Leki z apteki a doping w sporcie

Łukasz Sobczak¹, Krzysztof Goryński²

¹ SKN Spektrometrii Mas i Metod Mikroekstrakcyjnych, Katedra i Zakład Farmakodynamiki i Farmakologii Molekularnej, Wydział Farmaceutyczny, Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu

² Katedra i Zakład Farmakodynamiki i Farmakologii Molekularnej, Wydział Farmaceutyczny, Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu

Adres do korespondencji: Łukasz Sobczak, Katedra i Zakład Farmakodynamiki i Farmakologii Molekularnej, Wydział Farmaceutyczny, Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy, ul. dr. Antoniego Jurasza 2, 85-089 Bydgoszcz, e-mail: lukaszsobczak39@gmail.com

Wstęp

Co roku Ziemia rozpoczyna kolejną podróż wokół Słońca. Jednak nasza planeta ukończyła wiele takich okrążeń zanim którykolwiek z jej mieszkańców zdołał to dostrzec. Znacznie wcześniej rozegrano pierwsze zawody sportowe, po raz pierwszy użyto leku i po raz pierwszy sięgnięto po doping farmakologiczny... Ziemia będzie towarzyszyć Słońcu dosłownie do końca świata, czy sport i doping pozostaną tak samo nierozłączne?

Tylko dlaczego powyższy akapit znalazł się w „Farmacji Polskiej”? Zapewne większość z farmaceutów ogląda czasami lub nawet całkiem regularnie rozmaite wydarzenia sportowe. O dopingu farmakologicznym słyszał zapewne każdy z nas. Lecz kto pomyślał – ile spośród zakazanych środków można znaleźć w aptece? Mamy nadzieję, że niniejszy artykuł pozwoli zaspokoić ciekawość i odpowiedzieć na to pytanie.

Materiały i metody

Na potrzeby poniższego opracowania przeanalizowane zostały trzy najnowsze raporty Światowej Agencji Antydopingowej (World Anti-Doping Agency, WADA) dotyczące lat 2014, 2015 oraz 2016 [1–3]. Wyszczególnione w tych opracowaniach związki zostały następnie zestawione z substancjami czynnymi obecnymi w preparatach wpisanych do Rejestru Produktów Leczniczych (internetowa baza danych [4]). W pracy skupiono się na tych środkach, których przyjmowanie zostało uznane za naruszenie przepisów antydopingowych w okresie 2014–2016 oraz które jednocześnie znajdują się we wspomnianym rejestrze. Uzyskane dane zostały przedstawione w postaci tabeli (tabela 1),

Drugs in (Polish) pharmacies and the issue of doping in sports · It is safe to assume that most of the pharmacists follow occasionally or regularly various sporting events. Probably every one of us knows about pharmacological doping. But who thought – how many of those prohibited substances could be found in a pharmacy? For that reason, an insightful analysis of World Anti-Doping Agency's testing figures was conducted. Obtained figures were then compared with Register of Medicinal Products (Polish) and presented in a comprehensive table, followed by brief description of selected drugs to bring reader a better understanding of benefits from their illicit usage. As a result, more than 3500 of doping cases is associated with 56 various active pharmaceutical ingredients available for patients, including several OTC products. Finally, even as brief dip into subject as a lecture of this article could give a different insight at medications dispensed from drugstores, of which many are in fact also doping agents.

Keywords: pharmacy, doping in sports, drugs, prohibited substances.

© Farm Pol, 2018, 74(4): 199–205

a poszczególne leki omówione w kolejnych akapitach (według opisanego w dalszej części tekstu podziału stosowanego przez WADA). Opisy przygotowano w oparciu o starannie dobrane doniesienia naukowe, zawartość ulotek informacyjnych dla pacjentów, podręczniki i kompendia terapeutyczne oraz treści publikowane przez instytucje zajmujące się zwalczaniem dopingu.

Substancje zakazane w sporcie

Światowa Agencja Antydopingowa każdego roku ogłasza listę związków chemicznych, których stosowanie przez sportowców jest zabronione. Najnowsza, obowiązująca od 1 stycznia 2018 r., wersja

Tabela 1. Lista substancji czynnych zawartych w preparatach wpisanych do Rejestru Produktów Leczniczych, uszeregowana według największej sumarycznej liczby wykrytych w latach 2014–2016 przypadków dopingiu z nią związanych [1–4]

