

Review article

EFFECTS OF PERFORMANCE-ENHANCING DRUGS IN ATHLETES

Janeyuth CHAISAKUL* and Sethapong LERTSAKULBUNLUE

*Phramongkutklao College of Medicine Ratchawithi Rd, Thung Phaya Thai, Ratchathewi,
Bangkok , Thailand*

ABSTRACT

Many athletes attempt to improve their sport performance by using drugs or stimulants that act on involving body mechanisms, e.g. musculoskeletal system, cardiovascular and hormonal systems. The performance-enhancing drugs potentially exhibit the advantage during the competition and also cause adverse reactions to the users. In this review article, we aim to show an overview of physiological and pharmacological aspects of the available evidences for these performance enhancing substances. In addition, detail regarding laboratory detection for doping and other techniques to enhance sport performance were also described.

(Journal of Sports Science and Technology 2022; 22(2): 32-45))

(Received: 30 June 2022, Revised: 25 August 2022, Accepted: 30 August 2022)

KEY WORDS: Pharmacology/ Athlete/ Stimulants/ Steroids/ Hormone

*Corresponding author: Janeyuth CHAISAKUL

Phramongkutklao College of Medicine Ratchawithi Rd, Thung Phaya Thai, Ratchathewi,

Bangkok Thailand Tel.+66-91 064 7473; e-mail: jchaisakul@gmail.com

บทวิจารณ์ทางวิชาการ

ผลของการใช้ยาและสารกระตุ้นเพื่อเพิ่มสมรรถนะในนักกีฬา

เจนยุทธ ไชยสกุล* และเสฏฐพงษ์ เลิศสกุลบรรลือ

ภาควิชาเภสัชวิทยา วิทยาลัยแพทยศาสตร์พระมงกุฎเกล้า

บทคัดย่อ

มีนักกีฬานับไม่ถ้วนที่ต้องการเพิ่มสมรรถภาพร่างกายของตนเองในการแข่งขันโดยใช้ยาหรือสารกระตุ้นที่ส่งผลต่อการทำงานของระบบโครงสร้างกล้ามเนื้อ ระบบหัวใจร่วมหลอดเลือดและระบบต่อมไร้ท่อ โดยยาและสารกระตุ้นดังกล่าวมีฤทธิ์ในการเพิ่มประสิทธิภาพระหว่างการแข่งขันหรือสร้างรายได้เปรียบต่อคู่ต่อสู้ ในขณะเดียวกันก็สามารถก่อให้เกิดอาการข้างเคียงต่อผู้ใช้ได้เช่นกัน ในบทความนี้ผู้แต่งได้รวบรวมข้อมูลหลักฐานเกี่ยวกับผลทางสรีรวิทยาและเภสัชวิทยาของการใช้ยาเพื่อเพิ่มสมรรถนะในนักกีฬา นอกจากนี้รายละเอียดเกี่ยวกับการตรวจวินิจฉัยหาสารต้องห้ามรวมถึงวิธีการเพิ่มสมรรถนะในการแข่งขันกีฬาด้วยเทคนิคที่เกี่ยวข้องอื่น ๆ ก็ได้กล่าวไว้เช่นกัน

(วารสารวิทยาศาสตร์และเทคโนโลยีการกีฬา 2565; 22 (2): 32-45))

คำสำคัญ: เภสัชวิทยา/ นักกีฬา/ สารกระตุ้น/ สเตียรอยด์/ ฮอโมน

บทนำ

จากการตรวจพบการใช้สารต้องห้ามในนักกีฬายกน้ำหนักหญิงทีมชาติไทย ส่งผลให้มีบทลงโทษห้ามทีมยกน้ำหนักหญิงจากประเทศไทยลงแข่งขันกีฬาโอลิมปิก 2020 ณ กรุงโตเกียว ประเทศญี่ปุ่น¹ จึงเป็นเรื่องแปลกใจของหลายฝ่าย แม้ว่านักกีฬาจะไม่มีเจตนาในการใช้สารเพิ่มสมรรถนะในการแข่งขันหรือเล่นกีฬา แต่สารต้องห้ามในการกีฬาหลายตัวก็อาจนำมาเป็นองค์ประกอบของผลิตภัณฑ์ที่ใช้ในชีวิตประจำวันทำให้นักกีฬาหรือผู้ฝึกสอนจึงใช้สารต้องห้ามดังกล่าวอย่างรู้เท่าไม่ถึงการณ์

อันที่จริงแล้วการใช้ยาเพื่อเพิ่มสมรรถนะในการเล่นกีฬาหรือแข่งขันของนักกีฬานั้น ยังเป็นประเด็นที่ยังขาดความชัดเจนและถกเถียงกันมาอย่างยาวนาน ซึ่งการใช้ยาและสารเคมีบางชนิดถูกจัดไว้เป็นสิ่งต้องห้ามในระหว่างการแข่งขันกีฬาโดย The World Anti-Doping Agency ((WADA); <http://www.wada-ama.org>) ได้ระบุชนิดของยาและสารต้องห้าม² รวมทั้งวิธีการเพิ่มสมรรถนะและกำลังของนักกีฬาที่ไม่เป็นที่ยอมรับในการแข่งขันกีฬาอย่างต่อเนื่อง³ ไม่ว่าผู้ใช้นั้นจะอยู่ในช่วงเวลาระหว่างการแข่งขันหรือไม่ก็ตาม การตรวจหาการใช้สารต้องห้ามในนักกีฬาจะทำการตรวจวิเคราะห์จากตัวอย่างเลือดหรือปัสสาวะด้วยเครื่องมือพิเศษ เช่น เทคนิค chromatography ร่วมกับ mass spectrometry การตรวจด้วยเทคนิคทางภูมิคุ้มกันวิทยาและเทคนิคทางชีวเคมี ที่ต้องดำเนินการในห้องปฏิบัติการที่ผ่านการรับรองจาก WADA

