

Léčiva jako doping: přehled pro lékárenskou praxi

Miroslav Turjap¹, Michal Turjap¹, Jan Juřica^{2,3}

¹Lékárna FN Ostrava, Ostrava

²Masarykova univerzita, Farmakologický ústav, Lékařská fakulta a Ústav farmakologie a toxikologie, Farmaceutická fakulta, Brno

³Ústavní lékárna, Masarykův onkologický ústav, Brno

Dopingem obecně rozumíme použití zakázaných látek sportovcem za účelem zvýšení sportovního výkonu. Podle oficiální definice jde o porušení antidopingových pravidel uvedených ve Světovém antidopingovém kodexu. Článek přináší stručný přehled v ČR registrovaných a obchodovaných humánních léčiv, která obsahují substance ze Seznamu zakázaných látek a metod Světové antidopingové agentury (WADA), doplněný o příklady dopingů z vrcholového sportu.

Klíčová slova: doping, zakázané látky, WADA, Antidopingový výbor ČR.

Performance-enhancing drugs: an overview for pharmacy practice

By doping, we usually mean the use of prohibited substances by an athlete for performance enhancement. Officially, it is a violation of the anti-doping rules specified in the World Anti-Doping Code. The article presents a brief overview of human medicines available in the Czech Republic that contain substances from the List of Prohibited Substances and Methods of the World Anti-Doping Agency (WADA). Examples of doping affairs of professional athletes are presented.

Key words: performance-enhancing drugs, doping, WADA, Czech Anti-Doping Committee.

Úvod

Dopingem zpravidla rozumíme použití zakázaných látek sportovcem za účelem zvýšení sportovního výkonu. V odborném slova smyslu jde o porušení jednoho nebo více antidopingových pravidel, uvedených v článcích 2.1 až 2.11 Světového antidopingového kodexu (1). Světová antidopingová agentura (WADA) spravuje a aktualizuje Seznam zakázaných látek a metod (dále jen „Seznam WADA“), který stanovuje, které substance a metody jsou zakázány při sportu, kdy a případně za jakých podmínek. Klasifikuje substance dle jejich charakteru do kategorií S0 (neschválené látky) a dále S1 až S9 a P1, zakázané metody potom do M1až M3. Aktualizace probíhají nejméně 1x

ročně vždy v lednu. V článku se zabýváme léčivy, která jako účinnou látku obsahují substanci uvedenou v Seznamu WADA pro rok 2023 (2) a jsou v ČR registrována a obchodována.

Anabolické látky (klasifikace dle WADA: S1)

Jde o nejrozšířenější a nejznámější skupinu zakázaných látek. Substance této skupiny jsou zakázány trvale (tzn. při soutěži i mimo soutěž). Jsou sem řazeny anabolické androgenní steroidy (AAS) a další anabolické látky. AAS jsou syntetické látky blízké přirozeným androgenům, u kterých je zvýrazněna myotropní a anabolická (dusík retinující) účinnost a potlačena účinnost androgenní.

Poměr anabolické/androgenní aktivity se u jednotlivých AAS liší (testosteron 1 : 1, nandrolon 10 : 1, stanozolol 30 : 1), liší se také farmakokinetika a profil NÚ (3). Za zvýšením anabolické aktivity stojí většinou substituce na kruhu A a B. Může jít o demethylaci angulární methylové skupiny, dvojnou vazbu mezi uhlíky C1 a C2, substituci (adici pyrazolu ke kruhu A s napojením na C2– C3, substituci vodíku chlorem či hydroxylem v pozici C4 kruhu A, náhradu C2 za kyslík či substituci 7α-methylové skupiny v pozici C7 kruhu B (viz Obr. 1).

Medicínsky jsou AAS využívány okrajově, např. u vyčerpávajících onemocnění s negativní dusíkovou bilancí (zdlouhavá rekonva-

lescence po těžkých infekcích, popáleninách, úrazech). Motivací k užívání AAS bývá nárůst svalové hmoty, síly, výbušnosti, výkonu, estetické důvody, u profesionálů také urychlení rekonvalescence po zraněních. Mimo sport jsou AAS užívány u policie, v armádě apod.

