Substancje i metody zabronione w sporcie

Olimpia Gładysz

Katedra i Zakład Chemii Analitycznej, Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Analityki Medycznej,
Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu

Adres do korespondencji: Olimpia Gładysz, Katedra i Zakład Chemii Analitycznej, ul. Borowska 211A, 50-566 Wrocław,
e-mail: olimpia.gladysz@umed.wroc.pl

Substances and methods prohibited in sport · The World Anti-Doping Agency has updated the list of prohibited substances and methods in sport. There are performance enhancing drugs (PED) in the current list and also they are potentially harmful to the health. The use of these substances for medical purposes requires obtaining the status of Therapeutic Use Exemption (TUE). The influence on physical performance and side effects of banned substances and methods (anabolics agents, peptide hormones, growth factors, β -2 agonists, hormone and metabolism modulators, diuretics and masking agents, blood manipulation, genetic doping, stimulants, narcotics, cannabinoids, glucocorticoids and β -blockers) were discussed. Substances and methods have been divided into prohibited at all times, only during competitions and only in particular sports. For ephedrine, pseudoephedrine, salbutamol, formoterol, limit values in urine sample were referred.

Keywords: doping agents, sport, banned substances.

© Farm Pol, 2018, 74 (3): 146–154

Wprowadzenie

Zawodowi sportowcy podlegają ogromnej presji dotyczącej osiągania coraz lepszych wyników sportowych. Pragnienie sukcesu i skrajnie pojęta rywalizacja zmuszają do poszukiwania sposobów przekraczania potencjału fizycznego i psychicznego. Jedną z możliwości jest zastosowanie metod oraz leków poprawiających sprawność fizyczną (*performance enhancing drugs*, PED). Badania wskazują, że nawet elita sportu jest skłonna wygrywać za wszelką cenę, nawet kosztem działań niepożądanych dopingu [1]. Tylko część środków i metod ergogenicznych jest skuteczna, bezpieczna oraz dozwolona. Polska Agencja Antydopingowa (POLADA) opublikowała listę substancji i metod zabronionych, obowiązującą od 1 stycznia 2018 r., stanowiącą polską wersję językową listy opublikowanej przez *World Anti-Doping Agency* (WADA) [2]. Duża część środków

dopingowych to substancje czynne produktów leczniczych dopuszczonych do obrotu na terenie Polski. Ich zastosowanie, nawet w celach i dawkach terapeutycznych, bez uzyskania formalnej zgody w ramach tzw. Wyłączenia dla Celów Terapeutycznych (*Therapeutic Use Extension*, TUE) jest naruszeniem przepisów antydopingowych, skutkującym dyskwalifikacją zawodnika.

Substancje i metody zabronione w każdym czasie

Substancje niezatwierdzone (S0)

Według klasyfikacji WADA są to substancje niewymienione w innych grupach i niedopuszczone do obrotu jako leki stosowane u ludzi, będące w fazie badań klinicznych lub wycofane, zmodyfikowane narkotyki lub leki weterynaryjne [2].

Środki anaboliczne (S1)

Niedozwolone jest stosowanie wszelkich egzogennych steroidów anaboliczno-androgennych (SAA). Na liście wymieniono nazwy 44 najczęściej wykrywanych, m.in.: 1-androstendiol, 1-testosteron, kłostebol, danazol, metandienon i stanozolol.

W przypadku wykrycia stosowania egzogennych SAA kontroli podlega także zawartość endogennych SAA, takich jak: 19-norandrostendiol, 19-norandrostendion, androstanolon, androstendiol, androstendion, boldenon, boldion, nandrolon, prasteron (dehydroepiandrosteron, DHEA) oraz testosteron, wraz z metabolitami i izomerami [2].

SAA są stosowane w dopingu długotrwałym, polegającym na przyroście masy mięśniowej w wyniku pobudzania biosyntezy białka (anabolizm) i hamowaniu jego rozpadu (antykatabolizm). Poprawa wyników sportowych może nastąpić po połączeniu efektu anabolicznego z treningiem siłowym, szybkościowym i wytrzymałościowym oraz

odpowiednią dietą. Ponieważ SAA pobudzają także syntezę erytropoetyny w nerkach, wzrasta liczba erytrocytów i poziom hemoglobiny. Doping krótkotrwały wykorzystuje pobudzający wpływ na ośrodkowy układ nerwowy (OUN) [3].

Kryterium w ocenie stosowania egzogenego testosteronu jest współczynnik T/Et, czyli stosunek stężenia testosteronu (T) do epitestosteronu (Et) w moczu. U zdrowych ludzi jest względnie stały, wynosi około 1,5 [3]. Poziom Et nie zmienia się przy podaniu egzogenego T, dlatego parametr T/Et >10 wskazuje na doping. Wynik pośredni 6–10 wymaga wielokrotnych, poszerzonych badań hormonalnych. Jednak T i Et stosowany w odpowiedniej proporcji utrzymuje niezmienny stosunek T/Et. Profil steroidowy obejmuje badanie wielu metabolitów i prekursorów testosteronu. Taka długoterminowa obserwacja zmian biomarkerów w próbkach krwi i moczu jest podstawą tzw. Paszportu Biologicznego (*Athlete Biological Passport*, ABP). Odkrycie genetycznego polimorfizmu, związane z metabolizmem sterydów anabolicznych, wyjaśnia dlaczego niektóre osoby mogą mieć fizjologicznie zwiększony stosunek T/Et [4].

Działania niepożądane SAA obejmują zaburzenia funkcji rozrodczych, rozwój choroby niedokrwiennej serca, zaburzenia czynności wątroby, zaburzenia psychiczne, zmiany w wyglądzie zewnętrznym (maskulinizacja u kobiet) i zwiększone ryzyko kontuzji sportowych. Możliwy jest także nagły zgon w wyniku zakrzepicy, zatorów, udaru i zaburzeń pracy serca [5].

Do grupy S1 zaliczono pozostałe środki anaboliczne, o budowie innej niż steroidy anaboliczno-androgenne, np. klenbuterol, należący do β -2 agonistów. Stosowany w dawkach większych niż terapeutyczne w astmie działa anabolicznie oraz ułatwia lipolizę [3].

Masę mięśniową i kostną zwiększają selektywne modulatory receptora androgenowego (SARMs, np. andarine, LGD-4033, ostarine, RAD140). Wspomagają one katabolizm tłuszczu, bez istotnego wzrostu poziomu estrogeny, oddziałują na receptor androgenowy, ale nie stanowią substratu dla 5α -reduktazy i aromatazy, dlatego nie powodują działań niepożądanych typowych dla SAA [6].

