Tetrahidrokanabinol kao doping

Milošević, Marcela

Master's thesis / Diplomski rad

2015

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

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:163:465502

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-29**

Repository / Repozitorij:

Repository of Faculty of Pharmacy and Biochemistry University of Zagreb

zir.nsk.hr

dabar
DIGITALNI AKADEMSKI ARHIVI I REPOZITORIJI

Marcela Milošević

Tetrahidrokanabinol kao doping

DIPLOMSKI RAD

Predan Sveučilištu u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu

Zagreb, 2015.

Ovaj je diplomski rad prijavljen na kolegiju Analitička toksikologija Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta pod stručnim vodstvom izv. prof. dr. sc. Irene Žuntar.

Zahvaljujem svojoj mentorici na stručnom vodstvu, podršci, involviranosti, trudu te prenesenom iskustvu i znanju tijekom završetka studija i izrade diplomskog rada. Prim. dr. sc. Zoranu Manojloviću, dr. med. na izuzetno korisnim informacijama. Također zahvaljujem svojoj obitelji koja mi je pružala bezuvjetnu ljubav i podršku te omogućila sve uvjete studiranja. Svojim prijateljima bez kojih bi mi studentski dani bili neispunjeni, te treneru Srećku Šuku, prof. koji je u svakom trenutku pokazao razumijevanje za akademske obveze.

SADRŽAJ

1. UVOD……....1

1.1. DOPING.....1

1.1.1. DEFINICIJA DOPINGA.....1

1.1.2. KRITERIJI ZA UVRŠTAVANJE TVARI ILI METODE NA LISTU DOPING SREDSTAVA 2

1.1.3. POPIS ZABRANJENIH SREDSTAVA…….....……..3

1.1.4. DOPING TESTIRANJE…...…..……..…….....5

1.2. TETRAHIDROKANABINOL……..…….…...5

1.2.1. PORIJEKLO TETRAHIDROKANABINOLA …….…….....5

1.2.2. TETRAHIDROKANABINOL KAO TERAPIJSKI SPOJ.....7

1.2.3. ANALITIČKE METODE DOKAZIVANJA TETRAHIDROKANABINOLA I METABOLITA U URINU.....8

2. OBRAZLOŽENJE TEME…….……10

3. MATERIJALI I METODE……..……..11

4. REZULTATI I RASPRAVA……..……12

4.1. FARMAKOTOKSIKOLOGIJA TETRAHIDROKANABINOLA…...…….….....12

4.1.1. FARMAKOKINETIKA / TOKSOKINETIKA THC-A.....12

4.1.2. FARMAKODINAMIKA THC-A.....16

4.1.3. MEHANIZAM TOKSIČNOSTI.....17

4.1.4. PROCJENA DOZA – UČINAK ZA ORALNO UZETI THC.....18

4.2. REZULTATI STUDIJA O UTJECAJU THC-A NA PSIHOMOTORNE SPOSOBNOSTI …….....20

4.3. PRIMJERI ZLOUPORABE TETRAHIDROKANABINOLA I POSLJEDICE.....23

5. ZAKLJUČCI……..……..32

6. LITERATURA……33

7. SAŽETAK/SUMMARY…….……36

TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA KARTICA/BASIC DOCUMENTATION CARD

1. UVOD

Doping je jedan od glavnih problema suvremenog sporta. Korištenje tvari i metoda za poboljšanje izvedbe u sportu općenito podrazumijeva ograničen broj supstanci, često se pomisli isključivo na tvari s anaboličkim djelovanjem i one koje mogu uzrokovati mišićni rast ili koje poboljšavaju prijenos kisika. Međutim, prema tri kriterija Svjetske antidopinške agencije (eng. World antidoping agency, WADA) u tu skupinu spadaju i neke druge tvari, kao što je tetrahidrokanabinol (Popis zabranjenih sredstava, 2015.). Upotreba tetrahidrokanabinola u sportu može se razmatrati kao društveni problem s primarnim ciljem primjene da se sportašu dopusti "opuštanje i bijeg od društvenih pritisaka ". Drugi aspekt su negativni učinci blage opijenosti, sedativni učinci, sporije reakcije, problemi s pamćenjem i pospanost. Sve to stavlja u razmatranje sigurnost u opasnim sportovima koji zahtijevaju brze reakcije, te utjecaj upotrebe THC-a na integritet sporta (Hilderbrandt, 2011.).

1.1. DOPING

1.1.1. DEFINICIJA DOPINGA

Sam naziv doping potječe od riječi “dop” što je naziv za alkoholni napitak koji su plemena južne Afrike koristila za poboljšanje tjelesnih sposobnosti. Nakon dva smrtna slučaja koji su se dogodili u biciklizmu zbog primjene farmaceutskih preparata u svrhu poboljšanja sportske izvedbe, Međunarodni olimpijski odbor formirao je Medicinsku komisiju i zabranjena je primjena farmaceutskih preparata za poboljšanje tjelesnih sposobnosti (WADA, 2015.).

Doping je kršenje jednog ili više antidopinških pravila definiranih odredbama od 2.1 do 2.10 Svjetskog antidopinškog kodeksa. Te odredbe su redom (Svjetski antidopinški kodeks, 2015.):

2.1. Prisutnost zabranjene tvari ili njezinih metabolita ili markera u sportaševu uzorku

2.2. Sportaševo korištenje ili pokušaj korištenja zabranjene tvari ili zabranjene metode

2.3. Izbjegavanje ili odbijanje davanja uzorka ili nepodvrgavanje prikupljanju uzorka

2.4. Propust u podacima o lokaciji

2.5. Krivotvorenje ili pokušaj krivotvorenja bilo kojeg dijela dopinške kontrole

2.6. Posjedovanje zabranjene tvari ili zabranjene metode

2.7. Nedopušteno trgovanje ili pokušaj nedopuštenog trgovanja bilo kojom zabranjenom tvari ili zabranjenom metodom

2.8. Primjena ili pokušaj primjene zabranjene tvari ili zabranjene metode sportašu na natjecanju odnosno primjena ili pokušaj primjene tvari ili metode zabranjene izvan natjecanja sportašu izvan natjecanja

2.9. Sudioništvo

2.10. Zabranjeno udruživanje

1.1.2. KRITERIJI ZA UVRŠTAVANJE TVARI ILI METODE NA LISTU DOPING SREDSTAVA

Prilikom odlučivanja hoće li neku tvar ili metodu uvrstiti na Popis WADA uzima u obzir ove kriterije (Svjetski antidopinški kodeks, 2015.):

1. Uvrštavanje tvari ili metode na Popis razmatra se ako WADA vlastitom odlukom utvrdi da tvar ili metoda zadovoljavaju dva od ovih triju kriterija:

1.1. Medicinski ili drugi znanstveni dokaz, farmakološki učinak ili iskustvo da tvar ili metoda, pojedinačno ili u kombinaciji s drugim tvarima ili metodama, imaju potencijal poboljšati ili da poboljšavaju sportsku izvedbu;

1.2. Medicinski ili drugi znanstveni dokaz, farmakološki učinak ili iskustvo da je korištenje tvari ili metode stvaran ili potencijalni rizik za zdravlje sportaša;

1.3. Odluka WADA-e da se korištenjem tvari ili metode krši sportski duh kako je opisano u uvodu Kodeksa.

2. Tvar ili metoda također se uvrštava na Popis ako WADA utvrdi da postoji medicinski ili drugi znanstveni dokaz, farmakološki učinak ili iskustvo da tvar ili metoda imaju potencijal prikrivanja korištenja drugih zabranjenih tvari ili zabranjenih metoda.

3. Odluka WADA-e o zabranjenim tvarima i zabranjenim metodama koje će biti uvrštene na Popis, o klasifikaciji tvari u kategorije na Popisu te o klasifikaciji tvari kao uvijek zabranjene

ili zabranjene samo na natjecanju konačna je i ne može biti predmet prigovora sportaša ili druge osobe koji bi se temeljio na argumentu da tvar ili metoda nemaju maskirna svojstva, da nemaju potencijal za poboljšanje izvedbe, da nisu rizične za zdravlje i da ne krše sportski duh.

1.1.3. POPIS ZABRANJENIH SREDSTAVA

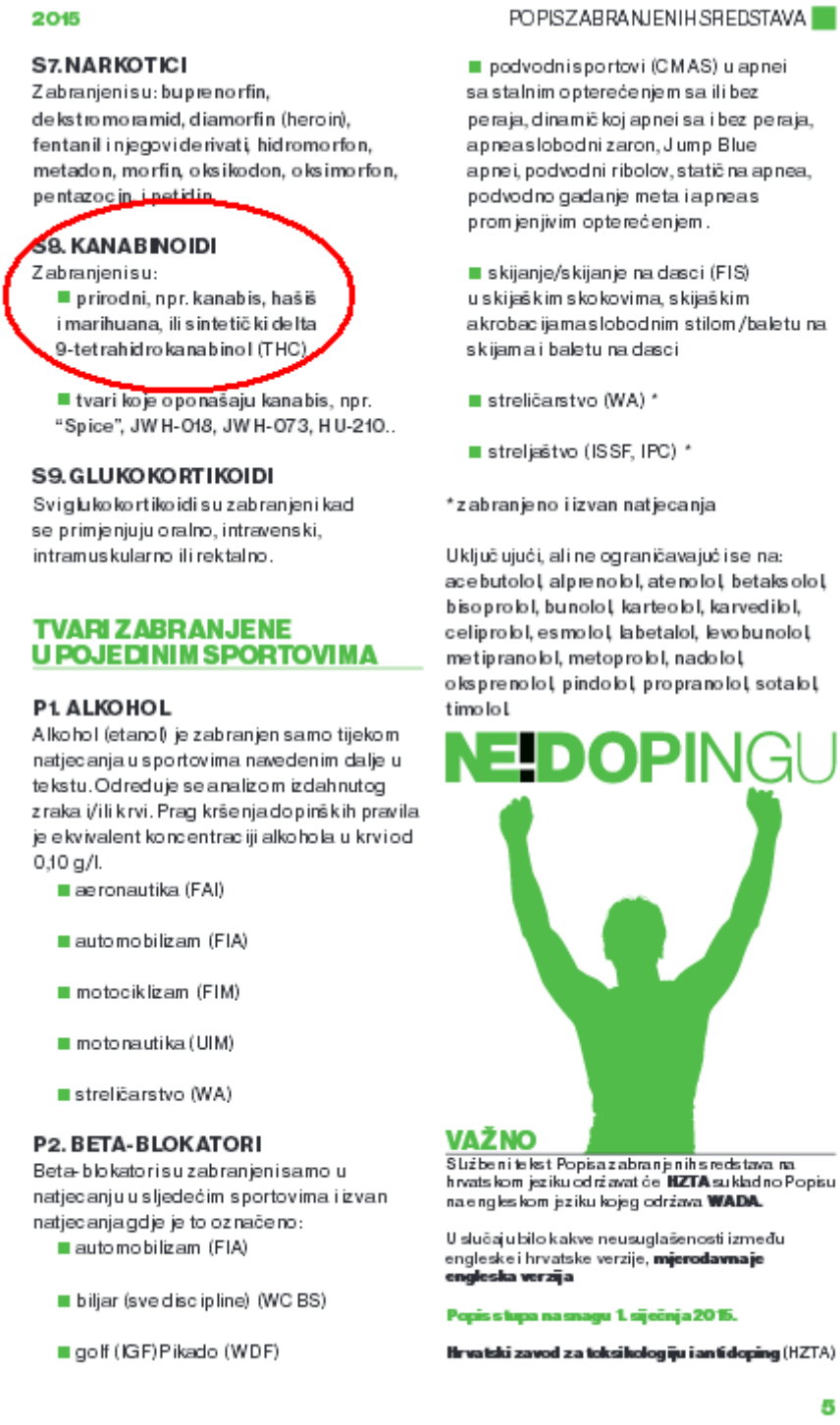
Popis zabranjenih sredstava je popis na kojem se nalaze sve supstance zabranjene za korištenje unutar i van natjecanja, također navodi i zabranjene metode, a sve u svrhu prvenstveno zaštite zdravlja sportaša, očuvanja fair play-a i dobre informiranosti cijele sportske javnosti. Popis zabranjenih sredstava obnavlja se na godišnjoj bazi, minimalno jednom. Na njemu se nalaze sredsta podjeljena u dvije glavne skupine (Popis zabranjenih sredstava, 2015.):

1. tvari i metode koje su uvijek zabranjene

2. tvari i metode zabranjene na natjecanju

U tvari i metode koje su uvijek zabranjene spadaju anabolička sredstva, peptidni hormoni i čimbenici rasta, slične tvari i tvari koje ih oponašaju, zatim beta-2-agonisti, hormoni i modulatori organizma, diuretici i maskirna sredstva. Od metoda to su manipulacija krvlju i krvnim pripravcima, kemijska i fizička manipulacija, te genski doping.

U tvari i metode zabranjene na natjecanju ubrajaju se stimulansi, narkotici, kanabinoidi (među kojima je i tetrahidrokanabinol – THC), glukokortikoidi, te samo u pojedinim sportovima alkohol i beta-blokatori (Popis zabranjenih sredstava, 2015.).



2015

POPIS ZABRANJENIH SREDSTAVA

S7. NARKOTICI

Zabranjeni su: buprenorfin, dekstromoramid, diamorfin (heroin), fentanil i njegovi derivati, hidromorfon, metadon, morfin, oksikodon, oksimorfon, pentazocin, i petidin.

S8. KANABINOIDI

Zabranjeni su:

- prirodni, npr. kanabis, hašiš i marihuana, ili sintetički delta 9-tetrahidrokanabinol (THC),
- tvari koje oponašaju kanabis, npr. "Spice", JWH-018, JWH-073, HU-210..

S9. GLUKOKORTIKOIDI

Svi glukokortikoidi su zabranjeni kad se primjenjuju oralno, intravenski, intramuskularno ili rektalno.

TVARI ZABRANJENE U POJEDINIM SPORTOVIMA

P1. ALKOHOL

Alkohol (etanol) je zabranjen samo tijekom natjecanja u sportovima navedenim dalje u tekstu. Određuje se analizom izdahnutog zraka i/ili krvi. Prag kršenja dopinških pravila je ekvivalent koncentraciji alkohola u krvi od 0,10 g/l.

