

# Niedozwolone wspomaganie farmakologiczne w sporcie a układ sercowo-naczyniowy

Adverse cardiovascular effects of doping in athletes

Stanisław Piłkowski<sup>1</sup>, Andrzej Pokrywka<sup>2</sup>, Artur Mamcarz<sup>1</sup>

<sup>1</sup> III Klinika Chorób Wewnętrznych i Kardiologii, II Wydział Lekarski, Akademia Medyczna, Warszawa

<sup>2</sup> Zakład Badań Antydopingowych, Instytut Sportu, Warszawa

Kardiol Pol 2008; 66: 91–98

## Wprowadzenie

Era nowożytnego dopingu w sporcie rozpoczęła się w XIX wieku, kiedy to alkohol, kofeinę, nitroglicerynę, opium i strychninę zaczęto wykorzystywać w sportach wymagających długotrwałego wysiłku [1, 2]. Już w 1865 r. odnotowano stosowanie farmakologicznych środków wspomagających u pływaków rywalizujących w zawodach długodystansowych w Amsterdamie [3].

Za pierwszy przypadek śmierci związanej ze stosowaniem dopingu uważa się zgon walijskiego kolarza Arthura Lintona, uczestnika wyścigu Bordeaux–Paryż. Zdaniem wielu autorów miało to miejsce w 1886 r. [1, 4]. Jednak dokładniejsze badania historyków sportowych przeczą tej tezie. Według nich Linton zmarł w 1896 r. wskutek zachorowania na dur brzuszny. Miało to miejsce ok. 2 mies. po uzyskaniu przez Walijczyka rekordowego czasu w wyścigu o „Błękitną wstęgę” i trudno jednoznacznie powiązać zgon kolarza z ewentualnym stosowaniem przez niego środków dopingujących [5].

Niezależnie od niejasności w przypadku Lintona, faktem jest, że z kolarstwem związane są kluczowe wydarzenia w dziejach walki z dopingiem. Śmierć Duńczyka Knuta Jensena podczas drużynowego wyścigu kolarskiego na igrzyskach olimpijskich w Rzymie (1960), w następstwie zażycia ronikolu i amfetaminy, stała się sygnałem do rozpoczęcia działań przeciwko dopingowi w sporcie. Między innymi w wyniku tego zdarzenia Międzynarodowa Unia Kolarska (*Union Cycliste Internationale*, UCI), jako jedna z pierwszych międzynarodowych federacji sportowych, wprowadziła przepisy kontroli antydopingowej i ogłosiła listę zabronionych substancji [1, 6]. Nie zapobiegło to jednak kolejnej tragedii. Podczas wyścigu Tour de

France '67, na oczach m.in. widzów oglądających relację z 13. etapu z Marsylii do Carpentras, podczas wspinaczki na wzniesienie Mont Ventoux zmarł jeden z najstynniejszych ówczesnych kolarzy – Anglik Tommy Simpson. W jego organizmie wykryto amfetaminę [7, 8]. Zgony Jensena i Simpsona były szeroko komentowane w środowisku sportowo-medycznym lat 60. XX wieku. Nie były to zdarzenia odosobnione. W tym okresie odnotowano bowiem ponad 30 zgonów będących następstwem korzystania z dopingu farmakologicznego [4].

Reagując na opisane wydarzenia, Międzynarodowy Komitet Olimpijski (MKOl) powołał w 1967 r. Komisję Medyczną do organizowania i nadzoru walki z dopingiem. Opublikowano wówczas także pierwszą listę substancji zabronionych przez MKOl. Znalazły się na niej jedynie stymulanty i narkotyki (narkotyczne środki przeciwbólowe). W kolejnych latach lista ta znacznie się poszerzyła. W 1974 r. umieszczono na niej syntetyczne steroidy anaboliczno-androgenne, a dekadę później testosteron i kofeinę. W 1986 r. za niedozwolony w sporcie uznano doping krwią, w 1988 r. na liście pojawiły się diuretyki i beta-blokery. W kolejnym roku dołączyły do nich hormony peptydowe. W 1993 r. za środki dopingujące uznano substancje z grupy beta-2-agonistów. W 1999 r. wprowadzono zapis dotyczący kontroli stosowania kannabinoidów przez sportowców biorących udział w igrzyskach olimpijskich. Rok później listę substancji zabronionych powiększono o preparaty zwiększające objętość osocza oraz sztuczne nośniki tlenu [6, 7, 9, 10].

Trudności we wdrożeniu Kodeksu MKOl przez federacje sportowe w ostatniej dekadzie XX wieku oraz liczne afery dopingowe, w tym słynna akcja policji francuskiej podczas kolarskiego wyścigu Tour de France w 1998 r.,

---

## Adres do korespondencji:

lek. med. Stanisław Piłkowski, III Klinika Chorób Wewnętrznych i Kardiologii, II Wydział Lekarski, Akademia Medyczna, ul. Solec 93, 00-382 Warszawa, tel.: +48 501 745 595, tel./faks: +48 22 641 18 37, e-mail: mpilkowski@op.pl

Praca wpłynęła: 10.07.2007. Zaakceptowana do druku: 11.07.2007.

zakończona m.in. aresztowaniem lekarza jednej z zawodowych grup kolarskich, któremu zarzucono nadzorowanie praktyk dopingowych wśród zawodników, doprowadziły do zorganizowania w Lozannie Światowej Konferencji Antydopingowej (luty 1999 r.). Spotkanie zaowocowało m.in. pomysłem powołania Światowej Agencji Antydopingowej (*World Anti-Doping Agency*, WADA), której zadaniem jest promocja i koordynacja walki z dopingiem w sporcie. Jej finansowania podjęły się wspólnie MKOl i rządy zainteresowanych krajów. Do walki z dopingiem zaangażowano takie organa państwa, jak policja, służby celne oraz aparat finansowy i sądowy [11]. Oficjalnie WADA powstała 10 listopada 1999 r., a od 1 stycznia 2004 r. przejęła od Komisji Medycznej MKOl rolę głównego koordynatora walki z dopingiem w sporcie na całym świecie.

