



เอกสารประกอบการสอนวิชา  
114326 ยาและสารกระตุ้นในการกีฬา  
(Drugs and Doping in Sports)



ภาคการศึกษาที่ 2 ปีการศึกษา 2554  
นักศึกษาวิทยาศาสตร์การกีฬา ชั้นปีที่ 3

โดย  
ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ภก.ดร. เกียรติศักดิ์ เอี่ยมเก็บ  
สาขาวิชาเภสัชวิทยา สำนักวิชาวิทยาศาสตร์  
มหาวิทยาลัยเทคโนโลยีสุรนารี

2554



54211432601

70.-

## คำนำ

เอกสารฉบับนี้เตรียมขึ้นเพื่อประกอบการบรรยายวิชา 114326 ยาและสารกระตุ้นในการกีฬา (Drugs and Doping in Sports) สำหรับนักศึกษาวิทยาศาสตร์การกีฬา มหาวิทยาลัยเทคโนโลยี สุรนารี โดยเนื้อหาในเล่มจะสรุปเกี่ยวกับเรื่อง การบาดเจ็บทางกีฬาและการรักษาโดยยา WADA prohibit 2011 list, Explanatory 2011, Monitoring program 2011, ยากลุ่ม beta agonist and beta blockers, Stimulants drugs, ยาขับปัสสาวะ, Anabolic steroids, Growth hormone, GH antagonist, Gonadotropins, Steroids, Narcotics, ซึ่งผู้เขียนได้สรุป รวบรวม ความรู้ใหม่ๆ ที่ทันสมัย จากตำรา (Textbooks) หลายเล่ม พร้อมแสดงรูปภาพประกอบ อย่างชัดเจนในทุกหัวข้อ เพื่อใช้ในการเรียนของนักศึกษาวิทยาศาสตร์การกีฬา และวิทยาศาสตร์สุขภาพอื่นๆ ตลอดจนครู อาจารย์ผู้สนใจที่จะใช้เป็นตำราอ้างอิงในการเรียนเภสัชวิทยาทางการศึกษาทุกระดับ.

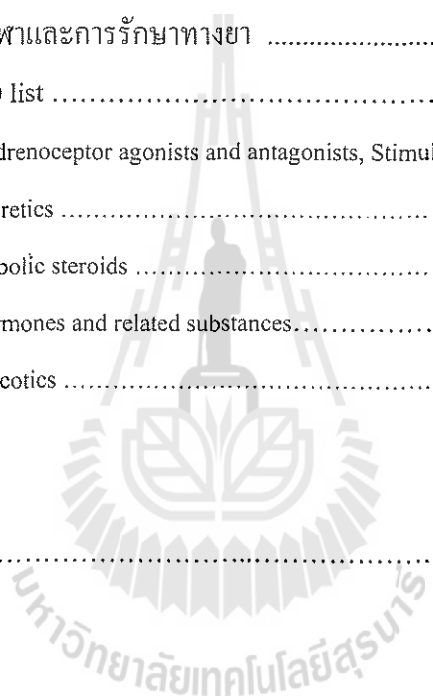
เนื้อหาในเอกสารฉบับนี้อาจยังไม่ครบสมบูรณ์ทั้งหมด ซึ่งอาจมีส่วนที่จะต้องปรับปรุงเพิ่มเติม หรือ สิ่งที่ขาดตกบกพร่อง ประการใด ผู้เขียน ยินดีน้อมรับข้อเสนอแนะในการปรับปรุงเนื้อหา และขอขอบคุณผู้เขียนตำรา ที่เป็นแหล่งของ เอกสารอ้างอิง ในการเขียนเอกสารประกอบการเรียน เล่มนี้ทุกๆ ท่าน

เกรียงศักดิ์ เอี่ยมแก้ว

สิงหาคม 2554

## สารบัญ

	หน้า
คำนำ .....	I
สารบัญ.....	II
บทที่ 1 การบาดเจ็บทางการกีฬาและการรักษาทางยา .....	1
บทที่ 2 WADA prohibit 2010 list .....	11
บทที่ 3 Drugs used in sport: $\beta$ -adrenoceptor agonists and antagonists, Stimulants drugs.....	29
บทที่ 4 Drugs used in sport: diuretics .....	50
บทที่ 5 Drugs used in sport: anabolic steroids .....	72
บทที่ 6 Drugs used in sport: Hormones and related substances.....	86
บทที่ 7 Drugs used in sport: Narcotics .....	109
References .....	121



# บทที่ 1 การดูแลการบาดเจ็บจากการออกกำลังกาย และเล่นกีฬา และการใช้ยาเบื้องต้น

ผศ.ภก.ดร. เกียรติศักดิ์ เอี่ยมเก็บ

การเล่นกีฬาอาจทำให้ผู้เล่นได้รับบาดเจ็บจากสาเหตุต่าง ๆ ได้แก่ อุบัติเหตุ การขาดความรู้ ความเข้าใจในหลักการเล่นที่ถูกต้อง ความประมาท รวมถึงการหักโหม หรือใช้แรงเกินกำลัง การบาดเจ็บทางกีฬามีหลาย ระดับ ตั้งแต่เล็กน้อย จนถึงขั้นหนักมาก และมักมีลักษณะเฉพาะแตกต่าง จากอาการบาดเจ็บทั่วไป อาการบาดเจ็บเหล่านี้ จำเป็นต้อง ได้รับการปฐมพยาบาล การ บำบัดรักษาและ/หรือ การฟื้นฟูที่ถูกต้อง ทั้งโดยวิธีทาง กายภาพบำบัด (physical therapy) การ รักษา ด้วยยา (medical treatment) การใช้หลักทางโภชนาการ (nutrition) และ / หรือขั้นตอนการ ฟื้นฟู ภายหลังจากการบาดเจ็บ (rehabilitation)

ในการออกกำลังกายนั้น หากออกกำลังกายไม่ถูกวิธี ไม่เหมาะสม กับสภาพร่างกายของผู้เล่น หรือออกกำลังกายในสภาพแวดล้อมที่ไม่เหมาะสม ก็อาจทำให้เกิดการบาดเจ็บได้ ตั้งแต่เกิดการ บาดเจ็บเล็กน้อยที่รุนแรง ถึงขั้นเป็นอันตรายต่อชีวิต

การดูแลผู้ที่ได้รับบาดเจ็บจากการออกกำลังกาย หรือเล่นกีฬา จะได้ผลดีต้องกระทำอย่างถูกวิธี และถูกเวลา โดยขึ้นกับการวินิจฉัยอย่างถูกต้อง ประสบการณ์ และอาศัยความร่วมมือจากหลาย ฝ่าย ทั้งจากแพทย์ ผู้ฝึกสอน นักกายภาพบำบัด รวมทั้งตัวผู้เล่นด้วย

## หลักการปฐมพยาบาลบาดเจ็บจากการออกกำลังกาย และเล่นกีฬา

เริ่มจากการตรวจร่างกาย เพื่อประเมินลักษณะ ความรุนแรงของบาดแผล หรือการบาดเจ็บที่ ได้รับ รวมทั้งซักถามอาการจากนักกีฬา เช่น บวม หรือกดเจ็บ มีอาการปวดขณะเคลื่อนไหว หรือยับ ส่วนนั้นๆ หรือไม่ หลังจากได้ข้อมูลการบาดเจ็บแล้ว ให้เริ่มทำการปฐมพยาบาล ในระยะ 24-48 ชั่วโมงแรก โดยปฏิบัติตามอักษรภาษาอังกฤษ ในคำว่า "RICE" โดยที่ R ใช้แทนคำว่า Rest; I ใช้แทนคำว่า Ice; C ใช้แทนคำว่า Compression; E ใช้แทนคำว่า Elevation รายละเอียดของ การปฏิบัติตามแนวทาง RICE มีดังนี้

1. การพัก (Rest) การใช้งานส่วนของร่างกาย ที่ได้รับบาดเจ็บทันที นั่นคือ ให้หยุดพักการเล่น กีฬา โดยเฉพาะในช่วง 6 ชั่วโมงแรก ของการบาดเจ็บ ซึ่งถือว่าเป็นช่วงที่สำคัญ ควรมีการ ให้พักการใช้งาน อย่างไรก็ตาม ส่วนใหญ่แล้ว การบาดเจ็บจากการเล่นกีฬา หรือออกกำลังกาย ต้องการเวลาพักประมาณ 48 ชั่วโมง ก่อนที่จะมีการเคลื่อนไหว (mobilization) อีกครั้ง

2. การใช้ความเย็น (Ice) โดยการประคบเย็น ซึ่งมีจุดมุ่งหมายเพื่อลดการมีเลือดออก บริเวณเนื้อเยื่อ ลดบวม และอาการปวดได้ ระยะเวลาการประคบเย็น ต้องกระทำให้เหมาะสมกับบริเวณที่ได้รับบาดเจ็บ โดยทั่วไปการประคบเย็น ให้ประคบนานครั้งละ 10 ถึง 20 นาที หยุดประคบ 5 นาที ทำเช่นนี้ไปเรื่อยๆ จนกระทั่งไม่บวม หรือทำวันละ 2 ถึง 3 ครั้ง วิธีที่นิยมใช้ในการประคบเย็น ได้แก่
  - การใช้เป็นถุงเย็น (ice pack) ซึ่งจะคงความเย็นได้ประมาณ 45-60 นาที และต้องมีผ้าห่อไว้ไม่ให้ถุงเย็นสัมผัสโดยตรงกับผิวหนัง
  - การใช้ถุงใส่น้ำแข็ง ผ้าชุบน้ำเย็น ในกรณีที่ไม่มีถุงเย็น หรือบริเวณของการบาดเจ็บ กว้างเกินขนาดของถุงเย็น
  - การพ่นด้วยสเปรย์เย็น (cooling spray) อาจใช้ลดปวดเฉพาะที่ได้ชั่วคราว สามารถใช้ได้กับบริเวณที่เนื้อเยื่อใต้ผิวหนัง ไม่หนา เช่น คาง สันหมัก ข้อเท้า
3. การพันผ้ายึด (Compression bandage) เพื่อกดไม่ให้มีเลือดออกในเนื้อเยื่อมาก มักใช้ร่วมกับการประคบเย็น เพื่อให้ได้ประโยชน์ทั้งสองด้านร่วมกัน การพันผ้ายึดควรพันให้กระชับ ส่วนที่บาดเจ็บ และควรใช้ผ้าสำลีผืนใหญ่รองไว้ให้หนาๆ โดยรอบ ก่อนพันด้วยผ้ายึด ควรพันผ้ายึดคลุมเหนือ และใต้ต่อส่วนที่บาดเจ็บ
4. การยก (Elevation) ส่วนของร่างกายที่ได้รับการบาดเจ็บ ให้สูงกว่าระดับหัวใจ เพื่อให้เลือดไหลกลับสู่หัวใจได้สะดวก เช่น การนอนวางขา หรือเท้าบนหมอน ในกรณีที่นั่ง ให้วางเท้าบนเก้าอี้ เป็นต้น ในกรณีบาดเจ็บรุนแรง ควรยกสูงไว้ประมาณ 24-48 ชั่วโมง นอกจากนี้การยกส่วนของร่างกายที่ได้รับบาดเจ็บ ให้สูง ยังช่วยในการลดการกดของน้ำหนักเซลล์ที่หลังออกมา สู่เนื้อเยื่อบริเวณนั้น ทำให้ลดการบวมลงได้

อย่างไรก็ตาม บางหลักปฏิบัติ อาจเพิ่มการป้องกันการบาดเจ็บเพิ่ม (Protection) ด้วย ซึ่งอาจจะพบได้ในบางตำรา ทำให้หลักการปฏิบัติเพิ่มจาก "RICE" เป็น "PRICE" โดย P = Protection เพื่อหลีกเลี่ยงการบาดเจ็บที่จะตามมาอีก โดยให้หยุดเล่นกีฬาทันที และใช้ crutches, splint เป็นต้น เช่น ในกรณีบาดเจ็บรุนแรง ที่สงสัยว่ามีอันตรายต่อข้อต่อ หรือกระดูก ควรตาม (splint) ด้วยอุปกรณ์ที่แข็ง และขนาดเหมาะสมกับอวัยวะ ซึ่งหาได้ในบริเวณที่เกิดเหตุ เพื่อระงับอวัยวะและป้องกัน (Protection) ไม่ให้มีการบาดเจ็บต่อเนื้อเยื่อเพิ่มเติม

ในขณะนี้อาจให้ยาต้านการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ (NSAIDS) ซึ่งมีฤทธิ์ต้านการอักเสบและลดอาการปวดได้ แต่ก็ควรระวังผลข้างเคียงจากยาด้วย หลังจาก 48 ชั่วโมงไปแล้ว ถ้าผู้ป่วยยังมีอาการปวด อาจใช้เครื่องมือทางกายภาพบำบัดที่ช่วยลดอาการปวด เช่น กระเป๋าน้ำร้อน TENS เป็นต้น ในกรณีที่ให้ความร้อนก็ควรใช้ความเข้มข้นต่ำกว่าก่อน บริเวณที่ได้รับบาดเจ็บอาจ

ป้องกันไม่ให้มีการกระทบกระเทือน หรือบาดเจ็บเพิ่มมากขึ้น โดยป้องกันไม่ให้ส่วนที่บาดเจ็บเคลื่อนไหวด้วยการพันเทป ภายอุปกรณ์เสริม

### ข้อควรหลีกเลี่ยง

ควรหลีกเลี่ยงการใช้ความร้อนในรูปแบบต่างๆ ในระยะแรก (48 ชั่วโมง) ของการบาดเจ็บ เพราะจะทำให้เส้นเลือดขยายตัว มีเลือดออกในบริเวณนั้นเพิ่มขึ้น นำไปสู่การบวมของเนื้อเยื่อ โดยรอบ และจะมีอาการปวดมากขึ้น การหายจะช้าลง

### เรื่องเกี่ยวกับยาที่ควรจะเรียนรู้ในวิชา **Drugs and Doping in Sports**

- บทนำเกี่ยวกับยารักษาอาการบาดเจ็บ (ดร. เกரியงศักดิ์)
- Introduction to Pharmacokinetics, Pharmacodynamics and Drug metabolism (ดร. นवलน้อย)
- ยาระงับปวดและ NSAIDS (ดร. นवलน้อย)
- ยาชาเฉพาะที่ (ดร. นवलน้อย)
- Lifestyle drugs (ดร. เกரியงศักดิ์)
- Drugs used in sport: Narcotics, diuretics, medicinal plants (ดร. เกரியงศักดิ์)
- Drugs used in sport: Stimulants, anabolic agents (ดร. เกரியงศักดิ์)
- Drugs used in sport: Hormones and related substances,  $\beta$ -adrenoceptor agonists and antagonists, other drugs (ดร. เกரியงศักดิ์)
- World anti-doping agency and regulation (ดร. เกரியงศักดิ์)

ยา สมุนไพร และการกีฬา มีความสัมพันธ์ต่อเนื่องกันมานับแต่โบราณ ประวัติศาสตร์การใช้ยาสมุนไพร กับนักกีฬา มีมาแต่ครั้งสมัยกรีกโบราณ Quintus of Smyrna อธิบายการรักษาอาการเคล็ดขัดยอกด้วยการใช้เภสัชภัณฑ์สำหรับผิวหนัง (topical medications) ประเภทต่างๆ เช่น ยาขี้ผึ้ง (ointments) แผ่นประคบ (dressings) การแพทย์แผนไทยใช้สมุนไพร หลายชนิดนำมาทุบหรือตำให้เป็นชิ้นเล็ก ๆ บรรจุใส่ผ้าขาวบางแล้วมัดเป็นลูกประคบ นำไปอังไอน้ำบนหม้อต้ม แล้วใช้ประคบที่บริเวณฟกช้ำ หรือมี อาการเคล็ดขัดยอก วิธีการเช่นนี้ จัดเป็นการบำบัดด้วยความร้อนซึ่งเป็นความร้อนชื้น (moist heat) โดยมีตัวยาสำคัญใน ลูกประคบที่เป็นน้ำมันหอมระเหย (volatile oils) ช่วยออกฤทธิ์บรรเทาอาการปวดบวม ควบคู่ไปด้วย

# 1. ยาสมุนไพรที่ช่วยรักษาหรือเกี่ยวข้องกับภาวะบาดเจ็บ

## ไพล

ชื่อวิทยาศาสตร์

*Zingiber cassumunar* Roxb.

