

Glukokortikoidy a kontrola dopingu

PharmDr. Zdeněk Procházka,¹ PharmDr. Lucie Kotlářová,² MUDr. Pavel Kostiuk, CSc.,¹ Doc. MUDr. Jiří Slíva, PhD.,³ MUDr. Jaroslav Větvíčka⁴

1. Edukafarm, Praha
2. InPharm Clinic, Jesenice u Prahy
3. Ústav farmakologie 3. lékařské fakulty Univerzity Karlovy, Praha
4. Centrum zdravotnického zabezpečení sportovní reprezentace, Praha

Abstrakt: Glukokortikoidy patří mezi látky zneužívané ve značné míře ve sportu jako doping. Mezinárodní průzkum ukázal, že přes 85 % sportovních lékařů předepisovalo perorální glukokortikoidy nebo je injekčně aplikovalo špičkovým sportovcům jako součást běžné péče. Proto systémovou aplikaci glukokortikoidů (perorální, injekční a rektální) zařadila Světová antidopingová agentura (WADA) mezi zakázané látky při soutěži (in-competition). Glukokortikoidy se používají k léčbě řady onemocnění, a proto mohou sportovci, léčení těmito látkami, požádat o terapeutickou výjimku (therapeutic use exemption, TUE). Tato žádost může být podána i retroaktivně. Systémová aplikace glukokortikoidů má své nezanedbatelné nežádoucí účinky, a proto by měla být pokud možno nahrazována bezpečnější variantou léčby. V článku jsou uvedeny i vymývací doby (wash-out periods) jednotlivých glukokortikoidů, je též zmíněna problematika vysazování těchto léčiv, které by mělo být postupné, aby organismus mohl obnovit vlastní produkci glukokortikoidů utlumenou vlivem léčby.

Klíčová slova: glukokortikoidy; doping; sportovec; sport; špičková výkonnost.

Abstract: Glucocorticoids are among the substances abused extensively in sports such as doping. An international survey found that over 85% of sports physicians prescribed oral glucocorticoids or injected them in top athletes as part of routine care. Therefore, the World Anti-doping Agency (WADA) has included systemic administration of glucocorticoids (oral, injectable and rectal) among the prohibited substances in-competition. Glucocorticoids are used in therapy of a number of diseases; athletes treated with these drugs may request a therapeutic use exemption (TUE). This application can also be submitted retroactively. Systemic administration of glucocorticoids is burdened with significant side effects and should therefore be replaced by a safer treatment option if possible. The article also lists the wash-out periods of individual glucocorticoids, it also mentions the issue of discontinuation of these drugs, which should be gradual so that the body can restore its own production of glucocorticoids, attenuated by treatment.

Keywords: glucocorticoids; doping; athlete; sport; elite performance.

Charakteristika glukokortikoidů, účinky a využití v léčbě

Glukokortikoidy patří mezi hormony vytvářené v kůře nadledvin. Hlavním přirozeným glukokortikoidem je kortizol. Jako léčivo se využívá synteticky vyrobený kortizol (pod názvem hydrokortizon) a jeho deriváty (například prednizon, methylprednizolon, dexametazon).

Glukokortikoidy mají řadu účinků, například protizánětlivé, protialergické a imunosupresivní působení, pro které se využívají k léčbě některých onemocnění, například autoimunitních střevních zánětů či některých alergických nemocí jako je astma. Uplatňují se ale také v terapii některých typů onkologických onemocnění, po transplantacích a při nedostatečné činnosti kůry nadledvin. Vlastní produkce glukokortikoidů v nadledvinách je důležitá pro organismus mimo jiné proto, že jej chrání před negativními vlivy dlouhodobého stresu, například tím, že podporují mobilizaci glukózy. Glukokortikoidy se v rámci léčby různých onemocnění aplikují různými způsoby; některé cesty aplikace mají lokální charakter, ovlivňují tedy místo, na které jsou aplikovány: sem patří inhalace do dýchacích cest při léčbě průduškového astmatu a aplikace na kůži při léčbě zánětlivých kožních onemocnění. Naopak celkový vliv na organismus má perorální a injekční aplikace (tyto cesty aplikace se označují jako systémové podávání).^{1,2}