### Lista środków i metod zabronionych w sporcie (*Lista zabroniona*)

Agencja WADA dość istotnie zmodyfikowała obowiązującą do końca 2003 r. *Listę zabronioną* Komisji Medycznej MKOl. Mimo że znalazło się na niej wiele nowych związków, lista wciąż nie jest pełna, zawiera jedynie przykłady zabronionych substancji i metod. Z jednej strony otwarty charakter listy pozwala na szybką reakcję w razie zastosowania przez sportowców nowych środków farmakologicznych, w tym stworzonych specjalnie do celów dopingowych. Z drugiej strony brak pełnego wykazu związków zabronionych może stwarzać problemy interpretacyjne i prawne w razie wykrycia u sportowca substancji, która nie jest wymieniona na *Liście zabronionej*, ale potencjalnie spełnia kryteria środka dopingującego z uwagi na „podobną strukturę chemiczną lub podobne działanie biologiczne” do związków uznanych już za doping. Zgodnie ze Światowym Kodeksem Antydopingowym, nowy związek zostanie umieszczony na *Liście zabronionej*, jeśli jest środkiem maskującym lub spełnia dwa z następujących trzech kryteriów:

- może poprawiać lub poprawia wyniki sportowe,
- stanowi potencjalne lub faktyczne zagrożenie dla zdrowia,
- jest sprzeczny z duchem sportu [12].

Agencja WADA publikuje corocznie nową wersję *Listy zabronionej*, przy czym wszelkie zmiany poprzedzane są licznymi konsultacjami z wieloma reprezentantami świata medycznego i sportowego. Substancje i metody zabronione w sporcie są podzielone na 4 grupy (Tabela I):

- substancje i metody zabronione w każdym czasie (podczas i poza zawodami),
- substancje i metody zabronione podczas zawodów,
- substancje zabronione w niektórych sportach,
- substancje szczególne.

Ostatnia grupa obejmuje środki farmakologiczne, w przypadku których istnieje szczególnie duże prawdopodobieństwo niezamierzonego złamania reguł antydopingo-

wych ze względu na ich ogólną dostępność w produktach leczniczych, i substancje, które trudniej jest wykorzystać z powodzeniem w charakterze środków dopingujących [13].

### Aspekty medyczne

Stosowanie niedozwolonego wspomaganie farmakologicznego w sporcie, mające na celu poprawienie wydolności, spowodowanie wzrostu masy i siły mięśniowej, redukcję wagi ciała, zwiększenie zdolności koncentracji czy też stłumienie nadmiaru emocji dla poprawienia wyniku sportowego, jest związane z dużym ryzykiem powikłań ze strony układu sercowo-naczyniowego, łącznie z nagłą śmiercią sercową (SCD) i ostrym zespołem wieńcowym (ACS) [14]. Nie bez powodu na pierwszym miejscu (grupa S1) wśród substancji zabronionych wg Światowej Agencji Antydopingowej są wymienione steroidy anaboliczno-androgenne (AAS) [13]. Stosowanie ich niesie niebezpieczeństwo bardzo licznych działań niepożądanych dotyczących również układu sercowo-naczyniowego. Mimo to są stosowane najczęściej ze wszystkich niedozwolonych środków dopingujących, w sporcie zarówno kwalifikowanym, jak i amatorskim. Poprzez oddziaływanie na receptory androgenne, a w następstwie na transkrypcję kwasów nukleinowych w jądrze komórkowym, AAS wpływają na procesy anaboliczne w komórkach mięśniowych, stymulując ich wzrost. W tym mechanizmie dochodzi do przerostu nie tylko mięśni szkieletowych, ale także mięśnia lewej komory serca (LV) [15–17]. Poza tym, a właściwie przede wszystkim, AAS mogą doprowadzać do wystąpienia groźnych dla życia powikłań sercowych: ACS [18, 19], zapalenia mięśnia sercowego [18] oraz SCD [18–21]. Ryzyko tych powikłań zwiększają inne działania niepożądane AAS – nadciśnienie tętnicze, jako niezależny czynnik ryzyka choroby wieńcowej i LV, oraz zaburzenia gospodarki lipidowej i wzmożone pogotowie prozakrzepowe [22].

W pracy dotyczącej wpływu steroidów anabolicznych na układ sercowo-naczyniowy opublikowanej w 1995 r. Melchert i Welder przedstawili cztery mechanizmy (modele) oddziaływania AAS: aterogenny – związany z zaburzeniami lipoprotein, trombotyczny – prowadzący do zatorów i zakrzepów płytkowych, wazospastyczny – związany z dysfunkcją śródbłonna i przemiany tlenu azotu oraz, jako czwarty, bezpośrednio oddziałujący na miokardium – prowadzący do przerostu mięśnia LV [23].

