

Zasady postępowania w astmie i nadreaktywności oskrzeli u sportowców wyczynowych

Principles of asthma and bronchial hyperresponsiveness management in athletes

DARIUSZ TUROWSKI¹, DANUTA KOŃCZAK^{2,3}, DOROTA MICHALAK², ANDRZEJ POKRYWKA²

¹ Zakład Biochemii, Instytut Sportu w Warszawie

² Zakład Badań Antydopingowych, Instytut Sportu w Warszawie

³ Wydział Chemiczny, Politechnika Warszawska

Streszczenie

Astma i nadreaktywność oskrzeli stanowią najbardziej rozpowszechnione przewlekłe schorzenia wśród sportowców, szczególnie dyscyplin i konkurencji wytrzymałościowych. Wysilek fizyczny oraz wiele czynników zewnętrznych towarzyszących uprawianiu sportu mogą sprzyjać rozwojowi choroby i ograniczać wydolność fizyczną sportowców. Prawidłowa diagnostyka czynnościowa dróg oddechowych pozwala na potwierdzenie choroby, właściwy dobór farmakoterapii oraz monitorowanie leczenia. Jednak wykorzystywane w leczeniu astmy leki, oparte na agonistach receptorów beta-2 adrenergicznych i glikokortykosteroidach, mogą być stosowane także w celach dopingiu. Prawidłowe postępowanie ze sportowcami chorującymi na astmę, poza opanowaniem choroby podstawowej i umożliwieniem kontynuowania kariery zawodniczej, powinny zapewnić równe szanse we współzawodnictwie ze zdrowymi sportowcami, bez narażania się na podejrzenia o stosowanie dopingiu.

Słowa kluczowe: astma, nadreaktywność oskrzeli, wysilek fizyczny, wydolność fizyczna, beta-2 agonistów, glikokortykosteroidy, doping, wyłączenie dla celów terapeutycznych

Summary

Asthma and bronchial/airway hyperresponsiveness are the commonest chronic medical conditions in athletes, especially in endurance sports. Physical exercise per se, as well as some external factors accompanying sport activity, can promote development of the disease and limit physical performance in athletes. Appropriate functional diagnostics of respiratory system allows to confirm diagnosis of asthma, choose the right medications and monitor the treatment. However, antiasthmatic drugs based mainly on beta-2 adrenergic receptor agonists and glucocorticosteroids could be abused as a doping agents. The appropriate treatment of asthmatic athletes in addition to keeping the disease under control and enabling continuation of the sport career should afford athletes a chance to succeed in competition without being suspected of violation of anti-doping rules.

Keywords: asthma, bronchial hyperresponsiveness, exercise, physical performance, beta-2-agonists, glucocorticosteroids, doping, therapeutic use exemption

© *Alergia Astma Immunologia* 2014, 19 (3): 135-143

www.alergia-astma-immunologia.eu

Przyjęto do druku: 18.08.2014

Adres do korespondencji / Address for correspondence

dr n. farm. Andrzej Pokrywka

Instytut Sportu, Trylogii 2/16, 01-982 Warszawa

tel.: (22) 834 62 88

e-mail: andrzej.pokrywka@insp.waw.pl

W sierpniu 2011 roku Światowa Agencja Antydopingowa (*World Anti-Doping Agency*, WADA) opublikowała wersję listy substancji i metod zabronionych w sporcie (listy zabronionej), która miała obowiązywać od stycznia 2012 roku. Najpoważniejszą zmianą w stosunku do 2011 roku była modyfikacja w zakresie klasy beta-2-agonistów. Wprowadzono wówczas zapis, że dozwolone jest podawanie sportowcom – oczywiście wyłącznie w celach leczniczych – formoterolu poprzez inhalację, w dawkach terapeutycznych zalecanych przez producentów leków (maksymalnie 36 µg na dobę). Wydawało się, że to ustalenie zakończy dyskusję na temat stosowania przez sportowców wziewnych preparatów leczniczych zawierających beta-2-mimetyki, w szczególności formoterolu. Środek ten w ostatnich latach stał się znany (głównie w postaci leku Symbicort) niemal wszystkim kibicom w Polsce, szczególnie narciarstwa

klasycznego. Przyjmowały go m.in. niektóre norweskie biegaczki chorujące na astmę (oczywiście po uzyskaniu zgody Międzynarodowej Federacji Narciarskiej w ramach tzw. Standardu Wyłączeń dla Celów Terapeutycznych – *Therapeutic Use Exemption*, TUE), co było przedstawiane w negatywnym świetle przez wielu komentatorów. Sugerowano bowiem, że przyjmowanie tego leku zwiększa szansę na osiągnięcie znaczących sukcesów sportowych.

Dyskusja na temat stosowania wziewnych preparatów szczególnie zawierających formoterol przez sportowców chorujących na astmę sprawiła, że niektórzy zdrowi zawodnicy mogli uznać, że stosowanie beta-2-mimetyków wpłynie pozytywnie na ich wydolność [1]. WADA dopuściła jednak leczenie sportowców wziewnymi preparatami salbutamolu, salmeterolu i formoterolu, ponieważ wyniki licznych badań naukowych nie potwierdziły istotnego oddziaływania

wziewnych agonistów receptora beta-2 zarówno na wydolność tlenową lub beztlenową, jak i na siłę u zdrowych sportowców [2]. Co więcej, stwierdzono, że stosowanie dużo wyższych niż terapeutyczne dawek wziewnych leków z tej grupy może wywołać wręcz niekorzystne efekty, negatywnie wpływające na wydolność organizmu [3]. Oczywiście decyzja WADA nie spowodowała zaprzestania badań nad stosowaniem leków przeciwastmatycznych przez sportowców. Podczas XIX Kongresu Europejskiego Towarzystwa Nauk o Sporcie (Amsterdam, 2–5 lipca 2014 r.) jednym z wniosków wykładu profesor Vibeke Backer ze Szpitala Uniwersyteckiego w Kopenhadze (*Bispebjerg University Hospital*) „Diagnozowanie i leczenie astmy u sportowców” było stwierdzenie, że leczenie astmy jest dopingiem. Fakt ten tylko pokazuje, że zdania na temat wyrównywania szans w rywalizacji między sportowcami chorującymi na astmę i przyjmującymi leki a zdrowymi będą podzielone. Jednak donoszono także o zawodnikach, którzy chcąc uniknąć posądzenia o stosowanie dopingu, rezygnowali z terapii farmakologicznej niektórymi lekami przeciwastmatycznymi. Kluczowa jest więc wiedza na temat aktualnych przepisów antydopingowych i możliwych, dozwolonych przez WADA, sposobów leczenia zawodników chorujących na astmę. Jest to o tyle istotne, że astma wysiłkowa (*exercise-induced asthma*, EIA) lub powysiłkowy skurcz oskrzeli (*exercise-induced bronchospasm*, EIB), jak również nadreaktywność oskrzeli (*bronchial hyperresponsiveness*, BHR) – nazywana także nadreaktywnością dróg oddechowych (*airway hyperresponsiveness*, AHR), stanowią istotny problem wśród osób uprawiających sport. Zależnie od charakteru dyscypliny lub konkurencji sportowej nawet u połowy zawodników uczestniczących w rywalizacji mogą wystąpić objawy takie jak kaszel, świszczący oddech, ucisk w klatce piersiowej i zadyszka, które są często związane z astmą [4].

