

## Diuretiká a maskovacie látky

### (Expandéry plazmy, Furosemid, Amilorid)

Diuretiká a maskovacie látky môžu ovplyvniť elimináciu zakázaných látok alebo modifikovať odobranú vzorku krvi/moču športovca, a tak maskovať jej prítomnosť vo vzorke. Svetová antidopingová agentúra (WADA) preto diuretiká a maskovacie látky ako aj ďalšie látky s obdobnou chemickou štruktúrou alebo biologickým účinkom zaradila k trvalo zakázaným látkam (zakázané počas aj mimo súťaže).

Trvalo zakázané sú všetky diuretiká okrem drospirenónu, pamabrómu, pri dentálnej anestézii lokálne podaného fenylpresínu a oftalmologického podania inhibítorov karboanhydrázy (napr. dorzolamid, brinzolamid).

Ak je pri analýze vzorky športovca detegované akékoľvek (aj podprahové) množstvo látok, pri ktorých sa zohľadňuje prahová hodnota (napr. formoterol, salbutamol, katín, efedrín, metylefedrín, pseudoefedrín v závislosti od ich zaradenia - počas súťaže alebo mimo súťaže), súčasne s diuretikom alebo inou maskovacou látkou, bude to považované za nepriaznivý analytický nález, pokiaľ športovec nemá schválenú terapeutickú výnimku (TUE) pre túto látku, okrem terapeutickkej výnimky udelennej pre dané diuretikum alebo maskovaciu látku.

O základnom mechanizme účinku diuretik a maskovacích látok, ich vedľajších účinkoch i športoch, v ktorých sa najviac zneužívajú si môžete prečítať tu: [https://www.antidoping.sk/data/files/430\\_s5-diuretika%CC%81.pdf](https://www.antidoping.sk/data/files/430_s5-diuretika%CC%81.pdf)

Na základe štatistiky (WADA) za rok 2018 boli diuretiká a maskovacie látky v poradí 3. najčastejšie detegovanou skupinou zakázaných látok s celkovým počtom 589 nepriaznivých analytických nálezov, čo predstavuje 14 % všetkých pozitívne testovaných vzoriek.

Substance Group	Occurrences	% of all ADAMS reported findings
S1 Anabolic Agents	1823	44%
S6 Stimulants	605	15%
S5 Diuretics and Other Masking Agents	589	14%
S4 Hormone and Metabolic Modulators	350	9%
S9 Glucocorticosteroids	284	7%
S3 Beta-2 Agonists	164	4%
S8 Cannabinoids	141	3%
S2 Peptide Hormones, Growth Factors and Related Substances	115	3%
S7 Narcotics	24	1%
P1 Beta-Blockers	18	0.4%
M1 Enhancement of Oxygen Transfer	3	0.07%
M2 Chemical and Physical Manipulation	1	0.02%
<b>TOTAL*</b>	<b>4117</b>	

Nepriaznivé analytické nálezy jednotlivých skupín zakázaných látok za rok 2018.

## Expandéry plazmy

Expandéry objemu plazmy/plasma volume expanders (PVE) tvoria heterogénnu skupinu chemických látok, ktoré po intravenóznom podaní zvyšujú cirkulujúci objem krvi. PVE sa podávajú najmä pri akútnej liečbe zníženia celkového množstva krvi (hypovolémie) napr. u pacientov s veľkou stratou krvi v dôsledku chirurgického zákroku, pri popaleninách, dehydratácií alebo pri ťažkej vazodilatácii (rozšírenie ciev) traumatického, chirurgického, septického alebo toxického pôvodu.

