

ASTMA POTAKNUTA NAPOROM U SPORTAŠA
– PREGLEDNI ČLANAK**EXERCISE-INDUCED ASTHMA IN ATHLETES – A REVIEW**

IVANA MALOČA VULJANKO, DAVOR PLAVEC*

Deskriptori: Astma izazvana naporom – epidemiologija, dijagnoza, patofiziologija, farmakoterapija; Antiastmatici – terapijska primjena; Bronhokonstrikcija – fiziologija; Sportaši**Sažetak.** Profesionalni sportaši često su podvrgnuti treninzima izdržljivosti u okolišu u kojem su kronično izloženi inhalacijskim onečišćivačima/iritansima, alergenima ili hladnom zraku. Ti čimbenici dovode do povećanog rizika od razvoja disfunkcije gornjih i donjih dišnih putova. Upravo je u toj specifičnoj populaciji dijagnoza astme ključna zbog potencijalnog učinka ne samo na njihovo opće stanje nego i na natjecateljske sposobnosti. Simptomi astme u vrhunskih sportaša nisu nužno povezani s klasičnim obilježjima astme u općoj populaciji. I drugi klinički entiteti mogu stvarati simptome slične onima u astmi i zbog toga mogu voditi netočnoj dijagnozi i neuspješnu liječenju. Zbog toga je za postavljanje konačne dijagnoze potrebna kombinacija simptoma i pozitivnih laboratorijskih testova. Trenutačno ne postoji dokaz da se postupanje s astmom u sportaša treba razlikovati od postupanja s astmom u nesportaša. Međutim, neka specifična pitanja treba uzeti u obzir u vrhunskih sportaša, poput usklađenosti s pravilima Svjetske antidopinške agencije i Međunarodnog olimpijskog odbora.**Descriptors:** Asthma, exercise-induced – epidemiology, diagnosis, physiopathology, drug therapy; Anti-asthmatic agents – therapeutic use; Bronchoconstriction – physiology; Athletes**Summary.** Elite athletes are often subjected to endurance training in the environment in which they are chronically exposed to pollutants/irritants, allergens or cold air. These factors lead to an increased risk of upper and lower respiratory tract dysfunction. The diagnosis of asthma is crucial in elite athletes because of potential implications on athlete's general well-being as well as their competitive ability. Symptoms of asthma in elite athletes are not necessarily associated with the classic features of asthma seen in general population. Other clinical entities can create symptoms similar to those of asthma and therefore can lead to an incorrect diagnosis and ineffective treatment. The diagnosis requires a combination of symptoms and positive laboratory tests. Currently, there is no evidence that the treatment of asthma in athletes should be different from the treatment of asthma in non-athletes. However, some specific issues need to be considered in the elite athletes, such as compliance with the rules of World Anti-Doping Agency and International Olympic Committee.

Liječ Vjesn 2014;136:339–345

Vrhunski sportaši, pogotovo oni koji se bave sportovima izdržljivosti, kao i oni koji su kronično izloženi inhalacijskim onečišćivačima/iritansima, alergenima ili hladnom zraku, pod povećanim su rizikom od razvoja disfunkcije gornjih i donjih dišnih putova. Naime, zbog prolongirane hiperventilacije pri intenzivnom vježbanju utjecaj navedenih noksata znatno je povećan, što uzrokuje ozljedu dišnih putova, dovodi do dehidracije i fizičkog stresa za dišne putove. Navedena zbivanja pokreću proces upalne kaskade/popravka koji može dovesti do hiperreaktivnosti dišnih putova (AHR, od engl. *airway hyperresponsiveness*) i astme u vrhunskih sportaša.¹

Upravo je u toj specifičnoj populaciji dijagnoza astme ključna zbog potencijalnog učinka ne samo na njihovo opće stanje nego i na natjecateljske sposobnosti. Međutim, čest je izazov heterogenost u ekspresiji astme, kao i varijabilnost u kliničkim, fiziološkim i patološkim parametrima.^{2,3} Nadalje, višestruki fenotipovi astme pokazuju razlike u kliničkim odgovorima na postojeće liječenje, što je dodatna teškoća u liječenju tih bolesnika.⁴ Potreban je pažljiv odabir dostupne terapije kako bi se izbjegao utjecaj na sportsku izvedbu, a koja bi, s druge strane, bila u skladu s pravilima Svjetske antidopinške agencije (WADA, od engl. *World*

Anti-Doping Agency) i Međunarodnog olimpijskog odbora (MOO).

Prema smjernicama Europskoga respiratornog društva (ERS, od engl. *European Respiratory Society*) i Europske akademije za alergologiju i kliničku imunologiju (EAACI, od engl. *European Academy of Allergology and Clinical Immunology*) u suradnji s Globalnom europskom mrežom za alergiju i astmu (GA2LEN, od engl. *Global Allergy and Asthma European Network*), astma uzrokovana naporom (EIA, od engl. *exercise-induced asthma*) definirana je kao simptomi i znakovi astme koji su potaknuti naporom.⁵ Isključivo smanjenje parametra plućne funkcije, forsiranog ekspiracijskog volumena u 1. sekundi (FEV₁, od engl. *forced expiratory volume in 1 second*), koje se javlja nakon standardiziranog testa opterećenja, naziva se bronhoopstrukcija potaknuta naporom (EIB, od engl. *exercise-induced bronchoconstriction*). Parametar FEV₁ može se poče-

* Dječja bolnica Srebrnjak (doc. dr. sc. Davor Plavec, dr. med.; Ivana Maločić Vuljanko, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Doc. dr. sc. D. Plavec, Dječja bolnica Srebrnjak, Srebrnjak 100, 10000 Zagreb

Primljeno 10. lipnja 2013., prihvaćeno 27. siječnja 2014.

ti smanjivati tijekom vježbanja, ali najniža se vrijednost obično mjeri 5 do 12 minuta nakon završetka napora.⁶ Izrazito smanjenje FEV₁ povezano je sa smanjenjem zasićenosti krvi kisikom i hiperinflacijom pluća.⁷ Spontani oporavak FEV₁ javlja se između 30. i 60. minute nakon epizode EIB-a. Oko 50% pojedinaca postaje otporno na ponavljani stimulus vježbanjem unutar sljedeća četiri sata (refraktorno razdoblje).⁷