Do przyspieszonej aterogenezy dochodzi poprzez zmiany w metabolizmie lipoprotein – redukcją frakcji HDL cholesterolu oraz jej wzrost w surowicy wskutek zwiększenia aktywności lipazy trójglicerydowej w wątrobie, która jest odpowiedzialna za katabolizm lipoprotein o bardzo małej gęstości do LDL oraz za katabolizm HDL. Zmiany te uznawane są za odwracalne, a ryzyko choroby wieńcowej u osób przyjmujących AAS wzrasta trzykrotnie [23–26]. Przyspieszenie zmian miażdżycowych i związana z tym dysfunkcja śródbłonna mogą powodować agregację płytek, co prowadzi do powstania materiału zatorowego np. w tętnicach wieńcowych [25]. Opiswane są także przypadki

**Tabela I.** Lista zakazanych substancji i metod 2007

<b>SUBSTANCJE I METODY ZABRONIONE W KAŻDYM CZASIE (PODCZAS ZAWODÓW I POZA ZAWODAMI)</b>
<b>S1. ŚRODKI ANABOLICZNE</b> 1. Steroidy anaboliczno-androgenne (AAS): a) egzogenne AAS (np. boldenon, nandrolon, stanozolol, tetrahydrogestrinon), b) endogenne AAS (np. androstendiol, testosteron, 19-norandrosteron). 2. Inne środki anaboliczne (np. klenbuterol, tibolon, zeranol, zilpaterol).
<b>S2. HORMONY I POKREWNE SUBSTANCJE</b> 1. Erytropoetyna (EPO). 2. Hormon wzrostu (hGH), insulinopodobne czynniki wzrostu (np. IGF-1), mechaniczne czynniki wzrostu (MGFs). 3. Gonadotropiny (lutropina – LH, żółtykowa – hCG), zabronione tylko u mężczyzn. 4. Insulina. 5. Kortykotropiny.
<b>S3. BETA-2-AGONIŚCI</b> Wszystkie substancje z grupy beta-2-agonistów, włączając izomery D i L, są zabronione. Wyjątki to formoterol, salbutamol, salmeterol i terbutalina, które mogą być podawane przez inhalację, ale wymagają uzyskania uproszczonego wyłączenia dla celów terapeutycznych.
<b>S4. ŚRODKI ANTYESTROGENOWE</b> 1. Inhibitory aromatazy (np. anastrozol, aminoglutetymid, testolakton). 2. Selektywne modulatory receptora estrogenowego (SERMs) (np. raloksifen, tamoksifen, toremifen). 3. Inne środki antyestrogenowe (np. klomifen, cyklofenil, fulwestrant).
<b>S5. DIURETYKI I INNE ŚRODKI MASKUJĄCE</b> Diuretyki (np. acetazolamid, furosemid, indapamid), epitestosteron, probenecid, inhibitory alfa-reduktazy (np. finasteryd, dutasteryd), preparaty zwiększające objętość osocza (np. albumina, dekstran, hydroksyetyloskrobia).
<b>M1. METODY POPRAWIAJĄCE TRANSPORT TLENU</b> 1. Doping krwią. 2. Podawanie preparatów, które sztucznie zwiększają wychwytywanie, transport i dostarczanie tlenu, np. związki perfluorochemiczne, efaopksiral (RSR 13) i zmodyfikowane produkty hemoglobiny.
<b>M2. MANIPULACJE CHEMICZNE I FIZYCZNE</b> Na przykład katetyzacja pęcherza moczowego, zamiana moczu i/lub modyfikacja składu moczu, infuzje dożylnie (z wyłączeniem przypadków uzasadnionych względami medycznymi).
<b>M3. DOPING GENETYCZNY</b>
<b>SUBSTANCJE I METODY ZABRONIONE PODCZAS ZAWODÓW</b> <b>Wszystkie substancje i metody z kategorii od S1 do S5 i od M1 do M3 oraz substancje z kategorii wymienionych poniżej:</b>
<b>S6. STYMULANTY</b> Na przykład adrafinil, amfetamina, bromantan, kokaina, fenetylina, heptaminol, metylofenidat, modafinil, niketamid, pemolina, fentermina, karfedon, sibutramina, strychnina.
<b>S7. NARKOTYKI</b> Buprenorfina, dekstromoramid, diamorfina (heroina), fentanyl i jego pochodne, hydromorfon, metadon, morfina, oksykodon, oksymorfon, pentazocyna, petydyna.
<b>S8. KANNABINOIDY</b> Na przykład haszysz i marihuana.
<b>S9. GLUKOKORTYKOSTEROIDY</b> Wszystkie glukokortykosteroidy są zabronione, jeśli są stosowane doustnie, doodbytniczo, dożylnie lub domięśniowo.
<b>SUBSTANCJE ZABRONIONE W NIEKTÓRYCH SPORTACH</b>
<b>P1. ALKOHOL</b>
<b>P2. BETA-BLOKERY</b>
<b>SUBSTANCJE SZCZEGÓLNE</b> Wszystkie substancje z grupy beta-2-agonistów stosowane w inhalacjach, z wyjątkiem salbutamolu (jeśli jego stężenie w moczu przekroczy wartość 1000 ng/ml) i klenbuterolu, probenecid, niektóre stymulanty (np. katyna, efedryna, metyloefedryna, selegilina, sibutramina, tuaminoheptan), kannabinoidy, wszystkie glukokortykosteroidy, alkohol, wszystkie beta-blokery.

SCD związane z zatorem tętnic wieńcowych bez zmian miażdżycowych [14, 19, 25–27], co tłumaczy się bezpośrednim wpływem AAS na układ krzepnięcia – wzrostem poziomu czynników krzepnięcia poprzez aktywację drogą zarówno zewnątrz-, jak i wewnątrzpochodną, a także

poprzez działanie na wzrost syntezy tromboksanu A2 i trombocytów i zahamowanie produkcji prostaglandyn [14, 23, 25, 26]. Poza tym do ostrych incydentów sercowo-naczyniowych (ACS, SCD) u młodych osób z prawidłowym obrazem tętnic wieńcowych (bez zmian miażdżycowych,

bez zatorów) przyjmujących AAS może dochodzić poprzez kurcz naczyń wieńcowych, który jest związany z mniejszą produkcją cyklicznego monofosforanu guanozyny spowodowaną hamowaniem przez steroidy anaboliczne transferazy guanylylu. W powiązaniu ze wzrostem LDL powoduje to hamowanie zdolności tlenu azotu do aktywacji transferazy guanylylu, w wyniku czego dochodzi do zależnego od endotelium kurczu naczyń [14, 23, 25, 26].