Ak pacienti trpia veľkou stratou krvi, potrebné je podávanie krvných transfúzií, aby sa zabránilo šoku a zlyhaniu obehu. Pretože transfúzie správnej krvnej skupiny alebo ich množstvo nemusí byť dostupné, zdravotnícky personál si na obnovenie intravaskulárneho objemu, zvýšenie krvného tlaku a zlepšenie mikrovaskulárnej funkcie často vyberá intravenózne podanie PVE. Keď sa PVE podávajú zdravým jedincom, zvýši sa celkový objem krvi, čím sa pri športovom výkone predchádza dehydratácii a v konečnom dôsledku dochádza k zvýšeniu vytrvalosti. Práve preto si mnoho PVE našlo cestu z oblasti medicíny k športovcom, ktorí neúnavne hľadajú prostriedky na zvýšenie športového výkonu. PVE však športovci používajú nielen na zvýšenie vytrvalosti, ale aj na kontrolu hladín hematokritu - najmä na maskovanie krvného dopingu alebo zneužívanie rekombinantného erytropoetínu (rEPO).

**Hematokrit** je pomer medzi objemom bunkovej časti krvi (najmä erytrocytov) k celkovému objemu krvi. Hodnoty hematokritu u zdravého dospelého muža by mali byť 40-50 % a u zdravej ženy 35-45 %. Zneužívanie rEPO športovcami stimuluje proliferáciu a diferenciáciu erytroidných prekursorov v kostnej dreni, čo spôsobí nárast počtu červených krviniek i hodnôt hematokritu. Takto dochádza k zvýšeniu väzobnej kapacity pre prenos kyslíka do tkanív (svalov). Po následnom podaní PVE sa zvýši celkový objem krvi a zníži sa hodnota hematokritu, čím možno primárny doping maskovať.

Na trhu je dispozícii celý rad PVE, ktoré možno rozdeliť do dvoch skupín:

- **roztoky kryštaloidov** - vodné roztoky obsahujúce minerálne soli alebo malé organické vo vode rozpustné molekuly (glukóza). Takéto roztoky dodávajú organizmu vodu, elektrolyty a energetické substráty pre potreby hypovolemických pacientov. Kryštaloidové roztoky sú primárne extravaskulárne (mimocievne) expandéry – prestupujú z kapilárnej krvi do intersticiálneho (mimobunkového) priestoru. Táto skupina PVE je lacnejšia a ľahko dostupná. K roztokom kryštaloidov možno zaradiť infúzne roztoky glukózy, izotonický roztok NaCl alebo Ringerov roztok.

Concentrations (mmol/L)	Plasma	ISS	RL
Na <sup>+</sup>	142	154	130
K <sup>+</sup>	5	0	4
Cl <sup>-</sup>	103	154	108
Ca <sup>++</sup>	2.5	0	0.91
Mg <sup>++</sup>	1	0	0
HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	27	0	0
Lactate	5	0	27.6

Zloženie plazmy, izotonického roztoku NaCl (ISS) a Ringerovho roztoku (RL).

- **koloidné roztoky** - homogénne nekryštalické roztoky obsahujúce nerozpustné molekuly s vysokou molekulovou hmotnosťou ako sú proteíny alebo veľké glukózové polyméry, ktoré pod vplyvom gravitácie nesedimentujú. Koloidné roztoky sú intravaskulárne (vnútrocievne) expandéry - koloidné makromolekuly nemôžu prechádzať endotelom ciev, zvyšujú onkotický tlak a tým i prechod extravaskulárnej tekutiny do vnútra ciev. Ku koloidným roztokom možno zaradiť roztoky albumínu, dextransu, hydroxyetylškrobu (HES) a želatíny.

Podanie oboch skupín PVE vedie spočiatku k expanzii intravaskulárneho kompartmentu, avšak základným rozdielom medzi nimi je rozsah a pretrvávanie účinkov, ktoré závisia od možnosti prechodu molekúl cez vaskulárny endotel. Dlhodobá debata o prospechu a výhodách podávania kryštaloidov a koloidov pokračuje aj v súčasnosti. V súvislosti s podávaním infúzií kryštaloidov môže dochádzať k rozvoju edémov a pri podávaní koloidov môžu vznikáť alergické a anafylaktické reakcie.

