

Hormonálne a metabolické modulátory

(Inhibítory aromatázy, GW1516, Meldónium)

Skupina dopingových látok kategorizovaná ako S4. Hormonálne a metabolické modulátory je v športe trvalo zakázaná (počas súťaže aj mimo súťaže). Táto skupina obsahuje niekoľko podskupín syntetických zlúčenín, ktoré narúšajú funkciu rôznych endogénnych hormónov a modulujú lokálne transdukčné dráhy. K hlavným podskupinám patria inhibítory aromatázy, selektívne modulátory estrogénových receptorov (SERMs), iné antiestrogénne látky, látky brániace aktivácii aktívínového receptora IIB a metabolické modulátory. Vo väčšine prípadov zneužívania týchto látok je cieľom zvýšiť výkonnosť športovca, avšak v prípade užívania látok pôsobiacich antiestrogénne je cieľom pôsobiť proti nežiaducim vedľajším účinkom anabolických androgénnych steroidov.

Na základe štatistiky Svetovej antidopingovej agentúry (WADA) boli hormonálne a metabolické modulátory v priebehu roka 2018 detegované vo vzorkách športovcov 350-krát, čo predstavuje 9 % všetkých nepriaznivých analytických nálezov. K najviac zneužívaným látkam v rámci skupiny (takmer 70 %) patrilo meldónium, tamoxifén a klomifén. V roku 2017 aj 2018 tak išlo o štvrtú najčastejšie zneužívanú skupinu zakázaných látok.

O základnom mechanizme účinku hormonálnych a metabolických modulátorov, ich vedľajších účinkoch i športoch, v ktorých sa najviac zneužívajú si môžete prečítať tu: https://www.antidoping.sk/data/files/434_s4-hormonalne-a-metabolicke-modulatory.pdf

S.4 Hormone and Metabolic Modulators	Occurrences	% within drug class
meldonium	111	32%
tamoxifen	71	20%
clomifene	57	16%
anastrozole	40	11%
letrozole	24	7%
GW1516	19	5%
androstatrienedione	12	3%
trimetazidine	6	2%
androstene-3,6,17 trione (6-oxo)	3	1%
androsta-3,5-diene-7,17-dione (arimistane)	2	1%
exemestane	2	1%
insulin (aspart)	1	0.3%
SR9009	1	0.3%
formestane	1	0.3%
TOTAL*	350	

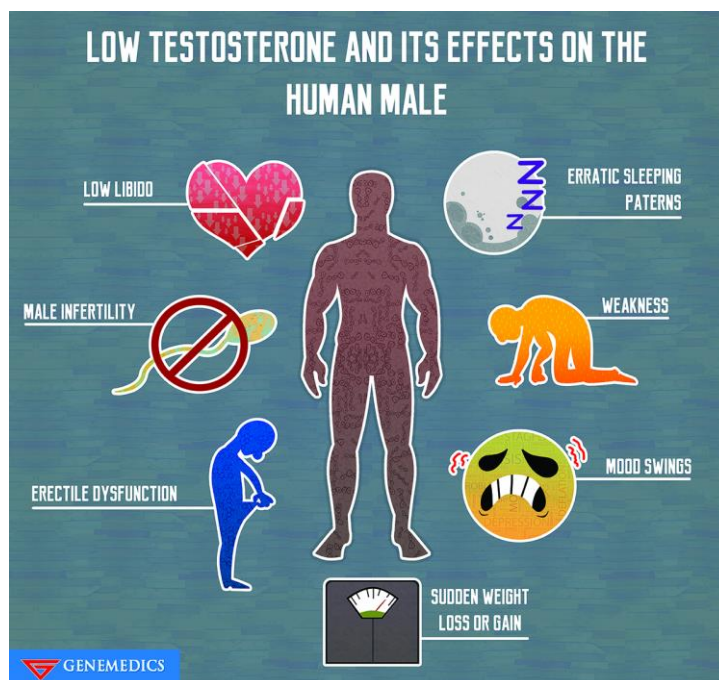
Hormonálne a metabolické modulátory ako nepriaznivé analytické nálezy za rok 2018.