Uživatelé často kombinují AAS s dalšími látkami hormonální i nehormonální povahy, obvykle v cyklech. Cílem mnohdy neověřitelných kombinací je snaha o aditivní/synergický efekt a řešení nevyhnutelných NÚ. Používají látky humánní, veterinární, substance neznámého původu/kvality či látky nikdy neschválené pro humánní/veterinární použití, časté jsou padělky. Schopnost vnímat zdravotní rizika je u těchto jedinců značně oslabena. Profesionální sportovci používají obvykle poněkud sofistikovanější postupy. Užívání AAS je spojeno s mnohými riziky, jako jsou suprese osy hypotalamus-hypofýza-gonáda, gynekomastie, změny lipidogramu a akcelerace arteriosklerózy, kardiomyopatie, hypertenze, zhoršená glukózová tolerance, hepatotoxicita, riziko hypertrofie prostaty, karcinomu prostaty, virilizace u žen, akcelerace maturace epifýz u adolescentů, retence tekutin, polycytemie, priapismus, erektilní dysfunkce, změny chování a nálady, agrese, deprese, insomnie, zvětšení mazových žláz, akné, strie, nadměrné pocení atd. (4, 5).

Klasické AAS nejsou v ČR registrovány, ale můžeme se setkat s látkami z ilegálních zdrojů, jako jsou nandrolon, metandienon, stanozolol, trenbolon, oxymetholon, oxandrolon, boldenon, fluoxymesteron, metenolon, a další. Jako léčivo je v ČR dostupný přirozený androgen **testosteron** a další steroidní molekuly s určitým anabolickým efektem – **tibolon** a **danazol** (6, 7). Jako tzv. orphan drug se v ČR vzácně objeví **osilodrostat**, určený

k léčbě Cushingova syndromu. Látka silně inhibuje 11 β -hydroxylázu (CYP11B1), enzym zodpovědný za poslední stupeň biosyntézy kortizolu v nadledvinách. To je spojeno s akumulací prekurzorů a urychlením biosyntézy steroidů v kůře nadledvin, včetně androgenů (8). Strukturně zcela odlišnou látkou je perorální dlouhodobě působící β 2-sympatomimetikum a bronchodilatans **klenbuterol**. V ČR je léčebně používán nyní již jen okrajově v rámci specifického léčebného programu (SLP). Léčivo má anabolický efekt – zvyšuje růst objemu kosterního svalstva, snižuje odbourávání proteinů a snižuje procento tělesného tuku (9, 10). Klenbuterol je často kombinován s AAS a dalšími látkami a jeho užívání je velmi rozšířené. NÚ zahrnují tremor, nervozitu, bolesti hlavy, vertigo, palpitace, arytmiie, křeče, elektrolytovou dysbalanci, případně až halucinace a konvulze.