	Plasma volume expansion (mL)	Volume infused	Modification of interstitial volume (mL)	Expansion of the intracellular compartment
5% albumin	1000	1,000		
25% albumin	1000	250	-750	
5% dextrose	1000	14,000	+3700	9300
Ringer's lactate/isotonic saline	1000	4,700	+3700	
HES 130/0.4	1000	1,000		

Porovnanie objemov rôznych roztokov PVE potrebných na dosiahnutie expanzie objemu plazmy o 1000 ml u zdravých jedincov.

Za ďalšiu skupinu PVE sú považované osmotické diuretiká - látky s nízkou molekulovou hmotnosťou (napr. manitol), ktoré sa v glomerule voľne filtrujú a v obličkových tubuloch len mierne reabsorbujú. Osmotické diuretiká v tubuloch vyvíjajú osmotický efekt, ktorý z glomerulárneho filtrátu zabraňuje reabsorbácii tekutiny (hlavne vody) a podporuje tak diurézu. Zvýšený osmotický tlak v plazme vtiahne vodu z tkanív do vaskulárneho priestoru, čím sa zväčší objem plazmy. Osmotické diuretiká sa používajú najmä na zníženie mozgového edému, vnútroočného tlaku a na zachovanie funkcie obličiek pri akútnom renálnom zlyhaní.

V dopingovej analýze sa detekcia väčšiny PVE vykonáva pomocou metód plynovej alebo kvapalinovej chromatografie v spojení s hmotnostnou spektrometriou (GC/MS, LC/MS) a v niektorých prípadoch sú používané aj imunologické techniky a elektroforéza.

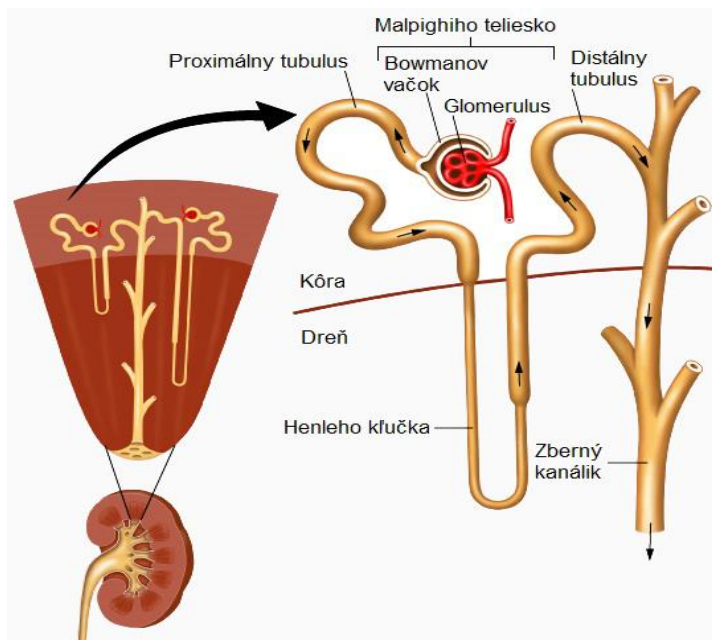
Známy je škandál systematického dopingového Fínskej lyžiarskej federácie z roku 2001, kedy bolo počas majstrovstiev sveta v behu na lyžiach pozitívne testovaných na hydroxyetylškrob (HES) šesť lyžiarov. Zrejme tak chceli znížiť hodnotu hematokritu a maskovať doping rEPO.

## Furosemid

Furosemid patrí do farmakoterapeutickej skupiny diuretík, ktoré sú ako liečivá používané na zvýšenie vylučovania moču, pre úpravu objemu a zloženia telesných tekutín alebo na odstránenie nadbytku tekutín z tkanív. V klinickej terapii sa indikujú na liečbu rôznych chorôb a syndrémov vrátane hypertenzie, srdcového zlyhania, cirhózy pečene, zlyhania obličiek ako aj na všeobecné zníženie nepriaznivých účinkov zadržiavania solí a vody.