- aeronautika (FAI)
- automobilizam (FIA)
- motociklizam (FIM)
- motonautika (UIM)
- streličarstvo (WA)

P2. BETA-BLOKATORI

Beta-blokatori su zabranjeni samo u natjecanju u sljedećim sportovima i izvan natjecanja gdje je to označeno:

- automobilizam (FIA)
- biljar (sve discipline) (WCBS)
- golf (IGF) Pikado (WDF)
- podvodni sportovi (CMAS) u apnei sa stalnim opterećenjem sa ili bez peraja, dinamički koj apnei sa i bez peraja, apnea slobodni zaron, Jump Blue apnei, podvodni ribolov, statična apnea, podvodno gađanje meta i apnea s promjenjivim opterećenjem.
- skijanje/skijanje na dasci (FIS) u skijaškim skokovima, skijaškim akrobacijama slobodnim stilom/baletu na skijama i baletu na dasci
- streličarstvo (WA) *
- streljaštvo (ISSF, IPC) *

*zabranjeno i izvan natjecanja

Uključujući, ali ne ograničavajući se na: acebutolol, alprenolol, atenolol, betaksolol, bisoprolol, bunolol, karteolol, karvedilol, celiprolol, esmolol, labetalol, levobunolol, metipranolol, metoprolol, nadolol, oksprenolol, pindolol, propranolol, sotalol, timolol.

NE!DOPINGU

VAŽNO

Službeni tekst Popisa zabranjenih sredstava na hrvatskom jeziku održavat će **HZTA** sukladno Popisu na engleskom jeziku kojeg održava **WADA**.

U slučaju bilo kakve neusuglašenosti između engleske i hrvatske verzije, **mjerodavna je engleska verzija**

Popis stupa na snagu 1. siječnja 2015.

Hrvatski zavod za toksikologiju i antidoping (HZTA)

5

Slika 1: Prikaz stranice iz Popisa zabranjenih sredstava za 2015. na kojem se nalaze navedeni i kanabinoidi, među kojima i THC (prilagođeno prema Popis zabranjenih sredstava, 2015.)

1.1.4. DOPING TESTIRANJE

Testiranje i istrage provode se samo u svrhu borbe protiv dopinga. Uzorci se analiziraju radi otkrivanja zabranjenih tvari i zabranjenih metoda utvrđenih Popisom te drugih tvari koje WADA odredi u skladu s odredbom 4.5 Kodeksa ili kao pomoć organizaciji za borbu protiv dopinga pri profiliranju odgovarajućih parametara u sportaševu urinu, krvi ili drugom biološkom materijalu, uključujući DNK ili gensko profiliranje ili bilo koju drugu opravdanu svrhu antidopinga. Uzorci se mogu prikupiti i pohraniti za buduću analizu (Svjetski antidopinški kodeks, 2015.).

1.2. TETRAHIDROKANABINOL

1.2.1. PORIJEKLO TETRAHIDROKANABINOLA

Porijeklo tetrahidrokanabinola je iz biljke Canabis sativa, L.. Rodovi Cannabis (konoplja) i Humulus (hmelj) pripadaju istoj obitelji (Cannabaceae, također poznat kao Cannabinaceae). Vrsta Canabis sativa podijeljena je u nekoliko podvrsta (C.sativa subsp.sativa, C.sativa subsp.indica, C.sativa subsp.ruderalis). Najveću razliku čine okolišni čimbenici, koji između ostalog utječu i na sastav i količinu pojedinih kemijskih spojeva u biljci. U prosjeku, Cannabis sativa subs.sativa ima višu razinu kanabidiola odnosu na THC, dok Cannabis sativa subs.indica ima višu razinu THC-a od kanabidiola. Postoje tri kemotaksonomske vrste kanabisa : ona s visokom razinom THC-a , zatim ona koja je više vlaknasta i ima višu razinu kanabidiola i ona koja je po svojstvima između prve dvije (Fischedick i sur.,2010.).

Ovisno o tome se i uzgajaju u različite svrhe: u svrhu izrade vlakana (karakteristično za te biljke je rast u visinu bez puno grananja), u svrhu uzgoja sjemenki (koriste se za izradu ulja ili jelo), te u medicinske svrhe i rekreacijsku konzumaciju (koje imaju strogo kontrolirane razine THC-a, kao glavnog psihoaktivnog spoja) (Hillig i sur., 2004.).

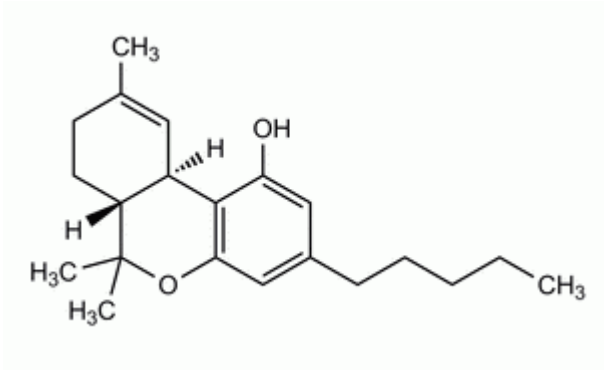


Slika 2: Prikaz Cannabis sativa L. (prilagođeno prema Köhler, 1887.)

Više od 60 različitih spojeva su identificirani i kolektivno ih se naziva kanabinoidi. Ti su spojevi uglavnom izolirani iz ženske biljke Cannabis sativa. Najzastupljeniji kanabinoid, ujedno s najjačim psihoaktivnim djelovanjem je δ-9 tetrahidrokanabinol (THC) koji je izoliran 1964.(Hirst i sur.,1998.). Ostali prirodni kanabinoidi su δ-8THC, kanabinol i kanabidiola. Sadržaj THC - a najveći je u vrhu cvijeta, pada u lišću, stabljici i sjemenu biljke. Marihuana (THC sadržaj = 0.5-5%) se dobiva iz suhih cvjetnih vrhova i lišća; hašiš (THC sadržaj = 2-20%) sastoji se od osušene smole kanabisa i prešanih cvijetova (Adams, Martin, 1996.).

1.2.2. TETRAHIDROKANABINOL KAO TERAPIJSKI SPOJ

Tetrahidrokanabinol spada u skupinu psihofarmaka s halucinogenim djelovanjem. Te susptance se još nazivaju psihozodisleptici ili psihozomimetici, te ne spadaju u lijekove već se iznimno koriste u psihoterapiji. Tetrahidrokanabinol kao jedan od predstavnika te skupine uzrokuje ovisnost, gubitak ličnosti, bronhitis, astmu, toleranciju, te prelazak na jače droge.



Slika 3: Kemijska struktura THC-a (prilagođeno prema Medican, 2015.)

Međutim, tetrahidrokanabinol se u novije doba sve češće koristi kod raznih zdravstvenih tegoba kao analgetik, antiemetik, stimulans apetita. Zatim djeluje na smanjivanje grčeva mišića, artritis, rak, Crohnovu bolest, fibromialgiju, glaukom, HIV / AIDS, migrenu, multiplu sklerozu, ozljede leđne moždine. Također se koristi za liječenje alkoholizma i ovisnosti o opijatima (Medican, 2015.). Mehanizam za stimulaciju apetita kod bolesnika vjeruje se da je rezultat aktivnosti na osi između gastrointestinalnog trakta i hipotalamusa. CB1 aktivnost centra u hipotalamusu povećava osjećaj gladi tako što se pojačano luči hormon „gladi“ grelin. Nakon što himus prođe u dvanaesnik , otpuštaju se signalni hormoni kao što su kolecistokinin i leptin uzrokujući smanjenje pražnjenja želuca i prijenos signala sitosti u hipotalamus. Kanabinoidna aktivnost smanjuje se povratnim signalom za sitost izazvanim leptinom. Djeluju, dakle, mehanizmom povratne sprege (De Luca i sur.,2011.).

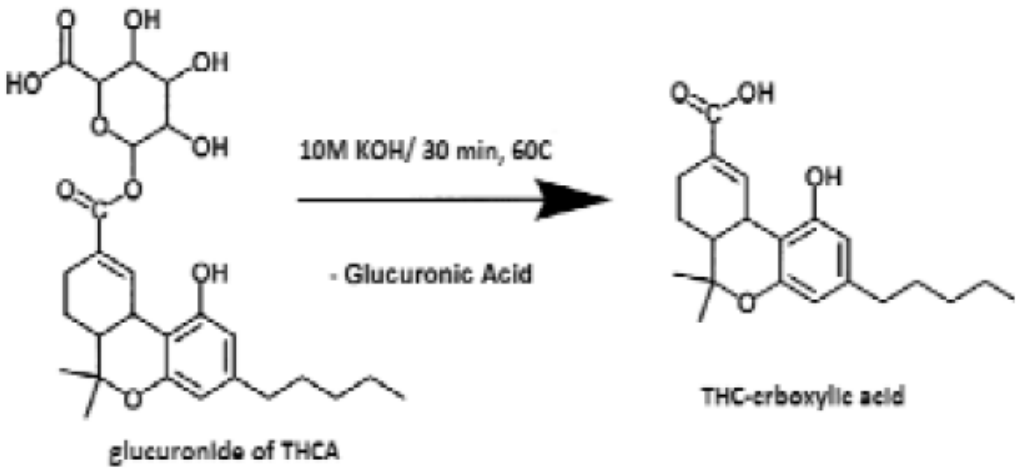


Slika 4: Prikaz mogućih terapijskih primjena THC-a u obliku medicinske marihuane (prilagođeno prema Medican, 2015.)

1.2.3. ANALITIČKE METODE DOKAZIVANJA TETRAHIDROKANABINOLA I METABOLITA U URINU

Glavni metabolički put Δ^9-THC u ljudi je oksidacija metilne skupine na položaju 11, pri čemu nastaje 11-nor-Δ^9-THC-karboksilna kiselina, koja se eliminira urinom u obliku konjugata sa glukuronskom kiselinom. Identifikacija 11-nor-Δ^9-THC-karboksilne kiseline u urinu je veoma značajna za potvrdu zloupotrebe kanabisa. Postoje različite metode za određivanje 11-nor-Δ^9-THC-karboksilne kiseline u urinu, kao što su imuno testovi, tekućinska i plinska kromatografija sa maseno-spektroskopskim detektorom. Najbrži i najjednostavniji test za dokazivanje kanabinoida je imuno test, a moguće ga je naći i u obliku imunokromatografskih test traka za identifikaciju sredstava zlouporabe, gdje također dolazi do vezanja kanabinoida (antigena) za specifična antitjela (Radić, 2012.). Međutim, svaki pozitivan rezultat mora biti potvrđen maseno-

spektroskopskom metodom nakon analize uzorka nekom od kromatografskih tehnika. Primjer jedne od takvih tehnika je metoda tekućinske kromatografije s masenom spektroskopijom za određivanje 11-nor-Δ^9-tetrahidrokanabinol-9-karboksilne kiseline (THCA) kao glavnog metabolita THC - a u urinu. Zbog malih koncentracija slobodne THCA u urinu, potrebno je napraviti hidrolizu glukuronida. Hirdoliza glukuronida iz uzorka urina vrši se pomoću KOH na 60°C. THCA i interni standard THCA-D3 su izolirani iz urina pomoću nheksan-etilacetata (7:1) poslije podešavanja pH na 3. THCA se određuje LC-MS metodom u SIM-u s ionskim masama m/z 345, 327 i 299 za THCA i 348, 330 i 302 za IS (Sulić, 2014.).



Slika 5: Prikaz sheme hidrolize THCA-glukuronida u THC-karboksilnu kiselinu uz korištenje KOH pri 60°c (prilagođeno prema Sulić, 2014.)

2. OBRAZLOŽENJE TEME

Kao studenticu Farmacije i istovremeno sportašicu zanima me povezanost djelovanja ksenobiotika na organizam i njihov utjecaj na sportske sposobnosti i izvedbu. Obzirom da je to vrlo široko područje i objedinjuje više struka, odlučila sam se izdvojit farmaceutsko - toksikološki aspekt na primjeru tetrahidrokanabinola. To je kemijski spoj koji nalazimo u biljci Cannabis sativa, a spada u skupinu spojeva kanabinoidi. Zbog svog psihoaktivnog učinka je uvršten na listu zabranjenih sredstava Svjetske antidopinške agencije. Međutim, njegovo djelovanje na tijelo sportaša i krajnji rezultat sportske izvedbe može biti pozitivno, ali jednako tako i negativno. Sve ovisi o tome koji sport razmatramo, koje su koncentracije tetrahidrokanabinola u krvi prisutne, te također o individualnoj reakciji svakog organizma na taj spoj. Moje zanimanje je pobudila upravo ta raznolikost u djelovanju. Zbog toga u ovom radu istražujem što se sve događa s organizmom konzumacijom tetrahidrokanabinola, kako u sportu može poboljšati sposobosti i izvedbu (pošto je, na primjer, njegovo umirujuće djelovanje korišteno za smanjivanje negativnih posljedica treme), te koji su njegovi toksični učinci na organizam, obzirom da je i to jedan od kriterija koji ga svrstava u doping sredstva.

3. MATERIJALI I METODE

Pri izradi ovog diplomskog rada korištene su knjige i članci iz znanstvenih časopisa. Pretraživanje *online* baza podataka je obavljeno pomoću računala, a korištene baze podataka su: baza s cjelovitim tekstom (*Science Direct*) te bibliografska baza podataka (*PubMed*, *Med-Scape* i *Google Scholar*).

Pri pretraživanju literature traženi su odgovori na specifična pitanja vezana uz problematiku ovoga diplomskog rada kako bi se donijeli konačni zaključci. Literatura je pretražena prema temi istraživanja i predmetu istraživanja, a ključne riječi za pretragu su bile „*tetrahidrokanabinol"* i *„high-performance sport and cannabis"*. Izabrani su i pregledani znanstveni članci objavljeni u periodu od 1985. do 2015. godine.

Literatura je pretraživana od općih prema specijaliziranim člancima kako bi se detaljno pregledali svi aspekti od statističkih i općih podataka o tetrahidrokanabinolu do mehanizma djelovanja na organizam i povezanost s koncentracijom. Relevantni članci proučavani su analitički. Pri proučavanju relevantnih članaka izdvojeni su najvažniji rezultati, rasprave i zaključci koji su prikazani ovim diplomskim radom.