Niedozwolone jest stosowanie tybolonu (syntetyczna pochodna 19-nortestosteronu), zilpaterolu (β -2 agonista) oraz zeranolu (hormonalnie aktywny promotor wzrostu). Stosowanie promotorów wzrostu u zwierząt hodowlanych jest w Unii Europejskiej oficjalnie zabronione, niemniej bywają wykrywane w produktach mięsnych [7].

Grupa S1 jest bardzo liczna i nie ogranicza się tylko do wymienionych przykładów, ale obejmuje związki o podobnej strukturze chemicznej i działaniu. Dzięki rozwojowi technik analitycznych ryzyko

wykrycia znanych anabolików jest bardzo wysokie. Z tego powodu wytwarzane są i nielegalnie dystrybuowane nowe związki, tzw. *designer steroids*. Modyfikacje w strukturze chemicznej utrudniają ich detekcję, ale jednocześnie pociągają za sobą nieprzewidywalne działania uboczne [8].

Hormony peptydowe, czynniki wzrostu, substancje pokrewne oraz mimetyki (S2)

Wykluczone zostało stosowanie erytropoetyny (EPO) i innych środków stymulujących erytropozę. Erytropoetyna (EPO) pobudza produkcję i dojrzewanie krwinek czerwonych w szpiku kostnym. Inni agoniści receptora erytropoetynowego to m.in. darbepoetyna (dEPO), glikol metoksypolietylenowy epoetyny beta (CERA) oraz peginezatyd. Jako efekt doping, rekombinowana ludzka erytropoetyna (rhEPO) powoduje zwiększenie mocy tlenowej i poprawę wydajności podczas wysiłku. Z tego powodu rhEPO i jej formy bywają używane w dyscyplinach wymagających tlenowych źródeł energii, podczas dłuższego wysiłku wytrzymałościowego [9]. Możliwym powikłaniem, w wyniku zagęszczenia i zwiększenia lepkości krwi, są zakrzepy wewnątrznaczyniowe, a nawet nagłe zgony [3]. Zabronione są także: asialo EPO, karbamylowane EPO (CEPO), luspaterkept oraz sotaterkept.

Endogenne EPO powstaje pod wpływem czynnika HIF-1 α , który jest indukowany w niedotlenieniu. Czynniki HIF-1 α jest uruchamiany jako mechanizm ochrony organizmu przy zmniejszonej ilości wdychanego tlenu, pod wpływem inhalacji ksenonu oraz argonu [10]. Roksadustat, lek w niedokrwistości, jest inhibitorem HIF hydroksylazy prolinowej (HIF-PH inhibitor), zwiększa aktywność HIF-1 α oraz wpływa na wytwarzanie endogennej erytropoetyny [11]. Stabilizatorem HIF jest także molidustat oraz kobalt, w formie jonów Co^{2+} [12]. Dopuszcza się stosowanie witaminy B12 (kobalaminy), która zawiera śladowe ilości kobaltu [13].

Zawodnikom płci męskiej nie wolno stosować hormonów peptydowych, takich jak gonadotropina łożyskowa (CG), hormon luteinizujący (LH) oraz czynników, które je uwalniają (buserelina, deslorelina, gonadorelina, goserelina, luprorelina, nafarelina, triptorelina). Gonadotropina łożyskowa (CG) i hormon luteinizujący (LH) stymulują produkcję testosteronu w jądrach u mężczyzn. U kobiet stymulują wydzielanie progesteronu i estradiolu w jajnikach. Gonadotropina kosmówkowa (hCG) jest fizjologicznie produkowana przez łożysko w czasie ciąży. Nie potwierdzono wpływu gonadotropin na siłę mięśni u kobiet [14]. Z tego względu gonadotropiny są zabronione do stosowania tylko u mężczyzn. Gonadotropina łożyskowa zastosowana u mężczyzn pobudza produkcję endogennego testosteronu, jak i epitestosteronu, utrzymując parametr T/Et w normie [3].

Niezależnie od płci, z użycia muszą być wyłączone: kortykotrofiny, hormon wzrostu (GH), jego fragmenty, modulatory oraz hormony, które je uwalniają [2].

Hormon wzrostu (hGH, somatotropina, STH) wykazuje działanie anaboliczne, może także pobudzać produkcję insulinopodobnego czynnika wzrostu-1 (IGF-1), który wpływa na moc tkanki mięśniowej [3]. W celach dopingu podawany jest rekombinowany ludzki hormon (rhGH). Ustalenie norm pozwalających na jednoznaczne wykrycie dopingu tego rodzaju jest problematyczne z powodu występowania dużych wahań w zawartości endogennego hormonu wzrostu, w zależności od cyklu dobowego i różnic osobniczych. Hormon wzrostu stosowany przed dojrzewaniem może wywołać objawy gigantyzmu, później akromegalię. Zabronione są zarówno hormon wzrostu, jak i jego fragmenty oraz wszystkie czynniki uwalniające GH, np. sermorelina, tesamorelina, grelina, anamorelina, ipamorelina i heksarelina [2].

Restrykcje obejmują także kortykotropiny oraz kortykorelinę (CRH), hormon uwalniający kortykotropinę (hormon adrenokortykotropowy ACTH). ACTH stymuluje korę nadnerczy do produkcji kortykosteroidów. Stymulacja wydzielania endogennych kortykosteroidów to pośrednie działanie dopingujące. Bezpośrednie dopingujące działanie opiera się na pobudzaniu OUN. Działania niepożądane syntetycznego ACTH to zaburzenia elektrolitowe, obrzęki, zespół Cushinga i zaburzenia psychiczne [3]. Stosowanie kortykotropin i czynników uwalniających jest traktowane na równi z zabronionymi glikokortykosteroidami.

Do zastrzeżonych substancji zakwalifikowano przykładowe czynniki wzrostu i ich modulatory: czynniki wzrostu fibroblastów (FGFs), czynnik wzrostu hepatocytów (HGF), insulinopodobny czynnik wzrostu (IGF-1), mechaniczne czynniki wzrostu (MGFs), płytkopochodny czynnik wzrostu (PDGF), tymozyna- β 4, naczyniowo-śródbłonkowy czynnik wzrostu (VEGF) [2]. Zabronione jest stosowanie wszystkich czynników wzrostu wpływających na mięśnie, ścięgna, więzadła, wykorzystanie energii i zdolność regeneracji. Efekty anaboliczne hormonu wzrostu (hGH) wywołane są pośrednio przez insulinopodobny czynnik wzrostu (IGF-1), który zwiększa wychwyt aminokwasów, przyspiesza transkrypcję i translację mRNA, hamuje proteolizę, zwiększa liczbę jąder w komórkach mięśniowych, zwiększa objętość i masę włókien mięśniowych. IGF-1 pobudza także procesy naprawcze, zwiększa glikolizę i zmniejsza lipolizę. Ponieważ może łączyć się z receptorem insulinowym i wywołać hipoglikemię, stosowanie mieszanego dopingu z insuliną jest obarczone dużym ryzykiem [15].

