, Pope HG Jr. History and epidemiology of anabolic androgens in athletes and non-athletes. *Mol Cell Endocrinol*, 2018, 464, 4-13.

Katzung BG, Temeljna i klinička farmakologija (urednici hrvatskog izdanja: Trkulja V, Klarica M, Šalković-Petrišić M). Medicinska naklada, Zagreb, 2020, str. 681-691.

Kawaguchi-Suzuki M, Anderson A, Suzuki S. Reconsidering Sports Pharmacists and Anti-Doping Education as the World Celebrates the Olympic and Paralympic Games. *Am J Pharm Educ*, 2021, 85(7), 8695.

Kicman AT. Pharmacology of anabolic steroids. *Br J Pharmacol*, 2008, 154(3), 502-521.

Kimball S. R., Vary T. C., Jefferson L. S. Regulation of protein synthesis by insulin. *Annual Review of Physiology*, 1994, 56, 321–348.

Kicman AT. Pharmacology of anabolic steroids. *Br J Pharmacol*, 2008, 154(3), 502-521.

Koury MJ, Haase VH. Anaemia in kidney disease: harnessing hypoxia responses for therapy. *Nat Rev Nephrol*, 2015, 11(7), 394-410.

Laan RF, Jansen TL, van Riel PL. Glucocorticosteroids in the management of rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*, 1999, 38(1), 6-12.

Lemettilä M, Leppä E, Pohjanoksa-Mäntylä M, Simula A, Koskelo J. Anti-doping knowledge and educational needs of Finnish pharmacists. *Performance Enhancement & Health*, 2021, 92, 100195.

Lippi G, Franchini M, Guidi GC. Doping in competition or doping in sport? *Brit Medl Bull*, 2008, 86, 95–107.

List of WADA-Accredited Laboratories. Dostupno na: <https://www.wada-ama.org/en/resources/lab-documents/list-wada-accredited-laboratories>, pristupljeno 5. lipnja 2022.

Lorentzon M, Cummings SR. Osteoporosis: the evolution of a diagnosis. *J Intern Med*, 2015, 277(6), 650-661.

Lourenço O, Cardoso A, Mónico B, Gama JMR, Neiva HP, Marinho DA.  $\beta$ 2-adrenergic agonists and doping: Where do we stand? *Allergy*, 2021, 76(7), 2320-2321.

Međunarodni standard za terapijska izuzeća, [https://antidoping-hzta.hr/wp-content/uploads/2019/11/Medunarodni-standard-za-terapijska-izuzeca\\_A4.pdf](https://antidoping-hzta.hr/wp-content/uploads/2019/11/Medunarodni-standard-za-terapijska-izuzeca_A4.pdf), pristupljeno 13.06.2022.

McCartney, D., Benson, M.J., Desbrow, B. et al. Cannabidiol and Sports Performance: a Narrative Review of Relevant Evidence and Recommendations for Future Research. *Sports Med*, 2020, 6, 27.

McKenna MJ, Bangsbo J, Renaud JM. Muscle K<sup>+</sup>, Na<sup>+</sup>, and Cl disturbances and Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup> pump inactivation: implications for fatigue. *J Appl Physiol*, 2008, 104(1), 288-295.

Miklos A, Tero-Vescan A, Vari CE, Osz BE, Filip C, Rusz CM, Muntean DL. Selective androgen receptor modulators (SARMs) in the context of doping. *Farmacia*, 2018, 66, 5.

Moraitis AG, Block T, Nguyen D, Belanoff JK. The role of glucocorticoid receptors in metabolic syndrome and psychiatric illness. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2017, 165, 114-120.

Moreira F. A., Lutz B. The endocannabinoid system: Emotion, learning and addiction. *Add Biol*, 2008, 13, 196–212.

Najznačajnije promjene na WADA-inom novom Popisu zabranjenih tvari 2022, <https://www.wada-ama.org/en/news/wadas-2022-prohibited-list-now-force>, pristupljeno 15.05.2022.

Navodaya VBJ, Distt Sonapat, Haryana. Beta 2 agonist: therapeutic use exemption, misuse in sports and its adverse effect on health. *Int J Sci Res*, 2013, 2, 220–223.

Novak S. Antiresorptivni lijekovi u liječenju osteoporoze. *Reumatizam*, 2014, 61 (2), 89-94.

Olarescu N. C., Gunawardane K., Krarup Hansen T., Sandahl Christiansen J., Lunde Jorgensen J. O. (2019) Normal Physiology of Growth Hormone in Adults. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, et al., eds. Endotext. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; October 16, 2019.