Bezpośrednie oddziaływanie AAS na miokardium to związane z przerostem LV zmiany w aparacie kurczliwym kardiomiocytów, zaburzenia w funkcji mitochondriów, zmiany stosunku miofibrille-mitochondria oraz wewnątrzkomórkowa akumulacja lipidów i wzrost wewnątrzkomórkowego kolagenu. Jak dowodzą Urhausen i wsp., w przeciwieństwie do nadciśnienia tętniczego wtórnego do AAS, które związane jest z ich wpływem na retencję jonu sodowego i zmianą osmolarności osocza [24], przerost mięśnia LV ma charakter nieodwracalny [28]. Przerost mięśnia sercowego może prowadzić do wystąpienia niewydolności serca [14], a także być substratem zaburzeń rytmu serca, które z kolei mogą być przyczyną SCD. Inne mechanizmy proarytmicznego działania AAS to wpływ na gospodarkę wodno-elektrolitową, w wyniku czego dochodzi do zaburzeń stężeń jonów Na, K, Ca [29, 30], a także zmiany w strukturze i funkcji współczulnego układu nerwowego związane z degeneracją końcowych odcinków aksonów [31] oraz większa odpowiedź hipertensyjna na katecholaminy, co udowodniono na modelach zwierzęcych [32].

Poza wpływem na układ sercowo-naczyniowy, jednym z wielu działań niepożądanych AAS jest ginekomastia, jako pochodna działania estrogenów. Androgeny mogą bowiem przekształcać się w estrogeny. Zmniejszenie tego widocznego efektu niepożądanego można uzyskać, stosując antyestrogeny (Tabela I, grupa S4), które ponadto stymulują w niewielkim stopniu wydzielanie testosteronu. Od 2000 r. antyestrogeny są wpisane na listę substancji zabronionych w sporcie. Jest to niejednorodna grupa substancji, do której zalicza się inhibitory aromatazy, selektywne modulatory receptora estrogenowego (SERMs) i inne substancje. Selektywne modulatory receptora estrogenowego wpływają niekorzystnie na gospodarkę lipidową, zwiększając stężenie trójglicerydów w surowicy, ale oprócz tego obniżają poziom homocysteiny i białka C-reaktywnego, co niesie ze sobą w pewnym stopniu działanie kardioprotekcyjne [33].

Liczną grupę wśród substancji zabronionych stanowią hormony (Tabela I, grupa S2). Do najczęściej wykorzystywanych w celach dopingowych należą: erytropetyna (EPO), hormon wzrostu (hGH) i insulina. Listę tę uzupełniają: insulinopodobny czynnik wzrostu-1 (IGF-1), mechaniczne czynniki wzrostu (MGFs), kortykotropiny oraz – zabronione u mężczyzn – gonadotropiny (LH, hCG). Wpływ EPO na układ sercowo-naczyniowy związany jest z oddziaływaniem na właściwości reologiczne krwi – wzrost hematokrytu (HCT) i stężenia hemoglobiny (HGB), także wzrost stężenia czynnika VIII, obniżenie stężenia białek S i C,

zwiększenie produkcji inhibitora plazminogenu (PAI-I). Prowadzi to do powstawania zatorów i zakrzepów i w tym mechanizmie do ACS czy udarów mózgu [14, 34]. Wzrost lepkości krwi, wzrost obciążenia następczego oraz utrata właściwości wazodylatacyjnych indukowana hipoksją prowadzi do rozwoju nadciśnienia tętniczego i niewydolności serca [14, 35]. Przewlekłe stosowanie hGH i IGF-1 może prowadzić do rozwoju kardiomiopatii, charakteryzującej się przerostem z włóknieniem śródmiąższowym oraz naciekiem z komórek jednojądrzastych i obszarami martwicy. Opiswane następstwa to niewydolność serca i zaburzenia rytmu mogące prowadzić do SCD [36].

Kolejna grupa środków uznanych za dopingujące to beta-2-agoniści (Tabela I, grupa S3). Stosowanie takich środków, jak: formoterol, salbutamol, salmeterol czy terbutalina, niesie ze sobą ryzyko niedokrwienia mięśnia sercowego, niewydolności serca, zaburzeń rytmu serca i SCD [37]. Aktywując obwodowe beta-2-andrenoreceptory, substancje te działają wazodylatacyjnie oraz chrono- i inotropowo dodatnio [37, 38]. Warto wspomnieć, że dwa związki z tej grupy – klenbuterol i salbutamol – są zaliczane przez WADA do anabolików, bowiem przyjmowane doustnie w dużych dawkach zwiększają masę i siłę mięśni szkieletowych. Klenbuterol dodatkowo redukuje podskórną tkankę tłuszczową.

Grupa piąta substancji zabronionych wg WADA (Tabela I, grupa S5) to diuretyki i inne środki maskujące. Diuretyki mogą doprowadzać do zaburzeń rytmu serca poprzez wpływ na gospodarkę jonową.

Na drugim miejscu, po AAS, pod względem działań niepożądanych dotyczących układu sercowo-naczyniowego są stymulanty (Tabela I, grupa S6), a wśród nich głównie amfetamina, kokaina i efedryna. Działają one na ośrodkowy układ nerwowy (OUN) poprzez dopaminę, norepinefrynę i sekrecję serotoniny. Przewlekłe stosowanie i zatrucie amfetaminą może być przyczyną udarów mózgu, nadciśnienia tętniczego, zaburzeń rytmu serca, SCD i ACS [39, 40]. Palenie krystalicznej postaci amfetaminy jest obarczone niebezpieczeństwem wystąpienia kardiomiopatii [41, 42] oraz może powodować kurcz naczyń i w tym mechanizmie doprowadzić do ACS ze wstrząsem kardiogennym i śmierci [42]. Z powodu zwiększonej pracy serca (przy wzroście częstości rytmu serca i ciśnienia tętniczego), a także kurczu naczyń wieńcowych i zatorów wieńcowych może dojść do niedokrwienia i zawałów mięśnia sercowego (z miażdżycowym lub prawidłowym obrazem tętnic wieńcowych) u osób przyjmujących przewlekłe kokainę [43]. Substancja ta, poprzez blokowanie kanałów sodowych i potasowych, wpływa na de- i repolaryzację kardiomiocytów, w wyniku czego może dochodzić do wydłużenia odstępu QT, zaburzeń rytmu serca i SCD. U osób przyjmujących kokainę może dojść do SCD także w mechanizmie zaburzeń przewodzenia przedsionkowo-komorowego [44]. Opiswane były również przypadki kardiomiopatii, zapalenia mięśnia sercowego, zatorów i udarów mózgu przy przewlekłym stosowaniu tego