Atopija i vrsta sportske aktivnosti utvrđeni su kao glavni rizici čimbenici za astmu u sportaša.⁸ U tom smislu Haah-tela i suradnici predložili su dva različita klinička fenotipa astme u toj populaciji; prvu grupu čine oni koji su imali astmu od ranog djetinjstva, često s udruženom alergijskom preosjetljivošću; drugu grupu čine sportaši koji imaju početak simptoma tijekom sportske karijere, za vrijeme ponavljanih napornih treninga i natjecanja, uz pozitivan eukap-nijski hiperventilacijski test i mogućnost pozitivnih marker-a atopijskog fenotipa i dokazive eozinofilne upale dišnih putova.⁴

Epidemiologija

EIB i astma najčešće su kronične zdravstvene tegobe u olimpijaca, s učestalošću od 7 do 8%. Procjenjuje se da će najmanje 80% bolesnika u kojih je postavljena klinička dijagnoza astme imati EIB u nekoj fazi bolesti. EIB se javlja kao jedan od prvih simptoma astme te je tipično zadnji simptom koji nestaje liječenjem.⁹ Međutim, postoje velike razlike u učestalosti između pojedinih sportova.¹⁰ Jasno je da sportovi koji uključuju naporan izdržljiv trening i koji zahtijevaju da sportaši udišu velike količine zraka povećavaju rizik od razvoja AHR/astme. Na primjer, sportaši koji se natječu u olimpijskoj nordijskoj kombinaciji i skijaškom trčanju prilikom kojih je prisutna visoka razina ventilacije (do 200 L/min) tijekom duljeg razdoblja, a koji se često natječu pri vrlo niskim temperaturama zraka imaju učestalost astme/EIB-a od približno 15%.¹⁰ To je u suprotnosti s učestalošću manjom od 4% u sportaša koji se bave alpskim skijanjem i skijaškim skokovima, unatoč treningu u sličnim okolišnim uvjetima s razlikom da ne udišu velike količine hladnoga suhog zraka. Osim toga, sportaši koji su izloženi dišnim iritansima, onečišćivačima ili alergenima tijekom vježbanja pod povećanim su rizikom od EIB-a/astme. Više od 17% olimpijskih plivača i 13% plivača u sinkroniziranom plivanju ima EIB/astmu.¹⁰ Čini se da je udisanje zraka koji sadržava kloramine (nusprodukte kloriranja vode u svrhu dezinfekcije) tijekom duljeg perioda treniranja u zatvorenim bazenima uzrok veće učestalosti AHR-a/astme u plivačkim sportovima. Nasuprot tomu u ronjenju, koje je sport vještine bez komponente treninga izdržljivosti iako se provodi uglavnom u zatvorenim kloriranim bazenima, malo sportaša (približno 4%) ima AHR/astmu (MOO-ovo Neza-visno vijeće za astmu, 2002–2011). Sportaši biciklisti, koji provode mnogo sati treninga na cesti i koji su često izloženi respirabilnoj prašini, dušikovim oksidima (NO_x) i ozonu imaju visoku učestalost AHR-a/astme (približno 17%).¹⁰ S druge strane, olimpijski triatlonci, koji se susreću s dišnim okruženjem i rasporedima treninga i za plivače i bicikliste, imaju najveću učestalost (~25%) AHR-a/astme.¹⁰

Patofiziološki mehanizam nastanka EIA-a

Jedan od mogućih uzroka EIB-a jest hlađenje dišnih putova i vazokonstrikcija kao rezultat gubitka topline sa sluznice dišnih putova s posljedičnom hiperemijom i ponovnim zagrijavanjem bronhalnog krvožilja.¹¹ S pomoću termalnog mapiranja prikazano je da povećavanjem ventilacije dolazi

do pada temperature od gornjeg dijela dušnika prema sup-segmentalnim bronhima.¹² Hlađenje dišnih putova može stimulirati receptore u dišnim putovima, uzrokujući poslje-dično suženje bronha. Nadalje, zbog vazokonstrikcije bronhalne cirkulacije inducirane hladnim zrakom može se javiti sekundarna reaktivna hiperemija (toplinski stres), s rezultirajućim edemom i sužavanjem dišnih putova.

Postoje čvrsti dokazi koji upućuju na to da je EIA posre-dovana oslobađanjem medijatora iz mastocita i drugih upal-nih stanica u dišnim putovima.^{13,14} Povišene razine medija-tora 9α, 11β prostaglandina F₂ iz mastocita utvrđene su u urinu nakon testa opterećenja u bolesnika s EIA-om u uspo-redbi s pacijentima bez EIA-a.¹⁵ Reiss i suradnici utvrdili su povišenu razinu leukotrijena E₄ nakon testa opterećenja.¹⁶ Pokazatelji aktivacije eozinofila i neutrofila (povišena kon-centracija eozinofilnoga kationskog proteina i serumske mijeloperoksidaze) utvrđeni su u vrhunskih sportaša nakon teških treninga, ali ne i nakon umjereno teških.¹⁷

Klinička obilježja EIA-e

Simptomi EIA-e uključuju sipnju, kašalj, nedostatak zraka i/ili pritisak u prsima, koji se najčešće javljaju unutar 5 do 30 minuta nakon (a katkad i za vrijeme) intenzivnog vježbanja.^{2,18} Nakon završetka napora očekuje se postupni spontani oporavak. Klinički pregled često otkriva ekspiratornu dispneju, ekspiratornu sipnju uz strugajuće fenomene i ostale znakove opstrukcije bronha, poput respiratornih re-trakcija.^{5,19}

Međutim, simptomi astme u vrhunskih sportaša nisu nužno povezani s klasičnim obilježjima astme u općoj po-pulaciji. Sportaši ne moraju imati očite simptome kao u tipičnih astmatičara, nego simptome poput kašlja ili nespe-cifične tegobe poput slabe sportske izvedbe ili »osjećaja nedostatka kondicije«, boli u trbuhu, glavobolja, grčeva u mišićima, umora i vrtoglavice.^{20,21}