Czynniki wzrostu fibroblastów (FGFs) to polipeptydy kontrolujące proliferację i różnicowanie różnych typów komórek, w tym osteoblastów. FGF są również silnymi induktorami angiogenezy, niezbędnymi do uzyskania tlenu i składników odżywczych podczas naprawy tkanek, w regeneracji narządów i gojeniu się ran. Pełnią także funkcję ochronną w warunkach stresu komórkowego [16].

Mechaniczny czynnik wzrostu (MGF) powstaje w odpowiedzi na pobudzenie mechaniczne w uszkodzonej tkance mięśniowej i uruchamia lokalnie mechanizmy naprawcze. Syntetyczny MGF może mieć zastosowanie w leczeniu zaburzeń nerwowo-mięśniowych [17].

Płytkopochodny czynnik wzrostu (PDGF) jest podstawowym czynnikiem wzrostu podczas embriogenezy, rozwoju układu mięśniowego, nerwowego, skóry i gojenia się ran. Naczyniowo-śródbłonkowe czynniki wzrostu (VEGF) silnie indukują tworzenie naczyń krwionośnych w okresie płodowym i pozapłodowym. Tymozyna- β 4 bierze udział w regeneracji tkanek.

Osocze bogatopłytkowe PRP (*Platelet Rich Plasma*) jest koncentratem płytek krwi i jest stosowane w medycynie sportowej do regeneracji uszkodzonej tkanki mięśniowej, więzadła lub ścięgna [18]. Mimo że osocze bogatopłytkowe zawiera czynniki wzrostu, nie jest zabronione, o ile przywraca sprawność sprzed kontuzji, a nie zwiększa sprawność w odniesieniu do stanu sprzed urazu. Terapia PRP nie stanowi jednak usprawiedliwienia w przypadku wykrycia czynników wzrostu w badaniach antydopingowych. Zabronione są poszczególne czynniki wzrostu, podawane osobno jako substancje oczyszczone [19]. Odradza się stosowanie preparatów z *colostrum bovine* (tzw. siara bydlęca), które ze względu na zawartość IGF-1 i innych czynników wzrostu mogą być przyczyną niekorzystnego wyniku analitycznego (AAF) [13].

β -2 agoniści (S3)

Działanie tej grupy leków polega na pobudzaniu receptorów β -adrenergicznych, w efekcie następuje rozkurcz oskrzeli i przerwanie napadu astmy oskrzelowej. Stosowane w celach dopingu poprawiają funkcje oddechowe, usprawniają tlenowy system energetyczny i pobudzają OUN [20]. Zabronione jest stosowanie wszystkich selektywnych i nieselektywnych β -2 agonistów wraz z ich izomerami (np. fenoterol, formoterol, higenamina, indakaterol, olodaterol, prokaterol, reproterol, salbutamol, salmeterol, terbutalina, tulobuterol, wilanterol). Wyjątki stanowią podawane drogą wziewną: salbutamol (maksymalnie 1600 μ g/dobę), formoterol (maksymalnie 54 μ g/dobę) i salmeterol (maksymalnie 200 μ g/dobę). Ustalono, że zawartość w moczu powyżej 1000 ng/ml dla salbutamolu lub 40 ng/ml

formoterolu świadczy o nieterapeutycznym zastosowaniu i traktowana jest jako wynik niekorzystny. Zbyt wysoka zawartość może utrzymywać się w moczu nawet po dopuszczalnej dawce terapeutycznej. Wymagane jest wówczas przeprowadzenie kontrolowanych badań farmakokinetycznych i udowodnienie, że jest to cecha osobnicza. Gdy zawodnik stosuje większe niż dopuszczone dawki salbutamolu, formoterolu lub salmeterolu oraz równocześnie przyjmuje leki moczopędne, wymagane jest uzyskanie TUE zarówno dla diuretyku, jak i wziewnego β -2 agonisty.

Modulatory hormonów i metabolizmu (S4)

Zastrzeżone zostały inhibitory aromatazy, takie jak: aminoglutetymid, anastrozol, androstatriendion, arimistaneksemetan, formestan, letrozol, testolakton [2]. Stosowane są w leczeniu hormonozależnych nowotworów sutka i jajnika. Hamują aktywność aromatazy, enzymu, który przekształca androgeny (np. testosteron) w estrogeny podczas aromatyzacji i pośrednio wpływają na wzrost endogennego testosteronu. Lista obejmuje selektywne modulatory receptora estrogenowego (SERMs), czyli tamoksifen, raloksifen i toremifen. Pod względem budowy chemicznej jest to zróżnicowana grupa związków, o działaniu agonistycznym lub antagonistycznym, w zależności od typu tkanki i środowiska hormonalnego. Przykładowo, tamoksifen działa antagonistycznie na receptory estrogenowe w piersi i agonistycznie w stosunku do receptorów w macicy. Antagoniści i modulatory hormonów nie wykazują istotnego wpływu na sprawność fizyczną zawodnika, lecz niwelują działania niepożądane wywołane przez sterydy anaboliczno-androgenne, zwłaszcza zapobiegają posterydowej ginekomastii u mężczyzn. Podobne nielegalne zastosowanie mają antyestrogeny, np. kłomifen, cyklofenil i fulwestrant [21].

Niedopuszczalne jest także podawanie środków modyfikujących funkcje miostatyny oraz inhibitory miostatyny. Miostatyna (GDF-8) jest czynnikiem wzrostu wpływającym na tkankę mięśniową podczas dojrzewania oraz homeostazę mięśni u dorosłych. Modyfikowanie funkcji miostatyny może polegać na tłumieniu jej aktywności lub produkcji. Potencjalne zastosowanie terapeutyczne może dotyczyć np.: dystrofii mięśniowej, miopatii, zaniku mięśni związanej z wiekiem lub z obniżoną grawitacją podczas lotów kosmicznych. Jako doping stymuluje bezwysiłkowy wzrost mięśni [22].

Zabronione modulatory metabolizmu to aktywatory kinazy białkowej, aktywowanej przez AMP (AMPK), przykładowo AICAR (5-aminoimidazolo-4-karboxyamidorybozyd) oraz agonści receptora aktywowanego przez polifera-

peroksysomalnego δ (PPAR δ). Kinaza białkowa aktywowana przez AMP jest enzymem utrzymującym równowagę energetyczną komórek i organizmu. Usprawnione zostaje pobieranie glukozy przez mięśnie (według odrębnego mechanizmu, niezależnego od insuliny), utlenianie kwasów tłuszczowych oraz hamowanie syntezy cholesterolu i triglicerydów. AICAR powodował u gryzoni większą wytrzymałość w testach wysiłkowych na bieżni [23].