Zneužívání glukokortikoidů ve sportu

Podle některých průzkumů byly glukokortikoidy dosud zneužívány u sportovců ve značné míře. Například nedávno publikovaný mezinárodní průzkum mezi 603 sportovními lékaři z 30 zemí ukázal, že přes 85 % lékařů pečujících o špičkové sportovce předepisovalo glukokortikoidy nebo je injekčně aplikovalo svým svěřencům jako součást běžné péče. Totéž platí pro perorální aplikaci, která, obdobně jako injekční aplikace, ovlivňuje organismus jako celek.³

Glukokortikoidy a výkonnost

Podle rozšířeného názoru mezi sportovci mají glukokortikoidy značný vliv na výkonnost. Jejich působení má komplexní charakter. Podle některých sportovců mají krátkodobý excitační vliv na psychiku, mohou působit euforicky. V tomto pocitu může hrát roli i jejich protizánětlivý účinek, který vede ke snížení chronické bolestivosti přetíženého pohybového aparátu u sportovců, což má svůj dopad i na psychiku. Proto se po jejich aplikaci může člověk (přínejmenším krátkodobě) cítit subjektivně lépe. K dalším účinkům, které mohou stimulovat výkonnost, je podpůrný vliv na tvorbu červených krvinek a tím i na zvýšení kapacity pro přenos kyslíku v těle.

Právě tyto komplexní účinky na výkonnost jsou důvodem, proč patří systémově působící glukokortikoidy mezi zakázané látky při soutěži (in-competition) a považují se za doping. Na druhé straně podle dokumentů WADA neexistují žádné vědecké důkazy, které by naznačovaly, že injekce glukokortikoidu (intraburzální, peritendinózní nebo intraartikulární) objektivně umožňuje zvýšení sportovního výkonu, navzdory možnosti dočasné systémové distribuce a tím i pozitivnímu nálezu v kontrolním „soutěžním“ vzorku moči.³⁻⁵

Nežádoucí účinky glukokortikoidů

Glukokortikoidy mají (kromě svých prospěšných účinků, které jsou využitelné v léčbě některých onemocnění) také své významné nežádoucí účinky. Je třeba zdůraznit, že riziko nežádoucích účinků doprovází i jejich terapeutické využití, zvláště jako systémově působících léčiv.

Mezi závažné nežádoucí účinky užívání glukokortikoidů (především dlouhodobějšího) patří zvyšování krevního tlaku (hypertenze) způsobené vyšším zadržováním sodíku a vody v organismu. Hypertenze zvyšuje riziko srdečního infarktu a cévní mozkové příhody (mozkové mrtvice). Tím, že glukokortikoidy tlumí imunitní reakce, se zhoršuje hojení ran, zvyšuje se náchylnost k infekcím a riziko prolongovaného a těžkého průběhu infekčních onemocnění.

K dalším nežádoucím účinkům patří riziko rozvoje diabetu (cukrovky), osteoporózy (řidnutí kostí). Katabolický vliv na bílkoviny a tím i na pojivové tkáně může vést ke ztrátě svalové hmoty (především na končetinách), ztenčování až nekróza kůže v často opichovaných oblastech, poškození kloubních chrupavek. Důležité jsou dopady na psychiku: přes krátkodobé pocity euforie může vést delší či opakovaná aplikace k depresím, emoční labilitě, nespavosti, poruchám sexuální aktivity. K dalším nežádoucím účinkům patří zažívací potíže. Ovlivněním produkce žaludečních prostaglandinů je narušena rovnováha mezi protektivními a agresivními faktory působícími na žaludeční sliznici a zvyšuje se riziko rozvoje žaludečních vředů.^{6,7}