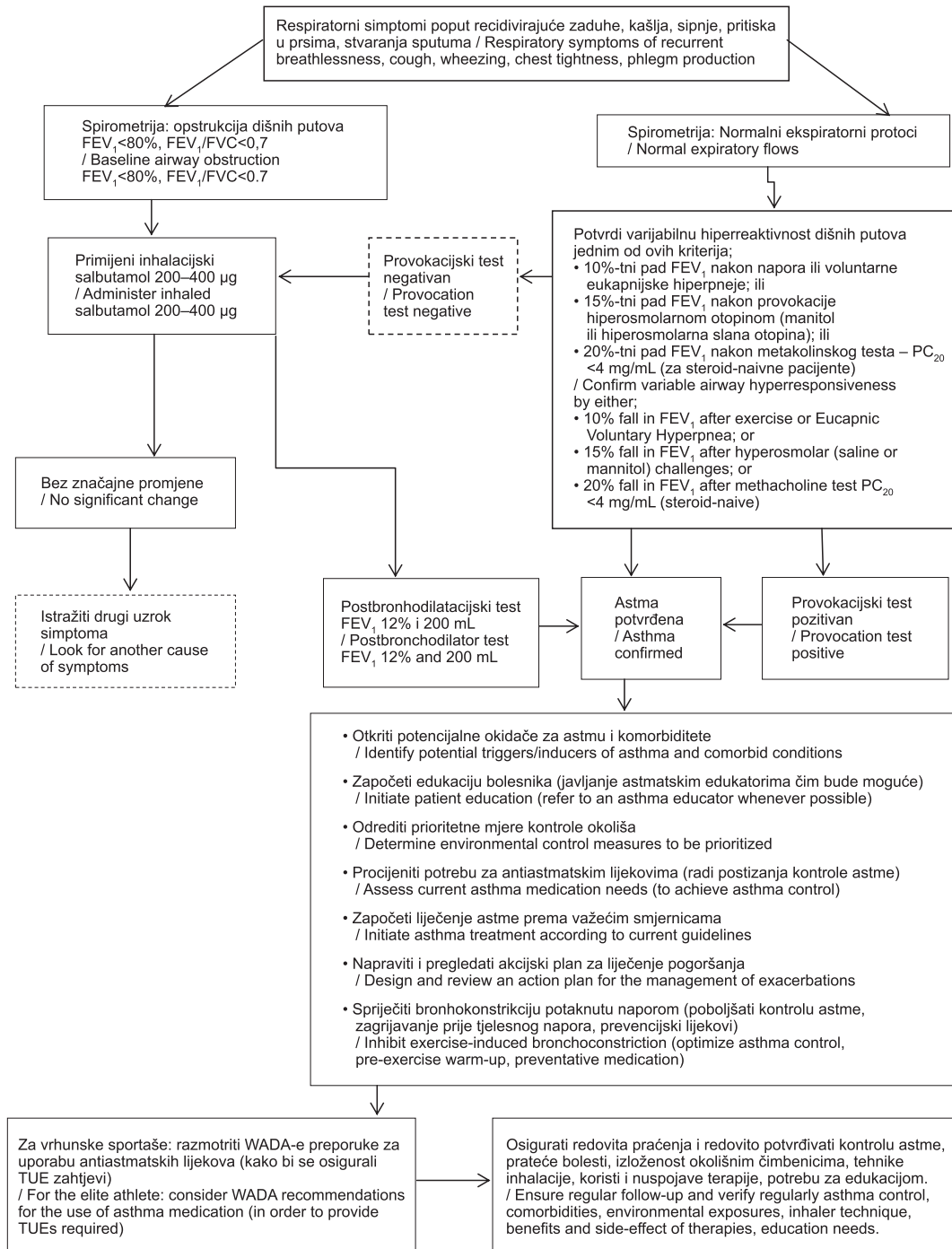
Također je primijećen znatan porast učestalosti peludne hunjavice u odnosu na opću populaciju, a najčešći je u spor-tova izdržljivosti. Ti simptomi mogu uključivati znatan gu-bitak osjeta njuha (hiposmija ili anosmija), hrkanje, postna-zalnu sekreciju ili kronični kašalj, svrbež usiju, nosa i ždrijela. Osim toga liječnici bi trebali biti svjesni činjenice da je u sportaša klinička prezentacija rinitisa češće skrivena i može uključivati slabiju kvalitetu sna, umor, smanjenu sportsku izvedbu i otežan oporavak nakon zahtjevnijih epi-zoda vježbanja.²²

Dijagnostika EIA-e

Oslanjanje samo na simptome pri postavljanju dijagnoze EIA-e trebalo bi izbjegavati zbog njihove loše prediktivne vrijednosti.^{20,23,24} Štoviše, EIB je bio prisutan u djece asma-tičara čija je astma na temelju upitnika o simptomima bila dobro kontrolirana.²⁵

Za postavljanje konačne dijagnoze EIA-e potrebna je kombinacija simptoma i pozitivnih laboratorijskih testova. Postupnik za postavljanje dijagnoze astme kod sportaša pri-kazan je na slici 1.

Spirometrija. Osnovna spirometrija nije dovoljna za po-stavljanje dijagnoze jer sportaši mogu imati FEV₁ bolji od normalnog raspona, čime spirometrija u granicama oče-kivanih vrijednosti ne isključuje promjenjivu opstrukciju dišnih putova. Naime, često su vrijednosti parametara plućne funkcije veće u usporedbi s općom populacijom; oni mogu biti unutar »normalnog« raspona iako u stvarnosti po-kazuju plućni deficit na temelju onoga što se očekuje od

Slika 1. Postupnik za astmu u profesionalnih sportaša²⁴Figure 1. Asthma management for the athlete²⁴

sportaša.⁸ Ako je opstrukcija dišnih putova prisutna, spirometriju treba ponoviti nakon udisanja bronhodilatatora u testu reverzibilnosti. U nedostatku ograničenja protoka zraka potreban je bronhoprovakacijski test za utvrđivanje hiperreaktivnosti dišnih putova. Ako su rezultati tih testova negativni, treba uzeti u obzir druge poremećaje.

Bronhoprovakacijski testovi. Postupnik i objašnjenja pojedinih bronhoprovakacijskih testova prikazani su u tablici 1. Ti testovi mogu izazvati znatne respiratorne simptome pa

se trebaju izvoditi samo pod liječničkim nadzorom. Radi točne procjene pozitivnosti/negativnosti testa ispitanici ne smiju uzimati bronhodilatatore ili protuupalnu terapiju prije provokacijskog testa. Točnije, za kratkodjelujuće β_2 -agoniste to je period od 8 sati, a za dugodjelujuće β_2 -agoniste u kombinaciji s inhalacijskim glukokortikoidima iznosi 24 – 48 sati prije testiranja. Kod primjene spirometrije treba izvesti standardizirani test opterećenja uz dovoljno visoku razinu i standardizirano opterećenje, udisanjem zraka stalne

Tablica 1. Dijagnostičke metode i kriteriji pozitivnosti testa u sportaša^{2,5,8}Table 1. Diagnostic methods and positivity criteria in athletes^{2,5,8}

