

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
VETERINARSKI FAKULTET**

Valentina Jurčević

DOPING U KONJIČKOM SPORTU

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, 2017.

Zavod za rendgenologiju, ultrazvučnu dijagnostiku i fizikalnu terapiju

Predstojnik: Prof. dr. sc. Damir Stanin

Mentori: Doc.dr.sc. Zoran Vrbanac

Doc.dr.sc. Nika Brkljača Bottegaro

Članovi povjerenstva za obranu diplomskog rada :

1. Prof. dr. sc. Ljubo Barbić
2. Doc. dr. sc. Nika Brkljača Bottegaro
3. Doc. dr. sc. Zoran Vrbanac
4. Dr. sc. Jelena Selanec (zamjena)

POPIS KRATICA

AORC – *eng.* Association of Official Racing Chemists (Udruga laboranata na službenim utrkama)

CAS – *eng.* Court of Arbitration for Sport (Arbitražni sud za sport)

EADCM – *eng.* Equine Anti-Doping and Controlled Medication (Antidoping konja i kontroliranih lijekova)

EADCMP – *eng.* Equine Anti-Doping and Controlled Medication Programme (Program antidopinga konja i kontroliranih lijekova)

ELISA – *eng.* Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (enzimski vezani imunosorbentni test; enzimski imunotest)

EPO – *eng.* Erythropoietin (eritropoetin)

EPSL – *eng.* Equine Prohibited Substances List (Lista nedozvoljenih sredstava za konje)

FEI – *eng.* International Equestrian Federation (Međunarodni konjički savez)

GC – *eng.* Gas Chromatography (plinska kromatografija)

GH – *eng.* Growth Hormone (hormon rasta)

IRMS – *eng.* Isotope Ratio Mass Spectrometry (masena spektrometrija omjera izotopa)

LC – *eng.* Liquid Chromatography (tekućinska kromatografija)

LLE – *eng.* Liquid-liquid extraction (ekstrakcija tekućina-tekućina)

MCP – *eng.* Medication Control Program (Program kontrole lijekova)

MS – *eng.* Mass Spectrometry (masena spektrometrija)

NSAID – *eng.* Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (nesteroidni protuupalni lijekovi)

OG – *eng.* Olympic Games (Olimpijske igre)

PP – *eng.* Protein precipitation (proteinsko taloženje)

PR – *eng.* Person Responsible (odgovorna osoba)

SPE - *eng.* Solid Phase Extraction (ekstrakcija krute faze)

TLC – *eng.* Thin-Layer Chromatography (tankoslojna kromatografija)

WADA – *eng.* World Anti-Doping Agency (Svjetska antidopinška agencija)

WEG – *eng.* World Equestrian Games (Svjetske konjičke igre)

POPIS SLIKA

Slika 1. Utrke bojnim kolima. Izvor:

<http://www.italymagazine.com/featured-story/romans-chariot-racing>

Slika 2. Materijal za uzorkovanje. Izvor:

<http://hintekindia.com/berlinger-special-ag.html>

Slika 3. Materijal za uzorkovanje urina. Izvor:

<http://www.berlinger.com/drug-and-doping-control/products/bereg-kitr-for-animal-tests/>

Slika 4. Materijal za uzorkovanje krvi. Izvor:

<http://www.berlinger.com/drug-and-doping-control/products/bereg-kitr-for-animal-tests/>

Slika 5. Prikupljanje uzorka urina. Izvor:

<http://www.alamy.com/stock-photo/horse-doping.html>

Slika 6. Uzimanje krvi. Izvor:

<http://cloverleafsoa.org/the-new-out-of-competition-testing-rule-what-you-need-to-know/>

Slika 7. SPE aparat. Izvor:

[http://www.selectscience.net/solid-phase-extraction-\(spe\)-\(anti-doping-science\)/product-directory/spe-systems/?catID=2939](http://www.selectscience.net/solid-phase-extraction-(spe)-(anti-doping-science)/product-directory/spe-systems/?catID=2939)

Shema 1. 1.faza FEI postupka. Izvor:

<http://inside.fei.org/fei/cleansport/ad-h/how-testing-works>

Shema 2. 2.faza FEI postupka. Izvor:

<http://inside.fei.org/fei/cleansport/ad-h/how-testing-works>

Shema 3. 3.faza FEI postupka. Izvor:

<http://inside.fei.org/fei/cleansport/ad-h/how-testing-works>

SADRŽAJ

1. UVOD	1
2. PREGLED LITERATURE	2
2.1. Povijest dopinga	4
2.2. Postupak dopinške kontrole.....	8
2.3. Laboratorijske pretrage	15
2.3.1. Priprema uzoraka u doping kontroli konja.....	17
2.3.2. Screening testovi.....	19
2.3.3. Retrospektivno ispitivanje.....	20
2.3.4. Vrijeme detekcije i vrijeme prekida primjene tvari.....	21
2.3.5. FEI odobreni laboratoriji.....	22
2.4. Popis nedozvoljenih sredstava	23
3. ZAKLJUČCI... ..	24
4. POPIS LITERATURE	25
5. SAŽETAK	27
6. <i>SUMMARY</i>	28
7. ŽIVOTOPIS	29
8. PRILOZI.....	30

1. UVOD

Kada je riječ o životinjama i sportu, konji su najviše zastupljena vrsta sportskih životinja i natječu se u različitim disciplinama. Najčešća natjecanja danas su utrke konja, preponsko jahanje, dresura, daljinsko jahanje, vožnja zaprega, polo i konjički višeboj.

U svim sportovima sa životinjama postoje zahtjevi za velikom fizičkom snagom i pripremom. Ove osobine se stječu kroz trening i selektivnim uzgojem. Natjecateljski duh prisutan u sportu je u ovom slučaju više izražen kod ljudskog člana natjecateljskog para. Nažalost, pojedinci spomenute ciljeve pokušavaju postići primjenom određenih egzogenih sredstava, poput anaboličkih steroida, koji na umjetan način poboljšavaju izvedbu natjecatelja. Stoga se javljaju dva značajna problema vezana uz lijekove i životinje u sportu te je ponekad teško odrediti granicu između „dobrog“, odnosno liječenje u svrhu zdravlja i dobrobiti životinja, i „lošeg“, odnosno korištenje sredstava za poboljšanje atletskog učinka. Pojam "doping" rezerviran je za ovu posljednju nelegitimnu uporabu lijekova.

Kontrola uporabe sredstava kod konja u natjecanju osigurava pravednost, pružajući ravnopravne mogućnosti pobjede svim natjecateljima. Sportaši ljudi odlučuju samostalno da li žele ili ne uzeti doping, dok konj nisu u mogućnosti birati. Kao rezultat spomenutoga, postoji moralna i etička dimenzija prilikom liječenja životinja lijekovima koji mogu utjecati na izvedbu i postignuća u konjičkom natjecanju.

Cilj ovog preglednog diplomskog rada je pružiti uvid u dopinške kontrole te sažeti nedavni napredak u pogledu znanstvenih procjena i upravnih mogućnosti koje provodi Međunarodni konjički savez (*International Equestrian Federation-FEI*), kao krovna organizacija svjetskog konjičkog sporta.

2. PREGLED LITERATURE

FEI je svjetsko upravno tijelo konjičkog sporta koje okuplja olimpijske discipline konjičkog sporta (konjički višeboj, preponsko jahanje, dresurno jahanje) i neolimpijske discipline (zaprežni sport, daljinsko jahanje, reining, voltažiranje). Osim navedenog, parakonjaništvo je također disciplina pod ingerencijom FEI-a te je zastupljeno na paraolimpijskim igrama.

Glavna zadaća FEI-ja je unapređivanje konjičkog sporta širom svijeta kroz promicanje, reguliranje i upravljanje međunarodnim natjecanjima u tradicionalnim konjičkim disciplinama. FEI ima kodeks ponašanja formuliran s ciljem zaštite dobrobiti konja, a podrazumijeva i stroga pravila o antidopingu i kontrolama lijekova. Pravilnici jasno odjeljuju razliku između lijekova, tj. opravdanog veterinarskog liječenja s ciljem zaštite zdravlja i dobrobiti životinja, i dopinga, tj. svjesne namjere da se utječe na radne sposobnosti konja ili da se prikrije temeljni zdravstveni problem. Nažalost, manjina natjecatelja će odabrati izvanredne mjere kako bi zadržali konja u natjecanju kada je objektivno mišljenje kvalificiranog veterinaru da životinja bude povučena, liječena i odmorena. Javljaju se pritisci na najvišoj razini natjecanja (gdje FEI vrši nadležnost), sve veći broj događanja u kalendaru i rekordne razine nagradnog fonda, ali i vrijednosti natjecateljskih grla. Također, prisutan je manji broj popustljivih veterinaru koji mogu kliničke potrebe konja podrediti zahtjevima vlasnika. Slijedom toga, nesposobna i neobuzdana životinja može doći do natjecateljske arene, sudjelovati u natjecanju, pa čak i pobijediti, možda i na štetu njezinog zdravlja. Ispitivanje nedozvoljenih tvari je stoga važan dio FEI organizacija.

Prema Propisima o antidopingu konja i kontroliranih lijekova (*EADCM Regulations*), doping je kršenje jednog ili više antidopinških pravila definiranih odredbama 2.1 do 2.8. EAD Pravila (*Equine Anti-Doping Rules*) iz 2015. godine (FEI EADCM PROPISI, 2015.). Te odredbe su redom:

- 2.1. Prisutnost zabranjene tvari ili njezinih metabolita ili markera u uzorku konja;
- 2.2. Korištenje ili pokušaj korištenja zabranjene tvari ili zabranjene metode;
- 2.3. Izbjegavanje ili odbijanje davanja uzorka ili nepodvrgavanje prikupljanju uzorka;
- 2.4. Krivotvorenje ili pokušaj krivotvorenja bilo kojeg dijela dopinške kontrole;
- 2.5. Primjena ili pokušaj primjene zabranjene tvari;
- 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. Sudioništvo.

FEI je 2015. godine testirala 5096 konja na 712 događaja širom svijeta. Nakon što su uzorci prikupljeni i podijeljeni u grupe A i B, oni su provjereni u jednom od pet kvalitetnih, kontrolirajućih i akreditiranih specijalističkih konjičkih laboratorija te je 0,52% uzoraka bilo pozitivnih (IZVJEŠTAJ FEI EADCM PROGRAMA, 2015.). Gdje je to bilo moguće, urin i krv su uzeti od svih testiranih konja, iako, izvan pravila, mogu biti uzeti te analizirani i drugi uzorci, kao što su dlaka, brisevi nogu ili bandaža.

Postoji rigorozni lanac kontrole uzoraka i sigurnost je neprobojna. Postupak je najviše strukturiran u Europi gdje FEI upravlja Programom kontrole lijekova (MCP) zapošljavajući 33 veterinaru za testiranje, koji pažljivo prisustvuju na odabranim događanjima i uzorkuju oko 3600 konja svake godine. MCP je pokrenut 1990. godine po želji jahača, organizatora i veterinaru (ATOCK i WILLIAMS, 1994.).

