

# Evropske preporuke o neželjenim kardiovaskularnim efektima doping supstanci kod sportista

Asterios Deligiannis<sup>a</sup>, Hans Björnstad<sup>b</sup>, Francois Carre<sup>c</sup>, Hein Heidbüchel<sup>d</sup>, Evangelia Kouidi<sup>a</sup>, Nicole M. Panhuyzen-Goedkoop<sup>e</sup>, Fabio Pigozzi<sup>f</sup>, Wilhelm Schänzer<sup>g</sup> and Luc Vanhees<sup>h</sup> on behalf of the ESC Study Group of Sports Cardiology

<sup>a</sup>Laboratory of Sports Medicine, Aristotle University, Thessaloniki, Greece, <sup>b</sup>Department of Heart Disease, Haukeland University Hospital, Bergen, Norway, <sup>c</sup>Unité Biologie et Médecine du Sport, Hôpital Pontchaillou, Rennes, France, <sup>d</sup>University Hospital Gasthuisberg, Leuven, Belgium, <sup>e</sup>Department of Cardiology, Radboud University Hospital and Department of Sports Cardiology and Cardiac Rehabilitation, St Maartens Kliniek, Nijmegen, The Netherlands, <sup>f</sup>Sports Medicine Department, University Institute of Movement Sciences, Roma, Italy, <sup>g</sup>Institute of Biochemistry, German Sport University, Cologne, Germany and <sup>h</sup>Department of Rehabilitation Sciences, Leuven, Belgium.

## Apstrakt

Sve masovnije korišćenje doping supstanci i metoda je prisutno kako među vrhunskim sportistima, tako i među amaterima i rekreativcima. Sportisti koriste veliki broj supstanci sa ciljem da poboljšaju nastup, smanje anksioznost, povećaju mišićnu masu, izgube telesnu masu ili maskiraju korišćenje neke druge supstance prilikom testiranja. Međutim, zloupotreba doping supstanci i metoda dovodi do brojnih neželjenih zdravstvenih efekata. Zdravstveni neželjeni efekti doping supstanci zavise od tipa supstance, količine i dužine unosa kao i od osetljivosti samog organizma na unos određene supstance s obzirom da postoje velika interindividualna varijabilnost u odgovoru organizma na uzetu supstancu. Obično sportisti koriste mnogo veće doze supstanci od terapijskih, a nije retka ni primena kombinacije pojedinih supstanci što značajno povećava rizik za pojavu neželjenih efekata. Među brojnim biomedicinskim neželjenim efektima dopinga, kardiovaskularni su, svakako najviše štetni. Neki od efekata koji su dokazano posledica uzimanja dopiga su: infarkt miokarda, hiperlipidemija, hipertenzija, tromboza, aritmogeneza, srčana insuficijencija i iznenadna srčana smrt. Ovaj revijalni rad predstavlja pregled do sada publikovanih radova iz oblasti pojave neželjenih kardiovaskularnih efekata nastalih zbog zloupotrebe zabranjenih supstanci i metoda kod sportista, sa ciljem da informiše lekare, trenere i sportiste i obeshrabri ih da koriste doping sredstva.

## Uvod

Doping se definiše kao "prisustvo zabranjene supstance ili njenih metabolita i markera u telesnom uzorku sportiste" i kao "korišćenje ili pokušaj korišćenja zabranjene supstance ili metoda u cilju poboljšanja sportskog rezultata <sup>1</sup>". Međunarodni Olimpijski komitet (MOK) je 1967. godine prvi put sastavio Listu zabranjenih supstanci koja je vremenom modifikovana i ažurirana sa promenama u korišćenju doping supstanci i metoda. Svetska antidoping agencija (WADA) je osnovana 2004. godine sa ciljem da koordinira borbu protiv dopinga. Na Listi zabranjenih supstanci i metoda koje je WADA publikovala 2005. godine <sup>2</sup> nalaze se sledeće grupe supstanci:

1. Supstance koje su zabranjene uvek (na takmičenju i van takmičenja): Anabolički agensi, hormoni i srodne supstance, beta-2 agonisti, agensi sa antiestrogenom aktivnošću, diuretici i drugi maskirajući agensi;
2. Supstance koje su zabranjene samo na takmičenjima: stimulansi, narkotici, kanabinoidi i glukokortikoidi
3. Supstance koje su zabranjene samo u pojedinim sportovima: alkohol i beta blokatori.

Pojam *zabranjene metode* obuhvata sledeće: poboljšanje transporta kiseonika, hemijske i fizičke manipulacije i genski doping.

Sve gore navedeno se smatra za doping i samim tim je zabranjeno, zbog dva osnovna razloga: poboljšanje sportskog rezultata odnosno, nefer takmičenje i zdravstvenih rizika. Zdravstveni neželjeni efekti doping supstanci zavise od tipa supstance, količine i dužine unosa kao i od osetljivosti samog organizma na unos određene supstance. Takođe, sportisti često uzimaju kombinaciju više supstanci u visokim dozama što može dovesti do njihove interakcije u telu. Među brojnim biomedicinskim neželjenim efektima dopinga, kardiovaskularni su, svakako najviše štetni i potencijalno mogu dovesti do porasta mortaliteta i morbiditeta (Tabele 1 i 2). Razumljivo, važno je naglasiti da je u literaturi prisutan veoma mali broj podataka iz ove oblasti i da su, u stvari, uglavnom dostupni samo izolovani klinički slučajevi. Iako je u poslednje vreme broj publikovanih radova porastao, veoma je teško ustanoviti efekte doping sredstava na kardiovaskularni sistem, naročito tokom akutnog vežbanja.

## Supstance i metode koje su uvek zabranjene

### Anabolički androgeni steroidi

Korišćenje anaboličkih androgenih steroida (AAS) je rasprostranjeno među svim sportistima, bilo da se radi o amaterskom, rekreativnom ili vrhunskom sportu. Pod određenim uslovima, anabolički steroidi povećavaju mišićnu masu i snagu<sup>3</sup>. Nedavno identifikovana supstanca, tetrahydrogestrinon pokazuje osobine potentnog androgena<sup>4</sup>. Više studija je pokazalo povezanost zloupotrebe AAS sa ozbiljnim kardiovaskularnim poremećajima, kao što su ishemijska bolest srca, arterijska hipertenzija, kardiomiopatija, srčana insuficijencija, QT disperzija, aritmije, ventrikularna tromboza itd<sup>5,6</sup>. Najdramatičnije manifestacije opisane kod sportista koji su uzimali velike doze AAS su infarkt miokarda i iznenadna srčana smrt<sup>5,7-9</sup>. Melchert i Welder<sup>10</sup> su predložili sledeći hipotetički model kojim zloupotreba steroida dovodi do neželjenih kardiovaskularnih efekata:

1. "Aterogeni model" opisuje efekte AAS na koncentraciju lipoproteina
2. "Trombogeni model" se odnosi na uticaj AAS na faktore koagulacije i trombocite
3. "Vazospastični model" opisuje efekat AAS na sistem azot monoksida u vaskularnom zidu
4. "Model direktnog oštećenja miokarda" opisuje efekat AAS na miocite

*Lipoproteinski profil i aterogeneza.* Korišćenje AAS može dovesti do značajnog pada nivoa lipoproteina velike gustine (HDL) i to u opsegu od 39-70%<sup>11</sup>. Ovi efekti su dozno-zavisni i razlikuju se u zavisnosti od vrste supstance koja je uneta. Najveći pad HDL je uočen tokom prvih nedelja uzimanja AAS dok nakon 8 nedelja nema daljih promena u lipidnom profilu<sup>12,13</sup>. Izgleda da je HDL<sub>2</sub> holesterol najviše pod uticajem AAS<sup>12,13</sup>. Takođe je utvrđeno u najvećoj meri do ovih promena dovodi uzimanje 17 $\alpha$  alkilirajućih agenasa<sup>12</sup>. Za ovu redukciju je odgovorna stimulacija hepatičke lipaze koja reguliše nivo lipida u serumu<sup>14</sup>. U isto vreme, javlja se porast nivoa LDL holesterola, naročito prilikom oralne primene AAS<sup>12</sup>. Uzimanje AAS dovodi i do pada nivoa apolipoproteina B1 i povećanja apolipoproteina A<sup>12,13</sup>. Sa druge strane, brojne studije nisu pokazale promene u nivou holesterola ni triglicerida kod sportista koji su uzimali AAS<sup>12,13</sup>. Čak postoje dokazi da uzimanje AAS može povoljno da utiče na promenu nivoa lipoproteina(a)<sup>15</sup>. U zavisnosti od dužine primene, nekoliko meseci po prestanku unošenja AAS dolazi do kompletnog oporavka nivoa lipida i lipoproteina u serumu<sup>13</sup>. Androgeni mogu da pokažu i proaterogeno dejstvo, stimulišući atheziju ćelija<sup>16</sup>. Takođe, oni mogu da stimulišu atheziju monocita za endotelne ćelije i punjenje makrofaga lipidima<sup>17,18</sup>.

*Trombogeneza.* Utvrđeno je da AAS smanjuju fibrinolitičku aktivnost i sintezu prostaciklina, povećavaju agregaciju trombocita i otpuštanje proteina C i S od strane endotela<sup>19-21</sup>. Takođe, zloupotreba AAS dovodi do ubrzanja aktivacije hemostatičkog sistema, povećanjem nivoa trombina i plazmina<sup>21,22</sup>. Ove promene mogu dovesti do trombotičke dijateze a zatim i vaskularne

okluzije. Svi nabrojani neželjeni efekti mogu se dodatno pogoršati u uslovima dehidracije i kateholaminergičkog stresa što se uglavnom dešava tokom fizičke aktivnosti.

*Koronarna vazokonstrikcija.* Pronađeno je da testosteron inhibira ekstraneuralno preuzimanje neuroamina i povećava vaskularnu osetljivost na norepinefrin. Sader i autori<sup>23</sup> su pronašli da je upotreba AAS u vezi sa smanjenom vaskularnom reaktivnošću ali ne i zadebljanjem zida arterija niti endotelnom disfunkcijom. Kod odraslih muškaraca, AAS dovode do smanjenja reaktivnosti zida arterija i povećanja endotelno zavisne dilatacije<sup>24,25</sup>. Međutim, kod zdravih mladih muškaraca, nije utvrđena povezanost korišćenja AAS sa značajnim zadebljanjem zida arterija niti endotelnom disfunkcijom<sup>23</sup>.

*Direktna lezija miokarda.* Korišćenje AAS dovodi do hipertrofije miocita<sup>26,27</sup> i do promena i dezintegracije u kontraktilnom aparatu sa distorzijom i disolucijom Z-traka u sarkomerama, poremećaja u mitohondrijama (povreda zbog oticanja), promena u odnosu miofibrili/mitohondriji do akumulacije lipida unutar ćelija<sup>28</sup>. Takođe, utvrđeno je postojanje otoka ćelija i povećanja depozicije intracelularnog kolagena<sup>29</sup>. Luke i autori<sup>30</sup> su pronašli opsežnu fibrozu miokarda, fokuse nekroze i miocite sa contraction band necrosis kod dizača tegova koji je uzimao anaboličke steroide. Miokardnoj fibrozi takođe može doprineti nedostatak u snabdevanju krvlju hipertrofičnog miokarda<sup>31</sup>. Pored toga, postoje dokazi da AAS indukuju apoptozu miocita komora, što dalje utiče na kontraktilnost srca<sup>32</sup>. Još uvek nije potpuno jasan efekat AAS na globalnu strukturu i funkciju leve komore (LK). Najveći broj ehokardiografskih studija je pokazao uvećanje debljine zadnjeg zida i interventrikularnog septuma, kao i uvećanje mase LK i indeksa mase kod osoba koje su uzimale AAS.<sup>33-35</sup> Nasuprot njima, neke studije nisu utvrdile nikakvu razliku u ehokardiografskim parametrima među sportistima koji su uzimali i onima koji nisu uzimali AAS.<sup>36,37</sup> Pored toga, uzimanje AAS ne utiče na sistolnu niti dijastolnu funkciju LK.<sup>34-36</sup> Međutim, utvrđeno je da zloupotreba AAS smanjuje uticaj pasivnog punjenja u ukupnom punjenju LK i to zbog smanjenja relaksacije LK.<sup>38,39</sup>

Kao što je prethodno opisano, AAS mogu da utiču na strukturu leve komore preko direktnih negativnih efekata na miokard koji, uz efekte slične mineralokortikoidnim uzrokuju hipertenziju. Na taj način, umesto fiziološke hipertrofije srca koja nastaje nakon treninga, AAS uzrokuju patološku hipertrofiju sa povećanjem fibroze i neadekvatnim odnosom između miofibrila i arterijskih sudova. Jednom nastala hipertrofija srca, perzistira i nakon prestanka zloupotrebe AAS.<sup>40</sup>

*Srčane aritmije.* AAS deluju pro-aritmogeno tako što menjaju strukturu miokarda, kao što je prethodno opisano. Pored toga, imaju elektrofiziološke efekte. Oni uzrokuju značajnu i produženu depresiju praga stimulacije srca.<sup>41</sup> Takođe, utiču na koncentraciju elektrolita, povećavajući nivo kalijuma, natrijuma, kalcijuma i fosfata, što finalno dovodi do atrijalne ili ventrikularne fibrilacije.<sup>42,43</sup> Nieminen i autori<sup>21</sup> su pronašli da je kod sportiste koji je koristio anaboličke povećan automatizam verovatan elektrofiziološki mehanizam kojim je izazvana ventrikularna fibrilacija. AAS takođe utiču na simpatički nervni sistem srca, prouzrokujući tranzitorno smanjenje i degeneraciju simpatičkih aksonskih završetaka.<sup>44</sup> Utvrđeno je da kod životinja, anabolici uzrokuju odgovor pritiska na kateholamine.<sup>45</sup> Sve navedene promene mogu povećati vulnetrabilnost miokarda i dovesti do ozbiljnih aritmija.