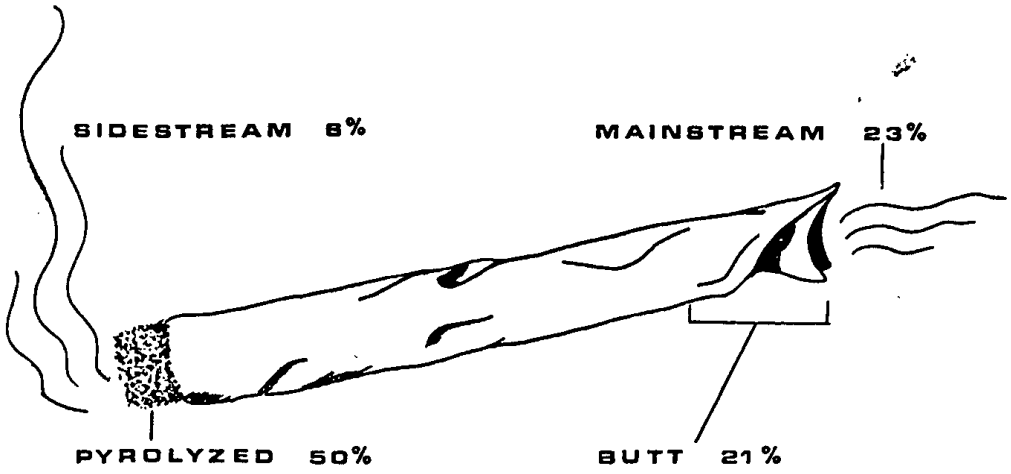
4. REZULTATI I RASPRAVA

4.1. FARMAKOTOKSIKOLOGIJA TETRAHIDROKANABINOLA

4.1.1. FARMAKOKINETIKA / TOKSOKINETIKA THC-A

APSORPCIJA

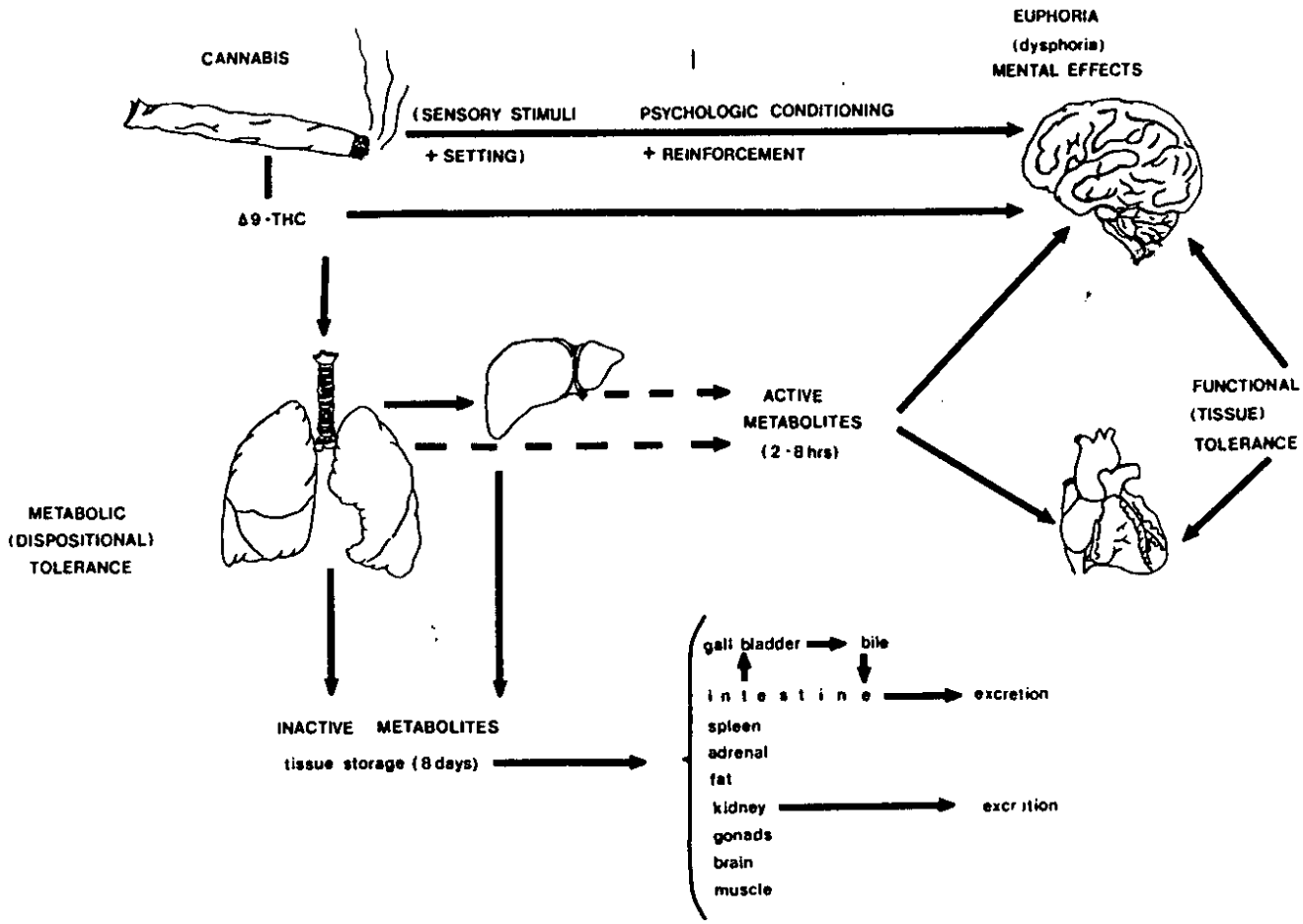
Količina THC-a koja se apsorbira i brzina apsorpcije ovisi o načinu primjene. Udisanjem dima (iz cigareta, cijevi ili vodenih isparivača) apsorpcija je brza, a količina apsorbiranog THC-a ovisi o tome kako se dim uvlači; može varirati između 10 i 50% , ovisno o dubini udaha i vremenu zadržavanja dima u plućima (30% THC-a se izgubi tijekom izgaranja i između 10-20% ostane u cigareti, ne udahne se dimom ili se metabolizira već u plućima) . CBD i CBN imaju inhalacijom biodostupnost od 40%. Učinci počnu u roku nekoliko sekundi i traju do otprilike pola sata (Fundacio Institut Catala de Farmacologia, 2015.). Za oralnu primjenu apsorpcija THC-a je spora, nepravilna i promjenjiva od pojedinaca do pojedinca. Bioraspoloživost THC ingestijom je značajno manja nego pušenjem i iznosi 6-10%, zbog metabolizma prvog prolaska kroz jetru (HAH, 2011.). A već se djelomično razgradi i u želučanom soku. Učinci počinju između ½ i 2 sata nakon ingestije i traju 2-6 sati. Koncentracija u plazmi koja se postiže nakon oralne primjene može se modificirati uz prisutnost hrane, posebno lipida, koji povećavaju apsorpciju čak od 90 do 95% (ali bioraspoloživost je i dalje je niska , između 10-20 % zbog prvog prolaza kroz jetru) (Fundacio Institut Catala de Farmacologia, 2015.).



Slika 6: Prikaz distribucije THC-a u cigarti i dimu (prilagođeno prema United Nations Office on Drugs and Crime, 2015.)

DISTRIBUCIJA

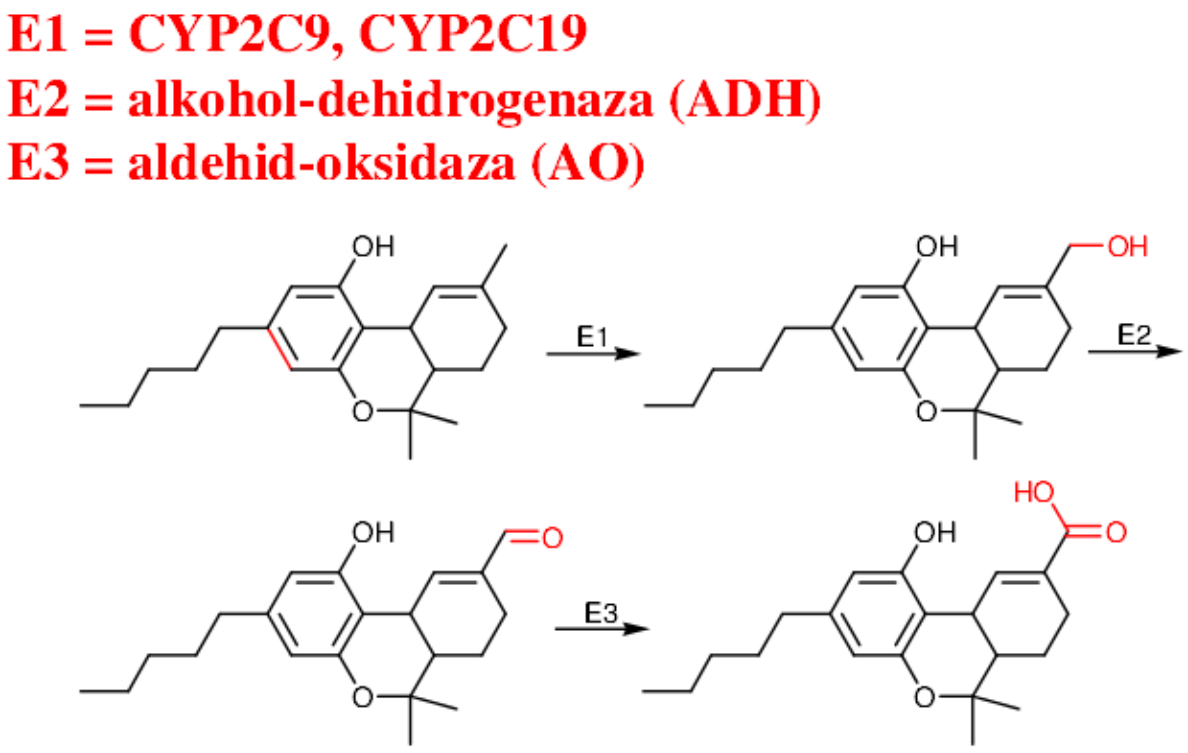
THC se značajno veže na proteine (98%) i volumen raspodjele tj. distribucije (Vd) iznosi 10 L/kg (HAH, 2011.). Koncentracija u plazmi povećava se brzo nakon primjene inhalacijom i brzo nestaje iz plazme, već nakon 3-4h. Postoji odnos između koncentracije u plazmi i njegovih neuropsiholoških učinaka, a objašnjen je upravo farmakokinetičkim uzorkom faze brze distribucije i brzog pada koncentracije u plazmi(Fundacio Institut Catala de Farmacologia, 2015.). Kad se dosegne sustavna cirkulacija THC se distribuira brzo po tijelu, najprije u vodena tkiva (mozak, bubreg, želudac, pluća, jetru, srce, slezenu, itd.), a zatim se akumulira u masnom tkivu. THC akumulira se u masnom tkivu i polako se oslobađa u krv, tako da će za njegovu potpunu eliminaciju trebati 30 dana, a dio se zadržava i u središnjem živčanom sustavu, što objašnjava činjenicu izostanka apstinencijskog sindroma (Fundacio Institut Catala de Farmacologia, 2015.).



Slika 7: Shematski prikaz distribucije THC-a po organima i njegovo djelovanje (prilagođeno prema United Nations Office on Drugs and Crime, 2015.)

METABOLIZAM

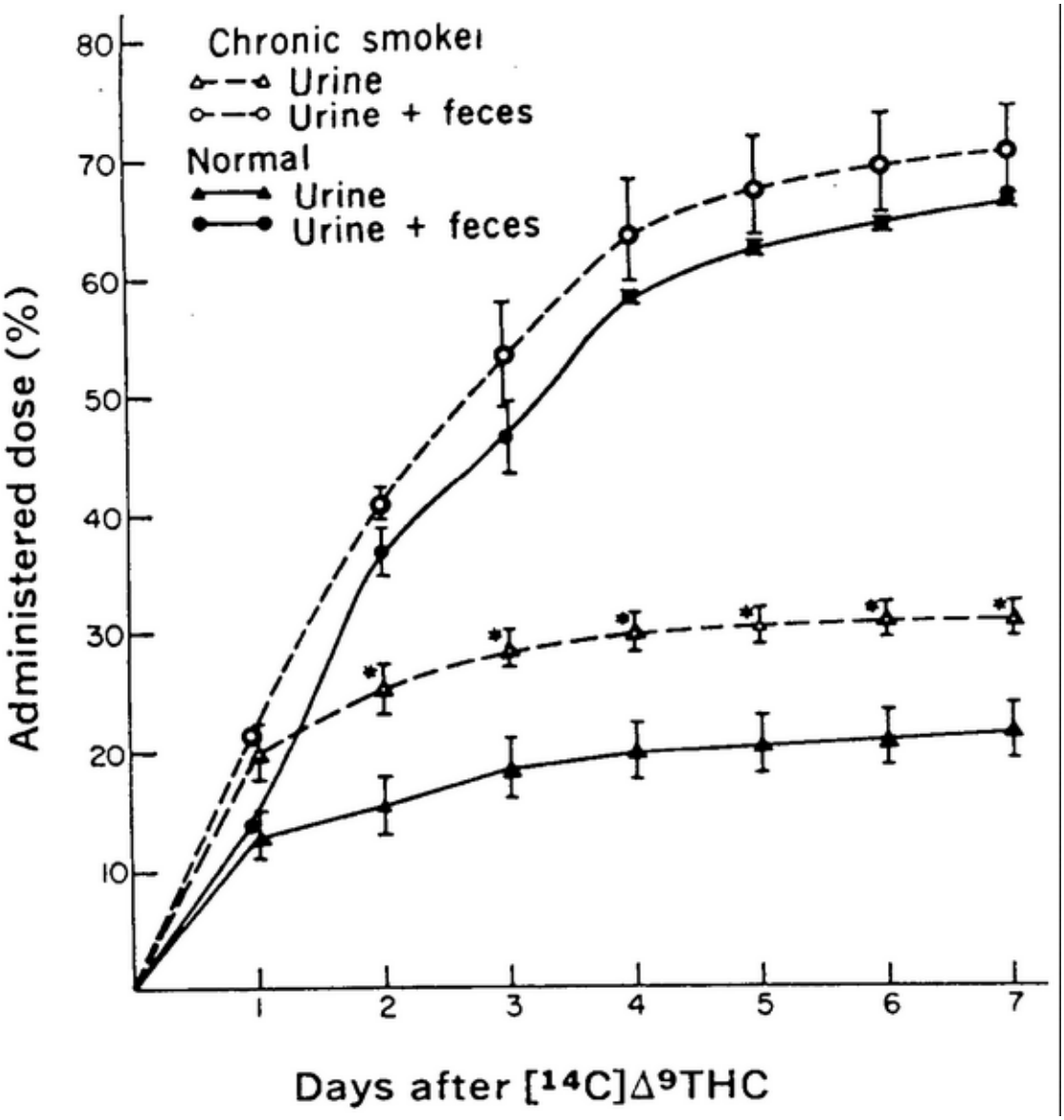
THC metabolizira se u jetri hidroksilacijom, a poluvrijeme života mu je 25-57 sati. THC se brzo metabolizira do 11-OH-THC, a on do 11-nor-THC-9-karboksilne kiseline (HAH, 2011.). Najveći dio hidroksilacije i oksidacije u jetri odvija se preko mikrosomalnog citokroma P450 CYP2C9. Druga tkiva kao što su pluća i crijeva također su uključena, u manjoj mjeri, u metabolizam kanabinoida (Fundacio Institut Catala de Farmacologia, 2015.). Preferirana je hidroksilacija na nezasićenom prstenu, na atomu C9. Hidroksilirani oblik je aktivni oblik. U manjoj mjeri se hidroksiliraju C7 i C8 (Rendić, 2013.).