Tabela II. Wpływ środków dopingujących na układ sercowo-naczyniowy (za Degliannis i wsp. 2006 [14])

Środek dopingujący	Nadciśnienie	Arytmie	Lewa komora serca	Choroba wieńcowa	Zawał serca	Niewydolność serca	Nagły zgon sercowy
Steroidy anaboliczno-androgenne	+	+	+	+	+	+	+
Hormon wzrostu		+	+			+	+
Erytropoetyna	+					+	
Beta-2-agoniści		+			+	+	+
Diuretyki		+					
Amfetaminy	+	+			+	+	+
Kokaina	+	+		+	+	+	+
Efedryna	+	+		+	+		+
Narkotyki							+
Kannabinoidy		+			+		+
Glukokortykosteroidy	+			+			
Alkohol	+	+			+	+	+

związku [43, 45]. Efedryna już w małych dawkach przyspiesza częstotliwość rytmu serca, powoduje wzrost ciśnienia tętniczego poprzez skurcz naczyń krwionośnych. Stosowanie efedryny może prowadzić do ACS, przełomów nadciśnieniowych, zapalenia mięśnia sercowego, zaburzeń rytmu serca, SCD i udarów mózgu [46, 47].

Związki z kolejnej grupy substancji zabronionych – narkotyki [57], a właściwie narkotyczne środki przeciwbólowe – nieznacznie wpływają na układ krążenia, czynność serca i ciśnienie tętnicze. Główny efekt toksyczny tych środków to depresyjne działanie na ośrodek oddechowy.

W ostatnim czasie młodzi ludzie, w tym sportowcy, często stosują kannabinoidy (Tabela I, grupa S8 – marihuana, haszysz). Powodują one efekty euforyczne, rzadziej reakcje dysforyczne. Po kannabinoidach były opisywane początki psychozy schizofrenicznej (u osób predysponowanych), ostre epizody psychotyczne, a ze strony układu sercowo-naczyniowego takie objawy, jak tachykardia, hipotensja oraz epizody ostrego niedokrwienia mięśnia sercowego u młodych, wcześniej zdrowych osób [48]. Poprzez stymulację beta-receptorów kannabinoidy mogą powodować zaburzenia rytmu serca prowadzące do SCD czy udarów mózgu [14]. Obecnie wzrasta częstość wykrywania tych środków podczas badań antidopingowych [49].

Glukokortykosteroidy (Tabela I, grupa S9) zazwyczaj są stosowane miejscowo w inhalacjach i do stawów. Długotrwałe stosowanie tych preparatów może prowadzić do zaburzeń lipidowych (wzrost cholesterolu całkowitego, frakcji LDL cholesterolu i trójglicerydów) oraz rozwoju nadciśnienia tętniczego [50, 51].

Alkohol (Tabela I, grupa P1) i beta-blokery (grupa P2) to środki zabronione jedynie w niektórych dyscyplinach sportu (alkohol w sportach samochodowych, motorowych, motorowodnych i lotniczych, łyżniactwie, karate, grze w bule oraz pięcioboju nowoczesnym; beta-blokery w bilardzie, bobslejach, brydżu, grze w bule, curlingu, gimnastyce,

kręglarstwie, łyżniactwie, skokach narciarskich, snowboardowym stylu wolnym i skokach, pięcioboju nowoczesnym, sportach lotniczych, motorowych i samochodowych, strzelectwie, zapasach i wyścigach sterników żeglarskich). Stosowanie alkoholu przewlekłe, poza tym że prowadzi do uzależnienia, może być przyczyną ACS, nadciśnienia tętniczego, zaburzeń rytmu serca, udarów mózgu i kardiomiopatii. Adrenergiczny wpływ alkoholu powoduje wzrost ciśnienia tętniczego, tachykardię i skurcz naczyń wieńcowych prowadzący do niedokrwienia mięśnia sercowego i SCD [52]. Z drugiej jednak strony obserwowano mniej incydentów wieńcowych związanych z miażdżycą tętnic wieńcowych u osób umiarkowanie pijących [53]. Efekt kardioprotekcyjny związany z działaniem alkoholu spożywanego w umiarkowanych ilościach tłumaczony jest wpływem na wzrost stężenia frakcji HDL cholesterolu i na aktywność fibrynolityczną osocza oraz na obniżenie frakcji LDL cholesterolu [54]. Stosowanie beta-blokerów, które zwalniają częstotliwość rytmu serca i obniżają ciśnienie tętnicze, a także leków o właściwościach litofilnych, które powodują – poprzez wpływ na OUN i działanie sedatywne – zmniejszenie odczuwania stresu, ma istotne znaczenie podczas zawodów [55]. Podsumowanie wpływu środków dopingujących na układ sercowo-naczyniowy przedstawiono w Tabeli II.