วงศ์ ZINGIBERACEAE

ชื่อท้องถิ่น ปูลอย ปูเลย (ภาคเหนือ)

ว่านไฟ (ภาคกลาง)

ลักษณะพืช ไพล เป็นไม้ล้มลุก มีเหง้าใหญ่ เนื้อสีเหลือง กลิ่นหอม ใบเรียวยาว ปลาย

แหลม ดอกออกรวมกันเป็นช่อ อยู่บนก้านช่อดอกที่แทงจากเหง้า

การปลูก ใช้เหง้าปลูก ชอบดินเหนียวปนทราย ระบายน้ำดี แสงแดดพอควร

ส่วนที่ใช้เป็นยา เหง้าแก่จัด



สรรพคุณยาไทย แก้ฟก บวม เคล็ด ยอก ขับลม ท้องเดิน และช่วยขับระดู

ข้อมูลทางวิทยาศาสตร์ เหง้าไพล มีน้ำมันหอมระเหย (Essential oil) 0.5-0.9% และมีสารประเภทโมโนเทอร์ปีนอยด์ และฟีนิลบิวทานอยด์ จากการทดลอง พบว่า มีฤทธิ์ลดอาการอักเสบ ปวดบวม และมีผลเป็นยาชาเฉพาะที่ และจากรายงานพบว่า ไพลเป็นสมุนไพร ที่ไม่มีพิษเฉียบพลัน

การทดสอบทางเภสัชวิทยาของไพลจีซาล

ไพลจีซาล สามารถรักษาอาการอักเสบในสัตว์ทดลอง ได้ผลใกล้เคียงกับ 5 % phenylbutazone cream และน้ำมันไพล ให้ผลยับยั้ง การสร้างสาร prostaglandins ในหลอดทดลอง

การทดสอบความเป็นพิษ เมื่อใช้ภายนอกพบว่า ไพลจีซาลไม่มีพิษในระดับเฉียบพลันและกึ่งเรื้อรัง ไม่ระคายเคืองและ ไม่ก่อให้เกิดอาการแพ้ต่อผิวหนัง



## การทดสอบทางคลินิก

ไพลิจิชาลมีประสิทธิภาพสูงในการรักษาอาการบวม โดยทดสอบในนักกีฬาที่บาดเจ็บข้อเท้า แพลง พบว่านักกีฬากลุ่มที่ ทาไพลิจิชาล อาการบวมของข้อเท้า จะลดลงมากกว่ากลุ่มที่ทายา หลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยเฉพาะในช่วง 2-3 วันแรกของการรักษา

นอกจากนี้ไพลิจิชาลยังช่วยลดอาการปวด โดยผู้ป่วยที่ทาไพลิจิชาลจะรับประทานยาเม็ดแก้ปวด (paracetamol) น้อยกว่า ผู้ป่วยที่ทายาหลอก

ไพลิจิชาล มีประสิทธิภาพในการลดรอยเลือดที่เกิดจากการฟกช้ำได้ด้วย

## การศึกษาด้านความเป็นพิษของไพล

แบ่งเป็น 2 ส่วน

1. การทดสอบความเป็นพิษเมื่อใช้ภายนอก พบว่าไพลหรือน้ำมันไพลไม่มีพิษระดับเฉียบพลัน และ กึ่งเรื้อรัง ไม่ระคายเคือง และไม่ก่อให้เกิดอาการแพ้ต่อผิวหนัง

2. การทดสอบความเป็นพิษเมื่อใช้เป็นยาภายใน

การศึกษาพิษระยะสั้นของไพลในหนูถีบจักร โดยให้ไพลหรือสารสกัดไพลขนาดต่างๆเพียงครั้งเดียว พบว่าไม่ปรากฏ อาการพิษเฉียบพลันใดๆ ถึงแม้จะให้ขนาดสูงถึง 10 ก./กก. แต่การศึกษาพิษระยะยาว ในหนูขาว 1 ปี ซึ่งเปรียบเทียบระยะเวลา ได้ประมาณ ครึ่งหนึ่งของช่วงชีวิตหนูขาว พบว่าไพลเป็นพิษต่อตับ คือทำให้เกิดตับแข็ง และเกิดการก่อมะเร็งที่ตับหนูขาว ซึ่งพบความรุนแรงได้ 3 ระดับ จำนวนตับหนูขาว คิดปกติจะเพิ่มขึ้นตามขนาดของยาไพลที่ได้รับ และพบมะเร็งที่ตับ (hepatocellular carcinoma) ของ หนูขาวที่กรอกยาไพล ขนาดต่ำ 1 ตัว การทดลองนี้ได้ผลสอดคล้องกันทั้งการเจริญเติบโต และ สุขภาพของ หนูขาว ผลการตรวจสอบซีรัมทางชีวเคมี การชันสูตรซากและการตรวจสอบทางจุลพยาธิวิทยาของอวัยวะ ภายใน ส่วนการศึกษาพิษระยะยาว ของไพลในลิงแสมอายุ 2 ปี เปรียบเทียบระยะเวลา ได้ไม่ถึง 1 ใน 5 ของช่วงชีวิตลิงแสม ถึงแม้จะพบว่าลิงแสมที่ได้รับไพล ขนาดต่ำ มีการเจริญเติบโตเร็ว และมีจำนวนเม็ดเลือดแดงอัดแน่น สูงกว่ากลุ่มอื่น แต่ลิงที่ได้รับไพลขนาดสูง เกิดอาการเป็นพิษต่อตับอย่างเฉียบพลัน การเจริญเติบโตช้า สุขภาพไม่แข็งแรง ตับเสียหาย ในการสร้าง โปรตีน แต่ร่างกายมีการปรับสภาพเป็น ระยะ ๆ เซลล์ของตับสามารถซ่อมแซมหรือฟื้นฟูใหม่ได้ เมื่อสิ้นสุดการทดลอง 2 ปี จึงไม่พบความผิดปกติ จากการตรวจทาง จุลพยาธิวิทยา

จากผลการศึกษาชี้ แสดงให้เห็นว่า ในผงไพลน่าจะมีสารที่เป็นพิษต่อตับ ทั้งนี้ มิได้เกิดจากการปนเปื้อน คงเนื่องจากสาร ในธรรมชาติของเหง้าไพล และสรุปว่ายังไม่มีความปลอดภัยที่จะนำเหง้าไพลมาใช้เป็น ยารับประทานติดต่อกัน นอกเสียจาก จะทำการ ขจัดสารที่เป็นพิษต่อตับออกจากผงไพลเสียก่อน แม้จะมี การวิจัยพบว่า ไพลสามารถบรรเทาอาการหอบหืดได้ดี แต่ได้



ข้อมูลวิทยาศาสตร์ ที่พึ่งตั้งไว้ให้มีความ ะมัดระวังในด้านความปลอดภัยในการที่จะนำ  
สมุนไพรมาใช้เป็นยา นับว่าเป็น ประโยชน์อย่างยิ่งต่อการ ค้ำครองผู้บริโภค

### ครีมไฟลิจาล

สถาบันวิจัยวิทยาศาสตร์ และเทคโนโลยีแห่งประเทศไทย ได้พัฒนาครีม ที่ได้มาจากน้ำมัน  
ไฟล ใช้บรรเทาอาการเคล็ด ขัดขอก ปรากฏว่า ได้ผลดี ซึ่งองค์การเภสัชกรรมได้นำมาผลิต

ในชั้นอุตสาหกรรม ใช้ชื่อว่า "ครีมไฟลิจาล"

ส่วนประกอบ ใน 1 กรัม มีน้ำมันไฟล 14 กรัม

สรรพคุณ บรรเทาอาการปวดเมื่อย ปวดบวม  
จากกล้ามเนื้ออักเสบ เคล็ด ขอก ฟกช้ำ

วิธีใช้ ทาและถูเบา ๆ บริเวณที่มีอาการ วันละ 2-3 ครั้ง

ขนาดบรรจุ หลอดละ 30 กรัม



## 2. ยาลดอาการบวมและอักเสบกลุ่มอื่นๆ ที่ไม่ใช่ steroids และ NSAIDS

Serratiopeptidase : 5 mg (Danzon<sup>®</sup>)

กลไกการออกฤทธิ์ (Action) :

1.ลดอาการอักเสบและอาการบวม ช่วยทำให้การไหลเวียนของ  
โลหิตตรงบริเวณที่อักเสบดีขึ้น โดยไปละลายน้ำหนอง น้ำเหลือง  
ต่าง ๆ ซึ่งผิดปกติและกระตุ้นให้เกิดการดูดซึมของของเสียต่าง ๆ ผ่านทางหลอดโลหิต และ  
หลอดน้ำเหลือง

2.ช่วยลดเสมหะ ความดันของน้ำเหลือง และโลหิต โดยไปละลายเสมหะ และก้อนโลหิตคั่ง ทำ  
ให้ถูกขับออกมาได้ง่ายขึ้น

3.ช่วยเสริมฤทธิ์ยาปฏิชีวนะ โดยทำให้ยาปฏิชีวนะออกฤทธิ์ให้ผลในการรักษาได้ดีขึ้น

ข้อบ่งใช้การให้ยา (Indication) :

ช่วยลดอาการอักเสบ และอาการบวม ภายหลังการผ่าตัด

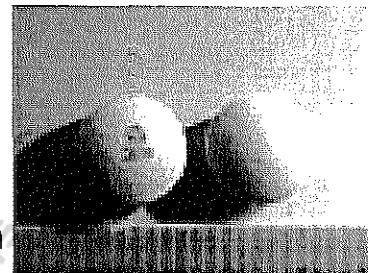
ช่วยลดอาการอักเสบ และอาการบวม มีน้ำหนองและโลหิตคั่ง โดยใช้ร่วมกับ ยาต้านจุลชีพ  
หรือยาเฉพาะโรค ในโรคดังต่อไปนี้

โรคทางหู คอ และจมูก ..... โพรงจมูกอักเสบ, ช่องหูอักเสบ

โรคทางนรีเวช..... อาการโลหิตคั่งในทรวงอก

โรคทางเดินปัสสาวะ..... กระเพาะปัสสาวะอักเสบ

โรคฟันและการผ่าตัดในช่องปาก..... รอยฟันอักเสบ, เหงือกอักเสบ



ช่วยจับเสมหะในโรคต่อไปนี้

หลอดลมอักเสบ , หอบหืด และวัณโรคปอด โดยใช้ร่วมกับยารักษาวัณโรค

ช่วยจับเสมหะ หลังจากได้รับยาสลบ

ขนาดการใช้ยา (Dosage) :

ปกติรับประทานครั้งละ 1 เม็ด วันละ 3 ครั้ง หลังอาหาร ขนาดอาจเพิ่มขึ้นได้แล้วแต่อาการ

ขนาดของบรรจุภัณฑ์ (Packages) :

กล่องละ 500 เม็ด (แผงละ 10 เม็ด 50 แผง)

ขวดละ 500 เม็ด

### 3. ยากล้ามเนื้อ

**Tolperisone (Mydocalm<sup>®</sup>)**

ข้อบ่งใช้

ยากล้ามเนื้อ ช่วยลดความตึงตัวของกล้ามเนื้อ อันเนื่องมาจากระบบประสาทหรือการดึงตัวหรือการหดตัวของกล้ามเนื้อเอง การฝึกปกติของกล้ามเนื้อที่ช่วยในการเคลื่อนไหว เป็นต้น

ขนาดที่ใช้

ผู้ใหญ่ ครั้งละ 1 เม็ด วันละ 3 ครั้ง หลังอาหาร (Should be taken with food.)

*Adult* 150-450 mg daily. *Childn 6-14 yr* 2-4 mg/kg body wt daily in 3 divided doses, *3 mth-6 yr* 5 mg/kg body wt daily in 3 divided doses.





ข้อห้ามใช้ (Contraindications)

โรคกล้ามเนื้ออ่อนแรงชนิดร้ายแรง (Myasthenia gravis), สตรีที่ตั้งครรภ์

ผลข้างเคียงของยา (Adverse drug reaction) Muscular weakness, headache, hypotension, nausea, vomiting and abdominal discomfort. The adverse reaction usually disappear upon dose reduction

กลไกการออกฤทธิ์ (Mechanism of action)

**Pharmacology:** Mydocalm is a centrally acting muscle relaxant. Its mode of action is sophisticated. Mydocalm inhibits the conduction in primary afferent nerve fibres and motoneurons whereby it inhibits spinal mono- and polysynaptic reflexes. On the other hand, as a secondary mechanism, through inhibiting synaptic  $Ca^{2+}$  influx the compound is assumed to inhibit transmitter release. Mydocalm improves peripheral blood flow

Form	Packing/Price	Photo
film-coated tablet	50mg x 10's	
	50mg x 100 x 10's	
	150mg x 10's	
	150mg x 10 x 10's	

### Norgesic®



ส่วนประกอบ Orphenadrine citrate 35 mg, paracetamol 450 mg

#### ข้อบ่งใช้

ยาคลายกล้ามเนื้อ การเจ็บปวดที่กล้ามเนื้อ ปวดศีรษะ (จากกล้ามเนื้อตึงตัว)

#### การรับประทาน

ครั้งละ 2 เม็ด วันละ 3 ครั้งหลังอาหาร

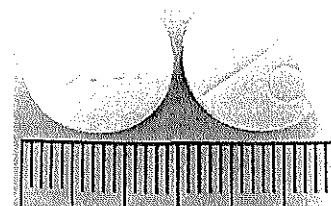
#### ข้อห้ามใช้

โรคต้อหิน โรคกล้ามเนื้ออ่อนแรงชนิดร้ายแรง (Myasthenia gravis) ต่อมลูกหมากโต

(Glaucoma; myasthenia gravis; prostatic hypertrophy or bladder neck obstruction)

ข้อควรระวัง (Precautions) Cardiac arrhythmias, tachycardia, cardiac decompensation, coronary insufficiency. Pregnancy

ผลข้างเคียงของยา (Adverse drug reaction) Nausea, dry mouth, blurred vision. Rarely rash, drowsiness



Form	Packing/Price	Photo
tablet	500's	
	50 x 10's (foil)	

### Baclofen (Lioresal®)

#### ข้อบ่งใช้

คลายความตึงตัวของกล้ามเนื้อลายที่เกิดจากการบาดเจ็บของเส้นประสาทไขสันหลัง

หรือจากการบาดเจ็บที่เกิดบริเวณสมอง

การรับประทาน

ผู้ใหญ่ 30-75 mg/day max 100-120 mg/day แบ่งให้ Should be taken with food.

เด็ก 0.75-2 mg/kg/day แบ่งให้ Should be taken with food.

ข้อควรระวัง

ควรระวังการใช้ในผู้ป่วยโรคจิต ผู้ป่วยที่สับสน ผู้ป่วยที่ไตเสียหายที่ โรคหลอดเลือดสมอง สตรีมีครรภ์หรือให้นมบุตร โรคกระเพาะ ตับหรือทางเดินหายใจล้มเหลว เบาหวาน ลมชัก ผู้ป่วยปัสสาวะคั่ง เป็นต้น

ผลข้างเคียงของยา (Adverse drug reaction) Frequent: Sedation, drowsiness, nausea. Occasional: Resp depression, diminished CV functions. Rare: Urinary retention.

Form

tablet

Packing/Price

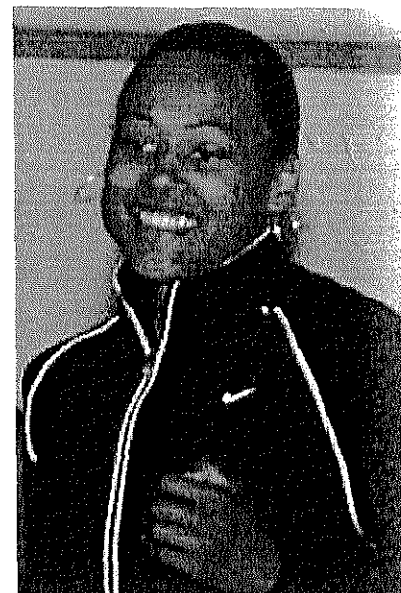
10mg x 20 x 10's

Photo

## สารกระตุ้นในการกีฬา (Doping in sports)

### Marion Jones

Women's athletics		
<u>World Championships</u>		
<b>Bronze</b>	<u>1999 Seville</u>	Long Jump
<b>Gold</b>	<u>1999 Seville</u>	100 m
<b>Gold</b>	<u>1997 Athens</u>	100 m
<b>Gold</b>	<u>1997 Athens</u>	4x100 m Relay



**Marion Lois Jones**, also known as **Marion Jones-Thompson** (born October 12, 1975 in Los Angeles, California), is a former world champion American track and field athlete. She won five medals at the 2000 Summer Olympics in Sydney, Australia but has since been stripped of every Olympic medal dating back to September 2000 after admitting that she took performance-enhancing drugs.<sup>[1][2]</sup>

In October 2007, Jones admitted she doped, having taken steroids before the Sydney 2000 Summer Olympics and acknowledged that she had, in fact, lied when she

previously denied steroid use in statements to the press, to various sports agencies, and—most significantly—to two grand juries,

#### ความหมายของคำว่า **doping**

ในวงการกีฬา เดิม คำว่า doping หมายถึงยาที่เพิ่มสมรรถนะ ซึ่งเป็นสิ่งต้องห้ามในการแข่งขัน ต่อมานอกจากยาแล้วยังมี blood doping (การเพิ่มสมรรถนะโดยให้เลือด) หรือการให้ฮอร์โมน erythropoietin (EPO) หรือ anabolic steroid Tetrahydrogestrinone (THG) ซึ่งองค์กรทางการกีฬาระดับนานาชาติห้ามใช้ในการกีฬา โดยเฉพาะ International Olympic Committee

#### ประวัติบางส่วนของการใช้สารกระตุ้น

- Thomas J. Hicks, ชนะการวิ่งมาราธอน Olympic marathon ในปี ค.ศ. 1904 เนื่องมาจากการใช้ strychnine.
- ต่อมา มีการใช้ amphetamine(Benzedrine®) ซึ่งพบในการใช้ใน Berlin Olympics in 1936 ต่อมาในสมัยสงครามโลกครั้งที่สองทหารอังกฤษมีการใช้สารนี้ถึง 72 ล้านเม็ด ทำให้ทหารอังกฤษชนะในสงคราม นอกจากนั้นในปี 1962-63 ทีมฟุตบอล Everton ได้แชมป์ league ของอังกฤษ เนื่องมาจากการใช้ amphetamine ระหว่างการแข่งขัน ในปี ค.ศ. 1960 มีการแข่งขัน Olympic Games in Rome นักปั่นจักรยานระยะทาง 100 km ได้เป็นลมระหว่างทางและเสียชีวิตที่โรงพยาบาลในเวลาต่อมา ผลการชันสูตรศพพบว่าเขาใช้ยา amphetamine และ ronicol (ยาขยายหลอดเลือด)

# Chapter 2



## The World Anti-Doping Code

# **THE 2011 PROHIBITED LIST INTERNATIONAL STANDARD**

The official text of the *Prohibited List* shall be maintained by WADA and shall be published in English and French. In the event of any conflict between the English and French versions, the English version shall prevail.