Slika 8: Prikaz metabolizma THC i enzima uključenih u isti (prilagođeno prema Rendić, 2013.)

ELIMINACIJA

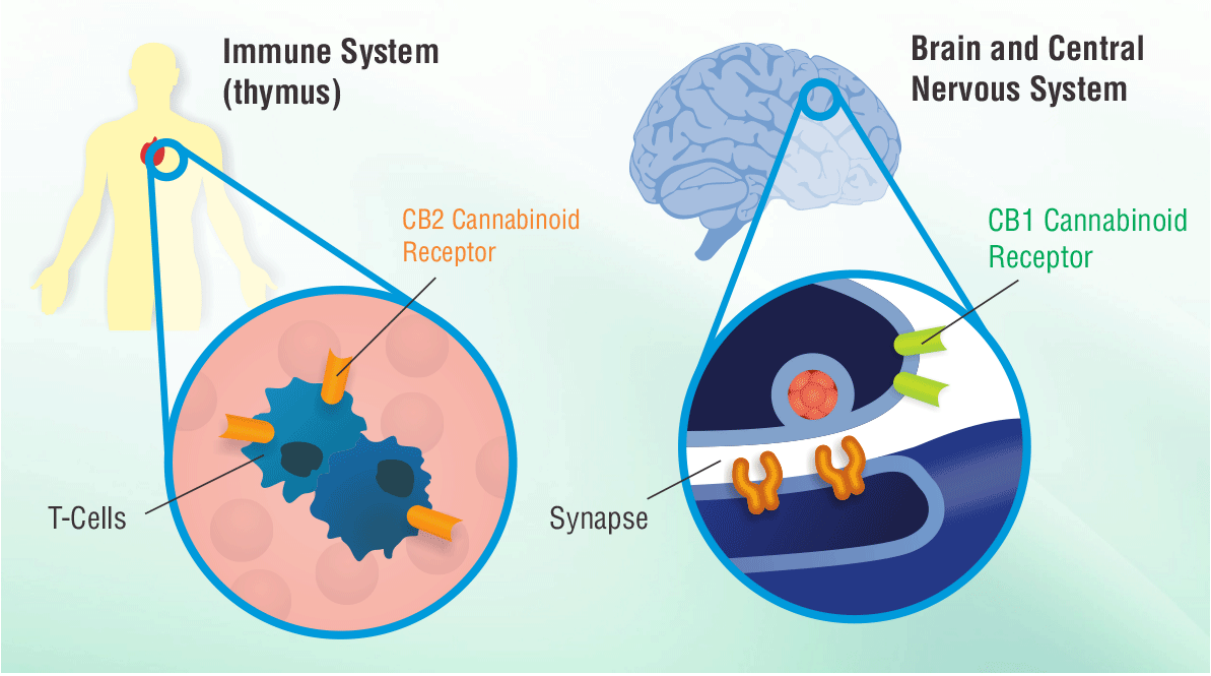
U urinu se izlučuje karboksilno kiseli metabolit u količini jednakoj metabolitu konjugiranom glukuronskom kiselinom. Konjugati glukuronida putem žući dolaze u crijevo i mogu kružiti enterohepatičkom cirkulacijom. THC i 11-OH-THC imaju psihoaktivnu aktivnost dok THC-COOH kao i njezin glukuronid nemaju. THC se izlučuje u majčinom mlijeku. Prosječno poluvrijeme eliminacije iznosi 5 dana (od 1 do 12 dana) u povremenih konzumenata marihuane. Danima i tjednima traje ekskrecija THC-a. Urinom se izlučuje oko 20-30%, stolicom 65-80%, a manje od 5% u nemetaboliziranom obliku (HAH, 2011.).



Slika 9: Prikazuje usporedbu ekskrecije THC-a iz organizma i općenito njegovu postepenu eliminaciju (kumulativni efekt), u urinu i fecesu kroničnih korisnika i nekorisnika (prilagođeno prema United Nations Office on Drugs and Crime, 2015.)

4.1.2. FARMAKODINAMIKA THC-A

Tetahidorokanabinol se kao i ostali kanabiniodi veže na dva odvojena kanabinoidna receptora(CB1 i CB2) (Petrwee, 1997). Oba receptora u kombinaciji s G proteinom i njihova aktivacija dovodi do inhibicije adenil ciklaze, smanjene proizvodnje cAMP i modulacije u aktivnosti ionskih kanala. Na staničnoj razini, kanabinoidi djeluju preko CB receptora hiperpolarizirajući neuronime zatvaranjem naponski ovisnih kalcijevih kanala i aktiviranjem kalijevih kanala (Hirst i sur.,1998.). CB1 receptori su široko rasprostranjeni u središnjem živčanom sustavu (CNS) i perifernom živčanom sustavu (PNS). Oni su prisutni u najvećoj koncentraciji u hipokampusu, korteksu, mirisnom području, bazalnim ganglijima, malom mozgu i leđnoj moždini. Ta je činjenica zaslužna za učinke kanabinoida na pamćenje, emocije, spoznaju i kretanje. Povećane razine CB1 receptora nalazimo u peri-akveduktu sive tvari (PAG) i dorzalnom rogu leđne moždine, regiji uključenoj u modulaciji nociceptivnih prijenosa. CB1 receptori su rijetki u moždanom deblu, što može pojasniti nedostatak respiratorne depresije povezane s davanjem tih spojeva (Herkenham i sur,1991.). CB2 receptori smješteni su periferno i blisko su povezani sa stanica imunološkog sustava, uglavnom makrofagima i slezenom (Petrwee, 1997.).



Slika 10: Prikaz CB1 i CB2 receptora, te njihovog položaja u organizmu (prilagođeno prema PEAK Pharmaceuticals, 2015.)

Tetrahidrokanabinol (i općenito kanabinoidi) uzrokuju euforiju, opuštanje, promjene percepcije, vremensku distorziju i intenziviranje normalnih osjetilnih iskustava, kao što je okus. Kratkoročno pamćenje i pozornost, motoričke sposobnosti i vrijeme reakcije su sposobnosti koje su umanjene pod utjecajem kanabinoida, kao kada je osoba pod utjecajem alkohola . U povremenih korisnika osjećaj euforije zamjenjuje anksioznost i panične reakcije (Hollister, 1986.). Učinci na kardiovaskularni sustav su tahikardija , s otkucajima srca većim od 20% do 50% u roku od nekoliko minuta, a ovaj učinak traje i do 3 sata . Krvni tlak se smanjuje u stojećem, ali ne i u sjedećem položaju (Lake i sur,1997.). Osim akutnih, tetrahidrokanabinol ostavlja i neke kronične posljedice na organizam kao što su simptomi kroničnog bronhitisa (kašalj, proizvodnja sputuma i teško disanje). Dugotrajno pušenje kanabisa može povećati rizik od raka dišniog sustava (Bloom i sur, 1987.). Visoke doze tetrahidrokanabinola u životinja rezultira nižim koncentracijama testosterona čime je oslabljena proizvodnja sperme, te kod žena dolazi do poremećaja ovulacijskog ciklusa. Nekoliko istraživanja je pokazalo da pušenje kanabisa u trudnoći može smanjiti porođajnu težinu (Fried, 1993.). Međutim, prema drugima u muškaraca i žena THC ne utječe na funkciju reproduktivnog sustava kao niti na razinu hormona. Znanstvena literatura navodi da su količine THC prisutne u hrani od konoplje i u kozmetici očito sigurne za primjenu jer se nalaze u tragovima (HAH, 2011.).

4.1.3. MEHANIZAM TOKSIČNOSTI

THC se veže na kanabinoidne receptore u mozgu i perifernim živcima (CB1 receptori) te na kanabinoidne receptore makrofaga i drugih imunoloških stanica (CB2 receptori). THC je simpatomimetik. Aktivacijom CB receptora inhibira se adenilat ciklaza kojom se inhibira nastajanje cAMP konverzijom od ATP. CB receptori su mjesta vezanja endokanabinoida, bioloških molekula iz porodice eikozanoida. Endokanabinodi imaju funkciju transmitera i neuromodulatora. Osim inhibicije adenilat ciklaze uočena je i interakcija s ionskim kanalima. Aktivacijom CB1 receptora postiže se učinak kao kod djelovanja marihuane, dok se aktivacijom CB2 receptora taj učinak ne postiže. Kanabidiol djeluje kao slabi antagonist na CB1 receptorima i reducira THC učinak. U industrijskoj konoplji odnos CBD/THC je 2 i veći. Smatra se da je taj odnos dostatan za antagoniziranje subjektivnih i fizičkih učinaka THC u ljudi. Djelovanjem THC-a povećava se otpuštanje dopamina (HAH, 2011.).

Ustanovljeno je da kratkotrajno uzimanje marihuane dovodi do poremećaja kratkotrajne memorije zbog djelovanja na hipokampus, a kod kroničnog uzimanja dolazi do propadanja neurona hipokampusa (Caravati, 2004.).

U dozama koje su uobičajene za konzumente marihuane, THC nije genotoksičan, mutagen, karcinogen i nema utjecaja na stanični metabolizam. U ekstremno visokim dozama apliciranim direktno u stanice, THC reducira sintezu DNA, RNA i proteina. Količine THC koje su u tragovima prisutne u hrani od konoplje i u kozmetici su očito sigurne za primjenu. Nema realne opasnosti za trudnice te potomke u konzumenta hrane i kozmetike na bazi konoplje (HAH, 2011.).

THC čak i u visokim dozama ne uzrokuje poremećaje razvoja mozga i urođene defekte. U muškaraca i žena THC ne utječe na funkciju reproduktivnog sistema kao i na razinu hormona. Smatra se da su prve studije koje su pokazale supresiju imunološkog sustava diskreditirane. U malim dozama nađena je stimulacija kako stanične tako i humoralne imunosti. Autori također ističu da THC jača imunološki sustav (HAH, 2011.).

4.1.4. PROCJENA DOZA – UČINAK ZA ORALNO UZETI THC

Geiwitz i sur. navode da se oralnim uzimanjem THC u dozi od 0,1-0,2 mg/kg tjelesne mase, a što je psihotropni prag, u krvi postiže koncentracija najviše od 3 ng/mL do 5 ng/mL. Doze kod kojih se postiže „high“ učinak THC su 2 000 do 3 000 puta veće od najniže doze kod koje je uočen učinak. Također, autori su odredili parametre kao što su najniža doza kod koje je uočen učinak (eng. lowest observed effect levels, LOEL), najviša doza kod koje nije uočen učinak (eng. no observed effect level, NOEL) i prihvatljiva dnevna doza (eng. torelable daily dose, TDD) (HAH, 2011.).

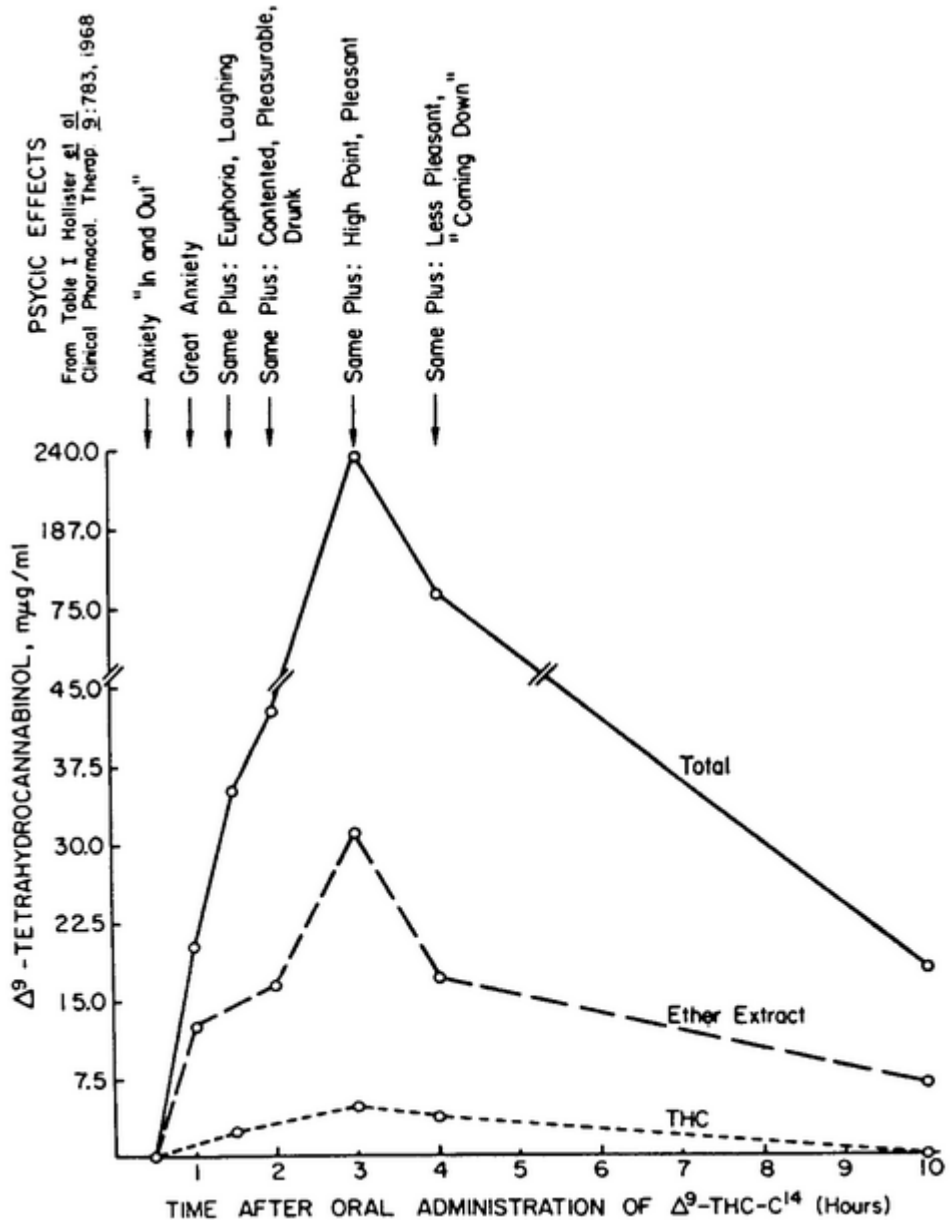
LOEL za psihoaktivni učinak THC iznosi 0,2-0,3 mg/kg tjelesne mase, a što je 10-20 mg THC u jednoj dozi za prosječnu odraslu osobu. NOEL iznosi 0,07 mg/kg tjelesne mase, a što je za prosječnu odraslu osobu oko 5 mg. Uvođenjem faktora sigurnosti od 10 dolazi se do TDD. TDD iznosi 14 μg/kg tjelesne mase, što je oko 1 mg THC za osobu od 70 kg. Znanstveno je određeno da maksimalno THC u ulju može biti 20 mg/kg ulja.

