

Univerzita Palackého v Olomouci

Fakulta tělesné kultury



Fakulta
tělesné kultury

SARMS – MODERNÍ FORMY DOPINGU

Bakalářská práce

Autor: Karolína Rašíková

Studijní program: Tělesná výchova pro vzdělávání / Geografie pro
vzdělávání

Vedoucí práce: Mgr. Michal Valenta

Olomouc 2023

Bibliografická identifikace

Jméno autora: Karolína Rašíková
Název práce: SARMs – moderní formy dopingů

Vedoucí práce: Mgr. Michal Valenta
Pracoviště: Katedra sportu
Rok obhajoby: 2023

Abstrakt:

Bakalářská práce je přehledová studie zabývající se SARMs užívaných sportovci za účelem zvýšení výkonu a nárůstu svalové hmoty. Formou literární a databázové rešerše popisuje typy a účinky vybraných látek a zabírá se aktuálními poznatky účinků na lidské tělo. Dále obsahuje přehled negativních dopadů na lidské tělo a využití SARMs v medicíně.

Klíčová slova:

SARMs, androgeny, anabolické steroidy, doping ve sportu, dopingová kontrola

Souhlasím s půjčováním práce v rámci knihovních služeb.

Bibliographical identification

Author: Karolína Rašíková
Title: SARMs – modern forms of doping

Supervisor: Mgr. Michal Valenta
Department: Department of Sport
Year: 2023

Abstract:

The bachelor's thesis is an overview study of SARMs used by athletes to increase performance and increase muscle mass. In the form of literary and database research, it describes the types and effects of selected substances and deals with current knowledge of the effects on the human body. Contains an overview of the negative effects on the human body and the use of SARMs in medicine.

Keywords:

SARMs, androgens, anabolic steroids, doping in sports, doping control

I agree the thesis paper to be lent within the library service.

Prohlašuji, že jsem tuto práci zpracovala samostatně pod vedením Mgr. Michala Valenty, uvedla všechny použité literární a odborné zdroje a dodržovala zásady vědecké etiky.

V Olomouci dne 25. června 2023

.....

Děkuji vedoucímu práce Mgr. Michalu Valentovi za pomoc a cenné rady, které mi poskytl při zpracování této práce.

OBSAH

Obsah	7
1 Úvod	9
2 Přehled poznatků	10
2.1 Doping.....	10
2.1.1 Historie dopingu	10
2.1.2 Antidopingová kontrola.....	11
2.1.3 Zakázané látky a metody	13
2.1.4 Průběh dopingové kontroly.....	14
2.1.1 Nejčastěji zneužívané látky	16
2.2 Anabolické steroidy	18
2.3 Androgeny	22
2.3.1 Androgenní receptory	25
2.4 Selektivní modulátory receptorů (SRMs).....	26
2.5 Selektivní modulátory androgenních receptorů (SARMs)	26
2.5.1 Mechanismus působení SARMs	27
2.5.2 Současný stav výzkumu SARMs	28
2.5.3 Vedlejší účinky SARMs.....	28
2.5.4 Možné terapeutické použití	28
2.6 SARMs jako doping	29
2.6.1 Testování SARMs a jejich detekce	29
2.6.2 Detekce SARMs v moči	30
2.6.3 Detekce SARMs ve vlasech	30
2.6.4 Zkušenosti uživatelů	30
2.6.5 Prodej SARMs	31
2.6.6 Prodej SARMs v ČR	32
3 Cíle	34
3.1 Hlavní cíl.....	34
3.2 Dílčí cíle	34
4 Metodika	35

5	Výsledky.....	36
5.1	Využití SARMs v rámci dopingu	36
5.2	Přehled SARMs.....	38
5.2.1	Andarin	38
5.2.2	Enobosarm (Ostarin).....	38
5.2.3	LGD-4033	39
5.2.4	RAD-140.....	40
5.2.5	S-23	41
5.2.6	YK-11.....	41
6	Závěry	43
7	Souhrn	44
8	Summary.....	45
9	Referenční seznam	46

1 ÚVOD

Používání podpůrných látek je v dnešní době běžnou záležitostí. Toto tabuizované téma se pomalu rozšiřuje mezi laickou obec a mladistvé. V posilovnách se již běžně bez ostychu mluví o látkách, které cvičencům mohou usnadnit jejich cestu za vysněným cílem. „Z hlediska lidského organismu jde o umělé zvyšování jeho přirozené fyziologické kapacity, nezřídka až za hranici tolerance znamenající poškození zdraví“ (Nekola, 2020, p. 39).

Lidé hledali odjakživa cesty, jak si zjednodušit sportovní přípravu a získat tak výhodu. První známky o těchto praktikách jsou již z antiky. Touha po lepší výkonnosti, výsledcích, vzhledu nebo maskovat svou bolest, byla a je mocnější než všechna rizika, která jsou s dopingem spojena. A to vše za dosažením úspěchu, získání slávy nebo získáním materiální cen. Dnešní tlak společnosti, překonávat neskutečné rekordy, se stále stupňuje. Laťka úspěchu je však nastavena tak vysoko, že i ti, kteří mají s používáním látek podporující výkon zkušenost, musí vynaložit neskutečné úsilí, aby se těmto hranicím přiblížili.

Přitom původní vývoj těchto látek zlepšil život miliónům nemocných. „Podstatou dopingu jsou tedy léky, které jsou vyráběny proto, aby pomáhaly nemocným navracet zdraví, nikoliv proto, aby zdravým lidem způsobovaly zdravotní problémy“ (Nekola, 2020, p. 39). Na toto tvrzení je třeba brát speciální ohled, jelikož veškeré látky, které jsou považovány za doping, jsou určeny pouze pro léčebné účely. Určit tedy hranici, mezi dopingem a povolenou látkou je velmi náročná a je to jeden z důvodů, proč společnost a organizace stále zaostávají s bojem proti dopingem.

„Kdekoliv nebo kdykoliv přinášelo vítězství ve sportu slávu, společenské postavení nebo peníze, pokoušeli se sportovci získat převahu nad soupeři pomocí nejrůznějších prostředků zvyšující jejich výkonnost. I když z pohledu lidí současnosti se zdají být staré dopingové metody směšné, motiv však zůstává stejný“ (Nekola, 2018).

2 PŘEHLED POZNATKŮ

2.1 Doping

Původní význam slova „doping“ není úplně jednoznačný. První zmínky mají kořeny v řeči afrických Zulů, kteří vyráběli opojný nápoj „Dooop“ ze slupky hroznů a používali ho při bojích. V roce 1889 ho poprvé nacházíme v anglickém slovníku, kde označoval látky, které měly stimulační účinky a byly podávány koním v dostizích. Dnešní význam slova se příliš neliší. Doping, který známe dnes, vznikl v prostředí sportu, kde se řídí souborem psaných a nepsaných pravidel, což používání dopingu porušuje. Pod pojmem doping na sportovní úrovni si tedy nepředstavujeme látky, ale porušení pravidel sportu použitím látek, které zvyšují výkon (Conti, 2010).

Ač to může být překvapivé, doping se využíval nejen v kontaktních sportech jako je americký fotbal, box, či cyklistika, ale i u sportů jako je lukostřelba, kulečnická a šipky, kde je potřeba soustředěnost, zklidnění dýchání, preciznost a koordinace (Nekola, 2018).

Antidopingový výbor ČR (ADV ČR) (n. d.) definuje doping jako „porušení jednoho nebo více antidopingových pravidel, uvedených v článcích 2.1 až 2.11 Světového antidopingového Kodexu“. Sportovci nebo jiné osoby odpovídají za znalost toho, co představuje porušení antidopingových pravidel, a že znají látky a metody, které jsou obsaženy v Seznamu zakázaných látek a metod, vydávané Světovou antidopingovou agenturou (WADA, 2021).

2.1.1 Historie dopingu

Se snahou o zvýšení výkonu, zdraví, agrese, soustředění a podobně, se lidé potýkali již v prehistorii. Pojídali orgány a maso svých nepřátel, aby získali jejich sílu a využívali účinků psychotropních a jiných rostlin. Tyto snahy jsou historicky doloženy ve všech koutech světa. V podstatě bylo součástí každé kultury využívání takových látek, a to jak pro náboženské účely s cílem navození jiného stavu vnímání, tak i s cílem převahy vlastních vojenských sil nad nepřítelem (Nekola, 2018).

Doping se značně rozšířil v antice. Atleti v tomto období měli velice dobrou sportovní přípravu, stravu dle typu sportu, lékařskou péči a personalizovaný program využití přírodních látek na zvýšení výkonnosti a psychické připravenosti. Ve středověku se vývoj zastavil. Dochovaly se záznamy z poloviny 19. století prokazující hojně využití alkoholu, efedrinu, heroinu, éteru, opia, strychninu a nitroglycerinu. Z tohoto období pochází i první historicky doložený

záznam úmrtí sportovce v důsledku užití příliš vysoké dávky látky zvyšující výkon, v tomto případě trimethylu (Conti, 2010).

V období první a druhé světové války byl alkohol hojně užíván na všech stranách bojiště, pro zvýšení kuráže a redukci extrémního stresu. Za zmínku stojí zejména využití pervitinu německou armádou, což umožňovalo zmírnit hlad, žízeň, únavu a strach, a zároveň zvyšovalo fyzickou zdatnost. Zajímavostí je i fakt, že testosteron, který byl poprvé izolován v krystalické podobě v roce 1935, byl používán německými příslušníky armády (Nekola, 2018).

Po sérii úmrtí a mnoha kolapsů sportovců v 60. letech 20. století, smrti cyklisty Dána Knut Jensena zachycené na kameru nevyjímaje, se začal sportovní svět touto problematikou zabývat. S hojným užíváním amfetaminu, mezi sportovci a dokonce i studenty škol se vyvinuly první detekční metody (Pipe, & Best, 2002).

Sportovci se ale přizpůsobili a jednu látku vyměnili za druhou, která v té době ještě detekovatelná nebyla. Některé látky, jako například efedrin se běžně vyskytovaly v lécích, potravinách a nápojích, na které nebyl potřeba lékařský předpis. I z tohoto důvodu bylo těžké odlišit terapeutickou dávku od dávky s účelem získání výhody, a proto byly nastaveny limity na obsah této látky v krvi (Palamar, 2011).

2.1.2 Antidopingová kontrola

Právní tradice, politická vůle a chápání dopingu v jednotlivých státech v kombinaci s mírou intervence státu determinuje, jaké modelové řešení antidopingové problematiky daná země zvolí. Ve světě se setkáváme s třemi modelovými řešeními.

1. Státem kontrolovaný systém

Sportovní organizace spolupracují s orgány státu. Nejvyšší postavení v rámci antidopingové kontroly má stát. Zákony upravuje v rámci zákonodárné moci, která stanovuje i sankce za porušení povinností a v některých případech umožňuje i aplikaci trestně-právní odpovědnosti.

2. Decentralizovaný systém

Odpovědnost za pravidla nese nevládní sektor, jako je například sportovní organizace. Tyto organizace mají finanční prostředky od státu. Pravidla jsou upravena předpisy sportovních organizací, legislativa poskytuje pouze základní rámec, který upravuje existenci a postavení daných sportovních organizací. V tomto modelu se antidopingová pravidla týkají výhradně sportovního prostředí.

3. Smíšený systém

Jak název napovídá, jedná se o systém, ve kterém stát i sportovní organizace kooperují. Činnosti, již úprava předpisy sportovních organizací by byla neúčinná, i přes potenciální nebezpečí pro jednotlivé obyvatele pohybující se mimo sport, upravuje zákonodárny státní orgán. Postavení státu a sportovních organizací v rámci dopingu je v určitém smyslu rovnocenné (Nekola, 2018).

Světová antidopingová agentura

Skandál v roce 1988 dal za popud založit organizaci, která bude mít za úkol čelit boji proti dopingu. V tomto roce probíhal závod Tour de France začínající v Dublinu. Při hraničním přejezdu italského cyklistického týmu Festina mezi Belgií a Francií byl tým zastaven policií, která v kufříku auta našla přes 500 dávek různého druhu dopingu. Tento skandál rozhořčil francouzské úřady, kteří měli pocit, že jejich největší národní sportovní událost byla pošpiněna (Drange, 2020).

Téhož roku byla uspořádána antidopingová konference v Lausanne, kde na základě Lausannské deklarace o dopingu byla v roce 1999 z iniciativy mezinárodního olympijského výboru ve spolupráci s dalšími organizacemi a státy, založena Světová antidopingová agentura (Nekola, 2018).

Jednotlivé státy se v rámci mezinárodních smluv a úmluv dohodly, že budou dodržovat určitá pravidla. Jedním z nejpodstatnějších je, že budou pomáhat antidopingovým organizacím, a to jak legislativně, tak finančními prostředky (Drange, 2020).

Podle základních stanov má mít WADA 8 hlavních cílů:

- Prosazování a koordinace mezinárodního boje proti dopingu
- Posílení etických principů
- Specifikace ochrany a zdraví sportovců
- Harmonizace dopingových testů, aby stejná pravidla platila ve všech zemích a ve všech sportech
- Odpovědnost za akreditaci a kontrolu kvality antidopingových laboratoří a koordinovat výzkum a vývoj
- Aktualizace Seznamu zakázaných látek a práce na osvětě
- Provádění testů v zemích, kde neexistovala fungující antidopingová kontrola

- Odpovědnost za koordinaci a podporu odebrání testů (Drange, 2020)

V roce 2003 byl přijat Světový antidopingový kodex na 2. antidopingové konferenci v Kodani. „Kodex je základním a celosvětovým dokumentem, na němž je založen světový antidopingový program ve sportu. Smyslem Kodexu je podpořit boj proti dopingu celosvětovou harmonizací klíčových antidopingových prvků“ (ADV ČR, n. d.).