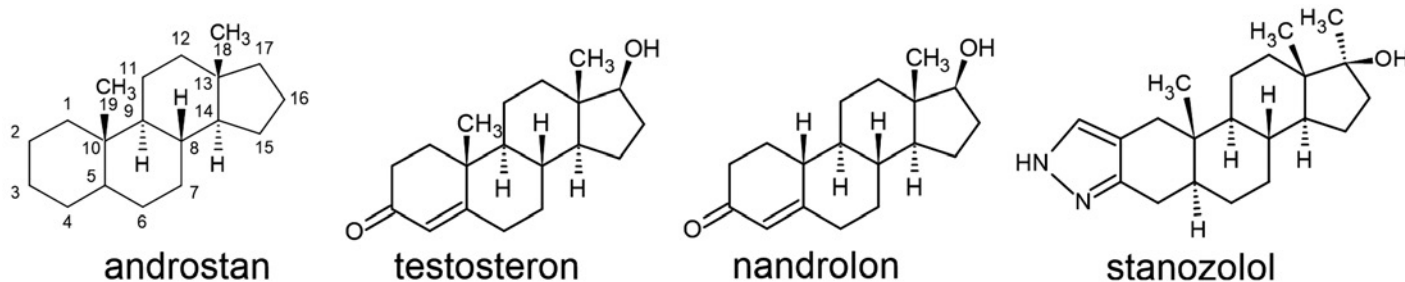
Na LOH v Sydney 2000 Marion Jones zvíťazila ve sprintech na 100 a 200 m a štafetě na 4 $\times$ 400 m. V roce 2007 přiznala několikaleté užívání tetrahydrogestrinonu, velmi potentního AAS, syntetizovaného utajeně pouze za účelem dopingů (11). Po ZOH 2014 v Soči byly postupně odhaleny rozsáhlé podvody zahrnující státem řízený doping u ruských sportovců. V rámci vyšetřování byly mj. zpětně analyzovány vzorky z OH v Pekingu 2008 a Londýna 2012. Bylo nalezeno více než 100 nových pozitivních vzorků, z nichž téměř všechny patřily Rusům. Nejčastějším nálezem byl dehydrochlormethyltestosteron, AAS patentovaný v roce 1961 východoněmeckou společností Jenapharm. Známý je dodnes pod obchodním názvem (Oral) Turinabol (12, 13). Detekci umožnily informace poskytnuté dr. Rodčenkovem, bývalým šéfem moskevské národní antidopingové laboratoře, který

v lednu 2016 uprchl do USA. První dopingové nálezy s klenbuterolem byly již na LOH 1992 v Barceloně (14). Příkladem z nedávné historie je Alberto Contador, který byl pozitivně testován na klenbuterol na Tour de France 2010. Jako celkový vítěz byl posléze diskvalifikován. V ČR je znám případ cyklokrosaře Emila Hekeleho, který v roce 2020 ve svých 42 letech poprvé v kariéře vyhrál mistrovství ČR a následně byl pozitivně testován na oxandrolon a klenbuterol.

Peptidické hormony, růstové faktory, příbuzné látky a mimetika (S2)

Látky této skupiny jsou zakázány trvale. Nejvíce využívanými substancemi z řad léčiv jsou erytropoetiny, růstový hormon a gonadotropiny. Snahy o zvýšení vazebné kapacity krve pro kyslík, jeho zvýšené dodávky do tkání a tím zvýšení fyzické výkonnosti jsou ve sportu známy desítky let. Nejprve šlo o trénink ve vysokých nadmořských výškách, poté přišly krevní transfuze, následně využití řízené hypoxie v tréninku a užívání látek stimulujících erythropoezu. Medicínskou indikací erytropoetinu je léčba symptomatické anémie spojené s chronickým renálním selháním, chemoterapií, nemyeloidními malignitami atd. V ČR je k dispozici rekombinantní **erythropoetin alfa** (EPO) a deriváty **darbepoetin alfa** a **pegepoetin beta**. EPO (a mnohé další zakázané substance) v minulosti výrazným způsobem „proslavila“ profesionální cyklistika a Tour de France. Rozsah zneužívání zakázaných látek byl doslova ohromující (15). Obraz profesionální cyklistiky tím byl mezi veřejností na dlouhou dobu (ne-li nesmazatelně) pošramocen. Odlišnými molekulami jsou potom luspatercept a roxa-

Obr. 1. Struktury androstanu (výchozí teoretická struktura), testosteronu (přirozený androgen), nandrolonu (nejužívanější injekční AAS) a stanozolu (nejrozšířenější perorální AAS)