*Krvni pritisak.* Brojne studije su pokazale da korišćenje AAS dovodi do povećanja sistolnog i dijastolnog krvnog pritiska.<sup>46,47</sup> Izgleda da androgeni mnogo intenzivnije utiču na TA nego anabolici, najviše zbog dejstva na retenciju natrijuma i vode.<sup>46</sup> Sa druge strane, pojedine studije nisu uspele da dokažu značajne promene u TA kod sportista koji su koristili AAS.<sup>33,48</sup>

## **Peptidni hormoni, mimetici i analozi**

Najčešće korišćene supstance iz ove grupe su humani hormon rasta (hGH), insulinu sličan hormon rasta 1 (IGF 1) i eritropoetin (EPO).

*Humani hormon rasta (hGH), insulinu sličan hormon rasta 1.* Dugotrajno korišćenje većih doza hGH dovodi do kardiomiopatije, koja se karakteriše hipertrofijom miokarda sa intersticijalnom fibrozom, limfo- mononuklearnom infiltracijom sa poljima nekroze miocita. Takođe, zloupotreba hGH povećava incidenciju aritmija a time i kardiovaskularni mortalitet.<sup>49</sup>

*Eritropoetin.* Nakon administracije rekombinantnog humanog eritropoetina (rHuEPO) dolazi do dozno zavisnog povećanja hematoloških parametara.<sup>50</sup> Efekti EPO traju nekoliko dana nakon poslednje upotrebe kada njegova koncentracija dostiže normalne vrednosti.<sup>51</sup> Zloupotreba rHuEPO povećava viskozitet krvi što, zajedno sa povišenim hematokritom povećava rizik nastanka tromboze i embolije.<sup>52</sup> Takođe, povećanje perifernog otpora, viskoziteta krvi i smanjenje vazodilatacije uzrokovane hipoksijom, dovodi do arterijske hipertenzije i moguće srčane disfunkcije.<sup>53</sup> Zabeleženo je i fatalno smanjenje srčane frekvencije tokom noći.<sup>54</sup>

## **Beta-2 agonisti**

Beta-2 agonisti, kao što su klenbuterol i salbutamol mogu da povećaju snagu mišića, preko povećanja mišićne mase, kada se uzimaju oralno. Klenbuterol je popularan i po tome što dovodi do redukcije subkutane masti.<sup>55</sup> Poznato je da se formoterol, salbutamol, salmeterol i terbutalin široko primenjuju u terapiji astme. Oni su dozvoljeni za inhalatornu primenu ukoliko je sportista prethodno prijavio izuzeće za terapijsku upotrebu (TUE). Korišćenje beta-2 agonista povećava rizik za nastanak neželjenih kardiovaskularnih događaja. Oni mogu da precipitiraju ishemiju, kongestivnu srčanu insuficijenciju, aritmije i iznenadnu srčanu smrt.<sup>56</sup> Aktiviraju srčane i periferne beta-2 adrenoreceptore, uzrokujući pozitivan hronotropni i inotropni efekat i vazodilataciju sa redistribucijom koronarnog protoka krvi.<sup>56,57</sup> Takođe, započinjanje terapije beta-2 agonistima smanjuje nivo kalijuma i dovodi do metaboličkih i električnih promena, kao što je produženje QT intervala.<sup>57</sup> Chodorowski i Sein-Anand<sup>58</sup> su opisali akutnu nenamernu intoksikaciju bodibildera klenbuterolom, sa simptomima tahikardije, glavobolje, nesvestice, preznogavanja, tremora, mišićne slabosti i agitiranosti.

## **Diuretici i drugi maskirajući agensi**

Diuretici se obično koriste da bi maskirali postojanje drugih doping supstanci u urinu.<sup>3</sup> Diuretici mogu da uzrokuju elektrolitni disbalans i tako dovedu do aritmija. Dokazano je da inhibicija hidroksisteroidne dehidrogenaze uzrokuje povećanje nivoa holesterola i triglicerida.<sup>59</sup> Kod sportista koji imaju neme genetske mutacije na natrijumskim i kalijumskim kanalima elektrolitni disbalans može dovesti do prolongacije QT talasa i aritmija.

## **Supstance i metode koje su zabranjene samo na takmičenju**

Stimulansi, kao što su kokain i amfetamin, deluju na centralni nervni sistem preko sekrecije dopamina, norepinefrina i serotonina.

*Amfetamin.* Maskirajući fiziološki efekat na napor amfetamin može da produži vreme do umora.<sup>3</sup> Intoksikacija amfetaminom kao i njegova dugotrajna zloupotreba mogu dovesti do moždanog udara,

hipertenzije, tahikardije ili bradikardiju, poremećaja srčanog ritma, koronarnog događaja, kome ili smrti.<sup>3,60,61</sup> Dokazano je da pušenje kristalnog metamfetamina kao i hronična oralna upotreba dekstroamfetamina mogu da izazovu kardiomiopatiju.<sup>62,63</sup> Takođe, u jednom slučaju je pušenje kristalnog metamfetamina izazvalo difuzni vazospazam koji je, dalje doveo do akutnog infarkta miokarda, kardiogenog šoka i smrti.<sup>63</sup>

*Kokain.* Kokain je alkaloid ekstrahovan iz lišća biljke *Erythroxylon coca*. Izgleda da kokain i drugi simpatikomimetici imaju veoma mali efekat ili uopšte ne utiču na sportski nastup.<sup>3</sup> Opisani uzroci morbiditeta i mortaliteta kod osoba sa normalnim ili aterosklerotskim koronarnim arterijama su bili miokardna ishemija i infarkt miokarda.<sup>64,65</sup> Zbog svoje osobine da blokira kalijumske i natrijumske kanale, kokain deluje anestetski na srce, a takođe pokazuje i simpatikomimetički i vagolitički efekat.<sup>66,67</sup> Kokain povećava i aktivnost adenilatne ciklaze.<sup>65</sup> Interesantno je da razvoj infarkta miokarda ne zavisi od doze uzetog kokaina.<sup>65</sup> Mogući mehanizmi kojima kokain uzrokuje ishemiju miokarda i trombozu koronarnih arterija su povećanje potreba miokarda za kiseonikom (povećanje srčane frekvencije i krvnog pritiska), smanjenje snabdevanja kiseonikom zbog koronarnog vazospazma i povećanje trombogeneze.<sup>65-68</sup> Ventrikularne aritmije, produženje QT i PR intervala kao i poremećaj sprovođenja kroz AV čvor su uzroci iznenadne smrti kod korisnika kokaina.<sup>69</sup> Veoma je verovatno da aritmije uzrokovane kokainom ne moraju da nastanu zbog prethodnog oštećenja miokarda.<sup>65,66</sup> Intenzivan adrenergički stres, lokalne anestetske osobine i direktno oštećenje miokarda je u vezi sa aritmogenim potencijalom kokaina.<sup>65,66</sup> Kod korisnika kreka, može se videti i edem pluća nastao zbog propustljivosti endotela kapilara.<sup>68</sup> Drugi kardiovaskularni neželjeni efekti uključuju nastanak miokarditisa i dilatativne kardiomiopatije, infektivnog endokarditisa, rupture aortne aneurizme, vaskularne tromboze, hipertenzije i cerebrovaskularnih događaja.<sup>64,65</sup> Kokainska smrt može da nastane za nekoliko minuta, najverovatnije zbog direktnog toksičnog efekta na miokard, fatalnih aritmija i depresije respiratornog centra u produženoj moždini.<sup>67</sup>