Ostarine Reviews: Shocking Results & Information About MK2866, <https://secec.org/ostarine-mk2866/>, pristupljeno 23.05.2022.

Ostojić A, Trbojević-Stanković J, Bešić D. Eritropoetin između terapije i dopinga - dve strane medalje. *Medicinski pomladak*, 2016, 67, 43-47.

Pacher P, Bátkai S, Kunos G. The endocannabinoid system as an emerging target of pharmacotherapy. *Pharmacol Rev*, 2006, 58, 389–462.

Pajčić, M. i Sokanović, L. Anabolički steroidi kao predmet kaznenopravne regulacije. *Zbornik radova Pravnog fakulteta u Splitu*, 2010, 47 (2), 387-409.

Palmi I, Berretta P, Tini A, Ricci G, Marinelli S. The unethality of doping in sports. *Clin Ter*, 2019, 170, e100-e101.

Perovic D, Buljat G, Kolenc D, Drmic D, Seiwerth S. Sikiric, P. Spinal Cord Injury in Rat – Therapeutic Effect of Pentadecapeptide BPC 157. *FASEB J*, 2015, 29, 617.

Pertwee RG. Pharmacological actions of cannabinoids. *Handb Exp Pharmacol*, 2005 168, 1-51.

Piljac A, Metelko Ž. Inzulinska terapija u liječenju šećerne bolesti. *Medix*, 2009, 80/81.

Pleadin J, Vulić A, Perši N.  $\beta$ -adrenergički agonisti: tvari s anaboličkim učinkom kod životinja za proizvodnju mesa. *MESO: Prvi hrvatski časopis o mesu*, 2012, XIV (1), 51-57

Popis zabranjenih sredstva 2022. Dostupno na: <https://antidoping-hzta.hr/wp-content/uploads/2021/12/HZJZ-Popis-zabranjenih-sredstava-124x203-mm-ZA-WEB.pdf>, pristupljeno 13.5.2022.

Popis zabranjenih sredstva 2017. <https://antidoping-hzta.hr/wp-content/uploads/2019/09/zs2017.pdf>, pristupljeno 05.06.2022..

Pravilnik o antidopingu 2021, <https://antidoping-hzta.hr/wp-content/uploads/2021/01/Pravilnik-o-antidopingu-2021.pdf>, pristupljeno 8.5.2022.

Proskocil BJ, Fryer AD.  $\beta$ 2-agonist and anticholinergic drugs in the treatment of lung disease. *Proc Am Thorac Soc*, 2005, 305–310.



Rosenblum A, Marsch LA, Joseph H, Portenoy RK. Opioids and the treatment of chronic pain: controversies, current status, and future directions. *Exp Clin Psychopharmacol*, 2008, 16, 405-416.

Rzecznyk S, Dolińska-Kaczmarek K, Uruska A, Żaba C. The Other Face of Insulin-Overdose and Its Effects. *Toxics*, 2022, 10(3), 123.

Sagoe D, McVeigh J, Bjørnebekk A, Essilfie MS, Andreassen CS i Pallesen S. Polypharmacy among anabolic-androgenic steroid users: a descriptive metasynthesis. *Subst Abuse Treat Prev Policy*, 2015, 10, 12.

Salamin O, Kuuranne T, Saugy M, Leuenberger N. Erythropoietin as a performance-enhancing drug: Its mechanistic basis, detection, and potential adverse effects. *Mol Cell Endocrinol*, 2018, 464, 75-87.

Saugy M, Robinson N, Saudan C, Baume N, Avois L, Mangin P. Human growth hormone doping in sport. *Br J Sports Med*, 2006, 40, 35-39.

Sažetak opisa svojstava lijeka, Nolvadex, <https://halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/Nolvadex-10-mg-filmom-oblozene-tablete/9094/>, pristupljeno 29.05.2022.

Sažetak opisa svojstava lijeka, Anastris, <https://halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/Anastris-1-mg-filmom-oblozene-tablete/11680/>, pristupljeno 29.05.2022.

Sažetak opisa svojstava lijeka, Evista, <https://halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/Evista/9602/>, pristupljeno 29.05.2022.

Sen Gupta A. Hemoglobin-based Oxygen Carriers: Current State-of-the-art and Novel Molecules. *Shock*, 2019, 52 (1), 70-83.

Senthilkumaran S, Menezes RG, Jena NN. Thirumalaikolundusubramanian P. Clinical, laboratory, and educational challenges of diuretic doping. *Am J Emerg Med*, 2013, 31, 420–421.