This List shall come into effect on 1 January 2011

# THE 2011 PROHIBITED LIST WORLD ANTI-DOPING CODE

Valid 1 January 2011

All *Prohibited Substances* shall be considered as "Specified Substances" except Substances in classes S1, S2.1 to S2.5, S.4.4 and S6.a, and *Prohibited Methods* M1, M2 and M3.

## SUBSTANCES AND METHODS PROHIBITED AT ALL TIMES (IN- AND OUT-OF-COMPETITION)

### S0. NON-APPROVED SUBSTANCES

Any pharmacological substance which is not addressed by any of the subsequent sections of the List and with no current approval by any governmental regulatory health authority for human therapeutic use (i.e. drugs under pre-clinical or clinical development or discontinued) is prohibited at all times.

## PROHIBITED SUBSTANCES

### S1. ANABOLIC AGENTS

Anabolic agents are prohibited.

#### 1. Anabolic Androgenic Steroids (AAS)

a. Exogenous\* AAS, including: **1-androstenediol** (5 $\alpha$ -androst-1-ene-3 $\beta$ ,17 $\beta$ -diol); **1-androstenedione** (5 $\alpha$ -androst-1-ene-3,17-dione); **bolandi**ol (19-norandrostenediol); **bolasterone**; **boldenone**; **boldione** (androsta-1,4-diene-3,17-dione); **calusterone**; **clostebol**; **danazol** (17 $\alpha$ -ethynyl-17 $\beta$ -hydroxyandrost-4-en[2,3-d]isoxazole); **dehydrochlormethyltestosterone** (4-chloro-17 $\beta$ -hydroxy-17 $\alpha$ -methylandrosta-1,4-dien-3-one); **desoxymethyltestosterone** (17 $\alpha$ -methyl-5 $\alpha$ -androst-2-en-17 $\beta$ -ol); **drostanolone**; **ethylestrenol** (19-nor-17 $\alpha$ -pregn-4-en-17-ol); **fluoxymesterone**; **formebolone**; **furazabol** (17 $\beta$ -hydroxy-17 $\alpha$ -methyl-5 $\alpha$ -



androstano[2,3-c]-furan); **gestrinone**; **4-hydroxytestosterone** (4,17 $\beta$ -dihydroxyandrost-4-en-3-one); **mestanolone**; **mesterolone**; **metenolone**; **methandienone** (17 $\beta$ -hydroxy-17 $\alpha$ -methylandrosta-1,4-dien-3-one); **methandriol**; **methasterone** (2 $\alpha$ , 17 $\alpha$ -dimethyl-5 $\alpha$ -androstane-3-one-17 $\beta$ -ol); **methyldienolone** (17 $\beta$ -hydroxy-17 $\alpha$ -methylestra-4,9-dien-3-one); **methyl-1-testosterone** (17 $\beta$ -hydroxy-17 $\alpha$ -methyl-5 $\alpha$ -androst-1-en-3-one); **methylnortestosterone** (17 $\beta$ -hydroxy-17 $\alpha$ -methylestr-4-en-3-one); **methyltestosterone**; **metribolone** (methyltrienolone, 17 $\beta$ -hydroxy-17 $\alpha$ -methylestra-4,9,11-trien-3-one); **mibolerone**; **nandrolone**; **19-norandrostenedione** (estr-4-ene-3,17-dione); **norboletone**; **norclostebol**; **norethandrolone**; **oxabolone**; **oxandrolone**; **oxymesterone**; **oxymetholone**; **prostanazol** (17 $\beta$ -hydroxy-5 $\alpha$ -androstano[3,2-c] pyrazole); **quinbolone**; **stanozolol**; **stenbolone**; **1-testosterone** (17 $\beta$ -hydroxy-5 $\alpha$ -androst-1-en-3-one); **tetrahydrogestrinone** (18 $\alpha$ -homo-pregna-4,9,11-trien-17 $\beta$ -ol-3-one); **trenbolone**; and other substances with a similar chemical structure or similar biological effect(s).

b. Endogenous\*\* AAS when administered exogenously:

**androstenediol** (androst-5-ene-3 $\beta$ ,17 $\beta$ -diol); **androstenedione** (androst-4-ene-3,17-dione); **dihydrotestosterone** (17 $\beta$ -hydroxy-5 $\alpha$ -androst-3-one); **prasterone** (dehydroepiandrosterone, DHEA); **testosterone** and the following metabolites and isomers:

**5 $\alpha$ -androstane-3 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -diol**; **5 $\alpha$ -androstane-3 $\alpha$ ,17 $\beta$ -diol**; **5 $\alpha$ -androstane-3 $\beta$ ,17 $\alpha$ -diol**; **5 $\alpha$ -androstane-3 $\beta$ ,17 $\beta$ -diol**; **androst-4-ene-3 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -diol**; **androst-4-ene-3 $\alpha$ ,17 $\beta$ -diol**; **androst-4-ene-3 $\beta$ ,17 $\alpha$ -diol**; **androst-5-ene-3 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -diol**; **androst-5-ene-3 $\alpha$ ,17 $\beta$ -diol**; **androst-5-ene-3 $\beta$ ,17 $\alpha$ -diol**; **4-androstenediol** (androst-4-ene-3 $\beta$ ,17 $\beta$ -diol); **5-androstenedione** (androst-5-ene-3,17-dione); **epi-dihydrotestosterone**; **epitestosterone**; **3 $\alpha$ -hydroxy-5 $\alpha$ -androst-17-one**; **3 $\beta$ -hydroxy-5 $\alpha$ -androst-17-one**; **19-norandrosterone**; **19-noretiocholanolone**.

## **2. Other Anabolic Agents, including but not limited to:**

**Clenbuterol, selective androgen receptor modulators (SARMs), tibolone, zeranol, zilpaterol.**

*For purposes of this section:*

\* "exogenous" refers to a substance which is not ordinarily capable of being produced by the body naturally.

\*\* "endogenous" refers to a substance which is capable of being produced by the body naturally.

## **S2. PEPTIDE HORMONES, GROWTH FACTORS AND RELATED SUBSTANCES**

The following substances and their releasing factors are prohibited:

**1. Erythropoiesis-Stimulating Agents [e.g. erythropoietin (EPO), darbepoetin (dEPO), hypoxia-inducible factor (HIF) stabilizers, methoxy polyethylene glycol-epoetin beta (CERA), peginesatide (Hematide)];**

**2. Chorionic Gonadotrophin (CG) and Luteinizing Hormone (LH) in males;**

**3. Insulins;**

**4. Corticotrophins;**

**5. Growth Hormone (GH), Insulin-like Growth Factor-1 (IGF-1), Fibroblast Growth Factors (FGFs), Hepatocyte Growth Factor (HGF), Mechano Growth Factors (MGFs), Platelet-Derived Growth Factor (PDGF), Vascular-Endothelial Growth Factor (VEGF) as well as any other growth factor affecting muscle, tendon or ligament protein synthesis/degradation, vascularisation, energy utilization, regenerative capacity or fibre type switching;**

and other substances with similar chemical structure or similar biological effect(s).

## **S3. BETA-2 AGONISTS**

All beta-2 agonists (including both optical isomers where relevant) are prohibited except salbutamol (maximum 1600 micrograms over 24 hours) and salmeterol when taken by inhalation in accordance with the manufacturers' recommended therapeutic regime.

The presence of salbutamol in urine in excess of 1000 ng/mL is presumed not to be an intended therapeutic use of the substance and will be considered as an *Adverse Analytical Finding* unless the *Athlete* proves, through a controlled pharmacokinetic study, that the abnormal result was the consequence of the use of a therapeutic dose (maximum 1600 micrograms over 24 hours) of inhaled salbutamol.

#### **S4. HORMONE ANTAGONISTS AND MODULATORS**

The following classes are prohibited:

**1. Aromatase inhibitors** including, but not limited to: **aminoglutethimide, anastrozole, androsta-1,4,6-triene-3,17-dione (androstatrienedione), 4-androstene-3,6,17 trione (6-oxo), exemestane, formestane, letrozole, testolactone.**

**2. Selective estrogen receptor modulators (SERMs)** including, but not limited to: **raloxifene, tamoxifen, toremifene.**

**3. Other anti-estrogenic substances** including, but not limited to: **clomiphene, cyclofenil, fulvestrant.**

**4. Agents modifying myostatin function(s)** including, but not limited, to: **myostatin inhibitors.**

#### **S5. DIURETICS AND OTHER MASKING AGENTS**

Masking agents are prohibited. They include:

**Diuretics, desmopressin, plasma expanders** (e.g. **glycerol**; intravenous administration of **albumin, dextran, hydroxyethyl starch** and **mannitol**), **probenecid**; and other substances with similar biological effect(s).

Diuretics include:

**Acetazolamide, amiloride, bumetanide, canrenone, chlorthalidone, etacrynic acid, furosemide, indapamide, metolazone, spironolactone, thiazides** (e.g. **bendroflumethiazide, chlorothiazide, hydrochlorothiazide**), **triamterene**; and other substances with a similar chemical structure or similar biological effect(s) (except drosperinone, pamabrom and topical dorzolamide and brinzolamide, which are not prohibited).

The use *In-* and *Out-of-Competition*, as applicable, of any quantity of a substance subject to threshold limits (i.e. salbutamol, morphine, cathine, ephedrine, methylephedrine and pseudoephedrine) in conjunction with a diuretic or other masking agent requires the deliverance of a specific Therapeutic Use Exemption for that substance in addition to the one granted for the diuretic or other masking agent.

## PROHIBITED METHODS

### **M1. ENHANCEMENT OF OXYGEN TRANSFER**

The following are prohibited:

1. Blood doping, including the use of autologous, homologous or heterologous blood or red blood cell products of any origin.
2. Artificially enhancing the uptake, transport or delivery of oxygen, including, but not limited to, perfluorochemicals, efaproxiral (RSR13) and modified haemoglobin products (e.g. haemoglobin-based blood substitutes, microencapsulated haemoglobin products), excluding supplemental oxygen.

### **M2. CHEMICAL AND PHYSICAL MANIPULATION**

The following is prohibited:

1. *Tampering*, or attempting to tamper, in order to alter the integrity and validity of *Samples* collected during *Doping Control* is prohibited. These include but are not limited to catheterisation, urine substitution and/or adulteration (e.g. proteases).
2. Intravenous infusions are prohibited except for those legitimately received in the course of hospital admissions or clinical investigations.
3. Sequential withdrawal, manipulation and reinfusion of whole blood into the circulatory system is prohibited.

### **M3. GENE DOPING**

The following, with the potential to enhance sport performance, are prohibited:

1. The transfer of nucleic acids or nucleic acid sequences;
2. The use of normal or genetically modified cells;
3. The use of agents that directly or indirectly affect functions known to influence performance by altering gene expression. For example, Peroxisome Proliferator Activated Receptor  $\delta$  (PPAR $\delta$ ) agonists (e.g. GW 1516) and PPAR $\delta$ -AMP-activated protein kinase (AMPK) axis agonists (e.g. AICAR) are prohibited.

# SUBSTANCES AND METHODS PROHIBITED IN-COMPETITION

In addition to the categories S0 to S5 and M1 to M3 defined above, the following categories are prohibited *In-Competition*:

## PROHIBITED SUBSTANCES

### S6. STIMULANTS

All stimulants (including both optical isomers where relevant) are prohibited, except imidazole derivatives for topical use and those stimulants included in the 2011 Monitoring Program.

Stimulants include:

a: Non-Specified Stimulants:

**Adrafinil; amfepramone; amiphenazole; amphetamine; amphetaminil; benfluorex; benzphetamine; benzylpiperazine; bromantan; clobenzorex; cocaine; cropropamide; crotetamide; dimethylamphetamine; etilamphetamine; famprofazone; fencamine; fenetylline; fenfluramine; fenproporex; furfenorex; mefenorex; mephentermine; mesocarb; methamphetamine(*d*-); p-methylamphetamine; methylenedioxyamphetamine; methylenedioxymethamphetamine; modafinil; norfenfluramine; phendimetrazine; phenmetrazine; phentermine; 4-phenylpiracetam (carphedon); prenylamine; prolintane.**

A stimulant not expressly listed in this section is a Specified Substance.

b: Specified Stimulants (examples):

**Adrenaline\*\*; cathine\*\*\*; ephedrine\*\*\*\*; etamivan; etilefrine; fenbutrazate; fencamfamin; heptaminol; isometheptene; levmetamfetamine; meclofenoxate; methylephedrine\*\*\*\*; methylhexaneamine (dimethylpentylamine); methylphenidate; nikethamide; norfenefrine; octopamine; oxilofrine; parahydroxyamphetamine; pemoline; pentetrazol; phenpromethamine; propylhexedrine; pseudoephedrine\*\*\*\*; selegiline; sibutramine; strychnine; tuaminoheptane; and other substances with a similar chemical structure or similar biological effect(s).**

\* The following substances included in the 2011 Monitoring Program (bupropion, caffeine, phenylephrine, phenylpropanolamine, pipradol, synephrine) are not considered as *Prohibited Substances*.

\*\* **Adrenaline** associated with local anaesthetic agents or by local administration (e.g. nasal, ophthalmologic) is not prohibited.

\*\*\* **Cathine** is prohibited when its concentration in urine is greater than 5 micrograms per milliliter.

\*\*\*\* Each of **ephedrine** and **methylephedrine** is prohibited when its concentration in urine is greater than 10 micrograms per milliliter.

\*\*\*\*\* **Pseudoephedrine** is prohibited when its concentration in urine is greater than 150 micrograms per milliliter.

## **S7. NARCOTICS**

The following are prohibited:

**Buprenorphine, dextromoramide, diamorphine (heroin), fentanyl and its derivatives, hydromorphone, methadone, morphine, oxycodone, oxymorphone, pentazocine, pethidine.**

## **S8. CANNABINOIDS**

Natural (e.g. cannabis, hashish, marijuana) or synthetic delta 9-tetrahydrocannabinol (THC) and cannabimimetics [e.g. "Spice" (containing JWH018, JWH073), HU-210] are prohibited.

## **S9. GLUCOCORTICOSTEROIDS**

All glucocorticosteroids are prohibited when administered by oral, intravenous, intramuscular or rectal routes.

# SUBSTANCES PROHIBITED IN PARTICULAR SPORTS

## P1. ALCOHOL

Alcohol (ethanol) is prohibited *In-Competition* only, in the following sports. Detection will be conducted by analysis of breath and/or blood. The doping violation threshold (haematological values) is 0.10 g/L.

- Aeronautic (FAI)
- Archery (FITA)
- Automobile (FIA)
- Karate (WKF)
- Motorcycling (FIM)
- Powerboating (UIM)
- Ninepin and Tenpin Bowling (FIQ)

## P2. BETA-BLOCKERS

Unless otherwise specified, beta-blockers are prohibited *In-Competition* only, in the following sports.

- Aeronautic (FAI)
- Archery (FITA) (also prohibited *Out-of-Competition*)
- Automobile (FIA)
- Billiards and Snooker (WCBS)
- Bobsleigh and Skeleton (FIBT)
- Boules (CMSB)
- Bridge (FMB)
- Curling (WCF)
- Darts (WDF)
- Golf (IGF)
- Motorcycling (FIM)
- Modern Pentathlon (UIPM) for disciplines involving shooting
- Ninepin and Tenpin Bowling (FIQ)
- Powerboating (UIM)
- Sailing (ISAF) for match race helms only
- Shooting (ISSF, IPC) (also prohibited *Out-of-Competition*)
- Skiing/Snowboarding (FIS) in ski jumping, freestyle aerials/halfpipe and snowboard halfpipe/big air
- Wrestling (FILA)

Beta-blockers include, but are not limited to, the following:

**Acebutolol, alprenolol, atenolol, betaxolol, bisoprolol, bunolol, carteolol, carvedilol, celiprolol, esmolol, labetalol, levobunolol, metipranolol, metoprolol, nadolol, oxprenolol, pindolol, propranolol, sotalol, timolol.**





## ***2011 Prohibited List***

### ***Summary of Major Modifications***

#### **INTRODUCTORY PARAGRAPH (S0 Section)**

- An introductory sentence emphasizing the status of drugs with no official approval and not covered by other sections of the *Prohibited List* has been added.

#### **SUBSTANCES AND METHODS PROHIBITED AT ALL TIMES (IN- AND OUT-OF-COMPETITION)**

##### S2. Peptide Hormones, Growth Factors and Related Substances

- To reflect the growing number of substances developed to stimulate erythropoiesis, hypoxia-inducible factor (HIF)-stabilizers have been added as an example.
- The non-proprietary name of Hematide has been added (peginesatide)
- Intra-muscular use of Platelet-Derived Preparations (PRP) has been removed from the *Prohibited List*.