Antidopingová kontrola v ČR

Systém kontroly dopingu v České republice se řadí do kategorie smíšeného systému vzhledem k tomu, že ADV ČR a státní orgány kooperují v antidopingové legislativní a organizační činnosti. Antidopingový výbor byl založen v roce 1999 a zřídila jej Národní sportovní agentura jako státní příspěvkovou organizaci. Cílem této organizace jsou stejné problémy, jakým se věnuje WADA, zejména tedy zachování fair-play ve sportovním prostředí díky dopingovým kontrolám, směrnicím a legislativním návrhům. Dále se věnuje vzdělávání o problematice dopingu a boji proti dostupnosti farmakologických a výživových prostředků s obsahem dopingových látek. Veškerá aktivita Českého antidopingového výboru je v souladu se světovým antidopingovým kodexem, českou legislativou a sportovně-technickými normami (ADV ČR, 2022).

2.1.3 Zakázané látky a metody

WADA od roku 2004 připravuje a zveřejňuje Seznam zakázaných látek a metod, který je aktualizován každý rok. Seznam látek je rozdělen na látky trvale zakázané (při soutěži i mimo soutěž), látky zakázané při soutěži a látky zakázané v některých sportech. Dále jsou látky rozděleny do menších kategorií. Sportovec může získat terapeutickou výjimku na základě zdravotních důvodů a používat tak i látky ze Seznamu zakázaných látek a metod (ADV ČR, 2022).

Rozdělení zakázaných látek:

1) Látky a metody zakázané trvale

- S0 Neschválené látky
- S1 Anabolické látky
- S2 Peptidové hormony, růstové faktory, příbuzné látky a mimetika
- S3 Beta-2 agonisté
- S4 Hormonové a metabolické modulátory
- S5 Diuretika a maskovací látky

- M1 Manipulace s krví a krevními komponentami
- M2 Chemické a fyzikální manipulace
- M3 Genový doping

2) Látky a metody zakázané při soutěži

- S6 Stimulancia
- S7 Narkotika
- S8 Kanabinoidy
- S9 Glukokortikoidy

3) Látky zakázané v některých sportech

- P1 Beta-blokátory (WADA, 2021)

2.1.4 Průběh dopingové kontroly

Fair play je ve světě sportu velmi důležitý, protože umožňuje soutěžícím, řídit se pravidly a chovat se tak, aby byli hrdí na to, co dělají. V oblasti protidopingových opatření má testování odstrašující význam pro osoby, které by o dopingu mohly uvažovat, a v neposlední řadě umožňuje odhalit podvádění. Testování je jedním z klíčových prvků ochrany fair play ve sportu.

K dopingové kontrole dochází během i mimo soutěžní období, atleti tak mohou být testováni kdykoli a kdekoli. Sportovci jsou ke kontrole vybíráni namátkově dopingovým komisařem. Návrh však může podat i sportovní svaz nebo pořadatel soutěže. Typicky se testují vítězové a medailisté.

Dopingová kontrola začíná předložením průkazu totožnosti a podpisem formuláře Výzvy k dopingové kontrole. Tuto výzvu může sportovec odmítnout, ale znamená to pro něj vyloučení ze soutěže a další sankce.

V případě podepsání se sportovec odebere do speciální místnosti a to nejpozději do 60 minut od podepsání výzvy. Na místě si vybere, jestli poskytne vzorek moči či krve. V případě vzorku moči poskytne do dvou lahvíček 90 ml moči a to pod dozorem komisaře stejného pohlaví. Během močení musí být kontrolován odhalený.

Vzorky se analyzují ve speciálních laboratořích akreditovaných společností WADA. V laboratoři jsou vzorky testovány na přítomnost zakázaných látek a hormonů. Pokud jsou

nalezeny nějaké neobvyklé výsledky, vzorky jsou testovány znovu a dalšími metodami, aby se zajistilo, že výsledky jsou správné.

Celý proces antidopingové kontroly je navržen tak, aby zajistil férové podmínky pro všechny sportovce, a aby chránil integritu sportu.

V případě porušení antidopingových pravidel je sportovec sankciován. To může zahrnovat anulování výsledků, dočasný nebo doživotní zákaz činnosti, odebrání medaile, povinné zveřejnění porušení a finanční sankce (WADA, 2015).

Porušení antidopingových pravidel jsou definována takto:

- Přítomnost zakázané látky nebo jejích metabolitů nebo markerů ve vzorku sportovce.
- Použití nebo pokus o použití zakázané látky nebo zakázané metody sportovcem.
- Vyhýbání se, odmítnutí nebo nedostavení se k odběru vzorku ze strany sportovce.
- Porušení povinnosti informovat o místě pobytu.
- Podvádění nebo pokus o podvádění v průběhu kterékoli části dopingové kontroly ze strany sportovce či jiné osoby.
- Držení zakázané látky nebo zakázané metody sportovcem či doprovodným personálem sportovce.
- Obchodování nebo pokus o obchodování s jakoukoli zakázanou látkou nebo zakázanou metodou sportovcem či jinou osobou.
- Podání nebo pokus o podání jakékoli zakázané látky nebo zakázané metody sportovci při soutěži jakýmkoli sportovcem či jinou osobou, nebo podání nebo pokus o podání jakékoli zakázané látky nebo zakázané metody, které jsou zakázány mimo soutěž, sportovci v období mimo soutěž.
- Spoluúčast nebo pokus o spoluúčast sportovcem nebo jinou osobou.
- Zakázané spolčování sportovcem nebo jinou osobou.
- Jednání sportovce nebo jiné osoby s cílem odradit od nahlášení nebo se mstít za nahlášení orgánům (WADA, 2021).

2.1.1 Nejčastěji zneužívané látky

V lednu roku 2023 vydala WADA report za rok 2021, který každoročně pomáhá zainteresovaným stranám v orientaci v datech a zdůrazňuje aktuální trendy.

Zpráva z roku 2021 shrnuje výsledky všech vzorků, které byly analyzovány a hlášeny do Anti-Dopingového administrativního a řídicího systému Světové antidopingové agentury (ADAMS) v roce 2021 v laboratořích akreditovaných WADA. Jedná se o první soubor celosvětových testovacích čísel podle verze Světového antidopingového kodexu, která vstoupila v platnost v lednu 2021 (WADA, 2023).

Základní terminologie, kterou WADA používá ve svých zprávách:

- **ADRV (anti doping rule violation)** – porušení anti-dopingových pravidel
- **AAF (adverse analytical finding)** - AAF se vztahuje na situaci, kdy laboratoř provede analýzu vzorku biologického materiálu (např. krev nebo moč) a zjistí se v něm přítomnost zakázané látky nebo metabolitů zakázané látky. Tento výsledek se pak považuje za "adverzní", protože ukazuje na pravděpodobné ADRV.
- **ATF (atypical finding)** - ATF označuje situaci, kdy se zjistí abnormální hladiny různých látek v těle sportovce, které vyžadují další investigaci (WADA, 2020)

Nejčastěji používané látky ve sportu:

Tabulka 1

Nejčastěji odhalené typy látek (WADA, 2023)

Kategorie zakázaných látek	Počet nálezů	Podíl ze všech nálezů [%]
Anabolické látky	875	40
Stimulanty	348	16
Diuretika	310	14
Hormonové a metabolické modulátory	247	11
Glukokortikoidy	124	6

Tabulka 2

Nejčastěji zneužívané látky v rámci svých tříd (WADA, 2023)

Třída dopingové látky	Název látky	Počet případů	Podíl v rámci své třídy [%]
Anabolické látky	Stanozol	119	15
Stimulanty	methylphenidate	70	20
Diuretika	furosemide	77	25
Hormonální a metabolické modulátory	meldonium	70	28
Glukokortikoidy	prednisolone	28	23

Tabulka 3

20 nejčastěji zneužívaných látek (WADA, 2023)

Kategorie látky	Název látky	Celkový počet případů ADRV
Anabolické látky	Stanozol	119
Anabolické látky	drostanolone	94
Anabolické látky	the GC/C/IRMS result is consistent with an exogenous origin	91
Kanabinoidy	carboxy THC	91
Diuretika	furosemide	77
Diuretika	hydrochlorothiazide	70
Hormonové a metabolické modulátory	meldonium	70
Stimulanty	Methylphenidate	70
Stimulanty	cocaine	64
Peptidové hormony, růstové faktory, příbuzné látky	erythropoietin (EPO)	63
Anabolické látky	metandienone	62
Anabolické látky	19-norandrosterone (10 cases consistent with an exogenous origin)	62

Stimulanty	amfetamine	56
Anabolické látky	dehydrochloromethyltestosterone	53
Anabolické látky	boldenone (15 cases consistent with an exogenous origin)	52
Anabolické látky	Oxandrolone	51
Hormonové a metabolické modulátory	clomifene	44
Další anabolické látky	clenbuterol	44
Anabolické látky	Trenbolone	41
Anabolické látky	metenolone	41

Od roku 2006 je v ČR evidováno 46 záznamů porušení antidopingových pravidel. Hlavní oblastí sportu zneužívání je kulturistika (31 záznamů). V roce 2022 provedla ADV ČR 421 dopingových kontrol, z čehož je evidováno 5 pozitivních nálezů a 2 atypické nálezy (ADV ČR, 2022).

2.2 Anabolické steroidy

Anabolické steroidy (AS), známé taky jako androgenní anabolické steroidy (AAS), jsou syntetické varianty testosteronu, které mají silnější anabolický účinek, než androgenní účinek. Termín "anabolický" se vztahuje k vlastnostem anabolických androgenních steroidů (AAS) týkajících se budování svalové hmoty, zatímco termín "androgenní" se vztahuje k udržování mužských sekundárních pohlavních charakteristik (což zahrnuje i anabolický účinek) (Handelsman, 2011).

Anabolické steroidy mají silný anabolický účinek, což znamená, že zvyšují syntézu bílkovin a urychlují růst svalové hmoty. Proto jsou tyto látky široce používány k podpoře růstu svalové hmoty a zlepšení sportovního výkonu. Mají však řadu nežádoucích účinků (Ganesan, Rahman, & Zito, 2023).

AS dělíme na:

1. Exogenní anabolické steroidy; jedná se o látky, které nemůže lidský organismus přirozeně produkovat

2. Endogenní anabolické steroidy; jedná se o látky, které tělo může přirozeně produkovat (Pyšný, 2006).

Tyto látky se staly velmi populární mezi sportovci a kulturisty. Mezi muži i ženami, jsou AS nejčastěji užívané dopingové látky. Sportovci je obvykle užívají po dobu 15-30 dní a následně si dají pauzu po dobu 20-30 dní před započítáním dalšího cyklu (Rodčenkov, 2021).

Pokud se v těle sportovce objeví nadměrná koncentrace zakázané látky, neshoduje se s normální endogenní produkcí sportovce nebo pokud se jakýkoli jiný ukazatel v těle sportovce odchyluje od normálních hodnot, pak je vzorek považován za pozitivní (Pyšný, 2006).

Aplikace a distribuce AS v těle

AS se nejčastěji aplikují injekčně nebo užívají orálně. Injekční formy AS jsou založeny na rostlinných olejích, ve kterém jsou AS rozpuštěny. Po injekci vzniká olejový depot uvnitř svalové tkáně, který se šíří podél svalových vláken. AS postupně difundují z olejového depa až do tkáňového moku a dále se šíří krevním oběhem nebo lymfatickým systémem, navázané na různé proteiny, jako je albumin, SHBG (sex hormone-binding globulin), CBG (corticosteroid binding globulin) a orosomukoid. Tyto proteiny slouží jako nosiče, které umožňují AS cirkulovat v krevním oběhu a být distribuovány do různých tkání v těle (Kalicharan, Baron, Oussoren, Bartels, & Vromans, 2016).

AS se nejčastěji používají ve formě esterů. Tato forma zpomaluje rychlost uvolňování do krevního oběhu a prodlužuje tak poločas rozpadu AS (Fujioka, Shinohara, Baba, Irie, & Inoue, 1986).

Vlivem užívání vysokých dávek AS může docházet ke snížení hladiny SHBG a zvýšení hladiny albuminu v krevní plazmě. SHBG má vyšší afinitu (schopnost se vázat) na pohlavní hormony, ale menší vazebnou kapacitu, zatímco albumin má menší afinitu, ale větší kapacitu pro vázání (Bond, Smit, & de Ronde, 2022).

Toto může mít vliv na biologickou dostupnost AS, protože snížení hladiny SHBG může znamenat, že více AS bude volně dostupných v krvi, což může zvýšit jejich účinky v cílových tkáních. Naopak, zvýšení hladiny albuminu může znamenat, že větší část AS bude vázána na albumin, což může snížit jejich volnou koncentraci v krvi a omezit jejich biologickou aktivitu (Narinx, et al., 2022).

Celkově lze říci, že změny v hladinách SHBG a albuminu v krvi mohou ovlivnit dostupnost AS a mít dopad na jejich účinky v organismu. Nicméně, přesný mechanismus a rozsah těchto změn závisí na mnoha faktorech, včetně dávky AS, délky užívání, individuálních faktorech pacienta a dalších proměnných (Narinx, et al., 2022).