Inhibítory aromatázy

Inhibítory aromatázy sú látky, ktoré inhibujú účinok enzýmu aromatáza. Tá je zodpovedná za konvertovanie testosterónu a iných androgénov na estrogén. Aromatázové inhibítory ako napríklad anastrozol alebo letrozol sa používajú pri liečbe niektorých typov rakoviny prsníka. Niektoré druhy rakoviny sa pod vplyvom estrogénov rozvíjajú omnoho rýchlejšie, a preto sa blokováním syntézy estrogénov zníži ich hladina a nastáva pokles stimulácie rastu karcinómu. Inhibíciou účinku aromatáz teda dochádza k zníženiu konverzie androgénov na estrogény. V terapii karcinómov prsníka sa používajú aj selektívne modulátory estrogénových receptorov (SERMs) napr. tamoxifén, ktorý v tkanive nádoru pôsobí ako antiestrogén, čím zabraňuje väzbe estrogénov na estrogénny receptor.

Športovci predovšetkým v silových športoch, kde je vysoké riziko užívania anabolicko-androgénnych steroidov (AAS) často využívajú inhibítory aromatázy i SERMs na maskovanie nežiaducich účinkov užívania steroidov.

Ak dopingový hriešnik zneužíva AAS vo vysokých dávkach alebo dlhodobo, je veľmi pravdepodobné, že počas cyklu zaregistruje viacero negatívnych účinkov, ktoré priamo súvisia so zvýšenými koncentráciami estrogénov. Zároveň postupne dochádza k extrémnemu inhibičnému vplyvu na produkciu endogénneho testosterónu a dlhodobý výrazný útlm osi hypothalamus-hypofýza-semenníky. Vzniká tak riziko rozvoja gynekomastie, zvýšenej retencie vody a s tým spojený nárast krvného tlaku, strata tvrdosti svalov a zvýšenie ukladania tuku v oblastiach typických pre ženy (boky, zadok, stehná). V prípade dlhodobého útlmu gonadotropínov nastáva celkový pokles citlivosti Leydigových buniek a atrofia semenníkov.



Prejavy zníženej hladiny testosterónu u mužov.

Prečo spôsobuje užívanie AAS zvýšené hladiny estrogénov ?

Estrogény v organizme vznikajú pôsobením aromatázy na steroidné androgénne látky, ktoré sú schopné aromatizácie. Enzymový aromatázový komplex (aromatáza) je enzýmom skupiny cytochromu P450, ktorý katalyzuje aromatizáciu A kruhu u niektorých androgénov a spôsobuje ich premenu na estrogény – napr. endogénneho testosterónu na 17 β -estradiol a androstendiónu na estrón. Pri nadbytku steroidných androgénov schopných aromatizácie sú v organizme metabolizované na ženské pohlavné hormóny, čo vedie k vyššie spomenutým nežiaducim účinkom.

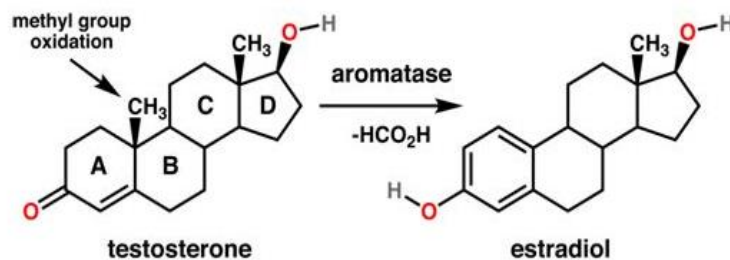


Schéma pôsobenia aromatázy.

U mužov vylučujú malé množstvá estrogénov aj semenníky a kôra nadobličiek (denne približne okolo 10 μ g), no rozhodujúce množstvo (denne 50-60 μ g) vzniká práve metabolickou aromatizáciou androgénov v pečeni a periférnych tkanivách. Pečeň je hlavným miestom aromatizácie, ale prítomnosť aromatázy bola preukázaná aj v tkanivách mliečnej žľazy, v tukovom tkanive, mozgu a svaloch.

V dopingovej praxi sa na zníženie hladín estrogénov využívajú dve možnosti:

- aplikácia látok, ktoré inhibujú vznik estrogénov – inhibítory aromatázy
- aplikácia látok s antiestrogénnou aktivitou – selektívne modulátory estrogénových receptorov (SERMs)

Tak ako mnoho iných farmaceutík, aj inhibítory aromatázy brániace konverzii androgénov na estrogény si postupne našli svoju cestu k dopingovým hriešnikom. Ich aplikácia za účelom maskovania vedľajších účinkov AAS či zvýšenia výkonnosti, ale nie je bez rizika. Vedľajšie účinky užívania inhibítorov aromatázy u žien zahŕňajú zvýšené riziko rozvoja osteoporózy a tiež artritídu, artrózu a bolesť kĺbov. Zdá sa, že muži nevykazujú rovnaké vedľajšie účinky na kostné tkanivo. K ďalším vedľajším účinkom, ktoré sa môžu prejaviť u mužov i žien patrí neplodnosť, agresívne správanie, adrenálna insuficiencia, zlyhanie obličiek, vypadávanie vlasov a dysfunkcia pečene.

