Antidoping agencija Republike Srbije
Trg republike br. 3
11000 Beograd, Srbija
tel/faks: 011/ 4064 136
Direktor: prof. dr Milica Vukašinović-Vesić
Internet sajt: www.adas.org.rs
Imejl: info@adas.org.rs

Glukokortikoidi i izuzeća za terapeutsku upotrebu

U ovom dokumentu razmatraju se upotreba glukokortikoida (GK) kod sportista i opšti zahtevi za odobravanje izuzeća za terapeutsku upotrebu (TUE), uzimajući u obzir izmene odeljka S9 Liste zabranjenih supstanci i metoda Svetske antidoping agencije (WADA) za 2022. godinu.

Napomena: Prilikom razmatranja konkretnog zdravstvenog stanja za čije lečenje se mogu koristiti glukokortikoidi potrebno je konsultovati odgovarajuće kontrolne liste ili smernice za lekare u vezi sa TUE.

Uvod

Glukokortikoidi su lekovi koji se često koriste i veoma su efikasni u lečenju različitih zdravstvenih stanja. Primenjuju se prvenstveno zbog snažnog antiinflamatornog i imunosupresivnog dejstva. Dostupni su u različitim farmaceutskim oblicima i mogu se primenjivati različitim putevima, za lokalno ili sistemsko lečenje.

Glukokortikoidi su kataborički agensi i, iako imaju zajedničku steroidnu strukturu sa androgenim anaboličkim steroidima, ne ispoljavaju nijedno od njihovih fizioloških dejstava. Androgeni anabolički steroidi imaju ograničenu terapeutsku primenu u sportu. Budući da pojam „steroid" označava samo hemijsku strukturu, a ne dejstvo, upotreba opšteg naziva „steroidi" za ove lekove izaziva zabunu i treba je izbegavati. Kao i svaki lek, glukokortikoidi nose određene rizike i mogu izazvati neželjena dejstva, posebno pri dugotrajnoj upotrebi. S obzirom na povezane rizike, uključujući sekundarne infekcije i supresiju funkcije nadbubrežnih žlezda, svi lekari treba pažljivo da procenjuju opravdanost primene glukokortikoida u lečenju sportista.

Sportisti, kao deo opšte populacije, imaju ista zdravstvena stanja i povrede za čije je lečenje često opravdana primena glukokortikoida. Manje je jasno da li sportisti, zbog povećanog opterećenja tokom takmičenja i treninga, češće dobijaju terapiju glukokortikoidima. U istraživanju u kojem su učestvovala 603 lekara sportske medicine iz 30 zemalja, više od 85% ispitanika navelo je da rutinski primenjuje glukokortikoide injekcionim putem i/ili ih propisuje.

Glukokortikoidi i Lista zabranjenih supstanci

Počev od Liste zabranjenih supstanci za 2022. godinu, glukokortikoidi su zabranjeni tokom takmičenja kada se primenjuju bilo kojim injekcionim, oralnim ili rektalnim putem. Primeri injekcionih načina primene uključuju intravensku, intramuskularnu, periartikularnu, intraartikularnu, peritendinoznu, intratendinoznu, epiduralnu, intratekalnu, intraburzalnu, intralezionalnu (npr. u keloid), intradermalnu i subkutanu primenu. Treba naglasiti da su svi oralni načini primene glukokortikoida i dalje zabranjeni, uključujući oromukozalnu, bukalnu, gingivalnu i sublingvalnu primenu. Svi ostali načini primene, uključujući inhalaciju, intranazalni sprej, kapi za oči, perianalnu primenu, dermalnu primenu, primenu u kanal zuba i druge oblike lokalne primene, dozvoljeni su u svakom trenutku i ne zahtevaju TUE.