Autori upućuju da se THC mora zagrijati da bi bio biološki aktivan (mora se dekarboksilirati) što ukazuje da je THC u hladno prešanim uljima neaktivan (HAH, 2011.). Poznato je da aktivni THC nastaje iz neaktivne tetrahidrokanabinolske kiseline (THCA) djelovanjem svjetlosti ili topline za vrijeme pohrane ili pušenjem (Thakur, 2005.). Izvješće Europske

agencije za sigurnost hrane (eng. European Food Safety Authority, EFSA) iz 2011. godine navodi da se dekarboksilacija odvija na visokim temperaturama, a može i na sobnoj temperaturi ali vrlo sporo (EFSA 2011). Izvori navode temperaturu od oko 106 °C kao onu pri kojoj se oslobađa karboksilna skupina tj. odvija se proces dekarboksilacije (Zeeuw i sur., 1972) Obzirom da se ulje konoplje proizvodi hladnim prešanjem gdje temperatura ne prelazi 50 ºC, THC u ulju ostaje u svom neaktivnom obliku. U poglavlju „Sastav ulja konoplje i proizvoda od konoplje“ navedeno je porijeklo THC, odnosno THCA u ulju konoplje (znanstveni radovi upućuju da se THC u ulju nalazi onda kada je sjemenka bila u kontaktu sa vršnim listovima cvata i cvjetova i/ili smolastim dlačicama listova tijekom zrenja, berbe i proizvodnje ulja).

Grotenhermen i sur. navode parametre kao što su LOAEL (eng. lowest observed adverse effect level), NOAEL (eng. No observable adverse effect level) i prihvatljivi dnevni unos (eng. acceptable daily intake, ADI) (HAH, 2011.) Najniža oralna doza THC, a kod koje su uočeni neurološki učinci kao što je blaga promjena psihomotorne funkcije, je 5 mg (za tjelesnu težinu od 70 kg). Ova doza predstavlja LOAEL. Kako ova doza nije različita u pogledu psihotropnog učinka kod placeba tako predstavlja i NOAEL za taj učinak. Dnevnom dozom od 10 mg (2X5 mg) THC ne postiže se kumulativni učinak, pa je stoga ingestija 10 mg THC dnevno, NOAEL za psihotropni učinak THC. Kako bi se dobio ADI za THC putem hrane od konoplje u račun je uzeta vrijednost za LOAEL od 10 mg kao dnevna doza za osobu od 70 kg i podijelila se s faktorom nesigurnosti od 20 (10 zbog individualnih varijacija i 2 zbog ekstrapolacije od LOAEL na NOAEL, dakle ukupno 20). Tako je dobiven ADI od 500 μg/dan. Kako se čini da su djeca manje osjetljiva na THC u odnosu na odrasle tako izgleda da predloženi ADI osigurava dovoljnu zaštitu za fetus i djecu čije majke redovito uzimaju hranu od konoplje (HAH, 2011.).

ADI = 10 mg/dan : 20 = 500 μg/dan



Slika 11: Prikaz ovisnosti učinka o dozi THC-a (prilagođeno prema United Nations Office on Drugs and Crime, 2015.)

4.2. REZULTATI STUDIJA O UTJECAJU THC-A NA PSIHOMOTORNE SPOSOBNOSTI

Brojne studije su izvršene u svrhu procjene umanjenja sposobnosti i ljudske izvedbe na različitim poljima kao rezultat korištenja marihuane. U 2002. godini, Huestis je napravio vrlo opsežan pregled studija i raspravu o učinaku marihuane na ljudsku izvedbu. Autor uzima u obzir epidemiološke studije, studije izvedbe, vožnje i leta u simulatoru, te zatvoreno /

otvorene studije vožnje na stazi. Mnoge rane studije nisu bile konačne i često je imao problema s nedostatkom odgovarajuće kontrolne skupine i nedostatkom potpunih podataka o učestalosti upotrebe tetrahidrokanabinola u općoj populaciji.Osim toga, mnoge epidemiološke studije se temelje na različitim metodama analiza, te izbora uzoraka koji se testiraju na THC i također određivanju uloge alkohola ili drugih lijekova u istom događaju. Studije provedene u laboratorijima kompliciranе su zbog načina na koji pojedinci puše (uvlače) i to rezultira varijabilnošću u koncentraciji THC-a u krvi. Bez obzira na sve to neki zaključci su mogli biti donešeni, a to su da osjetilne funkcije nisu umanjene, ali su zato opažajne funkcije značajno promijenjena. Kao rezultat toga, korisnik može imati poteškoća u koncentraciji i održavanju pozornosti (Huestis, 2002.).

U studijama sa simulatorom i stvarnom vožnjom, ispitanici očito bili svjesni njihovih umanjenih sposobnosti kao rezultat unosa THC-a i nadoknađivali su slabu koncentraciju vozeći smanjenom brzinom, prelazeći manje distance i slijedeći drugi automobil na većoj udaljenosti (Smiley, 1986.).

Huestis navodi: "Kanabinoidi su broj jedan nedopuštena droga uzročnik ozljeda na motornim vozilima, smrtnim i DUID slučajevima; i često se nalaze u kombinaciji s drugim lijekovima ili alkoholom. Kritične vještine potrebne za sigurno upravljanje motornim vozilima i drugim oblicima prijevoza može biti umanjena upotrebom kanabisa. Umanjena funkcioniranje psihomotornih sposobnosti pripisano je THC-u.“ (Huestis, 2002.).

Gerberich napisao je retrospektivnu studiju složenu od upitnika 64.657 pacijenata Kaiser Permanente tijekom godina 1979. do 1985. Također je uključio i ozljede koje su dovele do hospitalizacija u periodu dugom deset godina od vremena završetka upitnika do 31. prosinca 1991. godine, uključene su. Studija uključivala dob, konzumaciju alkohola i upotrebu cigareta i pronađena je povećana stopa-omjeri (S 95% intervala pouzdanosti, CI) prisutnosti tetrahidrokanabinola kod svih uzroka ozljede koje su dovele do hospitalizacija za muškarce i žene (1,58, 95% CI 1.29-1,94 i 1,55, 95% CI 1,12-2,10, respektivno),iako s naglaskom da drugi psihoaktivni lijekovi mogu biti prisutni kao zbunjujući čimbenik (Hilderbrandt, 2011.).
Mura je studirao 900 vozača automobila koji su sudjelovali u prometnim nezgodama.THC je pronađen u krvi kod 10% vozača u prometnim nezgodama i 5% svih kontrola. Međutim, kod ispitanika ispod 27 godina 15,3% vozača u prometnim nezgodama i 6.7% od kontrolne skupine imali su THC u krvi. Rezultati pokazuju da je viša prevalencija alkohola, kanabinoida

i kombinacija kanabinoida s alkoholom u uzorcima krvi kod vozača koji su uključeni u prometnim nesrećama u usporedbi s kontrolnom skupinom (Mura, 2003.).

Ramaekers i suradnici pregledali su studije vezane za koncentraciju THC-a u krvi povezanom s krivnjom za nesreće i pronašao je da su vozači s višim razinama THC imali 3 - 7 puta veću vjerojatnost da će biti odgovorni za nezgode od ne-korisnika droga ili alkohola. Bubnjar sur. (33) studirao je 3398 fatalno ozlijeđenih vozači kako bi procijenio učinak lijekova i alkohola na vjerojatnost da će vozač biti kriv za nesreću. Vozači s THC-om u krvi imali su značajno veće izglede (2,7, 95% CI 1,02-7,0) da budu krivi nego vozači koji nisu bili pod utjecajem THC-a. Na primjer vozači s 5 ng / mL THC-a u krvi ili više imali izgled od 6,6 puta veći (95% CI, 1,5 do 28,0) da bude kriv. Laumon i suradnici uzeli su u obzir 6.766 krivih vozača i 3006 koji nisu krivi u Francuskoj i dobili su dosta slične rezultate s ukupnim odds-omjerom krivnje od 3,32 (95% CI 2,63-4,18), te vjerojatnosti-omjera krivnje 4,72 (95% CI 3,04-7,33), ako je razina THC-a u krvi bila 5 ng / mL ili više. Ronen je studirao volontere koji su pušili cigarete koje su sadržavale THC i testirao subjektivne osjećaje i sposobnost vožnje nakon placebo, niske doze THC-a, umjerene doze THC-a, alkoholnog pića i 24 sata nakon visoke doze THC-a. Nije bilo nikakvih posljedica nakon 24 sata; Međutim, niska i umjerene doze THC-a jednako su se pokazale štetne za neke od ispitanika što se tiče sposobnosti vožnje (Hilderbrandt, 2011.).

Karschner je pratio metabolite 11-THC, THC-OH i THC-COOH u 18 kroničnih, teških pušača kanabisa i našao mjerljive koncentracije u plazmi čak i nakon 7 dana praćenja apstinencije. Značajna stavka za vrijednost ove studije jest da su prethodna istraživanja pokazala da razine THC-a u plazmi od 2 do 5 ng / mL mogu rezultirati oštećenjima, a ovdje su 4 od 7 ispitanika u studiji imali THC na tim razinama nakon 7 dana apstinencije. Prisutnost THC-a u plazmi, na dulje vremensko razdoblje, govori o mehanizamu smanjivanja neurokognitivnih sposobnosti kod dugoročnih teških korisnika nakon nekoliko dana apstinencije (Karschner, 2009.).

Canfield je istraživao osobe uključene u fatalne zrakoplovne nesreće te zaključio da je broj nesreća porastao 2,7 puta 1997.-2006., a da se pritom povećala i koncentracija THC-a u krvi i to znatno znatno u razdoblju od 2002.-2006. u odnosu na razdoblje 1997-2001 (Canfield, 2006.).

4.3.PRIMJERI ZLOUPORABE TETRAHIDROKANABINOLA I POSLJEDICE

”Nastavlja se crni niz dopingiranih hrvatskih sportaša. U posljednjih mjesec dana čak šest hrvatskih sportaša je suspendirano zbog pozitivnih nalaza na dopinškoj kontroli.”; početak je članka iz Novog lista, a u nastavku: “Zanimljivo, čak petorica su bila pozitivna na tvari iz kategorije kanabinoida, THC. “ (Novi list, 2012.) To je samo jedan od primjera koji govore o učestalosti konzumacije THC-a, međutim ono što je važnije naglasiti jest odgovornost sportaša u takvoj situaciji. Iz sljedećeg članka vidimo da su za neodgovorno sportsko ponašanje uslijedile i sankcije: “U priopćenju Stegovnog vijeća HZTA stoji da je sportaš N.N., koji je bio testiran 2012.godine na utakmici kriv, jer »kao sportaš nije osigurao da u njegovo tijelo ne dospije zabranjena tvar carboxy – THC-u.«” (Novi list, 2012.)
Navedene situacije samo su mali broj primjera neodgovornosti u sportu. Naime, kazne za kršenje antidopinških propisa su udarac ne samo za sportaša i njegovu karijeru, već i za klub i reprezentaciju (ako se radi o sportašu koji nastupa na međunarodnom nivou). Prema Pravilniku za borbu protiv dopinga sportaši ili druge osobe dužni su znati što je kršenje antidopinškog pravila i biti upoznati s tvarima i metodama navedenima u Popisu zabranjenih sredstava. Također, svaki sportaš osobno je odgovoran osigurati da nikakva zabranjena tvar ne uđe u njegov organizam i da se ne koristi ni jednom zabranjenom metodom. U skladu s tim nije nužno dokazati sportaševu namjeru, krivnju, nesavjesno ponašanje ili svjesno korištenje da bi se utvrdilo kršenje antidopinškog pravila korištenjem zabranjene tvari ili zabranjene metode (Pravilnik za borbu protiv dopinga, 2015.).