Farmaceutický priemysel za posledných 15-20 rokov úspešne zrealizoval výrobu viacerých nových inhibítorov aromatázy, ktoré sa využívajú v medicíne prakticky na celom svete. Odlišujú sa od seba zložením, spôsobom aplikácie a ako ukazujú viaceré štúdie, aj

účinnosťou. Na základe selektivity účinku a chemickej štruktúry inhibítorov aromatázy ich môžeme rozdeliť do dvoch základných skupín.

Podľa selektivity účinku ich rozdeľujeme na:

- inhibítory aromatázy s neselektívnym účinkom – neovplyvňujú iba aromatázu, ale zasahujú aj do funkcie ďalších enzýmov cytochrómu P-450 tzn., že často znižujú okrem produkcie estrogénov aj produkciu nadobličkových glukokortikoidov, mineralokortikoidov a androgénov (aminoglutetimid).
- inhibítory aromatázy so selektívnym účinkom – ovplyvňujú už pri nízkom dávkovaní výhradne aromatázu, čo znamená, že selektívne dokážu ovplyvniť iba produkciu estrogénov, bez výrazného negatívneho pôsobenia na produkciu ostatných steroidných hormónov (anastrozol, letrozol, formestán)

Podľa chemického zloženia ich rozdeľujeme na:

- nesteroidné inhibítory aromatázy – majú nesteroidnú štruktúru, aplikujú sa vo forme orálne podávaných tabliet (aminoglutetimid, anastrozol, letrozol)
- steroidné inhibítory aromatázy – v štruktúre majú tzv. steroidné jadro a aby boli účinné, vyžadujú si v porovnaní s novými generáciami nesteroidných inhibítorov aromatáz vyššie dávkovanie alebo injekčnú intramuskulárnu aplikáciu (exemestán, formestán)

Rozdiel medzi nesteroidnými a steroidnými inhibítory aromatázy je aj v mechanizme účinku, akým dosahujú zníženie aktivity aromatázy. Najviac zneužívanými inhibítormi aromatázy sú nesteroidné selektívne inhibítory anastrozol a letrozol.

Pozitívnu vzorku na letrozol mala aj talianska tenistka Sara Errani z mimosúťažného odberu vo februári 2017. Po zvážení dôkazov, že zakázanú látku obsiahnutú v lieku Femara užívala jej mama na terapeutické účely po operácii rakoviny prsníka, na základe čoho mohlo dôjsť k náhodnej kontaminácii potravín. Nakoľko s mamou žila v spoločnej domácnosti a tabletu vraj sama vedome neužívala, dostala len dvojmesačné pozastavenie činnosti.

GW1516

Látka GW1516, tiež známa pod názvami kardarín, endurobol aj pod kódom GW501516 je často prezentovaná ako selektívny modulátor androgénového receptora (SARM), no v skutočnosti ide o agonistu receptora δ aktivovaného peroxizómovým proliferátorom (PPAR δ). Pôvodne bol GW1516 zaradený k zakázaným metódam ako génový doping, no v roku 2012 ho WADA preradila do skupiny S4.5 Metabolické modulátory. Látky tejto skupiny modifikujú metabolizmus tukov.

GW1516 je selektívny agonista (aktivátor) receptora PPAR δ . K tomuto receptoru vykazuje vysokú afinitu a účinnosť s viac ako 1 000-násobnou selektivitou oproti PPAR α a PPAR γ . GW1516 bol pôvodne syntetizovaný na liečbu obezity, cukrovky a ďalších porúch spôsobených metabolickými problémami. Pre vysoké riziko vzniku rakoviny zistené v predklinických štúdiách na myšiach, sa klinické štúdie na ľuďoch neuskutočnili a jeho používanie je preto zdraviu nebezpečné. Športovci, ktorí sa snažia získať výhodu užívaním GW1516 si musia byť vedomí, že riskujú viac ako len pozitívny test - môžu riskovať život.