##### S3. Beta2-agonists:

- All references to the Declaration of Use have been deleted.

##### S5. Diuretics and Other Masking Agents

- Desmopressin has been added as an example of masking agent.

- The last paragraph of section S5 has been revised to more clearly explain the consequences of detecting an exogenous threshold substance at a sub-threshold concentration in the presence of a diuretic or other masking agent.

## **PROHIBITED METHODS**

### M2. Chemical and Physical Manipulation

- Methods that consist of sequentially withdrawing, manipulating and reinfusing whole blood into the circulation have been added to this category.

### M3. Gene Doping

- For clarification purposes the gene doping definition was reworded and split into three points.

## **SUBSTANCES AND METHODS PROHIBITED IN-COMPETITION**

### S6. Stimulants

- The spelling of levmetamfetamine has been corrected as per its International Non-proprietary Name.
- Methylhexaneamine has been transferred to the list of specified stimulants.

### S8. Cannabinoids.

- The definition was reworded to clarify that all cannabimimetics are included in this section

### 9. Glucocorticosteroids

- Only the prohibited routes of administration are now listed in this section.

## **SUBSTANCES PROHIBITED IN PARTICULAR SPORTS**

### P1. Alcohol

- At the request of the Union Internationale de Pentathlon Moderne (UIPM) and due to changes introduced in the format of the competition, alcohol is no longer prohibited in Modern Pentathlon for disciplines involving shooting.

### P2. Beta-blockers

- It is clarified that, in addition to Bobsleigh, beta-blockers are also prohibited in Skeleton, which are both governed by the Fédération Internationale de Bobsleigh et de Tobogganing (FIBT).
- At the request of the Fédération Internationale de Gymnastique (FIG), gymnastics has been removed from this category.
- At the request of the World Darts Federation (WDF), darts have been added to this category.



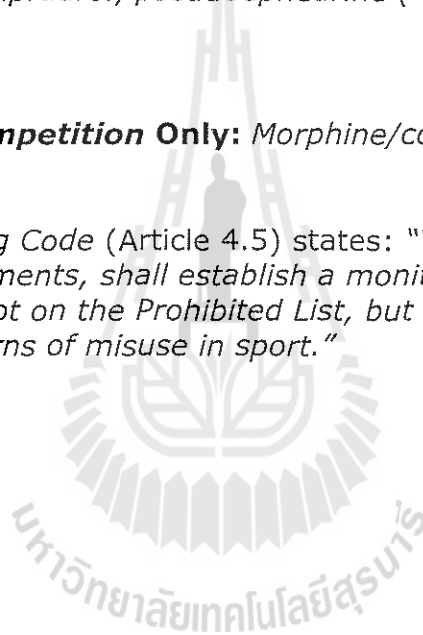
## THE 2011 MONITORING PROGRAM\*

The following substances are placed on the 2011 Monitoring Program:

**1. Stimulants: *In-Competition Only:*** *Bupropion, caffeine, phenylephrine, phenylpropanolamine, pipradrol, pseudoephedrine (< 150 micrograms per milliliter), synephrine.*

**2. Narcotics: *In-Competition Only:*** *Morphine/codeine ratio.*

\* The *World Anti-Doping Code* (Article 4.5) states: "WADA, in consultation with Signatories and governments, shall establish a monitoring program regarding substances which are not on the Prohibited List, but which WADA wishes to monitor in order to detect patterns of misuse in sport."



18 September 2010



## ***2011 Prohibited List***

### **Explanatory Notes on the 2011 Prohibited List:**

#### **Introduction**

*Members of the Anti-Doping Community should be aware that careful consideration has been given to all of the thoughtful comments that have been provided in response to the distribution of the draft 2011 List. It will be recognized that not all suggestions have been accepted or incorporated into the 2011 List but, as is explained below, modifications to the draft have been made possible because of the contributions and submissions of many of our colleagues.*

#### **S0 NON-APPROVED SUBSTANCES AND METHODS**

This section has been added in order to address the issue of the abuse of substances that are currently in an experimental phase of development or that are not or no longer permitted for human use.

#### **S1 ANABOLIC AGENTS**

This section has been modified in a minor way to standardize the spelling for certain substances.

#### **S2 PEPTIDE HORMONES, GROWTH FACTORS AND RELATED SUBSTANCES**

S2.1: This section has been modified to include the international non-proprietary name of Hematide – "*peginesatide*". In order to reflect the growing

number of substances developed to stimulate erythropoiesis, hypoxia-inducible factor (HIF)-stabilizers have been added as an example of this class of products.

S2.3: Questions relating to the use of insulins and other associated substances will be the focus of further review by the List Expert Group in 2011.

S2.6: Platelet-derived preparations have been removed from the *List* after consideration of the lack of any current evidence concerning the use of these methods for purposes of performance enhancement notwithstanding that these preparations contain growth factors. Despite the presence of some growth factors, current studies on PRP do not demonstrate any potential for performance enhancement beyond a potential therapeutic effect. Note that individual growth factors are still prohibited when given separately as purified substances as described in S.2.5

### **S3 BETA-2-AGONISTS**

The WADA List Expert Group made changes to S3 (beta-2-agonists) in response to the concerns expressed by members of the Sport Community. References to the "Declaration of Use" have been removed. Concerns continue to exist about the performance-enhancing effects of beta-2-agonists when taken in large quantities. The *List* prohibits the administration of all beta-2-agonists except salbutamol (maximum 1600 micrograms over 24 hours) and salmeterol when taken by inhalation in accordance with the recommended therapeutic regime. Urinary thresholds continue to apply to the management of salbutamol; work is ongoing to develop thresholds for other beta-2-agonists.

The issue of beta-2-agonists will continue to be the focus of WADA's research activity in order to ensure that the administration of large doses of these substances is prevented and prohibited, but that the appropriate care and treatment of asthmatic athletes is facilitated. Ongoing surveillance of the use of these medications will continue as a priority; it is to be anticipated that there will be further changes in the way in which these substances are addressed in the future.

### **S5 DIURETICS AND OTHER MASKING AGENTS.**

- The prohibition of glycerol is not intended to prevent the ingestion of this substance which is commonly found in a variety of foodstuffs and toiletries. Such use will not cause a competitor to test positive for this *Prohibited Substance*.

- "*Desmopressin*" has been added as an example of a masking agent.

- The last paragraph of section S5 has been revised to more clearly explain the consequences of detecting an exogenous threshold substance at a sub-threshold concentration in the presence of a diuretic or other masking agent. Even when a Therapeutic Use Exemption (TUE) exists for the masking agent, the detection of the exogenous threshold substance at any level will be reported as an *Adverse Analytical Finding* by the laboratory and therefore a TUE is also required for the threshold substance when applicable.

## **M1 ENHANCEMENT OF OXYGEN TRANSFER**

Minor changes have been made to the wording of this section to ensure consistency of style and structure.

## **M2 CHEMICAL AND PHYSICAL MANIPULATION**

M2.2: Attention is drawn to the fact that medical information is provided on the WADA Web site ([http://www.wada-ama.org/Documents/Science Medicine/Medical info to support TUECs/WADA Medical info IV infusions v.2.2 March2010 EN.pdf](http://www.wada-ama.org/Documents/Science%20Medicine/Medical%20info%20to%20support%20TUECs/WADA%20Medical%20info%20IV%20infusions%20v.2.2%20March2010%20EN.pdf)) to support the decisions of TUECs regarding the use of intravenous infusions.

M2.3: The prohibition of "the sequential withdrawal, manipulation, and reinfusion of whole blood" is not intended to prevent plasmapheresis, a specialized form of blood donation, and similar processes which are often undertaken by civic-minded *Athletes* and do not involve the re-administration of whole blood; rather it specifically addresses the process in which an *Athlete's* blood is removed, treated or manipulated, and then re-injected. Those undergoing hemodialysis, as part of the treatment of chronic kidney disease, will require a TUE for such procedures (and the substances that are often used to treat such disorders).

## **M3 GENE DOPING**

Significant changes have occurred to the wording, and ordering, of this section for purposes of clarification.



## S6 STIMULANTS

- The stimulant "*methylhexanamine*" (which may be described, like many other substances, by other chemical names) is now included in the *Prohibited List* as a Specified Substance. This substance is now often marketed as a nutritional supplement and may frequently be referred to as "geranium oil" or "geranium root extract".
- Minor changes have been made to the spelling of "*levmetamfetamine*".

## S8 CANNABINOIDS

There have been changes to this section to clarify that marijuana-like substances (cannabimimetics) are included in the *List*.

## S9 GLUCOCORTICOSTEROIDS

The section remains unchanged from the 2010 *List* insofar as the prohibited routes of administration of glucocorticosteroids are concerned. Surveillance of the use of these substances continues and work is ongoing to develop threshold levels to assist in the detection and management of these substances. It is to be anticipated that there will be further changes in this section in the future. References to "Declarations of Use" and "Therapeutic Use Exemptions" have been removed.

## P1 ALCOHOL

Changes have been made in response to requests by the Union Internationale de Pentathlon Moderne (UIPM); due to changes introduced in the format of the competition, alcohol is no longer prohibited in Modern Pentathlon for disciplines involving shooting.

## P2 BETA-BLOCKERS

- For clarification purposes, Skeleton has been added by name to the list of Fédération Internationale de Bobsleigh et de Tobogganing (FIBT)-governed sports where beta-blockers are prohibited.
- At the request of the federation [Fédération Internationale de Gymnastique (FIG)] beta-blockers are no longer prohibited in gymnastics.
- At the request of the federation [World Darts Federation (WDF)] beta-blockers are now prohibited in the sport of darts.

# Doping Control

## Introduction

The World Anti-Doping Agency (WADA) was established in 1999 as a joint response between the Olympic Movement and public authorities to combat doping in sport. WADA's mission is to promote, coordinate and monitor an international base the fight against doping in all its forms.

Athlete testing, or doping control, is an essential programme in both promoting and protecting doping-free sport.

Worldwide doping controls are carried out in accordance with the World Anti-Doping Code and the International Standard for Testing, developed by WADA in consultation with its stakeholders.

Athletes who compete at the international and national level may be tested anytime, anywhere. The test can be conducted at a competition or away from a competition situation, such as at an athlete's home or training venue, with no advance notice. Urine and/or blood may be collected. Specially trained and accredited doping control personnel carry out all tests.

## Doping Control: Step-by-Step

### Athlete Selection

The selection of athletes is based on the requirements of the responsible Anti-Doping Organisation (ADO). The selection may occur in three ways: random, based on established criteria (e.g. finishing position), or targeted.

### Notification

A Doping Control Officer (DCO) or Chaperone will notify the athlete of his or her selection for doping control. In general, this notification is done in person. The official identification and the authority under which the sample collection is to be conducted are shown to the athlete.

The DCO or Chaperone will inform the athlete of his or her rights and responsibilities, including the right to have a representative present throughout the entire process. The athlete will be asked to sign the form confirming that he or she has been notified for doping control.

For a minor or an athlete with a disability, a third party may be notified as well.

## Reporting to the Doping Control Station

The athlete should report to the doping control station immediately following notification. The DCO may allow the athlete to delay reporting to the doping control station for activities such as a press conference or the completion of a training session, however the athlete will be accompanied by a DCO or a Chaperone from the time of notification until the completion of the sample collection process.

The athlete will be asked to provide photo identification and be given the opportunity to hydrate. Athletes are responsible for what they decide to drink. They may drink their own beverage or choose from a selection of sealed, caffeine-free, non-alcoholic beverages.

## Selection of Collection Vessel

The athlete is given a choice of individually sealed collection vessels and selects one. The athlete verifies that the equipment is intact and has not been tampered with. The athlete should maintain control of the collection vessel at all times.

## Provision of Sample

Only the athlete and a doping control official of the same gender are permitted in the washroom during the provision of the sample. Mirrors or athletes with a disability may also have their representative present in the washroom. However, this representative is not permitted to view the provision of the sample. The objective here is to ensure that the doping control official is observing the sample provision correctly.

Athletes are required to remove any clothing from the knees to mid-chest and from the hands to the elbows. This provides the doping control official with a direct observation of the urine leaving the athlete's body. These provisions are meant to ensure that it is the athlete's own urine and help prevent possible manipulation of the urine sample.

The Athletes maintain control of their samples at all times during the process, unless assistance is required due to an athlete's disability.

## Volume of Urine

The DCO shall ensure that an athlete in full view shall provide no less than 90ml of urine. If the amount of urine does not meet the minimum requirements, the athlete will proceed with the Partial Sample Process (outlined at the end of this flyer).



6

Voire logo ici

## บทที่ 3 DRUGS IN SPORT

*Asst.Prof.Dr.Griangsak Eumkeb*

The use of drugs to enhance sporting performance is evidently widespread although officially prohibited. The World Anti-Doping Agency (<http://www.wada-ama.org>) publishes an annually updated list of prohibited substances that may not be used by sportsmen or sportswomen either in or out of competition. Drug testing is based mainly on analysis of blood or urine samples according to strictly defined protocols. The chemical analyses, which rely mainly on gas chromatography/mass spectrometry or immunoassay techniques, must be carried out by approved laboratories.

สารต้องห้ามในการกีฬาที่จะเรียนในต่อไปนี้ได้แก่

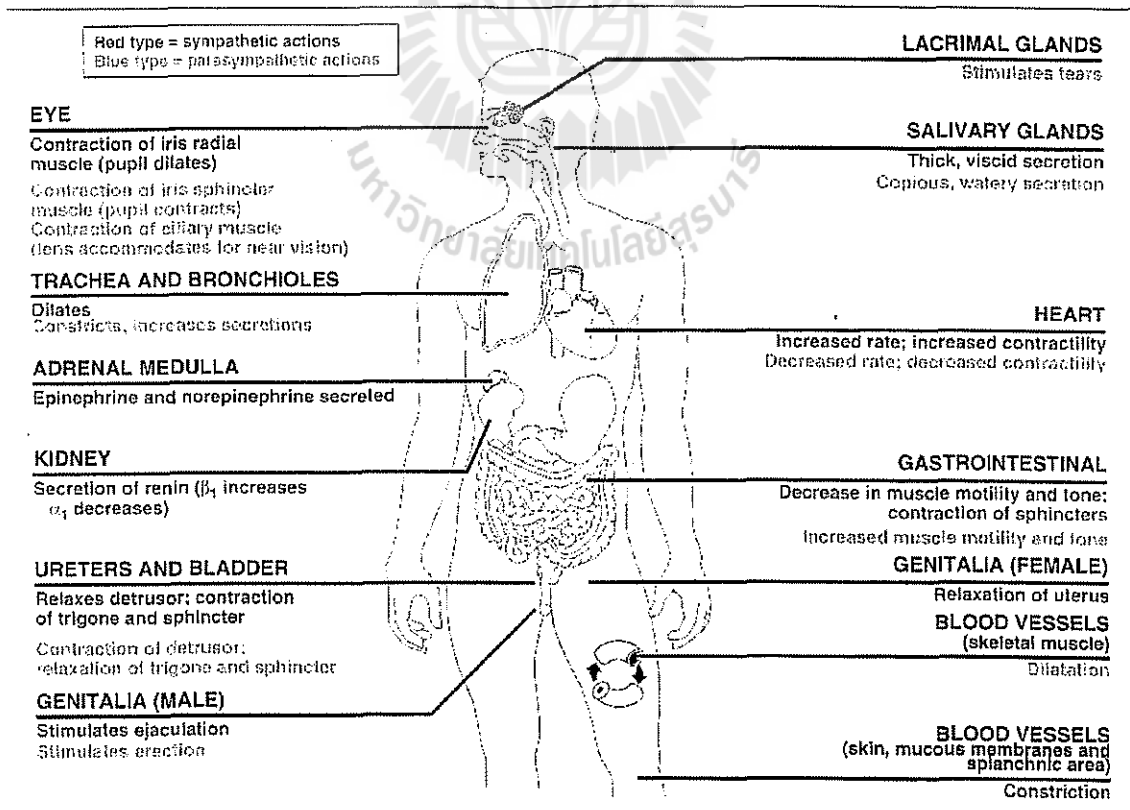
### *S3. Beta-2 agonist, S6. Stimulants, P2. Beta-blockers*

#### STIMULANT DRUGS

The main drugs of this type used by athletes and officially prohibited are ephedrine and methylephedrine; various amphetamines and similar drugs, such as fenfluramine and methylphenidate; cocaine; and a variety of other CNS stimulants such as nikethamide, amiphenazole and strychnine. Caffeine is also used.

In contrast to steroids, some trials have shown these drugs to improve performance in events such as sprinting and weightlifting, and under experimental conditions they increase muscle strength and reduce muscle fatigue significantly. The psychological effect of stimulants is probably more relevant than their physiological effects. Surprisingly, caffeine appears to be more consistently effective in improving muscle performance than other more powerful stimulants.

Several deaths have occurred among athletes taking amphetamines and ephedrine-like drugs in endurance events. The main causes are coronary insufficiency, associated with hypertension; hyperthermia, associated with cutaneous vasoconstriction; and dehydration.