Potrebno je naglasiti da je od tih slučaja do danas došlo do nekih izmjena po pitanju najveće dozvoljene koncentracije (cut-off pointa) od strane WADA-e. Naime 2013. donijeta je odluka o povećanju cut-off pointa u urinu sa dotadašnjih 15 ng/L na 150 ng/L THC-a. O kojoj god granici da se radi, sportaš je dužan odgovornim i savjesnim ponašanjem osigurati da u njegovo tijelo ne uđe nedozvoljena tvar (Svjetski antidopinški kodeks, 2015.). Nađe li WADA koncentraciju THC-a u krvi koja je veća od novog cut-off pointa sa sigurnošću se može optužiti dotičnog sportaša za korištenje dopinga, što je do sad bilo često predmet diskusije. U tu svrhu Pravilnik za borbu protiv dopinga također propisuje protokole za ponašanje s uzorcima, posebno nepovoljnim. Kako bi se osiguralo pravedno i točno testiranje ono se provodi u strogo kontroliranim uvjetima, a uzorci se analiziraju u specijalno odobrenim laboratorijima. Sve to kako bi se izbjegle greške od strane WADA-e (samim time i nacionalnih antidopinških agencija) i smanjio rizik krivog rezultata i optužbe nevinog

sportaša. I kada je riječ o nepovoljnom laboratorijskom nalazu, radi izbjegavanja neugodnosti i krive optužbe dodatno se vrše kontrole prema Pravilniku (Pravilnik za borbu protiv dopinga, 2015.); po primitku nepovoljnog laboratorijskog nalaza Hrvatski zavod za toksikologiju i antidoping (HZTA) će provesti reviziju da bi se utvrdilo: prvo - je li odobreno (ili će biti odobreno) odgovarajuće terapijsko izuzeće u skladu s Međunarodnim standardom za terapijska izuzeća i Pravilnikom za terapijska izuzeća HZTA-e; i drugo - je li došlo do očiglednog odstupanja od Međunarodnog standarda za testiranje i istrage ili Međunarodnog standarda za laboratorije koje je uzrokovalo nepovoljan laboratorijski nalaz. Nakon detaljne analize i provjere i u slučaju da je nalaz još nepovoljan donosi se odluka o privremenoj suspenziji. Ako analiza uzorka A pokaže nepovoljan laboratorijski nalaz za zabranjenu tvar koja nije specificirana tvar ili za zabranjenu metodu, a revizija u skladu s odredbom 7.2.2 ne ustanovi postojanje odgovarajućeg terapijskog izuzeća ili odstupanje od Međunarodnog standarda za testiranje i istrage ili Međunarodnog standarda za laboratorije koje je uzrokovalo nepovoljan laboratorijski nalaz, utvrdit će se privremena suspenzija odmah nakon obavijesti navedene u odredbi 7.2, 7.3 ili 7.5. (Pravilnik za borbu protiv dopinga, 2015.).

Kršenje antidopinškog pravila u pojedinačnim sportovima povezano s testiranjem na natjecanju automatski vodi do diskvalifikacije rezultata ostvarenog na tom natjecanju sa svim posljedicama, uključujući oduzimanje svih medalja, bodova i nagrada.
Nijedan sportaš ili druga osoba (uključujući prateće osoblje sportaša) kojoj se odredi razdoblje nepodobnosti ne smije tijekom tog razdoblja ni u kojem svojstvu sudjelovati na natjecanju ili u aktivnosti (osim u odobrenim programima edukacije ili rehabilitacije u borbi protiv dopinga) koje odobri ili organizira HZTA ili bilo koji nacionalni savez odnosno na natjecanjima koja odobri ili organizira bilo koja profesionalna liga ili organizator bilo kojeg međunarodnog ili nacionalnog sportskog događaja odnosno bilo koje elitne ili nacionalne sportske aktivnosti pod pokroviteljstvom vladine agencije. Sportaš ili druga osoba kojoj je određeno razdoblje nepodobnosti dulje od četiri godine može po završetku tog razdoblja nepodobnosti kao sportaš sudjelovati u lokalnim sportskim događajima koji nisu organizirani niti su na neki drugi način u nadležnosti potpisnika Kodeksa ili člana potpisnika Kodeksa, ali samo ako lokalni sportski događaj nije na razini kojom bi se inače taj sportaš ili druga osoba izravno ili neizravno kvalificirala za natjecanje (ili prikupljali bodove za natjecanje) na nacionalnom prvenstvu ili međunarodnom sportskom događaju i ako ne uključuje rad sportaša ili druge osobe s maloljetnicima u bilo kojem svojstvu (Pravilnik za borbu protiv dopinga, 2015.). Ako se utvrdi da je više od dva člana tima u timskom sportu prekršilo antidopinško

pravilo tijekom sportskog događaja, tijelo koje upravlja tim sportskim događajem odredit će odgovarajuću sankciju timu (npr. gubitak bodova, diskvalifikacija s natjecanja ili sportskog događaja ili druga sankcija), uz sankcije određene pojedinačnim sportašima koji su prekršili antidopinško pravilo. Pošto se bez obzira na te odredbe svakom pojedinom slučaju pristupa i individualno navest ću još nekoliko općih primjera postupanja u različitim situacijama kada je nalaz nepovoljan (Pravilnik za borbu protiv dopinga, 2015.):

PRIMJER 1

ČINJENICE:

Nepovoljan laboratorijski nalaz rezultat je prisutnosti anaboličkog steroida otkrivenog testiranjem na natjecanju (odredba 2.1); sportaš odmah priznaje kršenje antidopinškog pravila; sportaš dokazuje da nema značajnije krivnje ili nesavjesnog ponašanja; i sportaš pruža značajnu pomoć.

POSLJEDICE:

1. Početna je točka odredba 10.2. Budući da se smatra da sportaš ne snosi značajniju krivnju, to je dovoljan dokaz (odredbe 10.2.1.1 i 10.2.3) da kršenje antidopinškog pravila nije bilo namjerno, stoga bi razdoblje nepodobnosti bilo dvije godine, a ne četiri (odredba 10.2.2).

2. U drugom koraku vijeće bi analiziralo mogu li se primijeniti smanjivanja povezana s krivnjom (odredbe 10.4 i 10.5). Na temelju nepostojanja značajnije krivnje ili nesavjesnog ponašanja (odredba 10.5.2), jer anabolički steroid nije specificirana tvar, odgovarajući raspon sankcija bio bi smanjen s raspona od dvije godine na jednu godinu (najmanje polovina dvogodišnje sankcije). Vijeće bi zatim odredilo razdoblje nepodobnosti unutar tog raspona na temelju stupnja krivnje sportaša. (Uzmimo za ilustraciju u ovom primjeru da bi vijeće inače odredilo razdoblje nepodobnosti od šesnaest mjeseci.)

3. U trećem koraku vijeće će ocijeniti mogućnost skraćivanja ili ublažavanja sukladno odredbi 10.6 (skraćivanja koja nisu povezana s krivnjom). U tom slučaju primjenjuje se samo odredba 10.6.1 (Značajna pomoć). (Odredba 10.6.3, Pravovremeno priznanje, nije primjenjiva jer je razdoblje nepodobnosti već kraće od minimuma od dvije godine definiranog odredbom 10.6.3.) Na temelju značajne pomoći razdoblje nepodobnosti može se skratiti na tri četvrtine od šesnaest mjeseci.* Tako bi najkraće razdoblje nepodobnosti bilo četiri mjeseca. (Uzmimo za ilustraciju u ovom primjeru da bi vijeće skratilo razdoblje za deset mjeseci, pa bi razdoblje nepodobnosti bilo šest mjeseci.)

4. Sukladno odredbi 10.11 razdoblje nepodobnosti u načelu započinje s datumom konačne odluke donesene na temelju saslušanja. No budući da je sportaš odmah priznao kršenje antidopinškog pravila, razdoblje nepodobnosti može započeti već od datuma prikupljanja uzorka, ali bi u svakom slučaju sportaš morao odslužiti barem polovinu razdoblja nepodobnosti (tj. tri mjeseca) nakon datuma odluke donesene na temelju saslušanja(odredba 10.11.2).

5. Budući da je nepovoljan laboratorijski nalaz dobiven na natjecanju, vijeće bi trebalo automatski diskvalificirati rezultat postignut na tom natjecanju (poglavlje 9).

6. U skladu s odredbom 10.8, svi rezultati koje je sportaš ostvario nakon datuma prikupljanja uzorka do početka razdoblja nepodobnosti također bi bili diskvalificirani, ako drukčije ne nalaže načelo pravičnosti.

7. Informacije navedene u odredbi 14.3.2 moraju biti javno objavljene, osim ako je sportaš maloljetnik, jer je to obvezan dio svake sankcije (odredba 10.13).

8. Sportašu nije dopušteno sudjelovanje na natjecanju ni u kojem svojstvu, kao ni u drugim sportskim aktivnostima pod nadležnošću potpisnika ili njegovih podružnica tijekom razdoblja nepodobnosti (odredba 10.12.1). Međutim sportaš se može vratiti treniranju s timom ili se koristiti sadržajima kluba ili druge organizacije članice potpisnika ili njezinih podružnica tijekom: (a) zadnja dva mjeseca razdoblja nepodobnosti ili (b) zadnje četvrtine određenog razdoblja nepodobnosti (odredba 10.12.2), ovisno o tome koje je kraće. Stoga će se sportašu dopustiti povratak treniranju jedan i pol mjesec prije završetka razdoblja nepodobnosti.

PRIMJER 2

ČINJENICE:

Nepovoljan laboratorijski nalaz rezultat je prisutnosti stimulansa koji je specificirana tvar utvrđenog testiranjem na natjecanju (odredba 2.1); organizacija za borbu protiv dopinga može dokazati da je sportaš namjerno prekršio antidopinško pravilo; sportaš ne može dokazati da je zabranjena tvar korištena izvan natjecanja u kontekstu koji nije povezan sa sportskom izvedbom; sportaš ne priznaje odmah kršenje antidopinškog pravila sukladno navodima; sportaš pruža značajnu pomoć.

POSLJEDICE:

1.Početna je točka odredba 10.2. Budući da organizacija za borbu protiv dopinga može utvrditi da je antidopinško pravilo prekršeno namjerno, a sportaš ne može dokazati da je tvar dopuštena izvan natjecanja te da korištenje nije povezano sa sportskom izvedbom (odredba 10.2.3), razdoblje nepodobnosti bilo bi četiri godine (odredba 10.2.1.2).

2. Budući da je kršenje bilo namjerno, nema prostora za skraćivanje na temelju krivnje (ne mogu se primijeniti odredbe 10.4 i 10.5). Na temelju značajne pomoći sankcija bi se mogla ublažiti do tri četvrtine od četiri godine.* Stoga bi najkraće razdoblje nepodobnosti bilo jedna godina.

3. Sukladno odredbi 10.11, razdoblje nepodobnosti započinje s datumom konačne odluke donesene na temelju saslušanja.

4. Budući da je nepovoljan laboratorijski nalaz dobiven na natjecanju, vijeće bi automatski diskvalificiralo rezultat ostvaren na natjecanju.

5. U skladu s odredbom 10.8, svi rezultati koje je sportaš ostvario nakon datuma prikupljanja uzorka do početka razdoblja nepodobnosti također bi bili diskvalificirani, ako drukčije ne nalaže načelo pravičnosti.

6. Informacije navedene u odredbi 14.3.2 moraju biti javno objavljene, osim ako je sportaš maloljetnik, jer je to obvezan dio svake sankcije (odredba 10.13).

7. Sportašu nije dopušteno sudjelovanje na natjecanju ni u kojem svojstvu, kao ni u drugim sportskim aktivnostima pod nadležnošću potpisnika ili njegovih podružnica tijekom razdoblja nepodobnosti (odredba 10.12.1). Međutim sportaš se može vratiti treniranju s timom ili se koristiti sadržajima kluba ili druge organizacije članice potpisnika ili njezinih podružnica tijekom: (a) zadnja dva mjeseca razdoblja nepodobnosti ili (b) zadnje četvrtine određenog razdoblja nepodobnosti (odredba 10.12.2), ovisno o tome koje je kraće. Stoga će se sportašu dopustiti povratak treniranju dva mjeseca prije završetka razdoblja nepodobnosti.

PRIMJER 3

ČINJENICE:

Nepovoljan laboratorijski nalaz rezultat je prisutnosti anaboličkog steroida utvrđenog testiranjem izvan natjecanja (odredba 2.1); sportaš dokazuje da nema značajnije krivnje ili nesavjesnog ponašanja; sportaš također dokazuje da je nepovoljan laboratorijski nalaz uzrokovan kontaminiranim proizvodom.

POSLJEDICE:

1. Početna je točka odredba 10.2. Budući da sportaš može ponuditi dokaz da nije namjerno prekršio antidopinško pravilo odnosno da nije bilo značajnije krivnje tijekom korištenja kontaminiranog proizvoda (odredbe 10.2.1.1 i 10.2.3), razdoblje nepodobnosti bilo bi dvije godine (odredba 10.2.2).

2. U drugom koraku vijeće bi analiziralo mogu li se primijeniti skraćivanja povezana s krivnjom (odredbe 10.4 i 10.5). Budući da sportaš može dokazati da je kršenje antidopinškog

pravila uzrokovano kontaminiranim proizvodom te da nije bilo značajnije krivnje ili nesavjesnog ponašanja na temelju odredbe 10.5.1.2, važeći raspon za razdoblje nepodobnosti bio bi smanjen na raspon od dvije godine do ukora. Vijeće bi zatim odredilo razdoblje nepodobnosti unutar tog raspona na temelju stupnja krivnje sportaša. (Uzmimo za ilustraciju u ovom primjeru da bi vijeće inače odredilo razdoblje nepodobnosti od četiri mjeseca.)

3. U skladu s odredbom 10.8, svi rezultati koje je sportaš ostvario nakon datuma prikupljanja uzorka do početka razdoblja nepodobnosti bili bi diskvalificirani, ako drukčije ne nalaže načelo pravičnosti.

4. Informacije navedene u odredbi 14.3.2 moraju biti javno objavljene, osim ako je sportaš maloljetnik, jer je to obvezan dio svake sankcije (odredba 10.13).

5. Sportašu nije dopušteno sudjelovanje na natjecanju ni u kojem svojstvu, kao ni u drugim sportskim aktivnostima pod nadležnošću potpisnika ili njegovih podružnica tijekom razdoblja nepodobnosti (odredba 10.12.1). Međutim sportaš se može vratiti treniranju s timom ili se koristiti sadržajima kluba ili druge organizacije članice potpisnika ili njezinih podružnica tijekom: (a) zadnja dva mjeseca razdoblja nepodobnosti ili (b) zadnje četvrtine određenog razdoblja nepodobnosti (odredba 10.12.2), ovisno o tome koje je kraće. Stoga će se sportašu dopustiti povratak treniranju jedan mjesec prije završetka razdoblja nepodobnosti.

PRIMJER 4

ČINJENICE:

Sportaš koji nikada nije imao nepovoljan laboratorijski nalaz ili se nikad nije suočio s kršenjem antidopinškog pravila spontano priznaje da je koristio anabolički steroid kako bi poboljšao izvedbu. Sportaš također pruža značajnu pomoć.