Tijekom posljednjih Olimpijskih igara u Rio de Janeirou 2016. godine testirani su svi konji sa pojedinačnim medaljama te svi četvrtoplasirani konji. Osim toga, testiran je i barem jedan konj iz svake ekipe sa osvojenom medaljom te po jedan konj ekipa koje su zauzele četvrtu poziciju. Provedeno je i nasumično te ciljano testiranje. Ukupno je 60 konjskih uzoraka (30% od 200 natjecateljskih konja) testirano na više sredstava nego ikada prije. Uzorci su poslani u FEI Središnji laboratorij u Velikoj Britaniji. Svi uzorci uzeti od ljudi i konja bili su negativni.

2.1. Povijest dopinga

Postoji nekoliko zanimljivih teorija o podrijetlu riječi "doping". VERROKEN BAILLIERE'S (2000.) navodi da proizlazi iz riječi „dop“, alkoholnog pića koje se koristilo kao stimulan na svečanim plesovima u 18. stoljeću u Južnoj Africi. Nadalje, riječ doping možda ima korijene u nizozemskoj riječi "doop" (gust umak) koji je ušao u američki govor kako bi opisali kako pljačkaši onesvijeste žrtve miješanjem duhana s sjemenjem biljke *Datura stramonium* (CLARKE, 1962.), poznate kao kužnjak, koji sadrži niz tropanskih alkaloida, uzrokujući sedaciju, zbunjenost i halucinacije (RATSCH, 2005.). Dim koji uvodi u hipnozu koji su koristili proroci u Delphiu kako bi potaknuli svoje vizije je možda napravljen od tamjana u kombinaciji sa spomenutom biljkom. Godine 1900., doping je također definiran kao „kombinacija tvari osmišljenih da utječu na učinak trkaćih konja" (BARNHART, 2003.).

Do 800. godine prije Krista, stari Grci su uklopili sport u svoj stil života, prvobitno zbog pripreme vojnika za borbu, a do 400. godine prije Krista sport je postigao ogromnu važnost u Grčkoj na događanjima koje je pratilo mnoštvo gledatelja i pojavom klase junaka uspješnih sportaša. Platon (427.-347. prije Krista), olimpijski atletičar i dvostruki pobjednik u pankrationu, kritizirao je počasti, olakšice i nagrade dane profesionalnim sportašima, što je po njemu dovelo do korupcije i podmićivanja. Suvremena obuka koja se usredotočila na vježbanje i prehranu, tvrdi on, dovela je do opsesivne njege tijela gimnastičara, stvorio se nezdrav način života i sve je to dovelo do prepreka vrlinama (KYLE, 1993.). Unatoč Platonovim stavovima, olimpijski sport postaje sve profesionalnijim te treneri sve više preuzimaju kontrolu nad životnim stilom svojih sportaša i nerijetko posežu za primjenom "sredstava koja povećavaju učinak". Takvi treneri su bili mnogi i raznoliki. Liječnik i farmakolog Pedanius Dioscorides (oko 90.-40. prije Krista) preporučio je infuziju ružmarina prije vježbanja. Od ostalih tvari preporučivana je konzumacija psećih i ovčjih testisa, ginsenga, halucinogenih gljiva, konoplje, opioida, kave, sjemenka biljaka i suhe smokve.

Popularno je bilo gutanje kamena izvađenog iz želudca pijetla koji je pobijedio u borbi pijetlova (DIAMANDOPOULOS, 2005.), iako je jedenje samog pijetla s nadom da će se unijeti visoke razine testosterona bilo vjerojatno od veće pomoći. Ovaj također empirijski cilj može, barem djelomično, objasniti tadašnju sklonost nekih sportaša da piju urin prikupljen od „snažnih životinja“.

Rana povijest dopinga u konja je manje jasna. Malo je dokaza da su antički Grci dopingirali konje, iako je u grčkoj mitologiji, prema Euripidu (480.-406. prije Krista), kralj Diomedes iz Tracije hranio svoje konje ljudskim mesom kako bi bili nepobjedivi. Na ranim Olimpijskim igrama, utrke bojnim kolima i drugi konjički sportovi bili su vrlo važan natjecateljski element. Igarate je za pretpostaviti da su koristili različita sredstva s ciljem poboljšanja performansi. Drevni Rimljani su bili poznati po hranidbi mješavinom meda i vode (medovina) kako bi povećali izdržljivost svojih konja (MORGAN, 1957.), ali posebno su bili poznati po namještanjima utrka. Zanimljivo, manipulacija konjskim kolima prije natjecanja kažnjavana je raspećem (PROKOP, 1970.).



Slika 1. Utrke bojnim kolima. Izvor: <http://www.italymagazine.com/featured-story/romans-chariot-racing>

Malo je poznato o razvoju dopinga konja kroz sljedećih 1500 godina, premda je moguće da su srednjovjekovni vitezovi imali tajne lijekove za pripremu njihovih konja za viteške borbe i druga natjecanja. Od Kine do Anda ratni konji su bez sumnje hranjeni biljnim i životinjskim dodacima u nadi jačanja opreznosti, snage i izdržljivosti. Oko 1533. godine došlo je do izvješća da je mješavina sjemenki anisa, meda i sandaraka (vjerojatno crveni sulfid arsena) korištena u utrkama konja kao stimulans (MUNCH, 1934.), a pravila su uvedena 1666. godine zabranom uporabe „uzbudljivih tvari i metoda“ na utrkama konja u Worksopu u Engleskoj. Podaci iz 1800. godine govore o tome da su trkaći konji „zaustavljeni“, tj. spriječeni da se natječu. Koliko je bila razvijena svijest o štetnosti i nepravdi korištenja dopinga u konja govori činjenica da je

1812. godine konjušar Daniel Dawson obješen na Newmarket Heathu zbog trovanja konja arsenom.

Doping konja 1903. godine bio je zabranjen zakonom u Velikoj Britaniji. U to vrijeme, američki su treneri optuženi za uvođenje dopinga u Europu, iako bi se uspjeh njihovih konja mogao, barem djelomično, pripisati boljim metodama treninga i korištenju lakših trkaćih potkova. No, kako su se dopinški skandali povećali, kontrolna tijela su morala djelovati. Jedan ruski kemičar 1910. godine pokazao je kako otkriti prisutnost alkaloida u konjskoj slini i ovu metodu kasnije su razvili kemičari u Beču i Parizu (LANDER, 1930.). Iako su i znoj, izmet i urin bili razmatrani, smatra se da je slina najprikladniji medij za forenzično ispitivanje (MUNCH, 1934.) i učinkovita metoda prikupljanja uskoro se razvila u Francuskoj. Do 1912. godine testovi sline su bili uvedeni u svim glavnim trkaćim zemljama, uglavnom za otkrivanje alkaloida, poput teobromina, kofeina, kokaina, morfina i strihnina. Uz automatsku diskvalifikaciju pozitivnih konja, učestalost primjene dopinga nakratko je smanjena (HENNAU, 1946.). Kada je kladenje na utrkama trkaćih konja legalizirano u SAD-u 1933. godine, doping konja je buknuo. Poticajna sredstva su naširoko korištena i treneri, neki nevoljko, upali su u natjecateljski krug kako da se osmisle učinkovitije i moćnije spletke. Speedballs (mješavina kokaina i heroina) su bile u redovnoj uporabi i heroin se obično davao dvogodišnjacima. Procjenjuje se da je čak 50% američkih konja bilo podvrgnuto utjecaju poticajnih sredstava ili lokalnim anestheticima. Nedozvoljena sredstva su se aplicirala prije utrke s posljedicom mnogo veće učestalosti ozljeda tijekom utrka uzrokovanih neosjetljivošću na bol i nedostatkom odgovarajuće uigranosti mišićnih kretnji zbog visokih doza kokaina, heroina, strihnina i kofeina (ADISS-SMITH, 1961.). Uzgajivači engleskog punokrvnjaka žalili su se na impotenciju, sterilnost i slabu ždrebad, a postojao je strah da je kvaliteta američkog punokrvnjaka u ozbiljnom padu. Konačno, federalne vlasti krenule su u akciju i teretile trenere prema propisima o narkoticima. Postupno su uvedeni rutinska kontrola sline te kasnije testiranje urina i tijekom sljedećih desetljeća Klubovi konjičkih utrka svih najvećih trkaćih zemalja izmijenili su svoja pravila i nametnuli stroga pravila provjere i kontrole, kao i rutinsko i obvezno dopinško testiranje.

Zbog velikog broja slučajeva dopinga na Olimpijskim igrama u Pekingu 2008. godine i na inicijativu brojnih jahača u studenome iste godine osnovano je Povjerenstvo za antidoping i lijekove. Povjerenstvo je, uz predstavnike svih područja veterinarske medicine, okupilo i predstavnike svih zainteresiranih sektora konjičkog sporta i njezinih upravnih tijela. Cilj je bio uspostaviti najbolji mogući sustav za sprečavanje uporabe metoda ili tvari koje utječu na

performanse natjecateljskih konja, istodobno osiguravajući dobrobit konja u svakom trenutku. U svibnju 2009. FEI je osnovala Etički odbor koji je kasnije preimenovan u Stevensovu komisiju. Ona je naknadno proširena kako bi obuhvatila širi pregled konjičkog sporta te omogućila FEI-ju potpuni spektar promjena i omogućavanje provedbe borbe protiv dopinga. U suradnji sa Ljungqvistovom komisijom, koja je dobila veliku potporu na glavnoj skupštini održanoj u Kopenhagenu 19. studenog 2009. godine, postavljaju se revolucionarne promjene u svrhu preobrazbe „lica“ konjičkog sporta. Nedugo nakon toga, FEI donosi Propise antidopinga konja i kontroliranih lijekova, Popis nedozvoljenih sredstava te nove veterinarske propise koji su usvojeni 5. travnja 2010. godine. Razdoblje prije održavanja glavne skupštine 2010. godine zapamćeno je kao uspješno donošenjem svih mjera koje zahtijeva kampanja „čist sport“ (*Clean Sport*).

2.2. Postupak dopinške kontrole

Antidopinško testiranje konja i kontroliranih lijekova (EADCM) može se provesti na bilo kojem događanju, u bilo kojoj disciplini, u bilo kojem trenutku. Konji za testiranje se mogu odabrati na različite načine, ali testiranje se uvijek provodi na isti način na svakom FEI događanju, a uzetim uzorcima se rukuje i obrađeni su na isti način.

FEI provodi globalni antidoping u konja i program kontrole lijekova na svojim događanjima. Ako je konj odabran za testiranje, uzorci urina i krvi šalju se u jedan od pet laboratorija odobrenih od FEI-a. Screening granice za sredstva postavljene su na poštene i usklađene razine, što znači da su uzorci analizirani na isti način u tim laboratorijima. Kontrola se provodi kroz 6 koraka.

1. korak: Odabir konja

Postoje tri moguće metode odabira konja za antidopinšku kontrolu:

- dobitnici medalja - tj. pobjednici na glavnim natjecanjima i barem jedan konj iz svake ekipe sa osvojenom medaljom
- nasumično testiranje - tj. korištenjem metode nasumične selekcije koju su dogovorili službenici na događanju
- ciljano testiranje – ciljano odabiranje konja za testiranje

Konji mogu biti testirani nekoliko puta tijekom jednog događanja. Čim je to moguće nakon što je konj odabran za testiranje, dodjeljuje mu se kutija za uzorkovanje. Uzorci urina i krvi se skupljaju od svakog konja pod nadzorom službenika za testiranje.