Czynniki wywołujące astmę u sportowców

Astma jest przewlekłą chorobą zapalną dróg oddechowych, w której uczestniczy wiele komórek i substancji przez nie uwalnianych. Przewlekłemu zapaleniu towarzyszy BHR. Pojęciem tym określa się nadmierną reakcję skurczową oskrzeli na różne bodźce swoiste i nieswoiste, które u osoby zdrowej nie wywołują takiej odpowiedzi. Wśród czynników wywołujących BHR wyróżnia się bodźce fizyczne, chemiczne i farmakologiczne [5]. Sportowców do zachorowania na astmę predestynują w szczególności sposoby niektórych czynników środowiskowe. W sportach uprawianych na wolnym powietrzu dominują alergeny pyłków roślinnych w okresie ich pylenia. Zawodnicy trenujący w pomieszczeniach zamkniętych narażeni są na wpływ alergenów pleśni oraz składowych kurzu (roztocze, wydaliny owadów). W przypadku alergenów jako czynników wywołujących astmę u podłoża choroby leżą typowe dla schorzeń alergicznych mechanizmy IgE-zależne, uwarunkowane podatnością genetyczną. Sportowcy większości dyscyplin zimowych są narażeni na ciągły kontakt dróg oddechowych z zimnym i suchym powietrzem. Jako jedno z potencjalnych zagrożeń dla narciarzy, którego łatwo uniknąć, wymienia się także wdychanie oparów zawierających związki fluoru powstających podczas rutynowego nakładania wosku na narty. Zawodnicy sportów letnich, jak kolarze czy maratoń-

scy, są narażeni na oddziaływanie drobnych cząstek pyłu oraz związków chemicznych pochodzących ze spalin występujących na trasach na wolnym powietrzu. Na pływaków trenujących w zamkniętych pływalniach mogą oddziaływać drobnocząsteczkowe związki chloru (chloramina, podchloryn sodu, chlorowany kwas izocyjanurowy) lub tlenu (ozon), używane do dezynfekcji wody [6,7]. Pośrednim dowodem na rolę czynników drażniących drogi oddechowe w indukowaniu astmy u pływaków jest zmniejszenie jej objawów bądź ustąpienie po zakończeniu wyczynowego uprawiania sportu [7].

Wpływ czynników zewnętrznych na rozwój astmy jest znacznie większy u osób z już występującą chorobą. Może to być związane zarówno z wyższą u osób z astmą wentylacją minutową w trakcie wysiłku, która wydłuża okres bezpośredniego oddziaływania czynnika na drogi oddechowe, jak również z ich większą podatnością zależną od czynników genetycznych. Wykazano, że duże rozpowszechnienie BHR u biegaczy narciarskich jest silnie skorelowane z hiperwentylacją osiąganą podczas biegu w chłodnym i suchym powietrzu [8]. Prawdopodobny mechanizm skurczu oskrzeli podczas wdychania drobnych cząstek powietrza polega na stymulacji wydzielania leukotrienów pod wpływem powstających wolnych rodników tlenowych, które wtórnie aktywują 5-lipooksygenazę – enzym kluczowy w produkcji tych endogennych bronchokonstryktorów z kwasu arachidonowego [9].

Oprócz wymienionych czynników zewnętrznych sam intensywny wysiłek fizyczny może powodować przejściowy skurcz oskrzeli – EIA lub EIB [10]. Mechanizm choroby wiąże się z długotrwałą hiperwentylacją i polega na oddziaływaniu silnego prądu powietrza na nabłonek dróg oddechowych, który poprzez jego wychłodzenie i odwodnienie, a także na skutek mechanicznego oddziaływania, prowadzi do podrażnienia i uwolnienia mediatorów stanu zapalnego oraz stymulacji przywspółczulnej drogą nerwu błędnego, co wywołuje skurcz oskrzeli. Hiperwentylacja jest istotnym problemem klinicznym zarówno u dzieci, jak i dorosłych sportowców [11], znacznie częściej też występuje u zawodników sportów wytrzymałościowych (kolarstwo, triathlon), a w szczególności zimowych uprawianych w terenie otwartym (narciarstwo biegowe, biathlon) [12]. Ryzyko astmy i zespołu AHR jest także podwyższone u hokeistów i łyżwiarzy figurowych (trenujących i rywalizujących w zamkniętych obiektach) na skutek oddziaływania powietrza zanieczyszczonego cząstkami spalin pochodzących z urządzeń służących do utrzymania równej powierzchni lodu [7].

W piśmiennictwie EIA i EIB są w przypadku sportowców często utożsamiane ze sobą. Jednak niektórzy autorzy pojęcie EIA rezerwują dla chorych na astmę przewlekłą, natomiast EIB ma dotyczyć osób, które nie mają innych objawów astmy przewlekłej [10,13]. Ostatnio wskazuje się także na częstsze współistnienie EIB z zespołem dysfunkcji łańcuchów głosowych (*vocal cord dysfunction*, VCD), polegającym na paradoksalnym zamknięciu łańcuchów głosowych w trakcie wdechu jako jedną z przyczyn obstrukcji górnych dróg oddechowych, często błędnie utożsamianym z astmą [11,14]. VCD znacznie częściej występuje u zawodniczek (>80%) i jest przyczynowo powiązany z refluksem żołądkowo-przełykowym [7].

Diagnostyka astmy u sportowców

Astma jest chorobą stosunkowo często diagnozowaną wśród sportowców wyczynowych, a liczba chorych na astmę w tej populacji systematycznie wzrasta.

Odsetek olimpijczyków stosujących wziewne beta-2-mimetyki systematycznie wzrasta: na Igrzyskach Olimpijskich w Atlancie (1996 r.) wynosił 3,6%, a 12 lat później (Pekin 2008 r.) już 7,2%. Wyraźna wcześniej przewaga chorujących na astmę wśród uczestników igrzysk zimowych obecnie ulega zatarciu: według danych z igrzysk w Vancouver (2010 r.) odsetek uczestników stosujących beta-2-mimetyki wynosił 7,1%. Widoczny jest także w tej grupie systematyczny trend wzrostowy dotyczący osób, które stosują beta-2-mimetyki w połączeniu z glikokortykosteroidami. O ile w Atlancie wynosił on 46,1%, to podczas igrzysk w Pekinie obejmował aż 87,2% zawodników (w Vancouver był on nieco niższy – 75,3%) [15]. W Polsce w latach 2008-2010 astmę jako powód ubiegania się przez sportowców o zgodę na stosowanie leków mających w składzie substancje z listy zabronionej WADA zgłaszano odpowiednio w 17, 69 i 108 przypadkach [16]. Badania epidemiologiczne przeprowadzone wśród norweskich i fińskich sportowców wykazały, że w tej grupie astma jest rozpoznawana dwukrotnie częściej niż w populacji ogólnej. Zespół AHR definiowany jako wynik pozytywny testu prowokacyjnego oskrzeli na określony czynnik fizyczny (wysiłek, oddychanie suchym powietrzem, działanie hiperosmolarnym aerozolem) lub farmakologiczny (metacholina, histamina) oraz astma stanowią najczęściej występujące schorzenia u sportowców uczestniczących w igrzyskach olimpijskich (7-8%) [17]. Częstość występowania tych chorób jest wyższa w przypadku dyscyplin lub konkurencji wytrzymałościowych, opartych na intensywnym treningu szczególnie w niskich temperaturach (wynosi ok. 15% w narciarstwie biegowym czy kombinacji norweskiej). Aż 15 z 42 czołowych szwedzkich biegaczy narciarskich przebadanych przez Larssona i wsp. stosowało regularnie leki przeciwastmatyczne, a 33 osoby z tej grupy miały objawy nadreaktywności oskrzeli lub astmy [18]. W grupie sportów letnich szczególnie wysoki odsetek zawodników z objawami AHR lub astmy występuje wśród pływaków (dotyczy ok. 17% pływaków dystansowych i ok. 13% zawodniczek pływania synchronicznego) [7]. Aż 36% pływaków niemieckich uczestniczących w Igrzyskach Olimpijskich w Pekinie (2008 r.) miało objawy obturacyjne dróg oddechowych, które wymagały uzyskania TUE w celu podania zawodnikom beta-2-mimetyków [11]. Co ciekawe, w innych niż wyżej wymienionych sportach zimowych rozgrywanych w podobnych warunkach zewnętrznych, na przykład w skokach narciarskich czy narciarstwie alpejskim, które nie wymuszają u zawodników hiperwentylacji jak w konkurencjach wytrzymałościowych, jak również w przypadku nurkowania, które przez większą część roku jest uprawiane na chlorowanych basenach, schorzenia te występują u nie więcej niż 4% sportowców [7].