Orální užívání AS snižuje jejich účinky, jelikož se v zažívacím traktu vstřebávají a poté metabolizují v játrech, které tím poškozují. Krevní cestou se poté šíří k cílovým orgánům. Biologická dostupnost orálních AS je nízká (Täuber, Schröder, Düsterberg, & Matthes, 1986).

V cílových orgánech prochází AS buněčnou membránou pasivní difúzí. Uvnitř buňky se můžou vázat buď přímo na androgenní receptory (AR), nebo se konvertují na dihydrotestosteronu (DHT) pomocí 5 α -reduktázy, nebo na estradiol pomocí aromatázy. Estradiol se poté váže na estrogenní receptory (Silbernagl, 2012).

AS se mohou přijímat také pomocí implantátů, náplastí či gelů, kdy jsou absorbovány kůží do krve (Pyšný, 2006).

Nežádoucí účinky AS

Užívání anabolických steroidů sebou nese mnoho nežádoucích účinků, jako jsou:

- Gynekomastie
- Akné
- Poruchy spánku, jako nespavost nebo narušení spánkového cyklu
- Zvýšený krevní tlak
- Zvýšený cholesterol
- Zvýšené riziko srdečních onemocnění
- Snížená funkce jater
- Testosteronová deprivace (snížení přirozené produkce testosteronu)
- Poruchy nálady, včetně zvýšené agrese, podrážděnosti, deprese nebo úzkosti
- Poruchy reprodukčního systému, včetně neplodnosti, sníženého libida a atrofie varlat (Albano, et al., 2021).

Studie z roku 2006 zkoumala 500 uživatelů ve věku 16-62 let, užívajících 500-2000 mg AS týdně. 99,2 % (496/500) uživatelů hlásilo subjektivní nežádoucí účinky. 70 % uživatelů potvrdilo alespoň 3 nebo více nežádoucích účinků. Nejběžnější nežádoucí účinky byly akné, atrofie varlat, nespavost, sexuální dysfunkce, bolest na místě injekce, strie, retence vody, změny nálady a gynekomastie. Pět z devíti nejběžnějších nežádoucích účinků hlásilo více, než 50 % účastníků

průzkumu, přičemž akné a atrofie varlat byly hlášeny u téměř dvou třetin uživatelů. Tyto výsledky však byly založené na subjektivním pocitu uživatelů, a ve výzkumu nebyly prováděny krevní nebo jiné testy biomarkerů (Parkinson, & Evans, 2006).

Terapeutické použití

V České republice jsou anabolické steroidy klasifikovány jako léčiva a jsou regulovány zákonem o léčivech č. 378/2007 Sb. a nařízením vlády č. 463/2013 Sb., které stanoví podmínky pro výrobu, dovoz, distribuci, prodej a skladování léčivých přípravků obsahujících anabolické steroidy. Tyto přípravky jsou k dispozici pouze na lékařský předpis a jsou určeny pro léčebné účely. Při terapeutickém použití jsou anabolické steroidy pod dohledem ošetřujícího lékaře a jsou dávkovány v souladu s klinickými směrnicemi a doporučeními.

V Americe zodpovídá a reguluje léky na trhu Úřad pro kontrolu potravin a léčiv (FDA). Jejím úkolem je zajistit, aby tyto produkty byly bezpečné a účinné pro spotřebitele.

FDA schválila použití anabolických steroidů při primárním hypogonadismu, opožděném pubertálním vývoji u chlapců, hypogonadotropním hypogonadismu, nedostatku gonadotropinů a hormonu uvolňujícího luteinizační hormon, dysfunkci osy hypofýza-hypotalamus z různých nádorů, zranění a radiace. Dalšími indikacemi pro použití testosteronu jsou primární selhání varlat u pacientů s kryptorchidismem, orchitidou, torzí varlat, syndromem mizejícího varlete, předchozí historií orchiektomie, Klinefelterovým syndromem, chemoterapeutiky, toxickým poškozením způsobeným konzumací alkoholu a těžkými kovy (Ganesan, Rahman, & Zito, 2023).

8 nejčastěji zneužívaných AS podle WADA (2023)

- Stanozolol
- Drostanolon
- Metandienon
- 19-norandrosteron
- DHL testosteron
- Boldenon
- Oxandrolon
- Trenbolon

2.3 Androgeny

Androgeny jsou steroidní hormony, které jsou často považovány za ryze mužské pohlavní hormony, jsou však produkovány mužským i ženským organismem a rozdíl nacházíme pouze v jejich vyprodukovaném množství.

U mužů zajišťují vývoj mužských pohlavních orgánů a sekundárních pohlavních znaků. V ženském organismu hrají významnou roli v jejich přeměně na ženské pohlavní hormony estrogenery (Mourek, 2012).

Tvorba androgenů

U mužů vznikají androgeny primárně v pohlavních žlázách, v menší míře v kůře nadledvin a v periferních tukových tkáních. V nadledvinách vzniká přibližně jedna třetina androgenů, ve varlatech dvě třetiny. Hlavním zdrojem androgenů u žen jsou nadledviny a vaječníky (Rokyta, 2015).

Jejich sekrece je řízena hypotalamem a hypofýzou, které ovlivňují a regulují sekreci androgenů v cílových orgánech. Sekrece pohlavních hormonů je ovlivněna bazofilními gonadotropními buňkami. V těchto buňkách dochází k tvorbě folikul, které stimulují folikostimulační hormon (FSH) a hormon luteinizační (LH). LH řídí sekreci Leydigových buněk ve varlatech, FSH řídí sekreci Sertoliho buněk ve varlatech. Androgen, který se ve varlatech vytvoří, působí jako zpětný chod a tedy tlumí sekrece LH (Belej, & Kaplan, 2007).

U žen zajišťuje LH spolu s FSH vyzrání Graafova folikulu v ovariu a ovulaci. LH po ovulaci ovlivňuje vznik žlutého tělíska a tvorbu progesteronu. Oproti tomu FSH u žen zprostředkovává vznik estrogenerů. U mužů LH nepřímou cestou ovlivňuje sekreci testosteronu, FSH má zase vliv na spermatogenezi (Mourek, 2012).

Výchozí látkou pro syntézu androgenů je cholesterol, který se získává ze zásob tuků v buňkách. Jsou lipofilní povahy a kontinuálně se uvolňují do krve, kde jsou až z 90 % transportovány pomocí proteinů (Langmeier, 2009).

Produkce androgenů je během dne kolísavá a závisí na cirkadiánním rytmu. Maximální produkce dosahuje v ranních hodinách (Mourek, 2012).

Poruchy při sekreci androgenů

Během uvolňování androgenů z kůry nadledvin, může dojít enzymovému poškození 3 β -hydroxydehydrogenázy, což má za následek sníženou produkci androgenů. Ovlivňuje to správný sexuální vývoj muže i ženy.

V případě nedostatku enzymu 21 β -hydroxylázy dochází k menším či větším nedostatkům kortizolu. To má za následek zvýšenou tvorbu androstendionu a testosteronu. U dívek tato porucha vede k virilismu (maskulinismus, amenorea). U chlapců to vede k předčasnému vývoji mužských pohlavních znaků.

Snížená produkce androgenů může být také způsobena poškozením hypotalamu, kdy nedochází k dostatečné či nepravidelné sekreci gonadotropního hormonu (Gn-RN). Některými z mnoha důvodů takového poškození může být například nádor, ozáření, zánět, trauma, autoimunitní onemocnění, infarkt, nebo zhoršený průtok krve. Vliv na celý proces má i fyzický či psychický stres.

Proces tvorby androgenů může být narušen i dysfunkcí jater, která se mimo jiné starají i o odbourávání androstendionu. Vysoké množství androstendionu vede ke zvýšené tvorbě estrogenů, což omezuje produkci LH a důsledkem je snížená tvorba testosteronu (Silbernagl & Lang, 2012).

Testosteron

Testosteron a jeho silný metabolit DHT, jsou hlavními androgeny dospělých mužských savců. Je produkován Leydigovými buňkami, které pocházejí ze středního zárodečného listu mezenchymu. První působení testosteronu lze pozorovat již v prenatálním období u plodu, kdy zaručuje růst a vývoj mužského fenotypu. Přibližně do 6 týdne vývoje plodu jsou reprodukční tkáně u žen i mužů stejné (Hines, 2006).

Pro vývoj mužského genitálu je důležitý jak testosteron, tak Müllerův inhibiční faktor (MIF). K hlavní a nejvyšší produkci testosteronu dochází mezi 8. - 18. týdnem vývoje, kdy jeho vývoj řídí lidský choriový gonadotropin (hCG), který je produkován placentou. Po narození produkce testosteronu klesá. K jeho vzestupu dochází až v období puberty, kdy proces vzniku zahajuje hypotalamohypofyzární systém (Langmeier, 2009).

Vznik testosteronu v těle se může jednoduše popsat takhle:

1. Hypotalamus uvolňuje gonadotropní hormon Gn-RN v pulzech každých 60-90 minut.
2. To stimuluje hypofýzu k tvorbě a uvolnění LH a FSH do krve.
3. LH se váže na receptory LH na Leydigových buňkách varlat, zatímco FSH se váže na receptory FSH na Sertoliho buňkách.
4. Na Leydigovy buňky se naváže i LDL cholesterol, který společně s LH vytváří hormon pregnenolon.

5. Kaskádou reakcí vzniká androgen testosteron.
6. Podle typu cílové tkáně se buď konvertuje, nebo dosedá na androgenní receptory (Langmeier, 2009).

Testosteron se k cílovým buňkám dostává krevní cestou, což je princip endokrinního působení. „V krvi zůstává z 2 – 3 % volný, z 30 – 40 % se váže na albumin a zbytek na β -globulin (SSBG)“ (Langmeier, 2009, p. 192).

Podle Mourka (2012) jsou biologické účinky testosteronu následující:

1. Umožňuje vývoj mužského typu genitálu u plodu a sestup varlat.
2. V pubertě navozuje růst zevních pohlavních orgánů a vývoj sekundárních pohlavních znaků (růst vousů, chlupů, změna hlasu, atd.).
3. Ovlivňuje metabolismus proteinů (anabolický účinek).
4. Má vliv na kůži (nadprodukce vede k akné).
5. Zvyšuje objem kostní hmoty a ukládání kalcia, ukončuje růst kostí do délky.
6. Stimuluje produkci erytropoetinu.
7. Negativní zpětnou vazbou ovlivňuje produkci gonadoliberinu a gonadotropinu.
8. Má vliv na psychiku – rozhodnost, agresivita (viz např. Psychické vlastnosti eunuchů či rozdíly v chování hřebec – valach). (p. 134)

Nedostatek testosteronu u dospívajících povede k tomu, že daný jedinec neprojde mutací hlasu, neporoste mu ochlupení. Další problémy, které se týkají jak mladistvých tak dospělých jsou zhoršení růstu kostí a s tím spojená zvýšená křehkost, snížení množství svalové hmoty, ochlupení v podpaží a v oblasti genitálií, libida, agresivity a hematokritu a zvýšení HDL cholesterolu. Nadbytek testosteronu u žen vede k plešatění, růstu ochlupení v oblasti obličeje a hrudníku, hypertrofii klitorisu, hrubnutí hlasu, nebo k potížím s fertilitou (Silbernagl & Lang, 2012).

Testosteron byl poprvé syntetizován v Německu v roce 1935 a byl použit na léčbu deprese. Jedno z prvních zneužití v profesionálním sportu bylo v roce 1954 ruskými vzpěrači za účelem zvýšení jejich výkonu. Časem se rozšířil i mezi obecnou populaci, která jej začala využívat s cílem zlepšení jejich fyzického vzhledu. Je nutno podotknout, že užívání anabolik a tělesná dysmorfie spolu velmi často souvisí (NIDA, 2023).

Testosterone replacement therapy (TRT)

Testosteron u mužů klesá s věkem o 0,4 až 2 % ročně po dosažení 30 let věku. Tento postupný pokles vede k negativním důsledkům deficiencie testosteronu u starších mužů. Dále tento efekt vedl k rozšíření substituční testosteronové terapie (TRT), která je obecně považována za bezpečnou a účinnou léčbu, jež dokáže negativní efekty spojené se sníženou produkcí testosteronu redukovat. Podle dostupných dat je testosteron jedním z nejvíce předepisovaných léků v USA. Farmaceutický průmysl TRT narostl od 80. let 20. století z 18 milionů amerických dolarů na 1,6 miliardy v roce 2011 (McBride, Carson, & Coward, 2016).

2.3.1 Androgenní receptory

„Schopnost buňky reagovat na určitý hormon závisí na přítomnosti buněčných receptorů specifických pro daný hormon“ (Rokyta, 2015, p. 338). Receptory mají vysokou citlivost, aby rozeznali správný hormon a vydali tak signál pro navození biologického účinku (Langmeier, 2009).

V případě vysoké hladiny hormonů v krvi dochází ke snížení počtu receptorů, tento jev se nazývá „downregulation“. V opačném případě, kdy je koncentrace hormonů nízká, se počet receptorů navyšuje a jedná se o tzv. „upregulation“ (Rokyta, 2015).

Androgenní receptor (AR) je jedním ze 49 členů steroidních receptorů. Hraje roli ve fyziologii a patologii různých tkání v lidském těle. Ligandy androgenních receptorů, mezi které patří volný testosteron nebo dihydrotestosteron, se vážou a aktivují AR. Testosteron a jeho deriváty se vážou i na jiné receptory, což limituje široké terapeutické využití steroidních androgenů (Narayanan, Coss, & Dalton, 2018).