New

GW1516

Be the first to review this product

GW-501516 (also known as GW-501,516, GW1516 or GSK-516) is a PPAR δ modulator compound being investigated for drug use by GlaxoSmithKline. It activates the same pathways activated through exercise, including PPAR δ and AMP-activated protein kinase. It is being investigated as a potential treatment for obesity, diabetes, dyslipidemia and cardiovascular disease. GW-501516 has a synergistic effect when combined with AICAR: the combination has been shown to significantly increase exercise endurance in animal studies more than either compound alone.

IN STOCK

€157.99

Quantity +

1g

Add to Cart Qty 0

Zakázanú látku GW1516 je jednoduché kúpiť cez internet.

U potkanov bolo dokázané, že naviazaním GW1516 na PPAR δ receptor dochádza k regulácii expresie proteínov podieľajúcich sa na výdaji energie. Taktiež bol zaznamenaný zvýšený metabolizmus mastných kyselín v kostrovom svale a znížené riziko vzniku cukrovky. U obéznych opíc GW1516 zvýšil hladiny HDL cholesterolu a znížil hladiny VLDL cholesterolu.

Pre vyššie opísané účinky je GW1516 s obľubou zneužívaný vytrvalostnými športovcami. GW1516 možno detegovať zo vzorky moču pomocou analytickej metódy hmotnostnej spektrometrie. Väčšina pozitívnych dopingových testov na GW1516 bola zistená vo vzorkách profesionálnych cyklistov.

Okrem toho, že je GW1516 je v športe trvalo zakázaná látka, jej humánne použitie nebolo schválené, a preto sú lieky, doplnky výživy alebo potraviny s obsahom GW1516 nelegálne. Športovci by si však mali byť vedomí toho, že doplnky výživy môžu byť touto látkou kontaminované. GW1516 dnes možno na čiernom trhu kúpiť s označením „látka na výskumné účely“ alebo „látka na laboratórne použitie“.

Po niekoľkých pozitívnych testoch na GW1516 v roku 2013 vydala WADA varovanie o jeho zdravotných rizikách. V roku 2015 a 2016 bolo celosvetovo menej ako šesť pozitívnych testov na GW1516, no v roku 2017 sa počet pozitívnych testov zvýšil na 31. V apríli 2019 bol na GW1516 pozitívne testovaný napr. americký boxer ťažkej váhy Jarrell Miller.



Americký boxer Jarrell Miller.

Podobné látky, ktoré aktivujú PPAR δ receptor ako napr. GW0742 alebo L1655041 sú experimentálne používané pri liečbe cukrovky, poruchách lipidového metabolizmu a metabolických syndrómoch. Avšak ani tieto látky nie sú schválené na terapeutické použitie, ale môžu byť podobne ako GW 1516 dostupné na internete.

Meldónium

Meldónium, tiež známe ako Mildronäts, Quaterine, MET-88, THP, trimetylhydrazinium propionát a 3-(2,2,2-trimetylhydraziniumyl) propionát. Svetová antidopingová agentúra (WADA) pridala meldónium do Zoznamu zakázaných látok v roku 2016 z dôvodu „dôkazu o jeho použití športovcami s cieľom zvýšiť výkonnosť“. Rovnako ako GW1516, aj meldónium je zaradené do skupiny S4.5 Metabolické modulátory. Táto látka bola vyvinutá a testovaná v Lotyšsku a v súčasnosti je schválená na terapeutické použitie v celej východnej Európe a strednej Ázii, avšak nie je schválená v USA, Kanade a západnej Európe.

Mechanizmus účinku meldónia je založený na regulácii energetických metabolických ciest prostredníctvom kompetitívnej inhibície γ -butyrobetainhydroxylázy (kľúčového enzýmu v biosyntéze karnitínu) a inhibície enzýmu karnitín acetyltransferázy zodpovedného za transport mastných kyselín do mitochondrie kde prebieha ich spaľovanie (β -oxidácia). Inhibíciou oboch enzýmov sa indukujú adaptívne zmeny homeostázy bunkovej energie, pretože inhibícia oxidácie mastných kyselín stimuluje metabolizmus glukózy. V dôsledku toho si tvorba vysokoenergetického adenosíntrifosfátu (ATP), ktorý je potrebný pre kontrakciu myokardiálnych buniek, vyžaduje menej kyslíka, a srdce tak funguje efektívnejšie. Užívanie meldónia zároveň preukázalo zvýšenie koncentrácie oxidu dusnatého v niektorých orgánoch, čím dochádza k stimulácii krvného obehu. Práve to sú benefity meldónia, ktoré u športovcov vykazujú zvýšenie vytrvalostného výkonu, ako aj zlepšenú regeneráciu po tréningu. Priaznivý vplyv meldónia na športový výkon môže mať aj preukázaná stimulácia centrálného nervového systému.