lp.	substancja	oznaczenie klasy WADA	liczba przypadków dopingiu w				produkty lecznicze*
			2014	2015	2016	suma	
1	nandrolon	S1	195	176	200	571	1
2	furosemid	S5	128	153	131	412	5
3	hydrochlorotiazyd	S5	120	125	158	403	224
4	metylofenidat	S6	71	96	95	262	24
5	prednizolon	S9	56	60	51	167	9
6	tamoksifen	S4	42	59	61	162	5
7	prednizon	S9	44	52	48	144	4
8	klomifen	S4	33	37	57	127	1
9	mesterolone	S1	31	29	40	100	1
10	betametazon	S9	34	31	29	94	2
11	budezonid	S9	74	7	1	82	51
12	anastrozol	S4	21	16	36	73	8
13	efedryna	S6	25	19	29	73	6
14	amilorid	S5	14	24	17	55	2
15	deksametazon	S9	12	19	13	44	12
16	metyloprednizolon	S9	14	19	11	44	22
17	morfina	S7	9	7	26	42	22
18	salbutamol	S3	8	16	15	39	15
19	letrozol	S4	8	10	19	37	12
20	trimetazydyna	S4	18	11	8	37	10
21	indapamid	S5	10	9	16	35	43
22	acetazolamid	S5	14	9	11	34	1
23	spironolakton	S5	5	10	18	33	12
24	pseudoefedryna	S6	8	9	13	30	36
25	fenoterol	S3	9	10	6	25	3
26	chlorotalidon	S5	9	9	6	24	1
27	tibolon	S1	7	7	9	23	3
28	oksykodon	S7	6	7	8	21	65
29	torasemid	S5	7	3	10	20	22
30	testosteron	S1	10	2	6	18	8
31	bisoprolol	P1	5	7	5	17	87
32	propranolol	P1	7	3	3	13	4
33	propionian flutikazonu	S9	0	3	9	12	34
34	metoprolol	P1	3	6	3	12	43
35	salmeterol	S3	7	1	1	9	27
36	niketamid	S6	3	2	4	9	1
37	metadon	S7	2	1	6	9	6
38	buprenorfina	S7	4	2	3	9	41
39	atenolol	P1	6	0	2	8	2
40	insulina	S4	5	1	1	7	130
41	fentanyl i pochodne	S7	3	1	2	6	61
42	eksemestan	S4	2	1	2	5	4
43	wilanterol	S3	0	0	4	4	8
44	triamcynolon	S9	1	1	2	4	1
45	danazol	S1	0	1	1	2	2
46	raloksifen	S4	2	0	0	2	3
47	toremifen	S4	2	0	0	2	1
48	desmopresyna	S5	0	0	2	2	12
49	eplerenon	S5	1	1	0	2	12
50	karwedilol	P1	1	1	0	2	56
51	sotalol	P1	1	1	0	2	8
52	selegilina	S6	0	1	0	1	2
53	petydyna	S7	1	0	0	1	1
54	nebiwolol	P1	0	0	1	1	17
55	celiprolol	P1	1	0	0	1	4
56	tymolol	P1	1	0	0	1	32

* Podana w tabeli liczba produktów leczniczych nieuwzględniania ewentualnych dopuszczalnych dla nich form podania (szczegóły w treści artykułu), pozwoleń wygasłych oraz duplikatów wynikających z pozwoleń na dopuszczenie do obrotu preparatów pochodzących z importu równoległego.

WADA *prohibited list* dzieli te środki na jedenaście klas [5]. Sześć z nich niedozwolonych jest we wszystkich dyscyplinach, w trakcie oraz poza zawodami (S0–S5), cztery wyłącznie podczas zawodów (S6–S9), a jedna dotyczy tylko wybranych konkurencji (P1).

W wykazie tym znajdują się liczne substancje czynne zawarte w produktach leczniczych zarejestrowanych w Polsce (reprezentowane jest 8 z 11 klas WADA) lub powstałe w wyniku ich metabolizmu. Dotyczy to zarówno leków wydawanych z przepisu lekarza, jak również preparatów dostępnych bez recepty (OTC). Z uwagi na niedostateczne badania składu (lub nawet ich całkowity brak) nie można również wykluczyć obecności zakazanych

środków w suplementach diety sprzedawanych w aptekach, które, podobnie jak odżywki dla kulturystów, stanowiły już w przeszłości źródło pozytywnych wyników kontroli antydopingowych [6].

Odstępstwa terapeutyczne

Jeżeli stan zdrowia sportowca wymaga zastosowania leku, który znajduje się na liście związków zakazanych w sporcie („WADA *prohibited list*”) i dla którego nie ma alternatywy, zawodnik może zwrócić się do lokalnej instytucji antydopingowej (w Polsce jest to POLADA – Polska Agencja Antydopingowa) o zgodę na zastosowanie określonej substancji w ramach tzw. odstępstwa terapeutycznego

(*Therapeutic Use Exemption*, TUE). Wymaga to jednak uzasadnienia i dobrze udokumentowanego zalecenia lekarza. Stosowny wniosek musi zostać złożony nie później niż na 30 dni przed udziałem w zawodach, a następnie pozytywnie zaopiniowany przez odpowiednie organy (krajowe i międzynarodowe) [7, 8].

