

Glukokortikoidy a kontrola dopingu



opak celkový vliv na organismus má perorální a injekční aplikace (tyto cesty aplikace se označují jako systémové podávání).^{1,2}

Používání glukokortikoidů ve sportu

Podle některých průzkumů byly glukokortikoidy dosud používány 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 mají řadu účinků, například protizánětlivé, protialergické a imunosupresivní působení.

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 nahrazena 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.

Charakteristika glukokortikoidů, účinky a využití v léčbě

Glukokortikoidy patří mezi steroidní 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 revmatologických, autoimunitních stěvních zánětů či některých alergických nemocí jako je astma. Uplatňují se ale také v terapii některých typů onkologických onemocnění, po transplantacích a při substituční léčbě 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. Na-

Glukokortikoidy a výkonnost

Podle rozšířeného názoru mezi sportovci mají glukokortikoidy značný vliv na výkonnost. Jejich působení má komplexní charakter. Podle některých sportovců mají krátkodobý excitáční 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 (příjemnějším 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.⁴⁻⁶

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 dlouhodobého užívání glukokortikoidů patří zvyšování krevního tlaku (arteriální hypertenze) způsobené vyšším zadržováním sodíku a vody v organismu a potenciací účinků katecholaminů. 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 steroidního diabetu mellitu, osteoporózy. Katabolický vliv na metabolismus bílkovin může vést ke ztrátě svalové hmoty (především na končetinách), zhoršování trofiky dalších měkkých tkání a ztenčování až nekrózy kůže a podkoží, 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.^{7,8}

Problém vysazování glukokortikoidů

Velmi významným nežádoucím účinkem u dlouhodobější systémové 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 nejnižší a je vhodné volit alternativní nebo intermitentní dávkovací schéma. Snižování dávek (de-

trakce) 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.

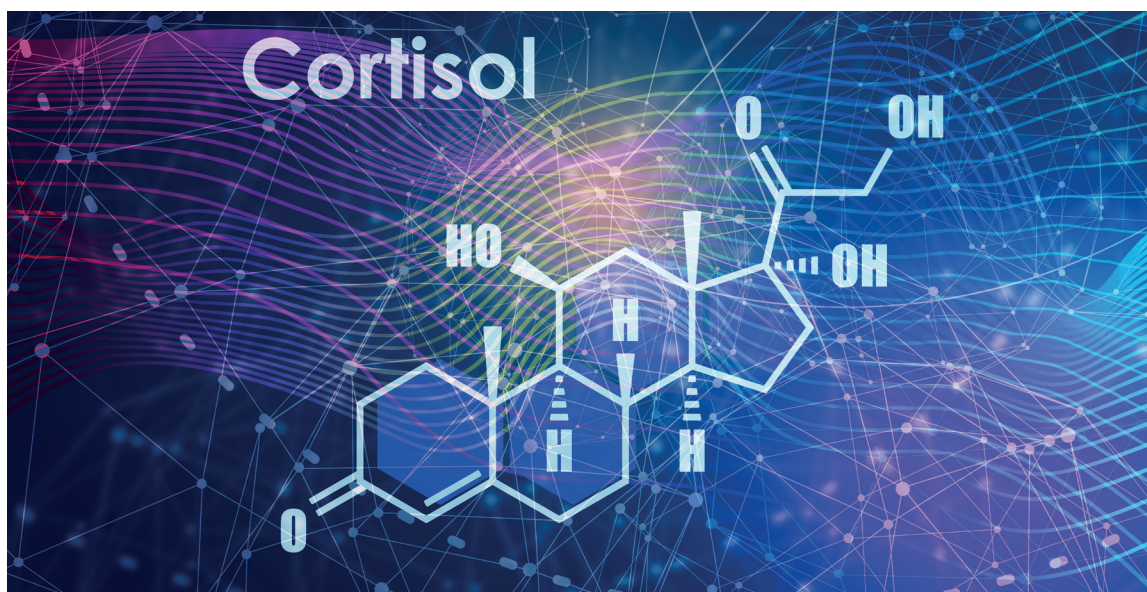
Nelze tedy zaměřovat takzvané vymývací období (wash-out period), tedy dobu, za kterou po posledním podání vymizí z těla podaný glukokortikoid (u různých druhů glukokortikoidů 3 dny až 60 dní, viz Tabulka 1) s dobou nutnou pro detrakci. Tedy za jak dlouhou dobu se obnoví plně vlastní produkce kortisolu (včetně zvýšení v zátěžovém období) může trvat 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 nadledvin může vzniknout i po jednorázovém podání glukokortikoidů typu dexametazonu do kolene.⁹ Plná suprese nadledvin (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.^{7,8,10-12}

Některé nemoci, v jejichž léčbě se užívají glukokortikoidy

Glukokortikoidy jsou používány v léčbě řady onemocnění. Jak bylo již uvedeno, způsoby aplikace lze rozdělit



Zdeněk Procházka^{1,2}, Lucie Kotlářová³, Pavel Kostiuk¹, Jiří Sliva⁴, Jaroslav Větvíčka⁵
¹Edukafarm, Praha ²Komise pro terapeutické výjimky Antidopingového výboru ČR ³InPharm Clinic, Jesenice u Prahy ⁴Ústav farmakologie ⁵Lékařská fakulta Univerzity Karlovy, Praha ⁶Centrum zdravotnického zabezpečení sportovní reprezentace, Praha