Diuretiká boli prvýkrát zakázané v športe (počas aj mimo súťaže) ešte v roku 1988 pre ich možné zneužitie športovcami z dvoch hlavných dôvodov. Prvým dôvodom je ich silná schopnosť odstraňovať z tela vodu, čo môže spôsobiť rýchly úbytok hmotnosti, ktorý je potrebný na splnenie hmotnostných limitov do kategórií telesnej váhy v určitých športoch (napr. zápasenie, vzpieranie, box). Druhým dôvodom zneužitia diuretík je maskovanie užívania iných dopingových látok znížením ich koncentrácie v moči (pre celkové zvýšenie objemu moču). Účinok diuretík na riadenie moču ich umožňuje klasifikovať aj ako maskovacie činidlá. Niektoré diuretiká spôsobujú maskovací účinok i zmenou pH moču inhibíciou pasívneho vylučovania kyslých alebo zásaditých liečiv/zakázaných látok močom.

Existuje niekoľko hlavných kategórií diuretík, ktorých zlúčeniny sa líšia v chemickej štruktúre, fyzikálno-chemických vlastnostiach, účinkoch na zloženie moču, hemodynamike obličiek alebo miestom a mechanizmom účinku.



Základná makro/mikro-anatómia obličky a časti nefrónu.

Na základe miesta účinku jednotlivých diuretik v nefróne ich možno rozdeliť na:

- **distálne diuretiká** – distálny tubulus (hydrochlorotiazid, chlortalidón)
- **kľučkové diuretiká** – Henleho kľučka (furosemid, bumetanid)
- **kálium šetriace diuretiká** – distálny tubulus a zberné kanáliky (spironolaktón, amilorid)
- **antagonisty vazopresínu** – zberné kanáliky (tolvaptán)
- **osmotické diuretiká** – oblasti nefrónu priepustné pre vodu (manitol)
- **inhibítory karboanhydrázy** – proximálny tubulus (acetazolamid, dorzolamid)

Za najúčinnjšie diuretiká sa pre porušovanie protiprúdového koncentračného mechanizmu v Henleho kľučke považujú kľučkové diuretiká, kam patrí aj furosemid. Furosemid pôsobí vo vzostunom ramienku Henleho kľučky, kde inhibuje transport NaCl z tubulu do interstícia blokadou prenášača symportu  $\text{Na}^+/\text{K}^+ / 2\text{Cl}^-$ . Exkretčná frakcia sodíka môže dosiahnuť až 35 % sodíka filtrovaného glomerulom a v dôsledku jeho zvýšeného vylučovania, ktoré sekundárne sprevádza osmoticky viazaná voda, sa zvýši vylučovanie moču aj exkrécia  $\text{K}^+$  v distálnom tubule. Zvýšené je i vylučovanie  $\text{Ca}^{2+}$  a  $\text{Mg}^{2+}$  iónov. Okrem strát vyššie uvedených elektrolytov sa môže znížiť vylučovanie kyseliny močovej a vzniknúť poruchy acidobázickej rovnováhy smerom k alkalóze. Furosemid má okrem diuretického účinku i priame vazodilatačné účinky. Po infúznom podaní furosemidu nastáva maximálny účinok do 30 min. a po perorálnom podaní do 1-2 hod., ktorý následne pretrváva 6-8 hodín. Z farmakokinetického hľadiska sa absorbuje z gastrointestinálneho traktu (GIT), má vysokú väzbu na bielkoviny plazmy a vylučuje sa prevažne v nezmenenej forme hlavne močom.



Injekčný roztok a tablety furosemidu.