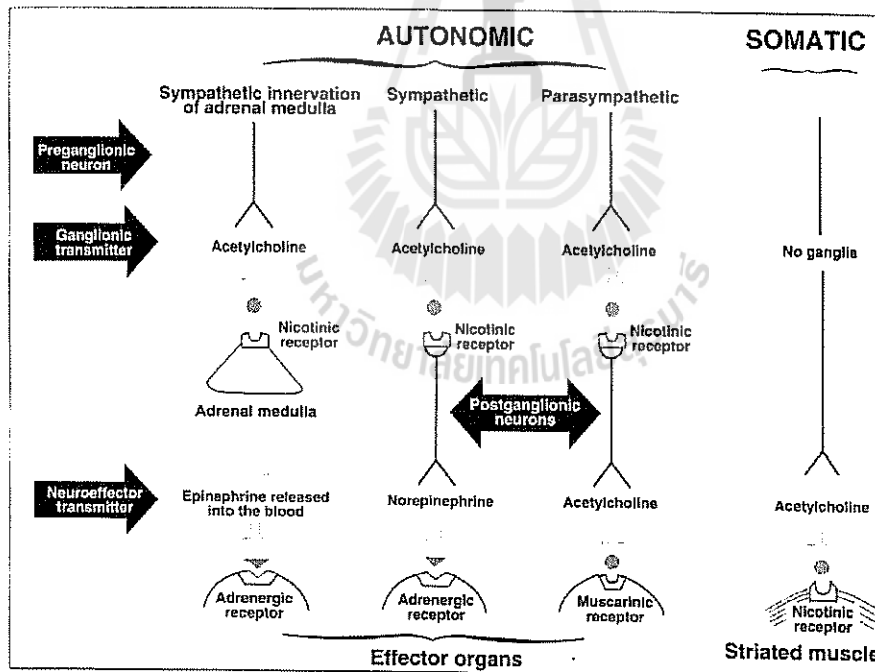


รูปที่ 3.2 Action of sympathetic and parasympathetic nervous systems on effector organs.

(Ref: Harvey et al., 2006)

Table 54-2. Drugs used in sport

Drug class	Example(s)	Effects	Detection	Notes
$\beta_2$ -adrenoceptor agonists (Ch. 11)	Salbutamol and others	Used by runners, cyclists, swimmers, etc. with the aim of increasing oxygen uptake (by bronchodilatation) and cardiac function. Controlled studies show no improvement in performance.	Urine samples	-
$\beta$ -adrenoceptor antagonists (Ch. 11)	Propranolol etc.	Used to reduce tremor and anxiety in certain 'precision' sports (shooting, gymnastics, diving, etc.)	Urine samples	Not banned in most sports where they impair, rather than improve performance.
'Stimulants' (Ch. 42)	Ephedrine and derivatives Amphetamines Cocaine Caffeine	Many trials show slight increase in muscle strength and performance in non-endurance events (sprint, swimming, field events, etc.)	Urine samples	The most widely used group, along with anabolic steroids.



รูปที่ 3.3 Summary of the neurotransmitters released and the types of receptors found within the autonomic and somatic nervous systems. (Ref: Harvey et al., 2006)

## 1. ADRENOMIMETIC AGENTS

Adrenomimetic agents เป็นสารซึ่งทำให้เกิดการกระตุ้นของประสาทซิมพาเรติกเหมือนที่เกิดจาก epinephrine, norepinephrine ซึ่งเป็น neurotransmitters ในร่างกาย adrenomimetic agents แบ่งออกเป็นกลุ่ม catecholamines และ noncatecholamines ตามโครงสร้างของโมเลกุล

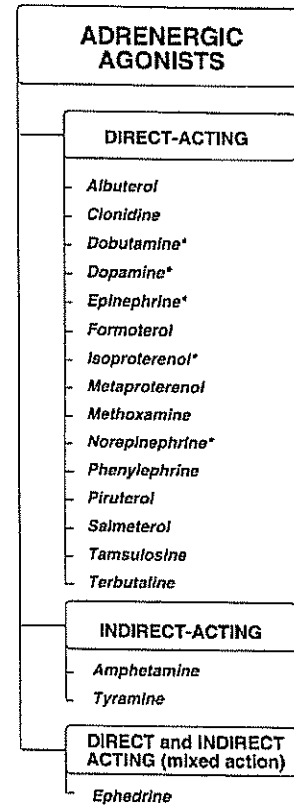
กลไกการออกฤทธิ์และฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาของ

adrenomimetic agents มีได้ 3 แบบ

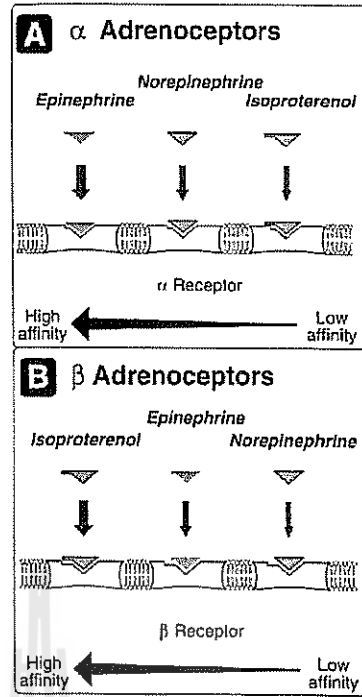
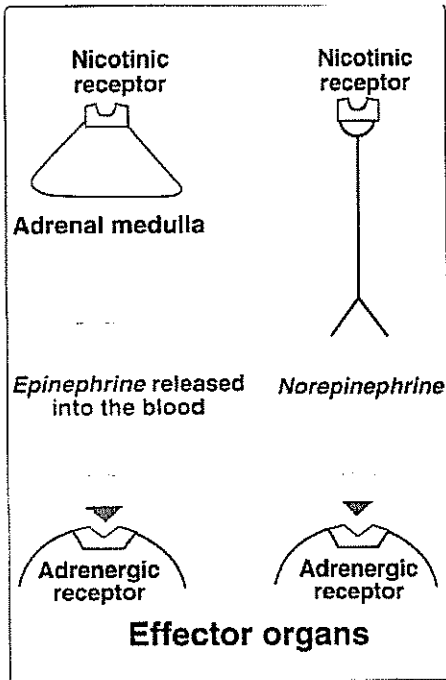
1. Directly acting drugs ออกฤทธิ์ที่ adrenoceptors ซึ่งอยู่ที่ plasma membrane ของ sympathetic effector cells โดยตรง
2. Indirectly acting drugs ออกฤทธิ์โดยการไปกระตุ้น adrenergic nerve ให้หลั่ง norepinephrine จากที่เก็บปลายประสาท จึงทำให้ออกฤทธิ์ช้าและฤทธิ์อยู่นาน และมี tachyphylaxis คือเมื่อให้ทำซ้ำๆ จะได้ผลน้อยลง เนื่องจาก norepinephrine ที่พร้อมจะหลั่งหมดไป Mixed-acting drugs ออกฤทธิ์ทั้ง direct และ indirect

Adrenergic receptors ยังมีหลายชนิด ได้แก่  $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$ ,  $\beta_1$ ,  $\beta_2$  โดยอวัยวะต่างชนิดกันมี receptors แต่ละอย่างมาอย่างน้อยแตกต่างกัน และสารแต่ละชนิดออกฤทธิ์ต่อ receptors ต่างๆไม่เท่ากัน  $\alpha_1$  receptor อยู่ที่ postsynaptic เป็น excitatory ทำให้เกิดการทำงาน ส่วน  $\alpha_2$  receptor อยู่ที่ presynaptic ทำหน้าที่ feedback inhibit คือการยับยั้งการหลั่ง norepinephrine เมื่อมีมากพอแล้ว แต่นอกจาก receptor นี้ จะพบ presynaptic ยังสามารถพบได้ที่ postjunctional หรือ nonjunctional ได้ใน tissue หลายชนิด เช่น ในสมองเมื่อเกิดการกระตุ้น  $\alpha_2$  receptor ที่ postjunctional ในสมองจะลด sympathetic outflow จาก CNS เป็นผลให้ความดันโลหิตลดน้อยลง เช่นจากยา clonidine ดังนั้นตำแหน่งจึงไม่ค่อยมีความสำคัญ ปัจจุบันยังพบความแตกต่างของ receptors เหล่านี้ ทำให้แยกออกเป็น  $\alpha_{1A}$ ,  $\alpha_{1B}$ ,  $\alpha_{2A}$ ,  $\alpha_{2B}$  เป็นต้นซึ่งต้องศึกษาต่อไป

Beta receptors แบ่งออกเป็น  $\beta_1$  พบที่  $\beta_2$  พบที่กล้ามเนื้อเรียบอื่นๆ ในระยะหลังพบว่า  $\beta_3$  receptor ซึ่งไวต่อ norepinephrine กว่า epinephrine ถึง 10 เท่า และคือต่อการ block ของ propranolol พบได้บ้างที่ เช่น adipose tissue

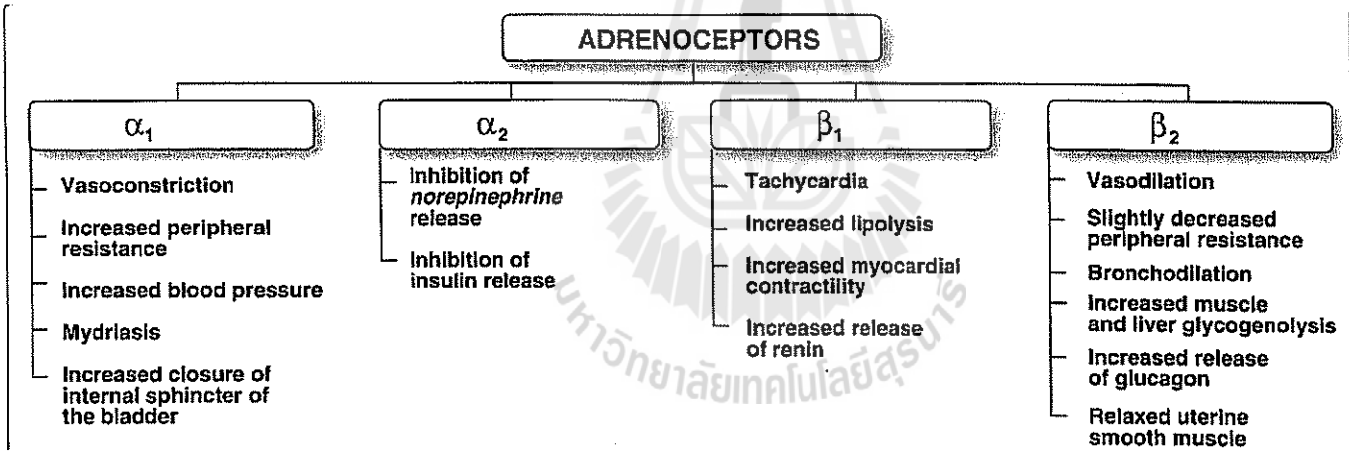


รูปที่ 3.25 Summary of adrenergic agonist. Agents marked with an asterisk(\*) are catecholamine



รูปที่ 3.26 Site of action of adrenergic agonists.

รูปที่ 3.27 Types of adrenergic receptors.



รูปที่ 3.28 Major effects mediated by  $\alpha$  and  $\beta$  adrenoceptors.

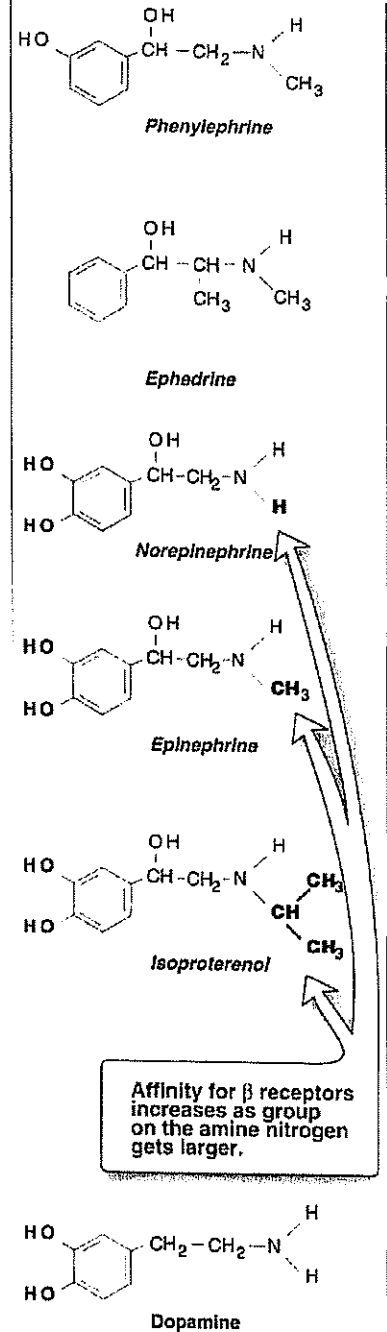
(Ref: Harvey et al., 2006)

### CATECHOLAMINES (S6. Stimulants)

SYMPATHOMIMETIC AMINES มีโครงสร้างเป็น benzene ring ต่อด้วย ethylamine side chain มีกรแทนที่ได้ที่ aromatic ring, alpha และ beta - carbon atoms และที่ปลายที่เป็น amino group สารที่อยู่ในกลุ่ม catecholamines มี OH แทนที่ที่ตำแหน่ง 3 และ 4 ใน benzene ring ได้แก่ norepinephrine, epinephrine, dopamine, isoproterenol, และ dobutamine 3 ตัวแรกเป็น neurotransmitter ในร่างกาย ส่วน 2 ตัวหลังเป็นการสังเคราะห์ (ดังรูปที่ 3.33)

รูปที่ 3.33 Structures of several important adrenergic agonists. Drugs containing the catechol ring are shown in yellow.

(Ref: Harvey et al., 2006)



### EPINEPHRINE (Adrenaline) (S6. Stimulants)

Epinephrine มีฤทธิ์กระตุ้นทั้ง alpha และ beta adrenergic receptors แรงมาก หลังจาก adrenal medulla เมื่อมีการกระตุ้นระบบ adrenergic ซึ่งจะหลั่งทั้ง epinephrine และ norepinephrine

การดูดซึม การเปลี่ยนแปลงในร่างกาย และการขับถ่าย

ถูกเปลี่ยนแปลงอย่างรวดเร็วในร่างกายด้วยเอนไซม์ catechol - O - methyltransferase (COMT)

และ mono amine oxidase (MAO) และขับถ่ายทางปัสสาวะ มีส่วนน้อยที่ไม่ถูกเปลี่ยนแปลง

ฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา

ระบบหมุนเวียนโลหิต

ความดันโลหิต epinephrine เป็น vasopressor drug ที่ออกฤทธิ์แรงที่สุดตัวหนึ่ง เมื่อฉีดเข้าเส้นเลือดจะทำให้ความดันโลหิตขึ้นทั้ง systolic และ Diastolic



เส้นโลหิต เลือดไปเลี้ยงกล้ามเนื้อลายมากขึ้น แต่หลังจากนั้นจะน้อยกว่าปกติถึงประมาณ 2 เท่า เนื่องจากระยะแรกกระตุ้น beta<sub>2</sub> receptors ทำให้เส้นโลหิตขยาย แล้วมีผลต่อ alpha receptors ทำให้เส้นโลหิตบีบตัวเช่นกัน

หัวใจ Epinephrine มีฤทธิ์กระตุ้นหัวใจที่แรง ออกฤทธิ์โดยตรงต่อ beta receptors ที่กล้ามเนื้อหัวใจ หัวใจเต้นเร็วขึ้น แรงขึ้น จึงหวั่นไหวเปลี่ยนแปลง cardiac output เพิ่มขึ้น การใช้ออกซิเจนมากขึ้น พร้อมๆ กับการทำงานของหัวใจมากขึ้น แต่อัตราส่วนของการทำงานต่อการใช้ ออกซิเจน (cardiac efficiency) ลดลง excitability เพิ่มขึ้น

### กล้ามเนื้อเรียบ

ทางเดินอาหาร โดยทั่วๆ ไป จะคลายตัวและกล้ามเนื้อหูรูดบีบตัว

กระเพาะปัสสาวะ กล้ามเนื้อ detrusor คลายตัว โดยการกระตุ้น beta receptors ส่วน trigone และกล้ามเนื้อหูรูดบีบตัวจากผลต่อ alpha receptors ทำให้มีปัสสาวะคั่งค้างในกระเพาะปัสสาวะ

หลอดลมคลายตัว เห็นได้ชัดในรายที่หลอดลมบีบตัวจากโรค หรือ ยา หรือ autaciocids ต่างๆ เช่น จาก histamine

### ระบบหายใจ

ผลทาง peripheral มีประโยชน์ นอกจากมีผลต่อกล้ามเนื้อเรียบทำให้หลอดลมขยายตัวแล้วยังเพิ่ม vital capacity จากการกระตุ้น alpha receptors ทำให้เยื่อเมือกของหลอดลมลด congestion

### ระบบประสาทกลาง

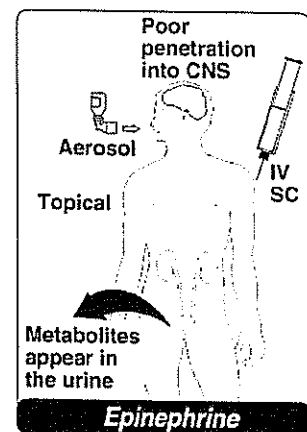
Epinephrine ผ่านเข้าสู่สมองยาก จึงไม่ค่อยกระตุ้นสมองเท่าไร แต่บางคนอาจรู้สึกกระสับกระส่าย ปวดศีรษะ มือสั่น โดยเป็นผลมาจากการกระตุ้นระบบหมุนเวียนโลหิตและผลของ peripheral metabolic Metabolic effects