Uloga jahača:

Jahači će biti obaviješteni ukoliko su njihovi konji odabrani za testiranje. Moraju ostati uz konja ili osigurati timaritelja ili drugog odgovarajućeg predstavnika tijekom postupka testiranja. Maloljetnici moraju biti popraćeni predstavnikom koji mora biti stariji od 18 godina. Potiče se da jahači budu prisutni testiranju jer samo osoba koja prisustvuje testiranju može svjedočiti o postupcima i da li se navedeni provode prema pravilima. Bez obzira na to tko prati konja za vrijeme testiranja, jahač ostaje odgovorna osoba. Čak i ako jahač povjeri prisutnost za vrijeme testiranja članu svog osoblja, on ili ona će ostati odgovorni.

Uloga FEI službene osobe:

Službeni stjuard natjecanja ili tehničar za testiranje prati konja do stanice za doping kontrolu i ostaje uz njega dok se ne prikupi uzorak.

2. korak: Komplet za uzorkovanje

Prikupljanje uzoraka slijedi strogi postupak. Provodi se od strane FEI veterinara za testiranje kojemu može pomoći FEI tehničar za testiranje. Glavni alat je komplet za uzorkovanje koji se pakira u jedinstveno numerirane kutije i sadrži, između ostalog, rukavice, boce za urin sa sigurnosnim poklopcima, epruvete i iglu za uzorkovanje krvi, sigurnosnu vrećicu i naljepnice s bar kodom istim kao jedinstveni broj.

Najveća pažnja pridaje se uzorcima tijekom i poslije uzorkovanja. Veterinari za testiranje nose jednokratne rukavice i uklone ih kada su uzorci zapečaćeni u sigurnosnim torbama.

Uloga jahača:

Jahači ili njihovi predstavnici mogu zatražiti da se materijal za ispitivanje zamijeni ako sumnjaju u njega.

Uloga veterinara:

Veterinari uvijek trebaju imati više od jednog kompleta za uzorkovanje u slučaju da jahač ili njegov predstavnik traži zamjenu kompleta za uzorkovanje.



Slika 2. Materijal za uzorkovanje. Izvor: <http://hintekindia.com/berlinger-special-ag.html>



Slika 3. Materijal za uzorkovanje urina. Izvor: <http://www.berlinger.com/drug-and-doping-control/products/bereg-kitr-for-animal-tests/>



Slika 4. Materijal za uzorkovanje krvi. Izvor: <http://www.berlinger.com/drug-and-doping-control/products/bereg-kitr-for-animal-tests/>

3. korak: Uzimanje uzoraka

Uzorci krvi i urina prikupljaju se od svakog konja pod nadzorom FEI veterinara za testiranje. Svaki pokušaj FEI veterinar treba usmjeriti na prikupljanje prvo urina, a zatim krvi. Međutim, ponekad tek mali volumen urina može biti prikupljen i, ponekad, čak i nakon 60 minuta, konj ne može proizvesti nikakav urin. U takvom slučaju uzorak krvi može biti i jedini uzorak. Kada urin nije dostupan, analizirat će se samo krv. Oba prikupljena uzorka, krv i urin, podijeljeni su na uzorak A i uzorak B.

Uloga jahača:

Dva uzorka (A i B) šalju se u isti laboratorij. Ako testovi uzorka A budu pozitivni, jahač može zatražiti analizu B uzorka u drugom laboratoriju odobrenom od strane FEI-a. U ovom slučaju, FEI odabire drugi laboratorij između laboratorija odobrenih od FEI-a. Izbor će se temeljiti na zemljopisnoj blizini, vremenu kada se drugi laboratorij može posvetiti uzorku i na bilo kojim drugim čimbenicima koji bi mogli povećati poštenu i brzu procjenu uzorka B. Uzorak B dokazuje da je nedozvoljena tvar otkrivena u uzorku A nedvojbeno prisutna. Ako je uzorak B negativan, slučaj će biti odbačen i neće se poduzeti daljnje radnje.



Slika 5. Skupljanje uzorka urina. Izvor: <http://www.alamy.com/stock-photo/horse-doping.html>



Slika 6. Uzimanje krvi. Izvor: <http://cloverleafsoa.org/the-new-out-of-competition-testing-rule-what-you-need-to-know/>

4.korak: Dokumentacija

FEI veterinar dovršava FEI EADCMP obrazac uzorkovanja i upisuje potrebne oznake koje identificiraju uzorak. Odgovorne osobe (PR) ili njihov imenovani predstavnik potpisuju obrazac koji potvrđuje da su bili prisutni tijekom cijele procedure i nemaju prigovor na cijeli postupak. Ako postoje bilo kakve zabrinutosti ili pritužbe, PR će imati priliku napisati ih na obrascu. Obrazac se sastoji od tri dijela. Veterinar koji uzima uzorke mora zadržati jedan dio, osoba odgovorna za konja dobiva drugi dio, a treći dio (koji ne sadrži podatke o konju, odnosno koji je potpuno anonim) se smješta u malu plastičnu vrećicu i šalje se zajedno s uzorcima u laboratorij odobren od FEI-a. Uzorci su identificirani jedinstvenim brojem, ali ne i imenom odgovorne osobe ili imenom konja. Kopiju obrasca za uzorkovanje EADCMP šalje FEI-u.

Uloga sportaša:

Tijekom testiranja, sportaši mogu podnijeti bilo kakvu pritužbu ili prijedlog na FEI EADCMP obrazac uzorkovanja koji im je veterinar dao na potpis. Ako je konj pozitivan na zabranjene supstance, ove informacije mogu postati važan dio pravnog slučaja.

Uloga veterinara koji provodi uzorkovanje:

Veterinar treba objasniti što predstavlja svaki dio obrasca i treba se pobrinuti da je sve napisano čitljivo te da sportaš ili njegov/njezin predstavnik potpiše obrazac u relevantnom vremenu.

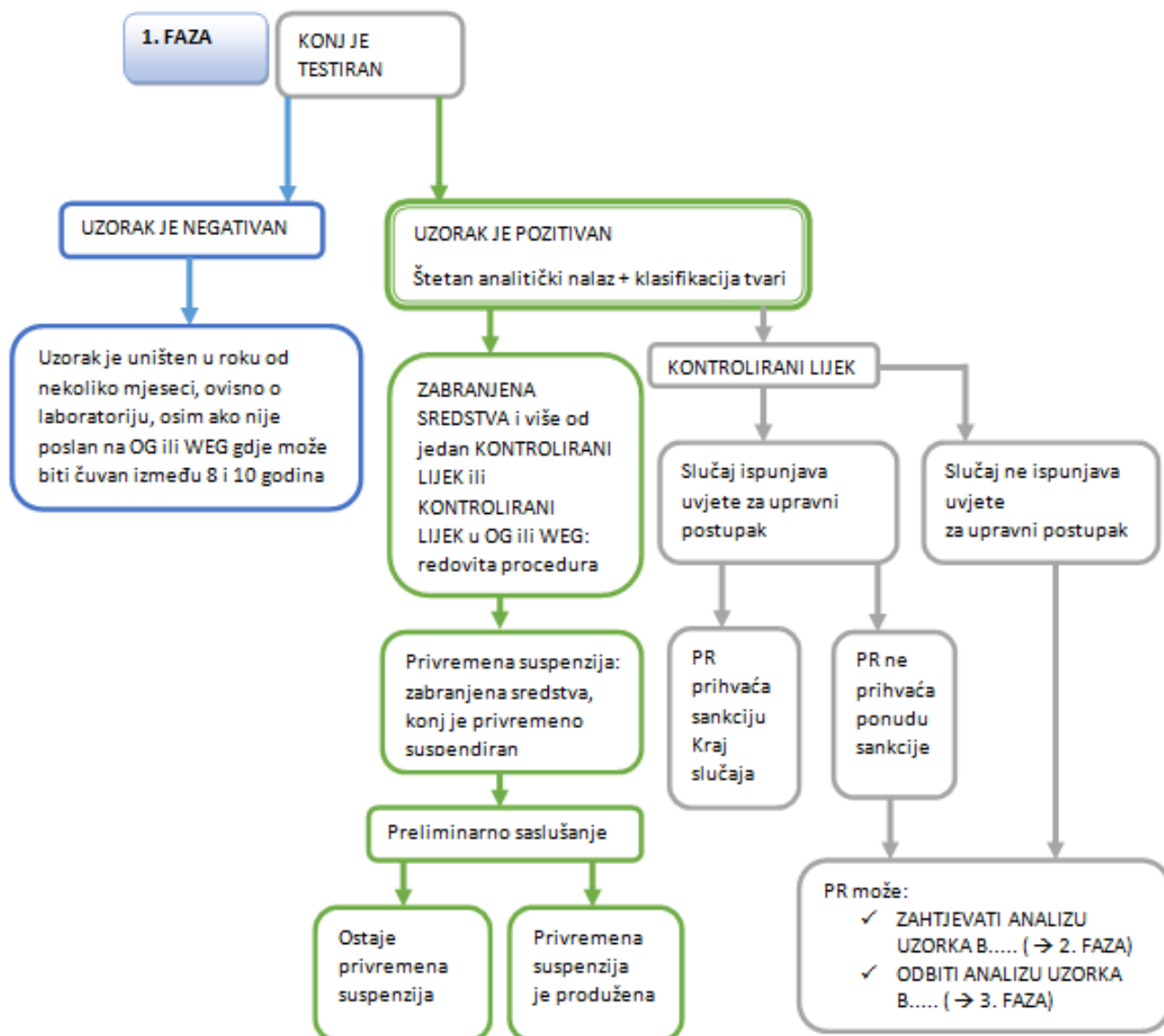
5.korak: Prijevoz uzoraka

Uzorci su pažljivo upakirani i stavljeni natrag u originalnu kutiju kompleta za uzorkovanje koja je zatvorena trakom. Kutije kompleta smještene su u izotermnoj vrećici s ledenim uloškom; izotermna vreća se stavlja u posebnu plavu vreću za nošenje zatvorenu sigurnosnom kopčom. Torba se dostavlja putem kurira u laboratorij.