POSLJEDICE:

1. Budući da je kršenje bilo namjerno, primjenjivala bi se odredba 10.2.1 i određeno osnovno razdoblje nepodobnosti bilo bi četiri godine.

2. Nema prostora za skraćivanje razdoblja nepodobnosti povezano s krivnjom (nisu primjenjive odredbe 10.4 i 10.5).

3. Samo na temelju sportaševa spontanog priznanja (odredba 10.6.2) razdoblje nepodobnosti može biti skraćeno za do polovine razdoblja od četiri godine. Samo na temelju sportaševe značajne pomoći (odredba 10.6.1) razdoblje nepodobnosti može biti skraćeno za do tri četvrtine od četiri godine.* Sukladno odredbi 10.6.4, uzimajući u obzir spontano priznanje i značajnu pomoć, najveće moguće skraćivanje ili ublažavanje sankcije bilo bi do tri četvrtine od četiri godine. Najkraće razdoblje nepodobnosti bilo bi jedna godina.

4. Razdoblje nepodobnosti u načelu počinje s datumom konačne odluke donesene na temelju saslušanja (odredba 10.11). Ako je pri skraćivanju razdoblja nepodobnosti uzeto u obzir spontano priznanje, rani početak razdoblja nepodobnosti sukladno odredbi 10.11.2 ne bi bio dopušten. Odredba pokušava spriječiti sportaša da ostvari dvostruku korist u istim okolnostima. Međutim ako je razdoblje nepodobnosti skraćeno samo na temelju značajne pomoći, i dalje se može primijeniti odredba 10.11.2, a razdoblje nepodobnosti počelo bi od sportaševa zadnjeg korištenja anaboličkog steroida.

5. U skladu s odredbom 10.8, svi rezultati koje je sportaš ostvario nakon datuma kršenja antidopinškog pravila do početka razdoblja nepodobnosti bili bi diskvalificirani, ako drukčije ne nalaže načelo pravičnosti.

6. Informacije navedene u odredbi 14.3.2 moraju biti javno objavljene, osim ako je sportaš maloljetnik, jer je to obvezan dio svake sankcije (odredba 10.13).

7. Sportašu nije dopušteno sudjelovanje na natjecanju ni u kojem svojstvu, kao ni u drugim sportskim aktivnostima pod nadležnošću potpisnika ili njegovih podružnica tijekom razdoblja nepodobnosti (odredba 10.12.1). Međutim sportaš se može vratiti treniranju s timom ili se koristiti sadržajima kluba ili druge organizacije članice potpisnika ili njezinih podružnica tijekom: (a) zadnja dva mjeseca razdoblja nepodobnosti ili (b) zadnje četvrtine određenog razdoblja nepodobnosti (odredba 10.12.2), ovisno o tome koje je kraće. Stoga će se sportašu dopustiti povratak treniranju dva mjeseca prije završetka razdoblja nepodobnosti.

PRIMJER 5

ČINJENICE:

Član pratećeg osoblja sportaša pomaže zaobići razdoblje nepodobnosti određeno nekom sportašu prijavljivanjem toga sportaša na natjecanje pod lažnim imenom. Član pratećeg osoblja sportaša prijavljuje to kršenje antidopinškog pravila (odredba 2.9) spontano, prije nego što ih o kršenju antidopinškog pravila obavijesti organizacija za borbu protiv dopinga.

POSLJEDICE:

1. U skladu s odredbom 10.3.4, razdoblje nepodobnosti bilo bi od dvije do četiri godine, ovisno o ozbiljnosti prekršaja. (Uzmimo za ilustraciju u ovom primjeru da bi vijeće inače odredilo razdoblje nepodobnosti od tri godine.)

2. Nema prostora za skraćivanje povezano s krivnjom jer je namjera element kršenja antidopinškog pravila u odredbi 2.9 (vidi komentar odredbe 10.5.2).

3. U skladu s odredbom 10.6.2, uz uvjet da je priznanje jedini pouzdan dokaz, razdoblje nepodobnosti može biti smanjeno na jednu polovinu. (Uzmimo za ilustraciju u ovom primjeru da bi vijeće inače odredilo razdoblje nepodobnosti od osamnaest mjeseci.)
4. Informacije navedene u odredbi 14.3.2 moraju biti javno objavljene, osim ako je član pratećeg osoblja sportaša maloljetan, jer je to obvezan dio svake sankcije (odredba 10.13).

PRIMJER 6.
ČINJENICE:
Sportaš je sankcioniran za prvo kršenje antidopinškog pravila razdobljem nepodobnosti od četrnaest mjeseci, koje je skraćeno za četiri mjeseca zbog pružanja značajne pomoći. Sportaš počini drugo kršenje antidopinškog pravila koje je rezultat prisutnosti stimulansa koji nije specificirana tvar otkrivenog testiranjem na natjecanju (odredba 2.1); sportaš dokazuje da nema značajnije krivnje ili nesavjesnog ponašanja; i sportaš pruža značajnu pomoć. Kad bi to bio prvi prekršaj, vijeće bi sankcioniralo sportaša razdobljem nepodobnosti od šesnaest mjeseci, koje bi skratilo za šest mjeseci zbog pružanja značajne pomoći.
POSLJEDICE:
1. Odredba 10.7 primjenjuje se za drugo kršenje antidopinškog pravila jer se primjenjuju odredbe 10.7.4.1 i 10.7.5.
2. Sukladno odredbi 10.7.1, određuje se najduže razdoblje nepodobnosti: (a)šest mjeseci;(b)jedna polovina razdoblja nepodobnosti određenog za prvo kršenje antidopinškog pravila, bez uzimanja u obzir bilo kojeg skraćivanja sukladno odredbi 10.6 (u ovom primjeru to bi bilo jednako jednoj polovini od četrnaest mjeseci, što je sedam mjeseci); ili(c)dvostruko razdoblje nepodobnosti koje inače vrijedi za drugo kršenje antidopinškog pravila koje se tretira kao prvo kršenje, bez uzimanja u obzir bilo kojeg skraćivanja sukladno odredbi 10.6 (u ovom primjeru to bi bilo dva puta šesnaest mjeseci, što je trideset i dva mjeseca).Stoga bi razdoblje nepodobnosti za drugi prekršaj bilo najduže od (a), (b) i (c), dakle trideset i dva mjeseca.
3. U sljedećem koraku vijeće će ocijeniti mogućnost skraćivanja ili ublažavanja sukladno odredbi 10.6 (skraćivanje zbog razloga osim krivnje). U slučaju drugog prekršaja primjenjuje se samo odredba 10.6.1 (Značajna pomoć). Na temelju značajne pomoći razdoblje nepodobnosti može se skratiti za tri četvrtine od trideset i dva mjeseca.* Tako bi najkraće razdoblje nepodobnosti bilo osam mjeseci. (Uzmimo za ilustraciju u ovom primjeru da bi vijeće zbog značajne pomoći skratilo razdoblje nepodobnosti za osam mjeseci i time ublažilo određeno razdoblje nepodobnosti na dvije godine.)

4. Budući da je nepovoljan laboratorijski nalaz dobiven na natjecanju, vijeće bi automatski diskvalificiralo rezultat ostvaren na natjecanju.

5. U skladu s odredbom 10.8, svi rezultati koje je sportaš ostvario nakon datuma prikupljanja uzorka do početka razdoblja nepodobnosti također bi bili diskvalificirani, ako drukčije ne nalaže načelo pravičnosti.

6. Informacije navedene u odredbi 14.3.2 moraju biti javno objavljene, osim ako je sportaš maloljetnik, jer je to obvezan dio svake sankcije (odredba 10.13).

7.Sportašu nije dopušteno sudjelovanje na natjecanju ni u kojem svojstvu, kao ni u drugim sportskim aktivnostima pod nadležnošću potpisnika ili njegovih podružnica tijekom razdoblja nepodobnosti (odredba 10.12.1). Međutim sportaš se može vratiti treniranju s timom ili se koristiti sadržajima kluba ili druge organizacije članice potpisnika ili njezinih podružnica tijekom: (a) zadnja dva mjeseca razdoblja nepodobnosti ili (b) zadnje četvrtine određenog razdoblja nepodobnosti (odredba 10.12.2), ovisno o tome koje je kraće. Stoga će se sportašu dopustiti povratak treniranju dva mjeseca prije završetka razdoblja nepodobnosti.

5. ZAKLJUČCI

Analizom podataka vezanih uz upotrebu THC-a u sportu i sličnim aktivnostima došlo se do zaključka da su performanse oslabljene i rizik od nezgode ili ozljeda značajno pojačan. Vrlo jaki psihoaktivni spoj tetrahidrokanabinol može pogoršati sposobnosti i uzokovati oštećenja, a umanjenja mogu potrajati i duži vremenski period od očekivanog i prethodno procjenjenog u laboratorijskim uvjetima. Uporaba marihuane od strane elitnih sportaša prije natjecanja može dovesti u opasnost samog sportaša, ali i druge kao posljedica sporijih reakcija, smanjenih odgovora na podražaje ili neprikladnog odlučivanja. Olimpijski sportovi izvode se na najvišoj razini fizičke koordinacije i kognitivnog truda. Unatoč objašnjenju da ako je osoba svjesna oštećenja, tj. smanjenja sposobnosti, može ju kompenzirati različitim sredstvima u određenim situacijama, ponajprije vlastitom voljom i dodatnom koncentracijom – to objašnjenje se ne primjenjuje na elitnom sportu, što je i sasvim opravdano. Za uspjeh u natjecateljskom sportu, sigurnost sportaša i ostalih sudionika, nužno je da natjecatelj nastupa na natjecanju maksimalno psihofizički spreman i priseban, a u duhu „fair-playa“ da mu se ne dozvole kompenzacijske mjere, kao što je na primjer nervoza.

6. LITERATURA

Adams IB, Martin BR. Cannabis: pharmacology and toxicology in animals and humans. *Addiction*, 1996, 91, 585 – 614.

Bloom JM, Kaltenborn WT, Paoletti P. Respiratory effects of non-tobacco cigarettes. *Brit Med J***,** 1987, 295, 1516 – 18.

Canfield DV, Dubowski KM, Whinnery JE, Lewis RJ, Ritter RM, Rogers PB. Increased cannabinoids concentrations found in specimens from fatal aviation accidents between 1997 and 2006. *Forensic Sci Int*, 2010, 197, 85–88.

Caravati EM. Marijuana and other cannabioids. Philadelphia PA, Lippincot Williams & Wilkins, 2004, str. 1112-1116.

De Luca MA, Solinas M, Bimpisidis Z, Goldberg SR, Di Chiara G. Cannabinoid facilitation of behavioral and biochemical hedonic taste responses. *Neuropharmacology*, 2011, 63 (1), 161–168.

European Food Safety Authority (EFSA), Parma, Italy. Scientific Opinion on the safety of hemp (Cannabis genus) for use as animal Feed, EFSA Panel on Additives and Products or Substances used in Animal Feed (FEEDAP). *EFSA Journal*, 2011, 9(3), 1-41.

Fischedick JT, Hazekamp A, Erkelens T, Choi YH, Verpoorte R. Metabolic fingerprinting of Cannabis sativa L., cannabinoids and terpenoids for chemotaxonomic and drug standardization purposes. *Phytochemistry*, 2010, 71 (17-18), 2058–2073.

Fried PA. Perinatal exposure to tobacco and marijuana; effects during pregnancy, infancy and early childhood. *Clin Obstet Gyn*, 1993, 36, 319 – 36.

Fundacio Institut Catala de Farmacologia, http://www.icf.uab.es/ca/index.html, pristupljeno 13.07.2015.

Herkenham N, Lynn AB, Johnston MR. Characterization and localization of cannabinoid receptors in rat brain: a quantitative in vitro autoradiographic study. *J Neurosci***,** 1991, 11, 563 – 83.

Hilderbrandt RL. High performance sport, marijuana and cannabimimetics. *J Anal Toxicol*, 2011, 35, 624-637.

Hillig KW, Mahlberg PG. A chemotaxonomic analysis of cannabinoid variation in Cannabis (Cannabaceae). *Am J Bot*, 2004, 91(6), 966–975.

Hirst RA, Lambert DG, Notcutt WG. Pharmacology and potential therapeutic uses od cannabis. *Brit J Anaesth*, 1998, 81, 77 – 84.

Hollister LE. Health aspects of cannabis. *Pharmacological Reviews*, 1986, 38, 1 – 20.

Hrvatska agencija za hranu (HAH), Osijek, Hrvatska. Znanstveno mišljenje o utjecaju na zdravlje proizvoda od konoplje koji se konzumiraju (ulje, sjemenke). *HAH Journal*, 2011, 4, 14 – 17.

Huestis MA. Cannabis (marijuana)—effects on human behavior and performance. *Forensic Sci. Rev.*, 2002, 14, 15–60.

Karschner EL, Schwilke EW, Lowe RH, Darwin WD, Herning RI, Cadet JL, Huestis MA. Implications of plasma Δ9-tetrahydrocannabinol, 11-hydroxy-THC, and 11-nor-9-carboxy-THC concentrations in chronic cannabis smokers. *J Anal Toxicol*, 2009, 33, 397–568.

Köhler FE. Medizinal pflanzen, Gera, Untermhaus, 1887, str.13.

Kumar RN, Chambers WA, Pertwee RG. Pharmacological actions and therapeutic uses of cannabis and cannabinoids. *Anaesthesia*, 2001, 56, 1059–1068.

Lake KD, Comptom DR, Varga K. Cannabinoid induced hypotension and bradycardia in rats is mediated by CB-1 like cannabinoid receptors. *J Pharm and Exp Ther*, 1997, 281, 1030 – 7.

Medican, http://www.medicaninc.com/, pristupljeno 28.06.2015.

Mura P, Kintz P, Ludes B, Gaulier JM, Marquet P, Martin-Dupont S, Vincent F, Kaddour A, Goulle JP, Nouveau J, Moulsma M, Tilhet-Coartet S, Pourrat O. Comparison of the prevalence of alcohol, cannabis and other drugs between 900 injured drivers and 900 control subjects. *Forensic Sci Int*, 2003, 133, 70–85.

Novi list, http://www.novilist.hr/Sport/Nogomet/HNL/Sestorica-hrvatskih-sportasa-pala-na-dopinskoj-kontroli-zbog-THC-a, pristupljeno 13.07.2015.

PEAK Pharmaceuticals, http://www.peakpharma.com/, pristupljeno 13.07.2015.