Warto podkreślić, że pomimo działań niepożądanych, wiele środków z *Listy zabronionej* stosuje się w medycynie jako leki. Każdy sportowiec może zachorować, co może się wiązać z koniecznością terapii środkami zabronionymi w sporcie. Ich stosowanie w leczeniu chorób musi być nadzorowane przez lekarza, a sportowiec poddawany kuracji jest zobligowany do uzyskania – od Komisji Antydopingowej lub właściwej federacji – zgody na tzw. wyłączenie terapeutyczne (ang. *therapeutic use exemption*, TUE). W wypadku stosowania miejscowo beta-2-agonistów bądź glukokortykosteroidów obowiązuje skrócony protokół wyłączeń terapeutycznych (ang. *abbreviated TUE*, ATUE).

**Tabela III.** Względny udział poszczególnych grup substancji i metod zabronionych w puli pozytywnych wyników badań antydopingowych (na podstawie *WADA Statistics – Adverse Analytical Findings Reported by Accredited Laboratories, 2003–2006*)

Klasa zabronionych substancji lub metod	Przypadki pozytywne [%]
Środki anaboliczne	40,45
Kannabinoidy	13,40
Beta-2-agoniści	13,16
Stymulanty	13,02
Glukokortykosteroidy	9,89
Diuretyki i inne środki maskujące	5,73
Hormony i pokrewne substancje	2,48
Beta-blokery	0,86
Narkotyki	0,51
Środki antyestrogenowe	0,45
Manipulacje chemiczne i fizyczne	0,04
Metody poprawiające transport tlenu	0,01

## Dane statystyczne

Obecnie na świecie funkcjonują tylko 34 laboratoria antydopingowe posiadające akredytację Światowej Agencji Antydopingowej (19 w Europie, 6 w Azji, 3 w Ameryce Północnej, po 2 w Ameryce Południowej i w Afryce, po 1 w Ameryce Środkowej i Australii). Zgodnie ze Światowym Kodeksem Antydopingowym tylko w tych laboratoriach mogą być analizowane próbki pobrane od sportowców podczas kontroli antydopingowej.

W latach 2003–2006 w laboratoriach akredytowanych przez WADA przeanalizowano prawie 702 tys. próbek. W ponad 13 tys. przypadków (1,87% ogółu przebadanych próbek) odnotowano pozytywny wynik badań, sugerujący stosowanie doping. Najczęściej identyfikowanymi substancjami zabronionymi były środki anaboliczne, kannabinoidy, beta-2-agoniści i stymulanty (Tabela III).

Dane statystyczne opublikowane przez WADA wymagają komentarza. Przede wszystkim liczba pozytywnych (w sensie analitycznym) wyników odnotowanych przez laboratoria nie jest równa liczbie sportowców uznanych za winnych naruszenia przepisów antydopingowych. O tym bowiem decydują nie laboratoria, ale z reguły komisje antydopingowe organizujące i przeprowadzające kontrolę zawodników (w Polsce jest to Komisja do Zwalczenia Doping w Sporcie).

Wysoki odsetek środków anabolicznych wśród wszystkich wykrytych substancji dopingujących może być trochę mylący. W statystyce WADA jest on zawyżony, ponieważ uwzględnia wiele przypadków związanych z identyfikacją testosteronu jako środka dopingującego, co nie jest równoznaczne ze stosowaniem przez sportowców tego steroidu w celach dopingowych. Głównym problemem analitycznym i interpretacyjnym było i jest odróżnienie testosteronu

endogennego od egzogenego. W latach 80. XX wieku ustalono, że w rozstrzygnięciu o pozytywnym wyniku badań pomocne będzie określenie tzw. stosunku testosteronu do epitestosteronu (T/E). Za wartość graniczną (dopuszczalną) tego wskaźnika przyjęto wówczas  $\leq 6$  [10]. Samo jednak oznaczanie wskaźnika T/E oraz badanie innych parametrów profilu steroidowego tylko pośrednio wskazywało na fakt dopingu testosteronem. Obecnie możliwe jest bezpośrednie stwierdzenie stosowania przez sportowców egzogenego testosteronu. Pozwala na to zastosowanie metody wykorzystującej chromatograf gazowy sprzężony z komorą spalania i spektrometrem mas (GC/C/IRMS). W tym układzie określany jest stosunek izotopów węgla w badanej próbce [56–58]. Aktualne przepisy WADA nakazują laboratoriom raportowanie wyników wszystkich próbek, w których zostanie stwierdzona wartość wskaźnika T/E  $>4$  (jest to uwzględnione w przedstawionej statystyce). W takiej sytuacji laboratorium powinno za pomocą niezawodnej metody analitycznej (np. IRMS) ustalić egzogenne pochodzenie testosteronu, jeśli jednak nie dysponuje tą techniką instrumentalną, może zostać przeprowadzone dalsze postępowanie polegające na przeglądzie wyników poprzednich badań lub przeprowadzeniu kolejnych testów. Wszystko po to, aby ustalić, czy wynik T/E  $>4$  jest spowodowany stanem fizjologicznym lub patologicznym, czy też był konsekwencją egzogenego pochodzenia zabronionego środka [13]. W efekcie tylko część przypadków przekroczenia dopuszczalnej wartości parametru T/E okazuje się następstwem dopingu testosteronem. Tymczasem wśród przypadków wykrycia środków anabolicznych przez laboratoria antydopingowe w latach 2003–2006 aż połowę stanowią te, w których wartość T/E była  $>4$ .

Przedstawiona statystyka nie w pełni może odzwierciedlać problem stosowania środków dopingujących przez sportowców także dlatego, że – jak już wcześniej wspomniano – pewne grupy substancji są zabronione tylko podczas zawodów. Jeśli badanie odbywa się poza zawodami, laboratoria albo w ogóle nie przeprowadzają testów na te związki, albo nawet jeśli je wykryją, nie mogą uznać tego faktu za pozytywny wynik badań, gdyż nie jest to naruszenie przepisów antydopingowych. Tymczasem, co zaobserwowano choćby w Polsce, w badaniach próbek moczu sportowców pobranych poza zawodami także stwierdza się stymulanty, narkotyki, kannabinoidy i glukokortykosteroidy. W ostatnich latach w Polsce w próbkach moczu sportowców bardzo często, znacznie powyżej średniej światowej, wykrywano karboksytetrahydrokanabinol, świadczący o stosowaniu marihuany i/lub haszyszu [59, 60]. Niezależnie od tego, w naszym kraju środki anaboliczne najczęściej są wykrywane podczas kontroli antydopingowej [61].