Oprócz wymienionych czynników zewnętrznych sprzyjających rozwojowi astmy jedną z prawdopodobnych przyczyn dużej liczby chorych na astmę w populacji sportowców jest tzw. przediagnozowanie (*overdiagnosis*), czyli zbyt pochopne rozpoznanie choroby, jedynie na podstawie danych z wywiadu. Sprzyja temu niewątpliwie występowanie su-

biektywnych objawów sugerujących obturację dróg oddechowych, takich jak duszność, świszczący oddech, uczucie ucisku w klatce piersiowej czy kaszel i wzmożone wydzielanie śluzu, które zwykle towarzyszą zwiększonej aktywności fizycznej sportowców profesjonalnych [12]. Z raportu Australijskiego Stowarzyszenia Nauk o Kulturze Fizycznej i Sportu na temat brytyjskiej kadry olimpijskiej wynika, że astmę błędnie rozpoznano aż u 21% zawodników spośród 266 powołanych na Igrzyska Olimpijskie w Atenach (2004 r.), natomiast nie rozpoznano jej w ogóle u 2,6% sportowców [19].

Diagnostyka astmy nie może opierać się wyłącznie na subiektywnych odczuciach pacjenta, a badanie fizykalne często nie wnosi dodatkowych informacji, bo przeprowadza się je w spoczynku. Dlatego zalecane badania diagnostyczne zasadniczo polegają na obiektywnych testach czynnościowych układu oddechowego – podstawowym badaniu spirometrycznym i próbach prowokacyjnych w celu potwierdzenia nadreaktywności oskrzeli.

Diagnostyka czynnościowa astmy u sportowców zasadniczo nie różni się od tej zalecanej przez Światową Inicjatywę Zwalczenia Astmy (*The Global Initiative for Asthma*, GINA). Jednak znacznie większy nacisk kładzie się na ocenę komponentu wysiłkowego jako głównego czynnika indukującego EIB [20]. Ponadto jest ona równie skuteczna w ocenie efektywności leczenia. Ważne jest, aby prób czynnościowych z udziałem sportowców, w szczególności prowokacyjnych, nie przeprowadzać tuż przed lub w trakcie dużych imprez i wydarzeń sportowych istotnych dla zawodnika, ponieważ mogą istotnie obniżyć jego indywidualną wydolność fizyczną.

Podstawowym testem czynnościowym w diagnostyce astmy/EIB u sportowców jest ocena funkcjonalna układu oddechowego w próbie wysiłkowej, ponieważ klasyczne badanie spirometryczne z oceną natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej (*forced expiratory volume in 1 second*, FEV1) wykonywane w spoczynku zwykle nie ujawnia skurczu oskrzeli. Dodatkowo stosowane są jej odpowiedniki w postaci tzw. próby hiperwentylacji izokapnicznej (*eucapnic voluntary hyperpnea*, EVH) polegającej na dobrowolnej hiperwentylacji suchym powietrzem z podwyższonym stężeniem CO₂ (ok. 5%) oraz prób prowokacyjnych z podawaniem dooskrzelowo aerozolu z hipertonicznego roztworu chlorku sodu (4,5% NaCl), stałych cząstek mannitolu czy metacholiny [20]. Hipertoniczny roztwór NaCl oraz higroskopijne działanie mannitolu mają za zadanie doprowadzić do wysuszenia dróg oddechowych, tak jak się to dzieje w trakcie wysiłku.

Próba wysiłkowa

Na natężenie skurczu oskrzeli mają wpływ zarówno cechy samego wysiłku, takie jak jego typ, intensywność i czas trwania, jak i temperatura oraz wilgotność wdychanego powietrza [21]. Badania wpływu różnych typów wysiłku wskazują, że przy jednakowym wydatku energetycznym swobodny bieg wywołuje najsilniejszą reakcję skurczową w porównaniu z następnymi w kolejności: biegiem na bieżni, ćwiczeniami na cykloergometrze oraz pływaniem [22]. W warunkach laboratoryjnych próbę przeprowadza się

zwykle na ruchomej bieżni lub cykloergometrze rowerym. W celu sprowokowania adekwatnego skurczu oskrzeli u sportowców wysiłek fizyczny zwykle musi być na tyle intensywny, aby wentylacja minutowa była około 14-21 razy większa od przewidywanej FEV1. Wartość ta wynosi zwykle ponad 100 l/min, co stanowi około 40-60% maksymalnej wentylacji dowolnej (*maximum voluntary ventilation*, MVV), definiowanej jako 35x FEV1. Czynność skurczowa serca podczas próby powinna być utrzymana na poziomie 80-90% przewidywanego maksymalnego HR ($\approx 220 - \text{wiek w latach}$) [22]. Prawidłowe przeprowadzenie próby zakłada szybkie (w ciągu 2-4 min) osiągnięcie docelowego poziomu wentylacji płuc, a następnie utrzymanie go przez 4-6 min. Zwykle stosuje się też oddychanie suchym powietrzem ($<10 \text{ mg H}_2\text{O/l}$) z klipsem na nosie. Spirometria oprócz pomiaru wstępnego przed rozpoczęciem wysiłku powinna być wykonana w odpowiedniej sekwencji czasowej, tj. w 3., 5., 10., 15. oraz w 20. minucie po jego zakończeniu. Ostatni pomiar wykonuje się w 30. minucie od zakończenia wysiłku, chyba że nastąpi obniżenie FEV1 poniżej 50%, co stanowi wskazanie do przerwania próby i natychmiastowego podania wziewnie krótkodziałającego beta-2-agonisty w celu odwrócenia reakcji skurczowej. Pomiar spirometryczny przed 3. minutą jest niezalecany ze względu na możliwy wpływ zmęczenia mięśni oddechowych na wynik testu. W każdym punkcie czasowym zaleca się wykonanie dwóch pomiarów spirometrycznych, spośród których wybiera się i odnotowuje wynik FEV1 z uzyskaną większą wartością zmiany. Pacjent nie może pozostać bez opieki dopóty, dopóki FEV1 nie powróci do 95% wartości wyjściowej [21]. Przyjęto, że obniżenie FEV1 o nie mniej niż 10% podczas próby wysiłkowej (przynajmniej w dwóch punktach pomiarowych w czasie od 3. do 30. min od zakończenia wysiłku) lub próby EVH stanowi wystarczającą odpowiedź skurczową oskrzeli do potwierdzenia ich nadreaktywności jako objawu astmy.