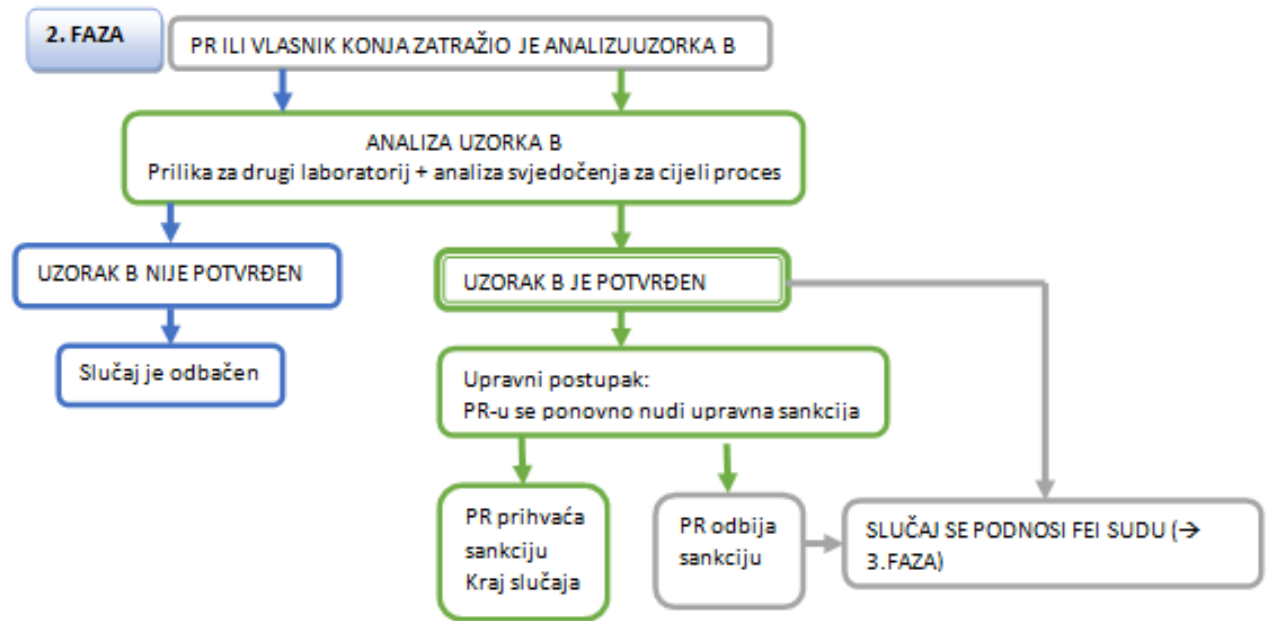
6.korak: Testiranje u laboratoriju

Nakon što uzorci dođu do odobrenog FEI laboratorija, uzorci B pohranjuju se na sigurno i čekaju na bilo koji test kasnije. Koriste se uzorci A (urin i/ili krv) za početnu analizu. Ukupan proces može trajati od dva do tri tjedna. Ako je otkrivena nedozvoljena tvar, rezultati se odmah prijavljuju FEI-u. FEI Odjel za veterinarstvo, u suradnji s Pravnim odjelom FEI-a, zatim će ispitati specifičnosti slučaja i odlučiti o potrebi za daljnjim djelovanjem. Treba imati na umu da se uzorak B može potvrditi putem drugačije tjelesne tekućine od uzorka A (uzorak A je urin, uzorak B krv).

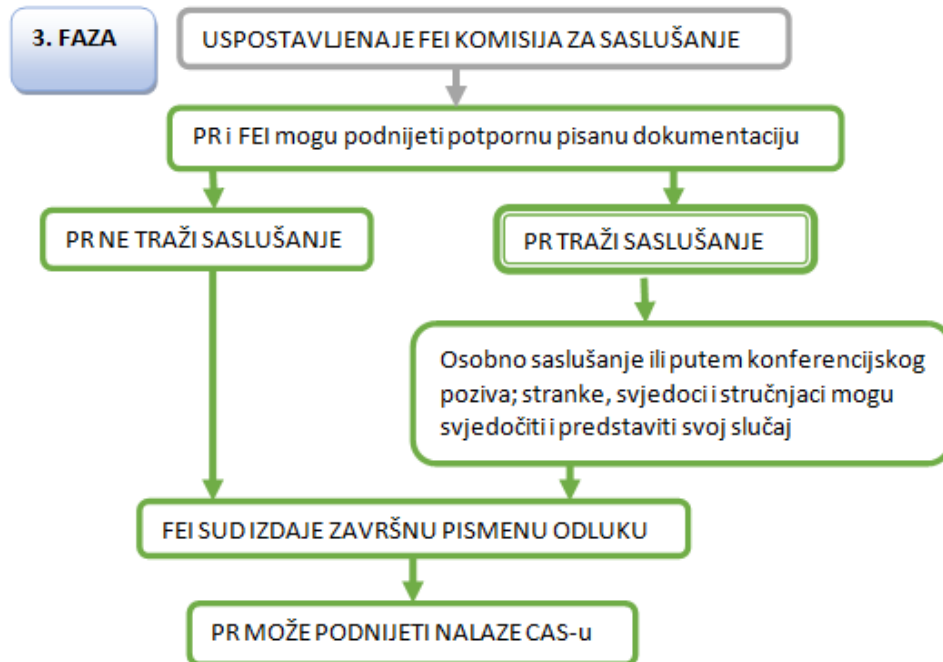
Što sljedeće?



Shema 1. 1.faza FEI postupka. Izvor: <http://inside.fei.org/fei/cleansport/ad-h/how-testing-works>



Shema 2. 2.faza FEI postupka. Izvor: <http://inside.fei.org/fei/cleansport/ad-h/how-testing-works>



Shema 3. 3.faza FEI postupka. Izvor: <http://inside.fei.org/fei/cleansport/ad-h/how-testing-works>

2.3. Laboratorijske pretrage

Uzorak (plazma, urin ili bilo koji drugi materijal) koji je prikupljen pod sigurnosnim uvjetima (DUNNETT, 1994.) mora se ispitati pomoću validiranih, najnovijih testova. Zbog zakonske regulative, svi aspekti postupka ispitivanja trebali bi se pratiti i svi dokumenti bi trebali biti dostupni za moguće sudsko svjedočenje. Laboratoriji uključeni u programe kontrole dopinga trebali bi se pridržavati minimalnih standarda opisanih u AORC Smjernicama za minimalni kriterij za identifikaciju kromatografijom i masenom spektrometrijom kako bi se osiguralo da su kvaliteta i integritet podataka opravdani i prikladne svrhe. Zatim, treba provesti referentnu analizu, tj. izvršiti potvrdu analiza na podjeli (ili tzv. B) uzorka, referentni laboratoriji bi trebali biti akreditirani prema ISO/IEC 17025 (HALL, 2004.), i moraju biti članovi laboratorija ili Udruge laboranata na službenim utrkama (AORC) ili Svjetske antidopinške agencije (WADA).

Tvari se obično analiziraju i identificiraju upotrebom kromatografskih/masenih spektrometrijskih tehnika koje omogućuju određivanje približno 95% svih ciljanih tvari (THEVIS i sur., 2008.). Plinska kromatografija-masena spektrometrija (GC-MS) i tekućinska kromatografija-masena spektrometrija (LC-MS) su tehnike koje mogu pružiti nedvosmislen dokaz prisutnosti nedozvoljenih sredstava (THEVIS i SCHANZER, 2007.; VAN EENO i DELBEKE, 2003.). One se smatraju jednim tehnikama koje su prikladne za potvrđivanje. Maseni spektralni rezultati dobiveni pomoću GC/MS i LC/MS metode su visoko specifični, pružajući jedinstveni "otisak prsta" sredstva koji je uvjerljiv dokaz za prisutnost tvari u uzorku.

Jedan od analitičkih izazova za kontrolu dopinga konja jest razlikovanje hormona endogenog i egzogenog porijekla (npr. kortizol, testosteron). Plinska kromatografija /izgaranje/ masena spektrometrija omjera izotopa (GC/C/IRMS) je izotopna metoda koja može precizno mjeriti male razlike u omjeru endogenih $^{13}\text{C}/^{12}\text{C}$ nasuprot sintetičkih steroida. U konja je ova tehnika istražena za kortizol (AGUILERA i sur., 1997.) i nandrolon (YAMADA i sur., 2007.). Međutim, ovaj pristup ima nisku osjetljivost i zahtijeva koncentracije od oko 10-20 ng/ml kako bi mogli pouzdano izmjeriti odnos $^{13}\text{C}/^{12}\text{C}$ molekula. Osim toga, to je teška i skupa metoda za izvođenje i koristi se samo za omogućavanje potpornih dokaza o egzogenoj primjeni hormona.

Glavni znanstveni izazov s kojim se danas susreće kontrola dopinga konja jest slučaj rekombinantne biološke tvari (EPO, GH, čimbenici rasta) koje imaju dugodjelujući učinak dok ih je teško ili nemoguće otkriti nakon nekoliko dana. Inovativni bioanalitički pristupi sada napreduju kako bi riješili te važne probleme u antidopinškoj kontroli konja. Obećavajući pristup temelji se na analizi ekspresije gena u perifernim krvnim stanicama (leukociti). Postoje dokazi da bijele krvne stanice reagiraju na mnoge od ovih anaboličkih čimbenika i to je vidljivo dugo nakon nestanka same tvari. Koristeći molekularne alate, očekuje se u bliskoj budućnosti da bi analiza transkripcijskog profila mogla identificirati neke molekularne "potpise" izlaganja ovim doping tvarima. Proteomski (tj. mjerenje biomarkera proteina) i metabolonski (tj. proučavanje metaboličkog profila u biološkim uzorcima) izvori također zaslužuju pozornost na uspostavljanju moguće jedinstvene metode zlouporabe sredstava.

U Sjedinjenim Američkim Državama, dvije glavne screening metode koje se najčešće koriste za otkrivanje prisutnosti sredstava u uzorcima urina su tankoslojna kromatografija (TLC) i enzimski imunotest (ELISA). Tijekom TLC analize primjerci uzorka podvrgavaju se nizu ekstrakcija, nakon čega slijedi primjena produkata ekstrakcije na apsorptivne ploče. Ploče se stavljaju u spremnik s malim volumenom otapala. Sredstva i drugi spojevi prenose se na ploču s otapalom po brzini i udaljenosti ovisno o njihovim fiziokemijskim svojstvima. TLC analiza, međutim, daje samo privremenu identifikaciju sredstava i bitno je da se potvrdni test koji uključuje identificiranje masenog spektra provede na uzorku. TLC nije kvantitativna metoda te se samo grube procjene količine tvari mogu odrediti kao prisutne u izvornom uzorku.

ELISA koja se koristi u laboratorijima za testiranje sredstava je komercijalno dostupan kit napravljen s protutijelima usmjerenim prema određenim sredstvima ili skupinama sredstava. Iako su ELISA testovi osjetljivi, svaka analiza može otkriti samo jedno sredstvo ili skupinu sredstava. Poput TLC-a, rezultati ELISA-e predstavljaju privremenu identifikaciju sredstava ili skupina sredstava i moraju biti potvrđeni konačnim testovima. Također, slično TLC-u, ELISA nije kvantitativni test, iako se s odgovarajućim kalibrirajućim standardima mogu napraviti relativno točne procjene količine tvari.

Iako su TLC i ELISA trenutno najčešće screening metode koje se koriste u testiranju sredstava u konja u SAD-u, instrumentalne screening metode (tj. GC/MS i LC/MS) mogu ih uskoro zamijeniti iz više razloga. Prvo, instrumentalna analiza je osjetljivija od TLC-a i ELISA-e za mnoge tvari. Zatim, odluka o pragu koncentracije za ostatke terapijskih lijekova i zagađivača okoliša zahtijeva razvoj kvantitativnih metoda i kao posljednje, mogu se razviti

instrumentalne metode za nova sredstva brže od ELISA i TLC metoda. Konačno, tehnološki napredak napravio je ove instrumente razumno pristupačnima.

2.3.1. Priprema uzoraka u doping kontroli konja

Uzorci urina

Najnoviji napredak u analitičkim instrumentima omogućuje izravno ubrizgavanje uzoraka urina u LC/MS sustave (razrijediti-i-ubrizgati metoda) izbjegavajući dugotrajne predobrade uzoraka. Međutim, nekoliko metoda razrjeđivanja i ubrizgavanja utvrđeno je za početne screening testove urina konja (KWOK i sur., 2016.; STANLEY i sur., 2007.). Metode razrjeđivanja i ubrizgavanja prikladne su za otkrivanje polarnih spojeva koji su slabo ekstrahirani konvencionalnim tekućina - tekućina ekstrakcijama (LLE) i SPE protokolima (KWOK i sur., 2016.).