AR se řadí mezi jaderné receptory lokalizované v cytoplazmě nebo jádru buňky, kde jsou neaktivní, dokud nenastane vazba androgenu. V případě, že se androgeny nenachází volně, musí se nejprve uvolnit z vazby na protein, aby došlo k navázání hormonu na receptor. Androgenní hormony mají vyšší afinitu k AR, než k transportní bílkovině, proto mohou ve volné formě jednoduše pronikat do buňky. Navázané androgenní hormony v komplexu hormon-receptor vstupují do jádra buňky a spouští genomovou reakci (Rokyta, 2015).

Vzhledem ke své rozšířené expresi v mnoha buňkách a tkáních má AR rozmanitou škálu biologických účinků, včetně důležitých rolí ve vývoji a udržování reprodukčního, muskuloskeletálního, kardiovaskulárního, imunitního, nervového a hemopoetického systému. Signalizace AR se také může podílet na vzniku nádorů v prostatě, močovém měchýři, játrech, ledvinách a plicích (Davey & Grossman, 2016).

2.4 Selektivní modulátory receptorů (SRMs)

Selektivní modulátory receptorů (SRMs) jsou steroidní receptorové ligandy, které mají různé účinky v různých tkáních. V buňce vykazují agonistické a antagonistické vlastnosti, to znamená, že blokují nebo aktivují daný receptor. Mezi SRMs řadíme selektivní modulátory androgenů, estrogenů a progesteronu.

SRMs se používají v léčbě různých onemocnění, jako jsou například rakovina, osteoporóza, kardiovaskulární choroby a metabolické poruchy. Oproti jiným léčivům mají SRMs výhodu v tom, že jsou zpravidla velmi selektivní a zaměřují se na konkrétní druh receptorů, což znamená, že mají menší vedlejší účinky. SRMs jsou také zkoumány v oblasti sportovní výkonnosti a kulturistiky, kde se používají ke zvýšení množství svalové hmoty a síly. Nicméně použití těchto látek v tomto kontextu je nelegální a může mít vážné zdravotní důsledky (Hackney, 2017).

Selektivní modulátory estrogenů (SERMs)

SERMs fungují na stejném principu jako SARMs (selektivní modulátory androgenů, které jsou popsány v kapitole 2.5) s tím rozdílem, že působí na estrogenové receptory. Byly navrženy pro léčbu karcinomu prsu u žen před i po menopauze (Hernando et al., 2021).

Nejnámější SERM je tamoxifen. Od roku 1960 se používá při léčbě a prevenci rakoviny prsu (Howell, & Howell, 2023).

SERMs se také používají při léčbě osteoporózy a neplodnosti (Hackney, 2017).

Selektivní modulátory progesteronu (SPRMs)

SPRMs se řídí stejnými principy působení a účinku jako SARMs a SERMs. Místo jejich působení je na receptorech reprodukčního hormonu progesteronu. Využívají se například jako pohotovostní antikoncepce (Hackney, 2017).

2.5 Selektivní modulátory androgenních receptorů (SARMs)

Množství vedlejších účinků AS bylo impulsem k objevení androgenů, které mají anabolickou aktivitu se sníženou nebo podstatně omezenou androgenní aktivitou.

První snahy o vyvinutí selektivního modulátoru androgenního receptoru založené na modifikacích molekuly testosteronu sahají až do 40. let 20. století. Byly považovány za budoucnost androgenní terapie.

Selektivní modulátory androgenních receptorů jsou třídou terapeutických sloučenin, které mají podobné vlastnosti jako anabolické steroidy, ale se sníženými androgenními vlastnostmi. V závislosti na jejich chemické struktuře se vážou na androgenní receptory. To má za následek anabolickou buněčnou aktivitu. Zároveň se vyhýbají, kvůli jejich selektivnosti, mnoha vedlejším účinkům, které mají anabolické steroidy (Solomon et al., 2019).

Původně tyto látky vznikaly jako léčebné přípravky. Jsou navrženy tak, aby rozlišovaly mezi anabolickou a androgenní fyziologickou aktivací. Z důvodu této farmakologické výhody si svou oblíbenost brzo našly mezi profesionálními i rekreačními sportovci, jelikož se kvůli své selektivnosti jeví jako méně škodlivé.

I přes varování FDA a zákaz WADA zůstávají SARMS snadno dostupné na online trhu a jsou používány jako alternativy k anabolicko-androgenním steroidům pro rozvoj svalové hmoty a síly (Leung et al., 2020).

WADA zakázala používání SARMS u sportovců výkonnostních disciplín. Nicméně, obava spočívá v tom, že tyto látky lze snadno získat z nedůvěryhodných zdrojů. Navíc jejich farmakotoxikologický profil není dobře známý a dlouhodobé užívání ve vysokých dávkách může představovat potenciální rizika pro zdraví (Miklos, 2018).

Nutno podotknout, že všechny SARMS jsou stále v klinickém a preklinickém testování a nejsou schváleny pro léčebné účely na lidech (Machek, Cardaci, Wilburn, & Willoughby, 2020).

2.5.1 Mechanismus působení SARMS

SARMS se vážou na androgenní receptory a aktivují nebo inhibují jejich funkci v závislosti na konkrétním typu SARMS. Aktivace androgenních receptorů vede k zvýšení syntézy proteinů a růstu svalové hmoty, zatímco inhibice androgenních receptorů může snižovat růst buněk a tkání.

Účinky SARMS jsou založeny na tom, že působí jako agonisté na AR v kostech a svalech, ale jako antagonisté na AR v tkáních (jako jsou varlata, prostata a kůže).

SARMS aktivují androgenní receptor specificky ve svalové tkáni, což spustí genovou transkripci, vedoucí ke zvýšení svalové hmoty. To se děje díky proteinům zvaným transkripční regulátory neboli kofaktory. Ty buď podporují transkripci (kofaktor) nebo ji brzdí (korepresory). Kofaktory, které jsou zapojeny při aktivaci AR, se mohou lišit v závislosti na tkáni. SARMS můžou rekrutovat kofaktory, které vedou k malému nebo žádnému genovému přepisu v jedné tkáni, ale vedou k plnému genovému přepisu v jiné tkáni, jako je svalová tkáň (Christiansen, Lipshultz, Hotaling, & Pastuszak, 2020).

2.5.2 Současný stav výzkumu SARMs

SARMs jsou stále ve výzkumné fázi a nejsou schváleny pro lidské použití. Nicméně, některé z těchto látek byly testovány na zvířatech a lidech s pozitivními výsledky. V současné době probíhají klinické studie zaměřené na účinky SARMs u pacientů trpících různými nemocemi, jako je například sarkopenie (Christiansen, et al., 2020).

Nejznámější společností, jež se podílí na vývoji SARMs je Ligand Pharmaceuticals jejíž vědci byli první kdo vyvinuli látky s anabolickým účinkem na kosterní svalstvo s částečnou selektivitou. Některé látky vyvinuté Ligand Pharmaceuticals jsou již podrobeny klinickému testování (Bhasin, & Jasuja, 2009).

Stav výzkumu jednotlivých typů SARMs je uveden v kapitole 5.

2.5.3 Vedlejší účinky SARMs

SARMs mohou snižovat HDL cholesterol, být hepatotoxické, narušovat osu hypotalamus-hypofýza-gonáda, tím i narušit produkci testosteronu a následně nepřímo vyvolat další vedlejší efekty s tím spojené (Fonseca, Dworatzek, Ebner, & Von Haehling, (2020).

SARMs mohou mít také vliv na plodnost vzhledem k tomu, že některé mohou způsobit pokles množství spermií (Jones, Chen, Hwang, Miller, & Dalton, 2009).

Některé studie také došly závěrům, že SARMs mohou způsobovat bolesti hlavy, zvyšovat hladinu ALT v séru, či snižovat HDL v séru. I jiné mírnější negativní účinky jako snížený hlad a závratě (Solomon et al., 2019).

2.5.4 Možné terapeutické použití

SARMs bude potenciálně možné použít pro léčbu mnoha nemocí v případě, že projdou schvalovacím procesem institucí, jež schvalují léčivo v daných zemích. Potenciální užitek by SARMs mohly mít například při léčbě osteoporózy, hypogonadismu, Alzheimerovy choroby, rakoviny prostaty, benigní hyperplazie prostaty, rakoviny prsu, inkontinence moči vyvolanou stresem, sarkopenie, svalová dystrofie, rakoviny, chronická kachexie, či můžou sloužit jako mužská antikoncepce. Je však nasnadě podotknout, že schválení SARMs pro lékařské užití regulačními orgány zůstává v nedohlednu (Christiansen, et al., 2020).

2.6 SARMs jako doping

V oblasti dopingu se SARMs objevily na začátku 21. Století. Tyto látky mají velký potenciál pro zneužití v oblasti sportu, což vedlo k zařazení SARMs na Seznam zakázaných látek Světovou antidopingovou agenturou v roce 2008. Podle tohoto seznamu jsou SARMs zakázány kdykoli (tj. v soutěži i mimo ni) a jsou uvedeny v sekci S1.2 (další anabolické látky). Zakázané SARMs jsou jmenovitě: Andarin, Enobosarm, Ligandrol, RAD-140, S-23, YK-11 (Kintz, 2022).

V roce 2010 byl detekován první pozitivní nález na SARMs u sportovce (USADA, 2022). Jednalo se o Andarin a detekovala ho švýcarská laboratoř pro dopingové analýzy (Kintz, 2022).

Mezi nepopulárnější se řadí Ligandrol, Ostarin, RAD-140 a Andarin, z čehož jsou nejčastěji identifikovány Ostarin a Ligandrol (Kintz, 2022).

SARMs jsou ve sportu nejčastěji zneužívány kulturisty. Nejčastějším důvodem, proč sportovci zneužívají SARMs, je touha zlepšit svůj výkon a dosáhnout rychlejších výsledků, než by bylo možné pouze s tréninkem a stravou. SARMs mohou pomoci zvýšit sílu, rychlost, vytrvalost a regeneraci svalů, což umožňuje sportovcům trénovat tvrději a delší dobu.

Dalším důvodem, proč jsou SARMs často zneužívány, je snadnost použití a relativní bezpečnost oproti tradičním anabolickým steroidům. SARMs jsou dostupné jako pilulky nebo kapky, což znamená, že sportovci je mohou užívat orálně, což je mnohem jednodušší a pohodlnější, než injekce anabolických steroidů.

Od dob prvního nálezu ve sportu bylo detekováno spoustu sportovců, pro používání těchto látek, což bylo alarmujícím zjištěním, jelikož žádný SARM dosud nezískal klinické schválení pro používání na lidech (Thevis & Schänzer, 2018).

Na základě statistik WADA (2021) bylo zjištěno, že kategorie látek S1.2 „další anabolické látky“ byla nejčastějším nálezem u sportovců ve všech testovaných sportech s celkovým objemem nálezů 113, což je 36 % ze všech nálezů zakázaných látek. Pouze z kategorie „další anabolické látky“ tvořil Ostarin 25 %, Ligandrol 21 %, RAD-140 3 % a S-23 1,9 %. SARMs tvořily přesně 50 % nálezů v rámci kategorie S1.2. Celkem bylo 53 pozitivních nálezů na látky typu SARMs v roce 2021 (WADA, 2021).

2.6.1 Testování SARMs a jejich detekce

SARMs jsou při dopingové kontrole detekovány ze vzorku moči nebo krve. Proces dopingové kontroly je popsán v kapitole 2.1.4.

Metoda umožňující efektivní analýzu SARMs je založena na kapalinové chromatografii a hmotnostní spektrometrické metodě (LC-MS/MS), která umožňuje, pro účely kontrol dopingového testování, identifikovat a kvantifikovat extrémně nízké koncentrace molekul látek. Na základě studií na zvířatech se odvozují postupy testování na lidech (Thevis & Schänzer, 2008).

Navzdory různorodosti studií zabývajících se metodami pro detekci SARMs se zdá, že tyto metody by měly být stále optimalizovány, aby se zabránilo falešným výsledkům způsobeným strukturální podobností aktivních metabolitů SARMs s antagonisty androgenních receptorů (Perrenoud, 2016).

2.6.2 Detekce SARMs v moči

Moč je standartní vzorek při dopingové kontrole. Důležitostí je skladování vzorku při nízkých teplotách, aby se zabránilo degradaci obsažené látky. Autoři potvrzují stabilitu SARMs v moči při +4 °C (po dobu 2 týdnů) a -20 °C (po dobu 4 týdnů). Metody pro identifikaci SARMs v lidské moči zahrnují kapalinovou chromatografii spojenou s tandemovou hmotnostní spektrometrií. Typické limity kvantifikace jsou nižší než 1 ng/ml (Kintz, 2021).

2.6.3 Detekce SARMs ve vlasech

Článek z roku 2022 zmiňuje, že SARMs vedly k nárůstu nepříznivých analytických nálezů (AAF) u sportovců, a proto byly zavedeny testy vlasů k vyšetření případů AAF. Neměly by však být považovány za alternativu k testům moči, protože negativní výsledek testů vlasů nemusí vyloučit užívání detekovaného léku a nemůže přehlížet výsledek testů moči. Přestože literatura o této tématice je omezená, existuje rostoucí poptávka po testech vlasů, což vedlo laboratoře k vývoji screeningových metod (Kintz, Gheddar, Ameline, & Raul, 2022).