## Podsumowanie

Stosowanie substancji dopingujących stwarza niebezpieczeństwo wystąpienia wielu działań niepożądanych ze strony układu sercowo-naczyniowego (łącznie z SCD i ACS).

Najczęściej stosowanymi przez sportowców związkami zabronionymi są AAS. Stosowanie AAS jest związane z potencjalnie największą liczbą działań niepożądanych mających wpływ na układ sercowo-naczyniowy, w porównaniu ze związkami dopingującymi z innych grup.

### Piśmiennictwo

1. Delbeke FT. From Amanita muscaria to somatotropine: The doping story. *Biology of Sport* 2000; 17: 81-6.
2. Kamber M. Eine historische Betrachtung der Dopingbekämpfung in der Schweiz. In: Gamper M, Mühlethaler J, Reidhaar F (eds.). Doping: Spitzensport als gesellschaftliches Problem. NZZ Verlag, Zürich 2000.
3. Müller RK. Doping. Methoden, Wirkungen, Kontrolle. C.H. Beck Verlag, München 2004.
4. Dzierżanowski R, Wysoczański R. Historia dopingu farmakologicznego. In: Rewerski W, Nazar K (eds.). Doping. 3<sup>th</sup> edn. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 1995; 11-36.
5. Verroken M. Drug use and abuse in sport. *Baillieres Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2000, 14: 1-23.
6. Clasing D. Doping und seine Wirkstoffe. Verbotene Arzneimittel im Sport. Spitta Verlag, Balingen 2004.
7. Gruzca R, Pokrywka A. Historia dopingu. In: Granowska W (ed.). Doping zabija sport. Towarzystwo Lekarskie Warszawskie, Warszawa 2006; 7-28.
8. Krüger M. Zur Geschichte des Dopings im Profi-Radsport. *BISp-Jahrbuch* 2002; 221-6.
9. Schänzer W. Der aktuelle Stand der Doping-Analytik. In: Kurz D, Mester J (eds.). Doping im Sport. Sport & Buch Strauß, Köln 1997; 9-26.
10. Schänzer W. Dem Doping keine Chance. In: Kozel J (ed.). 25 Jahre Trainerausbildung. Die Trainerakademie Köln. Sport & Buch Strauß, Köln 1999; 59-94.
11. Gruzca R. Wybrane problemy rozwoju systemu antydopingowego w Polsce. *Postępy Medycyny Lotniczej* 2004; 1: 119-30.
12. World Anti-Doping Code. *World Anti-Doping Agency*, Montreal 2003.
13. The World Anti-Doping Code. The 2007 Prohibited List. International Standard.
14. Deligiannis A, Björnstad H, Carre F, et al. ESC Study Group of Sports Cardiology. ESC study group of sports cardiology position paper on adverse cardiovascular effects of doping in athletes. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2006; 13: 687-94.
15. Payne JR, Kotwinski PJ, Montgomery HE. Cardiac effects of anabolic steroids. *Heart* 2004; 90: 473-5.
16. Liu PY, Death AK, Handelsman DJ. Androgens and cardiovascular disease. *Endocr Rev* 2003; 24: 313-40.
17. Kuhn CM. Anabolic steroids. *Recent Prog Horm Res* 2002; 57: 411-34.
18. Kennedy MC, Lawrence C. Anabolic steroid abuse and cardiac death. *Med J Aust* 1993; 158: 346-8.
19. Fineschi V, Baroldi G, Monciotti F, et al. Anabolic steroid abuse and cardiac sudden death: a pathologic study. *Arch Pathol Lab Med* 2000; 125: 253-5.
20. Dickerman RD, Schaller F, Prather I, et al. Sudden cardiac death in a 20-year-old bodybuilder using anabolic steroids. *Cardiology* 1995; 86: 172-3.
21. Chrostowski K, Kozera J, Gruzca R. Medical consequences of anabolic steroids abuse. *Biology of Sport* 2000; 17: 133-52.
22. Pärssinen M, Seppälä T. Steroid use and long-term health risks in former athletes. *Sports Med* 2002; 32: 83-94.
23. Melchert RB, Welder AA. Cardiovascular effects of androgenic-anabolic steroids. *Med Sci Sports Exerc* 1995; 27: 1252-62.
24. Feller AA, Mylonakis E, Rich JD. Medical complications of anabolic steroids. *Med Health R I* 2002; 5: 338-40.
25. Dhar R, Stout W, Link MS, et al. Cardiovascular toxicities of performance-enhancing substances in sports. *Mayo Clin Proc* 2005; 80: 1307-15.
26. Sullivan ML, Martinez CM, Gennis P, et al. The cardiac toxicity of anabolic steroids. *Prog Cardiovasc Dis* 1998; 41: 1-15.
27. McCarthy K, Tang AT, Dalrymple-Hay MJ, et al. Ventricular thrombosis and systemic embolism in bodybuilders: etiology and management. *Ann Thorac Surg* 2000; 70: 658-60.
28. Urhausen A, Albers T, Kindermann W. Are the cardiac effects of anabolic steroid abuse in strength athletes reversible? *Heart* 2004; 90: 496-501.
29. Neumann F, Schneck B. Pharmakotherapie mit hormonen. In: Forth W, Henschler D, Rummel W (eds.). Pharmakologie und Toxikologie. Bibliographisches Institut and FA Brockhaus, Mannheim, Wien, Zürich 1987; 396-423.
30. Sullivan ML, Martinez CM, Gallagher EJ. Atrial fibrillation and anabolic steroids. *J Emerg Med* 1999; 17: 851-7.
31. Hartmann G, Addicks K, Donike M, et al. Testosterone application influences sympathetic activity of intracardiac nerves in non-trained and trained mice. *J Auton Nerv Syst* 1986; 17: 85-100.
32. Baker PJ, Ramey ER, Ramwell PW. Androgen-mediated sex differences of cardiovascular responses in rats. *Am J Physiol* 1978; 235: H242-6.
33. Christodoulakos GE, Lambrinoukaki IV, Botsis DC. The cardiovascular effects of selective estrogen receptor modulators. *Ann N Y Acad Sci* 2006; 1092: 374-84.
34. Śpiewak M, Filipiak KJ, Opolski G. Niedozwolone wspomaganie farmakologiczne a układ krążenia. In: Braksator W, Mamcarz A, Dłużniewski M (eds.). Kardiologia sportowa. *Via Medica*, Gdańsk 2006; 265-71.
35. Wagner KF, Katschinski DM, Hasegawa J, et al. Chronic inborn erythrocytosis leads to cardiac dysfunction and premature death in mice overexpressing erythropoietin. *Blood* 2001; 97: 536-42.
36. Colao A, Marzullo P, Di Somma C, et al. Growth hormone and the heart. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2001; 54: 137-54.
37. Fisher AA, Davis MW, McGill DA. Acute myocardial infarction associated with albuterol. *Ann Pharmacother* 2004; 38: 2045-9.
38. Salpeter SR, Ormiston TM, Salpeter EE. Cardiovascular effects of beta-agonists in patients with asthma and COPD: a meta-analysis. *Chest* 2004; 125: 2309-21.
39. Laties V, Weiss B. The amphetamine margin in sports. *Federation Proc* 1981; 40: 2689-92.
40. George A. Central nervous system stimulants. Central nervous system stimulants. *Baillieres Best Pract Res Clin Endocrinol* 2000; 14: 79-88.
41. Smith HJ, Roche AH, Jausch MF, et al. Cardiomyopathy associated with amphetamine administration. *Am Heart J* 1976; 91: 792-7.
42. Hong R, Matsuyama E, Nur K. Cardiomyopathy associated with the smoking of crystal methamphetamine. *JAMA* 1991; 265: 1152-4.
43. Cregler L. Substance abuse in sports: The impact of cocaine, alcohol, steroids, and other drugs on the heart. In: Williams RA (ed.). The athlete and heart disease: diagnosis, evaluation and management. *Lippincott Williams and Wilkins*, Philadelphia 1999; 131-53.
44. Billman GE. Cocaine: a review of its toxic actions on cardiac function. *Crit Rev Toxicol* 1995; 25: 113-32.