*Alkaloidi efedrina.* Efedrin je efikasan prilikom oralne upotrebe i izgleda da pokazuje dugotrajniji efekat od kateholamina. Preparati koji sadrže efedrin, kao što su ma-huang, „biljni ekstazi“ i drugi, u niskim dozama deluju stimulatивно na srce, povećavajući frekvenciju i snagu kontrakcije.<sup>70</sup> Takođe, vazokonstriktornim dejstvom na krvne sudove, efedrin podiže krvni pritisak.<sup>70</sup> Nekoliko studija je pokazalo da zloupotreba efedre može da dovede do akutne vazokonstrikcije i tromboze koronarnih i drugih arterija.<sup>70,71</sup> Adrenergički efekti efedrina mogu da dovedu do razvoja aritmija.<sup>70,71</sup> Značajan problem među sportistima koji su koristili efedrin, predstavljaju kardiovaskularne komplikacije, kao što su IM, značajna HTA, miokarditis, moždani udar, aritmije i iznenadna srčana smrt.<sup>70-73</sup>

## **Narkotici**

Neki preparati (npr. morfin, heroin i kodein) su dobijeni direktno iz opijuma dok su drugi polu ili potpuno sintetski napravljeni. Narkotički analgetici ne pokazuju ergogeni efekat ali njihova upotreba kod povređenih sportista može biti veoma štetna.<sup>3</sup> Opijum deluje kao snažan depresor respiratornog sistema, ali samo u manjoj meri utiče na srčanu frekvenciju i krvni pritisak.<sup>74,75</sup> Njegov glavni toksički efekat je depresija respiratornog sistema, koma i smrt.<sup>75</sup>

## **Kanabinoidi**

Najviše korišćeni proizvodi kanabisa su hašiš i marihuana. Glavna aktivna komponenta je tetrahidrokanabinol (THC) čije se maksimalne koncentracije u krvi dostižu 3-8h nakon pušenja cigarete a najjači efekti nakon 2-4h i traju od 4-6h.<sup>76</sup> Koncentracija glavnog metabolita u urinu,

karboksi-THC, veća od 15µg/l se smatra za doping. THC deluje primarno preko beta adrenergičke stimulacije i verovatno, preko blokade parasimpatikusa. On povećava srčanu frekvenciju i smanjuje udarni volumen srca. Povećanje simpatičke aktivnosti u kombinaciji sa poremećajem perifernog vaskularnog odgovora i arterijskog vazospazma dovodi do pojave tahikardije i insuficijencije vaskularnog refleksa.<sup>77</sup> Ovi patofiziološki mehanizmi su odgovorni za povećanje potreba miokarda za kiseonikom i smanjenja dopremanja kiseonika što dalje, dovodi do akutne ishemijske i pojave aritmija.<sup>65,77</sup> Na taj način, zloupotreba kanabinoida može dovesti do infarkta miokarda, moždanog udara i iznenadne srčane smrti.<sup>77</sup>

## **Glukokortikosteroidi**

Glukokortikosteroidi se mogu primenjivati topikalno, inhalacijom ili intraartikularno. Da bi se koristili nesistemski preparati kortikosteroida, moraju da budu prijavljeni TUE. Sve vrste sistemskih aplikacija (oralno, intramuskularno, intravenoski) nisu dozvoljene. Dugotrajna upotreba kortikosteroida je udružena sa ozbiljnim i nekada ireverzibilnim neželjenim efektima. Neki od njih su: supresija hipotalamo-hipofizne osovine, osteoporoza, redukcija rasta kostiju kod mladih, oportunističke infekcije, promene ponašanja i poremećaji metabolizma lipida, povećanje ukupnog holesterola, triglicerida i LDL-a.<sup>78</sup> Dislipidemija se javlja kao rezultat povećanja nivoa insulina u plazmi, što smanjuje katabolizam lipida i povećava njihovu produkciju u jetri.<sup>79</sup> Glavni neželjeni efekat nastao zbog hronične upotrebe visokih doza kortikosteroida je hipertenzija.<sup>79</sup> Mogući mehanizmi su: povećanje sistemskog vaskularnog otpora, povećanje ekstracelularnog volumena i kontraktilnosti srca.<sup>79</sup>

## **Supstance zabranjene u pojedinim sportovima**

### **Alkohol**

Alkohol je najstariji socijalni napitak i najčešća supstanca koja se zloupotrebljava u SAD i drugim zemljama.<sup>80</sup> Alkohol nema ergogene efekte. Međutim, može se koristiti u svrhe smanjenja anksioznosti i tremora pre takmičenja.<sup>3</sup> Osobe koje umereno koriste alkohol, konzumiraju jedno ili 2 pića u toku dana dok teži alkoholičari uzimaju više od 5 pića u toku dana, od kojih svako sadrži 13g alkohola.<sup>81</sup> Na samom početku, konzumacija alkohola može da dovede do povećanja srčane i respiratorne frekvencije, periferne vazodilatacije i povećanja TA.<sup>66,68</sup> Posledice unosa alkohola su HTA, moždani udar, koronarni događaj, aritmije i dilatativna kardiomiopatija.<sup>65,66,83</sup> Tačni mehanizmi kojima alkohol uzrokuje HTA i moždani udar su još uvek nepoznati. Takođe, mehanizmi kojima unošenje alkohola dovodi do koronarne bolesti su kontroverzni.<sup>65</sup> Kod težih alkoholičara, adrenergička aktivnost uzrokuje HTA, tahikardiju i koronarni spazam, što povećava rizik pojave ishemijske bolesti srca i iznenadne srčane smrti.<sup>84</sup> Sa druge strane, kod osoba koje umereno konzumiraju alkohol postoji niži rizik pojave ateroskleroze.<sup>85</sup> Kardioprotektivni efekat umerenog konzumiranja alkohola je delom rezultat povoljnog dejstva na nivo HDL-a i fibrinolitičku aktivnost.<sup>86</sup> Takođe, alkoholičari imaju nizak nivo LDL-a. Međutim, umerena konzumacija alkohola povećava nivo apolipoproteina (apo) A-I, A-II subfrakcije HDL-a (HDL<sub>3</sub>) bez uticaja na druge lipoproteine.<sup>86,87</sup>