Problém vysazování glukokortikoidů

Velmi významným nežádoucím účinkem u dlouhodobější aplikace glukokortikoidů je útlum hormonální osy hypothalamus – hypofýza – kůra nadledvin s omezením vlastní produkce glukokortikoidů v nadledvinách. To je důvodem, proč i při indikované léčbě některých chorob má být jejich podávání pokud možno časově omezené, jejich dávky (při zachování účinnosti) co nejnížší. Snižování dávek musí být postupné, aby se mohla vlastní hormonální produkce nadledvin postupně obnovit. Proto v odborných doporučených postupech léčby onemocnění zahrnujících podávání glukokortikoidů jsou navržena dlouhodobá schémata snižování dávek těchto léčiv v trvání týdnů až měsíců.

Nelze tedy zaměňovat takzvané vymývací období (*wash-out period*), tedy dobu, za kterou po posledním podání vymizí z těla daný glukokortikoid (u různých druhů glukokortikoidů 3 dny až 60 dní, viz Tabulka 1) s dobou, za kterou je schopen organismus po ukončení aplikace glukokortikoidů „fungovat“ bez jejich podávání. Tedy za jak dlouhou dobu se obnoví vlastní produkce hormonů nadledvin, která byla podáváním glukokortikoidů potlačena. Tato obnova vlastní produkce trvá týdny až měsíce.

Pokud by glukokortikoidy byly vysazeny náhle, vznikl by takzvaný **detrakční syndrom** způsobený nedostatečnou vlastní produkcí těchto hormonů v nadledvinách. Detrakční syndrom se projevuje zvýšenou únavností, slabostí, bolestmi kloubů a svalů, nechutenstvím, nauzeou, případně zvracením, může dojít k patologickému snížení krevního tlaku a vzniku srdeční arytmie, zvýšení tělesné teploty, deskvamaci kůže. Náhlé vysazení dlouhodobě působících glukokortikoidů (typu dexametazonu či betametazonu) a vzniklá adrenální krize může organismus závažně ohrozit.

Z odborné literatury vyplývá, že částečná suprese nadledvinek může vzniknout i po jednorázovém podání glukokortikoidů typu dexametazonu do kolene, nebo po 3 týdnech perorálního podávání. Plná suprese nadledvinek (potlačení vlastní produkce glukokortikoidů) se rozvine po 6 týdnech podávání. Obnova funkce nadledvin pak může trvat několik měsíců. Proto jsou v literatuře při vysazování, respektive snižování dávek glukokortikoidů (*tapering*)

doporučovány postupy specifické pro konkrétní onemocnění, jednotlivé účinné látky a jejich výchozí dávkování; postup by se měl řídit individuální reakcí na změnu dávkování.⁶⁻¹⁰

Tabulka 1. Vymývací období (*wash-out periods*) různých glukokortikoidů při různých typech aplikace (Zdroj: World Anti-doping Agency⁵).

Route	Glucocorticoid	Washout period
Oral	All glucocorticoids;	3 days
	Except: triamcinolone acetonide	30 days
Intramuscular	Betamethasone; dexamethasone; methylprednisolone	5 days
	Prednisolone; prednisone	10 days
	Triamcinolone acetonide	60 days
Local injections (including periarticular, intra-articular, peritendinous and intratendinous)	All glucocorticoids;	3 days
	Except: triamcinolone acetonide; prednisolone; prednisone	10 days

Některé nemoci, v jejichž léčbě se užívají glukokortikoidy

Glukokortikoidy jsou používány v léčbě řady onemocnění. Jak bylo již uvedeno, způsoby aplikace lze rozdělit na lokální (topické) a systémové (celkové). Při lokální aplikaci (například inhalační nebo kožní) působí léčivo jen na místě, na které je aplikováno, aniž by byl ovlivněn organismus jako celek. Příkladem **lokální aplikace** může být léčba průduškového astmatu inhalačními glukokortikoidy nebo léčba atopického ekzému aplikací na kůži. Tento (lokální) typ aplikace glukokortikoidů není považován za doping, a není proto WADA regulován.