S druge strane, velika većina prijavljenih screening metodologija u kontroli dopinga konja obuhvaća pripremu uzoraka urina. Zajednički postupak pripreme uzoraka sastoji se od: dekonjugirane faze II metabolita (konjugacija glukuronida i sulfata) enzimom ili kemijskom hidrolizom (metanoliza ili solvoliza); ekstrakcije ciljnih tvari putem LLE ili SPE protokola; derivatizacije, uglavnom u slučaju GC/MS analiza.

Opća, jednostavna i djelotvorna shema pripreme uzorka uključuje hidrolizu enzima s β -glukuronidazom i korištenje SPE tuba primjenjujući diklormetan/etanol za eluiranje ispitivanih spojeva (MOULARD i sur., 2011.). Osim toga, primijenjena screening metodologija na rutinskoj osnovi, obuhvaća hidrolizu enzima i SPE (ROSEMANN i sur., 2012.). Druga strategija koristi dva dijela uzorka urina. Prvi se tretira β -glukuronidazom i proteazom prije podvrgavanja SPE-u, dok se drugi dio pohranjuje izravno na drugu tubu na bazi polimera, i na kraju se sve kombinira zajedno s kloroformom. Nadalje, uspostavljen je postupak pripreme jedinstvenog uzorka koji kombinira različite dekonjugacije, ekstrakcije i derivatizacijske postupke (KIOUSSI i sur., 2013.). Počinje s dvije paralelne procedure koje uključuju: (1) enzimatsku hidrolizu sulfata i glukuronidnih konjugata (β -glukuronidaza i arilsulfataza) i (2) metanolizu 17β -sulfat steroidnih konjugata. Ekstrakti su odijeljeni, a zatim kombinirani i tretirani na odgovarajući način. Konačno, ZAHRA i SIMPSON (2014.) razvili su tehniku za tretiranje uzoraka urina pomoću ekstrakcijske ploče s 96 jažica koja se također može koristiti za tretiranje uzoraka plazme.

Uzorci plazme

Proteinsko taloženje (PP) u uzorcima plazme čest je korak tijekom početnog tretmana uzoraka u kontroli dopinga konja i analogno je metodi razrjeđivanja i ubrizgavanja urina. Ovisno o selektivnosti i potrebnoj osjetljivosti, mogu se primijeniti postupci LLE i SPE na serumu, plazmi i punoj krvi prije GC/MS i LC/MS analiza. Najčešće korištena otapala za taloženje su acetonitril (STANLEY, 2007.), smjesa acetonitrila i octene kiseline (KWOK i sur., 2010.) i trikloroetna kiselina (KWOK i sur., 2016.; YU i sur., 2010.). Istaloženi proteini se uklanjaju centrifugiranjem i supernatant se izravno podvrgava LC/MS sustavu metodom "direktne injekcije" (STANLEY i sur., 2007.; KWOK i sur., 2010.).

Prema drugom pristupu (YU i sur., 2008.), supernatant od deproteinizirane plazme podvrgava se SPE tubi u kojoj se dalje ispiru fosfatnim puferom i octenom kiselinom. Kisele i neutralne tvari se eluiraju diklormetan/etilacetatom, dok se zadržane osnovne tvari eluiraju s 2% amonijakom u etil-acetat/diklormetan /izopropanolu. Osim toga, razvijena je paralelna tehnika obrade koja može imati ogroman potencijal za laboratorije zato što ova metoda koristi ekstrakcijske ploče s 96 jažica koje omogućuju obradu 80-90 uzoraka istovremeno, čime se drastično smanjuje vrijeme pripreme uzoraka (ZAHRA i sur., 2014.). Slijedom navedenoga, razvijeni su postupci pripreme uzoraka plazme koji su brzi i jeftini.



Slika 7. SPE aparat. Izvor: [http://www.selectscience.net/solid-phase-extraction-\(spe\)-\(anti-doping-science\)/product-directory/spe-systems/?catID=2939](http://www.selectscience.net/solid-phase-extraction-(spe)-(anti-doping-science)/product-directory/spe-systems/?catID=2939)

2.3.2. Screening testovi

Po primitku uzoraka od strane laboratorija, uzorci A testirani su pomoću različitih screening metoda. Nema standardne metode analize uzoraka za doping kontrolu konja, stoga, raspon testova i nedozvoljenih tvari varira od laboratorija do laboratorija. Sposobnost testiranja, koja obuhvaća pokrivenost tvari i osjetljivost detekcije, u laboratoriju se određuje metodama koje se koriste pri pripremanju uzoraka (često uključuju neki oblik ekstrakcije ili obogaćivanja), kao i tehnike korištene za analizu pripremljenog uzorka.

Uglavnom su primijenjeni postupci pripreme uzoraka ovisni o prirodi ciljnih tvari (ili analita). Tako se općenito koriste različiti postupci pripreme uzoraka za različite klase analita. Što se tiče upotrebljenih analitičkih tehnika, laboratoriji često koriste jednu ili više različitih screening tehnika, koje mogu uključivati tankoslojnu kromatografiju (TLC), imunoanalize, kolorimetriju, kapilarnu elektroforezu, plinsku kromatografiju (GC), tekućinsku kromatografiju (LC) i masenu spektrometriju (MS). Spomenute screening tehnike mogu se široko podijeliti u one koje nisu konačne, tj. TLC, imunoanaliza, kolorimetrija, kapilarna elektroforeza, GC i LC, i one koje su konačne, tj. one koje uključuju upotrebu masene spektrometrije, na primjer, GC/MS ili LC/MS. Screening rezultati obično nisu konačni kada ne mogu utvrditi prisutnost ili identitet tvari otkrivene u specifičnom uzorku. U tim slučajevima, svježi dio uzorka potrebno je pripremiti i ponovno analizirati pomoću konačne tehnike kako bi se potvrdilo je li određena nedozvoljena tvar stvarno prisutna u uzorku. Screening metode koje nisu konačne, kao što su imunoanaliza (čiji je zajednički oblik ELISA ili enzimski vezani imunosorbentni test), često uključuju kraću pripremu uzoraka i brže vrijeme analize od konačne metode. Iz navedenih razloga, navedeni screening testovi su opsežno upotrebljeni radi uklanjanja većine uzoraka, ostavljajući samo nekoliko sumnjivih da ih se ponovno analizira konačnim potvrdama analize. Od konačnih tehnika, GC/MS i LC/MS su dvije najčešće korištene.

Koliko dugo nakon primjene na konju se može otkriti tvar (vrijeme detekcije) u prikupljenim uzorcima ovisi o mnogim čimbenicima. Međutim, osjetljivost screening metode je važan faktor, što je osjetljivija screening metoda, to je duže vrijeme detekcije. Stavljanjem osjetljivosti analitičkih tehnika u kontekst, TLC bi općenito omogućio otkrivanje od mikrograma do nanograma po mililitru, GC/MS će općenito omogućiti detekciju nanograma po mililitru dok LC/MS, s druge strane, može pružiti detekciju od nanograma do pikograma po mililitru. Ako se uzme u obzir samo osjetljivost, čini se razumnim da bi laboratorij trebao

biti opremljen samo LC/MS instrumentima. Međutim, postoje tvari koje se ne mogu otkriti pomoću LC/MS, i za njih se moraju koristiti GC/MS ili neke druge screening metode.

Pažljivo se provodi niz screening testova koje laboratorij odabire nakon razmatranja matriksa koja se analizira (na primjer, jednostavnost s kojom se analiti mogu izolirati iz urina i krvi može biti vrlo različita), nedozvoljenih tvari od strane agencija za utrku (uporaba određenih tvari može biti dopuštena u jednoj organizaciji, a u drugoj ne), vremena potrebnog za dovršetak pripreme uzoraka i analizu, radne snage (neki testovi su više radno intenzivniji od drugih), dostupne opreme u laboratoriju i osjetljivosti screening metode potrebne za otkrivanje nedozvoljenih tvari s razumnim vremenom detekcije. Ostala važna razmatranja za screening metode uključuju lažno pozitivne i lažno negativne rezultate. Učinkovite screening metode mogu tolerirati razumnu stopu lažno pozitivnih rezultata, koji se mogu odbaciti nakon provođenja konačne analize, a u idealnim slučajevima ne smiju davati nikakve lažno negativne rezultate.

2.3.3. Retrospektivno ispitivanje

Iako napredak tehnologije dovodi do značajnog povećanja osjetljivosti detekcije, produljenje vremena detekcije i otkrivanje onog što je nekad bilo neotkriveno te brzi razvoj bioloških i medicinskih znanosti doveo je do dostupnosti sve većeg broja zabranjenih tvari. Brzina kojom laboranti za utrke mogu razviti nove metode za otkrivanje novonastale zabranjene tvari uvijek će neizbježno kasniti za pojavom novih tvari.

Međutim, ovo kašnjenje može se umanjiti dugoročnom pohranom i retrospektivnim ispitivanjem službenih uzoraka korištenjem budućih tehnologija. Bez retrospektivnog testiranja, taj bi se razmak vjerojatno povećao. Retrospektivno testiranje već je provedeno u humanim sportovima, prema pravilima koje WADA postavlja i prema kojima se uzorci pohranjuju na vremensko razdoblje do 10 godina. Mnogi sportaši već su bili sankcionirani godinama nakon njihovih natjecanja na temelju rezultata ponovne analize pohranjenih uzoraka s novim tehnologijama ili metodama koje nisu bile dostupne kada su uzorci prvi puta bili pregledani. Pravila retrospektivnog testiranja i sankcioniranja mogu poslužiti kao važno sredstvo odvratanja od dopinga.

Kod konjičkih utrka već postoji nekoliko ovlasti sa spomenutim pravilima, omogućujući skladištenje uzoraka 5 ili više godina. Upotrebom novih tehnologija moguće je ponovno procijeniti prethodno stečene podatke i retrospektivno tražiti tvari koje nisu bile ciljane u to vrijeme. Kako bi retrospektivno testiranje bilo učinkovito, možda će biti potrebno:(1)

postavljanje snažnog sustava dugoročnog pohranjivanja i preuzimanja uzoraka tako da pohranjeni službeni uzorci budu dobro očuvani i da njihov lanac nadzora može izdržati bilo kakve pravne izazove; (2) zadržati preostale dijelove „A“ uzoraka za istraživanje, uz zapečaćene uzorke „B“ pohranjene ispravno i (3) imati odgovarajuća pravila koja omogućuju retrospektivno testiranje i sankcioniranje. Postoji već nekoliko slučajeva retrospektivnih sankcija zasnovanih na ispitivanju pohranjenih uzoraka konja u Australiji i Novom Zelandu.

2.3.4. Vrijeme detekcije i vrijeme prekida primjene tvari

Vrijeme detekcije tvari, tj. razdoblje u kojem tvari mogu biti otkrivene u sakupljenom biološkom uzorku nakon primjene, pod utjecajem je mnogih čimbenika, od liječenja (uključujući formulaciju, put, dozu i učestalost primjene), analiziranog matriksa (npr. urin, krv ili dlaka), osjetljivosti primijenjene metode pa sve do individualne varijabilnosti u farmakokinetici.