Schamasch P, Rabin O. Challenges and perspectives in anti-doping testing. *Bioanalysis*, 2012, 4(13), 1691-1701.

Schobersberger W, Dünnwald T, Gmeiner G, Blank C. Story behind meldonium-from pharmacology to performance enhancement: a narrative review. *Br J Sports Med*, 2017, 51(1), 22-25.

Sekulić D. Zašto gubimo rat protiv dopinga? Zapravo, želimo li uopće pobijediti?. *Jahr*, 2011, 2, 302-310.

Sgrò P, Sansone M, Sansone A, Romanelli F, Di Luigi L. Effects of erythropoietin abuse on exercise performance. *Phys Sportsmed*, 2018, 46(1), 105-115.

Sharma B. A Chritical Analysis of the Impact od Doping in Sports Domain. *IJLMH*, 2021, 4, 129-152.

Sharma M, McFarlane C, Kambadur R, Kukreti H, Bonala S, Srinivasan S. Myostatin: expanding horizons. *IUBMB Life*, 2015, 67(8), 589-600.

Shrivastav PS, Buha SM, Sanyal M. Detection and quantitation of  $\beta$ -blockers in plasma and urine. *Bioanalysis*, 2010, 2(2), 263-76.

Siebert DM, Rao AL. The Use and Abuse of Human Growth Hormone in Sports. *Sports Health*, 2018, 10(5), 419-426.

Sikiric P, Seiwerth S, Brcic L, Sever M, Klicek R, Radic B, et al. Revised Robert's cytoprotection and adaptive cytoprotection and stable gastric pentadecapeptide BPC 157. Possible significance and implications for novel mediator. *Curr Pharm Des*. 2010, 16(10), 1224-1234.

Škrebić MM. Etika dopinga u sportu: dvije suprotstavljene perspektive. *Filozofska istraživanja*, 2016, 36, 511-530.

- Tamburrini CM, Tännsjö T. Transcending human limitations. *Sport, Ethics and Philosophy*, 2007,1, 113-118.
- Thevis M, Kohler M, Schänzer W. New drugs and methods of doping and manipulation. *Drug Discov Today*, 2008, 13(1-2), 59-66.
- Thevis M, Sigmund G, Geyer H, Schänzer W. Stimulants and doping in sport. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2010, 39(1), 89-105.
- Teale P, Scarth J, Hudson S. Impact of the emergence of designer drugs upon sports doping testing. *Bioanalysis*, 2012, 4(1), 1-88.
- Towns CR, Gerrard DF. A fool's game: Blood doping in sport. *Perform Enhanc Health*, 2014, 3(1), 54-58.
- Vari CE, Osz BE, Miklos A, Iovan AB, Tero-Vescan A. Aromatase inhibitors in men– off-label use, misuse, abuse and doping. *Farmacia*, 2016, 64, 6.
- Verneec Alan, Healy D. Prevalence of therapeutic use exemptions at the Olympic Games and association with medals: an analysis of data from 2010 to 2018. *British Journal of Sports Medicine*, 2020, 54: 920-924.
- Vasilj Š, Kerže P. Doping u sportu. *ERS*, 2021, 30, 28-32.
- Verroken M. Drug use and abuse in sport. *Baillieres Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2000, 1-23.
- Zaninović Jurjević T, Jurjević N, Matijević Rončević S, Rubeša Miculinić Ž, Zaputović L. Beta-blokatori: lijekovi koji produžuju preživljenje. *Medicus*, 2016, 25, 145-152.
- Zhang ZL, He JW, Qin YJ, Hu YQ, Li M, Zhang H, et al. Association between myostatin gene polymorphisms and peak BMD variation in Chinese nuclear families. *Osteoporos Int*, 2008, 19, 39-47.

WADA: The 2022 Prohibited list, [https://antidoping-hzta.hr/wp-content/uploads/2021/10/popis2022\\_ENG.pdf](https://antidoping-hzta.hr/wp-content/uploads/2021/10/popis2022_ENG.pdf), pristupljeno 23.05.2022.

WADA: Our history, <https://www.wada-ama.org/en/who-we-are>, pristupljeno 12.03.2022.

Wilber RL. Application of altitude/hypoxic training by elite athletes. *J Hum Sport Exercise*, 2011, 2(6).

World Anti-Doping Code, <https://www.wada-ama.org/en/resources/world-anti-doping-program/world-anti-doping-code>, pristupljeno 12.03. 2022.