Epinephrine ทำให้ระดับกลูโคสและแลคเตตในเลือดสูงขึ้น โดยเพิ่มการสลายของกลัยโคเจน ให้เป็นกลูโคส (glycogenolysis) ส่วนใหญ่ได้จากตับ แลคเตตเป็นผลพลอยได้จากการสลายกลัยโคเจนในกล้ามเนื้อ

Glucagon ถูกหลั่งมากขึ้น โดยเป็นผลต่อ beta receptors ที่ alpha cells ของ pancreatic islets

ระดับ free fatty acids ในเลือดสูงขึ้น โดยเป็นผลจากการกระตุ้น triglyceride lipase ซึ่งช่วยให้ triglycerides แตกตัวให้ free fatty acids จะมีไขมันสะสมอยู่ในกล้ามเนื้อและตับ

อาการไม่พึงประสงค์



รูปที่ 3.35 Pharmacokinetics of epinephrine  
(Ref: Harvey et al., 2006)

Epinephrine อาจมีอาการไม่พึงประสงค์ เช่น รู้สึกกลัว กังวล กระสับกระส่าย มือสั่น ปวดศีรษะ ตูบๆ วิงเวียน ใจสั่น แก้ได้โดยการพัก

อาการรุนแรงที่อาจพบเมื่อให้ยาขนาดสูงหรือเร็ว ได้แก่ เลือดออกในสมอง และ Arrhythmias ถ้ามี ventricular fibrillation ตายได้ ประการหลังนี้อาจพบได้จากการวางยาสลบ โดยเฉพาะอย่างยิ่งเมื่อใช้ epinephrine ร่วมไปกับยาสลบพวก halogenated hydrocarbon หรือพบในคนที่มีโรคของหัวใจอยู่แล้ว หรือโรคหืดหอบมานานจนมีความผิดปกติที่หัวใจ

#### ประโยชน์ทางคลินิก

Epinephrine ใช้ประโยชน์หลายอย่าง

1. ลดอาการ bronchospasm ในรายหอบหืดหรือแพ้ secretion ในหลอดลมลดลงและใส่ขึ้น ทำให้ขับออกง่ายขึ้น
2. ใช้ทำให้ยาชาออกฤทธิ์นานขึ้น
3. ใช้ในรายที่หัวใจหยุดเต้น เพื่อให้หัวใจกลับเต้นอย่างเดิม
4. ทำให้เลือดหยุดโดยใส่ที่บาดแผล

#### ยาเตรียม

Epinephrine เมื่อถูกแสงหรืออากาศจะถูก oxidize ได้ง่าย ได้ adrenochrome มีสีชมพู และเปลี่ยนเป็นสีน้ำตาลจากการกลายเป็น polymers จึงต้องใส่ ampule สีชา

## EPINEPHRINE

### 📌 What is the role of epinephrine?

Epinephrine stimulates the heart rate to increase the strength of contraction and the cardiac output. Epinephrine use increases respiratory rate, tidal volume and minute ventilation. It can be an effective bronchodilator with duration of between 60 and 90 minutes after inhalation or subcutaneous injection.

### 📌 How is epinephrine absorbed and excreted?

Absorption from subcutaneous tissues is slow because of local vasoconstriction. Intramuscular injection produces a more rapid effect. Small amounts of epinephrine appear in the urine of normal individuals.

### 📌 What are the side effects of epinephrine?

Epinephrine users may experience fear, anxiety, restlessness, throbbing headache, tremor, weakness, dizziness, breathing difficulty, and heart irregularities.

### 📌 What are the medical uses of epinephrine?

Epinephrine is used to assist with some breathing problems and some heart problems.

### 3.2 Noncatecholamines (S6. Stimulants)

sympathomimetic amines พวก noncatecholamines มักออกฤทธิ์ทั้งทางตรงและทางอ้อม ส่วนมากให้โดยการกินได้ผลฤทธิ์อยู่นาน

#### Amphetamine (S6. Stimulants)

Amphetamine มีฤทธิ์กระตุ้นระบบประสาทซิมพาเทติกและสมองอย่างแรง กลไกการออกฤทธิ์

ทำให้มีการหลั่งของ norepinephrine ที่ปลายประสาทซิมพาเทติก และมีผลโดยตรงต่อ alpha และ beta receptors ด้วย ในสมองนอกจากจะมีการหลั่ง norepinephrine แล้ว ยังมีการหลั่ง dopamine จากปลายประสาท dopaminergic และ 5-hydroxyamine (5-HT) จาก tryptaminergic neurons นอกจากนั้นยังขัดขวางการดูดซึมกลับของ catecholamine ได้บ้าง และยับยั้งเอ็นไซม์ MAO

#### ฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา

ระบบหมุนเวียนเลือด หลังจากรับประทานจะทำให้ความดันเลือดขึ้นทั้ง Systolic และ diastolic หัวใจมักจะเต้นช้าลงจาตรีเฟล็กซ์ ถ้าขนาดสูงมี arrhythmia ได้ ในขนาดปกติ cardiac output ไม่เพิ่มขึ้น และเลือดที่ไปเลี้ยงสมองไม่ค่อยเปลี่ยนแปลง ฤทธิ์ต่อระบบนี้ l-isomer แรงกว่า d-isomer เล็กน้อย

กล้ามเนื้อเรียบ มีการเปลี่ยนแปลงเหมือนจาก sympathomimetics อื่น กล้ามเนื้อหูรูดของกระเพาะปัสสาวะบีบตัวมาก จึงอาจใช้ในการรักษา enuresis และ incontinence ซึ่งกลั้นปัสสาวะไม่ได้

ระบบประสาทส่วนกลาง กระตุ้นประสาทส่วนกลางได้แรงมาก d-isomer มีฤทธิ์แรงกว่า l-isomer 3-4 เท่า มีผลทั้งทางด้านการทำงานและจิตใจ ลดการเหนื่อยล้า ไม้่วง มีสมาธิ และทำให้เบื่ออาหารด้วย

#### อาการเป็นพิษ

ชนิดเฉียบพลันเกิดจากได้ยาขนาดสูงเกินไป อาการจะรุนแรงกว่าที่กล่าวมา ทางระบบประสาทมีอาการกระสับกระส่าย มือสั่น พุดมาก อ่อนเพลีย ง่วง กังวล, paranoid, hallucinations, อาการบ้าคลั่ง อาจคิดอยากฆ่าตัวตายได้ มักมีอาการเหนื่อยล้าและเศร้าซึมตามหลังการกระตุ้น ทางระบบหมุนเวียนเลือดพบบ่อยมีปวดศีรษะ หน้าวสัน ซีด หรือ flushing ใจสั่น arrhythmias, anginal pain, ความดันเลือดขึ้นหรือตก และ circulatory collapse ได้ เหงื่อจะออกมาก อาการทางระบบทางเดินอาหารมี ปากแห้ง, metallic taste, เบื่ออาหาร คลื่นไส้ อาเจียน ท้องเดิน ปวดท้อง ขนาดสูงมากๆ อาจตายจากการชักและโคม่า

การรักษาเมื่อพบอาการเป็นพิษ ทำให้ปัสสาวะเป็นกรดด้วยการให้ Ammonium chloride จะช่วยเร่งการขับ amphetamine ออกทางปัสสาวะ อาการทางสมองให้ chlorpromazine แก้ ฤทธิ์ alpha receptor block

ของมัน จะช่วยลดความดันโลหิตลงได้ด้วย แต่ถ้าความดันโลหิตสูงมากๆ อาจให้ nitrite, sodium nitroprusside, หรือสารที่ขัดขวาง alpha-receptors ที่ออกฤทธิ์เร็ว เช่น phentolamine

อาการเป็นพิษชนิด Chronic คล้ายชนิดเฉียบพลันตามที่กล่าวมาข้างบน แต่ผลทางด้านจิตใจพบมากกว่า อาการทางจิตคล้าย schizophrenia และอาจกระตุ้นคนที่มีความโน้มจะเป็น schizophrenia อยู่แล้วให้มีอาการขึ้น น้ำหนักจะลด

#### ประโยชน์ทางคลินิก

ใช้ประโยชน์จากฤทธิ์ต่อระบบประสาทส่วนกลาง

1. ลดความอ้วน
2. narcolepsy
3. hyperkinetic syndrome ในเด็ก

#### ► What are the various forms of amphetamine?

A variety of compounds contain amphetamine substances such as dextroamphetamine (Dexedrine), methamphetamine (Desoxyn). Other similar drugs are phenmetrazine (Preludin), methylphenidate (Ritalin). Illegal forms of amphetamine appears as crystals, chunks, and fine to coarse powders, off-white to yellow in color, and supplied loose (in plastic or foil bags) or in capsules or tablets of various sizes and colors. The drug may be sniffed, smoked, injected, or taken orally in tablet or capsule form. Common street names for amphetamines include:

- crystal
- diet pills
- jolly bean
- copilots
- hearts
- footballs
- crosstops
- ice
- speed
- meth
- bennies

Amphetamines are sometimes used in combination with other drugs such as barbiturates, benzodiazepines, alcohol and heroin (Hall and Hando, 1993). Amphetamine misuse has declined dramatically since the near epidemic between 1950 and 1970. However, there has been a marked increase in the use of such other stimulants as cocaine and "designer" amphetamines that mimic the psychoactive

effects of amphetamines - such as methcathinone (CAT), MDMA (Ecstasy), Methylenedioxyamphetamine (MDA), Para methoxymeth- amphetamine, 4-Methylaminorex.

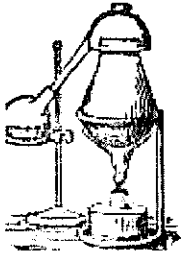
### ► What is the history of amphetamine use?

- 1887 German pharmacologist L. Edleano synthesized the first amphetamines
- 1910 amphetamines were tested in laboratory animals
- 1927, Gordon Alles, a researcher self-administered amphetamine and found that when it was inhaled or taken orally it reduced fatigue, increased alertness, and caused a sense of euphoria
- 1932 benzedrine, an amphetamine inhaler became available as an over the counter drug until 1949
- Professional football players started using amphetamines in the 1940s
- 1938 amphetamines were classified as prescription drugs by the FDA
- During the Second World War 1939-45, amphetamines were used by the German military during WW II to reduce fatigue. Soldiers on amphetamines were able to walk for longer distances. Soldiers were also able to run longer to the point of exhaustion.
- 1957 the American Medical Association condemned the use of amphetamines for performance enhancement
- 1967 about 31 million prescriptions were written for anorexiant (diet pills)
- 1969 over 13% of American college students had used amphetamines at least once. Throughout the 1960s amphetamines were widely available and were used for weight control.
- 1970 Controlled Substance Act changed the availability and production of amphetamines
- 1971 all potent amphetamine nasal inhalers were taken off the market (Wadler and Hainline, 1989; Mottram, 1996; Hanson and Venturelli, 1998).

### ► How do amphetamines work in the body?

Amphetamine has four mechanisms to produce its effects (Brookes, 1985; Goodman and Gillman 1985):

- release of neurotransmitter dopamine (DA), serotonin (5HT) and noradrenalin (NA) from their nerve terminals
- the release of DA by amphetamine is associated with the reversing of the neuronal membrane uptake transporter
- inhibition of monoamine oxidase activity
- inhibition of neurotransmitter re-uptake



- direct action on neurotransmitter receptors

Amphetamines are absorbed from the small intestine. The peak plasma concentration occurs in 1-2 hrs following use. Absorption is usually complete in 2.5-4 hours and is increased by food intake. Amphetamine metabolites are excreted in the urine.

► **What are the general effects of amphetamines?**

The effects depend on:

- the amount taken at one time
- the user's past drug experience
- the manner in which the drug is taken
- the circumstances under which the drug is taken
- the setting in which the drug is taken
- the user's psychological and emotional stability
- the simultaneous use of alcohol or other drugs

Amphetamine limits appetite, increases plasma free fatty acid levels and body temperature, has sympathetic effects on the cardiovascular and respiratory functions.

Amphetamines increase alertness and arousal; however, an extended level of arousal may change to anxiety or panic. Amphetamines cause feelings of intense pleasure when taken intravenously. Chronic use can lead to a condition generally called "behavioral stereotypy", or getting hung up. The individual will get caught up in the meaningless repetition of a single activity such as repeatedly cleaning the same object, or taking objects apart.

► **What is the approved medical use of amphetamines?**

In 1970 the FDA restricted the use of amphetamines to treat narcolepsy. Narcolepsy is a condition causing spontaneous sleep episodes, hyperkinetic behavior. Most medical associations do not recommend amphetamines for weight loss. Today, less than 1% of prescriptions are written for amphetamines compared with 8% in 1970.

► **What are the effects of amphetamines on athletic performance?**

Athletes have used amphetamines to increase alertness and increase excitement for an upcoming event. A study by Goldberg (1981) showed no correlation between subjective feelings of increased alertness in athletes taking amphetamine, or lethargy in subjects who were randomly given a tranquilizer, with any change in reaction time or manipulative skills. None of the athletes knew which drug they were taking. Chandler and Blair (1980) reported improved athletic performance in knee extension strength, but reported no effect on overall sprint speed. Athletes taking amphetamines may sweat less than normal and be unaware of fatigue, and this may lead to heat stroke during an athletic event.

► **Why would student athletes want to use amphetamines?**

Student athletes have taken amphetamines to improve mood states, improve confidence, increase alertness and concentration, and increase endurance.

► **What are some of the unwanted side effects of amphetamines on athletic performance?**

Amphetamine causes blood to flow away from the skin and increase the risk of heat stroke. In 1967 British cyclist Tommy Simpson died from complications from using amphetamine during the Tour de France (Beckett, 1979). The Danish cyclist Knut Jensen died of heat stroke and cardiac arrest during the Olympic Games.

► **What are some of the main effects of amphetamines on the body?**

Amphetamines increase heart rate and blood pressure, decrease appetite and increase weight loss, increased respiration, increase inability to sleep, increase dry mouth, headache and dizziness, heat intolerance, increase kidney damage, increase the risk for cerebral hemorrhage and seizures. Regular amphetamine use may lead to dependency, irritability, fearfulness (in some cases paranoia) and apprehension, hallucination, and even psychosis. Heavy users of amphetamines may be prone to sudden, violent, and irrational acts, self-centeredness, distortions of perception, and paranoid delusions.

**Ephedrine (S6. stimulants)**

ได้จากพืชหลายอย่าง มีฤทธิ์กระตุ้นทั้ง Alpha และ beta receptors ออกฤทธิ์ทั้งทางตรงและทางอ้อม โดยการทำให้มีการหลั่ง norepinephrine ฤทธิ์ต่อสมองน้อยกว่า amphetamine ฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา

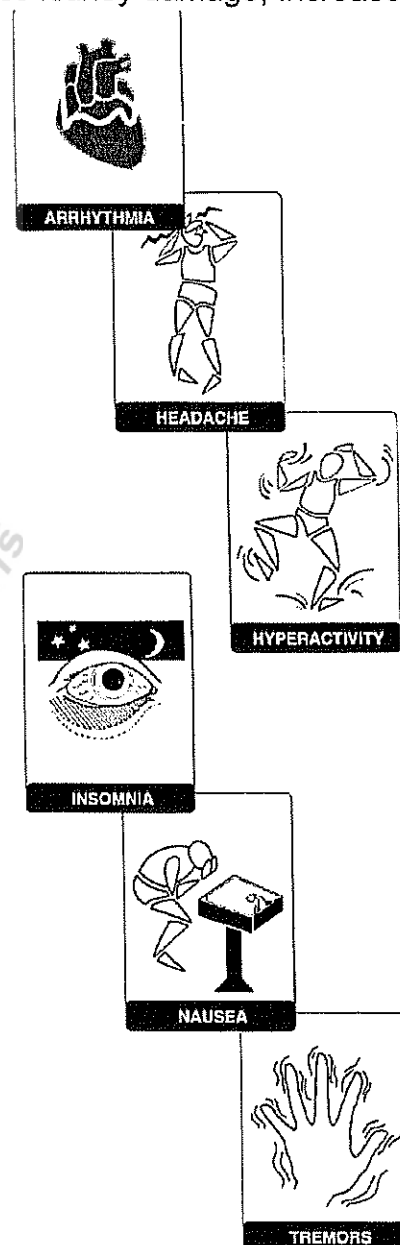
หลังจากรับประทานจะออกฤทธิ์นานกว่า epinephrine แต่ potency น้อย ฤทธิ์ทางสมองมากกว่า Epinephrine มาก

ระบบหมุนเวียนเลือดคล้าย epinephrine ความดันเลือดขึ้นทั้ง systolic และมักจะ diastolic ด้วย pulse pressure กว้างขึ้น ทั้งนี้ผลเนื่องมาจากกระตุ้นกล้ามเนื้อหัวใจโดยตรง

ถ้าหยอดตาจะทำให้รูม่านตาขยาย accommodation ไม่เสียไป และความดันในลูกตาไม่เปลี่ยนแปลง

ผลต่อการเพิ่มระดับกลูโคสในเลือดน้อยกว่า epinephrine

อาการไม่พึงประสงค์



รูปที่ 3.40 Some adverse effects observed with adrenergic agonists.