Širokú škálu účinkov meldónia spolu s ľahkou dostupnosťou a efektívnym marketingom vysvetľuje, prečo sa zneužíva v mnohých športoch. V roku 2015 - keď meldonium ešte nebolo zakázané, testovala WADA 8 320 vzoriek, z ktorých 182 (2,2%) bolo pozitívnych na meldónium.

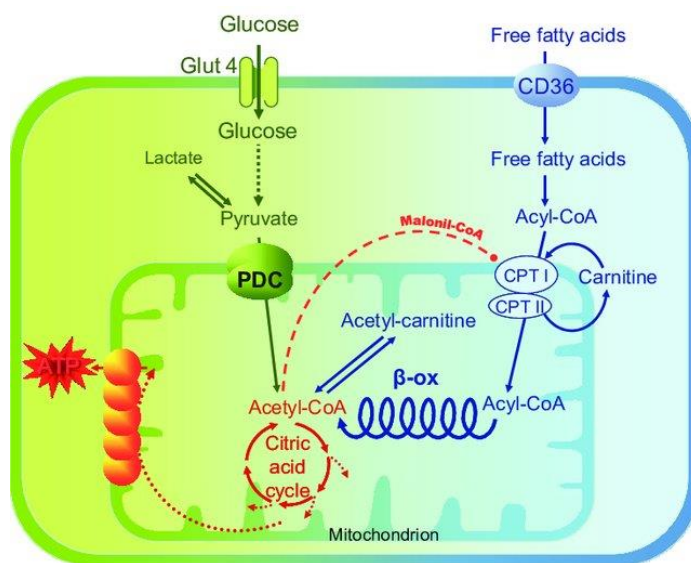


Schéma metabolizmu mastných kyselín a glukózy v mitochondrii.

Predpokladané terapeutické účinky, ktoré sa pripisujú meldóniu zahŕňajú prevenciu progresie aterosklerózy, zníženie rizika vzniku infarktu pri ischemii myokardu, spomalenie remodelácie srdca, zlepšenie funkčných parametrov srdca a zníženie výskytu srdcových arytmií. Pre tieto účinky je meldónium v súčasnosti indikované hlavne na ochorenia srdca, ako je angina pectoris, srdcový infarkt a srdcové zlyhávanie.

Štúdiou z roku 2005 sa potvrdilo, že meldónium v kombinácii s inhibítorom enzýmu konvertujúceho angiotenzín (lisinopril) zlepšilo cvičebnú schopnosť a periférny obeh u pacientov s chronickým srdcovým zlyhávaním.

Čínska študijná skupina testovala účinnosť meldónia na liečbu akútnej ischemickej mozgovej príhody, pričom zistila, že je rovnako účinný ako vazodilatátor, ktorý sa v Číne na liečbu mozgovej príhody bežne používa.

Jedným z najčastejšie hlásených nežiaducich účinkov meldónia bol hlásený rýchly tlkot srdca, ďalej nevoľnosť, kovová chuť v ústach, úzkosť, závraty, bolesti hlavy a svalové kŕče.



V súvislosti s dopingom sa meldónium dostalo na titulky v roku 2016 v dôsledku pozitívneho testu bývalej svetovej jednotky tenistky Márie Šarapovovej. Tenistka priznala dlhodobé užívanie meldónia na liečbu rôznych zdravotných problémov a zaradenie tohto liečiva do zoznamu zakázaných látok vraj nepostrehla. Od Medzinárodnej tenisovej federácie dostala zákaz činnosti na 2 roky. Tento trest bol neskôr skrátený na 15 mesiacov.

Od roku 2016 dostalo pre pozitívny test na meldónium trest zákazu činnosti viacero športovcov z Ruska, Etiópie, Švédska, Nemecka a Ukrajiny.

Ruská tenistka Mária Šarapovová.

Na detekciu meldónia vo vzorkách moču sa používa najmä analytická metóda kvapalinovej chromatografie v spojení s hmotnostnou spektrometriou. Podľa štatistiky WADA bolo v roku 2018 zaznamenaných až 111 pozitívnych prípadov dopingu meldóniom, čo predstavuje najčastejšie detegovanú látku v rámci skupiny S4. Hormonálne a metabolické modulátory.