K nežiaducim účinkom furosemidu patrí hypokaliémia ako následok zvýšenej exkrécie K<sup>+</sup>, ktorá sa prejavuje symptomatológiou neuromuskulárnou (svalová slabosť, parestézie), intestinálnou (vracanie, zápcha), renálnou (polyúria) a kardiálnou (poruchy tvorby a vedenia vzruchu myokardom). Podávanie furosemidu je kontraindikované pri ťažkej hyponatriémii (nízka hladina Na<sup>+</sup> v krvi), hypokaliémii (nízka hladina K<sup>+</sup> v krvi), hypovolémii (zníženie celkového množstva krvi) alebo dehydratácii. Indikovaný je pri arteriálnej hypertenzii, na redukciu edémov pri chronickom srdcovom zlyhaní, pľúcnom edéme, chronickej renálnej insuficiencii alebo pri pečenej cirhóze s ascitom.

Všeobecne môžu športovci užívať diuretiká v jednej dávke niekoľko hodín pred súťažou (rýchla redukcia hmotnosti alebo na maskovacie účely), prípadne ich zneužívať chronicky celé mesiace (napr. gymnastky). Ak vzorky moču nie sú odobrané do 24–48 hodín po poslednom podaní furosemidu, pre jeho krátky eliminačný polčas sa tak stane nedetegovateľný.

V roku 2018 bol furosemid detegovaný v 172 vzorkách športovcov, čo predstavuje 29 % všetkých nepriaznivých analytických nálezov v rámci skupiny diuretík a iných maskovacích látok.

<b>S.5 Diuretics and Other Masking Agents</b>	<b>Occurrences</b>	<b>% within drug class</b>
furosemide	172	29%
hydrochlorothiazide	127	22%
canrenone	60	10%
chlorothiazide	36	6%
dorzolamide	29	5%
spironolactone	26	4%
triamterene	26	4%
acetazolamide	17	3%
probenecid	16	3%
torasemide	14	2%
indapamide	14	2%
4-amino-6-chloro-1,3-benzenedisulfonamide (ACB)	12	2%
chlortalidone	12	2%
amiloride	10	2%
brinzolamide	8	1%
althiazide	6	1%
hydroxyethyl starch	1	0.2%
eplerenone	1	0.2%
bumetanide	1	0.2%
bendroflumethiazide	1	0.2%
<b>TOTAL*</b>	<b>589</b>	

Nepriaznivé analytické nálezy v skupine diuretík a iných maskovacích látok za rok 2018.



## Amilorid

Amilorid je kálium (draslík) šetriace diuretikum, ktoré blokuje sodíkový kanál na luminálnej membráne epitelu distálnych tubulov a zberných kanálikov. Práve v distálnej časti distálneho tubulu a v proximálnej časti zberných kanálikov nefrónu je dôležitá spätná resorpcia  $\text{Na}^+$  a exkrécia  $\text{K}^+$ , ktorých výmena prebieha pomocou  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPázy. Dôsledkom blokovania sodíkových kanálov amiloridom sa zníži spätná resorpcia  $\text{Na}^+$  a s tým súvisiaca exkrécia  $\text{K}^+$ . Samotný diuretický účinok amiloridu je slabý, no uplatnenie našiel pre významnú moduláciu ovplyvnenia hladiny draslíka.