2.6.4 Zkušenosti uživatelů

V rámci průzkumu v roce 2021 se zjistilo, že více než 50 % uživatelů SARMs mělo závažné nežádoucí účinky, jako zmenšení varlat (20,7 %), změny nálady (22,4 %) a akné (15,2 %). Paradoxně, ale 90 % uživatelů bylo s užíváním spokojeno díky zvýšení množství svalové hmoty. SARMs jsou veřejně dostupné na internetu, ne však ve farmaceutické kvalitě. Průzkum proběhl na celkem 343 uživatelích SARMs, jejichž průměrný věk činil 18-29 let. Drtivá většina užívání SARMs nediskutovala s lékařem. 3 nejpoužívanější SARMs byly Ligandrol, Ostarin a Testolone, s tím, že téměř 65 % zkusilo užívání více SARMs. Lidé, kteří užívali SARMs déle než 3 měsíce, měli

o 16,5 % častější vedlejší efekty, než lidé, kteří užívali SARMs méně než 3 měsíce. Pouze 12,8 % uživatelů uvedlo, že SARMs již užívat nebudou (Efimenko, Valancy, Dubin, & Ramasamy, 2022).

2.6.5 Prodej SARMs

V současné době neexistuje žádný oficiální způsob, jak získat SARMs legálně. Nicméně mnoho internetových stránek nabízí SARMs k prodeji. Tyto látky jsou na českém trhu zakázány podle Nařízení vlády č. 454/2009 Sb.

Podobně jako AS a další látky, které zvyšují výkon, jsou SARMs snadno dostupné online a jsou syntetizovány v malých laboratořích pro distribuci po celém světě (Van Wagoner, Eichner, Bhasin, Deuster, & Eichner, 2017).

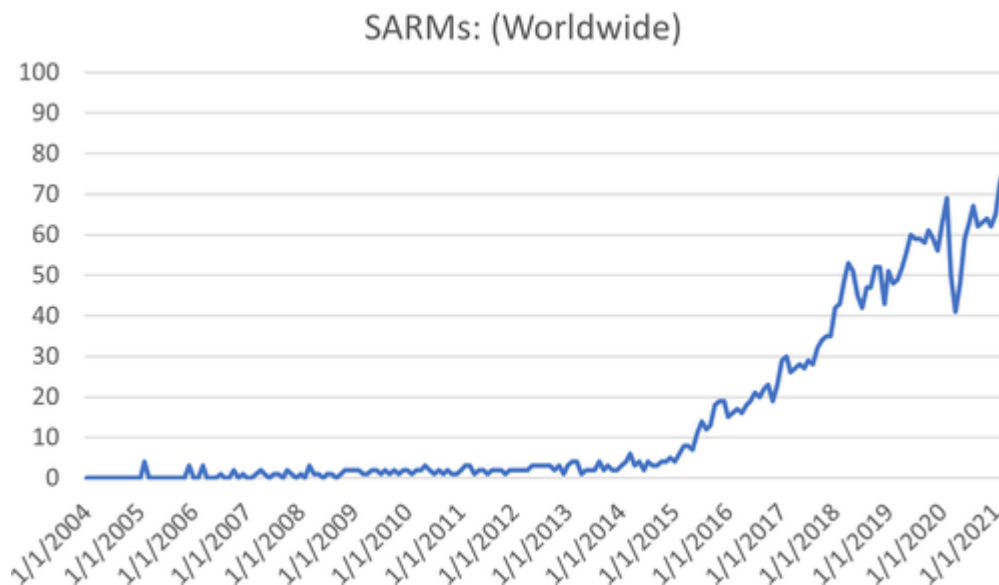
V roce 2016 byl proveden výzkum Americkou lékařskou asociací, která zkoumala čistotu 44 produktů SARMs, zakoupených na nelegálním online trhu. Bylo zjištěno, že více než polovina testovaných produktů byly skutečné sloučeniny SARMs. Z toho 80 % produktů obsahovalo LGD-4033 nebo enobosarm. Pouze 41 % produktů obsahovalo inzerovanou sloučeninu s deklarovanou dávkou. 25 % testovaných produktů obsahovalo jiné množství (více či méně), než je uvedeno, 7 % mělo další neuvedené sloučeniny a 9 % mělo buď tamoxifen (SERM) nebo vůbec žádnou účinnou látku. Jelikož SARMs nejsou schváleny FDA, spotřebitelé riskují nákup neúčinných produktů nebo takových, které mají minimální nebo nechtěné účinky (Van Wagoner et al., 2017).

Popularita SARMs na internetu

Studie, která zkoumala popularitu termínů „sarms“, „low testosterone“ a „trt“ v rámci počtu vyhledávání na Google prokázala, že v roce 2021 popularita SARMs na internetu překonala termíny „low testosterone“ a „trt“.

Přestože byly v Americe zakázány Americkým kongresem v roce 2019, stále jsou dostupné k prodeji na tamních stránkách. V tuto chvíli se popularita SARMs na internetu nachází na vrcholu. Je na místě předpokládat, že s popularitou roste i množství uživatelů.

V přiloženém grafu si lze všimnout rostoucí křivky indikující zájem o termín „SARMs“. Tento graf sleduje celosvětový zájem. Číslo 100 znamená vrchol popularity (Efimenko, Chertman, Masterson, Dubin, & Ramasamy, 2021).



Obrázek 1

Popularita termínu „sarm“ v rámci počtu vyhledávání na Google v letech 2004-2021 (Efimenko et al., 2021)

2.6.6 Prodej SARMs v ČR

Výroba, distribuce a uchovávání většího množství látek s hormonálním účinkem, je v ČR trestné, dle ustanovení paragrafu 288 trestního zákoníku.

V roce 2021 policie české republiky zveřejnila informace o pětičlenné skupině, která nakupovala zakázané látky v Číně a následně je prodávala v ČR. Zainteresané osoby tyto látky propagovaly na sociálních sítích, kdy svým sledovatelům nabízeli slevové kódy pro jejich koupi (Policie ČR, 2021).

V roce 2022 byly odsouzeny čtyři osoby z této skupiny. Jsou mezi nimi i velmi populární kulturisti Aleš Bursa a Filip Grznár. Šokující bylo vyjádření právě kulturisty Filipa Grznára, který celou situaci bagatelizoval. Příkladně SARMs k proteinu a tvrdil, že jsou zcela legální (Jarůšek, 2023).

Dohromady zisk celé skupiny činil přes 3 miliony korun. Žádný z odsouzených nebyl pokutován částkou dosahující ani poloviny toho, co ve skutečnosti vydělali. Do vězení nejde ani jeden, všichni jsou na svobodě (Redakce Ronnie.cz, 2023a).

Jelikož se jednalo o volný internetový prodej, SARMs si tak mohl pořídit kdokoli, nehledě na věk či zkušenosti. Došlo tak k naprosto absurdní situaci, kdy látky testované pouze na laboratorních zvířatech, byly dostupné dospělým i mladistvým.

Překvapivá není ani skutečnost, že vše co prodávali, neobsahovalo látky, které byly zmíněné na přebalu výrobku. Například Ostarin obsahoval oxymetholon. YK-11 obsahoval RAD-140. Cardarin obsahoval dehydrochlormetyltestosteron. Některé kapsle Cardarinu obsahovaly obyčejný cukr (Redakce Ronnie.cz, 2023b).

3 CÍLE

3.1 Hlavní cíl

Cílem práce je podat ucelený souhrn informací o SARMs, uvedených na Seznamu zakázaných látek, na základě nejnovějších dostupných studií a článků, se zaměřením na působení a účincích v lidském těle.

3.2 Dílčí cíle

- Charakterizovat efekt SARMs v rámci dopingu.
- Charakterizovat hlavní oblasti zneužití ve sportu
- Charakterizovat negativní účinky jednotlivých SARMs
- Charakterizovat způsob zachycování

4 METODIKA

V rámci této práce byla provedena analýza a syntéza obsahu dostupné odborné literatury, vědeckých článků a studií. Použité literární zdroje v českém i anglickém jazyce byly analyzovány a dále rozšířeny pomocí nejnovějších poznatků z vědeckých článků, které byly vyhledány prostřednictvím dvou elektronických databází PubMed Central® a Web Of Science. Výsledkem práce je přehledová studie, která má sumarizační charakter. Vznikla souhrnem poznatků odborných článků zabývajících se problematikou SARMs.

Pro práci byly použity veškeré dostupné literární zdroje zabývajících se danou problematikou, bez vymezení časového rozmezí publikování práce, z důvodů neměnných se základních informací a z důvodů omezeného počtu novějších publikací.

Pro vyhledávání v elektronických databázích byly použity zdroje od roku 2000 až po březen 2023. Větší zdrojové omezení by znamenalo i omezení v rámci dostupných informací. Během vyhledávání bylo čerpáno pouze z volně dostupných a plných verzí článků a studií v anglickém jazyce. Do práce byly zařazeny vědecké články spolu s výzkumy prováděné na zvířatech i lidech.

Pro vyhledávání na PubMed Central® byla použita tato vyhledávací strategie: (SARMs OR andarine OR ligandrol OR "LGD-4033" OR "RAD-140" OR testolone OR "S-23" OR "YK-11") AND (doping OR "side effects" OR "muscle growth" OR "fat loss" OR endurance OR strenght OR performance).

Pro vyhledávání na Web Of Science byla použita tato vyhledávací strategie: (ALL=(SARMs OR andarine OR ligandrol OR "LGD-4033" OR "RAD-140" OR testolone OR "S-23" OR "YK-11")) AND ALL=((doping OR "side effects" OR "muscle growth" OR "fat loss" OR endurance OR strenght OR performance)).

Celkově bylo nalezeno 112 článků. Na základě revize názvů a analýzy abstraktu bylo použito 20 článků.

5 VÝSLEDKY

5.1 Využití SARMs v rámci dopingů

Na základě nejnovějších dostupných studií, odborných článků a literatury jsem dospěla k těmto výsledkům. Podrobný popis jednotlivých látek je uveden v kapitole 5.2.

Mezi SARMs uvedené na Seznamu zakázaných látek Světovou antidopingovou agenturou se řadí Andarin, Ostarin, Ligandrol, RAD-140, S-23 a YK-11. Tyto látky mají v rámci dopingů různé účinky. Mezi hlavní efekty SARMs patří zvyšování množství svalové hmoty, síly a hustoty kostí. Nejčastější oblastí zneužití těchto látek ve sportu je kulturistika, fitness a silové sporty.

Při užívání SARMs je pozorováno mnoho negativních a zdraví ohrožujících účinků. Patří sem narušení osy hypotalamus-hypofýza-gonáda a s tím spojená hormonální dysbalance. U některých SARMs bylo zaznamenáno snížení hladiny HDL cholesterolu, zvýšení jaterních enzymů a poškození jater. Také mají negativní vliv na plodnost a spermatogenezi. Negativní účinky se mohou lišit v závislosti na konkrétní látce a dávce, avšak některé z nich nebyly dostatečně prozkoumány.

Detekce SARMs probíhá pomocí analytických metod, jako je HPLC (vysokoúčinná kapalinová chromatografie) a LC-MS/MS (kapalinová chromatografie spojená s hmotnostní spektrometrií). Tyto metody umožňují identifikaci a kvantifikaci SARMs v biologických vzorcích. Podrobná detekce SARMs je popsána v kapitole 2.6.1., 2.6.2., a 2.6.3.

Jednotlivé SARMs se nacházejí v různých fázích vývoje a testování. Andarin byl testován preklinicky na zvířatech, ale další výzkum byl zastaven. Ostarin prošel až do 3. fáze klinického testování. Ligandrol byl testován ve 2. fázi klinického testování na zvířatech i lidech. RAD-140 se nachází v 1. fázi klinického testování, přičemž zatím existuje pouze jedna studie na lidech. S-23 byl studován v preklinických studiích na zvířatech. YK-11 je předmětem preklinických studií na zvířatech a zatím nejsou dostatečně prozkoumány jeho negativní účinky.

Tabulka 4
Shrnutí poznatků jednotlivých SARMs

Název SARM	Efekty v rámci dopingu	Hlavní oblast zneužití ve sportu	Negativní účinky	Způsob detekce	Fáze testování
Andarin	Zvyšuje množství svalové hmoty a sílu, zvyšuje hustotu kostí, snižuje množství tuku	-	Narušení osy hypotalamus-hypofýza-gonáda a s tím spojené hormonální dysbalance, negativních účinků může být více, avšak v rámci testů na zvířatech nebyly prozkoumány.	HPLC, LC-MS/MS	Preklinické testování na zvířatech. Později se od dalšího výzkumu upustilo.
Ostarin	Zvyšuje množství svalové hmoty a sílu, zvyšuje hustotu kostí	Kulturistika, fitness, silové sporty.	Snížení HDL cholesterolu v závislosti na dávce, narušení osy hypotalamus-hypofýza-gonáda a s tím spojené hormonální dysbalance, zvýšení hodnot jaterních enzymů a možné poškození jater.	HPLC, LC-MS/MS	III. fáze klinického testování.
Ligandrol	Zvyšuje množství svalové hmoty a sílu, zvyšuje hustotu kostí	Kulturistika, fitness, silové sporty	Narušení osy hypotalamus-hypofýza-gonáda a s tím spojené hormonální dysbalance, snížení HDL cholesterolu a SHBG v závislosti na dávce.	HPLC, LC-MS/MS	II. fáze klinického testování. Testován na zvířatech i lidech.
RAD-140	Zvyšuje množství svalové hmoty a sílu, a má neuroprotektivní účinky.	Kulturistika, fitness, silové sporty.	Narušení osy hypotalamus-hypofýza-gonáda a s tím spojené hormonální dysbalance, možné poškození jater.	HPLC, LC-MS/MS	I. fáze klinického testování. Pouze 1 studie na lidech.
S-23	Zvyšuje svalovou hmotu a sílu, zvyšuje hustotu kostí, snižuje množství tuku v závislosti na dávce	Kulturistika, fitness, silové sporty.	Narušení osy hypotalamus-hypofýza-gonáda a s tím spojené hormonální dysbalance, negativní vliv na spermatogenezi a plodnost. Negativních účinků může být více, avšak v rámci testů na zvířatech nebyly prozkoumány.	HPLC, LC-MS/MS	Preklinické studie na zvířatech.
YK-11	Zvyšuje svalovou hmotu a sílu, zvyšuje hustotu kostí. Inhibuje myostatin.	-	Negativní účinky nejsou dostatečně prozkoumány.	HPLC, LC-MS/MS	Preklinické studie na zvířatech.