### **Beta blokatori**

Korišćenje beta blokatora u sportovima izdržljivosti zbog njihovog negativnog efekta na energetski metabolizam, dovodi do smanjenja kapaciteta vežbanja.<sup>88</sup> Utvrđeno je da se redukcija aerobnog

kapaciteta javlja u najvećoj mjeri zbog poremećaja metabolizma lipida i mogućeg efluksa kalijuma a ne zbog hemodinamskih promena.<sup>89,90</sup>

Mađutim, u uslovima visokog psihološkog opterećenja, beta blokatori smanjuju stres uzrokovan takmičenjem.<sup>91</sup> Njihova upotreba vodi ka smanjnu srčane frekvencije i TA.<sup>91</sup> Promene kardiovaskularnih parametara i centralni uticaji mogući su razlog povećanja fizičkog kapaciteta nakon simpatikolize.

## **Zabranjeni metodi**

### **Krvni doping, veštački nosači kiseonika i plazma ekspanderi**

Krvni doping dovodi do povećanja koncentracije crvenih krvnih zrnaca, što povećava dopremanje kiseonika do mišića i time povećava fizički kapacitet. Eritrocitoza uzrokuje tahikardiju i povećava periferni otpor, što dalje dovodi do HTA, infarkta i insuficijencije miokarda.<sup>53</sup> Takođe, povećan je rizik za zgrušavanje krvi.

### **Zloupotreba supstanci u sportu**

Neke supstance, koje nisu zabranjene, kao što su nikotin, antidepresivi i kofein, sportisti svakodnevno koriste sa ciljem da poboljšaju sportski rezultat. Mnoge od njih takođe mogu da dovedu do neželjenih efekata na kardiovaskularni sistem.

### **Kofein**

Kofein može da poboljša korišćenje masnih kiselina kao energetskog izvora i, na taj način štedi glikogen u mišićima.<sup>3</sup> Kofein povećava kardiovaskularne i centralne efekte efedrina. On deluje kompetitivno, blokirajući adenzinske receptore, čime povećava oslobađanje kateholamina.<sup>3,65,92</sup> Velike doze kofeina povećavaju aktivnost srca i uzrokuju perifernu vazodilataciju.<sup>83</sup> Kofein retko ispoljava značajne neželjene efekte: HTA, poremećaje metabolizma holesterola, aritmije, komu i smrt.<sup>65,92</sup> Zloupotreba kofeina češće dovodi do pojave palpitacija i bola u grudima.<sup>65,66,85</sup> Kofeinizam je sindrom nastao zbog ekscesivne ingestije kofeina i karakteriše se respiratornom alkalozom sa poremećajima kardiovaskularnog i centralnog nervnog sistema.<sup>93</sup>

### **Duvan koji se ne puši**

Proizvodi duvana mogu da uzrokuju psihomotorne efekte ili da utiču na kontrolu apetita, što može da bude veoma korisno pojedinim sportistima.<sup>3</sup> Sve je veći broj sportista, posebno adolescenata koji koriste duvan koji se ne puši.<sup>94</sup> Dobro je poznato da zloupotreba nikotina može da dovede do povećanja ukupnog holesterola i smanjenja HDL.<sup>95</sup> Osim toga, nikotin uzrokuje intenzivnu vazokonstrikciju zdravih i obolelih delova koronarnih arterija.<sup>65,66</sup> Pored vazospastičkih i aterogenih efekata, nikotin pokazuje trombogenu aktivnost sa povećanjem koagulabilnosti.<sup>65</sup> Još jedan neželjeni efekat duvana je adrenergička stimulacija koja može da uzrokuje pojavu aritmija. Dokazano je i smanjenje praga za izazivanje ventrikularne fibrilacije.<sup>65</sup> Zato se preporučuje da se duvan izbegava 2 sata pre i posle treninga.

## Dijetetski suplementi

Sportisti i rekreativci često koriste dijetetske suplemente, kao što su proteini, kreatin, vitamini ili karnitin. Ne postoje jasni dokazi da korišćenje dijetetskih suplemenata može dovesti do neželjenih efekata na srce. Najviše podataka potiče iz studija koje nisu adekvatno klinički kontrolisane. Takođe nedostaju podaci o bezbednosti dugotrajne upotrebe dijetetskih suplemenata. Dijetetski i biljni suplementi mogu negativno da utiču na pojavu aritmija.<sup>96</sup> Tako, korišćenje cezijum hlorida kao suplementa može dovesti do fatalnih ventrikularnih aritmija.<sup>97</sup> Hronični unos većih količina kalcijuma takođe može dovesti do poremećaja ritma.

U praksi, uzimanje pojedinih lekova u kombinaciji može dovesti do interakcija i većeg rizika za kardiovaskularne neželjene efekte nego uzimanje ovih supstanci posebno. Na primer, uzimanje anaboličkih steroida, amfetamina, frumila i suplemenata kalijuma je uzrokovalo IM, hiperkalijemiju i ventrikularnu tahikardiju kod mladog bodi bildera.<sup>98</sup> Biljni suplementi koji sadrže efedrin i kofein "biljni ekstazi" ili druge kombinacije mogu dovesti do neželjenih reakcija, od blažih do intenzivnih kao što su palpitacije, hipertenzivne krize i značajne ventrikularne aritmije.<sup>71,99</sup> Pri pregledu sportiste sa neočekivanim kardiološkim simptomima, lekari bi uvek trebalo da posumnjaju na zloupotrebu supstanci. Sistematsko testiranje sportista na zabranjene supstance uzimanjem uzoraka krvi i urina je važno u prevenciji neželjenih efekata i obezbeđivanju poštenog takmičenja. Osnovni cilj je omogućavanje tačne i senzitivne detekcije korišćenih supstanci u urinu, dovoljno dugo nakon upotrebe istih.