Što se tiče različitih bioloških uzoraka, dlaka općenito daje najduže vrijeme detekcije (od nekoliko tjedana do mjeseci ovisno o duljini uzorkovane dlake); u urinu to često budu dani ili tjedni, dok je u krvi vrijeme detekcije uglavnom od nekoliko sati do nekoliko dana. Razlika u vremenu detekcije između urina i krvi može biti vrlo značajna. Maksimalna koncentracija tvari u krvi obično je znatno niža nego u urinu te brzo pada ispod granice detekcije. Maksimalna koncentracija u urinu je općenito veća i izlučivanje tvari može dovesti do duljeg vremena detekcije. Stoga se čini poželjnim prikupljanje uzoraka urina za analizu.

Međutim, mnoge tvari mogu se izlučivati samo u urinu kao metaboliti. Kada se metaboliti koriste za detekciju, treba razmotriti to da: (1) identitet metabolita može biti nepoznat i može se razjasniti samo uz primjenu istraživanja; (2) može se proizvesti više metabolita, a bilo bi poželjno odrediti i pratiti metabolit sa najdužim vremenom detekcije, i (3) referentni materijali metabolita možda neće biti dostupni za pomoć pri njihovom otkrivanju u službenim uzorcima. Dakle, otkrivanje metabolita u mokraći nije jednostavno.

S druge strane, ako su sakupljeni samo uzorci krvi, gdje sama tvar, umjesto bilo kojeg metabolita, može općenito biti otkrivena, potrebni su vrlo osjetljivi aparati i metode kako bi se omogućilo otkrivanje u razumno vrijeme detekcije. Neke nedozvoljene tvari se ne mogu detektirati u urinu, dok druge ne mogu u krvi. Kao takvi, urin i krv omogućuju različitu pokrivenost i međusobno su komplementarni te stoga, ako je moguće, i urin i krv treba prikupiti za doping kontrolu. Također, dobro je utvrđena činjenica da može postojati razlika u

vremenu detekcije ovisno o putu primjene tvari, tj. intraartikularno (i.a.), intravenski (i.v.), intramuskularno (i.m.) ili potkožno (s.c.).

Vrijeme detekcije određeno je eksperimentalno na ograničenom broju konja pomoću standardnog režima liječenja. Kao primjer, Ketoprofen (NSAID) je primjenjen u 6 konja i.v. u dozi 2,2 mg/kg/1x dnevno kroz 5 dana i utvrđeno je da je vrijeme detekcije 96 sati, odnosno 4 dana. Eksperimentalno prosuđeno vrijeme detekcije mora se pažljivo procijeniti i usporediti s ukupnom kliničkom situacijom konja kako bi se došlo do valjanog vremena "odmora", odnosno prestanka primjene lijekova te FEI ne pruža jamstvo o točnosti utvrđenog vremena detekcije koje je objavljeno za nekolicinu ispitivanih lijekova.

Vrijeme prekida primjene tvari, s druge strane, je preporučeno vrijeme prije utrke gdje se prekida određeni tretman sportskog konja sa kontroliranom tvari kako bi se s određenom razinom pouzdanosti izbjeglo pozitivno otkrivanje u uzorku na dan utrke. Odluka ovisi o veterinaru koji liječi konja i vjerojatno će se temeljiti na vremenu detekcije i dodatnoj granici sigurnosti. Granica se određuje pomoću profesionalne prosudbe i diskrecije kako bi se uzele u obzir pojedinačne razlike između konja (dob, spol, pasmina, utreniranost i zdravstveno stanje) i samo liječenje (formulacija, način, doze i frekvencija liječenja). Neophodna je i savjesna klinička prosudba kako bi se osiguralo da dobrobit konja nikada nije ugrožena primjenom tvari u vrijeme preblizu natjecanja zbog maskiranja simptoma i pogoršanja kliničkog stanja.

2.3.5. FEI odobreni laboratoriji

Postoji mnogo akreditiranih laboratorija koji provode analizu uzoraka na nedozvoljena sredstva, međutim FEI odobrenih laboratorija je pet i to su: Centralni laboratorij u Ujedinjenom kraljevstvu (LGC LIMITED - Quotient Bio Analytical Sciences and HFL Sport Science) te referentni laboratoriji u Australiji (Australian Racing Forensic Laboratory), Americi (U.S Equestrian Federation Equine Drug Testing and Research Laboratory), Hong Kongu (The Hong Kong Jockey Club) i Francuskoj - Laboratoire Des Courses Hippiques (L.C.H).

2.4. Popis nedozvoljenih sredstava

FEI je objavila „Listu nedozvoljenih sredstava za konje“ (EPSL) što omogućuje odgovornim osobama (PR) osiguranje da ne liječe ili hrane konje s tvarima koje su zabranjene za uporabu tijekom natjecanja i tvarima koje nisu dopuštene za uporabu u konja u bilo kojem trenutku. Lista nedozvoljenih sredstava obnavlja se i objavljuje svake godine u siječnju i vrijedi za tekuću godinu.

Nedozvoljena sredstva podijeljena su u dvije kategorije:

„Zabranjene tvari“ - tvari za koje FEI smatra da nemaju legitimnu upotrebu u konjičkom natjecanju i /ili imaju velik potencijal zlouporabe. Nikada se ne koriste u liječenju konja te se niti najmanje koncentracije ne smiju naći u uzorcima .

„Kontrolirani lijekovi“ - tvari za koje FEI smatra da imaju terapijsku vrijednost i/ili se obično koriste u veterinarskoj medicini za liječenje konja, ali ne za vrijeme natjecanja te se u malim i dozvoljenim koncentracijama mogu naći u uzorcima konja. Kontrolirani lijekovi mogu utjecati na performanse i/ili na dobrobit konja.

Postoje popisi kontroliranih lijekova, poput nesteroidnih protuupalnih lijekova (NSAID) i furosemida (s izuzetkom onih tvari koje bi mogle biti smatrane kao stimulansi, depresivi, lokalni analgetici, sredstva za smirenje ili psihotropni lijekovi i onih tvari koje stimuliraju ili smanjuju aktivnost kardiovaskularnog, dišnog ili središnjeg živčanog sustava), koji dopuštaju da takve tvari budu prisutne u sustavu konja sve do određenog praga koncentracije u serumu, plazmi ili urinu.

Nedozvoljena sredstva koja su označena kao specificirane tvari u popisu u prilogu ne smiju se na bilo koji način smatrati manje važnima ili manje opasnima od drugih nedozvoljenih sredstava. Točnije, one su tvari koje imaju veću vjerojatnost da će konji pojesti kontaminiranom hranom nego da su korištene s namjerom poboljšanja sportskih performansi.

Nedozvoljena sredstva uključuju i bilo koju drugu supstancu slične kemijske strukture ili sličnog biološkog učinka.

Lista nedozvoljenih sredstava nalazi se u Prilogu 1.

3. ZAKLJUČCI

Sportaši mogu samostalno odlučivati da li žele ili ne posegnuti za dopingom i time nepravедno ostvariti bolje sportske rezultate. S druge strane, konj kao sportaš u potpunosti ovisi o volji njegovog vlasnika i/ili jahača i često je žrtva njihove ambicije. Upravo stoga je osnovna zadaća konjičkih organizacija očuvati dobrobit konja, a antidopinška kontrola je jedno od najznačajnijih sredstava kojima se isto postiže.

Posebno je važno razlikovati kategorije nedozvoljenih sredstava obzirom da je, upravo sa stanovišta dobrobiti konja, važno omogućiti liječenje sportskih konja. Kontrolirana sredstva imaju dozvoljeni prag koncentracije što znači da se, ukoliko prođe dovoljno vremena od aplikacije koje se u pravilu podudara s vremenom kliničkog učinka, konj može slobodno natjecati.

Uvođenjem sustavne antidopinške kontrole u konjički sport, nažalost, broj pozitivnih uzoraka konja nije u potpunosti izostao. Premda naizgled mali postotak od 0,52 % pozitivnih uzoraka ispitanih konja, svaki pozitivan uzorak je previše jer se njime ne samo uništava suštinska vrijednost sporta već i ugrožava dobrobit konja. Zbog stalnog razvoja novih oblika dopinga (uključujući genski doping) i uporabe sredstava teških za prikazivanje i/ili otkrivanje tradicionalnim pristupom neophodan je i stalni razvoj i poticanje antidopinške kontrole konja. Veterinari imaju upravo u spomenutom ključnu ulogu i dužnost.

4. POPIS LITERATURE

1. Addis-Smith, L.F. (1961): The changing pattern of “doping” in horse racing and its control. *Vet J*; 9: 121–128.
2. Atock & Williams (1994): Welfare of competition horses. *Rev Sci Tech*; 13: 217–232.
3. Barnhart, R.K. (2003): In *Chambers Dictionary of Etymology*. ChambersHarrap, Edinburgh.
4. Clarke, A.M. (1962): *Med Leg J*; 30: 180–194.
5. Diamandopoulos, A. (2005): *Humane Medicine Health Care*, 5.
6. Fragkaki, A.G. et al (2017): Challenges in detecting substances for equine anti-doping. John Wiley & Sons, Ltd. *Drug Test. Analysis*
7. Hettau, A. (1946): *Ann Med Vet*; 90: 73–83.
8. Higgins, A.J. (2006): From ancient Greece to modern Athens: 3000 years of doping in competition horses. *J. vet. Pharmacol. Therap.* 29 (Suppl. 1), 1–10.
9. Kioussi, M.K. et al (2013): A generic screening methodology for horse doping control by LC-TOF-MS, GC-HRMS and GC-MS. *J. Chromatogr.B.*: 941, 69.
10. Kwok, W.H et al (2016): Doping control analysis of 46 polar drugs in horse plasma and urine using a ‘dilute-and-shoot’ ultra high performance liquid chromatography-high resolution mass spectrometry. *J. Chromatogr. B.*: 1451, 41.
11. Kwok, W.H. et al (2010): Screening of drugs in equine plasma using automated on-line solid-phase extraction coupled with liquid chromatography–tandem mass spectrometry. *J. Chromatogr. A.*:1217, 3289.
12. Lander, G.D. (1930): The micro-detection of alkaloids. *Analyst*; 55: 474–476.
13. Morgan, C.E. (1957): Drug Administration to Racing Animals. *J Am Vet Med Assoc*; 130: 240–243.
14. Moulard, Y. et al (2011): Use of benchtop exactive high resolution and high mass accuracy orbitrap mass spectrometer for screening in horse doping control. *Anal. Chim. Acta.*: 700, 126.
15. Munch, J.C. (1934): *J Am Pharm Ass*; 23: 766–774.
16. Navarre Society Limited (1926): *The Complete Newgate Calendar*, London. Volume V: 143–145.
17. Prokop, L. (1970):The struggle against doping and its history. *J Sports Med Phys Fitness*; 10: 45–48.