5.2 Přehled SARMs

5.2.1 Andarin

Andarin, také známý jako S-4 (GTx-007), byl vyvinut společností GTx jako potenciální lék na léčbu sarkopenie, osteoporózy a jako terapie pro zlepšení funkce prostaty (Christiansen, et al., 2020).

Je nutno podotknout, že andarin nikdy neprošel do první fáze testování, tedy nikdy nebyly jeho účinky klinicky testovány na lidech. Studie, které existují, zkoumaly výhradně účinky na krysách.

Andarin podle studií snižoval velikost prostaty o necelých 30 % u krys, které trpěly její hyperplazií. S-4 také vykazoval podobné účinky na růst a sílu lýtkového svalu, jako měl DHT, při zachování minimální androgenní aktivity v prostatě (Gao et al., 2004).

U krys, kterým byly odebrány vaječníky (což vede k redukci hustoty kostí a množství svalové hmoty, spolu se zvýšením tukové hmoty), S-4 snížil hmotnost tuku, zvýšil množství svalů a zvýšil pevnost kostí. Zároveň se také prokázala selektivita andarinu na svaly a kosti. (Kearbey et al., 2007).

Přestože je na seznamu WADA zakázaných látek, neexistují statistiky, které by naznačovaly, že je v rámci dopingu využíván. Pravděpodobný důvod proč není andarin zneužíván sportovci je, že odborná literatura k této látce je velmi omezená a testy probíhaly pouze na zvířatech.

5.2.2 Enobosarm (Ostarin)

Enobosarm, známý jako Ostarin, MK-2866, GTx-024 a S-22, je jedním z prvních SARMs, které byly vynalezeny, a řadí se taky k nejpopulárnějším SARMs na trhu. Byl vytvořen společností GTx, Inc. za účelem léčby svalové atrofie a osteoporózy. V současné době je jedním z předních SARMs pro budoucí klinické použití (Dalton et al., 2011).

Ostarin je biologicky dostupný pro tělo a velmi účinný i při orálním podání (Kim, Wang, Veverka, & Dalton, 2013).

Prošel druhou fází testování na lidech a potvrdilo se, že je obecně velmi dobře tolerován. Ostarin zvyšuje celkové množství svalové hmoty a zvyšuje citlivost na inzulin v závislosti na dávce. Zkoumal se pro účely léčby svalové atrofie spojené s rakovinou, či jinými chronickými onemocněními. Zároveň se zjistilo, že snižuje HDL i LDL cholesterol (Dalton et al., 2011).

Ostarin byl testován v rámci druhé fáze klinického testování na lidech trpící metastatickým karcinomem. V rámci léčby se kombinoval pembrolizumab, který stimuluje imunitní systém a

Ostarin, který se váže na androgenní receptory v těle i v rakovinotvorných buňkách. Ostarin může díky svým vazebným vlastnostem na rakovinotvorné buňky zpomalit jejich růst. Tato studie měla menší míru úspěchu, než se očekávalo. Po 16 týdnech 25 % pacientů dosáhlo klinického úspěchu, to znamená, že zaznamenali snížení velikosti nádorů, zlepšení příznaků, nebo prodloužení doby přežití. Zbytek pacientů nezaznamenal žádný klinický úspěch (Yuan et al., 2021).

Ostarin byl také testován na 100 mužích a ženách s průměrným věkem 87,4 let, kdy se prokázalo, že jeho užívání v kombinaci s odporovým tréninkem vedlo po 10 týdnech k nárůstu síly při výstupu po schodech o 28,4 %. Kritériem FDA bylo přitom zlepšení fyzických funkcí jedinců o pouhých 10 %, aby schválila třetí fázi klinického testování (Lambert, 2021).

Studie, která proběhla na 159 pacientech, kteří dostávali 1 mg, nebo 3 mg Ostarinu po dobu 113 dnů zaznamenali signifikantní přírůstky svalové hmoty (Dobs et al., 2013).

Ačkoliv Ostarin má velice slibné účinky, existují i případy, kdy jeho efekty na tělo nebyly pouze pozitivní. Ostarin muže způsobil středně závažné až těžké poškození jater po pouhých 2 měsících užívání látky. Toto se potvrdilo i v druhé fázi klinického testování Ostarinu, kdy se u jednoho jedince zvedly hodnoty jaterních enzymů 4 krát více, než byla norma. Podle dotazníku z roku 2006 dokonce 80 % uživatelů Ostarinu ve Spojených Státech Amerických není pod dohledem lékaře (Bedi, Hammond, Sanders, Yang, & Yoshida, 2021).

Navzdory zdánlivě smíšeným zjištěním se tato oblast literatury nadále vyvíjí, a proto je další výzkum rozumně oprávněný, než mohou být učiněna konečná tvrzení.

Statistiky WADA (2023) ukazují, že byl Ostarin zneužit minimálně ve 26 případech během testovaných sportů v roce 2021.

5.2.3 LGD-4033

LGD-4033 neboli Ligandrol je látka vyvinutá Ligand Pharmaceuticals. Ve studii na lidech z roku 2013 byl obecně dobře tolerován, avšak měl negativní vliv na hladiny testosteronu, SHBG a cholesterolu. Studie byla prováděna po dobu 21 dní na 389 mužích ve věku od 21 do 50 let, kteří byli rozděleni do čtyř skupin. Každé ze skupin byla podávána rozdílná denní dávka Ligandrolu (0,1; 0,3; 1,0 mg a placebo). Metodou testování byl rychlostní výstup do schodu a maximální vyvinutá síla nohou na jedno opakování na legpressu. Svalová hmota a projevy vedlejších účinků se zvyšovaly úměrně podávané dávce. Ligandrol zvýšil, u jedinců s podávaným množstvím 1,0 mg, množství svalové hmoty v průměru o 1,2 kg, avšak nárůst síly a rychlosti nebyl signifikantně rozdílný se skupinou užívající placebo.

Vliv na množství tukové tkáně nebyl prokázán. Žádná z testovaných dávek neměla vliv na hemoglobin či prostatický specifický antigen PSA, jehož zvýšené množství je ukazatelem rakoviny prostaty (Basaria et al., 2013).

Existuje případ 32 letého muže, u kterého užívání LGD-4033 po dobu 2 týdnů s denní dávkou 10 mg zakoupeného přes internet vedlo k závažnému poškození jater, které bylo potvrzeno biopsií jater. Ukázalo se, že játra byla poškozena cholestatickou hepatitidou. Je však diskutabilní, jakou kvalitu měl daný produkt s přihlédnutím ke studiím, které potvrzují, že SARMS prodávány na internetu jsou často falšovány (Barbara, Dhingra, & Mindikoglu, 2020).

Statistiky WADA (2023) ukazují, že byl Ligandrol zneužit minimálně 22 krát v testovaných sportech v roce 2021.

5.2.4 RAD-140

RAD-140, neboli Testolon, je jedním z nových SARMS představených roku 2011, který má silné anabolické účinky na kosti a svaly s minimálními androgenními účinky. Byl vyvinut pro léčbu svalové atrofie a rakoviny prsu. I přes to, že je RAD-140 stále v klinickém zkoumání je snadno dostupný na černém trhu.

Zjistilo se, že testolon může blokovat účinky testosteronu v semenných váčcích, což může mít negativní vliv na plodnost, ale zároveň může posilovat účinky testosteronu na AR ve svalech. RAD-140 neměl při nižších dávkách negativní vliv na prostatu.

V rámci studie v roce 2011 na opicích neměl Testolon žádný zásadní vliv, avšak zvýšil u nich množství svalové hmoty v závislosti na dávce. Při zachování relativně nízké dávky do 10 mg, nemělo užívání Testolonu zásadní negativní vliv na jaterní enzymy (Miller et al., 2011).

Výzkum potvrdil, že RAD-140 má schopnost chránit neurony před poškozením, či buněčnou smrtí. Kastrovaným krysám se podával kainát, který způsobuje ztrátu neuronů v části mozku. Krysy, kterým byl podáván testosteron, nebo RAD-140 byla ztráta neuronů významně snížena. Tato studie je významná tím, že Testolon by mohl být potenciálním lékem, který podpoří ochranu mozku před chřadnutím a poškozením. Klasická terapie testosteronem, jež má podobné neuroprotektivní účinky jako zmíněný SARM, se sebou však nese riziko vzniku rakoviny prostaty a při vyšších dávkách se neuroprotektivní účinek vytrácí a účinek se obrací. Testolon by mohl být potenciální podporou proti stárnutí mozku a vzniku Alzheimerovy choroby (Jayaraman et al., 2014).

Existuje případ 52 letého muže, který denně pil alkohol, užíval marihuanu a k tomu užíval 20 mg RAD-140 po dobu 4 týdnů a poté pokračoval s 15 mg RAD-140 v kombinaci s 10 mg LGD-4033. Celkově užíval SARMS po dobu 7 týdnů. Je možné, že kapsle obsahovaly ještě další látky,

kteře nejsou schváleny FDA. Na základě biopsie jater mu bylo prokázáno poškození jater. Hladiny jaterních enzymů se vrátily do normálu zhruba 3 měsíce poté, co muž přestal užívat zakoupené produkty. Muž bral 25 krát vyšší dávku RAD-140 v rámci poměru 1 mg látky na 1 kg hmotnosti, než jaká byla testována na opicích (Basaria et al., 2013).

Objevil se i případ 24 letého muže, který měl také poškozená játra kvůli užívání RAD-140 zakoupeného na internetu, za účelem růstu svalů. Symptomy vymizely po ukončení užívání produktu (Leung et al., 2022).

Další studie naznačuje možné uplatnění Testolonu při léčbě rakoviny prsu (Wei et al., 2023).

Statistiky WADA (2023) ukazují, že byl RAD-140 zneužit minimálně 3 krát v testovaných sportech v roce 2021.

5.2.5 S-23

S-23 je relativně novou látkou vyvinutou společností GTx, Inc., ale na rozdíl od jiných SARM vytvořených touto společností, nebyl vyvinut k léčbě svalové atrofie nebo osteoporózy, ale jako potenciální forma orální antikoncepce pro muže.

V roce 2009 publikoval tým vědců v časopisu *Endocrinology* výsledky studie, ve které zkoumali účinky S-23 na potkanech a vyjádřili názor, že tato látka by mohla být účinnou formou mužské antikoncepce.

Zároveň se zjistilo, že S-23 zvyšuje hustotu kostí a čistou svalovou hmotu a dokonce dokáže redukovat množství tukové hmoty v závislosti na dávce. Prokázalo se také, že S-23 je při orálním podání až z 96 % biologicky dostupný.

Podle této studie S-23 snižuje tvorbu spermií a snižuje hladinu testosteronu u potkanů. Nicméně, jak již bylo zmíněno, S-23 je stále v experimentální fázi a není zcela prozkoumána jeho účinnost a bezpečnost u lidí (Jones, Chen, Hwang, Miller, & Dalton, 2009).

Statistiky WADA (2023) ukazují, že byl S-23 zneužit minimálně 2 krát v testovaných sportech v roce 2021.

5.2.6 YK-11

YK-11 je experimentální látka vyvinutá v roce 2009 v Japonsku. Od ostatních SARMs je odlišný tím, že je kombinací DHT a jiných SARMs. Specifickou vlastností YK-11 je inhibice myostatinu. Závěrem studie nabízí myšlenku, že by YK-11 mohl být potentní látkou při léčbě svalových nemocnění (Kanno et al., 2013).

Další experiment z roku 2017 prokázal, že YK-11 podporuje růst a mineralizaci osteoblastů. Přesný mechanismus YK-11 však nebyl v rámci této studie pochopen (Yatsu et al., 2018).

Existuje také studie, která se zabírala ztrátou svalové hmoty při sepsi. Bakteriální sepse je závažná infekce celého těla, která je potenciálně života ohrožující a vyžaduje okamžitou lékařskou intervenci (Huang, Cai & Su, 2019). V rámci studie se myším se sepsí podával YK-11, který následně inhiboval myostatin a tím mu zabránil dokončení mechanismu účinků. Inhibice myostatinu poté vedla ke snížení biomarkerů souvisejících se sepsí a zároveň s tím se snížila úmrtnost myší. YK-11 napomáhá snížení zánětlivého prostředí během sepse a může pomoci zvrátit ztrátu svalové hmoty (Lee, Gharbi, Shin, Jung, & Park, 2021).

Přestože je na seznamu WADA zakázaných látek, neexistují statistiky, které by naznačovaly, že je v rámci dopingů využíván.