ปัจจุบัน WADA ได้ระบุคุณสมบัติของยาหรือสารต้องห้ามในนักกีฬา โดยพิจารณาจากฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาของยาดังกล่าวเมื่อถูกนำไปใช้เพียงตัวเดียวหรือใช้ร่วมกับสารอื่นหรือวิธีการใดๆ แล้วสามารถเพิ่มสมรรถนะหรือความสามารถในการเล่นกีฬา รวมถึงมีหลักฐานยืนยันทางการแพทย์และทางเภสัชวิทยาว่ายาหรือวิธีการดังกล่าวส่งผลต่อสุขภาพและทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงทางสรีรวิทยาของผู้ใช้ ทั้งนี้ WADA ได้พิจารณาแล้วว่านักกีฬาผู้ใดมีการใช้ยา-สารต้องห้ามหรือวิธีการใดก็ตามที่ระบุไว้ใน The World Anti-Doping code ถือเป็นการละเมิดกติกาและจิตวิญญาณของกีฬานั้นๆ อาจทำให้ได้รับบทลงโทษในการปรับแพ้ในการแข่งขันครั้งนั้นหรือห้ามลงแข่งขันครั้งต่อไป จากการสำรวจที่ผ่านมาพบว่ามียา 5 รายการจากทั้งหมด 23 รายการที่ WADA ได้ระบุไว้ว่าเป็นสารต้องห้ามในนักกีฬาได้แก่ ยาในกลุ่มสเตียรอยด์ (steroids) กลูโคคอร์ติคอยด์ (glucocorticoids) ยาที่ออกฤทธิ์กระตุ้นต่อตัวรับกลุ่มเบต้า-2 (β_2 -adrenoceptor agonists) ยาปิดกั้นตัวรับเบต้า (β -adrenoceptor antagonists) และ สารกระตุ้น (Stimulants)⁴ ที่สามารถเพิ่มสมรรถนะในการแข่งขันกีฬาอย่างชัดเจนโดยส่วนใหญ่เป็นสารที่ใช้เพิ่มความแข็งแรง (strength) และใช้ในการวิ่งแข่งขัน (sprint) มากกว่าเป็นยาที่ใช้เพื่อเพิ่มความทนทาน (endurance)⁵ ส่วนยาหรือสารที่ยังไม่ถูกระบุไว้ว่าเป็นสารต้องห้ามนั้นอาจยังไม่พบการศึกษาที่น่าเชื่อถือขาดตัวแปรในกลุ่มควบคุม หรือไม่มีหลักฐานทางทฤษฎีว่าใช้เพิ่มสมรรถภาพของนักกีฬาที่ชัดเจน แม้ว่าการใช้ยาหรือสารต้องห้ามในนักกีฬาถือเป็นการละเมิดกติกาการแข่งขันกีฬาในระดับสากล แต่ก็ยังพบว่ามีการใช้ยาหรือสารต้องห้ามกันอย่างแพร่หลายทั้งในนักกีฬาและบุคคลทั่วไป เช่น การใช้เทสโทสเตอโรนเพื่อเพิ่มความแข็งแรงและ

ขนาดของกล้ามเนื้อในกลุ่มนักเพาะกาย นายแบบหรือผู้ที่นิยมออกกำลังกายแบบ weight training หรือการใช้เป็นยาทาภายนอกเพื่อบรรเทาความเจ็บปวดของกล้ามเนื้อที่มีส่วนประกอบของสารต้องห้ามในนักกีฬาบางประเภท

การใช้สารต้องห้ามดังกล่าวอาจส่งผลเสียทั้งทางร่างกายและผลการแข่งขันของนักกีฬา อาการข้างเคียงที่เกิดขึ้นอาจส่งผลเสียต่ออวัยวะในระบบต่างๆของร่างกายหากได้รับเป็นเวลานาน สำหรับบทความนี้จะขอเสนอความรู้ทางเภสัชวิทยาของยาที่ใช้เพื่อเพิ่มสมรรถนะในการเล่นกีฬาหรือสารต้องห้ามในนักกีฬาที่พบได้บ่อย โดยจะเน้นถึงอาการข้างเคียงสำคัญที่สามารถพบได้ในผู้ที่ใช้อยาหรือสารกระตุ้นเพื่อเพิ่มสมรรถนะดังกล่าว ซึ่งได้แบ่งยาและสารต้องห้ามออกเป็น 6 กลุ่มตามคุณสมบัติทางเภสัชวิทยา ได้แก่

1. Anabolic steroids หรือ Anabolic androgenic steroids (AAS)

เป็นสเตียรอยด์ที่ออกฤทธิ์เหมือนฮอร์โมนเทสโทสเตอโรนโดยออกฤทธิ์ผ่านการกระตุ้น androgen receptor มีผลเพิ่มการสังเคราะห์โปรตีนและลดการสลายโปรตีน ซึ่งมีสารประกอบต้องห้ามในกลุ่มนี้ประมาณ 50 ชนิด อย่างไรก็ตามพบว่า anabolic steroid ตัวใหม่ที่ถูกพัฒนาขึ้นมาใช้เพื่อเสริมสร้างกล้ามเนื้อและพลังกล้ามเนื้อในนักกีฬามักบางครั้งทำให้เกิดปัญหาตรวจไม่พบสารดังกล่าว อีกทั้งในร่างกายปกติยังพบ endogenous steroid และสารเมแทบอไลต์ (metabolite) ของตัวมันเองจนบางครั้งจึงเป็นการยากในการระบุว่าเป็นสารต้องห้ามหรือไม่ วิธีการตรวจสอบแยก exogenous steroid กับ endogenous steroid อย่างหนึ่งคือเทคนิค Isotope ratios techniques โดยอาศัยสัดส่วนของคาร์บอน ^{12}C : ^{13}C ที่แตกต่างกันของ exogenous steroid กับ endogenous steroid โดยปกติแล้ว AAS จะถูกใช้ในการฝึกเพื่อสร้างความแข็งแรงของกล้ามเนื้อมากกว่าการใช้เพื่อเพิ่มสมรรถนะในระหว่างการแข่งขัน ซึ่งส่วนใหญ่จะให้ร่วมกับการรับประทานอาหารที่มีโปรตีนสูง จึงเป็นผลทำให้เพิ่มมวลและน้ำหนักของกล้ามเนื้อและมีการศึกษาว่าการได้รับเทสโทสเตอโรนในขนาดสูง มีผลเพิ่มกำลังของกล้ามเนื้อ 10-20% ระหว่างการฝึกกล้ามเนื้ออก (bench-press) และกล้ามเนื้อขา (squatting) อย่างมีนัยสำคัญเมื่อเปรียบเทียบกับยาหลอก⁶ แต่ไม่พบว่าการใช้ anabolic steroids นี้สามารถช่วยเพิ่มความทนทาน (endurance) ของกล้ามเนื้อระหว่างการออกกำลังกายอย่างมีนัยสำคัญ อีกทั้งยังไม่พบหลักฐานว่าสามารถช่วยเพิ่มสมรรถนะระหว่างแข่งขันอีกด้วย ในปัจจุบันมีการนำเทคนิค MicroRNA มาใช้เป็น biomarker เพื่อตรวจสอบการใช้ AAS ในนักกีฬามากขึ้นเนื่องจากใช้ปริมาณสารตัวอย่างในการตรวจน้อยและเป็นวิธีที่มีความแม่นยำในการตรวจสูง โดย MicroRNA เป็นสารพันธุกรรมขนาดเล็กซึ่งเป็นผลผลิตหลังกระบวนการการถอดรหัสของ mRNA และสามารถพบ MicroRNA ลักษณะจำเพาะได้ในเลือดหากนักกีฬามีการใช้ anabolic steroids⁷ ซึ่งเป็นประโยชน์ต่อการตรวจหาหลักฐานการใช้ AAS ที่มีความจำเพาะได้อย่างแม่นยำ

มีการพูดถึงผลข้างเคียงจากการใช้ AAS กันอย่างแพร่หลายโดยเฉพาะในกลุ่มวัยรุ่นที่ต้องการสร้างมวลกล้ามเนื้อให้มีขนาดใหญ่ขึ้น ผลข้างเคียงรุนแรงในระยะยาวพบว่าทำให้เป็นหมันในเพศชาย มีลักษณะของเพศชายมากในผู้หญิงที่ใช้สารดังกล่าว อาจพบการเกิดเนื้องอกที่ตับและไต รวมถึงการเพิ่มระดับเกล็ดเลือดในพลาสมา ความดันโลหิตสูง