Antidoping agencija Republike Srbije
Trg republike br. 3
11000 Beograd, Srbija
tel/faks: 011/ 4064 136
Direktor: prof. dr Milica Vukašinović-Vesić
Internet sajt: www.adas.org.rs
Imejl: info@adas.org.rs

Sportista rizikuje da bude sankcionisan kada se u uzorku urina prikupljenom tokom takmičenja utvrdi koncentracija glukokortikoida, njegovih metabolita ili markera iznad laboratorijskih nivoa prijavljivanja. Prema Svetskom antidoping kodeksu iz 2021. godine, uzorak tokom takmičenja može se prikupljati od 23.59 časova dana koji prethodi takmičenju do završetka tog takmičenja, uključujući i postupak prikupljanja uzorka nakon njega. Međutim, u pojedinim sportovima period tokom takmičenja drugačije je definisan. Sportistima se savetuje da to provere sa svojim sportskim savezom ili nacionalnom antidoping organizacijom.

Upotreba glukokortikoida izvan takmičenja, bilo kojim putem primene, nije zabranjena. Međutim, uzorak urina prikupljen tokom takmičenja može sadržati dokaze o upotrebi glukokortikoida, iako su oni primenjeni izvan takmičenja, pa može biti prijavljen nepovoljan analitički nalaz (AAF). Ako sportista i lekar koji ga leči dostave odgovarajuće kliničko obrazloženje upotrebe glukokortikoida, retroaktivni TUE može biti odobren. Međutim, ako TUE ne bude odobren, nepovoljan analitički nalaz može dovesti do izricanja sankcije.

Glukokortikoidi i zahtevi za TUE

Ako se glukokortikoid koristi u terapijske svrhe, odgovarajući postupak jeste podnošenje zahteva za TUE. Poznato je da se lečenje glukokortikoidima često sprovodi kao odgovor na nepredvidivo pogoršanje hronične bolesti ili akutnu odnosno ponavljajuću povredu mišićno-skeletnog sistema. U takvim slučajevima zahtev za TUE će, zbog prirode okolnosti, morati da bude podnet retroaktivno. Primena glukokortikoida često se odvija izvan perioda tokom takmičenja, ali ipak može dovesti do nepovoljnog analitičkog nalaza tokom takmičenja. Međunarodni standard za izuzeća za terapeutsku upotrebu (ISTUE) od 2021. godine izričito uređuje ovu situaciju i dozvoljava retroaktivno podnošenje zahteva kada:

ISTUE 4.1(e): Sportista je izvan takmičenja, iz terapijskih razloga, koristio zabranjenu supstancu koja je zabranjena samo tokom takmičenja.

Uspeh svakog zahteva za TUE zavisi od kvaliteta priloženog kliničkog obrazloženja. Svim lekarima koji leče sportiste izričito se preporučuje da vode potpunu i tačnu medicinsku dokumentaciju, uključujući vreme primene i dozu, kada leče sportiste koji mogu biti podvrgnuti doping kontroli, čak i kada se glukokortikoid primenjuje pre perioda tokom takmičenja. Lekarima se preporučuje da se upoznaju sa „periodima eliminacije" glukokortikoida opisanim u dokumentu „Sažetak najvažnijih izmena i objašnjenja".

Periodi eliminacije nakon primene glukokortikoida

Nakon primene glukokortikoida, koncentracije u urinu koje dostižu nivoe prijavljivanja i dovode do nepovoljnog analitičkog nalaza mogu se zadržati različito dugo (od nekoliko dana do nekoliko nedelja), u zavisnosti od primenjenog glukokortikoida, načina primene i doze. Da bi smanjili rizik od nepovoljnog analitičkog nalaza, sportisti treba da poštuju minimalne periode eliminacije.

Period eliminacije u ovom kontekstu označava vreme od poslednje primenjene doze do početka perioda tokom takmičenja. Svrha ovog perioda jeste da se omogući eliminacija glukokortikoida do koncentracije ispod nivoa prijavljivanja. Navedeni periodi eliminacije zasnivaju se na primeni ovih lekova u maksimalnim dozama odobrenim od strane proizvođača:

Antidoping agencija Republike Srbije
Trg republike br. 3
11000 Beograd, Srbija
tel/faks: 011/ 4064 136
Direktor: prof. dr Milica Vukašinović-Vesić
Internet sajt: www.adas.org.rs
Imejl: info@adas.org.rs