Próba może być modyfikowana w zależności od możliwości badanego. W najbardziej typowej formie polega na wykonaniu zamierzonego wysiłku w warunkach uprawianej dyscypliny sportu, na przykład podczas biegu. Przeprowadzenie próby wysiłkowej w warunkach laboratoryjnych ze względu na niezbędne wysokie wymagania techniczne, takie jak odtworzenie warunków i obciążeń specyficznych dla wysiłku w danej dyscyplinie sportu przy zapewnieniu wysokiego przepływu powietrza w drogach oddechowych, zwykle jest możliwe w wykwalifikowanych ośrodkach, z odpowiednim doświadczeniem oraz bazą sprzętową do badań u sportowców. Dlatego też chętnie stosowane są jej odpowiedniki w postaci wspomnianej próby EVH oraz testów prowokacyjnych. Ważne jest również wcześniejsze przygotowanie pacjenta, które polega na zakazie spożycia kawy, herbaty, czekolady lub coli na dzień przed planowanym terminem badania, powstrzymaniu się od intensywnego wysiłku na co najmniej 4 godziny przed terminem badania oraz powstrzymaniu się od przyjmowania leków przeciwastmatycznych, w zależności od rodzaju, na 12-72 godzin. W przypadku leków krótkodziałających ograniczenie wynosi 6-8 godzin. Jednym z bezwzględnych przeciwwskazań do przeprowadzenia próby wysiłkowej jest znaczne ograniczenie objętości wydechowej płuc ($\text{FEV1} < 50\%$ lub $< 1,2 \text{ l}$ u osób dorosłych) w spoczynku, które stanowi zarazem wskazanie do wykonania próby z beta-2-mimetykiem [21].

Próby prowokacyjne

Próba prowokacyjna z aerozolem 4,5% roztworu NaCl lub z cząsteczkami mannitolu podanym dooskrzelowo wywołuje skurcz oskrzeli, powodując odpowiednie do rozpoznania astmy obniżenie FEV1 o nie mniej niż 15%. Za dodatni wynik próby prowokacyjnej z metacholiną (podaną wziewnie w skumulowanej dawce $400 \mu\text{g}$ – jednorazowo $200 \mu\text{g}$ – lub w stężeniu mniejszym lub równym 4 mg/ml) uznaje się wartość FEV1 co najmniej o 20% niższą niż wartość wyjściowa u osób nie stosujących wcześniej steroidów wziewnych (lub stosujących je $< 1 \text{ msc}$). W przypadku gdy steroidy były stosowane powyżej 1 msc, dawka metacholiny powinna być zwiększona do $1600 \mu\text{g}$, a stężenie do co najmniej 16 mg/ml .

Warto nadmienić, że wyniki prób prowokacyjnych z mannitolem i metacholiną wypadają ujemnie aż u około 30% osób z łagodną postacią EIB [23]. Sportowcy z dodatnim wynikiem próby z metacholiną, ale ujemnym wynikiem testu z mannitolem, mają zwykle BHR, której nie towarzyszy aktywny stan zapalny dróg oddechowych ani znaczny EIB, czego przykładem są narciarze biegowi, u których BHR jest objawem uszkodzenia nabłonka dróg oddechowych przez wdychanie zimnego i suchego powietrza [24].

Odrębne postępowanie diagnostyczne dotyczy tych osób, u których stwierdza się wyjściowo w badaniu spirometrycznym znaczne obniżenie FEV1 ($< 80\%$) lub obniżony stosunek $\text{FEV1/FVC} < 0,7$. W takim wypadku zaleca się wykonanie próby rozkurczowej oskrzeli za pomocą krótko działającego beta-2-mimetyku (np. salbutamolu) w jednorazowej dawce $200-400 \mu\text{g}$ podanej wziewnie. Chociaż brak odpowiedzi na lek (bronchodylator) nie wyklucza astmy, wzrost wartości FEV1 o co najmniej 12% stanowi potwierdzenie jej rozpoznania.

Na podstawie obniżenia FEV1 względem wartości wyjściowej uzyskanego w próbach czynnościowych można wyróżnić 3 stopnie nasilenia EIB: łagodny ($\geq 10\%$, ale $< 25\%$), umiarkowany ($\geq 25\%$, ale $< 50\%$) i ciężki ($\geq 50\%$) [22]. Pomocna przy rozpoznawaniu astmy i EIB może być także diagnostyka laboratoryjna, która pozwala wykazać obecność i ocenić dynamikę zmian mediatorów procesu zapalnego pochodzących z komórek tucznych, takich jak prostaglandyna D2 (PGD2) i jej główny metabolit $9\alpha,11\beta$ -prostaglandyna F2, leukotrien E4 (LT4) i histamina we krwi, moczu oraz w wydzielinie (płukaniu) z drzewa oskrzelowego i płwocinie, podobnie jak obecność eozynocytów w wydzielinie oskrzelowej i płwocinie, które są pomocne zarówno w rozpoznaniu, jak i ocenie leczenia astmy. Zwrócono także uwagę na rolę białka CC16 (*Clara cell secretory protein*) jako potencjalnego markera uszkodzenia i odpowiedzi zapalnej nabłonka dróg oddechowych, który może okazać się pomocny w diagnostyce EIB u sportowców. Wykazano bowiem jego znacznie niższe stężenia w surowicy sportowców z astmą [24] oraz częstszymi infekcjami górnych dróg oddechowych (URTI) [25]. W ostrej fazie skurczu oskrzeli wywołanego inhalacją alergenu lub wysiłkiem fizycznym istotną rolę odgrywa degranulacja komórek tucznych. Potencjalne możliwości w standaryzacji testu aktywacji bazocytów (*basophil activation test*, BAT), komórek krwi o pochodzeniu i funkcjach zbliżonych do mastocytów, przydatnego w diagnostyce schorzeń alergologicznych IgE-zależnych

i monitorowaniu immunoterapii, stwarza cytometria przepływowa [26]. Badania laboratoryjne w przypadku astmy mają jednak znaczenie drugorzędne i są jedynie uzupełnieniem znacznie tańszej i szybszej diagnostyki czynnościowej.

Wyłączenia dla celów terapeutycznych

Każdy sportowiec, także wyczynowy, który regularnie podlega kontroli dopingu, ma oczywiście prawo do leczenia nawet przy użyciu leków, które w swoim składzie zawierają substancje uznane za doping. Jednak w większości przypadków jest to możliwe dopiero po uzyskaniu odpowiedniej zgody – TUE. Sportowiec może otrzymać TUE, jeśli nie istnieje rozsądna terapeutyczna alternatywa wobec zastosowania substancji, która jest wymieniona na liście substancji i metod zabronionych w sporcie. Co ciekawe, przyjmowanie części preparatów, nawet jeśli zawierają w składzie substancje uznane za dopingujące, już dzisiaj w myśl regulacji antydopingowych jest całkowicie dozwolone. Decyduje o tym forma oraz droga podania leku, a całkowicie dopuszczone jest stosowanie przez sportowców wziewnych preparatów glikokortykosteroidów i niektórych beta-2-agonistów.