คล้าย epinephrine และกระตุ้นสมองทำให้นอนไม่หลับ ซึ่งได้แก่ sedatives

### ประโยชน์ทางคลินิก

1. ใช้เป็น nasal decongestant
2. ใช้ขยายหลอดลมในคนไข้หอบหืดที่เป็นน้อยๆ
3. ใช้ในรายที่ความดันตก เช่นที่เกิดจาก spinal anesthesia โดยการฉีดเข้าเส้นเลือดดำ หรือใต้ผิวหนัง

## Phenylephrine (Neosynephrine<sup>®</sup>) (S6. Stimulants exception due to 2008

### Monitoring program)

Phenylephrine กระตุ้น  $\alpha_1$  receptors ได้แรง และกระตุ้น beta receptor ของหัวใจเล็กน้อย ส่วนใหญ่เป็นฤทธิ์โดยตรงต่อ receptors ฤทธิ์ทางอ้อมที่ทำให้มีการหลั่ง norepinephrine น้อย ฤทธิ์กระตุ้นสมองเล็กน้อย

### ฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา

ทางระบบหมุนเวียนเลือด มีผลต่อ arterioles มาก หลังจากให้ทางปาก หรือใต้ผิวหนัง จะทำให้ความดันเลือดขึ้นทั้ง systolic และ diastolic และมีรีเฟล็กซ์ทำให้หัวใจเต้นช้าลงมาก แต่กันได้ด้วย atropine cardiac output ลดลงเล็กน้อย peripheral resistance เพิ่มขึ้น เส้นเลือดส่วนมากบีบตัวทำให้เลือดที่ไปเลี้ยงไต อวัยวะภายใน คิวหนัง แขนขา ลดลง แต่ที่หัวใจเพิ่มขึ้น

### ประโยชน์ทางคลินิก

1. ส่วนใหญ่ใช้เพื่อเป็น Nasal decongestant
2. ใช้หยอดตาเพื่อทำให้ม่านตาขยาย (mydriatic)
3. ใช้ผสมในยาชาเพื่อทำให้เส้นเลือดในบริเวณที่ฉีดหดตัว แต่นิยม adrenaline มากกว่า
4. ใช้ใน paroxysmal atria tachycardia เพราะมีรีเฟล็กซ์ทำให้หัวใจเต้นช้าลง และแม้จะใช้ขนาดสูงก็ยากมากที่จะทำให้หัวใจเต้นผิดปกติ

## Mephentermine (Wyamine<sup>®</sup>) (S6. Stimulants)

Mephentermine ออกฤทธิ์ทั้งทางตรงและทางอ้อม มีฤทธิ์ยาว มีผลต่อสมองด้วย

### ฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา

ทำให้หัวใจบีบตัวแรง Cardiac output และความดันเลือดมักเพิ่มขึ้นทั้ง systolic และ diastolic อัตราการเต้นของหัวใจไม่แน่นอน ขึ้นกับ vagal tone ขนาดสูงอาจกดหัวใจ เลือดไปเลี้ยงหัวใจไม่เพิ่มขึ้น



### ประโยชน์ทางคลินิก

ใช้ช่วยในรายที่ความดันเลือดตก

### Salbutamol (albuterol; Ventolin<sup>®</sup>) (S3. Beta-2 agonist exception only inhalation dosage form)

Salbutamol, terbutaline, และ metaproterenol มีฤทธิ์กระตุ้นเฉพาะ  $\beta_{2}$  receptors กระตุ้นหัวใจน้อยกว่า isoproterenol มาก จึงมีประโยชน์ในการรักษาหอบหืด ทำให้หลอดลมขยายโดยไม่กระตุ้นหัวใจ

Salbutamol ให้โดยการสูดดมหรือรับประทาน ถ้าสูดดมจะได้ผลในการขยายหลอดเลือดในเวลา 2-3 นาที และผลอยู่นาน 3-5 ชั่วโมง

### ประโยชน์ทางคลินิก

ใช้แก้ bronchospasm ในคนไข้หอบหืดทั้งเฉียบพลันและเรื้อรังหรือใน bronchitis หรือ obstructive pulmonary disease อื่น

### Terbutaline (Bricanyl<sup>®</sup>) (S3.

### Beta-2 agonist exception only inhalation dosage form)

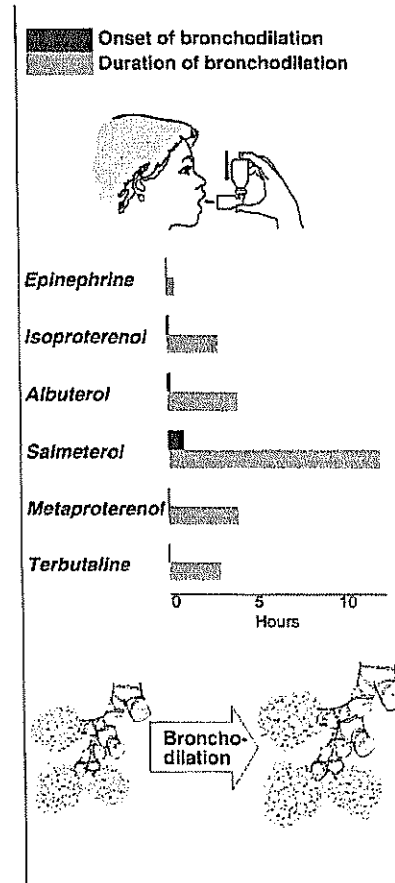
กระตุ้นเฉพาะ  $\beta_{2}$  receptors อาจใช้รับประทานหรือฉีดได้ผิวหนังหรือสูดดม ถ้าสูดดมจะได้ใน 2-3 นาที ฤทธิ์อยู่นาน 3-5 ชั่วโมง

อาการไม่พึงประสงค์

อาจพบ Nervousness และมือสั่นได้บ่อย นอกจากนี้จะปวดศีรษะ หัวใจเต้นเร็ว ใจสั่น ง่วงซึม เหงื่อออก คลื่นไส้ อาเจียน อาการต่างๆ เหล่านี้ไม่รุนแรง และหายไปได้เมื่อใช้ยาซ้ำๆ

### ประโยชน์ทางคลินิก

ใช้ขยายหลอดลมเมื่อมี bronchospasm



รูปที่ 3.39 Onset and duration of bronchodilation effects of inhaled adrenergic agonists.

(Ref: Harvey et al., 2006)

**CATECHOLAMINES**

- Rapid onset of action
- Brief duration of action
- Not administered orally
- Do not penetrate the blood-brain barrier

**NONCATECHOLAMINES**

Compared to catecholamines:

- Longer duration of action
- All can be administered orally

Drug	Receptor specificity	Therapeutic uses
<i>Epinephrine</i>	$\alpha_1, \alpha_2$ $\beta_1, \beta_2$	Acute asthma Treatment of open-angle glaucoma Anaphylactic shock In local anesthetics to increase duration of action
<i>Norepinephrine</i>	$\alpha_1, \alpha_2$ $\beta_1$	Treatment of shock
<i>Isoproterenol</i>	$\beta_1, \beta_2$	As a cardiac stimulant
<i>Dopamine</i>	Dopaminergic $\alpha_1, \beta_1$	Treatment of shock Treatment of congestive heart failure Raise blood pressure
<i>Dobutamine</i>	$\beta_1$	Treatment of congestive heart failure
<i>Phenylephrine</i>	$\alpha_1$	As a nasal decongestant Raise blood pressure Treatment of paroxysmal supraventricular tachycardia
<i>Methoxamine</i>	$\alpha_1$	Treatment of supraventricular tachycardia
<i>Clonidine</i>	$\alpha_2$	Treatment of hypertension
<i>Metaproterenol</i>	$\beta_2 > \beta_1$	Treatment of bronchospasm and asthma
<i>Terbutaline</i> <i>Albuterol</i>	$\beta_2$	Treatment of bronchospasm (short acting)
<i>Salmeterol</i> <i>Formoterol</i>	$\beta_2$	Treatment of bronchospasm (long acting)
<i>Amphetamine</i>	$\alpha, \beta, \text{CNS}$	As a CNS stimulant in treatment of children with attention deficit syndrome, narcolepsy, and appetite control
<i>Ephedrine</i>	$\alpha, \beta, \text{CNS}$	Treatment of asthma As a nasal decongestant Raise blood pressure

รูปที่ 3.41 Summary of the adrenergic agonists. (Ref: Harvey et al., 2006)

#### 4. Adrenergic Blocking Agents (P2. Beta-blockers)

Adrenergic blocking agents หมายถึง สารที่ขัดขวางการทำงานของระบบซิมพาเรติก ทำให้การทำงานต่างๆ ทางระบบซิมพาเรติกลดน้อยลง โดยอาจจะออกฤทธิ์ที่ adrenergic receptors หรือขัดขวางการหลั่ง norepinephrine เมื่อระบบซิมพาเรติกถูกกระตุ้น ซึ่งอาจเป็นผลจากการขัดขวางที่การสร้าง การสะสม หรือการหลั่งสารนี้ สารบางตัวอาจจะออกฤทธิ์ขัดขวางการส่งผ่านของ norepinephrine ไปยังปลายทางที่มีการหลั่งในสมอง สารพวก adrenergic blocking agents นี้ใช้ประโยชน์ในการลดความดันเลือด และในโรคหัวใจ เป็นส่วนใหญ่ แบ่งออกเป็นกลุ่มต่างๆ ดังนี้

- 4.1 Alpha-adrenergic block agents
- 4.2 Beta-adrenergic blocking agents
- 4.3 Adrenergic neuron blocking agents
- 4.4 Centrally adrenergic blocking agents

เมื่อการทำงานถูกขัดขวางการหลั่งน้ำอสุจิจึงถูกรบกวนด้วย พบบ่อยจากสารพวก adrenergic neuron block agent เช่น guanethidine

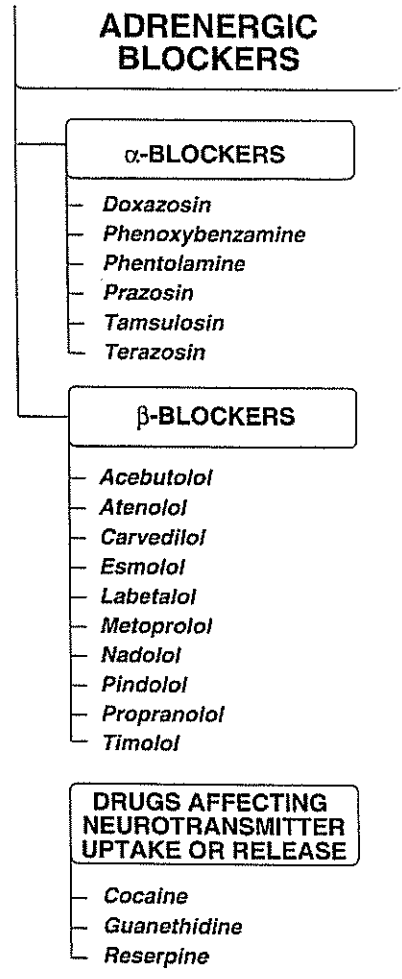
#### 4.2 Beta-adrenergic blocking agents (P2. Beta-blockers)

สารที่ขัดขวาง beta receptors สามารถจัดแบ่งเป็นกลุ่มๆ ได้ตามคุณสมบัติที่จับกับ beta receptors ชนิดใด ได้เป็น

- 4.2.1 Nonselective beta-adrenergic blocking agents
- 4.2.2 Cardioselective (beta<sub>1</sub>) adrenergic blocking agent

ในพวกแรกสามารถขัดขวางได้ทั้ง beta<sub>1</sub> receptors ที่หัวใจ และ beta<sub>2</sub> receptors ที่อวัยวะอื่น แต่เนื่องจากฤทธิ์ในการขัดขวาง beta<sub>2</sub> receptors ที่หลอดลมทำให้เกิดอาการหลอดลมบีบตัว ซึ่งเราไม่ต้องการเมื่อรักษาโรคของหัวใจ จึงมีผู้พยายามสังเคราะห์สารขึ้นมาใหม่ให้ออกฤทธิ์ขัดขวางเฉพาะ beta<sub>1</sub> receptors ที่หัวใจ จึงอาจเรียก cardioselective adrenergic blocking agents แต่ถึงอย่างไรสารพวกนี้ ก็ยังคงมีผลต่อ beta<sub>2</sub> receptors ได้ด้วยถ้าขนาดสูง สารพวก beta-adrenergic blocking ใช้ประโยชน์กันมากในการรักษาโรคทางระบบหมุนเวียนเลือด เช่น ความดันเลือดสูง angina pectoris, cardiac arrhythmias ฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา

ผลที่มีต่ออวัยวะต่างๆ ขึ้นกับ receptors ที่อวัยวะนั้นๆ มีอยู่และสถานะทางสรีรวิทยาและพยาธิวิทยา เช่น หัวใจที่อยู่ใน สภาพปกติมักจะมีผลน้อยเมื่อใช้ยา beta block แต่ถ้าหัวใจที่กำลังทำงานหนัก



รูปที่ 3.42 Summary of blocking agents and drugs affecting neurotransmitter uptake or release.

หรือมีพยาธิสภาพอยู่จะมีผลเด่นชัด สารพวก beta block บางตัวยังมีฤทธิ์เป็น partial agonist อีกด้วย เช่น pindolol บางตัวมีฤทธิ์โดยตรงต่อ cell membrane โดยอาจเป็น membrane stabilizing, local anesthetic และ ๆ quinidine-like

#### 4.2.1 Nonselective beta-adrenergic blocking agents

##### (P2. Beta-blockers)

ได้แก่ propranolol, pindolol, nadolol, timolol

##### Propranolol (P2. Beta-blockers)

Propranolol เป็นยาหลักของกลุ่ม nonselective beta-adrenergic blocking agents สามารถแย่งจับกับ beta<sub>1</sub> receptors และ beta<sub>2</sub> receptors ทำให้ activity ทาง beta ลดลง

##### ฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา

ระบบหมุนเวียนเลือด

หัวใจเต้นช้าลง บีบตัวอ่อนลง Ventricular systolic pressure ลดลง cardiac output ลดลง การใช้ออกซิเจนของกล้ามเนื้อหัวใจลดลง เลือดไปเลี้ยงหัวใจลดลง

ความดันเลือดลดลง

ระบบหายใจ propranolol ออกฤทธิ์ขัดขวาง beta<sub>2</sub> receptors ที่หลอดลมทำให้หลอดลมบีบตัว อันตรายในคนเป็นโรคหอบหืด

Metabolic เมื่อกลูโคสในเลือดต่ำ ระดับกลูโคสในเลือดจะขึ้นช้า glycogenolysis จากการกระตุ้นของ endogenous catecholamine

##### อาการไม่พึงประสงค์

อาจทำให้มี A-V dissociation และหัวใจหยุดเต้นในคนที่มี partial block จาก digitalis หรือสาเหตุอื่นอยู่ก่อนแล้ว เพราะ propranolol กด A-V conduction เหมือน digitalis

ถ้าหยุดยาบางรายอาจพบความดันเลือดพุ่งสูงกว่าก่อนรักษา

หรือมีอาการ nervousness เหงื่อออก หัวใจเต้นเร็ว จึงควรค่อยๆ หยุดยา withdrawal syndrome นี้พบน้อยในคนที่รักษาด้วย beta block ที่มี partial agonist activity เช่น pindolol แต่การใช้ยาในกลุ่มนี้อาจมีผลเสียในเรื่อง

Esmolol 10 min

Acebutolol

Pindolol

Metoprolol

Propranolol

Timolol

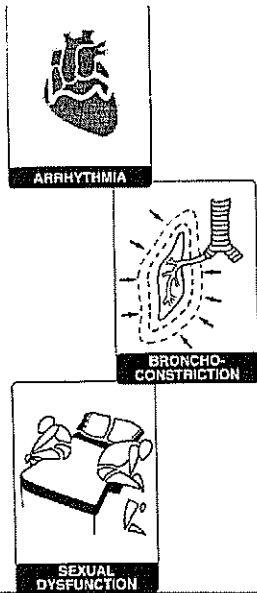
Labetalol

Carvedilol

Nadolol

รูปที่ 3.46 Elimination half-lives for some  $\beta$ -blockers.  
(Ref: Harvey et al., 2006)

กระตุ้นหัวใจเต้นเร็ว จึงมีที่ใช้น้อย อาจใช้ในรายความดันเลือดสูงที่อัตรา  
การเต้นของหัวใจช้ามาก การใช้ propranolol ซึ่งไม่มี partial agonist  
activity นานๆ อาจทำให้มีการตอบสนองของ beta receptors ไวเกินปกติ  
บางคนอาจมี anginal attacks อย่างรุนแรง และมี myocardial infarction ได้  
เพิ่ม airway resistance ซึ่งอันตรายในคนเป็นโรคหอบหืด  
เพิ่ม hypoglycemic action ของ insulin โดยลด compensatory  
effect ต่อการกระตุ้น sympatho adrenal system



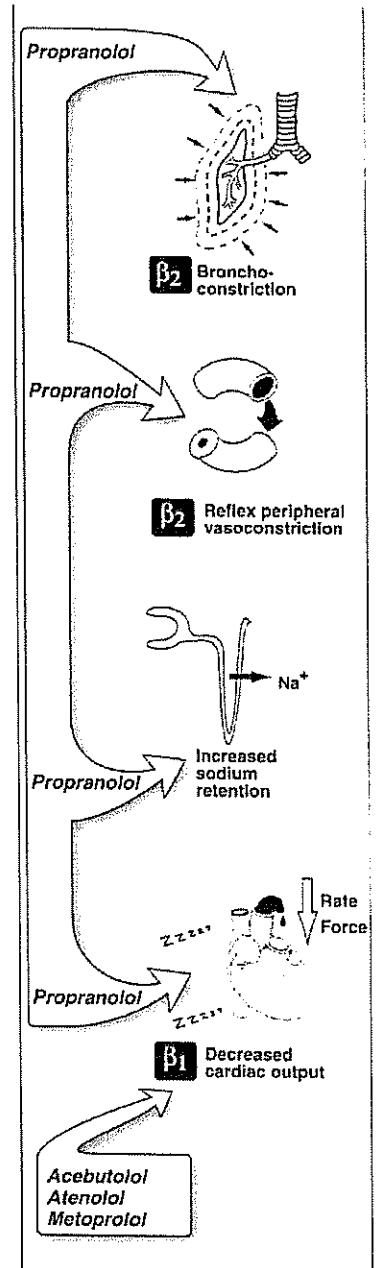
Propranolol เช่นเดียวกับ beta antagonists อื่นทั้ง selective  
และ  
nonselective อาจเพิ่ม plasma triglycerides และลด HDL-  
cholesterol ซึ่งอาจมีส่วนทำให้เกิด atherogenesis ทำให้เสี่ยง  
ต่อการเกิด coronary artery disease แต่การเปลี่ยนแปลงนี้ไม่  
พบใน beta-blockers ที่มี intrinsic sympathomimetic  
activity และที่น่าสนใจคือการใช้ beta-blocker ร่วมกับ  
alpha-blocker เช่น prazosin ไม่ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลง  
ของ lipid ในเลือด

รูปที่ 3.48 Adverse effects commonly observed in individuals treated with propranolol.