Pertwee RG. Pharmacology of CB_1 and CB_2 receptors. *Pharm and Ther,* 1997, 74, 29 – 80.

Popis zabranjenih sredstava za 2015., http://www.antidoping-hzta.hr/, pristupljeno 20.6.2015.

Radić P. Analitycal methods for determination of canabinoids in urine. *Zbornik sindikata medicinskih laboratorija tehničara i sanitarne republike Makedonije,* 2012, 5, 8 – 10.

Rendić S, Medić-Šarić M. Metabolizam lijekova i odabranih ksenobiotika, Zagreb, Medicinska naklada, 2013, str.27.

Smiley A. Marijuana: on-road and driving simulator studies. *Alc Drug Driv,* 1986, 2, 121–134.

Sulic K, Djordjevic S, Rusic B, Denic B, Nesic V, Antunovic M, Curcic M. Determination of tetrahydocannabinol –carboxylic acid in urine by liquid chromatography with mass spectrometry. *MD – Medical data,* 2014, 6(1), 51 – 54.

Svjetski antidopinški kodeks 2015., http://www.antidoping-hzta.hr/, pristupljeno 15.6.2015.

Thakur GA, Duclos Jr. RI, Makriyannis A. Natural cannabinoids: Templates for drug discovery. *Life Sciences,* 2005, 78, 454 – 466.

United Nations Office on Drugs and Crime, https://www.unodc.org/, pristupljeno 13.07.2015.

World antidoping agency (WADA), https://www.wada-ama.org/, pristupljeno 13.07.2015.

Zeeuw RA, Malingré Th. M, Merkus FWHM. Δ1-Tetrahydrocannabinolic acid, an important component in the evaluation of cannabis products, *J Pharm and Pharm*, 1972, 24, 1-6.

Znanstveno mišljenje o utjecaju na zdravlje proizvoda od konoplje koji se konzumiraju (ulje, sjemenke). Hrvatska agencija za hranu 2011, 4, 2-19.

7. SAŽETAK/SUMMARY

Sažetak

Doping je jedan od glavnih problema suvremenog sporta. Definira se kao kršenje jednog ili više antidopinških pravila definiranih odredbama Svjetskog antidopinškog kodeksa. Prema tri WADA-ina kriterija među doping sredstva spada i tetrahidrokarabinol, porijeklom iz biljke Cannabis sativa, Cannabinaceae. To je spoj iz skupine kanabinoida s najjačim psihoaktivnim djelovanjem. Za njegovo djelovanje zaslužni su mehanizmi farmakokinetike i farmakodinamike. Ovisno o načinu primjene apsorpcija mu varira, od brže inhalacijom do sporije oralnom ingestijom. THC se značajno veže na proteine (98%) i volumen raspodjele tj. distribucije (Vd) iznosi mu 10 L/kg. THC se metabolizira u jetri hidroksilacijom, a poluvrijeme života mu je 25-57 sati. Hidroksilirani oblik je aktivni oblik. THC se izlučuje većinom urinom kao karboksilno kiseli metabolit u količini jednakoj metabolitu konjugiranom glukuronskom kiselinom. U organizmu djeluje preko kanabinoidnih receptora (CB1 i CB2). Ta činjenica zaslužna je za učinke na pamćenje, emocije, spoznaju i kretanje. Također uzrokuje euforiju, opuštanje, promjene percepcije, vremensku distorziju i intenziviranje normalnih osjetilnih iskustava. Kratkoročno pamćenje i pozornost, motoričke sposobnosti i vrijeme reakcije su sposobnosti koje su umanjene pod utjecajem THC-a. Tu činjenicu su potvrdile i studije o utjecaju THC-a na sportske sposobnosti i izvedbu. One se većinom temelje na epidemiološkim studijama, studijama izvedbe, vožnje i leta u simulatoru, te zatvoreno/otvorenim studijama vožnje na stazi. Bez obzira na to, lako su primjenjive na sport obzirom da su potvrdile da su opažajne funkcije značajno promijenjene, te korisnik THC-a može imati poteškoća u koncentraciji i održavanju pozornosti što su sve sposobnosti važne za izvrsnost sportske izvedbe. Zajednički zaključci većine studija su da je razina THC-a od 5ng/mL na više, granična koncentracija od koje značajno negativni učinci THC-a počinju prevladavati. WADA, kao glavna organizacija zadužena za održavanje ravnopravnosti svih sportaša na borilištu (u smislu čistoće od dopinga), fair playa i zdravlja sportaša, odredila je graničnu vrijednost iznad koje se THC ne smije naći u urinu. To je prije bila vrijednost 15 ng/ml, a prema novoj odluci iz 2013.godine 150 ng/ml. Na taj način štiti ne samo sportaša, već i suigrače i protivnike, obzirom da sportaš pod utjecajem THC-a ne zadovoljava kriterije trezvenog sportaša koji racionalno može prosuđivati i pravovaljano reagirati. Sami sportaši su pritom odgovorni paziti da u njihovo tijelo ne dospije tvar zbog koje bi mogli biti kažnjeni, jer

te kazne ne ostavljaju samo posljedice po njih i njihovu karijeru, već često puta posljedice snose i njihovi klubovi, suigrači i ljudi u njihovoj okolini.

Summary

Doping is one of the major problems of modern sport. It is defined as a violation of one or more anti-doping rules defined by the World Anti-Doping Code. Tetrahydrocannabinol is also among doping substances, according to the three WADA criteria. It origins from the plant Cannabis sativa, Cannabinaceae. It is a psychoactive cannabinoid with the strongest activity. Pharmacokinetic and pharmacodynamic mechanisms are responsible for his actions. Depending on the method of application the absorption varies from faster by inhalation to slower by oral ingestion. THC significantly binds to proteins (98 %) and the volume of distribution (Vd) is 10 L / kg. THC is metabolized in the liver by hydroxylation, and his half-life is 25 to 57 hours. The hydroxylated forms is the active form . The most part gets secreted in urine as conjugated glucuronic acid. THC binds to cannabinoid receptors (CB1 and CB2). This fact is responsible for the effects on memory, emotion, cognition and movement. It also causes euphoria, relaxation, changes in perception, time distortion and intensifying of normal sensory experiences. Short-term memory and attention, motor skills and reaction time are skills that are affected by THC use. This fact has been confirmed by studies on the impact of THC on sporting ability and performance. They are mostly based on epidemiological studies, studies of performance, driving and flight in the simulator, and closed / open studies of driving on the track. Nevertheless, they are easily transfered to sports, since it is confirmed that the perceptual features are significantly altered, and the user of THC may have difficulty in maintaining concentration and attention which are all important for high performance sport and performance excellence. The main conclusion of most studies is that if the level of THC in blood goes over 5 ng / mL significant negative effects of THC are beginning to prevail. WADA, as the main organization responsible for maintaining the equality of all athletes on the competition (in terms of purity of doping), fair play and the health of athletes, determined the threshold value above which THC must not be found in the urine. It used to be the value of 15 ng / ml, but the new decision from year 2013. is 150 ng / ml. This is not only for athletes protection, but also teammates and opponents, becouse an athlete under the influence of THC does not meet the criteria of sober athletes who can rationally judge and duly respond. That is why athletes need to take responsibility to make sure that the substance does not reach their body for which they could be punished, because that punishment is going to leave consequences for them and their career, there are often consequences of their clubs, teammates and the people around them.

Temeljna dokumentacijska kartica

Sveučilište u Zagrebu
Farmaceutsko-biokemijski fakultet
Analitička toksikologija
A. Kovačića 1, 10000 Zagreb, Hrvatska

Diplomski rad

TETRAHIDROKANABINOL KAO DOPING

Marcela Milošević

SAŽETAK

Doping je jedan od glavnih problema suvremenog sporta. Definira se kao kršenje jednog ili više antidopinških pravila definiranih odredbama Svjetskog antidopinškog kodeksa. Prema tri WADA-ina kriterija među doping sredstva spada i tetrahidrokarabinol, porijeklom iz biljke Cannabis sativa, Cannabinaceae. To je spoj iz skupine kanabinoida s najjačim psihoaktivnim djelovanjem. Za njegovo djelovanje zaslužni su mehanizmi farmakokinetike i farmakodinamike. Ovisno o načinu primjene apsorpcija mu varira, od brže inhalacijom do sporije oralnom ingestijom. THC se značajno veže na proteine (98%) i volumen raspodjele tj. distribucije (Vd) iznosi mu 10 L/kg. THC se metabolizira u jetri hidroksilacijom, a poluvrijeme života mu je 25-57 sati. Hidroksilirani oblik je aktivni oblik. THC se izlučuje većinom urinom kao karboksilno kiseli metabolit u količini jednakoj metabolitu konjugiranom glukuronskom kiselinom. U organizmu djeluje preko kanabinoidnih receptora (CB1 i CB2). Ta činjenica zaslužna je za učinke na pamćenje, emocije, spoznaju i kretanje. Također uzrokuje euforiju, opuštanje, promjene percepcije, vremensku distorziju i intenziviranje normalnih osjetilnih iskustava. Kratkoročno pamćenje i pozornost, motoričke sposobnosti i vrijeme reakcije su sposobnosti koje su umanjene pod utjecajem THC-a. Tu činjenicu su potvrdile i studije o utjecaju THC-a na sportske sposobnosti i izvedbu. One se većinom temelje na epidemiološkim studijama, studijama izvedbe, vožnje i leta u simulatoru, te zatvoreno/otvorenim studijama vožnje na stazi. Bez obzira na to, lako su primjenjive na sport obzirom da su potvrdile da su opažajne funkcije značajno promijenjene, te korisnik THC-a može imati poteškoća u koncentraciji i održavanju pozornosti što su sve sposobnosti važne za izvrsnost sportske izvedbe. Zajednički zaključci većine studija su da je razina THC-a od 5ng/mL na više, granična koncentracija od koje značajno negativni učinci THC-a počinju prevladavati. WADA, kao glavna organizacija zadužena za održavanje ravnopravnosti svih sportaša na borilištu (u smislu čistoće od dopinga), fair playa i zdravlja sportaša, odredila je graničnu vrijednost iznad koje se THC ne smije naći u urinu. To je prije bila vrijednost 15 ng/ml, a prema novoj odluci iz 2013.godine 150 ng/ml. Na taj način štiti ne samo sportaša, već i suigrače i protivnike, obzirom da sportaš pod utjecajem THC-a ne zadovoljava kriterije trezvenog sportaša koji racionalno može prosuđivati i pravovaljano reagirati. Sami sportaši su pritom odgovorni paziti da u njihovo tijelo ne dospije tvar zbog koje bi mogli biti kažnjeni, jer te kazne ne ostavljaju samo posljedice po njih i njihovu karijeru, već često puta posljedice snose i njihovi klubovi, suigrači i ljudi u njihovoj okolini.

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

Rad sadrži: 38 stranica, 11 grafičkih prikaza i 36 literaturnih navoda. Izvornik je na hrvatskom jeziku.

Ključne riječi: Tetrahidrokanabinol, doping, utjecaj THC-a na sportske sposobnosti i izvedbu

Mentor: **Dr. sc. Irena Žuntar**, *redoviti profesor Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.*

Ocjenjivači: **Dr. sc. Irena Žuntar**, *izvanredni profesor Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.*
Dr. sc. Mario Gabričević, *izvanredni profesor Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.*
Dr. sc. Tin Weitner, *docent Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.*

Rad prihvaćen: srpanj 2015.

Basic documentation card

University of Zagrebu
Faculty of Pharmacy and Biochemistry
Analytical toxicology
A. Kovačića 1, 10000 Zagreb, Croatia

Diploma thesis

THETRAHYDROCANNABINOL AS DOPING

Marcela Milošević

SUMMARY

Doping is one of the major problems of modern sport. It is defined as a violation of one or more anti-doping rules defined by the World Anti-Doping Code. Tetrahydrocannabinol is also among doping substances, according to the three WADA criteria. It origins from the plant Cannabis sativa, Cannabinaceae. It is a psychoactive cannabinoid with the strongest activity. Pharmacokinetic and pharmacodynamic mechanisms are responsible for his actions. Depending on the method of application the absorption varies from faster by inhalation to slower by oral ingestion. THC significantly binds to proteins (98 %) and the volume of distribution (Vd) is 10 L / kg. THC is metabolized in the liver by hydroxylation, and his half-life is 25 to 57 hours. The hydroxylated forms is the active form . The most part gets secreted in urine as conjugated glucuronic acid. THC binds to cannabinoid receptors (CB1 and CB2). This fact is responsible for the effects on memory, emotion, cognition and movement. It also causes euphoria, relaxation, changes in perception, time distortion and intensifying of normal sensory experiences. Short-term memory and attention, motor skills and reaction time are skills that are affected by THC use. This fact has been confirmed by studies on the impact of THC on sporting ability and performance. They are mostly based on epidemiological studies, studies of performance, driving and flight in the simulator, and closed / open studies of driving on the track. Nevertheless, they are easily transfered to sports, since it is confirmed that the perceptual features are significantly altered, and the user of THC may have difficulty in maintaining concentration and attention which are all important for high performance sport and performance excellence. The main conclusion of most studies is that if the level of THC in blood goes over 5 ng / mL significant negative effects of THC are beginning to prevail. WADA, as the main organization responsible for maintaining the equality of all athletes on the competition (in terms of purity of doping), fair play and the health of athletes, determined the threshold value above which THC must not be found in urine. It used to be the value of 15 ng / ml, but the new decision from year 2013. is 150 ng / ml. This is not only for athletes protection, but also teammates and opponents, becouse an athlete under the influence of THC does not meet the criteria of sober athletes who can rationally judge and duly respond. That is why athletes need to take responsibility to make sure that the substance does not reach their body for which they could be punished, because that punishment is going to leave consequences for them and their career, there are often consequences of their clubs, teammates and the people around them.

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

Thesis includes: 38 pages, 11 figures and 36 references. Original is in Croatian language.

Keywords: Thertrahydrocannabinol, doping, impact of THC on sporting ability and performance

Mentor: **Irena Žuntar**, **Ph.D.** *Full Professor,* University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

Reviewers: **Irena Žuntar**, **Ph.D.** *Associate Professor,* University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry
Mario Gabričević, **Ph.D.** *Associate Professor,* University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry
Tin Weitner, **Ph.D.** *Assistant Professor,* University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

The thesis was accepted: July 2015.