18. Ratsch, C. (2005): In The Encyclopedia of Psychoactive Plants: Ethnopharmacology and its Applications. Rochester Ed. Park Street Press.
19. Rosemann, G.M., S. S. de Kock (2012): Screening equine urine for a wide range of prohibited substances on an Orbitrap HRMS instrument employing accurate mass capabilities. R. & W. Publications, Newmarket: p. 15.
20. Stanley, S.M.R. et al (2007): Direct-injection screening for acidic drugs in plasma and neutral drugs equine urine by differential-gradient LC–LC coupled MS/MS. J. Chromatogr. B.: 848, 292
21. Toutain, P.L. et al (2010): Veterinary Medicines and Competition Animals: The Question of Medication Versus Doping Control. Comparative and Veterinary Pharmacology, 315-340.
22. Verroken, M. (2000): Clin Endocrinol Metab; 14: 1–23.
23. Van Eeno, P., F.T. Delbeke (2003): Chromatographic and mass spectrometric criteria in doping and related areas. Recent advances in doping analysis. Sport and Buch Strauss, 149-159
24. Wennerlund, I. et al (2000): Pharmacokinetics and urinary excretion of naproxen after repeated oral administration. 13th International Conference of Racing Analysts and Veterinarians. 195–200
25. Wong, J.K.Y, T.S.M. Wan (2014): Doping control analyses in horseracing: A clinician's guide. The Veterinary Journal 200: 8–16
26. Yamada, M., et al (2007): Analysis of exogenous nandrolone metabolite in horse urine by gas chromatography/combustion/carbon isotope ratio mass spectrometry. J Pharm Biomed Anal 45:654–658
27. Yu, N.H. et al (2008): Comprehensive screening of acidic and neutral drugs in equine plasma by liquid chromatography–tandem mass spectrometry. J. Chromatogr. A.:1189, 426.
28. Zahra, P.W., N. J. K. Simpson (2014): Application of alternative SPE sorbents and formats for extraction of urine and plasma, in Proceedings of the 20th International Conference of Racing Analysts and Veterinarians, Mauritius: p. 324.
29. Zoeller, M. (2016): Gray Area: Court of Arbitration for Sport Says Neigh to Reconsidering Strict Liability for Equestrian Sport. Jeffrey S. Moorad Sports Law Journal; 23:457-480.
30. FEI web stranica: <http://inside.fei.org/fei/cleansport/horses>

5. SADRŽAJ

U ovom preglednom diplomskom radu opisana je važnost provođenja antidopinške kontrole u konjičkim sportovima. Nelegitimna uporaba lijekova s ciljem poboljšanja sportske izvedbe poznata je od davnina, ali je ostala aktualna i u današnje vrijeme. Međunarodna konjička organizacija razlikuje kategorije nedozvoljenih sredstava kako bi se odvojilo liječenje od ciljanog dopinga sportskih konja. Nažalost, granica nije uvijek jasna i upravo je uloga veterinara prvenstveno zaštititi dobrobit konja.

U radu je ukratko prikazano korištenje nedozvoljenih sredstava kroz povijest sve do danas i postupak provođenja dopinške kontrole (prikupljanje uzoraka krvi i urina od svakog konja, podijela uzoraka na uzorak A i B te slanje potpuno anonimnih uzoraka u laboratorij). Također su opisane najznačajnije laboratorijske metode (LC/MS, GC/MS, ELISA, tankoslojna kromatografija, kapilarna elektroforeza) te je prikazan obnovljeni popis nedozvoljenih sredstava koji vrijedi za tekuću godinu.

Ključne riječi: doping, nedozvoljena sredstva, sportski konji

6. SUMMARY

Doping in Equestrian Sport

In this thesis work, the importance of anti-doping control in equestrian sports is described. Illegal use of drugs with the aim of improving sports performance is known since ancient times, but it is still actual today. The *International Equestrian Federation* differentiates categories of prohibited substances in order to separate treatment from targeted doping of sport horses. Unfortunately, the border is not always clear and the role of veterinarians is primarily to defend the welfare of the horse.

This paper contains a brief overview of the use of unauthorized substances through history up to nowadays and the procedure of performing doping control (collection of blood and urine samples from each horse, separating samples to A and B and sending completely anonymous samples to the laboratory). Also, the most significant laboratory methods are described (LC/MS, GC/MS, ELISA, thin layer chromatography, capillary electrophoresis) and a revised list of prohibited substances for the current year is displayed.

Keywords: doping, prohibited substances, sport horses

7. ŽIVOTOPIS

Rođena sam 10.10.1992. godine u Karlovcu, Republika Hrvatska.

2007. godine završila sam Osnovnu školu „Vladimir Nazor“ u Dugoj Resi.

2011. godine završila sam Prirodoslovnu školu Karlovac, smjer Veterinarski tehničar.

2011. godine upisala sam integrirani preddiplomski i diplomski studij veterinarske medicine na Veterinarskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu.

Služim se engleskim jezikom u govoru i pismu te poznajem početni stupanj njemačkog jezika.

Slobodno vrijeme volim provoditi u prirodi.

8. PRILOZI

Prilog 1. Popis nedozvoljenih sredstava. Izvor: <http://inside.fei.org/fei/cleansport/ad-h/prohibited-list>

17- α -hidroksiprogesteron (mužjaci)	Acebutolol	Acefilin	Acemetacin	Acenokumarol
Acetanilid	Acetoheksamid	Acetaminofen (Paracetamol)	Acetofenazin	Acetofenetidin
Acetilmorfin	Adinazolam	Adifenin	Adrafinil	Adrenokrom
Alfentanil	Alopurinol	Almotriptan	Alfadolon acetat	Alfaprodin
Alpidem	Alprazolam	Alprenolol	Altezin	Altiazid
Alverin	Ambenonium	Ambucetamid	Ametokain	Amfepramon
Amfetaminil	Ampiron	Amrinon	Amil nitrat/nitrit	Amilokain
Amfetaminil	Amidefrin	Amilorid	Amineptin	Aminoglutetamid
Aminoheptan	Aminometilbenzoična kiselina	Aminopikolin	Aminopromazin	Aminopterin
Amiodarone	Amifenazol	Amizometradin	Amisulprid	Amitriptilin
Amlodipin	Amonijev klorid (injekcija)	Amonijev sulfat	Amonijev sulfid	Amobarbital
Amodiakvin	Amopirokvin	Amoksapin	Amperozid	Amfetamin
Anastrozol	Andarin	Androstenediol	Androstenedion	Anileridrin
Anilopam	Anisindion	Anizotropin	Antipirin	Apazon (Azapropazon)
Apokodein	Apomorfin	Aprindin	Aprobarbital	Apronalid
Arekolin	Arsen	Artikain	Atenolol	Atomoksetin
Atrakurij	Azaciklonal	Azaperon	Azapetin	Azapropazon (Apazon)
Azatioprin	Baklofen	Bambuterol	Bamifilin	Barbital
Beklamid	Bemegrid	Benaktizin	Benaprizin	Benazepril
Bendroflumetazid	Benorilat	Benoksaprofen	Benoksinat	Benperidol
Bentazepam	Benzoktamin	Benzonat	Benzoilekgonin	Benzfetamin
Benziazid	Benztropin	Benzilpiperazin	Bepridil	Betaprodin
Betaksolol	Betanidin	Biperiden	Bifenamin	Biriperon
Bizoprolol	Bitolterol	Bolandiol	Bolasteron	Boldenon
Boldion	Bretilium	Brimonidin	Bromantan	Bromazepam
Bromfenak	Bromizovalum	Bromokriptin	Bromofenetilamin	Bromperidol
Brotizolam	Bucetin	Budezonid	Bufeksamak	Buflomedil

Bufotenin (specificirana tvar)	Bumetanid	Bunitrolol	Bunolol	Bufenin (Nilidrin)
Bupranolol	Bupropion	Buzpiron	Butabarbital	Butakain
Butalbital	Butamben	Butanilikain	Butaperazin	Butoktamid
Butoksikain	Kafedrin	Kalusteron	Kamazepam	Kandesartan
Ciklandelat	Ciklobarbital	Ciklobenzaprin	Cikloguanil	Ciklometikain
Ciklopentamin	Ciklopentolat	Ciklotiazid	Cikrimin	Danazol
Cimaterol	Cinkokain	Cinkopten	Citalopram	Klibukain
Dapson	Dekametonium	Dehidroklormetil-testosteron	Dehidroklortestosteron	Delorazepam
Dekstromoramid	Dekstropropoksifen	Dekstrorfan	Dezocin	Diacerein
Demekolcin	Demoksepam	Deoksikortikosteron	Dermorfin	Dezerpidin
Dezipramin	Dezonid	Dezoksimetazon	Dezoksimetiltestosteron	Dekstrometorfan
Diamorfin (Heroin)	Diaveridin	Diazoksid	Dibenzepin	Dibukain
Dietiltriptamin	Diflorazon acetat	Diflukortolon	Diflunisal	Digitoksin
Difenadion	Difenoksilat	Dipipanon	Diprenorfin	Dipropilin
Dihidrokodein	Dihidrokodeinon	Dihidroergotamin	Dihidromorfin	Diizopropilamin
Diklorizon	Diklorfenamid	Dikumarol	Dietilpropion	Dietiltiambuten
Dimeflin	Dimetinden	Dimetizokvin	Dimetilamfetamin	Dimetiltriptamin
Dipiridamol	Dizopiramid	Disulfiram	Diksirazin	Donepezil
Doksepin	Drofenin	Dromostanolon	Droperidol	Drospirenon
Dopamin	Dopeksamin	Dotiepin	Doksakurium	Doksapram
Drostanolon	Duloksetin	Diklonin	Difiline	Ekgonin metil ester
Efaproksiral	Eletriptan	Embutramid	Emepronium	Enciprazin
Endorfini	Enkefalini	Efedrin	Epibatidin	Epiternbolon
Ergonovin	Ergotamin	Eritritil tetranitrat	Eritropoetin (ili neki od sintetičkih analoga)	Esmolol
Estazolam	Estranediol	Etafedrin	Etamifilin	Etamivan
Etenercept	Etakrinska kiselina	Etamsilat	Etaverin	Etklorvinol
Etiazid	Etinamat	Etinilestradiol	Etoheptazin	Etopropazin
Etifoksin	Etilefrin	Etizolam	Etodolak	Etodroksizin
Etilestrenol	Etilizobutrazin	Etilmorfin	Etilnorepinefrin	Etidokain
Etomidat	Etorikoksib	Etorfin	Eksemestan	Famprofazon
Etosuksimid	Etotoin	Etokszolamid	Etil Loflazepat	Etilamfetamin
Febaramat	Felbamat	Felodipin	Fenbufen	Fenbutrazat