Metoda /Method	Protokol /Protocol	Kriterij za pozitivan test /Positivity criteria
Bronhodilatacijski test /Bronchodilation test	Mjerenje FEV ₁ prije i 15 min nakon inhalacije β ₂ -agonista /FEV ₁ before and 15 min after inhalation of a standard β ₂ -agonist	Porast FEV ₁ ≥ 200 mL i ≥ 12% od početne vrijednosti FEV ₁ increase from baseline ≥200 mL and ≥12% of predicted
Bronhoprovokacijski test /Bronchial challenge		
Metakolinski test /Methacholine challenge	Provokacijska doza (PD ₂₀) ili koncentracija (PC ₂₀) inhaliranog metakolina koja dovodi do pada FEV ₁ ≥ 20% od početne vrijednosti /Provocation dose (PD ₂₀) or concentration (PC ₂₀) of inhaled methacholine inducing an FEV ₁ decrease from baseline ≥ 20%	PC ₂₀ ≤ 4 mg/mL ili PD ₂₀ ≤ 400 mg (kumulativna doza) ili ≤ 200 mg (nekumulativna doza) u ispitanika koji nisu liječeni kortikosteroidima PC ₂₀ ≤ 16 mg/mL ili PD ₂₀ ≤ 1600 mg (kumulativna doza) ili ≤ 800 mg (nekumulativna doza) u ispitanika koji su na terapiji inhalacijskim kortikosteroidima najmanje mjesec dana PC ₂₀ ≤ 4 mg/mL or PD ₂₀ ≤ 400 mg (cumulative dose), or ≤ 200 mg (noncumulative dose) in those not taking inhaled corticosteroids PC ₂₀ ≤ 16 mg/mL or PD ₂₀ ≤ 1,600 mg (cumulative dose) or ≤ 800 mg (noncumulative dose) in those taking inhaled corticosteroids for at least 1 month
Eukapnijski hiperventilacijski test /Eucapnic voluntary hyperpnoea	FEV ₁ prije i unutar 30 min nakon 6-min disanja suhog (ili suhog i hladnog) zraka pri 85% predviđene maksimalne voljne ventilacije /FEV ₁ before and within 30 min of 6 min dry (or dry and cool) air inhalation at 85% of predicted maximum voluntary ventilation	≥ 10%-tno smanjenje FEV ₁ od početne vrijednosti /≥ 10% decrease in FEV ₁ from Baseline
Inhalacija hipertonične otopine NaCl /Hypertonic saline inhalation	FEV ₁ prije i nakon inhalacije 22,5 mL 4,5%-tne otopine NaCl /FEV ₁ before and after inhaling 22.5 mL of 4.5% NaCl	≥ 15%-tno smanjenje FEV ₁ od početne vrijednosti /≥ 15% decrease in FEV ₁ from Baseline
Inhalacija manitola /Mannitol inhalation	Provokacijska doza inhaliranog manitola koja dovodi do smanjenja FEV ₁ ≥ 15% (PD _{15M}) u odnosu na početnu vrijednost /Provocative dose of inhaled mannitol inducing FEV ₁ decrease from baseline ≥ 15% (PD _{15M})	PD _{15M} ≤ 635 mg manitola /PD _{15M} ≤ 635 mg of mannitol
Spiroergometrija (test opterećenja) /Exercise challenge	FEV ₁ prije i unutar 30 minuta nakon testa kojim je postignuta frekvencija srca > 85% maksimalne tijekom najmanje 4 min /FEV ₁ before and within 30 min after exercise challenge achieving a heart rate > 85% for at least 4 min	≥ 10%-tno smanjenje FEV ₁ od početne vrijednosti /≥ 10% decrease in FEV ₁ from baseline

temperature (20 – 25°C) i umjerene relativne vlažnosti zraka (40 – 50%). Vrsta napora može se mijenjati u skladu s vrstom sporta koji se prakticira iako je trčanje najčešće najprikladnije za izazivanje EIB-a.

Diferencijalna dijagnoza

I drugi klinički entiteti mogu stvarati simptome slične onima u astmi i zbog toga mogu voditi netočnoj dijagnozi i neuspješnom liječenju.^{27,28} Zaduha u naporu javlja se i u vezi s mnogima drugim patološkim procesima, a valja primijetiti da je u biti rijetka smetnja onima koji pate od EIB-a.²⁷ Također treba imati na umu da je moguće postojanje više od jednog komorbiditeta u bolesnika s EIA-om.

Disfunkcija grkljana. Opstrukcija grkljana inducirana naporom obuhvaća entitete poput paradoksalnoga gibanja aritenoida izazvanog naporom, laringomalacije i disfunkcije glasnica inducirane naporom (VCD, od engl. *vocal cord dysfunction*). Čini se da je VCD u vrhunskih sportaša glavni uzrok opstrukcije grkljana tijekom napora, s učestalošću od oko 5%.²⁹ Velika većina slučajeva VCD-a (> 80%) javlja se u sportašica pa su često pogrešno liječene kao astmatičarke.²⁹ Međutim, liječenje astme nema učinka u regresiji tegoba. Točna je etiologija VCD-a nepoznata; međutim, hiperreaktivnost grkljana, izloženost iritansima i psihogeni čimbenici smatraju se glavnim uzrocima ove disfunkcije.³⁰ Također je gastroezofagealni refluks (GER) utvrđen kao čest okidač VCD-a.³¹

Opstrukcija gornjih dišnih putova može uzrokovati simptome poput kratkoće daha, povećanog inspiratornog napora, stridora i sipnje, a u mnogih pacijenata prisutna je samo tijekom vježbanja.²⁷ Smatra se da se simptomi javljaju zbog relativno malog područja ulaznog dijela grkljana, koji može biti dodatno smanjen negativnim tlakom stvorenim tijekom udisaja, a tijekom teškog napora i paradoksalnim pomicanjem (adukcija umjesto normalne abdukcije) glasnica tijekom udisaja.^{5,27} Inspiratorni stridor u naporu također može biti uzrokovan aspiracijom stranog tijela, psihogenim čimbenicima, infekcijom, laringomalacijom, subglotičnom stenozom i anafilaksijom potaknutom naporom iako su te dijagnoze znatno rjeđe.

Kašalj. Izuzetno je čest u sportaša koji naporno treniraju, osobito u onih koji sudjeluju u zimskim sportovima.³² U sportaša u skijaškom trčanju i biatlonu učestalost respiratornih simptoma doseže i do 86%, a kašalj je najčešći simptom.³³ Iako se kašalj često povezuje s EIB-om, više od polovice sportaša ima kašalj u naporu bez potvrđenog EIB-a.²⁰ Uz astmu bilo koji od sljedećih čimbenika može izazvati kašalj u sportaša tijekom ili nakon vježbanja: sindrom kašlja gornjih dišnih putova povezan s rinitisom, sinusitisom, laringitisom ili ostala stanja gornjih dišnih putova, GER ili laringofaringalni refluks (LPR) te izloženost alergenima/iritansima.³⁴

Rinitis. Vrlo je često stanje u sportaša s učestalošću većom od 30%.^{32,33} U plivača, učestalost može biti vrlo visoka – do 74%.³⁵ Većina sportaša ima alergijsku komponentu rinitisa, a njihovo će se stanje pogoršati u specifičnim uvjetima okoliša: izloženost alergenima, udisanje iritansa (O₃, PM i nusproizvodi kloriranja) ili izloženost hladnom i suhom zraku. U neatopičara intenzivan trening u nepovoljnim okolišnim uvjetima (kao što su klorirani bazeni) također može povećati intenzitet i učestalost nosnih simptoma.³⁵ Pojavnost simptoma može smanjiti sposobnost sportaša za treniranje i natjecanje.