6 ZÁVĚRY

SARMs byly vyvinuty jako bezpečnější alternativa k anabolickým steroidům, které maximalizují anabolické účinky a minimalizují androgenní účinky. Původně byly zamýšleny jako léčebný prostředek, avšak rekreační i profesionální sportovci začali těchto sloučenin zneužívat.

Zatímco některé SARMs jsou studovány v preklinických a klinických studiích pro nemoci jako je například osteoporóza, hypogonadismus, Alzheimerova choroba, rakovina prsu, jejich užívání není schváleno Úřadem pro kontrolu potravin a léčiv a je zakázáno Světovou antidopingovou organizací kvůli jejich stále se zvyšujícímu rozšíření mezi sportovci. Ti je využívají primárně pro zvýšení množství svalové hmoty a síly, a snížení množství tuku.

Na základě mého zjištění si uživatelé často pořizují SARMs z internetu bez řádné regulace, což může vést k dalekosáhlým negativním efektům.

Několik klinických studií prokázalo efektivitu SARMs v rámci navyšování množství svalové hmoty a síly, ale stále neexistuje dostatečný výzkum týkající se potenciálních zdravotních rizik. Nejčastějšími dosud zjištěnými riziky jsou poškození jater a hormonální dysbalance.

Látka Ostarin je nejprozkoumanější látkou ze všech SARMs a momentálně probíhá 3. fáze klinického testování. Má tedy velký potenciál stát se léčebným přípravkem pro léčbu svalové atrofie, osteoporózy a rakoviny.

SARMs se ve statistikách Světové antidopingové organizace nevyskytují příliš často. Není, ale na místě podceňovat jejich rozšíření mezi profesionální sportovce v případě jejich schválení Úřadem pro kontrolu potravin a léčiv pro klinické užití. Už nyní lze pozorovat rostoucí zájem společnosti o problematiku SARMs a obzvláště rostoucí zájem v rámci cvičenců v posilovnách.

Závěrem lze konstatovat, že SARMs jsou stále neprobádaným druhem sportovního dopingu, jejich účinky a rizika jsou předmětem výzkumu. Je důležité sledovat aktuální vědecké poznatky a regulace týkající se používání SARMs, zejména v rámci sportovního prostředí a uvědomovat si potenciální rizika spojená s jejich užíváním. Další výzkum a studie budou nezbytné k objasnění jejich účinků, bezpečnosti a potenciálních aplikací v lékařské praxi.

Používání SARMs sportovci je alarmující, jelikož žádná z látek nebyla doposud schválena pro užívání na lidech, a většina z nich prošla pouze testováním na zvířatech. I když je běžně přijímán názor, že SARMs jsou bezpečnou alternativou k anabolickým steroidům, pro toto tvrzení neexistují vědecky podložená data.

7 SOUHRN

Bakalářská práce se zabývá Selektivními modulátory androgenních receptorů (SARMs), které jsou v oblasti sportu stále častěji zneužívány. Hlavním cílem bylo podat ucelený souhrn informací o SARMs v rámci dopingu.

Pro práci byly použity veškeré dostupné literární zdroje zabývající se danou problematikou a volně přístupné odborné články z databází PubMed Central® a Web Of Science.

První část bakalářské práce popisuje teoretické poznatky ohledně dopingu, anabolických steroidů, androgenů a druhů Selektivních androgenních modulátorů. Popisuje SARMs v rámci dopingu, dále jejich mechanismus působení a možné terapeutické použití.

Druhá část předkládá, na základě 20 vybraných odborných článků, souhrn aktuálních vědeckých poznatků, týkajících se jednotlivých typů SARMs uvedených na Seznamu zakázaných látek Světovou antidopingovou agenturou. Uvádí jejich pozitivní i negativní účinky, jejich oblast zneužívání, způsob detekce a fázi testování. Jednotlivě popisuje jejich možné využití v medicíně. Z výsledků vyplývá, že popularita SARMs v oblasti sportu roste, nejčastější oblastí zneužití je kulturistika a silové sporty. Žádná z uvedených látek není schválená pro použití na lidech a jejich užívání je zdraví nebezpečné.

8 SUMMARY

The bachelor's thesis focuses on Selective Androgen Receptor Modulators (SARMs), which are increasingly being abused in the field of sports. The main objective was to provide a comprehensive overview of information about SARMs in the context of doping.

All available literary sources addressing the topic and freely accessible scientific articles from PubMed Central® a Web Of Science were used for the thesis.

The first part of the bachelor's thesis describes theoretical knowledge related to doping, anabolic steroids, androgens, and types of Selective Androgen Modulators. It discusses SARMs in the context of doping, their mechanism of action, and potential therapeutic uses.

The second part presents a summary of current scientific knowledge based on 20 selected scientific articles, regarding individual types of SARMs listed on the World Anti-Doping Agency's Prohibited List. It presents their positive and negative effects, their areas of abuse, detection methods, and testing phases. It individually describes their potential use in medicine. The results indicate that the popularity of SARMs in the sports field is growing, with bodybuilding and strength sports being the most common areas of abuse. None of the mentioned substances are approved for use in humans, and their use poses health risks.

9 REFERENČNÍ SEZNAM

- ADV ČR (2022). Směrnice pro kontrolu a postih dopingu ve sportu v České Republice. Praha. Retrieved from <https://www.antidoping.cz/sites/default/files/Normy/Směrnice 2022.pdf>
- ADV ČR (2022). Výroční zpráva o činnosti za rok 2022. Praha. Retrieved from https://antidoping.cz/sites/default/files/Reporty/Vyrocni_zprava-2022_final.pdf
- ADV ČR (n. d). *Definice dopingu*. Retrieved from <https://www.antidoping.cz/co-je-to-doping>
- Albano, G. D., Amico, F., Cocimano, G., Liberto, A., Maglietta, F., Esposito, M., Rosi, G. L., et al. (2021). Adverse Effects of Anabolic-Androgenic Steroids: A Literature Review. *Healthcare*, 9(1), 97. MDPI AG. doi: 10.3390/healthcare9010097
- Barbara, M., Dhingra, S., & Mindikoglu, A. L. (2020). Ligandrol (LGD-4033)-Induced Liver Injury. *ACG case reports journal*, 7(6), e00370. doi: 10.14309/crj.0000000000000370
- Basaria, S., Collins, L., Dillon, E. L., Orwoll, K., Storer, T. W., Miciek, R., ... & Bhasin, S. (2013). The safety, pharmacokinetics, and effects of LGD-4033, a novel nonsteroidal oral, selective androgen receptor modulator, in healthy young men. *Journals of Gerontology Series A: Biomedical Sciences and Medical Sciences*, 68(1), 87-95. doi: 10.1093/gerona/gls078
- Basaria, S., Collins, L., Dillon, E. L., Orwoll, K., Storer, T. W., Miciek, R., Ulloor, J., Zhang, A., Eder, R., Zientek, H., Gordon, G., Kazmi, S., Sheffield-Moore, M., & Bhasin, S. (2013). The Safety, Pharmacokinetics, and Effects of LGD-4033, a Novel Nonsteroidal Oral, Selective Androgen Receptor Modulator, in Healthy Young Men. *The Journals of Gerontology: Series A*, 68(1), 87–95. doi: 10.1093/gerona/gls078
- Bedi, H., Hammond, C., Sanders, D., Yang, H. M., & Yoshida, E. M. (2021). Drug-induced liver injury from enobosarm (ostarine), a selective androgen receptor modulator. *ACG case reports journal*, 8(1). doi: 10.14309/crj.0000000000000518
- Belej, K., & Kaplan, O. (2007). Hormonální regulace a možnosti jejího ovlivnění v léčbě karcinomu prostaty. *Klinická Farmakologie*, 21(3), 114-118. Retrieved from https://www.klinikafarmakologie.cz/artkey/far-200703-0004_Hormonalni_regulace_a_moznosti_jejeho_ovlivneni_v_lecbe_karcinomu_prostaty.php?l=cz
- Bhasin, S., & Jasuja, R. (2009). Selective androgen receptor modulators (SARMs) as function promoting therapies. *Current opinion in clinical nutrition and metabolic care*, 12(3), 232. doi: 10.1097/MCO.0b013e32832a3d79
- Bond, P., Smit, D. L., & de Ronde, W. (2022). Anabolic–androgenic steroids: How do they work and what are the risks?. *Frontiers in Endocrinology*, 13, 3271. doi: 10.3389/fendo.2022.1059473

- Christiansen, A. R., Lipshultz, L. I., Hotaling, J. M., & Pastuszak, A. W. (2020). Selective androgen receptor modulators: the future of androgen therapy?. *Translational andrology and urology*, 9(Suppl 2), S135–S148. doi: 10.21037/tau.2019.11.02
- Conti, A. A. (2010). Doping in sports in ancient and recent times. *Medicina nei secoli: Journal of history of medicine and medical humanities*, 22(1-3), 181-190. Retrieved from https://rosa.uniroma1.it/rosa01/medicina_nei_secoli/article/view/1607
- Dalton, J. T., Barnette, K. G., Bohl, C. E., Hancock, M. L., Rodriguez, D., Dodson, S. T., Morton, R. A., & Steiner, M. S. (2011). The selective androgen receptor modulator GTx-024 (enobosarm) improves lean body mass and physical function in healthy elderly men and postmenopausal women: results of a double-blind, placebo-controlled phase II trial. *Journal of cachexia, sarcopenia and muscle*, 2(3), 153–161. doi: 10.1007/s13539-011-0034-6
- Davey, R. A., & Grossmann, M. (2016). Androgen Receptor Structure, Function and Biology: From Bench to Bedside. *The Clinical biochemist. Reviews*, 37(1), 3–15. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4810760/>
- Definice dopingu. (n. d.). Definice dopingu. *Antidoping*. Retrieved from <https://www.antidoping.cz/cs/co-je-to-doping>
- Definice světového antidopingového Kodexu. (n. d.) Světový antidopingový Kodex. *Antidoping*. Retrieved from <https://www.antidoping.cz/cs/svetovy-antidopingovy-kodex>
- Dobs, A. S., Boccia, R. V., Croot, C. C., Gabrail, N. Y., Dalton, J. T., Hancock, M. L., Johnston, M. A., & Steiner, M. S. (2013). Effects of enobosarm on muscle wasting and physical function in patients with cancer: a double-blind, randomised controlled phase 2 trial. *The Lancet. Oncology*, 14(4), 335–345. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70055-X
- Drange, M. (2020). *Cena vítězství: moderní historie dopingu*. Praha: Dobrovský.
- Efimenko, I. V., Chertman, W., Masterson, T. A., Dubin, J. M., & Ramasamy, R. (2021). Analysis of the growing public interest in selective androgen receptor modulators. *Andrologia*, 53(11), e14238. doi: 10.1111/and.14238
- Efimenko, I. V., Valancy, D., Dubin, J. M., & Ramasamy, R. (2022). Adverse effects and potential benefits among selective androgen receptor modulators users: a cross-sectional survey. *International journal of impotence research*, 34(8), 757–761. doi: 10.1038/s41443-021-00465-0
- Fonseca, G. W. P. D., Dworatzek, E., Ebner, N., & Von Haehling, S. (2020). Selective androgen receptor modulators (SARMs) as pharmacological treatment for muscle wasting in ongoing clinical trials. *Expert opinion on investigational drugs*, 29(8), 881–891. doi: 10.1080/13543784.2020.1777275

- Fujioka, M., Shinohara, Y., Baba, S., Irie, M., & Inoue, K. (1986). Pharmacokinetic properties of testosterone propionate in normal men. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 63(6), 1361–1364. doi: 10.1210/jcem-63-6-1361
- Ganesan, K., Rahman, S., & Zito, P. M. (2023). Anabolic Steroids. In *StatPearls*. StatPearls Publishing. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482418/>
- Gao, W., Kearbey, J. D., Nair, V. A., Chung, K., Parlow, A. F., Miller, D. D., & Dalton, J. T. (2004). Comparison of the pharmacological effects of a novel selective androgen receptor modulator, the 5 α -reductase inhibitor finasteride, and the antiandrogen hydroxyflutamide in intact rats: new approach for benign prostate hyperplasia. *Endocrinology*, 145(12), 5420-5428. doi: 10.1210/en.2004-0627
- Hackney, A. C. (2017). *Doping, Performance-Enhancing Drugs, and Hormones in Sport: Mechanisms of Action and Methods of Detection (Emerging Issues in Analytical Chemistry)* (1st ed.). Elsevier. Retrieved from <https://www.sciencedirect.com/book/9780128134429/doping-performance-enhancing-drugs-and-hormones-in-sport>
- Handelsman D. J. (2011). Commentary: androgens and "anabolic steroids": the one-headed janus. *Endocrinology*, 152(5), 1752–1754. doi: 10.1210/en.2010-1501
- Hernando, C., Ortega-Morillo, B., Tapia, M., Moragón, S., Martínez, M. T., Eroles, P., ... & Cejalvo, J. M. (2021). Oral selective estrogen receptor degraders (SERDs) as a novel breast cancer therapy: present and future from a clinical perspective. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(15), 7812. doi: 10.3390/ijms22157812
- Hines, M. (2006). Prenatal testosterone and gender-related behaviour. *European journal of endocrinology*, 155(Supplement_1), S115-S121. doi: 10.1530/eje.1.02236
- Howell, A., & Howell, S. J. (2023). Tamoxifen evolution. *British Journal of Cancer*, 1-5. doi: 10.1038/s41416-023-02158-5
- Jarůšek, O. (2023). Kauza SARM: Pětičlenná skupina v Česku prodávala steroidy, vydělala miliony korun. Grznár vinu nepřiznal. *Refresher news*. Retrieved from https://refresher.cz/129226-Kauza-SARM-Peticlenna-skupina-v-Cesku-prodavala-steroidy-vydelala-miliony-korun-Grznar-vinu-nepriznal?utm_source=www.seznam.cz&utm_medium=sekce-z-internetu
- Huang, M., Cai, S., & Su, J. (2019). The Pathogenesis of Sepsis and Potential Therapeutic Targets. *International journal of molecular sciences*, 20(21), 5376. doi: 10.3390/ijms20215376
- Jayaraman, A., Christensen, A., Moser, V. A., Vest, R. S., Miller, C. P., Hattersley, G., & Pike, C. J. (2014). Selective androgen receptor modulator RAD140 is neuroprotective in cultured