S1 – Sterydy i inne środki anaboliczne

Od lat substancje o działaniu anabolicznym są najczęściej wykrywaną formą dopingu. Według najbardziej aktualnych zestawień WADA stanowią od 43 do 50% wszystkich nieprawidłowości [1–3]. Skalę tego zjawiska można tłumaczyć ich mechanizmem działania.

Jako cząsteczki lipofilowe z łatwością przenikają błony komórkowe, docierając do wewnątrzkomórkowych receptorów androgenowych (AR). Takie aktywne kompleksy kierowane są następnie do jądra komórkowego, gdzie modulują ekspresję genów. Skutkiem zachodzących zmian jest m.in. nasilenie syntezy białek i zahamowanie ich rozkładu (np. pod wpływem kortyzolu). Procesy te pobudzają wzrost tkanki mięśniowej, przekładający się na zwiększenie siły i wytrzymałości – cech pożądanych w niemal każdej dyscyplinie sportu.

Nandrolon to jeden z najczęściej nadużywanych sterydów anaboliczno-androgennych. Został wykryty u sportowców aż 571 razy w latach 2014–2016, w tym afera związana z dyskwalifikacją braci Zielińskich przed Igrzyskami Olimpijskimi w Rio w 2016 r. [1–3, 9, 10]. Dostępny w postaci iniekcji, przeznaczony jest do terapii stanów chorobowych przebiegających z utratą tkanki kostnej w przebiegu osteoporozy oraz pomocniczo przy ujemnym bilansie azotowym.

Mesterolol i **testosteron** stosowane są przy niedoborach męskich hormonów płciowych, czyli androgenów. Ich deficyt może wywoływać spadek wydolności organizmu, przewlekłe zmęczenie, zaburzenia potencji, stany depresyjne, a także utratę masy kostnej. Ponieważ testosteron należy do hormonów endogennych, czyli wytwarzanych przez organizm, wykrycie stosowania jego preparatów wymaga dodatkowych czynności laboratoryjnych, pozwalających rozróżnić frakcję pochodzenia endogennego od tej podanej egzogennie, np. poprzez ustalenie stosunku izotopów węgla ($^{13}\text{C}/^{12}\text{C}$) oraz wodoru ($^2\text{H}/^1\text{H}$) [11]. **Danazol** posiada działanie głównie antygonadotropowe oraz słabo zaznaczone androgenne i anaboliczne. Jako lek stosowany jest m.in. przy leczeniu endometriozy.

Tibolon jako jedyny z opisywanych tutaj związków nie posiada budowy sterydowej. Wskazany jest w hormonalnej terapii zastępczej w okresie pomonopauzalnym, w tym w profilaktyce osteoporozy.

S3 – β_2 -mimetyki

Działając pobudzająco na obecne w obrębie płuc receptory β_2 -adrenergiczne, leki zaliczane do tej klasy powodują relaksację mięśni gładkich oskrzeli, a także inne efekty będące wynikiem fosforylacji białek zapoczątkowanej przez powstały wzrost wewnątrzkomórkowego stężenia cyklicznej formy AMP oraz aktywności zależnej od niej kinazy białkowej A (PKA). Do wspomnianych należą zwiększona sekrecja insuliny, glikogenoliza i glukoneogeneza. Z uwagi na rozkurcz oskrzeli β_2 -mimetyki stosowane są w terapii chorób układu oddechowego, takich jak astma czy przewlekła obturacyjna choroba płuc (POCHP).

Przedmiotem debaty jest to, czy i w jaki sposób leki te poprawiają wyniki osiągane przez zdrowych sportowców [12]. Ich skuteczność udokumentowano m.in. wśród biegaczy narciarskich i pływaków, jednakże zawodnicy uprawiający te dyscypliny są stale ekspozowani na czynniki bronchokonstrykcyjne, takie jak zimne powietrze czy środki czystości dodawane do wody basenowej. Podobnych wyników nie udało się wykazać dla salbutamolu stosowanego na grupie kontrolnej [13]. Powszechnie przyjmuje się jednak, że długotrwałe stosowanie omawianych substancji powoduje wzrost wydolności organizmu [14]. **Fenoterol**, **salbutamol**, **salmeterol** czy **wilanterol** są przez sportowców przyjmowane wbrew przepisom antydopingowym, na co wpływ poza efektem wywieranym na oskrzela może mieć także indukowane przez β_2 -mimetyki zahamowanie rozpadu tkanki mięśniowej i redukcja śródmięśniowej tkanki tłuszczowej [1–3, 15]. Klenbuterol i zilpaterol są nawet klasyfikowane przez WADA jako niesteroidowe środki anaboliczne i zdarza się, że są one (zazwyczaj niezgodnie z prawem) stosowane jako „odżywka” zwiększająca masę zwierząt hodowlanych przeznaczonych do uboju [5]. Spożycie takiego pokarmu może stać się źródłem podejrzenia o stosowanie dopingu [16].