Slika 1: Tabela perioda eliminacije glukokortikoida

Način primene	Glukokortikoid	Period eliminacije
Oralno*	Svi glukokortikoidi	3 dana
	Izuzeci: triamcinolon; triamcinolon acetonid	10 dana
Intramuskularno**	Betametazon; deksametazon; metilprednizolon	5 dana
	Prednizolon; prednizon	10 dana
	Triamcinolon acetonid	60 dana
Lokalne injekcije** (uključujući periartikularnu, intraartikularnu, peritendinoznu i intratendinoznu primenu)	Svi glukokortikoidi	3 dana
	Izuzeci: prednizolon; prednizon; triamcinolon acetonid; triamcinolon heksacetonid	10 dana
Rektalno	Svi glukokortikoidi	3 dana
	Izuzeci: triamcinolon diacetat; triamcinolon acetonid	10 dana

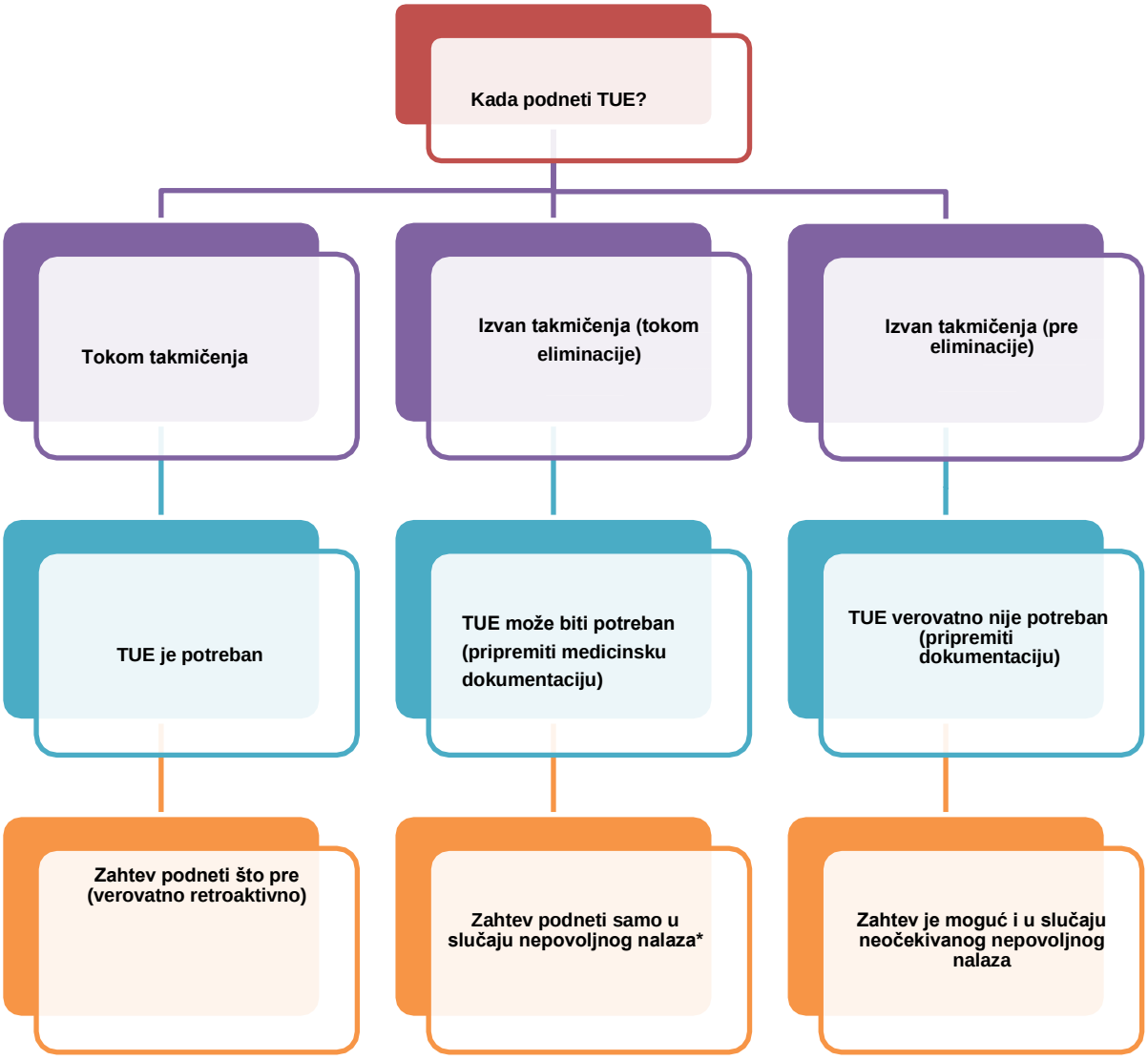
*Oralni načini primene obuhvataju, na primer, oromukozalnu, bukalnu, gingivalnu i sublingvalnu primenu.