และเพิ่มความเสี่ยงของการเกิดโรคของระบบหัวใจร่วมหลอดเลือดได้ การใช้ anabolic steroids ยังอาจมีผลต่อระบบต่างๆของร่างกาย เช่น ผลต่อการทำงานของกล้ามเนื้อลายและการเจริญของกระดูก ในวัยรุ่นอาจรบกวนการเจริญของโครงสร้างกล้ามเนื้อเกิดเป็นภาวะ premature skeletal maturation ได้ เนื่องจาก AAS มีผลเร่งการปิดของ epiphyseal plate จึงอาจยับยั้งความสูงในวัยรุ่นได้ พบว่ามีรายงานการฉีกขาดของกล้ามเนื้อลายจากการมีกำลังและมวลกล้ามเนื้อเพิ่มมากขึ้นเร็วเกินกว่าปกติ นอกจากนี้การเกิดสวิตช์พบได้อย่างเด่นชัดในวัยรุ่นที่ใช้ AAS รวมถึงความผิดปกติของระบบหัวใจร่วมหลอดเลือดเช่นกัน สำหรับผลต่อไลโปโปรตีนในเลือดพบว่า AAS จะลดระดับ HDL ในพลาสมาและเปลี่ยนแปลงระดับ clotting factor อีกทั้งยังทำให้เกิดพิษต่อหัวใจโดยตรงซึ่งมีความสัมพันธ์ต่อการเกิดภาวะหัวใจโต (cardiomegaly) และภาวะหัวใจล้มเหลวเฉียบพลัน (acute heart failure) ในวัยรุ่น⁹

ด้านพฤติกรรมและอารมณ์การใช้ anabolic steroids นอกจากสามารถเพิ่มความรู้สึกพึงพอใจต่อรูปร่างของผู้ใช้แล้วอาจส่งผลให้มีพฤติกรรมก้าวร้าว หรืออาจส่งผลต่อการเกิดความผิดปกติทางจิตประสาทได้ โดยทั่วไปหากหยุดใช้ anabolic steroids มีผลทำให้เกิดโรคซึมเศร้าและโรคจิตเภทในระยะยาว

พบว่าในปัจจุบันมียาบางตัวที่ให้ผลเหมือนกับ anabolic steroid ได้แก่ Clenbuterol ซึ่งเป็น beta-adrenoceptor antagonist ได้ถูกนำมาใช้ในนักกีฬา โดยมีผลข้างเคียงที่ไม่รุนแรงเท่า anabolic steroid โดยยานี้สามารถตรวจพบได้ในตัวอย่างปัสสาวะของผู้ใช้ ซึ่งยานี้ถูกจัดให้เป็นสารต้องห้ามในการแข่งขันกีฬาแล้ว⁹

2. ยากลุ่มเปปไทด์ฮอร์โมนและยาที่เกี่ยวข้องกับระบบต่อมไร้ท่ออื่นๆ

2.1 Human Growth Hormone (hGH)

การใช้ hGH ในนักกีฬาเริ่มจากการใช้ยาในรูปของ recombinant hGH สำหรับการรักษาโรคความผิดปกติของต่อมไร้ท่อ โดยมักจะอยู่ในรูปของยาฉีด พบว่าการใช้ hGH จะให้ผลลัพธ์คล้ายกับ anabolic steroid ในการเสริมสร้างโปรตีนได้ โดยสามารถกระตุ้นการสร้าง Insulin-like Growth Factor 1 (IGF-1) ที่ตับ ส่งผลให้เกิดการเสริมสร้างกล้ามเนื้อและลดการสลายของโปรตีน^{10,11} เพียงแต่จะไม่พบผลข้างเคียงต่อการเกิดพฤติกรรมก้าวร้าวและรบกวนต่อการเจริญของระบบสืบพันธุ์ โดยพบว่า hGH จะเพิ่มมวลกล้ามเนื้อและลดปริมาณไขมันในร่างกาย แต่ผลในการเพิ่มความแข็งแรงของกล้ามเนื้อ (muscle strength) และสมรรถนะต่อการเล่นกีฬา (athletic performance) ยังมีการรายงานไม่ชัดเจน อย่างไรก็ตามมีรายงานว่า hGH สามารถเพิ่มอัตราการฟื้นตัว (recovery) จากการบาดเจ็บของเนื้อเยื่อ จึงถูกนำมาใช้ระหว่างการฝึกร่างกายอย่างหนัก

ผลข้างเคียงของการใช้ hGH คือการเกิดภาวะ acromegaly ที่มีการเจริญของกระดูกขากรรไกรและนิ้วมือผิดปกติ นอกจากนี้อาจพบภาวะกล้ามเนื้อหัวใจโต (cardiac hypertrophy/cardiomyopathy) รวมถึงการเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งหลากหลายชนิด เช่น มะเร็งลำไส้ใหญ่ มะเร็งต่อมลูกหมาก และมะเร็งเต้านม เป็นต้น¹²

การตรวจวัดระดับของ hGH ทำได้ยากเนื่องจากในภาวะปกติร่างกายมีการหลั่งฮอร์โมนชนิดนี้เป็นจังหวะ (pulsatile) ซึ่งปกติจะมีค่าครึ่งชีวิตอยู่ที่ 20-30 นาทีจึงจัดว่าเป็นสารที่มีค่าครึ่งชีวิตสั้น ปริมาณของฮอร์โมนที่ออกมา

บัสสาวะจึงไม่สูงอย่างมีนัยสำคัญ อย่างไรก็ตามโดยปกติ hGH จะมีทั้งสิ้น 3 รูปแบบที่แตกต่างกันตามน้ำหนักโมเลกุล โดย recombinant hGH จะมีความแตกต่างของน้ำหนักโมเลกุลที่เด่นชัดจากฮอร์โมนที่เหลืออีกสองตัว จึงสามารถใช้ความแตกต่างของน้ำหนักโมเลกุลนี้ตรวจสอบปริมาณของ recombinant hGH ได้ นอกจากนี้การใช้ recombinant hGH ยังส่งผลต่อการหลั่ง insulin-like growth factor จากตับ โดย insulin-like growth factor ก็ถูกนำมาใช้ในนักกีฬาเช่นกัน