S4 – Modulatory hormonalne oraz metaboliczne

W najnowszym raporcie dotyczącym próbek przebadanych w 2016 r., głównie za sprawą meldonium, była to druga najczęściej wykrywana klasa substancji [3]. Wśród 515 pozytywnych wyników najbardziej nagłościony był przypadek rosyjskiej tenisistki Marii Szarapowej [17]. W leczeniu meldonium może zostać użyte przy niedokrwieniu tkanek, zwłaszcza w chorobie niedokrwiennej serca. Z podobnych wskazań stosowana jest występująca w lekach dostępnych w Polsce **trimetazydyna**, podtrzymująca procesy metaboliczne (nasila utlenianie glukozy i hamuje β -oksydację

kwasów tłuszczowych) w niedotlenionych w przebiegu dławicy piersiowej kardiomiocytach. W latach 2014–2016 została ona stwierdzona w próbkach pochodzących od sportowców 37 razy [1–3].

W analizowanym w pracy okresie 127 razy raportowano **klomifen** – antyestrogen stosowany w leczeniu bezpłodności. Inhibitory aromatazy (**anastrozol**, **eksemestan**, **letrozol**) hamujące syntezę estrogenów i wykorzystywane w terapii raka piersi u kobiet po menopauzie oznaczono łącznie 115 razy. Natomiast stosowane przy tej samej chorobie selektywne modulatory receptora estrogenowego (SERM), do których należą **tamoksifen**, **toremifen** i **raloksifen** (ostatni używany także w leczeniu osteoporozy), stwierdzane były aż 166 razy [1–3]. Działanie SERM polega m.in. na blokowaniu hormonalnego działania endogennego estradiolu. Związki te mogą również podwyższać poziom testosteronu w organizmie [18].

Siedmiokrotnie złamanie przepisów antydopingowych związane było z nieuzasadnionym użyciem **insulin**, którym przypisywane jest słabe działanie anaboliczne [19].

S5 – Leki moczopędne oraz środki maskujące

Wszystkie opisane poniżej środki moczopędne, pomimo zróżnicowanych mechanizmów działania, są wykorzystywane przy nadciśnieniu tętniczym, obrzękach towarzyszących chorobom układu krążenia (np. zastoinowa niewydolność serca – główne wskazanie dla eplerenonu), nerek i wątroby (marskość). Redukcja objętości osocza poprzez zwiększenie objętości wydalanego moczu powoduje zmniejszenie pojemności minutowej serca, następnie również oporu obwodowego. Dodatkowo tiazydy i leki tiazydopodobne wywierają wpływ na transport jonów w komórkach mięśni gładkich naczyń krwionośnych, powodując ich rozszerzenie, co dodatkowo obniża wspomniany opór obwodowy. Acetazolamid jest także przepisywany przez lekarzy przy jaskrze, padaczce i chorobie wysokościowej.

Diuretyki, pomimo braku bezpośredniego przełożenia na wydajność sportowców, są przez nich często wykorzystywane. Najpopularniejsze: furosemid i hydrochlorotiazyd, zostały wykryte odpowiednio 412 i 403 razy w latach 2014–2016 [1–3]. Atleci przeważnie sięgają po nie w celu ukrycia stosowania innych substancji dopingujących (zwłaszcza tych wydalanych w przeważającej części z moczem) lub w celu szybkiej redukcji masy ciała w dyscyplinach z podziałem na kategorie wagowe. O tym, jak częsty jest to proceder, świadczy fakt, że jako doping raportowane w podanym przedziale czasu było użycie prawie wszystkich związków dostępnych w preparatach zarejestrowanych

w Polsce (wyjątek stanowi klopamid). Wśród nich znalazły się leki z grup: oszczędzających potas (**amilorid**, **eplerenon**, **spironolakton**, kanrenoinian potasu – jako metabolit kanrenonu); pętlowych (**furosemid**, **torasemid**); tiazydów (**hydrochlorotiazyd**); tiazydopodobnych (**indapamid**, **chlortalidon**) oraz inhibitorów anhidrazy węglanowej (**acetazolamid**, **dorzolamid**, **brinzolamid** – dwa ostatnie dostępne są wyłącznie w preparatach oftalmicznych, których stosowanie jest w myśl przepisów antydopingowych dozwolone).

Przykładem środka maskującego, będącego lekiem, jest **desmopresyna**. Jest to analog ludzkiej wazopresyny, który pobudza wrażliwe na nią receptory V2 i hamuje nadmierną diurezę, np. przy moczuwce prostej czy moczeniu nocnym. Jednym ze skutków jej stosowania jest zmniejszone wydalenie wody. Ta, pozostając w układzie krwionośnym, zwiększa objętość osocza, a tym samym obniża stężenie obecnych w nim analitów, czyniąc je trudniejszymi do wykrycia. W 2016 r. stwierdzono jej obecność u dwójki sportowców [3].