Kolejną zabronioną grupą leków są insuliny i jej mimetyki. Insulina pełni funkcję anabolicznego hormonu peptydowego, regulującego metabolizm węglowodanów, białek i tłuszczów. Zmodyfikowane metodą inżynierii genetycznej analogi insuliny stosowane są głównie w leczeniu cukrzycy insulinozależnej typu 1 oraz, opcjonalnie, typu 2. Działanie dopingujące insuliny opiera się na stymulacji glikogenezy, co ma znaczenie w sportach wytrzymałościowych, w których ilość glikogenu zgmagazynowanego w komórkach mięśniowych może wpływać na wyniki sportowe. Ze względu na hamowanie katabolizmu umożliwia zachowanie kurczliwych elementów mięśni. Anaboliczne działanie insuliny jest silnie uzależnione od dostępności aminokwasów [24]. Przedawkowanie insuliny skutkować może zagrożeniem życia hipoglikemią.

Meldonium zostało ujęte w spisie środków zakazanych dopiero w 2016 r. Potencjalne działanie ergogeniczne opiera się na lepszym wykorzystaniu kwasów tłuszczowych w procesach biochemicznych, mniejszej produkcji kwasu mlekowego, usprawnionym magazynowaniu i wykorzystaniu glikogenu, zapobieganiu stresowi oksydacyjnemu, większej wytrzymałości podczas wysiłku aerobowego, poprawie czynności serca, przyspieszonej regeneracji oraz pobudzeniu OUN [25].

Trimetazydyna leczniczo stosowana jest w chorobie wieńcowej ze względu na korzystny wpływ na metabolizm komórek mięśnia sercowego oraz w zaburzeniach błędnika. Jej działanie ergogeniczne polega na optymalizacji parametrów metabolicznych, zmianie metabolizmu ze spalania kwasów tłuszczowych na oksydację glukozy. W efekcie zwiększa się wytrzymałość podczas wysiłku fizycznego [26].

Diuretyki i inne środki maskujące (S5)

Uznanie diuretyków za środki dopingujące nie wynika z ich bezpośredniego wpływu na poprawę sprawności, ale z powodu działania maskującego użycie innych zabronionych środków. Maskowanie może polegać na zmniejszeniu stężenia zabronionych środków i ich metabolitów w moczu, rozcieńczeniu moczu oraz zmniejszeniu wydalania leków z moczem. Leki moczopędne są stosowane w farmakoterapii nadciśnienia, niewydolności krążenia i obrzęków. W celach dopingu wykorzystywane są do zmniejszania masy ciała, do wymaganej kategorii

wagowej zawodnika, uzyskania tzw. „rzeźby” mięśni w kulturystyce. Mniejsza masa ciała może dać przewagę np. gimnastykom i skoczkom wzwyż, dla których korzystna jest większa moc w stosunku do masy. Głównie jednak maskują wcześniejsze zastosowania innych zabronionych środków, poprzez przyspieszenie wydalania ich z moczem. Działania niepożądane to: odwodnienie, podatność na udar cieplny, utrata elektrolitów, w efekcie zaburzenia neurologiczne i pracy serca, skurcze mięśni i mniejsza sprawność motoryczna [3]. Zabronione są substancje takie jak: acetazolamid, amilorid, bumetanid, kanrenon, chlortalidon, kwas etakrynowy, furosemid, indapamid, metolazon, spironolakton, tiazidy (bendroflumetiazyd, chlorotiazyd i hydrochlorotiazyd), triamteren i waptany (tolwaptan) oraz inne o związku o podobnej budowie i działaniu. Wyjątek stanowi drosperinon, pamabrom, inhibitory anhidrazy węglanowej stosowane w okulistyce (dorzolamid i brinzolamid) oraz felypresyna w stomatologicznych znieczuleniach miejscowych [2].

Zakaz stosowania obejmuje preparaty zwiększające objętość osocza. Albumina, dekstran, hydroksytyloskrobia (HES) i mannitol podawane dożylnie, zwiększając objętość osocza, maskują stosowanie erytropoetyny, transfuzji koncentratów krwinek czerwonych poprzez zmniejszenie hematokrytu lub poziomu hemoglobiny w czasie badań antydopingowych. W czasie zawodów bywają też stosowane w stanach odwodnienia. Podobne zastosowanie może mieć desmopresyna, która, choć działa antydiuretycznie, obniża wartość hematokrytu i hemoglobiny i maskuje stosowanie tzw. dopingu krwią [27]. Probenecyd, który w farmakoterapii dny moczaniowej zwiększa wydalanie kwasu moczowego, również działa maskująco. Podawaniu probenecydu towarzyszy mniejsze wydalanie endogennych i syntetycznych androgennych steroidów. Ponieważ SAA wydane są z moczem jako koniugaty kwasu glukuronowego, działanie wywołane przez probenecyd jest prawdopodobnie spowodowane jego działaniem hamującym na aktywny transport kwasów organicznych. Probenecyd może hamować czynny transport kanalikowy w nerkach, wysycić nieswoiste miejsca transportu błonowego innych leków, np. steroidów anabolicznych, utrudniać ich przechodzenie do moczu, dzięki czemu w odpowiednim czasie nie są wykrywane [28].

Za niekorzystny wynik uznaje się wykrycie występujących razem środków maskujących i jakichkolwiek ilości substancji takich jak: formoterol, salbutamol, katyna, efedryna, metyloefedryna i pseudoefedryna. Dla tych substancji (przy nieobecności środków maskujących) określono dopuszczalną zawartość. W sytuacji ich współwystępowania wymagane są statusy TUE zarówno dla diuretyków (i innych środków potencjalnie

maskujących) oraz wymienionych substancji kontrowersyjnych w tym zestawieniu [2].

Manipulacje krwią i składnikami krwi (M1)

Niedopuszczalne są metody, których celem jest zwiększenie transferu tlenu poprzez wewnątrznaczyniową manipulację krwią lub jej składnikami, za pomocą środków fizycznych i chemicznych. Zakazem objęte jest wprowadzenie do układu krążenia każdej ilości własnej lub obcej krwi oraz preparatów krwinek czerwonych [2].

Profil hematologiczny, będący częścią Paszportu Biologicznego Sportowca, obejmuje kontrolę wybranych biomarkerów krwi (np. hemoglobiny, hematokrytu, liczby krwinek czerwonych i retikulocytów) w dłuższym czasie i pozwala na wychwycenie нефизjologicznych zmian, niezwiązanych innymi czynnikami, na przykład z treningami na wyższej wysokości. Jest to narzędzie pomocnicze w wykrywaniu dopingu krwią lub użycia środka zwiększającego erytopoezę, nawet po jego eliminacji z organizmu [4].