LITERATURA

- Rudolf K, Malý J. Kortikosteroidy a imunosupresiva v chronické léčbě. *Prakt. Lékár. 2011*;7:228-231.
- Williams DM. *Clinical pharmacology of corticosteroids. Respir Care 2018*;63:655-670.
- Hughes D, Vlahovich N, Welvaert M, et al. Glucocorticoid prescribing habits of sports medicine physicians working in high-performance sport: a 30-nation survey. *Br J Sports Med 2020*;54:402-407.
- Verrec 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.
- World Anti-doping Agency. World anti-doping code. International standard prohibited list 2022. Available at: https://www.wada-ama.org/sites/default/files/resources/files/2022list_final_en_0.pdf. (Accessed: 7.1.2022).
- World Anti-doping Agency. Glucocorticoids and Therapeutic Use Exemptions. Available at: <https://www.wada-ama.org/sites/default/files/2022-03/Glucocorticoids%20and%20Therapeutic%20Use%20Exemptions%20.pdf>. (Accessed 30.5.2022).
- Kršek M. Systémová léčba glukokortikoidy: praktický pohled. *Vnitřní Lék 2015*;61:905-912.
- 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 Immunol 2013*;9:30.
- Habib D, Jabbar A, Artul S, et al. Intra-articular methylprednisolone acetate injection at the knee joint and the hypothalamic-pituitary-adrenal axis: a randomized controlled study. *Clin Rheumatol 2014*;33:99-103.
- Fryšák Z, Karásek D, Halenka M. Příprava kortikoidně závislého pacienta k operačnímu výkonu. *Interní Med 2014*;16:80-82.
- Nicholoff PJ. Steroid protocol. Available at: <https://www.parentprojectmd.org/wp-content/uploads/2018/03/PJ-Nicholoff-Steroid-Protocol.pdf>. (Accessed: 7.1.2022).
- 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.
- 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-referring_of_tue_physician_guidelines_with_prohibited_substances_final.pdf. (Accessed 7.1.2022).
- World Anti-doping Agency. International standard for Therapeutic Use Exemptions. Available at: https://www.wada-ama.org/sites/default/files/resources/files/international_standard_issue_-_2021.pdf. (Accessed 7.1.2022).
- Di Luigi F, Pigazzi 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.

Způsob aplikace	Glukokortikoid	Vymývací doba
Perorální	Všechny glukokortikoidy, kromě triamcinolonu acetonidu	3 dny
	Triamcinolon acetonid	30 dní
Intramuskulární	Betamethason, dexamethason, methylprednisolon	5 dní
	Prednisolon, prednison	10 dní
	Triamcinolon acetonid	60 dní
Lokální injekce (včetně periartikulárních, intraartikulárních, peritendinózních, intratendinózních)	Všechny glukokortikoidy, kromě triamcinolonu acetonidu, prednisolonu, prednisonu	3 dny
	Triamcinolon acetonid, prednisolon, prednison	10 dní

Tabulka 1. Vymývací období (wash-out periods) různých glukokortikoidů při různých typech aplikace (Zdroj: World Anti-doping Agency⁶).

na lokální (topické) a systémové (celkové). Při lokální aplikaci (například inhalační nebo kožní, oční, nosní, ušní) 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 neindikovaná systémová aplikace (například perorální, injekční, rektální) je považována za doping, protože ovlivňuje organismus jako celek. Uvádíme některé příklady onemocnění, u kterých jsou používány 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), adrenální insuficience (nedosta-

tečná funkce nadledvin), vaskulitidy.

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.^{7,13}

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, bu- kální, 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.⁶

Všechny ostatní způsoby podání včetně inhalace, intranazálního spreje, oftalmologických kapek, perianálních, dermálních, dentálních intrakanálních 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.⁶

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.⁶

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.⁶**

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.¹⁴

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 případech, že k podání glukokortikoidu dojde před soutěžním obdobím. Lékařům se dpo-

ručuje, aby se seznámili s obdobími vymývání (wash-out periods) jednotlivých glukokortikoidů popsanými 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).^{6,15}

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 (dle článku 4.2 ISTUE):

4.2(a) Dotyčná zakázaná látka nebo zakázaná metoda jsou, na základě relevantních klinických důkazů, nezbytné k léčbě diagnostikovaného zdravotního stavu.

4.2(b) Terapeutické použití zakázané látky nebo zakázané metody nebude (na základě rovnováhy pravděpodobností) působit jakékoli další vylepšení výkonu nad rámec toho, co lze očekávat při návratu do normálního zdravotního stavu sportovce po léčbě daného zdravotního stavu.

K těmto pravidlům byly publikovány na webových stránkách WADA následující kome-

táře, které problematiku upřesňují a rozvádějí.

Komentář k článku 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 například 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.

Komentář k článku 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.⁶

Souhrn

1. **Glukokortikoidy jsou protizánětlivé/immunosupresivní 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 zjištělná 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 (i retroaktivně).**
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).**