S6 – Stymulanty

Stymulanty stanowią pierwszą opisywaną grupę, której stosowanie jest niedozwolone jedynie podczas zawodów. Większość z substancji zaliczanych przez WADA do stymulantów to środki odurzające, takie jak kokaina czy amfetamina. W wykazie można jednak znaleźć także wykorzystywany do leczenia zespołu nadpobudliwości ruchowej z deficytem uwagi (ADHD) i dostępny wyłącznie na receptę Rpw **metylofenidat**. Podobnie jak amfetamina hamuje on wychwyt zwrotny amin katechinowych (dopaminy i noradrenaliny) oraz serotoniny, jednak w przeciwieństwie do niej nie pobudza ich wydzielania i nie spowalnia metabolizmu przez monoaminooksydazę. Zwiększonemu przewodnictwu dopaminergicznemu przypisywana jest regulacja szlaków serotoninergicznych, przekładająca się na poprawę funkcjonowania obszarów mózgu odpowiedzialnych m.in. za utrzymanie koncentracji. W sporcie metylofenidat jest jednym z najczęściej nadużywanych leków, a w latach 2014–2016 był przyczyną 262 dyskwalifikacji [1–3]. Innym dostępnym w aptekach stymulantem jest **selegilina** – stosowany w chorobie Parkinsona selektywny nieodwracalny inhibitor monoaminooksydazy typu B (MAO-B). Zahamowanie tego enzymu zwiększa ilość dopaminy obecnej w OUN, niwelując objawy choroby i umożliwiając obniżenie przyjmowanych dawek lewodopy. Przyczyną obecności związku w wykazie substancji zakazanych w sporcie jest jego metabolizm do L-metamfetaminy oraz L-amfetaminy. Zażycie selegiliny przed zawodami zostało odnotowane w 2015 r. [2].

Częstymi składnikami leków stosowanych przy obrzęku błony śluzowej nosa (potocznie katarze) i reszty górnych dróg oddechowych są **efedryna** (m.in. w maściach recepturowych, syropach wykrztuśnych czy kroplach) oraz obecna w preparatach OTC **pseudoefedryna** (tabletki, proszki do sporządzania roztworów). Efedryna zarejestrowana jest także jako roztwór do wstrzykiwań podawany w stanach skurczowych dróg oddechowych lub przy zbyt niskim ciśnieniu tętniczym podczas znieczuleń. Związki te powodują uwalnianie noradrenaliny zmagazynowanej w ziarnistościach neuronalnych, co pośrednio pobudza receptory α_1 -adrenergiczne. Wywierają także słaby bezpośredni wpływ na receptory β -adrenergiczne, co powoduje m.in. rozkurcz oskrzeli (receptory β_2) i zwiększenie tropizmów serca (receptory β_1). Ze względu na szeroką dostępność, za złamanie przepisów antydopingowych uznawane jest tylko ich stężenie w moczu przekraczające 10 $\mu\text{g/mL}$ dla efedryny i 150 $\mu\text{g/mL}$ dla pseudoefedryny [5, 20]. Wyniki takie stwierdzano odpowiednio 73 oraz 30 razy w latach 2014–2016 [1–3]. Opierając się o dane eksperymentalne na temat biodostępności i biotransformacji chlorowodoru pseudoefedryny u ludzi, można założyć, że spożycie na raz ilości między 5 a 8 tabletek (zawierających najwyższą dostępną bez recepty dawkę 120 mg) spowoduje stężenie analitu przekraczające maksymalny dopuszczalny próg [21, 22].

Dostępny bez recepty oraz będący składnikiem kropli recepturowych **niketamid** pobudza ośrodek oddechowy w OUN i zwiększa częstość pracy serca. Jest on także wykrywany wśród sportowców [1–3].

S7 – Narkotyki

Do grupy tej należą wyłącznie opioidy, a więc substancje pobudzające receptory opioidowe – głównie μ , słabiej κ i δ (buprenorfina jest nawet ich antagonistą). Łącząc się z tymi receptorami leki te wypierają endogenne peptydy i wywierają działanie przeciwbólowe. Właśnie jako analgetyki stosowane są **buprenorfina** i substancje odurzające dostępne na recepty Rpw, czyli **fentanył**, **morfina**, **oksykodon** i **petydyna**, oraz stosowane w leczeniu zamkniętym **sufentanil** i **remifentanil**. Związki te łatwo wywołują uzależnienie, a w substytucyjnej terapii odwykowej od nich zalecany jest **metadon**. Wszystkie wymienione narkotyki zostały wykryte 88-krotnie w latach 2014–2016 [1–3].

Należy także wziąć pod uwagę, że pewien odsetek kodeiny znajdującej się w wydawanych bez przepisu lekarza syropach i tabletkach przeciwkaszlowych jest metabolizowany do morfiny (oraz hydrokodonu), w związku z czym ich spożycie może być źródłem fałszywie dodatniego wyniku kontroli antydopingowej [23].