Preparaty krwi i krwiopochodne zwiększają utlenowanie tkanek i narządów wskutek zwiększenia liczby erytrocytów i stężenia hemoglobiny. Wzrost pojemności tlenowej poprawia sprawność w dyscyplinach, w których znaczenie ma aerobowy system energetyczny i dłuższy wysiłek. Możliwe jest przeciążenie układu krążenia, zatory lub zgon przy przetoczeniu innej grupy krwi. Stosowane nielegalnie, zwiększają ryzyko wystąpienia reakcji alergicznych, wstrząsu anafilaktycznego, żółtaczki hemolitycznej, zakażeń WZW B i C oraz zakażeń HIV [3].

Podobnie obwarowane zakazem jest stosowanie substancji, które modyfikują gospodarkę tlenową, zwiększają wychwyt i transport tlenu. Są to związki perfluorochemiczne, efaprosiral (RSR13) oraz zmodyfikowane produkty hemoglobiny. Zakaz nie dotyczy inhalacji tlenem [2]. Badania nie potwierdzają, że suplementacja tlenem, przed i po wysiłku, zwiększa sprawności fizycznej lub skraca czas regeneracji. Tylko podawanie tlenu w sposób ciągły podczas wysiłku aerobowego spowalnia pracę serca, zmniejsza produkcję kwasu mlekowego i może być skutecznym środkiem wspomagającym. Jednak trudności techniczne w ciągłym podawaniu tlenu podczas wysiłku przeważają nad ewentualnymi korzyściami i efektami ergogenicznymi. Stosowanie plastrów czy technik rozszerzających kanały nosowe nie jest uważane za skuteczne, choć możliwy jest korzystny efekt psychologiczny.

Manipulacje fizyczne i chemiczne (M2)

Sankcjom podlega fałszowanie próbek pobranych do kontroli antydopingowej, czyli zamiana próbek moczu i fałszowanie jego składu za pomocą np.

proteaz. Proteazy, jako enzymy katalizujące hydrolizę wiązań peptydowych, dodane do próbki moczu mogą rozkładać składniki o budowie peptydowej, np. EPO. Wdrożone zostały jednak protokoły analityczne wykrywające celowo dodane proteazy (w postaci proszku do prania) do próbek poddanych kontroli [29]. Fizyczna manipulacja polegająca na cewnikowaniu, wprowadzaniu obcego moczu do pęcherza, grozi infekcją lub uszkodzeniem pęcherza. Obecność kontrolera podczas procedury pobierania próbek moczu od zawodnika powinna zapobiec tego typu manipulacjom.

Od zawodnika wymagana jest świadomość, że zabronione są infuzje i iniekcje dożylnie wszelkich substancji o objętości przekraczającej 100 ml w ciągu 12 godzin. Wyjątek stanowią uzasadnione przypadki w czasie hospitalizacji, zabiegów chirurgicznych lub badań diagnostycznych. Zawodnik powinien zażądać kopii dokumentacji medycznej z informacją o objętości leku podanego *i.v.* oraz ustalić, czy wymagane jest uzyskanie statusu TUE [13]. Nieprofesjonalne dożylnie wlewy wiążą się z ryzykiem krwawienia czy zatoru powietrznego.

Doping genetyczny (M3)

Niedopuszczalne jest użycie polimerów kwasów nukleinowych i analogów, czynników edytujących geny, zmiana sekwencji genomu, regulacja ekspresji genów oraz wykorzystywanie komórek prawidłowych lub zmodyfikowanych genetycznie [2].

Zawodnicy rozważający terapię komórkami macierzystymi i jej modyfikacjami powinni skonsultować się z organizacją antydopingową. Zazwyczaj terapia komórkami macierzystymi jest dozwolona, jeśli do materiału nie dodaje się zabronionych substancji, a komórki macierzyste są stosowane lokalnie, tylko w celu leczenia urazu, bez intencji zwiększenia wydajności. Terapia nie uzasadnia pozytywnego testu antydopingowego, jeśli w próbce wykryto substancje zabronione.

Manipulacja na materiale genetycznym lub wpływanie na ekspresję genów prowadzić może do wzrostu liczby komórek mięśniowych oraz szpiku kostnego. Potencjalne manipulacje to: implantacja tkanek obcych, zmodyfikowanych genetycznie lub zmodyfikowanych genetycznie mikroorganizmów. Możliwe są metody *in vivo* lub *ex vivo*. Strategia *in vivo* to bezpośrednie dostarczenie DNA poprzez wektor wirusowy lub iniekcje domięśniowe. Strategia *ex vivo* polega na wprowadzeniu genu do hodowli komórek ludzkich za pomocą np. elektroporacji czy liposomów. Następnie allogeniczne komórki ponownie są wprowadzane do organizmu [30].

Potencjalnym celem manipulacji są wszystkie geny zaangażowane w dostarczanie tlenu, układ ruchu, koordynację układu mięśniowego

i nerwowego, rozrost i regenerację tkanki mięśniowej oraz działania znoszące ból. Geny ulegające ekspresji powodują syntezę określonych białek, których fizjologiczna funkcja pozwala przewidzieć wzmocnienie sprawności fizycznej. Wzrost wytrzymałości fizycznej może nastąpić wskutek dostarczania i ekspresji dodatkowych genów EPO (odpowiedzialne za wzrost liczby czerwonych krwinek i utlenowania krwi) oraz genów VEGF (indukujące produkcję nowych naczyń krwionośnych). Wzrost masy mięśniowej może nastąpić wskutek dostarczania i ekspresji dodatkowych genów przeciwdziałających funkcji miostatyny (czyli hamowania ograniczeń wzrostu mięśni), genów IGF-1 i GH (wzrost masy mięśniowej). Wytrzymałość i szybkość mogą ulec poprawie wskutek ekspresji dodatkowych genów PPAR δ (wytwarzanie włókien mięśni szkieletowych typu I, czyli wolno kurczących się, konwersja włókien mięśniowych typu II, czyli szybko kurczących się, do typu I oraz prawdopodobny wpływ na utrzymanie wagi) [30]. Spadek ilości tlenu aktywuje ekspresję wielu genów, a głównym białkiem uczestniczącym w tej regulacji jest czynnik indukowany hipoksją (HIF) [31]. Między innymi wpływa na geny kodujące EPO i wpływające na wysilek tlenowy.

Wydajność wysiłku można poprawić poprzez wprowadzenie genów kodujących endogenne endorfiny i enkefaliny, ze względu na ich działanie przeciwbólowe podczas kontuzji lub gromadzenia się nadmiaru kwasu mlekowego [30].

Ryzyko zdrowotne związane z zastosowaniem doping genowego jest wysokie, ponieważ wiąże się z niezalegalizowanymi praktykami i brakiem procedur. Możliwa jest odpowiedź immunologiczna prowadząca do śmierci, niekontrolowana nadekspresja genów, w efekcie rozrost mięśni, nadprodukcja krwinek czerwonych, a nawet procesy nowotworowe.