dustat. **Luspatercept** je injekční rekombinantní fúzní protein, který reguluje dozrávání červených krvinek a umožňuje jejich normální vývoj u onemocnění, jako je β -talasemie či myelodysplastický syndrom (16). **Roxadustat** je perorální reverzibilní inhibitor enzymu HIF-PH (prolylhydroxyláza hypoxií indukovaného transkripčního faktoru) a svými účinky simuluje tzv. hypoxií spuštěnou erytropoézu (17). Indikací je symptomatická anémie spojená s chronickou renální insuficiencí. Motivace k jejich použití jako dopingů jsou podobné jako u EPO. Bývalá tenisová světová jednička Simona Halep byla v roce 2022 pozitivně testována právě na roxadustat. Rekombinantní lidský růstový hormon – **somatropin** (GH), je medicínsky využíván zejména k léčbě poruch růstu u dětí s jeho sníženou nebo chybějící sekrecí (18). V rámci dopingů je využíván k zvýšení tzv. lean body mass (tělesná hmotnost bez tuku) a snížení procenta tuku. V ČR je dostupný v několika injekčních přípravcích. Kombinuje se často s AAS, IGF-1 (inzulinu podobný růstový faktor 1, viz níže) či inzulinem. Za užívání GH a dalších zakázaných látek byl v roce 2014 suspendován Alex Rodriguez, nejlépe placený baseballista americké Major League Baseball (19). Jako doping je používán také **choriový gonadotropin** (hCG). Má účinky jako luteinizační hormon (LH) a vazbou na LH receptor stimuluje Leydigovy buňky varlat k sekreci testosteronu. Poměr testosteron/epitestosteron při používání hCG zůstává přirozený, což ztěžuje detekci. hCG se vyrábí rekombinantně nebo je získáván z moči těhotných žen. **Menotropin** (lidský menopauzální gonadotropin) je purifikovanou směsí LH a folikuly stimulujícího hormonu (FSH) a získává se z moči postmenopauzálních žen. Medicínsky jsou používány v reprodukční medicíně a andrologii. Na Seznamu WADA jsou také v ČR dostupné **LH, gonadorelin, goserelin, leuprorelin, nafarelin a triptorelin**. Dostupný je také přípravek obsahující **mekasermin**, tj. rekombinantní **inzulinu podobný růstový faktor 1 (IGF-1)**. V organismu je hlavním mediátorem růstu do výšky. Je mediátorem mnoha anabolických účinků růstového hormonu. Používá se u dětí a adolescentů s poruchami růstu a primárním deficitem IGF-1 (20). Jako doping je obvykle kombinován s AAS a růstovým hormonem

(21). Hormon thyroxin je sice také zneužíván (akcelerace metabolismu a další efekty), ale na seznamu WADA zatím uveden není (2).

β 2-agonisté (S3)

Všechna β 2-sympatomimetika jsou při sportu zakázána, a to trvale. Ačkoli způsobují bronchodilataci, z dostupných metaanalýz se jeví nepravděpodobné, že by tento efekt zvyšoval výkonnost u neastmatiků (22, 23). Salbutamol, formoterol, vilanterol a salmeterol v inhalační formě jsou povoleny na lékařský předpis v terapeutických dávkách. Pro sportovce jsou stanoveny jejich hraniční koncentrace v moči. Jejich překročení je považováno za pozitivní nález, protože dávky vedoucí k vyšším koncentracím již nejsou považovány za terapeutické, ale anabolické (přestože není k dispozici přesvědčivá evidence). Klenbuterol je řazen přímo mezi anabolika (S1), zde je evidence přesvědčivá.

Metabolické modulatory a modulatory hormonů (S4)

Substance této skupiny jsou zakázány trvale. Z dostupných léčiv sem patří inhibitory aromatáz (IA), antiestrogeny, selektivní modulatory estrogenního receptoru (SERM), inzuliny a trimetazidin. Nesteroidní IA (**anastrozol, letrozol**) a SERM (**tamoxifen, klomifen**) jsou stálicemi mezi zakázanými látkami. Substance zvyšují hladiny endogenního testosteronu různými mechanismy. IA snižují v organismu konverzi (aromatizaci) androstendionu na estron a testosteronu na estradiol. Všechny IA a SERM potom zvyšují biosyntézu testosteronu pomocí zpětnovazebného ovlivnění osy hypothalamus-hypofýza-nadledvina/gonáda. Využívány jsou k mírnění gynekomastie a dalších nežádoucích projevů při užívání AAS, ke stimulaci a obnovení funkce výše uvedené osy utlumené podáváním AAS, ale i samotné ke stimulaci biosyntézy testosteronu a korekci poměru testosteron/estradiol. Z poslední doby je znám případ tenistky Sary Errani (2017) a cyklokrosaře Toona Aertse (2022), kteří byli oba pozitivně testováni na letrozol. Řazen je sem také injekční antiestrogen **fulvestrant**. Hormon **inzulin** zvyšuje tvorbu glykogenu, usnadňuje vstup glukózy a aminokyselin do buněk, akceleruje proteosyntézu a snižuje odbourávání proteinů – působí tedy anabo-