Infekcije dišnih putova. Primijećeno je da je intenzivan trening izdržljivosti povezan s oslabljenim imunskim od-

Tablica 2. Najčešće upotrebljavani lijekovi za astmu i rinitis i pravila organizacije WADA³⁴
 Table 2. Most frequent asthma and rhinitis medications and the WADA rules³⁴

Lijekovi /Treatment	Pravila WADA-e /WADA rules	Bilješke /Notes
Lijekovi za kontrolu bolesti /Controller medication		
Inhalacijski glukokortikoidi /Inhaled glucocorticoids	Dopušteni /Permitted	
Anti-leukotrijeni /Anti-leucotrienes	Dopušteni /Permitted	
Nazalni kortikosteroidi /Nasal corticosteroids	Dopušteni /Permitted	
Imunoterapija specifična za alergen /Allergen immunotherapy	Dopuštena /Permitted	
Lijekovi za suzbijanje simptoma egzacerbacije /Reliever medication		
Inhalacijski β_2 -agonisti /Inhaled β_2 -agonists	Zabranjeni osim salbutamola, formoterola i salmeterola /Prohibited except salbutamol, formoterol and salmeterol	Maksimalna doza salbutamola je 1600 $\mu\text{g}/24$ h, a maksimalna doza formoterola je 54 $\mu\text{g}/24$ h; uz prisutnost salbutamola u urinu > 1000 ng/mL ili formoterola > 30 ng/mL smatra se da lijek nije uzet u terapijske svrhe te će se razmatrati kao nepoželjni analitički nalaz /Salbutamol maximum 1,600 mg over 24 h and formoterol maximum 54 $\mu\text{g}/24$ h; the presence in urine of salbutamol > 1000 ng/mL or formoterol > 30 ng/mL is presumed not to be an intended therapeutic use of the substance and will be considered as an adverse analytical finding
Oralni β_2 -agonisti /Oral β_2 -agonists	Zabranjeni /Prohibited	
Oralni glukokortikoidi /Oral glucocorticoids	Zabranjeni /Prohibited	Potrebno dopuštenje za izuzetak od terapijske uporabe (TUE, od engl. <i>Therapeutic use exemption</i>) /Therapeutic use exemption approval required
Antihistaminici /Antihistamines	Dopušteni /Permitted	Treba dati prednost drugoj generaciji H_1 -antihistamina kako bi se izbjegla somnolencija /Second-generation H_1 -antihistamines should be preferred to avoid somnolence
Inhalacijski ili nazalni ipratropijum-bromid /Inhaled or nasal ipratropium bromide	Dopušten /Permitted	
Efedrin, metilefedrin, pseudoefedrin /Ephedrine, methylephedrine, pseudoephedrine	Nazalna je primjena dopuštena /Nasal application is permitted	Efedrin i metilefedrin zabranjeni su kada je njihova koncentracija u urinu viša od 10 $\mu\text{g}/\text{mL}$. Pseudo-efedrin je zabranjen kada je njegova koncentracija u urinu viša od 150 $\mu\text{g}/\text{mL}$. /Ephedrine and methylephedrine are prohibited when its concentration in urine is > 10 $\mu\text{g}/\text{mL}$. Pseudo-ephedrine is prohibited when its concentration in urine is > 150 $\mu\text{g}/\text{mL}$.

govorom.³⁶ To može objasniti zašto se infekcije dišnih putova toliko često javljaju u vrhunskih sportaša u sportovima izdržljivosti, posebice u vrijeme natjecanja.³⁷ Međutim, samo je 30-ak posto simptomatskih bolesti gornjih dišnih putova u sportaša uzrokovano infekcijom, dok se ostali uzroci tek trebaju otkriti.³⁷

Nedovoljna tjelesna spremnost. Smanjenjem tjelesne spremnosti u razdoblju izvan sezone natjecanja sportaš može doživljavati porast respiratornog rada pri manjem naporu kao patološki fenomen.²⁷ Naime, sportaši sa smanjenom tjelesnom spremnošću imaju niži anaerobni prag (laktat/ventilacijsku granicu) zbog čega se već pri manjem naporu nakupljaju laktati uz porast respiratorne frekvencije.

Arterijska hipoksemija potaknuta naporom. Rezultira neodgovarajućom opskrbom mišića kisikom čime može biti ograničena tjelesna izvedba.³⁸ Jedan od mogućih mehanizama jest razvoj plućne hipertenzije, što može ozlijediti alveolarno-kapilarnu membranu uz promijenjenu izmjenu plinova zbog prolaznog intersticijskog edema. Postoje izvješća o hemoptizi u visoko kondicioniranih sportaša nakon intenzivne tjelesne aktivnosti na morskoj razini.³⁹

Plućni edem potaknut plivanjem. Očituje se kratkoćom daha i kašljem tijekom ili neposredno nakon plivanja povećanim sa znakovima plućnog edema. Klinički se očituje produkcijom sputuma, hemoptizom i smanjenom zasićenošću kisikom i respiratornim distresom. Objektivno se mogu utvrditi restriktivne smetnje ventilacije koje perzistiraju tjedan dana.

Pseudoastmatski sindrom ili hiperventilacija potaknuta naporom. Očituje se hiperventilacijom, zaduhom i pritiskom u prsima tijekom napora. Simptomi nisu direktno povezani s bronhoopstrukcijom nego s hipokapnijom i mogućom abnormalnom ventilacijskom homeostazom tijekom napora.