2.2 Erythropoietin

สารกลุ่ม Erythropoietin มีฤทธิ์เพิ่มการสร้าง erythrocyte โดยให้ด้วยวิธีฉีดทุกวันหรือสัปดาห์ เพื่อเพิ่มกระบวนการการขนส่งออกซิเจน ผ่านการเพิ่มปริมาณของเซลล์เม็ดเลือดแดง จึงเป็นผลเพิ่มสมรรถนะในการเล่นกีฬา ยาที่ออกฤทธิ์กระตุ้นตัวรับของ Erythropoietin (Erythropoietin receptor agonists) เช่น recombinant human erythropoietin (rHuEPOs) สามารถกระตุ้นกระบวนการ erythropoiesis จึงเพิ่มระดับของฮีโมโกลบิน ส่งผลให้เพิ่มการขนส่งออกซิเจนเพิ่มความทนทานระหว่างออกกำลังกาย (endurance sports)¹³ และยังสามารถเพิ่มค่าออกซิเจนที่ร่างกายต้องการขณะออกกำลังกายสูงสุด (VO_{2max}) และทำให้ค่า P_{max} (maximal static inspiratory pressure) และ time to exhaustion เพิ่มขึ้น¹⁴ แต่อาจทำให้เกิดอาการข้างเคียงคือ โรคหลอดเลือดสมอง ความดันโลหิตสูงและปวดเค้นหัวใจ (angina pectoris) โดยเฉพาะในกลุ่มนักกีฬาซึ่งสามารถพบภาวะเลือดข้น (hemoconcentration) จากการสูญเสียเหงื่อ (dehydration) ได้¹⁵

นอกจากนี้ยังมีสารกลุ่ม Hypoxia-Inducible Factor (HIF) Activators ที่ออกฤทธิ์กระตุ้นการสร้าง erythropoietin ผ่านการกระตุ้น gene expression จึงมีผลคล้ายกับการให้ rHuEPOs ได้มีการศึกษาว่า HIF มีผลในการเพิ่ม erythropoietin ได้ดีทั้งในอาสาสมัครสุขภาพดีและผู้ป่วยโรคโลหิตจาง^{16,17}

2.3 Insulin

อินซูลินมีฤทธิ์เร่งให้มีการขนส่งกลูโคสเข้าเซลล์และเปลี่ยนเป็น glucose-6-phosphate เพื่อใช้เป็นพลังงานมากขึ้น ขณะเดียวกัน อินซูลินยังกระตุ้นเอนไซม์ glycogen synthase และยับยั้ง phosphorylase ทำให้กลูโคสถูกเปลี่ยนแปลงเป็น glycogen ที่ถูกเก็บอยู่ในตับมากขึ้น และพบผลต่อโปรตีนว่า อินซูลินทำให้มีการสังเคราะห์ RNA, DNA และสังเคราะห์โปรตีนมากขึ้น โดยเฉพาะในเซลล์ตับและกล้ามเนื้อ จึงมีผลเป็น anabolic effect นอกจากนี้ยังมีผลลดการสลายโปรตีนของกล้ามเนื้อ¹⁸

เริ่มแรกอินซูลินถูกนำมาใช้ในนักกีฬาเพาะกายร่วมกับ anabolic steroids อย่างเทสโทสเตอโรน และ โกรทฮอร์โมนเพื่อเพิ่มขนาดกล้ามเนื้อและใช้อินซูลินเพื่อป้องกันการสลายของกล้ามเนื้อ ในนักกีฬากีฬาอินซูลินถูกใช้เพื่อเพิ่มกระบวนการเปลี่ยนแปลงน้ำตาลให้กลายเป็นพลังงานให้กล้ามเนื้อ หรือเพิ่มการสะสม glycogen ไว้เพื่อเป็นพลังงาน บางครั้งจึงใช้ร่วมกับกลูโคสเพื่อป้องกันการเกิด hypoglycaemia ด้วยวิธีที่เรียกว่า hyperinsulinaemic clamp อย่างไรก็ตาม

ตามการได้รับอินซูลินในปริมาณที่มากเกินไป ในขณะที่ออกกำลังกายอาจทำให้เกิดภาวะ hypoglycemia อย่างเฉียบพลัน จนอาจเกิดภาวะโคม่าได้

2.4 Glucocorticoid

Glucocorticoids มีผลเพิ่มกระบวนการ gluconeogenesis และเพิ่มการสะสมกลูโคสในรูปของไกลโคเจน พบการเพิ่มขึ้นของการเคลื่อนย้ายกรดอะมิโนจากเนื้อเยื่อต่างๆ ไปยังตับสำหรับสังเคราะห์กลูโคสและไกลโคเจน เกิดการถอดรหัสของเอนไซม์ที่เกี่ยวข้องกับ gluconeogenesis และเมแทบอลิซึมของโปรตีน เช่น phosphoenolpyruvate carboxykinase (PEPCK), glucose-6-phosphate นอกจากนี้ glucocorticoids ยังมีผลลดการนำกลูโคสเข้าเซลล์ต่างๆ เช่น ในเนื้อเยื่อไขมันและผิวหนัง Glucocorticoids มีผลเพิ่มการสลายโปรตีนทำให้กล้ามเนื้อลีบเล็ก ผิวหนังบาง ส่วนการเปลี่ยนแปลงของไขมันพบว่า จะมีการเคลื่อนย้ายไขมันจากบริเวณแขนขาไปสะสมบริเวณด้านหลังของคอและไหล่เรียกว่า buffalo hump เกิดการสะสมไขมันบริเวณใบหน้าเกิด moon face อาการดังกล่าวพบได้ในผู้ป่วยที่มี glucocorticoid สูงในเลือด เช่นในผู้ป่วย Cushing's syndrome

เนื่องจากถูกสังเคราะห์ที่ต่อมหมวกไตชั้นนอกเช่นเดียวกับ ฮอรโมนที่ควบคุมระดับของเกลือแร่หรือ mineralocorticoids ได้แก่ Aldosterone จึงมีผลต่อการควบคุมน้ำและเกลือแร่ด้วยเช่นกัน โดยกระตุ้นให้ช่องทาง Na^+ และ K^+ ที่บริเวณ luminal membrane เปิดออกมากขึ้นและเพิ่มความสามารถของ Na^+ , K^+ -ATPase ใน basolateral membrane ที่ไต จึงมีการดูดซึม Na^+ กลับเข้าสู่ร่างกายแลกที่กับ K^+ และยังมีผลทำให้อัตราการกรองที่ glomerulus ลดลงและเพิ่มความสามารถในการจับน้ำที่เป็น free water ออกอีกทั้งยังมีผลลดการดูดซึม Ca^{2+} จากทางเดินอาหารและเพิ่มการขับออกของ Ca^{2+} ที่ไตทำให้ปริมาณ Ca^{2+} ในร่างกายลดลง

นอกจากนี้การใช้ Glucocorticoids ยังมีผลลดการอักเสบจากการยับยั้งการสร้างและหลั่ง factors ต่างๆ ในกระบวนการอักเสบ เช่น ยับยั้งการสังเคราะห์ prostaglandin และ leukotrienes ด้วยการยับยั้ง phospholipase A_2 และมีผลต่อเอนไซม์ cyclooxygenase II (COXII) มากกว่า cyclooxygenase I (COXI) ยิ่งไปกว่านั้นยังมีผลลดการหลั่ง proteolytic enzymes และลดการเคลื่อนที่ของเม็ดเลือดขาวไปยังบริเวณที่มีการอักเสบ