licky. Stimuluje lipogenezi a dochází k nárůstu hmotnosti (21). Jako doping se používají krátkodobě působící inzuliny a analoga, zpravidla po silovém tréninku (který zvyšuje citlivost svalstva k inzulinu), spolu s jídlem či glukózou (zabránění hypoglykémii) a aminokyselinami (nastartování proteosyntézy). Jde o jednu z mála dopingových látek/léčiv, kde po aplikaci hrozí akutní úmrtí. Zakázanou substancí je i **trimetazidin**. Léčivo se používá jako přídatná léčba u stabilní ICHS. U zdravých jedinců jsou zdrojem energie pro myokard především volné mastné kyseliny (VMK) a dále sacharidy. Za normálních podmínek jsou VMK lepším zdrojem energie než sacharidy. Při fyzické zátěži (nebo při ischemické chorobě) dochází ke změnám metabolismu, sacharidy se stávají pro srdce efektivnějším a preferovaným zdrojem pro produkci ATP, protože proces vyžaduje menší spotřebu kyslíku. Bloádou procesu β -oxidace VMK trimetazidin posouvá využití zdrojů směrem k sacharidům a optimalizuje metabolické funkce srdce ve stresu (24). Může tak zlepšit toleranci zátěže u sportovců. Na ZOH v Pekingu 2022 byla na trimetazidin pozitivně testována teprve 15letá ruská krasobruslařka Kamila Valieva. V roce 2015 bylo na Evropských hrách v Baku doslova hitem (v ČR neregistrované) meldonium, kdy 8,7 % všech odebraných vzorků bylo na tuto substancí pozitivních. Molekula má podobné indikace jako trimetazidin. V té době nebylo meldonium na Seznamu WADA a na základě těchto nálezů tam bylo přidáno (25). V lednu 2016, kdy už substance byla zakázaná, měla pozitivní test na meldonium Maria Sharapova na Australian Open.

Diuretika a ostatní maskovací látky (S5)

Diuretika jsou medicínsky nejvíce využívána v léčbě hypertenze a srdečního selhání. Zakázána jsou trvale. Motivací k jejich užívání je urychlení či modifikace vylučování zakázané substance z organismu, řešení retence tekutin způsobené AAS a GH, odvodnění a zvýraznění svalové kresby u kulturistů, či rychlé snížení tělesné hmotnosti ve sportech s váhovými kategoriemi. To je spojeno s klasickými riziky: dehydratace, hypotenze, iontové dysbalance (zejména hypokalemie), křeče, renální selhání, hyperurikemie, hyperglyke-

mie, dyslipidemie. Seznam WADA zahrnuje **všechna** v ČR dostupná **diuretika** (včetně acetazolamidu per os), osmotické diuretikum **mannitol** a také antagonisty vazopresinu, tzv. vaptany (v ČR **tolvaptan**). Zařazen je sem i **desmopressin**, syntetický analog antidiuretického hormonu, který zvyšuje reabsorpci vody v renálních sběrných kanálcích. Ve studii u sportovců způsoboval hemodiluci, snížil hladiny hemoglobinu a dalších krevních parametrů a účinně maskoval použití EPO (26). Na principu hemodiluce pracují také **plazmaexpandéry**, jako je intravenózní albumin a koloidy na bázi sukcinylované želatiny a hydroxyethylškrobu. Obecně jsou zakázány jakékoli intravenózní infuze v objemu větším než 100 ml za 12 h, kromě těch v rámci např. hospitalizace. Infuze mohou způsobit hemodiluci a snížit tak koncentrace některých látek v krvi či moči. Korekce dehydratace vzniklé během závodu pomocí infuze může ovlivnit výkon při vytrvalostních disciplínách. Definice a podmínky jsou uvedeny v sekci M2.2 Seznamu WADA (Zakázané metody).