Naopak **systémová aplikace** (například perorální, injekční, rektální) je považována za doping, protože ovlivňuje organismus jako celek. Uvádíme některé příklady onemocnění, u kterých jsou používané systémově podávané glukokortikoidy: idiopatické střevní záněty (ulcerózní

kolitida, Crohnova nemoc), některé nemoci pohybového aparátu – svalů, kostí, šlach (například osteoartróza, opakovaná mikrotraumata šlach a svalů a kostí), zánětlivé, autoimunitní, revmatické choroby muskuloskeletálního systému (například revmatoidní artritida, systémový lupus erythematoses), rinosinusitida (zánět vedlejších nosních dutin), adrenální insuficience (nedostatečná funkce nadledvin).

Jak bylo uvedeno, nebezpečí nežádoucích účinků glukokortikoidní léčby včetně útlumu produkce těchto hormonů v nadledvinách doprovází vždy jejich systémovou aplikaci, a proto by mělo být snahou lékaře hledat méně riskantní způsob léčby daného onemocnění, pokud je taková alternativa k dispozici.^{6,11}

Způsoby aplikace glukokortikoidů z hlediska antidopingových pravidel: detaily

Glukokortikoidy patří mezi látky, jejichž použití je dle pravidel WADA zakázáno v období „při soutěži“ (in-competition), ale ne ve všech případech: záleží na způsobu podávání glukokortikoidu. **Při způsobu aplikace glukokortikoidu ovlivňující organismus celkově je použití glukokortikoidů při soutěži zakázáno**, a pokud se pro probíhající onemocnění tato léčiva podávají, je nezbytné požádat o udělení terapeutické výjimky (TUE, viz níže). K zakázanému způsobu glukokortikoidů patří **injekční** a **perorální** podání (včetně podání na ústní sliznici, sublingvální, bukalní, gingivální) a také **rektální** podání.

Pokud jde o injekční podání, jsou nyní zakázány všechny typy této aplikace. Příklady injekčních způsobů podání zahrnují: **intravenózní, intramuskulární, periartikulární, intraartikulární, peritendinózní, intratendinální, epidurální, intratekální, intrabursální, intraleziální (například intrakeloidní), intradermální a subkutánní** podání (v podstatě vždy, když je při aplikaci narušena integrita kůže, nezáleží na tom, jak hluboko je injekce podána). Tento výčet zakázaných způsobů injekčního podání glukokortikoidů platí dle rozhodnutí WADA od 1. 1. 2022. (To je novinka, protože například intraartikulární podání před tímto datem zakázáno nebylo.)⁵

Všechny ostatní způsoby podání včetně inhalace, intranazálního spreje, oftalmologických kapek, perianální, dermální, dentální intrakanální aplikace a topické aplikace jsou povoleny vždy a nevyžadují TUE.

Sportovec riskuje, že bude sankcionován, když se zjistí, že nález glukokortikoidů, jejich metabolitů nebo markerů ve vzorku moči odebraném při soutěži překračuje stanovené laboratorní hladiny. V souladu s Kodexem WADA 2021 lze odebírat soutěžní vzorek od 23:59 v den před soutěží do konce takové soutěže, včetně následného procesu odběru vzorků. Nicméně definice soutěže je v několika sportech definována odlišně. Sportovcům se doporučuje, aby to potvrdili u své sportovní federace nebo národní antidopingové organizace.⁵

Mimosoutěžní použití glukokortikoidů jakoukoli aplikační cestou není zakázáno. Vzorek moči odebraný při soutěži však může obsahovat důkazy o použití glukokortikoidů, i když k tomu došlo mimo soutěž, a může být hlášen nepříznivý analytický nález (*adverse analytical finding*, AAF). Pokud sportovec a ošetřující lékař poskytnou vhodné klinické odůvodnění pro použití glukokortikoidu, může být udělena **retroaktivní TUE**. Pokud však není udělena TUE, může AAF vést k sankci.⁵

Kritéria udělení terapeutické výjimky (TUE)

TUE znamená použití (z hlediska dopingu) zakázaných látek/léčiv pro léčení zdravotně indisponovaných sportovců. Pravidla k jejímu udělení jsou tato:

- 1/ Sportovec má jasně diagnostikované onemocnění, jehož léčba vyžaduje podávání zakázané látky.
- 2/ Terapeutické používání této látky nezpůsobuje (s nejvyšší pravděpodobností) významné zvýšení výkonu nad rámec normálního zdravotního stavu sportovce.
- 3/ Zakázaná látka představuje indikovanou léčbu daného onemocnění a není k dispozici žádná racionální povolená alternativa této léčby.
- 4/ Nutnost použít této léčby není důsledkem předchozího použití (bez TUE) látky, která byla v době použití zakázána.⁵

Glukokortikoidy a žádost o TUE

Pokud sportovec užívá glukokortikoid systémově v rámci léčby onemocnění, je vhodné požádat o TUE. Uznává se, že léčba glukokortikoidy je často reakcí na nepředvídatelnou exacerbaci chronického onemocnění nebo na akutní či recidivující muskuloskeletální poranění. V těchto případech bude žádost o TUE nutně retroaktivní.

K použití glukokortikoidu může často dojít mimo soutěžní období, přesto to však může mít za následek AAF při soutěži. Od roku 2021 se na to konkrétně vztahuje Mezinárodní standard pro terapeutickou výjimku (ISTUE), který umožňuje zpětnou platnost (retroaktivitu) TUE, pokud sportovec užil mimo soutěž z terapeutických důvodů zakázanou látku, která je zakázána pouze při soutěži.¹²

Úspěch jakékoli žádosti o TUE závisí na kvalitě doprovodného klinického zdůvodnění. Všem ošetřujícím lékařům se důrazně doporučuje, aby vedli úplné a přesné klinické záznamy, včetně doby a dávky podávání při léčbě sportovců podléhajících dopingové kontrole, a to i v případě, že k podání glukokortikoidu dojde před soutěžním obdobím. Lékařům se doporučuje, aby se seznámili s obdobími vymývání (*wash-out periods*) jednotlivých glukokortikoidů popsány ve vysvětlivkách k seznamu zakázaných látek WADA 2022 (viz Tabulka 1).

Aby se snížilo riziko AAF, sportovci by měli dodržovat alespoň minimální vymývací období. Vymývací období se zde vztahuje k době od poslední podané dávky do doby začátku soutěžního období. Ale je třeba brát v úvahu také problém zdravotních následků po náhlém vysazení glukokortikoidní léčby (viz výše).^{5,13}

Jak výbor pro TUE vyhodnocuje žádost o „glukokortikoidní“ TUE?

Existují společné zásady, na nichž je založeno hodnocení jakékoli žádosti o TUE a Výbor pro TUE (Therapeutic Use Exemption Committee, TUEC) posoudí, zda jsou splněna tato kritéria (článek 4.2 ISTUE):

4.2(a) Vyžaduje se diagnóza a s ní související potřeba léku potvrzená registrovaným lékařem. Vždy by mělo jít o racionální a přijatelnou lékařskou péči. TUEC musí respektovat vztah lékař-

pacient a nesmí nepřiměřeně zasahovat do lékařské praxe. U určitých stavů, jako je ulcerózní kolitida, je diagnóza obvykle dobře definována a v takových případech může žádost zahrnovat zprávy o biopsii, kolonoskopii a další. U jednoduché burzitidy však může být jen málo diagnostických informací nad rámec klinického a fyzického posouzení lékaře. Nicméně je důležité, aby byly jasně popsány klinické okolnosti a klinické úvahy lékaře a aby byly uvedeny výsledky příslušných vyšetření.