Fenaglikodol	Fenazocin	Fenazon	Fenazopiridin	Fenciklidin
Fendimetrazin	Fenelzin	Fenibut	Fenindion	Fenmetrazin
Fenfluramin	Fenoldopam	Fenoprofen	Fenoterol	Fenzolon
Fenkamfamin	Fenkamin	Fenklofenak	Fenklozik kiselina	Fenetilin
Fenobarbital	Fenoksibenzamin	Fenprokomon	Fenprometamin	Fensuksimid
Fenpipran	Fenproporeks	Fenspirid	Fentanil	Fentiazak
Fentermin	Fentolamin	Feniliprazin	Fenilpropanolamin	Folkodin
Feprazon	Flavoksat	Flekainid	Floktafenin	Flouroprednizolon (Fluprednizolon)
Fluandrenolid	Fluandrenolon	Fluanizon	Fludiazepam	Fludrokortizon
Fludroksikortid	Flufenaminska kiselina	Flumetazid	Flunarizin	Flunizolid
Flunitrazepam	Fluokinolon	Fluokinolon acetonid	Fluokinonid	Fluokortolon
Fluopromazin (Trifluopromazin)	Fluorezon	Fluorokortizon (Fludrokortizon)	Fluorometolon	Fluorofenetilamin
Fluoroprednizolon	Fluoksetin	Fluoksimesteron	Flupentiksol	Flufenazin
Flupirtin	Flurazepam	Flurbiprofen	Fluspirilen	Flutoprazepam
Fluvoksamin	Formebolon	Formestan	Formoterol	Fosinopril
Foledrin	Pikrotoksin	Piminodin	Pimozid	Pinazepam
Formoterol	AICAR	Alkofenak	Alkuronijum	Aldosteron
Fosfenitoin	Furazabol	Furfenoreks	Gabapentin	Galantamin
Gallamin	Gama-Butirolakton (GBL)	Gama-Hidroksibutirat (GHB)	Gepiron	Gestrinon
Glutetimid	Faktor rasta	Hormon rasta (GH – ili analoz)	Guanabenz	Guanadrel
Guanetidin	Guanoklor	Guanoksan	GW1516	Analozi hemoglobina
Halcinonid	Halobetazol	Haloperidol	Harmalin	Heptaminol
Heksafluorenium	Heksabarbital	Heksaciklium	Heksilkain	Homatropin
Hidromorfon	Hidroksiamfetamin	Hidroksiefedrin (Oksilofrin)	Hidroksitestosteron	Hioskiamin (izomer atropina)
Homofenazin	Hidralazin	Hidrokodon	Hidroflumetiazid	Hidromorfinol
Ibogain	Ibutilid	Iloprost	Imipramin	Indapamid
Indoprofen	Indoramin	Infliksimumab	Iprindol	Iproniazid
Ipsapiron	Irbesartan	Izoaminil	Izokarboksazid	Izoetarin
Izometadon	Izometeptan	Izometepten	Izoprenalin (Izoprotorenol)	Izopropamid
Izopirin (Ramifenazon)	Izosorbid dinitrat	Izoksikam	Izradipin	Kebuzon
Kanabis	Kanrenon	Kapsaicin	Kaptodiam	Karamifen
Karazolol	Karbakol	Karbazokrom	Karbetapentan	Karbidopa
Karbimazol	Karbocistein	Karbromal	Karbuterol	Karfentanil

Karizoprodol	Karfedon (Fenilpiracetam)	Karfenazin	Karpipramin	Karteolol
Kartikain	Karvedilol	Katin (Norpseudoefedrin)	Kelekoksib	Celiprolol
Kefalin	Klor betain	Klorohidrat	Klorobutanol	Klordiazepoksid
Ketazolam	Labetalol	Lamotrigin	Lenperon	Leptazol (Pentilenetetrazol)
Klidinium	Klobazam	Klobenzoreks	Klokapramin	Klokortolon
Klofenamid	Klometiazol	Klomifen	Klomipramin (Klomiprimin)	Klonazepam
Kloniksin	Klopamid	Kloranolol	Klorazepat	Klormekain
Klormerodrin	Klormetiazol	Klormezazon	Kloroform	Klorofenezin
Klorofenil piperazin	Kloroprokain	Klorokvin	Klorfenoksamin	Klorfentermin
Klorpromazin	Klorpropamid	Klorprotiksen	Klortalidon	Klortenoksazin
Klorzoksazon	Ciklezonid	Cikloprofen	Kilazapril	Kilostazol
Klostebol	Klotiapin	Klotiazepam	Kloksazolam	Klozapin
Kokain	Kolkicin	Konorfon	Korokson	Kortivazol
Kotinin	Kumarin	Kropropamid	Krotehamid	Ciamemazin
Letostein	Letrozol	Levalorfan	Levobunolol	Levodop
Levometorfan	Levofacetoperan	Levorfanol	Lidoflazin	Litij
Lobelin	Lofentanil	Lofepramin	Loprazolam	Lorazepam
Lormetazepam	Lornoksikam	Lozartan	Loksapin	Lukanton
Lumirakoksib	Mabuterol	Maprotilin	Mazindol	MDA (Metilendioksiamfetamin)
MDEA (Metilendioksi- etilamfetamin)	MDMA (Metilendi- oksimetamfetamin)	Mebanazin	Mebeverin	Mebutamat
Medrizon	Mefenamiska kiselina	Mefenoreks	Mefeksamid	Mefruzid
Mefobarbital	Mepindolol	Meprednizon	Meprobamat (Meprobromat)	Mepriklain
Mekamilamin	Meklofenoksat	Mekonin	Medazepam	Medetomin
Meldonij	Melperon	Memantin	Meparfinol	Mepazin
Mepenzolat	Meperidin (Petidin)	Mefenezin	Mefentermin	Mefenitoin
Meptazinol	Meralurid	Merbafen	Merkaptomerin	Mersalil
Metaklazepam	Metaproterenol	Metaraminol	Metaksalon	Metazocin
Metakolin	Metalenestril	Metamfetamin	Metandienon	Metandriol
Metandrostenolon	Metantelin	Metakvalon	Metarbital	Metasteron
Metazolamid	Metkatinon	Metenolon	Metimazol	Metiksen
Metikran	Metipranolol	Metokurin	Metolazon	Metomidat
Metilergonovin	Metilheksanemin	Metilmetkatinon	Metilnortestosteron	Metilfenidat

Metilkloktiazid (Metilklotiazid)	Metildienolon	Metildihidromorfinon	Metildop	Metilefedrin
Metilprilon (Metiprilon)	Metilpseudoefedrin	Metiltestosteron	Metiltrienolon	Metizergid
Metoheksital	Metotreksat	Metotrimeprazin	Metoksamin	Metoksifenamin
Metoprolol	Metrenperon	Metirapon	Meksazolam	Meksiletin
Metskopolamin (Metil skopolamin)	Metsuksimid	Metiklotiazid	Metilaminoreks	Metilatropin
Mezalamini (Mezalazini)	Mezokarb	Mezoridazini	Mestanolon	Mesterolon
Mianserin	Mibefradil	Miboleron	Midodrin	Milrinon
Minoksidil	Mirtazepin	Mivakurij	Modafanil	Mofebutazon
Molindon	Mometazon	Montelukast	Moperon	Moprolol
Morfedrin	Morferidin	Mozapramin	Moksaverin	Muskarin
Nabumeton	Nadolol	Nadoksolol	Nepain	Naftidrofuril
Nalorfin	Naltrekson	Nandrolon (Nortestosteron)	Nafazolin	Naratriptan
Nebivolol	Nedokromil	Nefazodon	Nefopam	Nialamid
Nifluminska kiselina	Niketamid	Nimezulid	Nimetazepam	Nimodipin
Nikardipin	Nikotin	Nikumalon	Nifedipin	Nifenalol
Nitrazepam	Nomifenzin	Nonivamid	Norandrostenediol	Norandrostenedion
Norboleton	Norklostebol	Norkokain	Nordiazepam	Noretandrolon
Norfenefrin	Norfenfluramin	Norfluoksetin	Normetandrolon	Nortriptilin
Noskapin	Oktadekafluoronaftalen (Perfluorodekalin)	Oktopamin	Olanzapin	Olmesartan
Oksazolam	Okskarbazepin	Oksetazain	Oksolamin	Oksprenolol
Oksibuprkain	Oksikodon	Oksimesteron	Oksimetazolin	Oksimetolon
Oksimorfon	Oksipertin	Oksifenciklimin	Oksifenonij	Paliperidon
Olsalazin	Opipramol	Opromazin	Orciprenalin	Oripavin (specificirana tvar)
Osterin	Oksabolon	Oksaflumazin	Oksandrolon	Oksaprozin
Pankuronij	Papaverin (specificirana tvar)	Paraldehid	Parametadion	Parametazon
Paraksantin	Pargilin	Paroksetin	Pemolin	Pempidin
Penbutolol	Penfluridol	Pentaeritritol tetranitrat	Pentazocin	Pentetrazol
Pentifilin	Pentobarbital	Perfluorokarboni	Perfluorooktilbromid	Perfluorotripropilamin
Periciazin	Perinodopril	Perlapiin	Perfenazini	Fenacemid
Pindolol	Pipamazin	Pipamperon	Pipekuronij	Pipenzolat
Pipekvalin	Piperacetazini	Piperidion	Piperidolat	Piperokain
Piperoksan	Pipotiazini	Pipradol (Pipradrol)	Pikvindon	Piracetam

Pirbuterol	Piretanid	Piroksikam	Pirprofen	Pizotifen
Piridostigmin	Piritildion	Kvinalbarbital (Sekobarbiton)	Kvinbolon	Kvinizokain
Politiazid	Praktolol	Pramoksin	Prazepam	Prenilamin
Pridinol	Primidon	Probenecid	Prokainamid	Prokarbazin
Prokaterol	Proklorperazin	Prociklidin	Proglumid	Proguanil
Prolintan	Pronetalol	Propafenon	Propalional	Propanidid
Proparakain (Proksimetakain)	Propentofilin	Propiomazin	Propionilpromazin	Propiram
Propifenazon	Prokvazon	Prostanazol	Protipendil	Protokilol
Propofol	Propoksikain	Propoksifen	Propranolol	Propilheksedrin
Protriptilin	Proksibarbital	Proksifilin	Pseudoefedrin	Psilokin
Raktopamin	Raloksifen	Remofentanil	Reproterol	Rezerpin
Rimiterol	Risperidon	Ritodrin	Rofekoksib	Ropivakain
Salicilamid	Selegilin	Sertralin	Sibutramin	Sildenafil
Strihnin	Stiramat	Sufentanil	Sulforidazin	Sulpirid
Sumatriptan	Sinefrin	Tamoksifen	Temazepam	Tenoksikam
Tepoksalin	Terazocin (Terazosin)	Terbutalin	Testolakton	Testosteron
Tetrahydrogestrinon (THG)	Tebain (specificirana tvar)	Tietilperazin	Tiopropazat	Tioproperezin
Tibolon	Timolol	Tokainid	Tofenacin	Tolfenamaska kiselina
Tioridazin	Tiotiksen	Tozalinon	Timozin	Tiaprofenska kiselina
Toksini zmijskog otrova	Spartein	Spironolakton	Stanozolol	Stenbolon
Tolmetin	Tolikain	Torasemid	Toremifen	Tramadol
Tramazolin	Tranilcipromin	Trazodon	Trenbolon	Zuklopentiksol
Triazolam	Triflumeprazin	Trifluoperazin	Trifluorometilfenil piperazin	Triheksifenidil (Triheksifenidil)
Trimekain	Trimeprazin	Trimetazidin	Trimipramin	Tripamid
Trometamol	Tuaminoheptan	Tulobuterol	Tibamat	Valdekoksib
Valnoktamid	Valproat	Vardenafil	Venlafaksin	Venomi i njihovi derivati
Verapamil	Viloksazin	Varfarin	Ksipamid	Ksilometazolin
Zeranol	Zikotinid	Zilpaterol	Zimeldin	Zolpidem
Zomepirak	Zopiklon			