Stimulancia (S6)

Tato skupina látek je ve sportu velmi rozšířená. Stimulancia jsou zakázána pouze při soutěži. Látky mohou zvýšit jak fyzický, tak kognitivní výkon jedince. Efekt některých může zahrnovat zlepšení vytrvalosti a anaerobního výkonu, snížení pocitu únavy, zrychlení reakčního času, zlepšení koncentrace a pracovní paměti, zlepšení pozornosti, snížení chuti k jídlu a urychlení redukce hmotnosti (27). Pozitivní nálezy mohou vznikat i z mimosportovního užití, potom jde spíše o klasické drogy (např. kokain, amfetaminy). Mezi dostupnými léčivy jde o psychostimulancia **modafinil** (léčba nadměrné spavosti) a **methylenfenidát** (léčba ADHD a narkolepsie), z dalších farmakologických skupin pak známé anorektikum **fentermin**. Poslední dvě jmenovaná léčiva se vydávají na „opiátový recept“. Dále

sem patří antiparkinsonikum **selegilin** (dostupný již jen v rámci SLP) a dále **pseudoefedrin**, **efedrin** (pokud hladiny v moči přesáhnou určitý limit) a **adrenalin**. Bupropion, fenylefrin, kofein, nikotin a synefrin jsou zahrnuty do monitorovacího programu 2023 a nejsou t.č. považovány za zakázané substance.

Ve skupině S7 – **Narkotika** nalezneme s výjimkou tapentadolu **všechny** v ČR používané **silné opioidy**. Zakázány jsou při soutěži, kdy jsou někdy používány k zvýšení prahu bolesti a řešení bolestí vzniklých během delších, např. etapových závodů. Slabé opioidy zakázány nejsou. Výjimkou je tramadol, který je nyní tzv. monitorovanou substancí a od ledna 2024 bude zakázán při soutěži. V roce 2017 WADA našla tramadol v 0,7 % anonymních vzorků odebraných toho roku během různých soutěží, přičemž 61 % z nich bylo odebráno cyklistům (28). Cyklistická UCI (Union Cycliste Internationale) tramadol na svém seznamu zakázaných látek má již od roku 2019. Léčivo může působit závratě, ospalost a fyzickou závislost. Nicméně v randomizovaných kontrolovaných studiích s cyklisty byl prokázán potenciál ke zvýšení výkonnosti (29, 30). Na Tour de France 2022 byl na tramadol pozitivně testován Nairo Quintana a přišel zpětně o 6. místo v celkovém pořadí. Lokální anestetika či alkohol zakázány nejsou. Seznam WADA zahrnuje všechny přírodní a syntetické **kanabinoidy (S8)**. Zákaz se vztahuje na použití při soutěži. Vliv na výkonnost není detailně prozkoumán, ale mohou např. redukovat anxieta. Pozitivní nálezy mohou vznikat spíše z rekreačního užití. Kanadský snowboardista Ross Rebagliati měl po zisku zlaté medaile na ZOH 1998 v Naganu pozitivní test na marihuanu a nejprve mu Mezinárodní olympijský výbor medaili odebral, o dva dny později byl verdikt zrušen odvolacím soudem. Kanabidiol není zakázán. Motivací pro užití **glukokortikoidů (S9)** jsou protizánětlivé, antiede-

matózní a analgetické vlastnosti. Zakázány jsou pouze při soutěži, přičemž restrikce se vztahuje na substance podávané injekčně, per os či rektálně. Příímý vliv na výkonnost není příliš prozkoumán. Zajímavou skupinou ze Seznamu WADA jsou **betablokátory (P1)**. Jejich efekt zahrnuje mj. snížení tepové frekvence, snížení tremoru rukou a dočasné potlačení anxiety. Zakázány jsou při soutěži (v některých případech i mimo soutěž) v disciplínách, jako je lukostřelba, střelba, golf, billiard, šipkový sport, podvodní sporty a další, kde může jejich užití představovat výhodu. Zákaz se vztahuje i na oční kapky.