S9 – Glikokortykosteroidy

Podobnie do sterydów anabolicznych, glikokortykosteroidy przenikają do wnętrza komórek, gdzie ulegają połączeniu ze specyficznymi dla siebie receptorami glikokortykosterydowymi (GR). Powstałe kompleksy albo trafiają do jądra komórki, w którym uczestniczą w regulacji ekspresji genów (m.in. poprzez zahamowanie czynnika transkrypcji NF- κ B), albo w sposób niezależny od genomu wpływają na szlaki sygnałowe komórki, powodując szybko obserwowalne efekty przeciwzapalne – przydatne zwłaszcza w terapii stanów zapalnych dróg oddechowych, jak np. astma czy POChP. Do dotychczas poznanych mechanizmów działania należą m.in. pośrednie obniżenie aktywności fosfolipazy A_2 (poprzez wzmacnianie wytwarzania lipokortyny-1) oraz zahamowanie ekspresji cyklooksygenazy-2, oba odpowiedzialne są za zmniejszenie produkcji czynników prozapalnych.

Mnogość efektów wywoływanych przez tę grupę leków przekłada się na ogromne spektrum ich zastosowań terapeutycznych, które nie sposób w całości wymienić w ramach tego opracowania. Wśród rzadziej opisywanych właściwości jest m.in. dowiedzione badaniami wydłużenie czasu, po którym pojawiają się widoczne efekty zmęczenia pod wpływem intensywnego wysiłku fizycznego [24]. Wśród zawodników wykazano niedozwolone przyjmowanie **betametazonu**, **budezonidu**, **deksametazonu**, **metyprednizolonu**, **prednizolonu**, **prednizonu**, **propionianu flutikazonu** oraz **triamcynolonu**.

Glikokortykosteroidy są zakazane w trakcie zawodów wyłącznie, jeżeli podawane są doustnie, dożylnie, domięśniowo lub doodbytniczo. Oznacza to, że dozwolona jest ich powierzchniowa aplikacja, np. pod postacią maści czy płynów do stosowania na skórę. Ze względu na lipofilową strukturę, każdorazowo pewna część podanej dawki leku przenika do krążenia ogólnego [25, 26]. Podobnie jak w przypadku kodeiny może to wzbudzać obawy o postawienie niesłusznych zarzutów związanych z używaniem doping. Jednak przyjęty przez WADA próg określający minimalne stężenie związku w moczu (traktowane jako złamanie przepisów [27]) wydaje się prawidłowo zapobiegać takim sytuacjom i nie pozwala na uznanie za nadużycie miejscowego podania takich substancji jak acetonid triamcynolonu czy hydrokortyzon [28, 29].

P1 – β -blokery

To grupa substancji wpływających na receptory β -adrenergiczne. Blokada dostępu amin katecholowych do receptorów β_1 przekłada się głównie na zmniejszenie tropizmów serca (w następstwie dochodzi m.in. do obniżenia częstości skurczów

serca, jego pojemności minutowej czy skurczowego i rozkurczowego ciśnienia krwi). W mniejszym stopniu wpływa także na spadek wydzielania reniny przez nerki, co również powoduje redukcję ciśnienia. Takie właściwości sprawiają, że większość β -sympatykolytyków znajduje zastosowanie ze wskazań kardiologicznych (niewydolność serca, choroba niedokrwienna serca, nadciśnienie tętnicze, arytmia). Część z nowszych leków dodatkowo rozszerza naczynia krwionośne za pomocą innych, niezwiązanych z receptorami β , mechanizmów (nebiwolol, celiprolol, karwedilol). Głównym zastosowaniem dla sotalolu jest leczenie arytmii (blokada kanałów potasowych w komórkach układu bódźco-przewodzącego), a tymololu jaskra z otwartym kątem przesączania i nadciśnienie gałki ocznej (zmniejsza produkcję cieczy wodnistej).

Uspokojenie funkcji serca wywołuje słaby efekt odprężający bez jednoczesnej utraty czułości zmysłów, towarzyszącej zazwyczaj typowym lekom uspakajającym czy przeciwlękowym. Dlatego β -blokery od lat są wykorzystywane do przeciwdziałania tremie scenicznej czy niwelowania części objawów zespołu stresu pourazowego (*posttraumatic stress disorder*, PTSD) [30, 31]. Antagonizm wobec receptorów β_2 powoduje działanie przeciwstawne do wcześniej opisanej grupy β_2 -mimetyków, jednym z następstw takiego stanu rzeczy jest zahamowanie drżenia rąk [32, 33]. Przytoczona charakterystyka tej grupy związków powoduje, że w sporcie są one zakazane w dyscyplinach wymagających szczególnej precyzji, takich jak strzelectwo i łucznictwo, oraz wyłącznie podczas zawodów w sportach motorowych, narciarstwie, golfie, bilardzie, rzutkach i nurkowaniu [5]. Wykryte incydenty dopingowe dotyczyły takich substancji, jak: **atenolol, bisoprolol, celiprolol, karwedilol, metoprolol, nebiwolol, propranolol, sotalol, tymolol**.