Substancje i metody zabronione podczas zawodów

Czas zawodów to okres od 12 godz. przed zawodami do ich zakończenia. Oprócz substancji i metod z kategorii od S0-S5 i M1-M3 podczas wszystkich zawodów są zabronione stymulanty, narkotyki, kanabinoidy oraz glikokortykosteroidy.

Stymulanty (S6)

Zabronione są wszystkie stymulanty i ich izomery. Lista zawiera nazwy 30 przykładowych stymulantów określonych, takich jak: amfetamina, bromantan, kokaina, metamfetamina i fentermina [2].

Amfetamina została wycofana z lecznictwa w latach 70. XX w. Doping amfetaminą i jej pochodnymi ma na celu usuwanie zmęczenia i senności, w wyniku pobudzenia OUN oraz zmniejszenie ilości

tkanki tłuszczowej. Działania niepożądane to zaburzenia rytmu serca i termoregulacji, silne uzależnienie, a wskutek hamowania łaknienia – nadmierne wychudzenie. Pobudzenie i związane z tym efekty psychologiczne umożliwiają intensywny wysiłek, pomimo mechanizmów obronnych organizmu, prowadząc nawet do nagłej śmierci [3].

Kokaina, alkaloid z liści koka, także usuwa zmęczenie, stymuluje OUN, działa euforyzująco, ale nawet jednorazowe użycie może uzależniać. Przedawkowanie prowadzi do niewydolności serca i zgonu [3].

Inne stymulanty sklasyfikowano jako nieokreślone. Wśród 41 przykładowych wymieniono: 1,3-dimetylobutylaminę, mefedron, metedron, dimetyloamfetaminę, etyloamfetaminę, etylefrynę, niketamid, selegilinę, sibutraminę i strychninę. Zabronione są także: katyna (dopuszczalna zawartość w moczu do 5 µg/ml), efedryna (do 10 µg/ml), metyloefedryna (do 10 µg/ml) i pseudoefedryna (do 150 µg/ml). Epinefryna (adrenalina) została dopuszczona do stosowania miejscowo (do nosa lub oczu) lub w preparatach ze środkami znieczulającymi miejscowo. Dopuszcza się stosowanie klonidyny oraz stosowanych miejscowo (do oczu lub uszu) pochodnych imidazolu (np. oksymetazolina o działaniu sympatykomimetycznym) oraz stymulantów umieszczonych w Programie Monitorującym 2018 (bupropion, kofeina, nikotyna, fenylefryna, fenylpropanolamina, pipradrol i synefryna) [2].

Stymulanty zwiększają czujność, zmniejszają zmęczenie, aktywują układ sercowo-naczyniowy i modyfikują nastrój. Są wykrywane u zawodników z powodu nieświadomego użycia w lekach OTC lub suplementach. Świadomie są używane „rekreacyjnie” bądź w celu zwiększenia wydajności sportowej. Większość zabronionych środków pobudzających wpływa na układ adrenergiczny, dopaminergiczny, serotonergiczny oraz ich neuroprzekazniki. Monoaminomimetyczne działanie, naśladujące działanie monoamin (noradrenaliny, dopaminy, serotoniny) może polegać na blokadzie wychwytu zwrotnego neuroprzekaznika, jego pośrednim uwalnianiu oraz bezpośredniej aktywacji receptorów monoaminergicznych [33].

Stymulanty stosowane jako doping można podzielić na pobudzające psychomotorycznie (amfetamina, kokaina), aminy o działaniu sympatykomimetycznym (efedryna) oraz stymulanty działające na OUN (niketamid, strychnina) [34].

Efedryna, alkaloid z gatunków *Ephedra*, wykazuje działanie sympatykomimetyczne, w efekcie podnosi ciśnienie krwi, przyspiesza czynność serca, zwęża naczynia krwionośne obwodowe, rozszerza oskrzela oraz pobudza OUN. Stosowana jest w leczeniu astmy, wchodzi także w skład leków OTC wspomagających leczenie stanów zapalnych

dróg oddechowych i zmniejszających obrzęk błony śluzowej nosa. Dopuszczalna zawartość w moczu to 10 µg/ml.

Pseudoefedryna jest stereoizomerem efedryny, o słabszym działaniu. Od 2010 r. ponownie została ujęta na liście środków zabronionych, z ustaloną zawartością progową w moczu do 150 µg/ml. Możliwe jest uzyskanie niekorzystnego wyniku analitycznego w moczu po przyjęciu dziennej dawki maksymalnej 240 mg. Z tego powodu zawodnicy powinni unikać preparatów z pseudoefedryną co najmniej 24 godz. przed zawodami, stosować dozwolone zamienniki lub formalnie wystąpić o zgodę w ramach TUE [13].

Niektóre ze stymulantów (np. sibutramina) są stosowane w celu hamowania łaknienia, w efekcie do zmniejszenia masy ciała i uzyskania przewagi mechanicznej, przy mniejszej ilości tkanki tłuszczowej w stosunku do mięśniowej.

Narkotyki (S7)

Zabronione są: buprenorfina, deksstromoramid, diamorfina (heroina), fentanyl i pochodne, hydro-morfon, metadon, morfina, nikomorfin, oksykodon, oksymorfon, pentazocyna i petydyna. Narkotyczne leki przeciwbólowe stosowane jako doping mają na celu zmniejszyć wrażliwość na ból, zwłaszcza w sportach walki, np. boksie, oraz znosić ból wynikający z kontuzji. Zmniejszają uczucie lęku i działają uspokajająco. Działania niepożądane to uzależnienie psychofizyczne, zwiększenie tolerancji, osłabienie czynności oddechowej, zmniejszające zdolność do wysiłku fizycznego, oraz zaburzenia koordynacji [3]. Korzystanie z leków narkotycznych przed zawodami nie wymaga statusu TUE, ale jest obarczone ryzykiem niekorzystnego wyniku, zwłaszcza w przypadku produktów o przedłużonym uwalnianiu. Dozwolone jest leczenie kodeiną, hydrokodonem i tramadolem [13].

Kanabinoidy (S8)

Zakaz stosowania dotyczy kanabinoidów naturalnego pochodzenia (w haszyszu i marihuanie), syntetycznych kanabinoidów (Δ^9 -tetrahydrokanabinol, THC) oraz innych kanabimimetyków [2]. Wyjątek stanowi kanabidiol (CBD), stosowany w terapii lekoopornej padaczki, a który jest pozbawiony działania psychoaktywnego [35].