- neurons and kainate-lesioned male rats. *Endocrinology*, *155*(4), 1398-1406. doi: 10.1210/en.2013-1725
- Jones, A., Chen, J., Hwang, D. J., Miller, D. D., & Dalton, J. T. (2009). Preclinical characterization of a (S)-N-(4-cyano-3-trifluoromethyl-phenyl)-3-(3-fluoro, 4-chlorophenoxy)-2-hydroxy-2-methyl-propanamide: a selective androgen receptor modulator for hormonal male contraception. *Endocrinology*, *150*(1), 385-395. doi: 10.1210/en.2008-0674
- Kalicharan, R. W., Baron, P., Oussoren, C., Bartels, L. W., & Vromans, H. (2016). Spatial distribution of oil depots monitored in human muscle using MRI. *International journal of pharmaceuticals*, *505*(1-2), 52–60. doi: 10.1016/j.ijpharm.2016.03.064
- Kanno, Y., Hikosaka, R., Zhang, S. Y., Inoue, Y., Nakahama, T., Kato, K., Yamaguchi, A., Tominaga, N., Kohra, S., Arizono, K., & Inouye, Y. (2011). (17 α ,20E)-17,20-[[1-methoxyethylidene]bis(oxy)]-3-oxo-19-norpregna-4,20-diene-21-carboxylic acid methyl ester (YK11) is a partial agonist of the androgen receptor. *Biological & pharmaceutical bulletin*, *34*(3), 318–323. doi: 10.1248/bpb.34.318
- Kanno, Y., Ota, R., Someya, K., Kusakabe, T., Kato, K., & Inouye, Y. (2013). Selective androgen receptor modulator, YK11, regulates myogenic differentiation of C2C12 myoblasts by follistatin expression. *Biological & pharmaceutical bulletin*, *36*(9), 1460–1465. doi: 10.1248/bpb.b13-00231
- Kearbey, J. D., Gao, W., Narayanan, R., Fisher, S. J., Wu, D., Miller, D. D., & Dalton, J. T. (2007). Selective Androgen Receptor Modulator (SARM) treatment prevents bone loss and reduces body fat in ovariectomized rats. *Pharmaceutical research*, *24*(2), 328–335. doi: 10.1007/s11095-006-9152-9
- Kim, J., Wang, R., Veverka, K. A., & Dalton, J. T. (2013). Absorption, distribution, metabolism and excretion of the novel SARM GTx-024 [(S)-N-(4-cyano-3-(trifluoromethyl)phenyl)-3-(4-cyanophenoxy)-2-hydroxy-2-methylpropanamide] in rats. *Xenobiotica; the fate of foreign compounds in biological systems*, *43*(11), 993–1009. doi: 10.3109/00498254.2013.788233
- Kintz, P. (2022). The forensic response after an adverse analytical finding (doping) involving a selective androgen receptor modulator (SARM) in human athlete. *Journal of pharmaceutical and biomedical analysis*, *207*, 114433. doi: 10.1016/j.jpba.2021.114433
- Kintz, P., Gheddar, L., Ameline, A., & Raul, J. S. (2022). Human hair testing for selective androgen receptor modulators (SARMs): Current knowledge and limitations. *Toxicologie Analytique et Clinique*, *34*(1), 83-89. doi: 10.1016/j.toxac.2021.07.002

- Lambert C. P. (2021). Should the FDA's criteria for the clinical efficacy of cachexia drugs be changed? Is Ostarine safe and effective?. *Journal of cachexia, sarcopenia and muscle*, 12(3), 531–532. doi: 10.1002/jcsm.12695
- Langmeier, M. (2009). *Základy lékařské fyziologie*. Praha: Grada.
- Lee, S. J., Gharbi, A., Shin, J. E., Jung, I. D., & Park, Y. M. (2021). Myostatin inhibitor YK11 as a preventative health supplement for bacterial sepsis. *Biochemical and biophysical research communications*, 543, 1–7. doi: 10.1016/j.bbrc.2021.01.030
- Leung, K., Yaramada, P., Goyal, P., Cai, C. X., Thung, I., & Hammami, M. B. (2022). RAD-140 Drug-Induced Liver Injury. *The Ochsner journal*, 22(4), 361–365. doi: 10.31486/toj.22.0005
- Machek, S. B., Cardaci, T. D., Wilburn, D. T., & Willoughby, D. S. (2020). Considerations, possible contraindications, and potential mechanisms for deleterious effect in recreational and athletic use of selective androgen receptor modulators (SARMs) in lieu of anabolic androgenic steroids: A narrative review. *Steroids*, 164, 108753. doi: 10.1016/j.steroids.2020.108753
- McBride, J. A., Carson, C. C., 3rd, & Coward, R. M. (2016). Testosterone deficiency in the aging male. *Therapeutic advances in urology*, 8(1), 47–60. doi: 10.1177/1756287215612961
- Miklos, A., Tero-Vescan, A., Vari, C. E., Ósz, B. E., Filip, C., Rusz, C. M., & Muntean, D. L. (2018). Selective androgen receptor modulators (SARMs) in the context of doping. *Farmacia*, 66(5), 758-762. <https://doi.org/10.31925/farmacia.2018.5.3>
- Miller, C. P., Shomali, M., Lyttle, C. R., O’Dea, L. S. L., Herendeen, H., Gallacher, K., ... & Hattersley, G. (2011). Design, synthesis, and preclinical characterization of the selective androgen receptor modulator (SARM) RAD140. *ACS Medicinal Chemistry Letters*, 2(2), 124-129. doi: 10.1021/ml1002508
- Mourek, J. (2012). *Fyziologie: učebnice pro studenty zdravotnických oborů* (2., dopl. vyd). Praha: Grada.
- Narayanan, R., Coss, C. C., & Dalton, J. T. (2018). Development of selective androgen receptor modulators (SARMs). *Molecular and cellular endocrinology*, 465, 134-142. doi: 10.1016/j.mce.2017.06.013
- Narinx, N., David, K., Walravens, J., Vermeersch, P., Claessens, F., Fiers, T., ... & Vanderschueren, D. (2022). Role of sex hormone-binding globulin in the free hormone hypothesis and the relevance of free testosterone in androgen physiology. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 79(11), 543. doi: 10.1007/s00018-022-04562-1
- Nekola, J. (2018). *Sport a doping*. Velké Přílepy: Olympia.

- NIDA. 2023, February 10. What is the history of anabolic steroid use?. Retrieved from <https://nida.nih.gov/publications/research-reports/steroids-other-appearance-performance-enhancing-drugs-aped/what-history-anabolic-steroid-use>
- Palamar J. (2011). How ephedrine escaped regulation in the United States: a historical review of misuse and associated policy. *Health policy (Amsterdam, Netherlands)*, 99(1), 1–9. doi: 10.1016/j.healthpol.2010.07.007
- Parkinson, A. B., & Evans, N. A. (2006). Anabolic androgenic steroids: a survey of 500 users. *Medicine & science in sports & exercise*, 38(4), 644-651. doi: 10.1249/01.mss.0000210194.56834.5d
- Perrenoud, L., Schweizer Grundisch, C., Baume, N., Saugy, M., & Nicoli, R. (2016). Risk of false positive results to SARM S-4 in case of therapeutic use of antineoplastic/antiandrogen drug containing flutamide: a case study. *Drug testing and analysis*, 8(11-12), 1109-1113. doi: 10.1002/dta.2051
- Pipe, A., & Best, T. (2002). Drugs, sport, and medical practice. *Clinical journal of sport medicine*, 12(4), 201-202. Retrieved from https://journals.lww.com/cjsportsmed/fulltext/2002/07000/drugs,_sport,_and_medical_practice.1.aspx
- Policie České Republiky (2021). *Za nedovolený prodej anabolik hrozí obviněným až osmileté vězení*. Retrieved from <https://www.policie.cz/clanek/sprava-hl-m-prahy-zpravodajstvi-za-nedovoleny-prodej-anabolik-hrozi-obvinenym-az-osmilete-vezeni.aspx>
- Pyšný, L. (2006). *Doping: rizika zneužití: zakázané prostředky v kondičním i vrcholovém sportu*. Praha: Grada.
- Redakce Ronnie.cz (2023a). *Kauza SARM (I.): Čtyři obvinění odsouzeni, pátý na rozhodnutí soudu čeká*. Ronnie.cz. Retrieved from https://journals.lww.com/cjsportsmed/fulltext/2002/07000/drugs,_sport,_and_medical_practice.1.aspx
- Redakce Ronnie.cz (2023b). *Kauza SARM (II.): Objednali SARM, dostali anabolické steroidy nebo cukr*. Ronnie.cz. Retrieved from https://journals.lww.com/cjsportsmed/fulltext/2002/07000/drugs,_sport,_and_medical_practice.1.aspx
- Rodčenkov, G. M. (2021). *Ruský doping: případ Rodčenkov* (přeložil Manfred STRNAD). Euromedia Group.
- Rokyta, R. (2015). *Fyziologie a patologická fyziologie: pro klinickou praxi*. Grada Publishing.
- Silbernagl, S., & Lang, F. (2012). *Atlas patofyziologie* (2. české vyd). Praha: Grada.

- Solomon, Z. J., Mirabal, J. R., Mazur, D. J., Kohn, T. P., Lipshultz, L. I., & Pastuszak, A. W. (2019). Selective Androgen Receptor Modulators: Current Knowledge and Clinical Applications. *Sexual medicine reviews*, 7(1), 84–94. doi: 10.1016/j.sxmr.2018.09.006
- Täuber, U., Schröder, K., Düsterberg, B., & Matthes, H. (1986). Absolute bioavailability of testosterone after oral administration of testosterone-undecanoate and testosterone. *European journal of drug metabolism and pharmacokinetics*, 11(2), 145–149. doi: 10.1007/BF03189840
- Thevis, M., & Schänzer, W. (2008). Mass spectrometry of selective androgen receptor modulators. *Journal of Mass Spectrometry*, 43(7), 865-876. doi: 10.1002/jms.1438
- Thevis, M., & Schänzer, W. (2018). Detection of SARMs in doping control analysis. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 464, 34-45. doi: 10.1016/j.mce.2017.01.040
- Van Wagoner, R. M., Eichner, A., Bhasin, S., Deuster, P. A., & Eichner, D. (2017). Chemical composition and labeling of substances marketed as selective androgen receptor modulators and sold via the internet. *Jama*, 318(20), 2004-2010. doi: 10.1001/jama.2017.17069
- WADA (2015). *The Doping Control Process*. Anti-Doping Process. Retrieved from https://www.wada-ama.org/sites/default/files/wada_doping_control_aag_eng_web.pdf
- WADA (2021). *Světový antidopingový kodex* (4 ed.). Retrieved from <https://www.wada-ama.org/en/resources/world-anti-doping-program/world-anti-doping-code>
- WADA (2022). Testing figures report questions and answers. Retrieved from https://www.wada-ama.org/sites/default/files/resources/files/2020_testingfiguresreport_qa_final.pdf
- WADA (2023). *Anti-Doping Testing Figures*. Retrieved from https://www.wada-ama.org/sites/default/files/2023-01/2021_anti-doping_testing_figures_en.pdf
- Wei, L., Gao, H., Yu, J., Zhang, H., Nguyen, T. T. L., Gu, Y., Passow, M. R., Carter, J. M., Qin, B., Boughey, J. C., Goetz, M. P., Weinshilboum, R. M., Ingle, J. N., & Wang, L. (2023). Pharmacological Targeting of Androgen Receptor Elicits Context-Specific Effects in Estrogen Receptor-Positive Breast Cancer. *Cancer research*, 83(3), 456–470. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-22-1016
- Yatsu, T., Kusakabe, T., Kato, K., Inouye, Y., Nemoto, K., & Kanno, Y. (2018). Selective Androgen Receptor Modulator, YK11, Up-Regulates Osteoblastic Proliferation and Differentiation in MC3T3-E1 Cells. *Biological & pharmaceutical bulletin*, 41(3), 394–398. doi: doi.org/10.1248/bpb.b17-00748
- Yuan, Y., Lee, J. S., Yost, S. E., Frankel, P. H., Ruel, C., Egelston, C. A., Guo, W., Gillece, J. D., Folkerts, M., Reining, L., Highlander, S. K., Robinson, K., Padam, S., Martinez, N., Tang, A., Schmolze, D., Waisman, J., Sedrak, M., Lee, P. P., & Mortimer, J. (2021). A Phase II Clinical

Trial of Pembrolizumab and Enobosarm in Patients with Androgen Receptor-Positive Metastatic Triple-Negative Breast Cancer. *The oncologist*, 26(2), 99–e217. doi: 10.1002/onco.13583