Anafilaksija potaknuta naporom. Rijedak je poremećaj čije je obilježje razvoj teške alergijske reakcije nakon tjelesne aktivnosti. Bolest se očituje postupnim razvojem ovih simptoma: svrbež, crvenilo kože, urtike, angioedem, anafilaktički šok u užem smislu (hipotenzija, sinkopa, gubitak svijesti, gušenje, stridor, mučnina i povraćanje) i završna faza, obilježena prolongiranom urtikarijom i glavoboljom. Čimbenici koji potiču anafilaksiju potaknutu naporom jesu izloženost višoj koncentraciji peluda, ubodi insekata, ekstremne temperature okoliša, povećana vlažnost zraka, uzimanje nesteroidnih protuupalnih lijekova. Od nutritivnih alergena najčešći provokacijski čimbenici jesu proteini pšenice, rakovi i školjke.⁴⁰

Disfunkcionalno disanje. Obilježeno je kroničnim ili recidivirajućim promjenama disanja koje ne pripadaju određenom medicinskom entitetu, uzrokujući respiratorne tegobe poput dispneje uz normalnu plućnu funkciju, stezanje i bol u prsima, uzdisanje, otežano disanje potaknuto naporom, često zijevanje i hiperventilaciju. Može uzrokovati i nerespiratorne tegobe poput anksioznosti, blagu glavobolju i umor.⁴¹ Dijagnoza se postavlja na temelju anamnestičkih podataka. Treba napomenuti da taj poremećaj nije toliko rijedak u astmatičara te ga treba uzeti u obzir u bolesnika s patofiziološkim disanjem, čestim teškim egzacerbacijama astme ili nekontroliranom astmom. Liječenje je tog poremećaja anti-astmatskim lijekovima bezuspješno.⁴²

Slabost dišne muskulature. Poznato je da tijekom tjelesnog napora, poput treninga izdržljivosti, dominira rad inspiratornih mišića, što se može i objektivno vidjeti na spirometrijskoj krivulji disanja. Slabost inspiratornih mišića može biti posljedica bolesti, ali i prekomjernog treninga, odnosno njihove ekstenzivne uporabe. Slabost dišne mu-

skulature mogla bi ograničiti toleranciju napora ovim mehanizmima: neadekvatnom ventilacijom (npr. relativnom alveolarnom hipoveilacijom), promjenama u mehanici disanja, povećanim osjećajem nedostatka zraka ili kombinacijom navedenih čimbenika.⁴³ Klinički se očituje zaduhom u tjelesnom naporu.

Terapija EIA-a

Postupanje sa sportašima s astmom treba slijediti trenutačne nacionalne ili međunarodne smjernice (npr. smjernice GINA, od engl. *Global Initiative for Asthma*). Trenutačno ne postoji dokaz da se postupanje s astmom u sportaša treba razlikovati od postupanja s astmom u nesportaša.⁴⁴ Međutim, neka specifična pitanja treba uzeti u obzir u vrhunskih sportaša.

Medikamentno liječenje astme u sportaša treba slijediti standardne smjernice u liječenju, individualizirane kako bi se postigla kontrola astme i pratio učinak liječenja. Bilo koji propisani lijek mora biti u skladu s propisima WADA-e i MOC-a.

Inhalacijski kortikosteroidi najučinkovitiji su lijekovi za dugoročnu kontrolu astme i prevenciju EIB-a.⁴⁵ Inhalacijski β_2 -agonisti najučinkovitiji su lijekovi za neposrednu inhibiciju EIB-a i za ublažavanje povremenih simptoma astme.⁴⁵ Međutim, kada se rabe često, tolerancija (ili tahifilaksija) na ove lijekove razvija se vrlo brzo. Sportaše koji uzimaju β_2 -agoniste bilo kratkog ili dugog djelovanja na dnevnoj bazi treba upozoriti da će se njihova učinkovitost u sprječavanju EIB-a s vremenom djelomično smanjiti.⁴⁵ Često uzimanje β_2 -agonista također može povećati bronhokonstriktorni odgovor na napor i alergene.⁴⁵ Strategije za izbjegavanje tih problema mogu uključiti ograničavanje uporabe β_2 -agonista, provođenje alternativnih tretmana za sprječavanje EIB-a i osiguravanje odgovarajućeg liječenja inhalacijskim glukokortikoidima astme koja je u podlozi bolesti. Dugo djelujući β_2 -agonisti ne bi se trebali rabiti kao monoterapija.

Što se tiče antagonista leukotrijenskih receptora (npr. montelukast) poznat je njihov protektivni učinak u većine sportaša s EIB-om bilo da se rabe kao monoterapija ili kao dodatak inhalacijskim glukokortikoidima. Rundell i suradnici u randomiziranoj su dvostruko slijepoj kontroliranoj placebo dokazali učinkovitost montelukasta u prevenciji EIB-a i smanjenja plućne funkcije nakon eukapnijskoga hiperventilacijskog testa kod većine tjelesno aktivnih ispitanika.⁴⁶

Sportašima bi trebalo pružiti odgovarajuću edukaciju o astmi u cilju razvoja vještina samopostupanja i osiguranja pravilne uporabe lijekova, uključujući i tehniku inhalacije. Individualizirani plan postupanja za liječenje egzacerbacija i praćenje kontrole bolesti od izrazite je važnosti.

Neki sportaši neće ni priznati simptome zbog straha da će otkrivanje bolesti negativno označiti njihovu sportsku karijeru, dok su, s druge strane, zabilježeni slučajevi zlorabe lijekova za astmu radi postizanja natjecateljske prednosti iako je nekoliko studija dokazalo da anti-astmatski lijekovi ne pojačavaju tjelesnu izvedbu u zdravih pojedinaca.^{2,44}

Prevencija EIA-a

Osim premedikacije profilaksa EIA-e uključuje i nefarmakološke intervencije poput izbjegavanja alergena/iritansa (kada je to moguće) i imunoterapiju specifičnu za alergen. Također disanje na nos omogućuje grijanje i vlaženje hladnoga suhog zraka, što naglašava važnost liječenja i kontrole rinitisa. Danas su komercijalno dostupne maske koje olak-

šavaju grijanje udahnutog zraka, čime mogu pridonijeti prevenciji ili minimiziranju EIB-a. Također treba poticati vježbe zagrijavanja od 10 do 15 minuta, uključujući kalisteniku s vježbama istezanja radi postizanja 50 – 60% maksimalne srčane frekvencije: vježbe zagrijavanja i intermitentne vježbe pokazale su se korisnima u smanjivanju težine EIB-a.^{47,48} Smatra se da je pozitivan učinak tih vježbi posredovan povećanjem protoka krvi kroz bronhe i stopom povrata vode na površinu dišnih putova. Zbog toga se može očekivati da će zagrijavanje i povremene vježbe također zaštititi sportaše od ozljeda epitela dišnih putova. Iako nema ograničenja u odabiru sporta za bolesnike s EIA-om/EIB-om, simptomi se mogu smanjiti izborom sporta koji se temelji na niskom astmogenom potencijalu.