Kannabinoidy działają agonistycznie w stosunku do receptorów CB1 w OUN, powodując efekty psychotropowe, oraz receptorów CB2, pośredniczących w działaniu przeciwbólowym. Kanabinoidy nie zwiększają mocy mechanicznej, tolerancji wysiłku ani siły aerobowej. W wyniku osłabienia czynności serca sprawność fizyczna może zostać nawet obniżona. Z tego powodu mogą być uważane za środki ergolityczne [36]. Mogą rozszerzać oskrzela

i zwiększyć przepływ krwi przez mięśnie. Wpływają na nauroprzekazniki w mózgu, mogą działać pobudzająco lub odprężająco [3].

Surowcem są gatunki konopii indyjskich (*cannabis sativa*). Marihuana uzyskiwana jest z suszonych kwiatostanów z domieszką liści, a haszysz z prasowanej żywicy. Syntetyczne kanabinoidy, dronabinol i nabilon, działają przeciwbólowo oraz przeciwlękowo w zaburzeniach snu w terapii paliatywnej, a także przeciwanorektycznie w przebiegu AIDS [37]. Palenie marihuany przez sportowców wynika z ich przekonania o potrzebie relaksu po ciężkim treningu, przed zawodami, a także niwelowania niekorzystnego wpływu przyjmowanych innych środków pobudzających.

Glikokortykoidy (S9)

Zabronione są wszystkie glikokortykoidy stosowane doustnie, dożylnie, domięśniowo i doodbytniczo. Zwykle wykrywane to: betametazon, budazonid, kortyzon, deflazakort, deksametazon, flutikazon, hydrokortyzon, metyloprednizolon, prednizolon, prednizon i triamcinolon, ale projektowane są coraz to nowsze związki [2, 38].

Jako leki stosowane są: w astmie, alergii, stanach zapalnych i przewlekłych urazach układu mięśniowo-szkieletowego. Jako doping poprawiają sprawność wytrzymałościową poprzez działanie neurostymulujące, przeciwzapalne i metaboliczne [39]. Działania niepożądane to: osteoporoza, otyłość, zmniejszenie masy mięśniowej, nadciśnienie, cukrzyca posterydowa, hepatotoksyczność, zaburzenia psychiczne, depresje oraz koagulopatia [40]. W czasie zawodów nie są zabronione inhalacje (w astmie) i preparaty o działaniu miejscowym (w dermatologii) oraz podanie dostawowe (w ortopedii) [13].

Substancje zabronione w niektórych sportach

Wszystkie β -blokerzy (P1) są zabronione tylko podczas zawodów w sportach samochodowych, białardzie, rzutkach, golfie, narciarstwie i snowboardzie oraz sportach podwodnych. W łucznictwie oraz strzelectwie są zabronione także poza zawodami. Lista zawiera nazwy 20 przykładów, wśród nich: bisoprolol, metoprolol, propranolol [2].

β -blokerzy blokują receptory adrenergiczne β_1 (głównie w mięśniu sercowym) i β_2 (w naczyniach i oskrzelach) i stosowane są w nadciśnieniu i chorobie niedokrwiennej serca. Działanie ergogeniczne polega na zmniejszaniu częstości akcji serca i drżenia ręki, co wpływa na precyzję i celność [41]. W sportach wytrzymałościowych działają antydopingowo, gdyż zmniejszają pobudzenie zależne od adrenaliny, ograniczają przepływ krwi i glikogenezę

w mięśniach szkieletowych [3, 41]. Działania niepożądane to senność, zmęczenie, a przy przedawkowaniu zaburzenia oddychania i spadki ciśnienia.

Wyłączenie dla celów terapeutycznych TUE (Therapeutic Use Exemptions)

Sportowiec wymagający leczenia farmakologicznego zobowiązany jest do złożenia wniosku o przyznanie wyłączenia TUE, z odpowiednim wyprzedzeniem, do właściwej federacji sportowej międzynarodowej lub krajowej, w zależności od rangi zawodnika. Wnioski są rozpatrywane przez komitety TUE w ciągu maksymalnie 21 dni. Decyzja o przyznaniu TUE określa dawkę, częstotliwość, drogę podania danego leku oraz jest wydawana na czas określony. Kontynuacja leczenia lub zmiana dawkowania wymaga kolejnego wniosku. W uzasadnionych przypadkach (np. hospitalizacji) istnieje możliwość wstecznego wnioskowania o retroaktywne TUE. Zgoda wydawana jest, gdy nie ma innej metody leczenia, pod warunkiem, że środek użyty w celach terapeutycznych nie spowoduje poprawy wyników sportowych, większych niż można oczekiwać od sportowca po zakończeniu leczenia.

Podsumowanie

Spis środków i metod zabronionych jest corocznie uaktualniany, w oparciu o wnioski z kontroli antydopingowych. Rozwój technik analitycznych oraz Paszport Biologiczny Sportowca, monitorujący zmiany wybranych biomarkerów w czasie, mogą przyczynić się do jeszcze skuteczniejszego wykrywania dopingu. Nakładanie sankcji oraz dyskwalifikacje zawodników zmuszają środowisko sportowe do przestrzegania przepisów antydopingowych. Wciąż jednak dużym problemem jest nieświadome użycie substancji zakazanych, wynikające z samoleczenia preparatami OTC, stosowania suplementów diety o niezadeklarowanym składzie, preparatów medycyny chińskiej zawierających efedrynę, spożywaniem mięsa skażonego środkami anabolicznymi lub wypieków z makiem wysokomorfino- wym. Niezależnie od motywacji, za obecność substancji zabronionej w organizmie odpowiedzialny jest zawodnik.

Otrzymano: 2018.02.15 · Zaakceptowano: 2018.03.14

Piśmiennictwo

1. Ehrnborg C., Rosén T.: The psychology behind doping in sport. *Growth Horm. IGF Res.* 2009, 19: 285–287.
2. Lista Substancji i Metod Zabronionych 2018. www.antydoping.pl/lista-substancji-zabronionych (stan z 14.02.2018).
3. Gawroński W., Ziemia A.: Zabronione środki i metody stosowane we wspomaganie zdolności wysiłkowych organizmu człowieka. Powikłania zdrowotne stosowania środków zabronionych. W: Jegier