**Tabela 1.** WADA Lista zabranjenih supstanci koje deluju na KVS

Zabranjene u svim kompetitivnim sportovima	Zabranjene u nekim kompetitivnim sportovima	Dozvoljene supstance
Stimulansi	Beta blokatori	Antihipertenzivni lekovi
amfetamin	atenolol	kalcijumski antagonisti
kokain	bisoprolol	ACE inhibitori
efedrin	karvedilol	blokatori AT receptora
fenkamdamin	esmolol	
modafilin	labetolol	
niketamid	metoprolol	
Narkotici	pindolol	Lokalni anestetici
morfín	propranolol	ksilokain
petidin	sotalol	
Beta-2 agonisti		Analgetici
reproterol		acetilsalicilna kiselina
izoprenalin		
Maskirajući agensi (diuretici)		Holesterol redukujući agensi
amilorid		fluvastatin
hlortalidon		klofibrat
etakrinska kiselina		holestipol
furosemid		ezetimbe
Anabolički steroidi		gemfibrozil
testosteron		atorvastatin
nandrolon		acipimoks
stanozolol		holestiramil
metandienon		pravastatin
Glukokortikosteroidi		simvastatin
betametazon		
triamcinolon		

ACE, angiotenzin konvertujući enzim; AT angiotenzin

Tabela 2. Kardiološki neželjeni efekti zabranjenih supstanci

	HTA	Aritmije	HLK	KBS	IM	SI	ISS
AAS	+	+	+	+	+	+	+
hGH		+	+			+	+
EPO	+					+	
Beta-2 agonisti		+			+	+	+
Diuretici		+					
Amfetamin	+	+			+	+	+
Kokain	+	+		+	+	+	
Efedrin	+	+		+	+		+
Narkotici							+
Kanabinoidi		+			+		+
Glukokortikosteroidi	+			+			
Alkohol	+	+			+	+	+

+ pokazuje efekat supstance na određeni parametar; HTA, hipertenzija; HLK, hipertrofija leve komore; KBS, koronarna bolest srca; IM, infarkt miokarda; SI, srčana insuficijencija; ISS, iznenadna srčana smrt; AAS, anabolički androgeni steroidi; hGH, humani hormon rasta; EPO, eritropoetin.

## Reference

- 1 World Anti-Doping Agency. The International Olympic Committee Anti-Doping Rules applicable to the Games of the XXVIII Olympiad in Athens in 2004. Lausanne: WADA; June 2004, p. 3. Available at website <http://www.wada-ama.org/>
- 2 World Anti-Doping Agency. The World Anti-Doping Code – The 2005 prohibited list, International standard. Lausanne: WADA; September 2004. Available at website <http://www.wada-ama.org/>
- 3 Wagner J. Enhancement of athletic performance with drugs. An overview. *Sports Med* 1991; 12:250–265.
- 4 Labrie F, Luu-The V, Calvo E, Martel C, Cloutier J, Gauthier S, et al. Tetrahydrogestrinone induces a genomic signature typical of a potent anabolic steroid. *J Endocrinol* 2005; 184:427–433.
- 5 Sullivan ML, Martinez CM, Gennis P, Gallagher EJ. The cardiac toxicity of anabolic steroids. *Prog Cardiovasc Dis* 1998; 41:1–15.
- 6 McCarthy K, Tang AT, Dalrymple-Hay MJ, Haw MP. Ventricular thrombosis and systemic embolism in bodybuilders: etiology and management. *Ann Thorac Surg* 2000; 70:658–660.
- 7 Thiblin I, Lindquist O, Rajs J. Cause and manner of death among users of anabolic androgenic steroids. *J Forensic Sci* 2000; 45:16–23.
- 8 Fineschi V, Baroldi G, Monciotti F, Paglicci Reattelli L, Turillazzi E. Anabolic steroid abuse and cardiac sudden death: a pathologic study. *Arch Pathol Lab Med* 2001; 125:253–255.
- 9 Deligiannis A. Cardiac side effects of anabolics. *Osterreichisches J Sportsmedizin* 2002; 2:35–37.
- 10 Melchert RB, Welder AA. Cardiovascular effects of androgenic-anabolic steroids. *Med Sci Sports Exerc* 1995; 27:1252–1262.
- 11 Glazer G. Atherogenic effects of anabolic steroids on serum lipid levels. A literature review. *Arch Intern Med* 1991; 151:1925–1933.
- 12 Thompson PD, Cullinane EM, Sady SP, Chenevert C, Saritelli AL, Sady MA, et al. Contrasting effects of testosterone and stanozolol on serum lipoprotein levels. *JAMA* 1989; 261:1165–1168.
- 13 Hartgens F, Rietjens G, Keizer HA, Kuipers H, Wolffenbuttel BH. Effects of androgenic-anabolic steroids on apolipoproteins and lipoprotein (a). *Br J Sports Med* 2004; 38:253–259.
- 14 Applebaum-Bowden D, Haffner SM, Hazzard WR. The dyslipoproteinemia of anabolic steroid therapy: increase in hepatic triglyceride lipase precedes the decrease in high density lipoprotein2 cholesterol. *Metabolism* 1987; 36:949–952.
- 15 Cohen LI, Hartford CG, Rogers GG. Lipoprotein (a) and cholesterol in body builders using anabolic androgenic steroids. *Med Sci Sports Exerc* 1996; 28:176–179.
- 16 Kennedy MC, Lawrence C. Anabolic steroid abuse and cardiac death. *Med J Aust* 1993; 158:346–348.
- 17 McCrohon JA, Jessup W, Handelsman DJ, Celermajer DS. Androgen exposure increases human monocyte adhesion to vascular endothelium and endothelial cell expression of vascular cell adhesion molecule-1. *Circulation* 1999; 99:2317–2322.
- 18 McCrohon JA, Death AK, Nakhla S, Jessup W, Handelsman DJ, Stanley KK, et al. Androgen receptor expression is greater in macrophages from male than from female donors. A sex difference with implications for atherogenesis. *Circulation* 2000; 101:224–226.
- 19 Ferenchick G, Schwartz D, Ball M, Schwartz K. Androgenic-anabolic steroid abuse and platelet aggregation: a pilot study in weight lifters. *Am J Med Sci* 1992; 303:78–82.