Antidopingový výbor ČR na svém webu uvádí statistiky provedených dopingových kontrol. Nejvíce testovanými sporty v období 1993–2020 byly (sestupně) atletika, cyklistika, plavecké sporty, fotbal, lyžování, lední hokej, kanoistika, veslování, basketbal a volejbal. Celkově bylo v tomto období testováno 32 038 vzorků, přičemž 1,96 % bylo pozitivních. Mezi pozitivními dopingovými případy v období 2006–2020 byly nejčastějšími nálezy či proviněními anabolické steroidy, odmítnutí testování a klenbuterol. V roce 2021 bylo provedeno celkem 937 kontrol ve 43 sportech (při soutěži i mimo soutěž), přičemž žádný vzorek nebyl testován pozitivně (31).

Závěr

Z uvedeného přehledu vyplývá, že portfolio zneužívaných látek je velmi široké. Je až překvapivé, jaké hlavní, ale i vedlejší účinky běžných léčiv lze teoreticky zneužívat při sportu. V denní praxi většiny lékárníků pravděpodobně téma zneužívaných léků není to hlavní. Také z toho důvodu se na běžná léčiva, která lze zneužít ve sportu, nedíváme prizmatem zneužívaných látek, nicméně měli bychom mít na paměti i tento aspekt působení každodenně vydávaných léčiv, jako jsou betablokátory, glukokortikoidy, trimetazidin, diuretika či inhibitory aromatázy.

LITERATURA

1. Antidopingový výbor ČR. Definice dopingů [Internet]. Cited 9. 1. 2023. Available from: <https://www.antidoping.cz/cs/co-je-to-doping>.
2. World Anti-Doping Agency (WADA) [Internet]. Cited 9. 1. 2023. Available from: <https://www.wada-ama.org/en/prohibited-list#search-anchor>.
3. Kam PCA, Yarrow M. Anabolic steroid abuse: physiological and anaesthetic considerations. *Anaesthesia*. 2005;60(7):685-92.

4. Baggish AL, Weiner RB, Kanayama G, et al. Cardiovascular Toxicity of Illicit Anabolic-Androgenic Steroid Use. *Circulation*. 2017;135(21):1991-2002.
5. Pope HG, Jr., Wood RI, Rogol A, et al. Adverse Health Consequences of Performance-Enhancing Drugs: An Endocrine Society Scientific Statement. *Endocrine Reviews*. 2014;35(3):341-75.
6. SPC LADYBON [Internet]. Cited 9. 1. 2023. Available from: <https://www.sukl.cz/modules/medication/download.php?file=SPC163699.pdf&type=spc&as=ladybon-spc>

7. SPC DANATROL [Internet]. Cited 9. 1. 2023. Available from: <https://www.sukl.cz/modules/medication/download.php?file=SPC162596.pdf&type=spc&as=datanrol-spc>.
8. SPC ISTURISA [Internet]. Cited 9. 1. 2023. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/isturisa-epar-product-information_cs.pdf.
9. Kamalakkannan G, Petrilli CM, George I, et al. Clenbuterol increases lean muscle mass but not endurance in patients with

chronic heart failure. The Journal of heart and lung transplantation : the official publication of the International Society for Heart Transplantation. 2008;27(4):457-61.

10. Davis E, Loiacono R, Summers RJ. The rush to adrenaline: drugs in sport acting on the beta-adrenergic system. British Journal of Pharmacology. 2008;154(3):584-97.

11. Zinser L, Schmidt MS. Jones Admits to Doping and Enters Guilty Plea [Internet]. Cited 9. 1. 2023. Available from: <https://www.nytimes.com/2007/10/06/sports/othersports/06balco.html>.

12. Schwarz S, Onken D, Schubert A. The steroid story of Je-napharm: from the late 1940s to the early 1970s. Steroids. 1999;64(7):439-45.