- A. Dozwolone i niedozwolone wspomaganie zdolności wysiłkowych człowieka. Polskie Towarzystwo Medycyny Sportowej, Łódź 2007: 118–136.
4. Sottas P.E., Robinson N., Rabin O., Saugy M.: The Athlete Biological Passport. *Clin. Chem.* (2011) 57(7): 969–976.
5. Nieschlag E., Vorona E.: Doping with anabolic androgenic steroids (AAS): Adverse effects on non-reproductive organs and functions. *Rev. Endocr. Metab. Disord.* 2015, 16(30): 199–211.
6. Thevis M., Schanzer W.: Synthetic Anabolic Agents: Steroids and Non-steroidal Selective Androgen Receptor Modulators. W: Thieme D., Hemmersbach P. *Doping in Sports*. Berlin: Springer 2010: 99–126.
7. Stephany R.W.: Hormonal Growth Promoting Agents in Food Producing Animals. W: Thieme D., Hemmersbach P., *Doping in Sports*. Berlin: Springer 2010: 355–368.
8. Kazlauskas R.: Designer steroids. W: Thieme D., Hemmersbach P. *Doping in Sports*. Berlin, Springer 2010: 155–186.
9. Reichel Ch., Gmeiner G.: Erythropoietin and analogs. W: Thieme D., Hemmersbach P. *Doping in Sports*. Berlin: Springer 2010: 251–294.
10. Frampas C., Augsburg M., Varlet V.: Xenon: From medical applications to doping uses. *Toxicol. Anal. Clin.* 2017, 29(3): 309–319.
11. Eichner D., Van Wagoner R.M., Brenner M.: Implementation of the prolyl hydroxylase inhibitor Roxadustat (FG-4592) and its main metabolites into routine doping controls. *Drug Test. Anal.* 2017, 9(11–12): 1768–1778.
12. Simonsen L.O., Harbak H., Bennekou P.: Cobalt metabolism and toxicology—A brief update. *Sci. Total Environ.* 2012, 432: 210–215.
13. Athlete guide to the 2018 prohibited list. <https://ufc.usada.org/substances/prohibited-list/athlete-guide-2018-prohibited-list> (stan z 14.02.2018).
14. Stenman U.H., Hotakainen K., Alfthan H.: Gonadotropins in doping: pharmacological basis and detection of illicit use. *Br. J. Pharmacol.* 2008, 154: 569–583.
15. Józków P., Mędraś M.: Hormon wzrostu i IGF-1 jako substancje dopingujące w sporcie wyczynowym. *Pol. J. Endocrinol.* 2009, 60(5): 389–394.
16. Pikula M., Langa P., Kosikowska P., Grzonkowski P.: Komórki macierzyste i czynniki wzrostu w gojeniu ran. *Postepy Hig Med Dosw* 2015, 2(69): 874–878.
17. Thevis M., Thomas A., Geyer H.: Mass spectrometric characterization of a biotechnologically produced full-length mechano growth factor (MGF) relevant for doping controls. *Growth Horm IGF Res.* 2014, 24(6): 276–280.
18. Andia I., Abate M.: Platelet-rich plasma in the treatment of skeletal muscle injuries. *From Expert Opin. Biol. Ther.* 2015, 15(7): 987–999.
19. Orthobiologics: What do athletes need to know about PRP? <https://www.usada.org/orthobiologics-athletes-need-know-prp> (stan z 14.02.2018).
20. Fragkaki A.G., Georgakopoulos C., Sterk S., Nielsen M.W.F.: Sports doping: Emerging designer and therapeutic β 2-agonists. *Clin. Chim. Acta* 2013, 425: 242–258.
21. Handelsman D.J.: Indirect androgen doping by oestrogen blockade in sports. *Br. J. Pharmacol.* 2008, 154(3): 598–605.
22. Fedoruk M.N., Rupert J.L.: Myostatin inhibition: a potential performance enhancement strategy? *Scand. J. Med. Sci. Sports.* 2008, 18(2): 123–131.
23. Hardie D.G.: AMP-activated protein kinase—an energy sensor that regulates all aspects of cell function. *Genes Dev.* 2011, 25(18): 1895–1908.
24. Thevis M., Thomas A., Schanzer W.: Insulin. W: Thieme D., Hemmersbach P.: *Doping in Sports*. Berlin, Springer 2010: 209–226.
25. Lippi G., Mattiuzzi C.: Misuse of the metabolic modulator meldonium in sports. *J. Sport Health Sci.* 2017, 6(1): 49–51.
26. Woźakowska-Kapłon B.: Trimetazydyna – ponowne spojrzenie na znany lek. *Choroby Serca i Naczyni* 2013, 10(5): 268–269.
27. Sanchis-Gomar F., Martinez-Bello V.E., Nascimento A.L., Perez-Quilis C., Garcia-Gimenez J.L., Viña J., Gomez-Cabrera M.C.: Desmopressin and hemodilution: implications in doping. *Int J. Sports Med.* 2010, 31(1): 5–9.
28. Ventura R., Segura J.: Masking and manipulation. W: Thieme D., Hemmersbach P.: *Doping in Sports*. Berlin, Springer 2010: 327–324.
29. Thevis M., Maurer J., Kohler M., Geyer H., Schänzer W.: Proteases in doping control analysis. *Int. J. Sports Med.* 2007, 28(7): 545–549.
30. Azzazy H.M.E.: Gene doping. W: Thieme D., Hemmersbach P.: *Doping in Sports*. Berlin, Springer 2010: 485–512.
31. Guth L.M., Roth S.M.: Genetic influence on athletic performance. *Curr. Opin. Pediatr.* 2013, 25(6): 653–658.
32. Docherty J.R.: Pharmacology of stimulants prohibited by the World Anti-Doping Agency (WADA). *Br J Pharmacol.* 2008, 154(3): 606–622.
33. Schanzer W., Thevis M.: Doping in sports. *Medizinische Klinik* 2007, 102(8): 631–646.
34. Pisanti S., Malfitano A.M., Ciaglia E., Lamberti A., Ranieri R., Cuomo G., Abate M., Faggiana G., Proto M.Ch., Fiore D.: Cannabidiol: State of the art and new challenges for therapeutic applications. *Pharmacol. Ther.* 2017, 175: 133–150.
35. Pesta D.H., Angadi S.S., Bartscher M., Roberts Ch.K.: The effects of caffeine, nicotine, ethanol, and tetrahydrocannabinol on exercise performance. *Nutr. Metab.* 2013, 10(71): 1–15.
36. Likar R., Nahler G.: The use of cannabis in supportive care and treatment of brain tumor. *Neuro-Oncol. Pract.* 2017, 4(3): 151–160.
37. Jin Z., Lin H., Srinivasan S., Nwachukwu C.J., Bruno N., Griffin P.R., Nettles K.W., Kamenecka T.M.: Synthesis of novel steroidal agonists, partial agonists, and antagonists for the glucocorticoid receptor. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2017, 27(2): 347–353.
38. Collomp K., Arlettaz A., Buisson C.: Glucocorticoid administration in athletes: Performance, metabolism and detection. *Steroids.* 2016, 115: 193–202.
39. Coelho MCA, Santos C.V., Vieira N.L., Gadelha M.R.: Adverse effects of glucocorticoids: coagulopathy. *Eur. J. Endocrinol.* 2015, 173(4): 11–21.
40. Davis E., Loiacono R., Summers R.J.: The rush to adrenaline: drugs in sport acting on the β -adrenergic system. *Br. J. Pharmacol.* 2008, 154(3): 584–597.