- 20 Pernot C, Hartgens F, Keizer HA. Effects of self-administration of high doses androgenic-anabolic steroid on fibrinolytic activity in non elite bodybuilders. *Fibrinolysis* 1996; 10(suppl 2):53–54.
- 21 Nieminen MS, Ramo MP, Viitasalo M, Heikkila P, Karjalainen J, Mantysaari M, et al. Serious cardiovascular side effects of large doses of anabolic steroids in weight lifters. *Eur Heart J* 1996; 17:1576–1583.
- 22 Ferencik GS, Hirokawa S, Mammen EF, Schwartz KA. Anabolicandrogenic steroid abuse in weight lifters: evidence for activation of the hemostatic system. *Am J Hematol* 1995; 49:282–288.
- 23 Sader MA, Griffiths KA, McCredie RJ, Handelsman DJ, Celermajer DS. Androgenic anabolic steroids and arterial structure and function in male bodybuilders. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37:224–230.
- 24 McCredie RJ, McCrohon JA, Turner L, Griffiths KA, Handelsman DJ, Celermajer DS. Vascular reactivity is impaired in genetic females taking high-dose androgens. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32:1331–1335.
- 25 Herman SM, Robinson JT, McCredie RJ, Adams MR, Boyer MJ, Celermajer DS. Androgen deprivation is associated with enhanced endothelium-dependent dilatation in adult men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17:2004–2009.
- 26 Appell HJ, Heller-Umpfenbach B, Feraudi M, Weicker H. Ultrastructural and morphometric investigations on the effects of training and administration of anabolic steroids on the myocardium of guinea pigs. *Int J Sports Med* 1983; 4:268–274.
- 27 Takala TE, Ramo P, Kiviluoma K, Vihko V, Kainulainen H, Kettunen R. Effects of training and anabolic steroids on collagen synthesis in dog heart. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* 1991; 62:1–6.
- 28 Behrendt H, Boffin H. Myocardial cell lesions caused by an anabolic hormone. *Cell Tissue Res* 1977; 181:423–426.
- 29 Hausmann R, Hammer S, Betz P. Performance enhancing drugs (doping agents) and sudden death—a case report and review of the literature. *Int J Legal Med* 1998; 111:261–264.
- 30 Luke JL, Farb A, Virmani R, Sample RH. Sudden cardiac death during exercise in a weight lifter using anabolic androgenic steroids: pathological and toxicological findings. *J Forensic Sci* 1990; 35:1441–1447.
- 31 Karch SB, Billingham ME. Myocardial contraction bands revisited. *Hum Pathol* 1986; 17:9–13.
- 32 Zaugg M, Jamali NZ, Lucchinetti E, Xu W, Alam M, Shafiq SA, et al. Anabolic-androgenic steroids induce apoptotic cell death in adult rat ventricular myocytes. *J Cell Physiol* 2001; 187:90–95.
- 33 McKillop G, Todd IC, Ballantyne D. The effects of body building and anabolic steroids on left ventricular structure and function. *J Cardiovasc Technol* 1989; 8:23–29.
- 34 Dickerman RD, Schaller F, Zachariah NY, McConathy WJ. Left ventricular size and function in elite bodybuilders using anabolic steroids. *Clin J Sport Med* 1997; 7:90–93.
- 35 Karila TA, Karjalainen JE, Mantysaari MJ, Viitasalo MT, Seppala TA. Anabolic androgenic steroids produce dose-dependant increase in left ventricular mass in power athletes, and this effect is potentiated by concomitant use of growth hormone. *Int J Sports Med* 2003; 24:337–343.
- 36 Palatini P, Giada F, Garavelli G, Sinisi F, Mario L, Michieletto M, et al. Cardiovascular effects of anabolic steroids in weight-trained subjects. *J Clin Pharmacol* 1996; 36:1132–1140.
- 37 Deligiannis A, Zahopoulou E, Mandroukas K. Echocardiographic study of cardiac dimensions and function in weight lifters and bodybuilders. *Int J Sports Cardiol* 1988; 5:24–32.
- 38 Stolt A, Karila T, Viitasalo M, Mantysaari M, Kujala UM, Karjalainen J. QT interval and QT dispersion in endurance athletes and in power athletes using large doses of anabolic steroids. *Am J Cardiol* 1999; 84:364–366.
- 39 Nottin S, Nguyen LD, Terbah M, Obert P. Cardiovascular effects of androgenic anabolic steroids in male bodybuilders determined by tissue Doppler imaging. *Am J Cardiol* 2006; 97:912–915.
- 40 Urhausen A, Albers T, Kindermann W. Are the cardiac effects of anabolic steroid abuse in strength athletes reversible? *Heart* 2004; 90:496–501.
- 41 Svorcik C, Bicikova L. Effect of drugs on the stimulation threshold of the human heart. *Cor Vasa* 1978; 20:184–195.
- 42 Neumann F, Schneck B. Pharmakotherapie mit hormonem. In: Forth W, Henschler D, Rummel W, editors. *Pharmakologie und Toxikologie*. Mannheim, Wien, Zurich: Bibliographisches Institut and FA Brockhaus; 1987. pp. 396–423.
- 43 Sullivan ML, Martinez CM, Gallagher EJ. Atrial fibrillation and anabolic steroids. *J Emerg Med* 1999; 17:851–857.
- 44 Hartmann G, Addicks K, Donike M, Schanzer W. Testosterone application influences sympathetic activity of intracardiac nerves in non-trained and trained mice. *J Auton Nerv Syst* 1986; 17:85–100.
- 45 Baker PJ, Ramey ER, Ramwell PW. Androgen-mediated sex differences of cardiovascular responses in rats. *Am J Physiol* 1978; 235:H242–246.
- 46 Kuipers H, Wijnen JA, Hartgens F, Willems SM. Influence of steroids on body composition, blood pressure, lipid profile and liver function in bodybuilders. *Int J Sports Med* 1991; 12:413–418.
- 47 Grace F, Sculthorpe N, Baker J, Davies B. Blood pressure and rate pressure product response in males using high-dose anabolic androgenic steroids (AAS). *J Sci Med Sport* 2003; 6:307–312.
- 48 Hartgens F, Cheriex EC, Kuipers H. Prospective echocardiographic assessment of androgenic-anabolic steroids effects on cardiac structure and function in strength athletes. *Int J Sports Med* 2003; 24:344–351.
- 49 Colao A, Marzullo P, Di Somma C, Lombardi G. Growth hormone and the heart. *Clin Endocrinol* 2001; 54:137–154.
- 50 Audran M, Gareau R, Matecki S, Durand F, Chenard C, Sicart MT, et al. Effects of erythropoietin administration in training athletes and possible indirect detection in doping control. *Med Sci Sports Exerc* 1999; 31: 639–645.
- 51 Kicman AT, Cowan DA. Peptide hormones and sport: misuse and detection. *Br Med Bull* 1992; 48:496–517.