Podstawą pozytywnej decyzji Komitetu ds. TUE (w Polsce jest to Komitet TUE przy Komisji do Zwalczenia Dopingu w Sporcie) jest przedłożenie, wraz z odpowiednim wnioskiem, wymaganej przepisami dokumentacji medycznej. W przypadku astmy oskrzelowej powinna zawierać ona pełną historię medyczną, wszechstronny raport z badań klinicznych, szczególnie koncentrujących się na układzie oddechowym, wynik badania spirometrycznego, łącznie z wynikiem FEV1, oraz rezultaty jednego z testów potwierdzających nadreaktywność oskrzeli.

W opublikowanym przez WADA dokumencie pomocnym przy orzekaniu Komitetów TUE o astmie sportowców, uwzględniającym m.in. testy rozpoznawania choroby u sportowców, WADA wykorzystała konsensus wypracowany podczas Konferencji Międzynarodowego Komitetu Olimpijskiego, która odbyła się w 2008 roku w Lozannie [27] (ryc. 1).

Definicja dopingu i lista zabroniona

Definicja dopingu ewoluowała od 1889 roku, kiedy to po raz pierwszy użyto tego słowa do określenia mieszanki opium i narkotyków stosowanej u koni. Do końca 2003 roku, kiedy walkę z niedozwoloną pomocą farmakologiczną w sporcie nadzorowała Komisja Medyczna Międzynarodowego Komitetu Olimpijskiego (MKOI), pojęcie niedozwolonego dopingu sprowadzało się do stosowania przez sportowców substancji i (lub) metod, które były zabronione przez MKOI. Aktualnie obowiązująca w świecie sportu definicja dopingu została opublikowana przez WADA w Światowym Kodeksie Antydopingowym. Złamanie przepisów antydopingowych nie ogranicza się jedynie do stwierdzenia obecności substancji zabronionej lub jej metabolitów albo markerów w próbce fizjologicznej sportowca (co może wskazywać na użycie substancji lub metody zabronionej). Za doping uznane są również: niewyrażenie zgody lub niezgłoszenie się na kontrolę antydopingową, unikanie pobrania próbki, nieprzedstawienie wymaganych

informacji na temat miejsca pobytu sportowca, manipulowanie lub próba manipulowania jakąkolwiek częścią kontroli antydopingowej, posiadanie substancji lub metod zabronionych, handel nimi, podanie lub próba ich podania zawodnikowi, jak również pomaganie, zachęcanie, ułatwianie, podżeganie, ukrywanie lub każdy inny rodzaj współdziałania wiążący się z naruszeniem przepisów antydopingowych [28]. Tym samym walka z dopingiem nie opiera się wyłącznie na badaniach laboratoryjnych próbek biologicznych pobranych od sportowców podczas kontroli dopingu, choć laboratoria antydopingowe nadal są kluczowym elementem Światowego Programu Zwalczenia Dopingu w Sporcie. Podstawowym dokumentem odniesienia zarówno dla pracowników laboratoriów, jak i oczywiście sportowców, jest lista substancji i metod zabronionych w sporcie (lista zabroniona). Od 2004 roku WADA co roku publikuje zaktualizowaną wersję listy, grupując substancje i metody zabronione w sporcie w trzech klasach:

1. substancje i metody zabronione w każdym czasie (podczas zawodów i poza zawodami),
2. substancje i metody zabronione podczas zawodów,
3. substancje zabronione w niektórych sportach.

Należy podkreślić, że lista zabroniona ma charakter otwarty. W większości klas podano jedynie przykłady substancji dopingujących, dodając uwagę, że zabronione są także inne substancje o podobnej strukturze chemicznej lub podobnym działaniu biologicznym.

Spośród substancji, które znalazły się na liście zabronionej, w leczeniu astmy wykorzystywane są związki z dwóch klas, tj. glikokortykosteroidy i beta-2-mimetyki (wyjątkiem jest jedynie klenbuterol, który przez WADA został umieszczony wśród środków anabolicznych). Zgodnie z aktualnymi regulacjami WADA [29] leczenie sportowców wziewnymi glikokortykosteroidami jest dozwolone i nie wymaga TUE. Ponadto glikokortykosteroidy są zabronione w sporcie wyłącznie podczas zawodów i tylko w przypadkach, gdy są stosowane doustnie, dożylnie, domięśniowo lub doodbytniczo (i aby w taki sposób podać sportowcowi lek – TUE jest niezbędne). Ostrzejsze przepisy odnoszą się do przyjmowania przez sportowców leków zawierających beta-2-mimetyki. Są one zakazane w sporcie zarówno podczas zawodów, jak i poza nimi. Zabronione są wszystkie substancje z grupy beta-2-agonistów, z uwzględnieniem wszystkich izomerów optycznych (np. *d*- i *l*-), jeśli takie występują, z wyjątkiem wziewnego salbutamolu (maksymalnie 1600 µg na dobę), wziewnego formoterolu (maksymalna dawka dobową 54 µg) i salmeterolu podawanego przez inhalację w dawkach terapeutycznych zalecanych przez producentów leków. Tym samym, chcąc leczyć sportowca wziewnymi preparatami zawierającymi inne beta-2-mimetyki (np. terbutalinę czy fenoterol), konieczne jest otrzymanie TUE. WADA przyjęła także, że obecność w moczu salbutamolu w stężeniu przekraczającym 1000 ng/ml lub formoterolu w stężeniu przekraczającym 40 ng/ml nie jest efektem zamierzonego użycia danej substancji w celach terapeutycznych i będzie uważana za pozytywny wynik badań antydopingowych (*Adverse Analytical Finding* – AAF; wynik niekorzystny analitycznie), chyba że sportowiec udowodni, uczestnicząc w kontrolowanym badaniu farmakokinetycznym, że odbiegający od

normy wynik jest związany z terapeutycznym użyciem leku w postaci wziewnej, w dawce nie większej niż wymieniona powyżej.