13. International Olympic Committee. Sochi 2014 re-analysis and investigations. IOC sanctions five Russian athletes and publishes first full decision as part of the Oswald Commission findings [Internet]. Přístup 9. 1. 2023. Available from: <https://stillmed.olympic.org/media/Document%20Library/OlympicOrg/IOC/Who-We-Are/Commissions/Disciplinary-Commission/2017/SML-006-Decision-Alexander-LEGKOV.pdf>.

14. Wikipedia. Doping at the Olympic Games [Internet]. Cited 9. 1. 2023. Available from: https://en.wikipedia.org/wiki/Doping_at_the_Olympic_Games#1992_Barcelona.

15. Wikipedia. Doping at the Tour de France [Internet]. Cited 9. 1. 2023. Available from: https://en.wikipedia.org/wiki/Doping_at_the_Tour_de_France.

16. SPC EVRENZO [Internet]. Cited 9. 1. 2023. Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/evrenzo-epar-product-information_cs.pdf)

-information/evrenzo-epar-product-information_cs.pdf.

17. SPC REBLOZYL [Internet]. Cited 9. 1. 2023. Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/reblozyl-epar-product-information_cs.pdf)

-information/reblozyl-epar-product-information_cs.pdf.

18. SPC SAIZEN [Internet]. Cited 9. 1. 2023. Available from: <https://www.sukl.cz/modules/medication/download.php?file=SPC181889.pdf&type=spc&as=saizen-spc>.

19. Pelley S. The Case of Alex Rodriguez [Internet]. Cited 9. 1. 2023. Available from: <https://www.cbsnews.com/news/doping-case-of-alex-rodriguez-mlb-60-minutes/>.

20. SPC INCRELEX. [Internet] Cited 9. 1. 2023. Available from: <https://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?kod=0029024>.

21. Anderson LJ, Tamayose JM, Garcia JM. Use of growth hormone, IGF-I, and insulin for anabolic purpose: Pharmacological basis, methods of detection, and adverse effects. Molecular and Cellular Endocrinology. 2018;464:65-74.

22. Pluim BM, de Hon O, Staal JB, et al. β_2 -Agonists and physical performance: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Sports Medicine (Auckland, NZ). 2011;41(1):39-57.

23. Riiser A, Stensrud T, Stang J, et al. Aerobic performance among healthy (non-asthmatic) adults using beta2-agonists: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. British Journal of Sports Medicine. 2021;55(17):975-83.

24. SPC PREDUCTAL [Internet]. Cited 9. 1. 2023. Available from: <https://www.sukl.cz/modules/medication/download.php?file=SPC173114.pdf&type=spc&as=preductal-mr-spc>.

25. Stuart M, Schneider C, Steinbach K. Meldonium use by athletes at the Baku 2015 European Games. British Journal of Sports Medicine. 2016;50(11):694-8.

26. Sanchis-Gomar F, Martínez-Bello VE, Derbré F et al. Rapid hemodilution induced by desmopressin after erythropoietin administration in humans. Journal of Human Sport and Exercise. 2011;6:315-22.

27. Baron D. Prohibited non-hormonal performance-enhancing drugs in sport. In: UpToDate, Fricker P, editor. Přístup 9. 1. 2023. [online, subscription required] Uptodate, Waltham, MA, 2022.

28. Baltazar-Martins JG, Plata MDM, Muñoz-Guerra J, et al. Infographic. Tramadol: should it be banned in athletes while competing, particularly in road cycling? British Journal of Sports Medicine. 2020;54(2):120-1.

29. Mauger A, Thomas T, Smith S. Is tramadol a performance enhancing drug? A randomised controlled trial. Presentation at British Association of Sport and Exercise Medicine Conference, 26-27 May 2022, Brighton, UK Final report available at: <https://www.wada-ama.org/en/resources/funded-scientific-research/tramadol-performance-enhancing-drug>.

30. Holgado D, Zandonai T, Zabala M et al. Tramadol effects on physical performance and sustained attention during a 20-min indoor cycling time-trial: A randomised controlled trial. Journal of Science and Medicine in Sport. 2018;21(7):654-60.

31. Antidopingový výbor ČR. Statistika dopingových kontrol [Internet]. Cited 9. 1. 2023. Available from: <https://www.antidoping.cz/cs/statistiky>.