- 52 Vergouwen PC, Collee T, Marx JJ. Haematocrit in elite athletes. *Int J Sports Med* 1999; 20:538–541.
- 53 Wagner KF, Katschinski DM, Hasegawa J, Schumacher D, Meller B, Gembruch U, et al. Chronic inborn erythrocytosis leads to cardiac dysfunction and premature death in mice overexpressing erythropoietin. *Blood* 2001; 97:536–542.
- 54 Noakes TD. Tainted glory. Doping and athletic performance. *N Engl J Med* 2004; 151:847–849.
- 55 Prather ID, Brown DE, North P, Wilson JR. Clenbuterol: a substitute for anabolic steroids? *Med Sci Sports Exerc* 1995; 27:1118–1121.
- 56 Fisher AA, Davis MW, McGill DA. Acute myocardial infarction associated with albuterol. *Ann Pharmacother* 2004; 38:2045–2049.
- 57 Salpeter SR, Ormiston TM, Salpeter EE. Cardiovascular effects of betaagonists in patients with asthma and COPD: a meta-analysis. *Chest* 2004; 125:2309–2321.
- 58 Chodorowski Z, Sein-Anand J. Acute poisoning with clenbuterol—a case report. *Przegl Lek* 1997; 54:763–764.
- 59 Fuster D, Escher G, Vogt B, Ackermann D, Dick B, Frey BM, et al. Furosemide inhibits 11- hydroxysteroid dehydrogenase type 2. *Endocrinol* 1998; 139:3849–3854.
- 60 Laties V, Weiss B. The amphetamine margin in sports. *Federation Proc* 1981; 40:2689–2692.
- 61 George A. Central nervous system stimulants. *Bailliere's Clin Endocrinol Metab* 2000; 14:79–88.
- 62 Smith HJ, Roche AH, Jausch MF, Herdson PB. Cardiomyopathy associated with amphetamine administration. *Am Heart J* 1976; 91:792–797.
- 63 Hong R, Matsuyama E, Nur K. Cardiomyopathy associated with the smoking of crystal methamphetamine. *JAMA* 1991; 265:1152–1154.
- 64 Cregler L, Mark H. Medical complications of cocaine abuse. *N Engl J Med* 1986; 315:1495–1500.
- 65 Cregler L. Substance abuse in sports: The impact of cocaine, alcohol, steroids, and other drugs on the heart. In: Williams RA, editor. *The athlete and heart disease: diagnosis, evaluation and management*. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 1999. pp. 131–153.
- 66 Covert J. Illicit drugs and the athlete. *Am Pharm* 1986; 26:39–45.
- 67 O'Leary ME. Inhibition of human ether-a-go-go potassium channels by cocaine. *Mol Pharmacol* 2001; 59:269–277.
- 68 Brody S, Slovis C, Wrenn K. Cocaine – related medical problems. Consecutive series of 233 patients. *Am J Med* 1990; 88:325–331.
- 69 Billman GE. Cocaine: a review of its toxic actions on cardiac function. *Crit Rev Toxicol* 1995; 25:113–132.
- 70 Haller C, Benowitz NN. Adverse cardiovascular and central nervous system events associated with dietary supplements containing ephedra alkaloids. *N Engl J Med* 2000; 343:1833–1838.
- 71 Zahn K, Li R, Purssell R. Cardiovascular toxicity after ingestion of 'Herbal Ecstasy'. *J Emerg Med* 1999; 17:289–291.
- 72 Zaacks S, Klein L, Tan C, Rodriguez E, Leikin J. Hypersensitivity myocarditis associated with ephedra use. *J Toxicol Clin Toxicol* 1999; 37:485–489.
- 73 Samenuk D, Link MS, Homoud MK, Contreras R, Theoharides TC, Wang PJ, et al. Adverse cardiovascular events temporally associated with ma huang, an herbal source of ephedrine. *Mayo Clin Proc* 2002; 77:12–16.
- 74 Chyka P, McCommon S. Reporting of adverse drug reactions by poison control centres in the US. *Drug Saf* 2000; 23:87–93.
- 75 Erjavec M, Coda B, Nguyen Q, Donaldson G, Rister L, Shen D. Morphine– fluoxetine interactions in healthy volunteers: analgesia and side effects. *J Clin Pharmacol* 2000; 40:1286–1295.
- 76 Campos DR, Yonamine M, de Moraes Moreau RL. Marijuana as doping in sports. *Sports Med* 2003; 33:395–399.
- 77 Bachs L, Morland H. Acute cardiovascular fatalities following cannabis use. *Forensic Sci Int* 2001; 124:200–203.
- 78 Belvisi MG, Brown TJ, Wicks S, Foster ML. New glucocorticosteroids with an improved therapeutic ratio? *Pulm Pharmacol Ther* 2001; 14: 221–227.
- 79 SHolter DE, Armstrong PW. Adverse effects of corticosteroids on the cardiovascular system. *Can J Cardiol* 2000; 16:505–511.
- 80 Spence J, Gauvin L. Drug and alcohol use by Canadian University athletes: a national survey. *J Drug Educ* 1996; 26:275–287.
- 81 Kagan A, Yano K, Rhoads GG, McGee DL. Alcohol and cardiovascular disease: the Hawaiian experience. *Circulation* 1981; 64:III 27–31.
- 82 Wadler G, Hainline B. *Drugs and the athlete*. Philadelphia: F.A. Davis; 1989.
- 83 Williams M. *Beyond training*. Champaign, Illinois: Leisure Press; 1989.
- 84 Deutscher S. The effects of heavy drinking on ischemic heart disease. *Prim Cardiol* 1986; 12:40–48.
- 85 Stason WB, Neff RK, Miettinen OS, Jick H. Alcohol consumption and nonfatal myocardial infarction. *Am J Epidemiol* 1976; 104:603–608.
- 86 Vogel RA. Alcohol, heart disease, and mortality: a review. *Rev Cardiovasc Med* 2002; 3:7–13.
- 87 Taskinen MR, Nikkila EA, Valimaki M, Sane T, Kuusi T, Kesaniemi A, et al. Alcohol-induced changes in serum lipoproteins and in their metabolism. *Am Heart J* 1987; 113:458–464.
- 88 Clarkson PM, Thompson HS. *Drugs and sport. Research findings and limitations*. Sports Med 1997; 24:366–384.
- 89 Vanhees L, Fagard R, Lijnen P, Amery A. Effect of antihypertensive medication on endurance exercise capacity in hypertensive sportsmen. *J Hypertens* 1991; 9:1063–1068.

- 90 Vanhees L, Defoor JG, Schepers D, Lijnen P, Peeters BY, Lacante PH, et al. Effect of bisoprolol and atenolol on endurance exercise capacity in healthy men. *J Hypertens* 2000; 181:35–43.
- 91 Schmid P. Use of beta receptor blockers in performance sports. *Wien Med Wochenschr* 1990; 140:184–188.
- 92 Graham T. Caffeine and exercise: metabolism, endurance and performance. *Sports Med* 2001; 31:785–807.
- 93 Josephson G, Stine R. Caffeine intoxication: a case of paroxysmal atrial tachycardia. *JACEP* 1976; 5:776–778.
- 94 Glover ED, Edmundson EW, Edwards SW, Schroeder KL. Implications of smokeless tobacco use among athletes. *Physician Sports Med* 1986; 14:95–105.
- 95 Connolly G, Orleans C, Kogan M. Use of smokeless tobacco in major-league baseball. *N Engl J Med* 1988; 318:1281–1284.
- 96 Chung MK. Vitamins, supplements, herbal medicines, and arrhythmias. *Cardiol Rev* 2004; 12:73–84.
- 97 Saliba W, Erdogan O, Niebauer M. Polymorphic ventricular tachycardia in a woman taking cesium chloride. *Pacing Clin Electrophysiol* 2001; 24:515–517.
- 98 Appleby M, Fisher M, Martin M. Myocardial infarction, hyperkalaemia and ventricular tachycardia in a young male body-builder. *Int J Cardiol* 1994; 44:171–174.
- 99 Yates K, O'Connor A, Horsley C. 'Herbal Ecstasy': a case series of adverse reactions. *NZ Med J* 2000; 113:315–317.