เนื่องด้วย glucocorticoids มีผลต่อกระบวนการเมแทบอลิซึม ทำให้ยากกลุ่มนี้ถูกนำมาศึกษาถึงผลการเพิ่มสมรรถภาพในนักกีฬา และมียาหลายตัวถูกห้ามใช้ในการแข่งขันกีฬา ตัวอย่าง Glucocorticoids ที่มีผลต่อการเพิ่มสมรรถนะในการเล่นกีฬา ได้แก่ การใช้ dexamethasone นานติดต่อกัน 5 วัน มีผลเพิ่ม time to exhaustion ในการทำ one-legged knee-extension exercise และสามารถเพิ่มระยะทางในการวิ่งได้อย่างมีนัยสำคัญ¹⁹ เช่นเดียวกับการใช้ prednisone ที่มีรายงานว่าสามารถเพิ่มกำลังในการทำ one-legged hopping ได้ 11%²⁰ นอกจากนี้ยังพบว่าการได้รับ prednisolone ขนาด 60 มิลลิกรัม วันละหลายครั้ง (multiple dose) ติดต่อกัน 7 วันสามารถเพิ่ม cycling time to exhaustion ได้ 62% ในผู้ที่ได้รับการฝึกเป็นประจำ²¹ อย่างไรก็ตามมีหลายการศึกษาได้รายงานถึงการใช้ยากกลุ่ม Glucocorticoids ที่ไม่มีผลในการเพิ่มสมรรถนะในการเล่นกีฬาที่ชัดเจนเนื่องจากขาดกลุ่มควบคุมที่เหมาะสม ซึ่งสามารถ

สรุปได้ว่าผลในการเพิ่มสมรรถนะในการเล่นกีฬาของ Glucocorticoids ขึ้นอยู่กับขนาดที่ใช้และความจำเพาะต่อการทดสอบสมรรถนะของกีฬานั้น ๆ เช่น การเพิ่มการออกแรงในการกระโดด one-legged hopping อาจด้วยเหตุนี้จึงทำให้การใช้ Glucocorticoids มีผลเพิ่มสมรรถนะของนักกีฬาจึงถูกจัดเป็นสารต้องห้ามในการแข่งขันกีฬา⁴

3. ยาที่ออกฤทธิ์ต่อตัวรับกลุ่มเบต้าอะดรีเนอร์จิก

3.1 ยาที่ออกฤทธิ์กระตุ้นต่อตัวรับกลุ่มเบต้า-2 (β_2 -adrenoceptor agonists)

Beta agonist โดยเฉพาะยาที่มีผลกระตุ้น (β_2 -receptor เช่น salbutamol มีผลลดแรงต้านภายในหลอดเลือดส่วนปลายที่กล้ามเนื้อลายได้ จึงทำให้ความดันเลือดลดลง นอกจากนี้ยังพบผลต่อหลอดลมทำให้มีการขยายตัวของหลอดลมและทำให้มีการคลายตัวของกล้ามเนื้อเรียบที่หลอดลม ทางกายภาพจึงใช้ salbutamol รักษาภาวะหืด ยาที่มีคุณสมบัติในการกระตุ้น (β_2 -receptor อื่น ๆ ได้แก่ albuterol, metaproterenol และ terbutaline นอกจากนี้ β_2 -adrenoceptor agonist ยังใช้ป้องกันการคลอดก่อนกำหนดหรือ premature labor ทางการกีฬา Salbutamol มักใช้ในนักวิ่ง นักว่ายน้ำเพื่อเพิ่มการนำออกซิเจนเข้าสู่ร่างกาย ผ่านการขยายตัวของหลอดลม ส่วน clenbuterol นั้นแม้จะเป็นยาในกลุ่ม (β_2 -receptor เช่นกัน แต่มีฤทธิ์เสริมสร้างกล้ามเนื้อคล้าย Anabolic steroids จึงถูกนำมาใช้ในการเพิ่มพลังกำลังและเสริมสร้างมวลกล้ามเนื้อ²²

3.2 ยาปิดกั้นตัวรับเบต้า (β -adrenoceptor antagonists)

ยาในกลุ่มนี้ออกฤทธิ์ยับยั้งตัวรับเบต้าแบบแข่งขัน (competitive antagonist) โดยมี propranolol เป็นยาต้นแบบ ยาปิดกั้นตัวรับเบต่านี้อาจจำแนกได้เป็น 3 กลุ่มตามความสามารถของการปิดกั้นตัวรับ คือ (1) non-selective beta receptor antagonists ซึ่งมีฤทธิ์ปิดกั้นทั้งตัวรับเบต้า-1 และ ตัวรับเบต้า-2 (2) กลุ่มที่เลือกปิดกั้นเฉพาะตัวรับเบต้า 1 (selective (β_1 -receptor antagonists) และอีกกลุ่มได้แก่ (3) ยาที่สามารถกระตุ้นตัวรับได้บ้าง (partial agonist activity)

สำหรับ Non-selective beta receptor antagonists มีฤทธิ์ปิดกั้นทั้งตัวรับเบต้า-1 และตัวรับเบต้า-2 ยาอาจมีผลข้างเคียงรุนแรงในผู้ป่วยที่มีปัญหาด้านระบบทางเดินหายใจ เนื่องจากการยับยั้งการขยายตัวของหลอดลมและผู้ป่วยเบาหวานจากการยับยั้งกระบวนการเมแทบอลิซึม ผลต่อระบบไหลเวียนโลหิต beta-blocker มีผลลดการส่งสัญญาณไฟฟ้าในหัวใจ โดยการลด AV conduction, ลด pacemaker activity มีผลลดความดันเลือดในผู้ป่วยที่มีความดันโลหิตสูง แต่ไม่มีผลต่อความดันเลือดในคนปกติ ยาที่มีผลปิดกั้น (β_2 -receptor ของหลอดเลือดส่วนปลายจะเพิ่มความต้านทานหลอดเลือดในระยะแรก แต่เมื่อใช้ยาไประยะหนึ่งความต้านทานหลอดเลือดกลับลดลง ยาในกลุ่มนี้ไม่ยับยั้ง baroreceptor reflex จึงไม่ก่ออาการหน้ามืดเมื่อลุกนั่งหรือยืน ทางการกีฬามักใช้ propranolol เพื่อลดอาการสั่นในกีฬาที่ต้องอาศัยความแม่นยำสูงเช่น ยิงปืน และยิมนาสติก

4. สารกระตุ้น (Stimulant drugs)

สารกระตุ้นที่นิยมใช้ในหมู่นักกีฬาเพื่อเสริมสร้างสมรรถนะระหว่างการแข่งขัน ซึ่งยาหลายตัวถูกจัดเป็นสารต้องห้ามระหว่างการแข่งขันกีฬา ได้แก่ ephedrine และ methylephedrine ยาในกลุ่ม amphetamines หลายตัว เช่น fenfluramine และ methylphenidate ยาในกลุ่ม cocaine และสารกระตุ้นระบบประสาทส่วนกลางอื่นๆ เช่น nikethamide amiphenazole และ strychnine รวมทั้ง caffeine ก็พบว่า มีฤทธิ์กระตุ้นเช่นกัน โดยมีผลเพิ่มประสิทธิภาพการทำงานของกล้ามเนื้อมากกว่าสารกระตุ้นตัวอื่นที่มีผลเพิ่มกำลังกล้ามเนื้อ