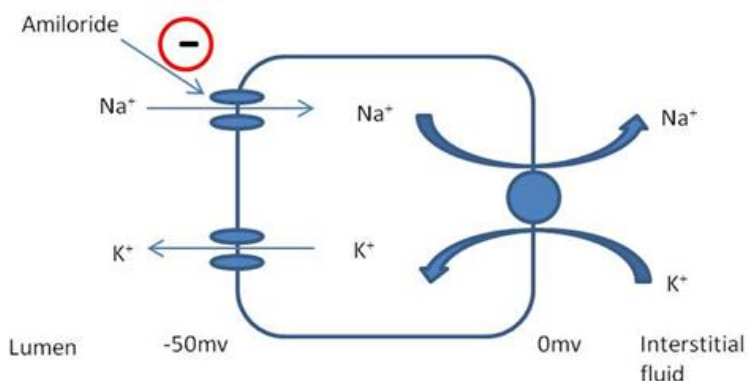
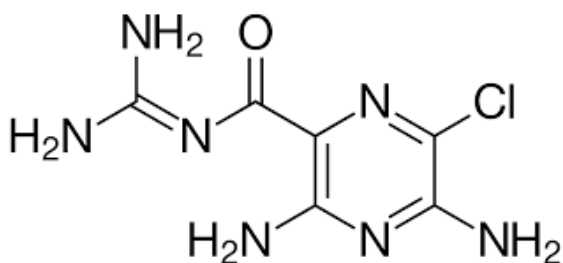


Schéma mechanizmu účinku amiloridu.

Pre vyššie uvedený hlavný účinok sa využíva najmä v kombináciách s inými diuretikami (najčastejšie s hydrochlorotiazidom, chlortalidónom a furosemidom) na terapiu hypertenzie, kde pri znižovaní krvného tlaku zabraňuje nadmerným stratám draslíka. Ďalej je v kombinovaných liekoch s tiazidmi a furosemidom indikovaný na edémy kardiálneho pôvodu (chronické srdcové zlyhávanie) alebo cirhózu pečene s ascitom a edémom. Takto kombinovaná terapia zvyčajne poskytuje uspokojujúcu diurézu so zníženými stratami draslíka a so zníženým rizikom metabolickej alkalózy tým, že sa udržiava lepšia rovnováha sérových elektrolytov.



Štruktúrny vzorec amiloridu.

Amilorid sa obvyčajne užíva vo forme perorálnych tabliet a začína pôsobiť v priebehu 2 hod. po podaní. Jeho účinok na vylučovanie elektrolytov dosahuje vrchol medzi 6. až 10. hod. a trvá asi 24 hodín. V pečeni sa nemetabolizuje a vylučuje sa v nezmenenej forme močom a stolicou.

Užívanie samotného amiloridu má minimálny diuretický účinok, a preto ho športovci užívajú ako prevenciu vzniku nežiaduceho účinku hypokaliémie pri zneužívaní tiazidových diuretík alebo furosemidu. Medzi časté vedľajšie účinky amiloridu patrí hyperkaliémia (vysoká hladina draslíka v krvi), zvracanie, strata chuti do jedla a bolesti hlavy.

Podávanie amiloridu je kontraindikované hlavne pri hyperkaliémií (definovaná ako  $>5,5$  mmol/l) a renálnej insuficiencii (anúria, akútne renálne zlyhanie, diabetická nefropatia).

Amilorid a drvivá väčšina diuretík sa deteguje zo vzoriek moču pomocou separačných analytických metód plynovej alebo kvapalinovej chromatografie v spojení s metódou hmotnostnej spektrometrie. V roku 2017 mala pozitívny test na amilorid, hydrochlorotiazid a jeho metabolit chlóraminofenamid česká tenistka Kateřina Kramperová. Tieto diuretiká jej vraj boli predpísané na zníženie opuchu ramien a nôh, ktoré boli následkom reakcie užívania antibiotík po uhryznutí hmyzom. Po tejto skutočnosti požiadala o udelenie terapeutickej výnimky, ktorá jej bola zamietnutá. Za porušenie antidopingových pravidiel tak dostala zákaz činnosti na 6 mesiacov. V rovnakom roku bol amilorid spolu klenbuterolom a fluoxymesterónom detegovaný aj vo vzorke slovenského kulturistu, za čo dostal zákaz činnosti na 4 roky. Podľa štatistiky WADA z roku 2018 bol amilorid detegovaný vo vzorkách športovcov 10-krát, čo predstavuje 2 % všetkých nepriaznivých analytických nálezov v rámci skupiny diuretík a iných maskovacích látok.