**Primena farmaceutskih oblika glukokortikoida sa produženim oslobađanjem može dovesti do toga da se glukokortikoidi mogu otkriti i nakon isteka perioda eliminacije, usled produžene sistemske apsorpcije.

Antidoping agencija Republike Srbije
Trg republike br. 3
11000 Beograd, Srbija
tel/faks: 011/ 4064 136
Direktor: prof. dr Milica Vukašinović-Vesić
Internet sajt: www.adas.org.rs
Imejl: info@adas.org.rs

Slika 2: Kada podneti zahtev za TUE

Dijagram u nastavku prikazuje tri situacije koje mogu nastati u zavisnosti od toga da li je glukokortikoid primenjen tokom takmičenja ili izvan takmičenja (unutar perioda eliminacije ili pre njegovog početka). Svaka putanja daje smernice o tome kada sportisti treba da podnesu zahtev i kada antidoping organizacije treba da ga razmatraju.



Neke antidoping organizacije mogu razmatrati zahteve za TUE unapred. O tome treba jasno obavestiti sportiste koji su u njihovoj nadležnosti.

Antidoping agencija Republike Srbije
Trg republike br. 3
11000 Beograd, Srbija
tel/faks: 011/ 4064 136
Direktor: prof. dr Milica Vukašinović-Vesić
Internet sajt: www.adas.org.rs
Imejl: info@adas.org.rs

U nastavku su detaljno opisane tri situacije prikazane na slici 2:

Ako sportista ima hitnu potrebu za glukokortikoidom tokom perioda tokom takmičenja, treba da podnese zahtev za TUE što je pre moguće. Takva situacija bila bi prilično retka u većini sportova i, kao što je ranije navedeno, najverovatnije bi se razmatrala retroaktivno.

Ako sportista koristi glukokortikoid izvan takmičenja, ali unutar perioda eliminacije, ne mora da podnese zahtev za retroaktivni TUE, osim ako od njega bude prikupljen uzorak za koji se prijavi nepovoljan analitički nalaz.

Neki sportisti koji koriste glukokortikoid unutar perioda eliminacije mogu želeti potvrdu da će im TUE biti odobren pre nego što odluče da li će uzeti lek ili, ako su već primili injekciju, pre nego što odluče da li će nastupiti na predstojećem takmičenju. Antidoping organizacije često nisu u mogućnosti da brzo procene zahtev i odgovore na njega, niti su dužne da razmatraju zahteve za TUE za supstance korišćene izvan takmičenja koje su zabranjene samo tokom takmičenja. Sportistima i njihovim lekarima preporučuje se da se obrate svojoj antidoping organizaciji radi saveta o njenim konkretnim pravilima i praksi.

Ako sportista koristi glukokortikoid pre početka perioda eliminacije, malo je verovatno da će testiranje tokom takmičenja dovesti do nepovoljnog analitičkog nalaza. Zato sportisti ne bi trebalo da podnose zahteve za TUE, niti bi antidoping organizacije trebalo da ih razmatraju u ovakvim situacijama. Ako ipak bude prijavljen nepovoljan analitički nalaz, zahtev za TUE može se podneti retroaktivno, iako bi antidoping organizacija najpre morala da preispita datume primene i farmakokinetiku.