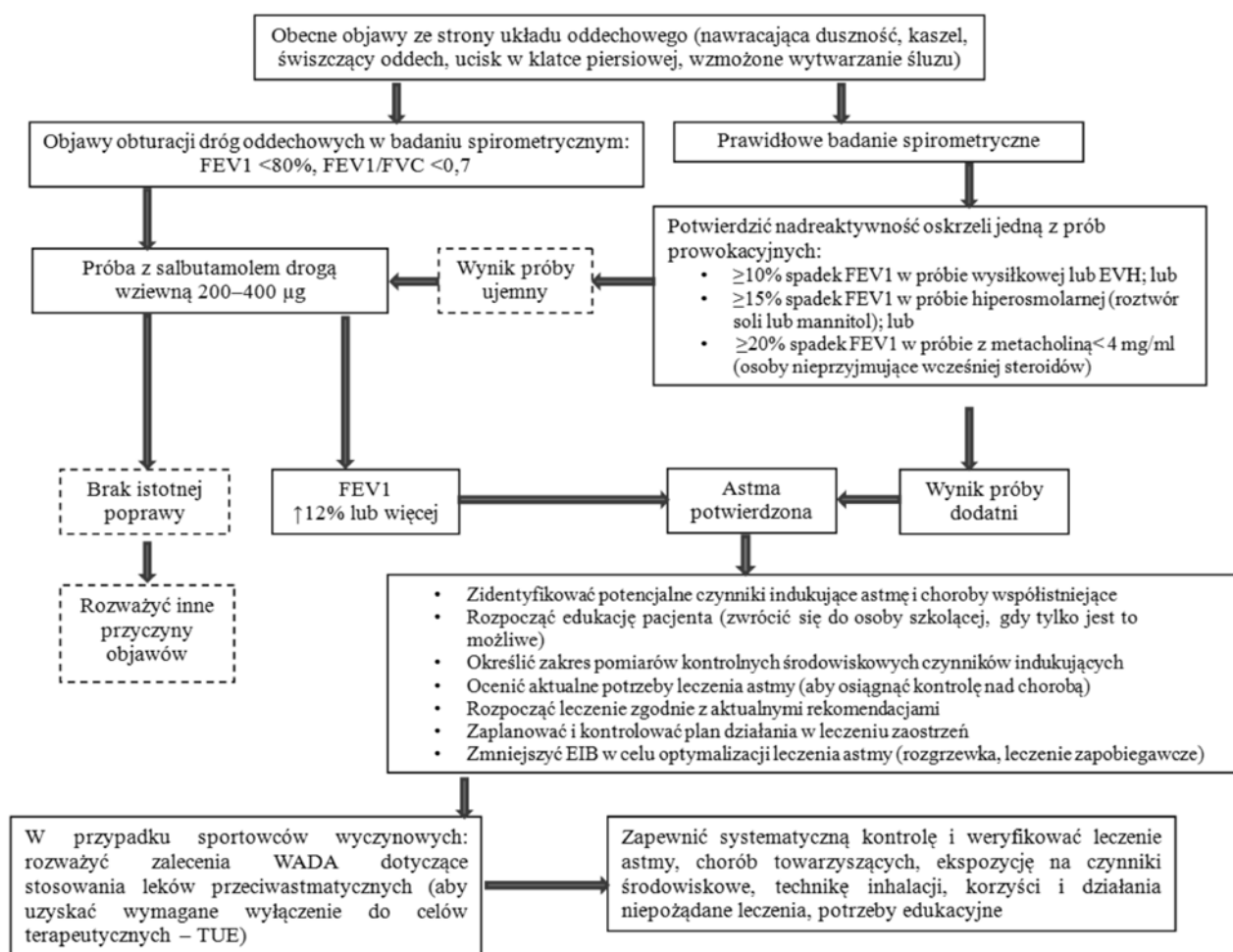
Oczekiwany efektami przyjmowania agonistów receptora beta-2 w celach dopingujących są: poprawa wytrzymałości (dzięki zwiększonej wydolności oddechowej) lub siły (dzięki wzmożonej syntezie białek; klenbuterol i salbutamol, stosowane w dużych dawkach, mają działanie anaboliczne). Z powodu stosunkowo łagodnych objawów niepożądanych związanych ze stosowaniem beta-2-mimetyków są one uważane przez niektórych sportowców za bezpieczniejszą alternatywę dla steroidów anaboliczno-androgennych. W przypadku przyjmowania glikokortykosteroidów oczekiwany efekt wspomagającym jest przede wszystkim działanie przeciwzapalne i przeciwbólowe. Niektórzy autorzy podkreślają także korzystny dla sportowców wpływ glikokortykosteroidów na skład krwi (zwiększają m.in. liczbę erytrocytów) oraz ich ośrodkowe działanie pobudzające [28].

Badania antidopingowe

W latach 2011-2013 w 33 laboratoriach akredytowanych przez WADA przeanalizowano ponad 780 tysięcy próbek moczu sportowców pobranych podczas kontroli dopingu

na całym świecie. W 15 371 z nich stwierdzono obecność substancji dopingujących (w 6,3% wykryto glikokortykosteroidy, a w 3,2% beta-2-mimetyki). W tym samym okresie w Zakładzie Badań Antydopingowych Instytutu Sportu w Warszawie, jedynym w Polsce laboratorium z akredytacją WADA, przebadano 6448 próbek moczu sportowców pobranych w trakcie zawodów. Obecność glikokortykosteroidów stwierdzono w 22 przypadkach (16 α hydroksyprednizolon – 17, deksametazon – 3, metyloprednizolon – 2), a w 7 próbkach wykryto beta-2-mimetyki.

Z substancji leczniczych wykorzystywanych do leczenia astmy najczęstszą przyczyną naruszenia przepisów antidopingowych jest budezonid, którego głównymi metabolitami są 16 α -hydroksyprednizolon i 6 β -hydroksybudezonid [30,31]. Zgodnie z obowiązującymi od 2011 roku przepisami WADA stwierdzenie obecności glikokortykosteroidu lub jego metabolitu w stężeniu powyżej 30 ng/ml w próbce moczu pobranej od sportowca na zawodach skutkuje niekorzystnym dla sportowca wynikiem badań antidopingowych (AAF) [32, 33]. Warto podkreślić, że nie wszystkie przypadki, w których odnotowano stężenie 16 α -hydroksyprednizolonu powyżej wyznaczonego przez WADA poziomu, zostały ostatecznie uznane za doping. Jak już wspomniano powyżej, sportowiec może udowodnić, uczestnicząc w kontrolowanym badaniu farmakokinetycznym, że odbiegający od



Ryc. 1. Algorytm postępowania w rozpoznawaniu i leczeniu astmy u sportowców [12, 22]

FEV1 (forced expiratory volume in 1 second) natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa, FVC (forced vital capacity) natężona pojemność życiowa, EVH (eucapnic voluntary hyperpnea) izokapniczna hiperwentylacja suchym powietrzem.

normy wynik jest związany z terapeutycznym użyciem leku w postaci wziewnej, czyli formie dozwolonej w przypadku preparatów zawierających glikokortykosteroidy. W Polsce w latach 2011-2012 badaniom wyjaśniającym poddało się 5 sportowców. Badanie wyjaśniające realizuje się w oparciu o aneks 2 do dokumentu WADA „Informacje medyczne służące do wydawania decyzji TUE odnośnie astmy” [27]. W jego trakcie sportowiec znajduje się przez dobę pod stałym nadzorem kontrolera antydopingowego i przyjmuje dawki terapeutyczne danego leku zgodnie z zaleceniami lekarza. Każdorazowo podczas oddawania moczu pobierane są od sportowca próbki, w których oznacza się stężenie substancji zabronionej lub jej metabolitów. W przypadku 3 kontrolowanych zawodników wyniki analiz potwierdziły hipotezę o możliwości stwierdzenia w moczu stężenia 16α -hydroksyprednizolonu przekraczającego wyznaczony przez WADA poziom po przyjęciu leku w formie dozwolonej w dawkach terapeutycznych. Wszystkie te przypadki dotyczyły sportowców poddanych terapii preparatem Symbicort Turbuhaler [34]. Podobne wyniki badań odnotowano w innych laboratoriach antydopingowych, co zaowocowało potrzebą wnikliwej analizy problemu oraz weryfikacją przepisów dotyczących stosowania budezonidu przez sportowców [35,36]. Na podstawie najnowszych badań wprowadzono zmiany w dokumentach technicznych WADA, obowiązujących od 1 września 2014 roku. Według nowych wytycznych w celu oceny wyników wskazujących na zażycie budezonidu w sposób niedozwolony należy oznaczyć w próbce moczu drugi główny metabolit budezonidu, tj. 6β -hydroksybudezonid. Jego stężenie, w przypadku zażycia preparatów budezonidu w formie wziewnej w dawkach terapeutycznych, nie powinno przekroczyć wartości 30 ng/ml [37,38].