45. Cregler L, Mark H. Medical complications of cocaine abuse. *N Engl J Med* 1986; 315: 1495-500.
46. Samenuk D, Link MS, Homoud MK, et al. Adverse cardiovascular events temporally associated with ma huang, an herbal source of ephedrine. *Mayo Clin Proc* 2002; 77: 12-6.
47. Zaacks S, Klein L, Tan C, et al. Hypersensitivity myocarditis associated with ephedra use. *J Toxicol Clin Toxicol* 1999; 37: 485-9.
48. Radbruch L, Nauck F. A review of side effects and complications with cannabinoid treatment. *Schmerz* 2003; 17: 274-9.
49. Campos DR, Yonamine M, de Moraes Moreau RL. Marijuana as doping in sports. *Sports Med* 2003; 33: 395-9.
50. Belvisi MG, Brown TJ, Wicks S, et al. New Glucocorticosteroids with an improved therapeutic ratio? *Pulm Pharmacol Ther* 2001; 14: 221-7.
51. Sholter DE, Armstrong PW. Adverse effects of corticosteroids on the cardiovascular system. *Can J Cardiol* 2000; 16: 505-11.
52. Deutscher S. The effects of heavy drinking on ischemic heart disease. *Prim Cardiol* 1986; 12: 40-8.
53. Stason WB, Neff RK, Miettinen OS, et al. Alcohol consumption and nonfatal myocardial infarction. *Am J Epidemiol* 1976; 104: 603-8.
54. Vogel RA. Alcohol, heart disease, and mortality: a review. *Rev Cardiovasc Med* 2002; 3: 7-13.
55. Vanhees L, Defoor JG, Schepers D, et al. Effect of bisoprolol and atenolol on endurance exercise capacity in healthy men. *J Hypertens* 2000; 181: 35-43.
56. Flenker U, Nolteernsting E, Geyer H, et al. A screening method for synthetic testosterone and its precursors based on GC/C/IRMS. In: Schänzer W, Geyer H, Gotzmann A, et al. (eds.). Recent advances in doping analysis (7). *Sport & Buch Strauß*, Köln 1999; 241-8.
57. Bowers L, Hildebrand L, Symanski EJ (eds.). Application of gas chromatography-combustion-isotope ratio mass spectrometry to doping control. Proceedings of the Second Annual USADA Symposium on Anti-Doping Science. USADA 2004.
58. Schänzer W, Thevis M. Doping und Dopinganalytik: Wirkstoffe und Methoden. *Chemie in unserer Zeit* 2004; 38: 230-41.
59. Pokrywka A., Grucza R. Marihuana w sporcie. *Sport Wyczynowy* 2006; 3-4: 51-8.
60. Pokrywka A, Obmiński Z, Kwiatkowska D, et al. Cannabinoids in Polish athletes during the years 1998-2004. *Biology of Sport* 2007 (in press).
61. Kwiatkowska D, Grucza R, Chrostowski K, et al. Doping cases in Polish athletes. *Biology of Sport* 2000; 17: 121-31.