World Anti-Doping Agency (2004), [https://www.wada-ama.org/sites/default/files/resources/files/WADA\\_Prohibited\\_List\\_2004\\_EN.pdf](https://www.wada-ama.org/sites/default/files/resources/files/WADA_Prohibited_List_2004_EN.pdf), pristupljeno 04.06.2022.

## 7. SAŽETAK

Doping predstavlja kršenje jednog ili više pravila koja su definirana Svjetskim antidopinškim kodeksom, a najčešće uključuje primjenu zabranjenih sredstava i/ili metoda u svrhu poboljšanja sportskih performansi. Problem dopinga raširio se izvan granica elitnog sporta te je postao dio svakodnevnog života mnogih rekreativnih sportaša, čija je težnja poboljšati fizički izgled. WADA (engl. World Antidoping Agency) je objavila Popis zabranjenih sredstava u kojem se nalazi preko 200 spojeva podijeljenih u tri skupine: tvari i metode zabranjene tijekom i izvan natjecanja, tvari zabranjene tijekom natjecanja te tvari zabranjene u pojedinim sportovima. Različite skupine doping sredstava omogućuju sportašima povećanje fizičke izvedbe zahvaljujući brojnim učincima: povećavaju izdržljivost i aerobnog kapaciteta, zatim ubrzavaju oporavak od ozljeda, povećavaju prag boli, povećavaju mišićnu masu, smanjuju masno tkivo, maskiraju upotrebu drugih doping supstancija itd. Nažalost, zloupotreba lijekova izvan terapijskih indikacija uključuje cijeli niz negativnih učinaka na zdravlje, a nekada čak i fatalne posljedice. Sve duži popis zabranjenih sredstava i suvremeni trendovi u doping praksi stavili su antidopinške agencije pred nove izazove. WADA-ina akreditirani laboratoriji neprestano razvijaju nove tehnike otkrivanja dopinga te ulažu u napredak postojećih metoda detekcije. U borbi protiv dopinga ključna je edukacija sportaša o neželjenim i štetnim posljedicama upotrebe dopinga. Farmaceut ima važnu ulogu u pružanju točnih i relevantnih informacija, davanju savjeta i preporuka te upozoravanju pacijenta sportaša o mogućem kršenju antidopinških pravila.

## **SUMMARY**

Doping is a violation of one or more of the rules defined by the World Anti-Doping Code defined by the World Anti-Doping Agency (WADA). Most common doping practices include the use of illicit substances or methods with the goal of enhancing an athlete's performance. The doping problem has spread beyond the boundaries of elite sports and has become a part of daily lives of many recreational athletes wishing to improve their physical appearance. The list of banned substances from 2021 includes over 200 compounds divided into 3 groups: substances and methods banned during and out of competition, substances banned during competition and substances banned in certain sports. Different doping agent groups allow athletes to increase their physical performance thanks to a number of effects: increased endurance and aerobic capacity, accelerated recovery from injuries, increased pain threshold, increased muscle mass, reduced fat, masking the use of other doping agents, etc. Unfortunately, drug abuse outside of therapeutic indications involves a whole range of negative health effects, and sometimes even fatal consequences. The growing list of illicit drugs and modern trends in doping practice have put anti-doping agencies at odds with new challenges. WADA accredited laboratories are constantly developing new doping detection techniques and are investing in advancing existing detection methods. A crucial part in fighting doping is the education of athletes about the unwanted and harmful consequences of doping. Pharmacists have an important role to play in promoting clean and fair sports, when counseling their patients-athletes about risks and potential consequences of doping.

## Temeljna dokumentacijska kartica

Sveučilište u Zagrebu  
Farmaceutsko-biokemijski fakultet  
Studij: Farmacija  
Zavod za farmakologiju  
Domagojeva 2, 10000 Zagreb, Hrvatska