Farmakoterapia i postępowanie nefarmakologiczne

Faktem jest, że leczenie astmy i EIB u sportowców opiera się na stosowaniu wziewnych krótko (*shortacting beta agonists*, SABA) i długodziałających (*longacting beta agonists*, LABA) mimetyków receptora adrenergicznego beta-2 oraz glikokortykosteroidów. Zwykle najczęściej zalecane jest stosowanie profilaktycznych dawek SABA krótko (5–20 min) przed planowanym wysiłkiem. Wziewne przyjęcie dawki leku z reguły zabezpiecza zawodnika przed wystąpieniem skurczu oskrzeli na około 2-4 godzin.

Sportowcom, u których objawy utrzymują się pomimo stosowania SABA przed wysiłkiem lub którzy wymagają podawania SABA codziennie lub częściej, zaleca się wprowadzenie wziewnych LABA jako monoterapii.

Wziewne glikokortykosteroidy stanowią najbardziej efektywne leki przeciwzapalne w leczeniu EIB, dlatego z tych samych względów, które wymieniono powyżej, należy również rozważyć przejście na wziewny glikokortykosteroid podawany w jednorazowej dziennej dawce. Maksymalny efekt uzyskuje się zwykle w trakcie 2–4 tygodni terapii, dlatego nie zaleca się stosowania kortykosteroidów w profilaktyce bezpośrednio przed wysiłkiem.

Ważne, aby pamiętać, że stosowanie przez sportowców wziewnych glikokortykosteroidów oraz wybranych beta-

2-mimetyków (salmeterolu, salbutamolu i formoterolu) jest dozwolone przez WADA. Ale aby prowadzić terapię preparatami zawierającymi na przykład terbutalinę czy fenoterol, konieczne jest już uzyskanie TUE. Otrzymanie takiej zgody nie będzie jednak formalnością. Wysokie dawki terbutaliny podawane drogą wziewną korzystnie wpływają na zwiększenie siły mięśniowej i zdolność do wykonywania sprintów. Równocześnie zwiększa się stężenie glukozy i mleczanów we krwi. Pobudzający wpływ terbutaliny na metabolizm podczas wysiłku jest powodem dalszego ograniczenia stosowania jej przez sportowców [39].

Podczas leczenia astmy należy zwracać uwagę na to, aby z jednej strony stosowane były możliwie najmniejsze dawki leków, konieczne do opanowania choroby i kontroli jej objawów. Z drugiej strony, zdrowie sportowca nie powinno być nigdy zagrożone przez ograniczenia w przyjmowaniu danego leku. W przypadku beta-2-mimetyków należy pamiętać o możliwości rozwoju mechanizmu tolerancji, dlatego przy ich przepisywaniu powinny być dokładnie określone konkretne dawki i częstotliwość stosowania. Pojedyncze dawki beta-2-mimetyku skutecznie zapobiegają objawom EIA/EIB, podczas gdy ich regularne stosowanie może prowadzić wręcz do zaostrzenia objawów na skutek zmniejszenia efektu bronchodylatacji. Z tego względu szczególny nacisk należy położyć na przyjmowanie jak najmniejszych dawek zapobiegających (profilaktycznych) oraz wspomagające leczenie ograniczające odczyn zapalny w drogach oskrzelowych [15].

W leczeniu astmy używane są także leki z innych grup, których przyjmowanie przez sportowców, w świetle przepisów antydopingowych, nie podlega żadnym ograniczeniom. Leki te hamują miejscowy odczyn zapalny lub swoiste reakcje immunologiczne w oskrzelach. Należą do nich antagoniści receptora leukotrienu (montelukast), leki antycholinergiczne (atropina i jej pochodna – chlorek ipratropium), ksantyny (teofilina), kromoglikan disodowy oraz leki hamujące IgE (omalizumab).

W prawidłowym postępowaniu w astmie u sportowców zwraca się również uwagę na istotną rolę działań nefarmakologicznych, które polegają na unikaniu ekspozycji na rozpoznane wcześniej czynniki spustowe, takie jak potencjalne alergeny, czynniki drażniące drogi oddechowe czy też zimne i suche powietrze. Ważnym elementem jest także stosowanie wstępnych ćwiczeń fizycznych w postaci rozgrzewki, skomponowanych tak, aby uaktywnić przepływ krwi w drzewie oskrzelowym w celu usunięcia nagromadzonych mediatorów zapalnych. Jednym ze stosowanych już środków nefarmakologicznej strategii postępowania w astmie u sportowców jest korzystanie podczas treningu z urządzeń/masek HME (*heat- and moisture-exchange devices*), których zadaniem jest ochrona dróg oddechowych przed wychłodzeniem i wysuszeniem. Problem jakości wdychanego powietrza w kontekście jego uszkadzającego wpływu na drogi oddechowe dostrzegany jest również na najważniejszych szczeblach organizacji zajmujących się sportem wyczynowym. Międzynarodowa Federacja Narciarska wprowadziła zalecenia ograniczające organizowanie zawodów narciarskich przy zbyt niskiej temperaturze zewnętrznej. Ogólne przepisy sanitarne zalecają instalację odpowiednich systemów wentylacyjnych na zamkniętych (krytych)

obiektach sportowych, stosowanie urządzeń o napędzie elektrycznym do utrzymania powierzchni lodowisk, organizowanie imprez sportowych na terenie miast w strefach o obniżonej zawartości zanieczyszczeń w powietrzu lub zalecanie prowadzenia treningów we wczesnych godzinach rannych, gdy zawartość spalin jest najmniejsza, dla kolarzy lub biegaczy długodystansowych. Przepisy regulujące zasady funkcjonowania pływalni zalecają utrzymywanie stężenia NCl_3 (trichlorku azotu) w powietrzu – niepożądanego produktu powstającego podczas chlorowania wody – na nieprzekraczalnym poziomie 0,3 mg/m³ [7].

Podsumowanie

Astma oskrzelowa i pokrewne zespoły objawów związane z obturacją dróg oddechowych stanowią istotny problem kliniczny u znacznej części sportowców wyczy-

nowych, a wysiłek fizyczny jest jednym z najważniejszych czynników je wywołujących. Właściwa diagnostyka oparta na testach czynnościowych i próbach prowokacyjnych układu oddechowego jest złożona i wymaga dużej specjalizacji prowadzących ją ośrodków badawczych. Optymalne leczenie astmy (skurczu oskrzeli) u sportowców oparte w głównej mierze na wziewnych lekach glikokortykosteroidowych i beta-2-mimetykach wymaga kompleksowego podejścia i powinno być uzupełnione działaniami nefarmakologicznymi. Znajomość przepisów antydopingowych pomaga w doborze optymalnej, dozwolonej farmakoterapii, dzięki której możliwe jest uprawianie sportu na poziomie wyczynowym.