4.2(b) Vyžaduje se potvrzení, že léčba není zaměřená na zvýšení výkonu nad rámec návratu k předchozímu zdravotnímu stavu sportovce, který je pro daného jedince považován za „normu“. Ve většině případů, ani po užití léků, se sportovec nemusí vrátit do plného stavu před zraněním nebo před nemocí. Každá žádost musí být posouzena individuálně.^{5,12}

Souhrn

1. Glukokortikoidy jsou protizánětlivé/imunosupresivní látky s širokým klinickým využitím, které jsou povoleny u sportovců mimo soutěž, a to aplikované jakýmkoli způsobem. Je však třeba vždy brát v úvahu i riziko jejich nežádoucích účinků.
2. Mimosoutěžní podávání glukokortikoidů může vést k nepříznivému analytickému zjištění (AAF) během soutěžního testu. Vymývací doba (*wash-out period*) je období, po jehož uplynutí od poslední dávky glukokortikoidu není zjiitelná jeho stopa v moči. Vysazování glukokortikoidů však představuje složitou problematiku, je dlouhodobým procesem, který má svá pravidla a nelze jej zaměňovat s vymývací dobou.
3. Glukokortikoidy jsou zakázány při soutěži (*in-competition*) tehdy, jsou-li podávány injekčně, perorálně nebo rektálně. V případě nutnosti takovéto léčby je možno podat žádost o TUE.
4. Úplné klinické záznamy usnadní úspěšnou aplikaci TUE a mohou být vyžadovány pro účely rozhodování o TUE.
5. Retroaktivní žádost o TUE pro terapeutické použití glukokortikoidů je povolena (v souladu s kritérii Mezinárodního standardu pro terapeutické výjimky, ISTUE).

Literatura

1. Rudolf K, Malý J. Kortikosteroidy a imunosupresiva v chronické léčbě. *Prakt lékáren* 2011;7:228-231.
2. Williams DM. Clinical pharmacology of corticosteroids. *Respir Care* 2018;63:655-670.
3. Vernec A, Slack A, Harcourt PR, et al. Glucocorticoids in elite sport: current status, controversies and innovative management strategies: a narrative review. *Br J Sports Med* 2020;54:8-12.
4. World Anti-doping Agency. World anti-doping code. International standard prohibited list 2022. Available at: https://www.wada-aama.org/sites/default/files/resources/files/2022list_final_en_0.pdf.

(Accessed: 7.1.2022).

5. World Anti-doping Agency. Glucocorticoids and Therapeutic Use Exemptions. Available at: https://www.wada-ama.org/sites/default/files/resources/files/glucocorticoids_and_therapeutic_use_exemptions.pdf. (Accessed: 7.1.2022).

6. Kršek M. Systémová léčba glukokortikoidy: praktický pohled. *Vnitř Lék* 2015;61:905-912.

7. Liu D, Ahmet A, Ward L, et al. A practical guide to the monitoring and management of the complications of systemic corticosteroid therapy. *Allergy Asthma Clin Immun* 2013;9:30.

8. Fryšák Z, Karásek D, Halenka M. Příprava kortikodependentního pacienta k operačnímu výkonu. *Interní Med* 2014;16:80-82.

9. Nicholoff PJ. Steroid protocol. Available at: <https://www.parentprojectmd.org/wp-content/uploads/2018/03/PJ-Nicholoff-Steroid-Protocol.pdf>. (Accessed: 7.1.2022).

10. Suehs C, Menzies-Gow A, Price D, et al. Expert consensus on the tapering of oral corticosteroids for the treatment of asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2021;203:871-881.

11. World Anti-doping Agency. Cross-referring of TUE physician guidelines with prohibited substances and methods. Available at: https://www.wada-ama.org/sites/default/files/resources/files/cross-referencing_of_tue_physician_guidelines_with_prohibited_substances_final.pdf. (Accessed 7.1.2022).

12. World Anti-doping Agency. International standard for Therapeutic Use Exemptions. Available at: https://www.wada-ama.org/sites/default/files/resources/files/international_standard_istue_-_2021.pdf. (Accessed 7.1.2022).

13. Di Luigi F, Pigozzi F, Sgro P, et al. The use of prohibited substances for therapeutic reasons in athletes affected by endocrine diseases and disorders: the therapeutic use exemption (TUE) in clinical endocrinology. *J Endocrinol Invest* 2020;43:563-573.