จากการศึกษาที่ผ่านมาพบว่ายาในกลุ่มสารกระตุ้นนี้มีผลเพิ่มประสิทธิภาพและสมรรถนะระหว่างการแข่งขันกีฬา ในช่วงการออกตัวในการแข่งกรีฑาและการแข่งขันยกน้ำหนัก นอกจากนี้ในการทดลองยังพบว่ายาในกลุ่มนี้สามารถเพิ่มความแข็งแรงของกล้ามเนื้อและลดความอ่อนล้าของกล้ามเนื้อได้อย่างมีนัยสำคัญ ยาในกลุ่มนี้บางตัวยังมีผลต่อจิตประสาท (psychological effects) มากกว่าผลทางสรีรวิทยา (physiological effects) ของร่างกาย

มีการรายงานถึงการเสียชีวิตในนักกีฬาที่ใช้สารกระตุ้นหลายรายโดยเฉพาะผู้ที่ใช้สารกลุ่ม ephedrine และ amphetamine ในการแข่งขันที่ต้องใช้ความทนทาน (endurance) ตัวอย่างเช่น นักวิ่งมาราธอน สาเหตุหลักของการเสียชีวิตได้แก่ ภาวะหลอดเลือดแดงโคโรนารีขาดเลือด (coronary insufficiency) หรือเกี่ยวข้องกับภาวะความดันโลหิตสูง (hypertension) ภาวะอุณหภูมิร่างกายสูงผิดปกติ (hyperthermia) หรือสัมพันธ์กับภาวะหลอดเลือดส่วนปลายหดตัว (cutaneous vasoconstriction) และร่างกายขาดน้ำ (dehydration)

5. ยาขับปัสสาวะ (Diuretics)

ยาขับปัสสาวะ เช่น Thiazide, Furosemide, acetazolamide แม้ว่าจะไม่มีผลต่อการเพิ่มสมรรถนะในการเล่นกีฬาได้โดยตรง แต่มักถูกใช้เพื่อลดน้ำหนักอย่างรวดเร็ว ผ่านการขับถ่ายปัสสาวะก่อนขึ้นชั่งน้ำหนักเพื่อความสะดวกในการแข่งขันกีฬาบางชนิด เช่น ยกน้ำหนัก ซึ่งนักกีฬาที่มีน้ำหนักน้อยกว่าคู่ต่อสู้จะมีความได้เปรียบในผลการตัดสิน เนื่องจากเป็นยาที่มีฤทธิ์ลดการดูดกลับของของเหลวและเพิ่มปริมาณของปัสสาวะ จึงสามารถเจือจางสารเคมีในร่างกาย (dilute) และมักถูกใช้เพื่อเจือจางสารกระตุ้นหรือสารต้องห้ามชนิดอื่นทำให้ไม่สามารถสามารถตรวจพบสารต้องห้ามนั้นได้ในปัสสาวะ (Masking agents) จากการศึกษาในต่างประเทศพบว่า ยา Furosemide ขนาด 60 มิลลิกรัมซึ่งเป็นยาที่มีฤทธิ์ขับปัสสาวะในอัตราสูง มีผลลดค่า Maximal oxygen consumption ($VO_2\max$) ซึ่งเป็นค่าออกซิเจนที่ร่างกายต้องการขณะออกกำลังกายสูงสุด²³ อีกทั้งยา acetazolamide ซึ่งเป็นยาขับปัสสาวะที่ออกฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ carbonic anhydrase ขนาด 500 มิลลิกรัมมีผลลดการหอบเหนื่อยได้ 29% ในการออกกำลังกายต่อเนื่องจนถึงระดับการหอบเหนื่อย²⁴ เนื่องจากเป็นยาที่เพิ่มการขับปัสสาวะในปริมาณสูงผลข้างเคียงจากการใช้ยาขับปัสสาวะที่พบบ่อยคือ การเสียสมดุลของน้ำและเกลือแร่ในร่างกายได้แก่ ภาวะโพแทสเซียมในเลือดต่ำ ภาวะโซเดียมต่ำโดยเฉพาะการใช้ยาขับปัสสาวะที่มีความสามารถในการออกฤทธิ์สูงอย่าง Furosemide และภาวะร่างกายขาดน้ำ (dehydration) นอกจากนี้ยังสามารถเป็นสาเหตุของการเกิดความผิดปกติของการได้ยิน (ototoxicity) และภาวะยูริกในเลือดสูง (Hyperuricemia)

6. ยาแก้ปวดที่มีฤทธิ์เสพติด

ยาบรรเทาอาการปวดกลุ่ม opioid ที่เป็นอนุพันธ์ของฝิ่น เช่น Codeine, morphine, fentanyl และ มอร์ฟิน รวมถึงสารอนุพันธ์อื่น ๆ ของสารดังกล่าว ได้ถูกระบุเป็นยาต้องห้ามในการแข่งขันกีฬาใน WADA prohibited list² เนื่องจากมีผลลดปวดทำให้ยากลุ่มนี้เป็นสารเพิ่มสมรรถนะหรือเพิ่มประสิทธิภาพในการแข่งขันของนักกีฬาบางประเภท จากการศึกษาพบว่ายาในกลุ่ม opioid อย่าง fentanyl มีผลเพิ่ม power output อย่างมีนัยสำคัญในช่วงครึ่งเวลาแรกของการแข่งขันปั่นจักรยาน cycling time trial^{25,26} อย่างไรก็ตามก็ยังคงเกิดข้อโต้แย้งในการบรรจุสารอนุพันธ์กลุ่มมอร์ฟินนี้เป็นสิ่งต้องห้ามในการแข่งขันกีฬา เนื่องจากผลข้างเคียงของสารกลุ่มมอร์ฟินที่มีฤทธิ์ทำให้เกิดการสงบระงับ (sedation) รวมทั้งฤทธิ์กดการหายใจซึ่งไม่ได้มีบทบาทเกี่ยวข้องการเพิ่มประสิทธิภาพในการแข่งขันกีฬา และยังไม่มีการศึกษาชัดเจนมากพอว่ายานบรรเทาอาการปวดกลุ่ม opioid ชนิดอื่นๆ มีฤทธิ์เพิ่มสมรรถนะของการเล่นกีฬา จึงทำให้ยาระงับปวดที่เป็นอนุพันธ์ของมอร์ฟินบางตัวอย่างเช่น tramadol ไม่ถูกจัดเป็นสารต้องห้ามในนักกีฬาระหว่างการแข่งขัน²⁷