Sportaši imaju ograničenu kontrolu nad okolišem u kojem treniraju i natječu se. Ipak, sportski savezi mogu imati ključnu ulogu postavljanjem odgovarajućih granica. Web-stranica Fédération Internationale de Ski (FIS) navodi medicinske preporuke za donju granicu vanjske temperature za natjecanja koje se odnose samo na skijaško trčanje (npr. minus 16 °C za utrke na 30 km i više, minus 18 °C za kraće udaljenosti utrka i minus 20 °C za sprinterske utrke). Međutim, takva pravila služe zaštititi sportaša od ekstremne hladnoće, a ne u svrhu smanjivanja ozljede dišnih putova.

Dodaci prehrani: kratkoročna nadoknada antioksidansa (vitamin C i E) pokazala je da se smanjuje oksidativni stres dišnih putova i disrupcija epitela u trkača izazvana visokim stupnjem tjelesnog napora u vrućem i vlažnom okolišu te okolišu onečišćenom ozonom.⁴⁹ Zaštitni učinak likopena, dodatka ribljeg ulja i neprerađenog proteina sirutke također je vidljiv u ispitanika s EIB-om.^{50–52} Međutim, neki od tih rezultata nisu ponovljeni u populaciji mladih sportaša s naporom povezanim s teškoćama disanja.⁵³ Dugoročni učinci (pozitivni i/ili negativni) kronične uporabe antioksidacijskih dodataka prehrani na dišno zdravlje sportaša u ovom su trenutku nepoznati. Dok se ne prikupe dodatni eksperimentalni podaci, sportašima ne bi trebalo preporučivati uzimanje antioksidacijskih dodataka u svrhu sprječavanja ozljede dišnih putova.

Zaključak

Astma potaknuta naporom pripada najčešćim kroničnim bolestima u vrhunskih sportaša. Također se zna da je učestalost toga kliničkog entiteta veća nego u općoj populaciji, kao i u rekreacijskih sportaša. Dijagnoza astme potaknute naporom posebno je važna zbog potencijalnog utjecaja na natjecateljsku izvedbu i trening, osobito ako se uzme u obzir činjenica da oticanje dišnih putova tijekom napora može ugroziti ventilacijski kapacitet i učinkovitost. Nadalje, ako se ne liječi, rezultira kronično prisutnom upalom povezanom s trajnim oštećenjem epitela, što pridonosi remodeliranju dišnih putova i fibrotičkim promjenama, progresivnim padom plućne funkcije tijekom vremena i fiksiranom opstrukcijom. Uzmu li se u obzir navedene činjenice, važno je provesti odgovarajuću dijagnostičku obradu kako bi se vrhunskom sportašu omogućilo pravodobno ispravno liječenje te nastavak i uspješnost sportske karijere uz minimalni rizik za njegovo zdravlje.

LITERATURA

1. Kippelen P, Fitch KD, Anderson SD i sur. Respiratory health of elite athletes – preventing airway injury: a critical review. *Br J Sports Med* 2012;46:471–6.
2. Weiler J, Bonini S, Coifman R i sur. American Academy of Allergy, Asthma & Immunology Work Group report: exercise-induced asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:1349–1358.