Piśmiennictwo

1. Kindermann W. Do inhaled β_2 -agonists have an ergogenic potential in non-asthmatic competitive athletes? *Sports Med* 2007; 37: 95-102.
2. Pluim BM, de Hon O, Staal JB i wsp. β_2 -agonists and physical performance. A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Sports Med* 2011; 41: 39-57.
3. Collomp K, Le Panse B, Candau R i wsp. Beta-2 agonists and exercise performance in humans. *Science & Sports* 2010 ; 25: 281-90.
4. Wilber RL, Rundell KW, Szmedra L i wsp. Incidence of exercise-induced bronchospasm in Olympic winter sport athletes. *Med Sci Sports Exerc* 2000; 32: 732-7.
5. Bernacka-Parzych U, Skiepkó R, Ziętkowski Z i wsp. Nadreaktywność oskrzeli – patogeneza i diagnostyka. *Alergia Astma Immunologia* 2011; 16: 132-8.
6. Ziętkowski Z, Ziętkowska E, Bodzenta-Lukaszyk A. Astma i sport. *Alergologia Info* 2009; IV: 205-10.
7. Kippelen P, Fitch KD, Anderson SD i wsp. Respiratory health of elite athletes – preventing airway injury: a critical review. *Br J Sports Med* 2012; 46: 471-6.
8. Sue-Chu M, Henriksen AH, Bjermer L. Non-invasive evaluation of lower airway inflammation in hyper-responsive elite cross-country skiers and asthmatics. *Respir Med* 1999; 93: 719-25.
9. Rundell KW, Spiering BA, Baumann JM i wsp. Bronchoconstriction provoked by exercise in a high-particulate-matter environment is attenuated by montelukast. *Inhal Toxicol* 2005; 17: 99-105.
10. Hildebrand K. Powysiłkowy skurcz oskrzeli. *Pneumonol Alergol Pol* 2011; 79: 39-47.
11. Wuestenfeld JC, Wolfarth B. Special considerations for adolescent athletic and asthmatic patients. *Open Access Journal of Sports Medicine* 2013; 4: 1-7.
12. Fitch KD, Sue-Chu M, Anderson SD i wsp. Asthma and the elite athlete: summary of the International Olympic Committee's Consensus Conference, Lausanne, Switzerland, January 22-24, 2008. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 122: 254-60.
13. Droszcz W. Astma. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2007.
14. Panaszek B. Dysfunkcja strun głosowych i jej związek z astmą. *Alergia* 2007; 2: 9-12.
15. Boulet L-P, Hancox RJ, Fitch KD. Exercise and asthma: β_2 -agonists and the competitive athlete. *Breathe* 2010; 7: 65-71.
16. Pokrywka A, Krysztofiak H, Krzywański J i wsp. Leczenie astmy w świetle przepisów antydopingowych. *Terapia* 2011; 12: 28-30.
17. Fitch KD. An overview of asthma and airway hyper-responsiveness in Olympic athletes. *Br J Sports Med* 2012; 46: 413-6.
18. Larsson K, Ohlsen P, Malmberg P i wsp. High prevalence of asthma in cross country skiers. *BMJ* 1993; 307: 1326-9.
19. Morton AR, Fitch KD. Australian Association for Exercise and Sports Science position statement on exercise and asthma. *J Sci Med Sport* 2011; 14: 312-6.
20. Anderson SD. Indirect challenge tests, airway hyperresponsiveness in asthma: its measurement and clinical significance. *Chest* 2010; 138: 255-305.
21. Rundell KW, Sue-Chu M. Field and laboratory exercise challenges for identifying exercise-induced bronchoconstriction. *Breathe* 2010; 1: 35-42.
22. Parsons JP, Hallstrand TS, Mastrorade JG i wsp. An official American Thoracic Society clinical practice guideline: exercise-induced bronchoconstriction. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 187: 1016-20.
23. Anderson SD, Charlton B, Weiler JM i wsp. Comparison of mannitol and methacholine to predict exercise-induced bronchoconstriction and a clinical diagnosis of asthma. *Respir Res* 2009; 10: 4.
24. Shijubo N, Itoh Y, Yamaguchi T i wsp. Serum levels of Clara cell 10-kDa protein are decreased in patients with asthma. *Lung* 1999; 177: 45-52.
25. Kurowski M, Jurczyk J, Jarzębska M i wsp. Association of serum Clara cell protein CC16 with respiratory infections and immune response to respiratory pathogens in elite athletes. *Respir Res* 2014; 15: 45.
26. McGowan EC, Saini S. Update on the performance and application of basophil activation tests. *Curr Allergy Asthma Rep* 2013; 13: 101-9.
27. World Anti-Doping Agency. Medical Information to Support the Decisions of TUECs Asthma. <https://wada-main-prod.s3.amazonaws.com/resources/files/wada-medical-info-asthma-5.0-en.pdf> (dostępny 15.08.2014).
28. Pokrywka A, Smorawiński J. Wybrane problemy zwalczania dopingu w sporcie. (w) *Medycyna sportowa*. Jegier A, Nazar K, Dziak A (red.). Wydawnictwo Lekarskie PZWL & PTMS, Warszawa 2013: 327-56.
29. World Anti-Doping Agency. The 2014 Prohibited List. <https://wada-main-prod.s3.amazonaws.com/resources/files/WADA-Revised-2014-Prohibited-List-EN.PDF> (dostępny 15.08.2014).
30. Ryrfeldt A, Andersson P, Edsbäcker S i wsp. Pharmacokinetics and metabolism of budesonide, a selective glucocorticoid. *Eur J Respir Dis Suppl* 1982; 122: 86-95.

31. Jönsson G, Åström A, Andersson P. Budesonide is metabolized by cytochrome P450 3A (CYP3A) enzymes in human liver. *Drug Metab Dispos* 1995; 23: 137-42.
32. World Anti-Doping Agency. WADA Technical Document – TD-2010MRPL. http://extranet.wada-ama.org/Documents/World_Anti-Doping_Program/WADP-IS-Laboratories/Technical_Documents/WADA_TD2010MRPLv1.0_Minimum%20Required%20Performance%20Levels_Sept%2001%202010_EN.pdf (dostępny 15.08.2014).
33. World Anti-Doping Agency. Technical Document – TD2013MRPL. http://extranet.wada-ama.org/Documents/World_Anti-Doping_Program/WADP-IS-Laboratories/Technical_Documents/WADA-TD2013MRPL-Minimum-Required-Performance-Levels-v1-2012-EN.pdf (dostępny 15.08.2014).
34. Kaliszewski P, Chołbiński P, Kończak D i wsp. Is budesonide administration by inhalation really permitted? (w) *Recent Advances in Doping Analysis*. Schänzer W, Thevis M, Geyer H, Mareck U (red.). Sportverlag Strauß, Köln 2013: 103-7.
35. Deventer K, Mikulčíková P, Van Hoecke H i wsp. Detection of budesonide in human urine after inhalation by liquid chromatography-mass spectrometry. *J Pharm Biomed Anal* 2006; 42: 474-9.
36. Oueslati F, Siai A, Hentati E i wsp. Excretion study of budesonide metabolites after inhalation and oral administration using LC-ESI-MS/MS. (w) *Recent Advances in Doping Analysis*. Schänzer W, Geyer H, Gotzmann A, Mareck U (red.). Sport und Buch Strauß, Köln 2011: 166-9.
37. Matabosch X, Pozo OJ, Pérez-Mañá C i wsp. Discrimination of prohibited oral use from authorized inhaled treatment of budesonide in sports. *Ther Drug Monit* 2013; 35: 118-28.
38. World Anti-Doping Agency. TD2014MRPL - Summary of Major Modifications. http://extranet.wada-ama.org/Documents/World_Anti-Doping_Program/WADP-IS-Laboratories/Technical_Documents/WADA-TD2014MRPL-Summary-Modifications-EN.PDF (dostępny 15.08.2014).
39. Hostrup M, Kalsen A, Bangsbo J i wsp. High-dose inhaled terbutaline increases muscle strength and enhances maximal sprint performance in trained men. *Eur J Appl Physiol* 2014 Aug 12. [Epub ahead of print].