Kako TUE Odbor procenjuje zahtev za TUE za glukokortikoide?

Postoje zajednička načela na kojima se zasniva ocenjivanje svih zahteva za TUE, a Odbor za izuzeća za terapeutsku upotrebu – TUE Odbor (TUEC) razmotriće, prema standardu pretežne verovatnoće, da li su ispunjena sva četiri kriterijuma iz člana 4.2 ISTUE.

4.2(a) Zahteva se da dijagnozu i potrebu za lekom potvrdi lekar sa odgovarajućom licencom. Ne mora biti reč o neodložnoj potrebi, pa čak ni o najboljoj medicinskoj praksi, već o razumnom i prihvatljivom načinu lečenja. TUE Odbor mora poštovati odnos između lekara i pacijenta i ne sme se neopravdano mešati u medicinsku praksu. Za određena stanja, kao što je ulcerozni kolitis, dijagnoza je obično jasno utvrđena i u takvim slučajevima dokumentacija može uključivati nalaze biopsije, kolonoskopije itd. Međutim, kod jednostavnog burzitisa može postojati malo dijagnostičkih podataka osim lekareve kliničke procene i nalaza fizikalnog pregleda. Ipak, važno je jasno opisati kliničke okolnosti i kliničko obrazloženje lekara, kao i rezultate svih sprovedenih ispitivanja.

4.2(b) Zahteva se potvrda da lečenje ne poboljšava sportske performanse više od onoga što se može očekivati povratkom sportiste u njegovo prethodno zdravstveno stanje, koje se za njega smatra „normalnim". U većini slučajeva sportista se, čak ni nakon upotrebe leka, možda neće u potpunosti vratiti u stanje pre povrede ili bolesti. Svaki zahtev mora se procenjivati pojedinačno. Nema dokaza koji ukazuju na to da jedna injekcija glukokortikoida (intraburzalna, peritendinozna ili intraartikularna) poboljšava sportske performanse, uprkos mogućnosti privremene sistemske distribucije.

Antidoping agencija Republike Srbije
Trg republike br. 3
11000 Beograd, Srbija
tel/faks: 011/ 4064 136
Direktor: prof. dr Milica Vukašinović-Vesić
Internet sajt: www.adas.org.rs
Imejl: info@adas.org.rs

4.2(c) Moguće je da ne postoje razumne dozvoljene alternative glukokortikoidima, koji predstavljaju jedinstvenu grupu snažnih antiinflamatornih lekova i široko se koriste za lečenje različitih zdravstvenih stanja. Međutim, ako alternative postoje, lekar koji podnosi zahtev odnosno lekar koji sprovodi lečenje mora objasniti zašto je glukokortikoid bio najprimereniji način lečenja.

4.2(d) Zahteva se da razlog za TUE nije posledica prethodne upotrebe zabranjene supstance. Na primer, u neuobičajenoj situaciji u kojoj je adrenalna insuficijencija kod sportiste posledica dokazanog i dugotrajnog dopinga, kriterijum 4.2(d) ne bi bio ispunjen.

Sažetak najvažnijih informacija

1. Glukokortikoidi, antiinflamatorni i imunosupresivni lekovi sa širokom kliničkom primenom, dozvoljeni su izvan takmičenja bez obzira na način primene.

2. Primena glukokortikoida izvan takmičenja ipak može dovesti do nepovoljnog analitičkog nalaza prilikom testiranja tokom takmičenja.

3. Glukokortikoidi su zabranjeni tokom takmičenja samo kada se primenjuju injekcionim, oralnim ili rektalnim putem.

4. Retroaktivno podnošenje zahteva za izuzeće za terapeutsku upotrebu glukokortikoida dozvoljeno je u skladu sa kriterijumima ISTUE.

5. Potpuna medicinska dokumentacija olakšaće uspešno razmatranje zahteva za TUE i može biti potrebna u postupku upravljanja rezultatima.