Wnioski

W polskich aptekach dostępne jest wiele preparatów leczniczych zawierających związki zakazane przez przepisy antydopingowe. Dane z ostatnich 5 lat wskazują na ponad 3500 przypadków sprzecznego z przepisami przyjmowania 56 różnych substancji czynnych. Wśród pozytywnych wyników kontroli odnotowano 39 przypadków zażycia pseudoefedryny i niketamidu, które pacjenci mogą nabyć w aptekach bez recepty. Jako składnik leków OTC dostępna jest także kodeina, metabolizowana częściowo do niedozwolonej morfiny. Opiswane środki należą do ośmiu (spośród jedenastu) różnych klas według podziału WADA. Brak jedynie przedstawicieli takich grup, jak: S0 substancje niedopuszczone (są to leki w fazie badań

klinicznych i przedklinicznych, leki wycofane, leki weterynaryjne oraz tak zwane dopalacze); S2 hormony peptydowe, czynniki wzrostu oraz powiązane substancje (jednakże w aptekach są dostępne leki zawierające goserelinę lub triptorelinę, które znajdują się w wykazie substancji zakazanych, ale nie wykryto ich u sportowców w analizowanym okresie) oraz S8 kannabinoidy.

Okazuje się zatem, że sporo leków, również tych bardzo popularnych, jak: β -blokery, insuliny, środki moczopędne czy wziewne preparaty stosowane w terapii astmy i POChP, jest stosowane przez atletów niezgodnie ze swoim przeznaczeniem – w celu zyskania pozasportowej przewagi nad rywalami. Ze względu na ciągły rozwój farmacji, nieustanne pojawianie się nowych środków leczniczych oraz jednoczesny wzrost popularności i ilości pieniędzy towarzyszących największym wydarzeniom sportowym można przypuszczać, że zjawisko to będzie z czasem narastać. Takiemu stanowi rzeczy starają się z dużym wysiłkiem przeciwstawić instytucje antydopingowe, badacze oraz laboratoria analityczne na całym świecie. Czy kolejne lata przyniosą mniej, czy może więcej skandali dopingowych? Odpowiedź na to pytanie otrzymamy wraz z upływem czasu.

Podziękowanie

Autorzy pracy pragną podziękować Studenckiemu Towarzystwu Naukowemu CM UMK w Bydgoszczy za dofinansowanie projektu w ramach Studenckich Badań Naukowych realizowanych przez SKN Spektrometrii Mas i Metod Mikroekstrakcyjnych.

Otrzymano: 2018.03.10 · Zaakceptowano: 2018.04.20

Piśmiennictwo

1. 2014 Anti-Doping Testing Figures Report, https://www.wada-ama.org/sites/default/files/wada_2014_anti-doping-testing-figures_full-report_en.pdf (stan z 20.03.2018).
2. 2015 Anti-Doping Testing Figures, https://www.wada-ama.org/sites/default/files/resources/files/2015_wada_anti-doping_testing_figures_report_0.pdf (stan z 20.03.2018).
3. 2016 Anti-Doping Testing Figures, https://www.wada-ama.org/sites/default/files/resources/files/2016_anti-doping_testing_figures.pdf (stan z 20.03.2018).
4. Rejestr Produktów Leczniczych, <http://pub.rejstrymedyczne.csioz.gov.pl/#results> (stan z 20.03.2018).
5. Prohibited List, https://www.wada-ama.org/sites/default/files/prohibited_list_2018_en.pdf (stan z 20.03.2018).
6. Martínez-Sanz J.M., Sospedra I., Ortiz C.M., Baladía E., Gil-Izquierdo A., Ortiz-Moncada R.: Intended or Unintended Doping? A Review of the Presence of Doping Substances in Dietary Supplements Used in Sports., *Nutrients* 2017, 9(10): 1093–115.
7. Therapeutic Use Exemptions, https://www.wada-ama.org/sites/default/files/resources/files/wada-2016-istue-final-en_0.pdf (stan z 20.03.2018).
8. Therapeutic Use Exemption (TUE), <https://www.wada-ama.org/en/questions-answers/therapeutic-use-exemption-tue> (stan z 20.03.2018).
9. Rio 2016. Tomasz Zieliński na dopingu, <http://www.sport.pl/igrzyska-olimpijskie/1,154863,20518538,rio-2016-tomasz-zielinski-na-dopingu.html> (stan z 20.03.2018).