สรุป

อาจกล่าวได้ว่าปัญหาจากการใช้ยาเพื่อเพิ่มสมรรถนะในนักกีฬาที่สำคัญ คือ การขาดข้อมูลความรู้ทางเภสัชวิทยาของยาที่ใช้เพื่อเพิ่มความทนทาน ความแข็งแรงและประสิทธิภาพการทำงานของกล้ามเนื้อ และผลข้างเคียงของยาที่พบหลังจากการใช้ รวมถึงฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาของยารักษาโรคหรือผลิตภัณฑ์ที่ใช้ระหว่างแข่งขันนั้นเป็นผลให้เกิดข้อได้เปรียบจากคู่ต่อสู้ในแข่งขันได้อย่างมีนัยสำคัญหรือไม่ ซึ่งองค์ความรู้ที่มีการศึกษาวิจัยและหลักฐานที่ได้รับการพิสูจน์อย่างชัดเจนนี้ จะส่งผลถึงแนวทางการควบคุมการใช้สารกระตุ้นหรือสารต้องห้ามในนักกีฬาที่ชัดเจนขึ้น รวมถึงพฤติกรรมการใช้ยาที่เปลี่ยนไประหว่างการฝึกซ้อมหรือแข่งขัน จึงเป็นสิ่งสำคัญอย่างยิ่งที่สมาคมกีฬาต่าง ๆ ควรให้ข้อมูลการใช้ยาต่อ ผู้ฝึกซ้อม ผู้จัดการทีม รวมถึงตัวนักกีฬา ถึงประโยชน์ ฤทธิ์ของยาที่มีต่อร่างกายจนอาจเข้าข่ายผิดกติกาหรือเกิดความได้เปรียบระหว่างการแข่งขันนั้นและอันตรายต่อร่างกายของผู้ใช้ที่สามารถเกิดขึ้นได้

อนึ่งนอกเหนือจากการกำหนดมาตรการเพื่อป้องกันหรือลดการใช้ยาและสารกระตุ้นในการแข่งขันของนักกีฬาแล้ว การพัฒนาเทคโนโลยีวิธีการตรวจหาสารต้องห้ามในนักกีฬาที่มีความแม่นยำ ทันท่วงที และน่าเชื่อถือจะเป็นสิ่งที่ช่วยควบคุมพฤติกรรมการใช้สารต้องห้ามในนักกีฬาได้อีกทางหนึ่ง²⁸

ตารางที่ 1 สารต้องห้ามในนักกีฬาที่ใช้เพิ่มประสิทธิภาพในการแข่งขัน ดัดแปลงจาก ⁸Rang, H., Dale MM., Ritter, JM., Flower, RJ. *Pharmacology*. 557-73 (Churchill Livingstone, 2013)

ชนิดของยา	ตัวอย่าง	กลไกการออกฤทธิ์	ประเภทของสิ่งส่งตรวจที่พบ	หมายเหตุ
Anabolic substances	- Androgenic steroids -Testosterone -Nandrolone	เพิ่มการพัฒนาของกล้ามเนื้อลาย อาจพบพฤติกรรมก้าวร้าว	ปัสสาวะหรือเลือด	สารกลุ่มนี้โดยปกติเป็นสารที่สามารถสังเคราะห์ได้ในร่างกาย การได้รับยาเสริมจากภายนอกทำ

	● Clenbuterol	มีฤทธิ์เป็น Anabolic steroids ร่วมกับการกระตุ้นตัวรับเบต้า 2 (β_2-adrenoceptors) มีผลเพิ่มความแข็งแรงของกล้ามเนื้อ		ให้ได้ผลการออกฤทธิ์มากเกินไป ความต้องการของร่างกาย อนึ่งบางครั้งอาจมีการใช้สารกลุ่ม Chorionic gonadotrophin ในนักกีฬาเพื่อเพิ่มการผลิต androgen
Peptide Hormones and related substances	● Erythropoietin ● Human growth hormones ● Insulin ● Glucocorticoid	เพิ่มการสร้าง erythrocyte ส่งผลให้เกิดกระบวนการเพิ่มการขนส่งออกซิเจน แต่อาจทำให้เกิดอาการข้างเคียงคือ โรคหลอดเลือดสมอง ความดันโลหิตสูง ปวดเค้นหัวใจ (angina pectoris) ยาตัวนี้ส่วนใหญ่ใช้ในกีฬาที่ต้องอาศัยความทนทาน (endurance sports) เพิ่มมวลกล้ามเนื้อและลดมวลไขมันในร่างกายและช่วยฟื้นฟูการบาดเจ็บของเนื้อเยื่อ โดยผลข้างเคียงจะทำให้เกิดภาวะกล้ามเนื้อหัวใจโต acromegaly พิษต่อตับและเพิ่มปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็ง ใช้เพื่อเพิ่มกระบวนการเปลี่ยนแปลงน้ำตาลให้กลายเป็นพลังงานในกล้ามเนื้อ บางครั้งอาจให้ร่วมกับกลูโคสเพื่อป้องกันการเกิด hypoglycaemia เพิ่มกระบวนการ gluconeogenesis และเพิ่มการเคลื่อนย้ายกรดอะมิโนจากเนื้อเยื่อต่างๆ ไปยังตับสำหรับสังเคราะห์กลูโคสและไกลโคเจน และยับยั้งกระบวนการอักเสบ	มีค่าครึ่งชีวิตในพลาสมาค่อนข้างสั้นจึงทำการตรวจหาปริมาณยาก่อนเข้าแข่ง และการตรวจทางปัสสาวะจะให้ผลบวกหลังการใช้ยาครั้งสุดท้าย 3 วัน ตรวจจากตัวอย่างเลือด อย่างไรก็ตามการแยก endogenous hormone กับ exogenous hormone ทำได้ยากในตัวอย่างเลือด ตรวจจากเลือดหรือปัสสาวะ²⁹ ตรวจจากตัวอย่างในปัสสาวะ	

β_2 -adrenoceptor agonist	Salbutamol และยาอื่นที่ออกฤทธิ์ใกล้เคียง	ใช้ในนักวิ่ง นักว่ายน้ำเพื่อเพิ่มการนำออกซิเจนเข้าสู่ร่างกาย ผ่านการขยายตัวของหลอดลม	ตรวจจากตัวอย่างปัสสาวะ	-
β -adrenoceptor antagonist	ยากลุ่มปิดกั้นตัวรับเบต้า เช่น Propranolol	ใช้เพื่อลดอาการสั่นในกีฬาที่ต้องอาศัยความแม่นยำสูงเช่น ยิงปืน ยิมนาสติก	ตรวจจากตัวอย่างปัสสาวะ	ในกีฬาบางประเภทยาในกลุ่มนี้ไม่จัดเป็นสารต้องห้าม
Stimulants	Ephedrine, Amphetamine Cocaine, Caffeine	เพิ่มความแข็งแรงของกล้ามเนื้อและสมรรถนะในการแข่งขันในกีฬาที่ไม่ต้องอาศัยความทนทาน (non-endurance) เช่น การวิ่งหรือว่ายน้ำระยะสั้น หรือกรีฑาประเภทลาน	ตรวจจากตัวอย่างปัสสาวะ	มักใช้ร่วมกับ Anabolic steroids
Diuretics	Thiazide, Furosemide	ใช้เพื่อขับปัสสาวะก่อนการแข่งขัน น้ำหนักเพื่อให้น้ำหนักลด หรือใช้เพื่อเจือจางสารกระตุ้นชนิดอื่นที่สามารถตรวจพบในปัสสาวะ	ตรวจจากตัวอย่างปัสสาวะ	-
Narcotic analgesics	Codeine, morphine	ใช้เพื่อบรรเทาปวดระหว่างเล่นกีฬา	ตรวจจากตัวอย่างปัสสาวะ	-