Diplomski rad

### *Doping u sportu*

**Marta Glavota**

#### SAŽETAK

Doping predstavlja kršenje jednog ili više pravila koja su definirana Svjetskim antidopinškim kodeksom, a najčešće uključuje primjenu zabranjenih sredstava i/ili metoda u svrhu poboljšanja sportskih performansi. Problem dopinga raširio se izvan granica elitnog sporta te je postao dio svakodnevnog života mnogih rekreativnih sportaša, čija je težnja poboljšati fizički izgled. WADA (engl. World Antidoping Agency) je objavila Popis zabranjenih sredstava u kojem se nalazi preko 200 spojeva podijeljenih u tri skupine: tvari i metode zabranjene tijekom i izvan natjecanja, tvari zabranjene tijekom natjecanja te tvari zabranjene u pojedinim sportovima. Različite skupine doping sredstava omogućuju sportašima povećanje fizičke izvedbe zahvaljujući brojnim učincima: povećavaju izdržljivost i aerobnog kapaciteta, zatim ubrzavaju oporavak od ozljeda, povećavaju prag boli, povećavaju mišićnu masu, smanjuju masno tkivo, maskiraju upotrebu drugih doping supstancija itd. Nažalost, zloupotreba lijekova izvan terapijskih indikacija uključuje cijeli niz negativnih učinaka na zdravlje, a nekada čak i fatalne posljedice. Sve duži popis zabranjenih sredstava i suvremeni trendovi u doping praksi stavili su antidopinške agencije pred nove izazove. WADA-ina akreditirani laboratoriji neprestano razvijaju nove tehnike otkrivanja dopinga te ulažu u napredak postojećih metoda detekcije. U borbi protiv dopinga ključna je edukacija sportaša o neželjenim i štetnim posljedicama upotrebe dopinga. Farmaceut ima važnu ulogu u pružanju točnih i relevantnih informacija, davanju savjeta i preporuka te upozoravanju pacijenta sportaša o mogućem kršenju antidopinških pravila.

Rad je pohranjen u Središnjoj knjižnici Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

Rad sadrži: 83 stranica, 9 grafičkih prikaza, 5 tablica i 140 literaturnih navoda. Izvornik je na hrvatskom jeziku.

Ključne riječi: *doping, sport, pojačati, zabranjeno, etika, epidemiologija, povijest, simptomi, detekcija, anabolički, peptidi, faktori rasta, beta-2 agonisti, eritropoetin, hormon, diuretici, sredstva za maskiranje, stimulansi, narkotici, kanabinoidi, glukokortikoidi, beta-blokatori, zabranjene metode*

Mentor: **Dr. sc. Lidija Bach Rojcky**, redoviti profesor Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

Ocjenjivači: **Dr. sc. Lidija Bach Rojcky**, redoviti profesor Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

**Doc. dr. sc. Hrvoje Rimac**, docent Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

**Doc. dr. sc. Sandra Šupraha Goreta**, docent Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

Rad prihvaćen: srpanj 2022.

## Basic documentation card

University of Zagreb  
Faculty of Pharmacy and Biochemistry  
Study: Pharmacy  
Department of pharmacology  
Domagojeva 2, 10000 Zagreb, Croatia

Diploma thesis

### *Doping in sport*

**Marta Glavota**

#### SUMMARY

Doping is a violation of one or more of the rules defined by the World Anti-Doping Code defined by the World Anti-Doping Agency (WADA). Most common doping practices include the use of illicit substances or methods with the goal of enhancing an athlete's performance. The doping problem has spread beyond the boundaries of elite sports and has become a part of daily lives of many recreational athletes wishing to improve their physical appearance. The list of banned substances from 2021 includes over 200 compounds divided into 3 groups: substances and methods banned during and out of competition, substances banned during competition and substances banned in certain sports. Different doping agent groups allow athletes to increase their physical performance thanks to a number of effects: increased endurance and aerobic capacity, accelerated recovery from injuries, increased pain threshold, increased muscle mass, reduced fat, masking the use of other doping agents, etc. Unfortunately, drug abuse outside of therapeutic indications involves a whole range of negative health effects, and sometimes even fatal consequences. The growing list of illicit drugs and modern trends in doping practice have put anti-doping agencies at odds with new challenges. WADA accredited laboratories are constantly developing new doping detection techniques and are investing in advancing existing detection methods. A crucial part in fighting doping is the education of athletes about the unwanted and harmful consequences of doping. Pharmacists have an important role to play in promoting clean and fair sports, when counseling their patients-athletes about risks and potential consequences of doping.

The thesis is deposited in the Central Library of the University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry.

Thesis includes: 83 pages, 9 figures, 5 tables and 140 references. Original is in Croatian language.

Keywords: doping, sport, enhance, prohibited, ethics, epidemiology, history, symptoms, detection, anabolic, peptides, growth factors, beta-2 agonists, erythropoietin, hormone, diuretics, masking agents, stimulans, narcotics, cannabinoids, glucocorticoids, beta-blockers, prohibited metodes.

Mentor: **Lidija Bach Rojecky, Ph.D.** *Full Professor*, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

slikReviewers: **Lidija Bach Rojecky, Ph.D.** *Full Professor*, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry  
**Hrvoje Rimac, Ph.D.** *Associate Professor*, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry  
**Sandra Šupraha Goreta, Ph.D.** *Associate Professor*, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

The thesis was accepted: July 2022.