10. Adrian Zieliński zdyskwalifikowany na cztery lata za doping. „Jestem niewinny”, <http://www.sport.pl/inne/1,64998,21240834,adrian-zielinski-zdyskwalifikowany-na-cztery-lata-za-doping.html> (stan z 20.03.2018).
11. Endogenous Anabolic Androgenic Steroids Measurement and Reporting, <https://www.wada-ama.org/sites/default/files/resources/files/wada-td2016eas-eas-measurement-and-reporting-en.pdf> (stan z 20.03.2018).
12. Kindermann W.: Do inhaled beta(2)-agonists have an ergogenic potential in non-asthmatic competitive athletes?, *Sports Med.* 2007, 37(2): 95–102.
13. Wolfarth B., Wuestenfeld J.C., Kindermann W.: Ergogenic effects of inhaled beta2-agonists in non-asthmatic athletes., *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2010, 39(1): 75–87.
14. Effects of Performance-Enhancing Drugs, <https://www.usada.org/substances/effects-of-performance-enhancing-drugs/> (stan z 20.03.2018).
15. Davis E., Loiacono R., Summers R.J.: The rush to adrenaline: drugs in sport acting on the beta-adrenergic system., *Br J Pharmacol.* 2008, 154(3): 584–597.
16. Clenbuterol and Meat Contamination, <https://www.usada.org/clenbuterol-and-meat-contamination/> (stan z 20.03.2018).
17. Maria Sharapova failed drugs test at Australian Open, <https://www.bbc.co.uk/sport/tennis/35750285> (stan z 20.03.2018).
18. Reardon C.L., Creado S.: Drug abuse in athletes, *Subst Abuse Rehabil.* 2014, 5: 95–105.
19. Holt R.I., Sönksen P.H.: Growth hormone, IGF-I and insulin and their abuse in sport., *Br J Pharmacol.* 2008, 154(3): 542–556.
20. Decision Limits for the Confirmatory Quantification of Threshold Substances, https://www.wada-ama.org/sites/default/files/resources/files/2016-12-13_td2017dl.pdf (stan z 20.03.2018).
21. Kale P.: Pharmacokinetics and bioavailability of single dose ibuprofen and pseudoephedrine alone or in combination: a randomized three-period, cross-over trial in healthy Indian volunteers, *Front Pharmacol.* 2014, 5: 98.
22. Pseudoephedrine (d-Isoephedrine) (Professional Patient Advice), <https://www.drugs.com/ppa/pseudoephedrine-d-isoephedrine.html> (stan z 20.03.2018).
23. West R.E., Guevara M.G., Mikel C., Gamez R.: Detection of Hydrocodone and Morphine as Metabolites in Oral Fluid by LC-MS/MS in Patients Prescribed Codeine., *Ther Drug Monit.* 2017, 39(1): 88–90.
24. Casuso R.A., Melskens L., Bruhn T., Secher N.H., Nordsborg N.B.: Glucocorticoids improve high-intensity exercise performance in humans., *Eur J Appl Physiol.* 2014, 114(2): 419–424.
25. Lam L.H., Sugarman J.L.: Adrenal Suppression With Chronic Topical Corticosteroid Use in Psoriasis Patients., *J Drugs Dermatol.* 2016, 15(8): 945–948.
26. Spada F., Barnes T.M., Greive K.A.: Comparative safety and efficacy of topical mometasone furoate with other topical corticosteroids., *Australas J Dermatol.* 2018 [publikacja dostępna on-line, przyjęta do druku].
27. Minimum Required Performance Levels for Detection and Identification of Non-threshold Substances, <https://www.wada-ama.org/sites/default/files/resources/files/WADA-TD2014MRPL-v1-Minimum-Required-Performance-Levels-EN.pdf> (stan z 20.03.2018).
28. Matabosch X., Pozo O.J., Pérez-Mañá C., Papaseit E., Marcos J., Segura J., Ventura R., Evaluation of the reporting level to detect triamcinolone acetonide misuse in sports., *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2015, 145: 94–102.
29. Bucks D.A., McMaster J.R., Maibach H.I., Guy R.H.: Bioavailability of topically administered steroids: a “mass balance” technique., *J Invest Dermatol.* 1988, 91(1): 29–33.
30. Butt J.H., Dalsgaard S., Torp-Pedersen C., Køber L., Gislason G.H., Kruuse C., Fosbøl E.L.: Beta-Blockers for Exams Identify Students at High Risk of Psychiatric Morbidity., *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2017, 27(3): 266–273.
31. Giustino T.F., Fitzgerald P.J., Maren S.: Revisiting propranolol and PTSD: Memory erasure or extinction enhancement?, *Neurobiol Learn Mem.* 2016, 130: 26–33.
32. Al-Majed A.A., Bakheit A.H.H., Abdel Aziz H.A., Alajmi F.M., AlRabiah H.: Propranolol, Profiles Drug Subst Excip Relat Methodol. 2017, 42: 287–338.
33. Fitch K.: Proscribed drugs at the Olympic Games: permitted use and misuse (doping) by athletes., *Clin Med (Lond).* 2012 12(3): 257–260.