3. *Moreira A, Delgado L, Carlsen KH.* Exercise-induced asthma: why is it so frequent in Olympic athletes? *Expert Rev Respir Med* 2011;5:1–3.
4. *Haahntela T, Malmberg P, Moreira A.* Mechanisms of asthma in Olympic athletes – practical implications. *Allergy* 2008;63:685–94.
5. *Carlsen KH, Anderson SD, Bjermer L i sur.* Exercise-induced asthma, respiratory and allergic disorders in elite athletes: epidemiology, mechanisms and diagnosis: part I of the report from the Joint Task Force of the European Respiratory Society (ERS) and the European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) in cooperation with GA2LEN. *Allergy* 2008;63:387–403.
6. *van Leeuwen JC, Diessen JM, de Jongh FH, van Aalderen WM, Thio BJ.* Monitoring pulmonary function during exercise in children with asthma. *Arch Dis Child* 2011;96:664–8.
7. *Freed AN, Anderson SD.* Exercise-induced bronchoconstriction: human models. U: Kay AB, Bousquet J, Holt PG, Kaplan AP, ur. *Allergy and Allergic Diseases.* Oxford, England: Blackwell Scientific Publications; 2008;1:808–22.
8. *Schwartz LB, Delgado L, Craig T i sur.* Exercise-induced hypersensitivity syndromes in recreational and competitive athletes: a PRACTALL consensus report (what the general practitioner should know about sports and allergy). *Allergy* 2008;63:953–61.
9. *Porsbjerg C, von Linstow ML, Ulrik CS, Nepper-Christensen SC, Backer V.* Outcome in adulthood of asymptomatic airway hyperresponsiveness to histamine and exercise-induced bronchospasm in childhood. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005;95:137–42.
10. *Fitch KD.* An overview of asthma and airway hyper-responsiveness in Olympic athletes. *Br J Sports Med* 2012;46:413–6.
11. *Gilbert IA, McFadden ER Jr.* Airway cooling and rewarming. The second reaction sequence in exercise-induced asthma. *J Clin Invest* 1992;90:699–704.
12. *McFadden ER Jr, Pichurko BM, Bowman HF i sur.* Thermal mapping of the airways in humans. *J Appl Physiol* 1985;58:564–70.
13. *Lee TH, Nagakura T, Papageorgiou N, Cromwell O, Ikura Y, Kay AB.* Mediators in exercise-induced asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1994;73:634–9.
14. *Anderson SD, Holzer K.* Exercise-induced asthma: is it the right diagnosis in elite athletes? *J Allergy Clin Immunol* 2000;106:419–28.
15. *O'Sullivan S, Rooquet A, Dahlén B i sur.* Evidence for mast cell activation during exercise-induced bronchoconstriction. *Eur Respir J* 1998;12:345–50.
16. *Reiss TF, Hill JB, Harman E i sur.* Increased urinary excretion of LTE4 after exercise and attenuation of exercise-induced bronchospasm by montelukast, a cysteinyl leukotriene receptor antagonist. *Thorax* 1997;52:1030–35.
17. *Rønson O, Hem E, Edvardsen E, Halvorsen R, Carlsen KH.* Changes in airways inflammatory markers during high intensity training in elite cross country skiers. *Eur Respir J* 1995;8:473s.
18. *Dickinson JW.* Impact of changes in the IOC-MC asthma criteria: a British perspective. *Thorax* 2005;60:629–32.
19. *Carlsen KH.* The breathless adolescent asthmatic athlete. *Eur Respir J* 2011;38:713–720.
20. *Rundell KW, Im J, Mayers LB, Wilber RL, Szmedra L, Schmitz HR.* Self-reported symptoms and exercise-induced asthma in the elite athlete. *Med Sci Sports Exerc* 2001;33:208–13.
21. *Storms W.* Review of exercise-induced asthma. *Med Sci Sports Exerc* 2003;35:1464–70.
22. *Silva D, Moreira A, Delgado L.* Allergic Rhinitis and Sports, Allergic Rhinitis. Kowalski M, ur. InTech, 2012. Dostupno na: <http://www.intechopen.com/books/allergicrhinitis/allergic-rhinitis-and-sports>.
23. *De Baets F, Bodart E, Dramaix-Wilmet M i sur.* Exercise-induced respiratory symptoms are poor predictors of bronchoconstriction. *Pediatr Pulmonol* 2005;39:301–5.
24. *Fitch KD, Sue-Chu M, Anderson SD i sur.* Asthma and the elite athlete: summary of the International Olympic Committee's consensus conference, Lausanne, Switzerland, January 22–24, 2008. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122:254–60.
25. *Madhuban AA, Driessen JM, Brusse-Keizer MG, van Aalderen WM, de Jongh FH, Thio BJ.* Association of the asthma control questionnaire with exercise-induced bronchoconstriction. *J Asthma* 2011;48:275–8.
26. *Bonini M, Lapucci G, Petrelli G, i sur.* Predictive value of allergy and pulmonary function tests for the diagnosis of asthma in elite athletes. *Allergy* 2007;62:1166–70.
27. *Weiss P, Rundell KW.* Imitators of exercise-induced bronchoconstriction. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2009;5:7.
28. *Delgado L, Carlsen K-H, Larsson K.* Asthma-like conditions in athletes. *Eur Respir Monogr* 2005;33:67–72.
29. *Rundell KW, Spiering BA.* Inspiratory stridor in elite athletes. *Chest* 2003;123:468–74.
30. *Wilson JJ, Theis SM, Wilson EM.* Evaluation and management of vocal cord dysfunction in the athlete. *Curr Sports Med Rep* 2009;8:65–70.
31. *Balkissoon R.* Vocal cord dysfunction, gastroesophageal reflux disease, and nonallergic rhinitis. *Clin Allergy Immunol* 2007;19:411–26.
32. *Boulet LP.* Cough and upper airway disorders in elite athletes: a critical review. *Br J Sports Med* 2012;46:417–21.
33. *Heir T.* Longitudinal variations in bronchial responsiveness in cross-country skiers and control subjects. *Scand J Med Sci Sports* 1994;4:134–9.
34. *Irwin RS, Baumann MH, Bolser DC i sur.* Diagnosis and management of cough executive summary: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2006;129:1S–23S.
35. *Bougault V, Turmel J, Boulet LP.* Effect of intense swimming training on rhinitis in high-level competitive swimmers. *Clin Exp Allergy* 2010;40:1238–46.
36. *Gleeson M, Pyne DB.* Special feature for the Olympics: effects of exercise on the immune system: exercise effects on mucosal immunity. *Immunol Cell Biol* 2000;78:536–44.
37. *Spence L, Brown WJ, Pyne DB i sur.* Incidence, etiology, and symptomatology of upper respiratory illness in elite athletes. *Med Sci Sports Exerc* 2007;39:577–86.
38. *Powers SK, Lawler J, Dempsey JA i sur.* Effects of incomplete pulmonary gas exchange on VO2 max. *J Appl Physiol* 1989;66:2491–5.
39. *McKenzie DC.* Respiratory physiology: adaptations to high-level exercise. *Br J Sports Med* 2012;46:381–4.
40. *Plavec D, Vuljanko IM.* Astma potaknuta naporom – pregled. *Liječ Vjesn* 2010;132:173–6.
41. *van Dixhoorn J.* Hyperventilation and dysfunctional breathing. *Biol Psychol* 1997;46:90–91.
42. *Agache I, Ciobanu C, Paul G, Rogozea L.* Dysfunctional breathing phenotype in adults with asthma – incidence and risk factors. *Clin Transl Allergy* 2012, 2:18.
43. *Romer LM, Polkey MI.* Exercise-induced respiratory muscle fatigue: implications for performance. *J Appl Physiol* 2008;104:879–88.
44. *Carlsen KH, Anderson SD, Bjermer L i sur.* Treatment of exercise-induced asthma, respiratory and allergic disorders in sports and the relationship to doping: Part II of the report from the Joint Task Force of European Respiratory Society (ERS) and European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) in cooperation with GA2LEN. *Allergy* 2008;63:492–505.
45. *IOC Consensus Statement on Asthma in Elite Athletes.* January 2008. <http://www.olympic.org>. Datum zadnjeg pristupa: 8. rujna 2013.
46. *Rundell KW, Spiering BA, Baumann JM, Evans TM.* Effects of montelukast on airway narrowing from eucapnic voluntary hyperventilation and cold air exercise. *Br J Sports Med* 2005;39:232–236.
47. *Reiff DB, Choudry NB, Pride NB i sur.* The effect of prolonged submaximal warm-up exercise on exercise-induced asthma. *Am Rev Respir Dis* 1989;139:479–84.
48. *McKenzie DC, McLuckie SL, Stirling DR.* The protective effects of continuous and interval exercise in athletes with exercise-induced asthma. *Med Sci Sports Exerc* 1994;26:951–6.
49. *Gomes EC, Stone V, Florida-James G.* Impact of heat and pollution on oxidative stress and CC16 secretion after 8 km run. *Eur J Appl Physiol* 2011;111:2089–97.
50. *Neuman I, Nahum H, Ben-Amotz A.* Reduction of exercise-induced asthma oxidative stress by lycopene, a natural antioxidant. *Allergy* 2000;55:1184–9.
51. *Mickleborough TD, Murray RL, Ionescu AA i sur.* Fish oil supplementation reduces severity of exercise-induced bronchoconstriction in elite athletes. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;168:1181–9.
52. *Baumann JM, Rundell KW, Evans TM i sur.* Effects of cysteine donor supplementation on exercise-induced bronchoconstriction. *Med Sci Sports Exerc* 2005;37:1468–73.
53. *Falk B, Gorev R, Zigel L i sur.* Effect of lycopene supplementation on lung function after exercise in young athletes who complain of exercise-induced bronchoconstriction symptoms. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005;94:480–5.
54. *World Anti-Doping Agency.* www.wada-ama.org/ Datum zadnjeg pristupa: 25. svibnja 2013.