เอกสารอ้างอิง

- 1 Independent Member Federation Sanctions Panel [IMFSP] issues decisions on Thai Amateur Weightlifting Association and Malaysian Weightlifting Federation. Lausanne: International Weightlifting Federation; 2020 [cited 2022 August 18]. Available from: <https://iwf.sport/2020/04/04/independent-member-federation-sanctions-panel-imfsp-issues-decisions-thai-amateur-weightlifting-association-malaysian-weightlifting-federation/>
2. WADA, 2021. *World Anti-Doping CODE 2021*. Quebec, Canada: World Anti-Doping Agency.
3. WADA, 2022. *Prohibited List January 2022*. Quebec, Canada: World Anti-Doping Agency.
4. Heuberger JAAC, Cohen AF. Review of WADA Prohibited Substances: Limited Evidence for Performance-Enhancing Effects. *Sports Medicine*. 2019 Apr 8;49(4):525–39.
5. Orr R, Grassmayr M, Macniven R, Grunseit A, Halaki M, Bauman A. Australian athletes' knowledge of the WADA Prohibited Substances List and performance enhancing substances. *Int J Drug Policy*. 2018 Jun;56:40–5.

- 6.Bhasin S, Storer TW, Berman N, Callegari C, Clevenger B, Phillips J, et al. The Effects of Supraphysiologic Doses of Testosterone on Muscle Size and Strength in Normal Men. *N Engl J Med* 1996 Jul 4;335(1):1–7.
- 7.Sessa F, Salerno M, di Mizio G, Bertozzi G, Messina G, Tomaiuolo B, et al. Anabolic Androgenic Steroids: Searching New Molecular Biomarkers. *Front pharmacol.* 2018 Nov 20;9.
- 8.Frati P, Busardo F, Cipolloni L, Dominicis E, Fineschi V. Anabolic Androgenic Steroid (AAS) Related Deaths: Autoptic, Histopathological and Toxicological Findings. *Curr. Neuropharmacol.* 2015 Apr 13;13(1):146–59.
- 9.Rang H, Ritter J, Flower R, Henderson G, Dale M. Rang and Dale's pharmacology. [Edinburgh etc.]: Elsevier, Churchill Livingstone; 2013.
- 10.Yoshida T, Delafontaine P. Mechanisms of IGF-1-Mediated Regulation of Skeletal Muscle Hypertrophy and Atrophy. *Cells.* 2020;9(9).
- 11.Siebert DM, Rao AL. The Use and Abuse of Human Growth Hormone in Sports. *Sports health.* 2018;10(5):419-26.
12. Tentori L, Graziani G. Doping with growth hormone/IGF-1, anabolic steroids or erythropoietin: is there a cancer risk? *Pharmacol Res.* 2007 May;55(5):359–69.
- 13.Wilkerson DP, Rittweger J, Berger NJA, Naish PF, Jones AM. Influence of recombinant human erythropoietin treatment on pulmonary O₂ uptake kinetics during exercise in humans. *The Journal of Physiology.* 2005 Oct;568(2):639–52.
- 14.Ninot G, Connes P, Caillaud C. Effects of recombinant human erythropoietin injections on physical self in endurance athletes. *J Sports Sci.* 2006 Apr;24(4):383–91.
- 15.Scott J, Phillips GC. Erythropoietin in sports: a new look at an old problem. *Curr Sports Med Rep.* 2005 Aug;4(4):224-6.
- 16.Gupta N, Wish JB. Hypoxia-Inducible Factor Prolyl Hydroxylase Inhibitors: A Potential New Treatment for Anemia in Patients With CKD. *Am J Kidney Dis.* 2017 Jun;69(6):815–26.
- 17.Locatelli F, Fishbane S, Block GA, Macdougall IC. Targeting Hypoxia-Inducible Factors for the Treatment of Anemia in Chronic Kidney Disease Patients. *Am. J. Nephrol.* 2017;45(3):187–99.

- 18.Ebeling P, Bourey R, Koranyi L, Tuominen JA, Groop LC, Henriksson J, et al. Mechanism of enhanced insulin sensitivity in athletes. Increased blood flow, muscle glucose transport protein (GLUT-4) concentration, and glycogen synthase activity. *J Clin Investig.* 1993 Oct 1;92(4):1623–31.
- 19.Casuso RA, Melskens L, Bruhn T, Secher NH, Nordsborg NB. Glucocorticoids improve high-intensity exercise performance in humans. *Eur J Appl Physiol.* 2014 Feb 11;114(2):419–24.
- 20.Zorgati H, Prieur F, Vergniaud T, Cottin F, Do MC, Labsy Z, et al. Ergogenic and metabolic effects of oral glucocorticoid intake during repeated bouts of high-intensity exercise. *Steroids.* 2014 Aug;86:10–5.
- 21.Arlettaz A, Portier H, Lecoq AM, Rieth N, de Ceaurrez J, Collomp K. Effects of Short-Term Prednisolone Intake during Submaximal Exercise. *Med Sci Sports Exerc* 2007 Sep;39(9):1672–8.
22. Ip EJ, Doroudgar S, Lau B, Barnett MJ. Anabolic steroid users' misuse of non-traditional prescription drugs. *Res Social Adm Pharm : RSAP.* 2019;15(8):949-52.
- 23.Armstrong LE, Costill DL, Fink WJ. Influence of diuretic-induced dehydration on competitive running performance. *Med Sci Sports Exerc.* 1985 Aug;17(4):456–61.
- 24.Stager JM, Tucker A, Cordain L, Engebretsen BJ, Brechue WF, Matulich CC. Normoxic and acute hypoxic exercise tolerance in man following acetazolamide. *Med Sci Sports Exerc.* 1990 Apr;22(2):178-84.
- 25.Holgado D, Zandonai T, Zabala M, Hopker J, Perakakis P, Luque-Casado A, et al. Tramadol effects on physical performance and sustained attention during a 20-min indoor cycling time-trial: A randomised controlled trial. *J Sci Med Sport.* 2018 Jul;21(7):654–60.
- 26.Amann M, Proctor LT, Sebranek JJ, Pegelow DF, Dempsey JA. Opioid-mediated muscle afferents inhibit central motor drive and limit peripheral muscle fatigue development in humans. *The Journal of Physiology.* 2009 Jan 1;587(1):271–83.
- 27.Holgado D, Hopker J, Sanabria D, Zabala M. Analgesics and Sport Performance: Beyond the Pain-Modulating Effects. *PM&R.* 2018 Jan;10(1):72–82.
- 28.Westmattmann D, Dreiskamper D, Strauss B, Schewe G, Plass J. Perception of the Current Anti-doping Regime - A Quantitative Study Among German Top-Level Cyclists and Track and Field Athletes. *Front Psychol.* 2018;9:1890.
- 29.Judak P, Coppieters G, Lapauw B, Van Eenoo P, Deventer K. Urinary detection of rapid-acting insulin analogs in healthy humans. *Drug Test Anal.* 2020;12(11-12):1629-35.