ประโยชน์ทางคลินิก

1. ใช้รักษาความดันเลือดสูง โดยใช้ร่วมกับยาขับปัสสาวะ  
หรือยาขยายหลอดเลือดเนื่องจากมันขัดขวาง beta receptors จึงลด  
รีเฟล็กซ์ที่ทำให้หัวใจเต้นเร็วหรือเพิ่ม cardiac output เมื่อใช้ยา  
เหล่านั้นได้

2. ได้ผลในการรักษาทั้ง supraventricular และ ventricular arrhythmias
3. angina pectoris
4. ลด reinfarction และการตายหลังจากมี myocardial infarction ได้ โดยผลจากการลดการทำงานของหัวใจและการใช้ออกซิเจน
5. Hyperthyroidism โดยเฉพาะอย่างยิ่งเมื่อมี thyroid crisis ยานี้ใช้ได้ผลดีมาก



รูปที่ 3.47 Actions of propranolol and other  $\beta$ -blockers.

## Pindolol (P2. Beta-blockers)

เป็น nonselective beta-adrenergic antagonist โดยมี partial agonist activity ด้วย ไม่มี membrane-stabilizing activity ในขนาดปกติ

จากการที่มี partial agonist activity ด้วย ทำให้นิยมใช้ในคนที่มี cardiac reserve น้อย หรือคนที่มีโอกาสจะเกิดอาการหัวใจเต้นช้าอย่างมาก

ฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาและประโยชน์ทางคลินิกคล้ายคลึง propranolol half-life 3-4 ชั่วโมง

## Nadolol (P2. Beta-blockers)

เป็น nonselective beta-adrenergic antagonist ไม่มี partial agonistic activity ไม่มี membrane-stabilizing activity ละลายในไขมันได้น้อยจึงไม่ผ่านเข้าสมอง ฤทธิ์ในการลดความดันเป็นฤทธิ์ที่ปลายทางไม่ไขว้จากสมอง half-life ประมาณ 16-20 ชั่วโมง จึงให้ได้วันละครั้ง

ประโยชน์ทางคลินิก

ใช้ลดความดันเลือด

## Timolol (P2. Beta-blockers)

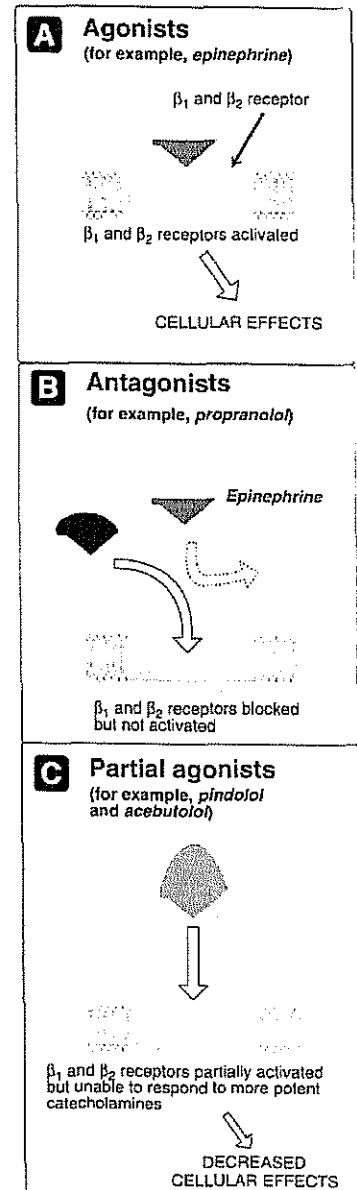
เป็น nonselective beta-adrenergic antagonist มี intrinsic sympathomimetic activity เล็กน้อย ไม่มี local anesthetic activity potent กว่า propranolol ในการเป็น beta-block 5-10 เท่า

ถูกเมตาโบไลซ์อย่างรวดเร็วเมื่อแรกผ่านตับเหมือน propranolol มี half-life ประมาณ 4 ชั่วโมง และถูกขับถ่ายทางปัสสาวะอย่างรวดเร็ว

ประโยชน์ทางคลินิก

คล้าย propranolol และยังใช้ทางตาในการรักษาต้อหินด้วย โดยลดความดันในลูกตาจากลดการสร้าง aqueous humor ความดันในลูกตาลดได้พอๆ กับ เมื่อใช้ pilocarpine และไม่มีผลต่อรูม่านตา และ ciliary muscle คนไข้จึงนิยมใช้เพราะไม่มี miosis หรือเสีย accommodation

### 4.2.2 Cardioselective (beta<sub>1</sub>) adrenergic blocking agents (P2. Beta-blockers)



รูปที่ 3.49 Comparison of agonists, antagonists, and partial agonists of  $\beta$ -adrenoceptors.

เป็นสารที่ออกฤทธิ์เฉพาะ  $\beta_1$  receptors ที่หัวใจ ได้แก่ metoprolol, atenolol

### Metoprolol (P2. Beta-blockers)

เป็น selective  $\beta_1$ -adrenergic antagonist ไม่มี agonist activity มีผลลด inotropic และ chronotropic effect ของหัวใจ ลด renin activity ในเลือดและการหลั่ง renin เมื่อมี stress

#### อาการไม่พึงประสงค์

มีผลกด  $\beta_2$  receptors ที่หลอดลมเล็กน้อยเมื่อเทียบกับ propranolol อาจเกิดผลได้เมื่อใช้ขนาดสูง

ขัดขวางการหลั่ง insulin ทำให้มี glucose tolerance เสียไปได้ ที่พบบ่อยๆ มี เหนื่อยล้า ปวดศีรษะ วิงเวียน นอนไม่หลับ แต่อาการไม่รุนแรง

ควรระวังในคนที่มี congestive heart failure หรือมีความผิดปกติของ cardiac conduction อยู่ก่อนแล้ว

#### ประโยชน์ทางคลินิก

เหมือน propranolol

### Atenolol (P2. Beta-blockers)

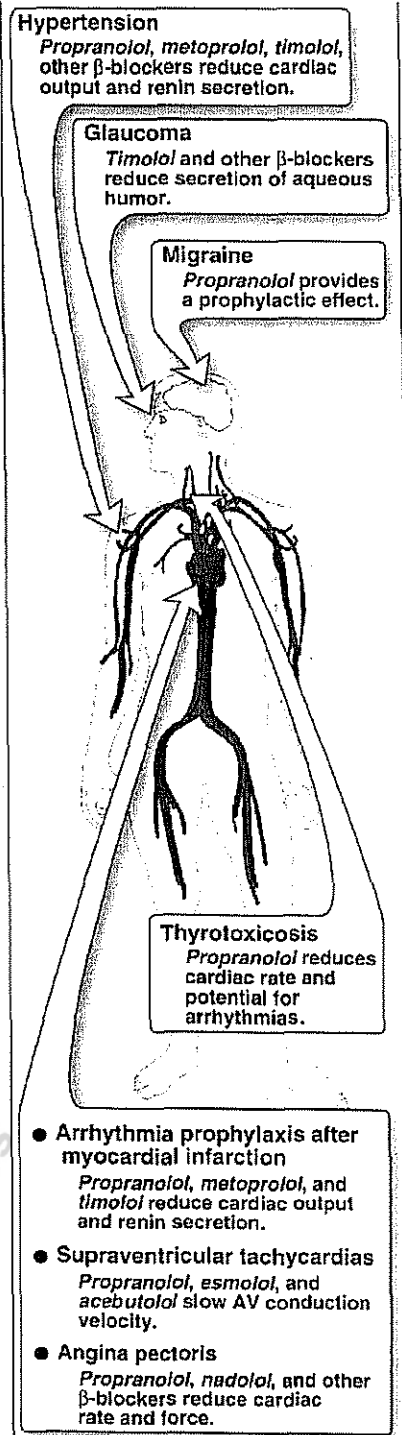
เป็น selective  $\beta_1$ -adrenergic antagonist ส่วน agonist activity น้อยมาก มี membrane-stabilizing property น้อย

มี half-life ประมาณ 6-8 ชั่วโมง แต่ฤทธิ์ลดความดันเลือดอยู่นาน จึงให้ได้วันละครั้ง

ไม่มีผล potentiate insulin-induced hypoglycemia

#### ประโยชน์ทางคลินิก

ใช้ลดความดันโลหิต



รูปที่ 3.50 Some clinical applications of  $\beta$ -blockers. AV= atrioventricular.

รูปที่ 3.51 Summary of  $\beta$ -adrenergic antagonists. <sup>1</sup>*Acebutolol* and *pindolol* are partial agonists.

DRUG	RECEPTOR SPECIFICITY	USES
<i>Propranolol</i>	$\beta_1, \beta_2$	Hypertension Glaucoma Migraine Hyperthyroidism Angina pectoris Myocardial infarction
<i>Nadolol</i> <i>Timolol</i>	$\beta_1, \beta_2$	Glaucoma Hypertension
<i>Acebutolol</i> <sup>1</sup> <i>Atenolol</i> <i>Esmolol</i> <i>Metoprolol</i>	$\beta_1$	Hypertension
<i>Pindolol</i> <sup>1</sup>	$\beta_1, \beta_2$	Hypertension
<i>Carvedilol</i> <i>Labetalol</i>	$\alpha_1, \beta_1, \beta_2$	Hypertension Congestive heart failure

#### เอกสารอ้างอิง

1. Katzung BG (2007) **Basic & Clinical Pharmacology, 10<sup>th</sup> Edition** (International edition), USA : McGraw-Hill.
2. Brunton LL, Laso JS and Parker KL (2006). **Goodman and Gilman's : The Pharmacology Basis of Therapeutics. 11<sup>th</sup> Edition**, USA : McGraw-Hill.
3. Rang HP, Dale MM, Ritter JM and Flower RJ (2007) **Pharmacology 6<sup>th</sup> Edition**, London : Churchill Livingstone.
4. Harvey RA, Champe PC, Howland RD and Mycek MJ (2008) **Pharmacology 4<sup>th</sup> Edition**, New York : Lippincott Williams & Wilkins.
5. Smith CM and Reynard AM (1995). **Textbook of pharmacology**. Philadelphia: Saunders .
6. Golan DE, Tashjian AH, Armstrong EJ, Armstrong AW. (2008). **Principles of Pharmacology. The Pathophysiologic Basis of Drug Therapy. 2<sup>nd</sup> Edition**, New York: Lippincott Williams & Wilkins.
7. จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย คณะแพทยศาสตร์ ภาควิชาเภสัชวิทยา. (2550). **เภสัชวิทยา กรุงเทพฯ : เท็กซ์แอนด์เอนเจอร์นัล**



## บทที่ 4 ยาขับปัสสาวะ (Diuretics)

ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ภก.ดร. เกรียงศักดิ์ เอี่ยมเก็บ

### S5. DIURETICS AND OTHER MASKING AGENTS

Masking agents are prohibited. They include:

**Diuretics**<sup>\*</sup>, epitestosterone, probenecid, alpha-reductase inhibitors (e.g. finasteride, dutasteride), plasma expanders (e.g. albumin, dextran, hydroxyethyl starch) and other substances with similar biological effect(s).

Diuretics include:

Acetazolamide, amiloride, bumetanide, canrenone, chlorthalidone, etacrynic acid, furosemide, indapamide, metolazone, spironolactone, thiazides (e.g. bendroflumethiazide, chlorothiazide, hydrochlorothiazide), triamterene, and other substances with a similar chemical structure or similar biological effect(s) (except for drospironone, which is not prohibited).

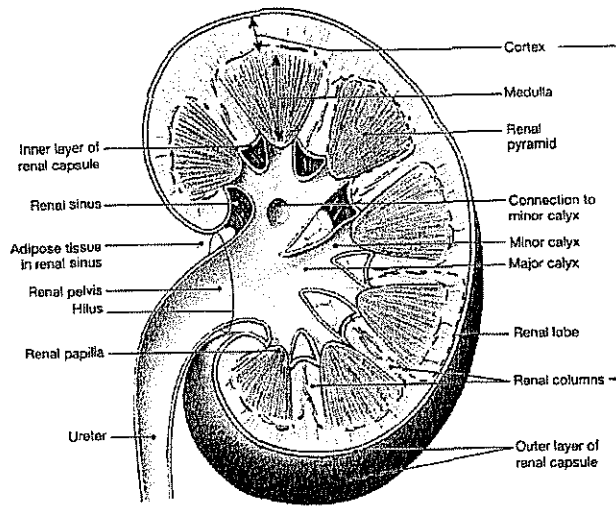
\* A Therapeutic Use Exemption is not valid if an *Athlete's* urine contains a diuretic in association with threshold or sub-threshold levels of a *Prohibited Substance(s)*.

ทำไมนักกีฬาจึงใช้ diuretics?

Drug class	Example(s)	Effects	Detection	Notes
Diuretics (Ch. 4)	Thiazides, furosemide	Used mainly to achieve <i>rapid weight loss</i> before weighing in. Also to <i>mask presence of other agents</i> in urine by dilution.	Urine samples	-

### Diuretics

การทำงานของไตมีความสำคัญมากในการควบคุมปริมาณน้ำและ electrolytes ในร่างกายให้อยู่ในสภาวะสมดุล ถ้าปริมาณน้ำและ electrolytes ในร่างกายผิดปกติไปซึ่งเกิดได้บ่อยๆ จะทำให้เกิดปัญหาทางคลินิกได้มากจนเป็นอันตรายต่อชีวิต ดังนั้นยาที่ออกฤทธิ์ต่อไตมีผลยับยั้งการขนส่งน้ำและ electrolytes ที่ไต จึงเป็นยาที่มีประโยชน์ช่วยรักษาความผิดปกติจากการมี positive Na<sup>+</sup> balance ซึ่งมีปริมาณน้ำมาก มี pulmonary edema



รูปที่ 1 โครงสร้างของไต (Ref: Martini et al., 2006)

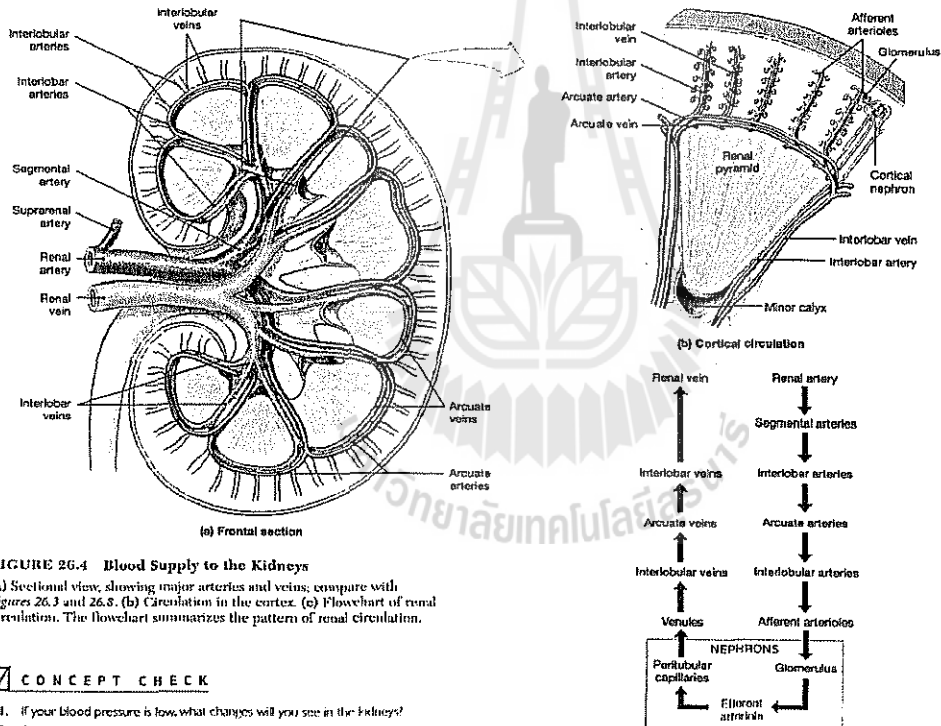
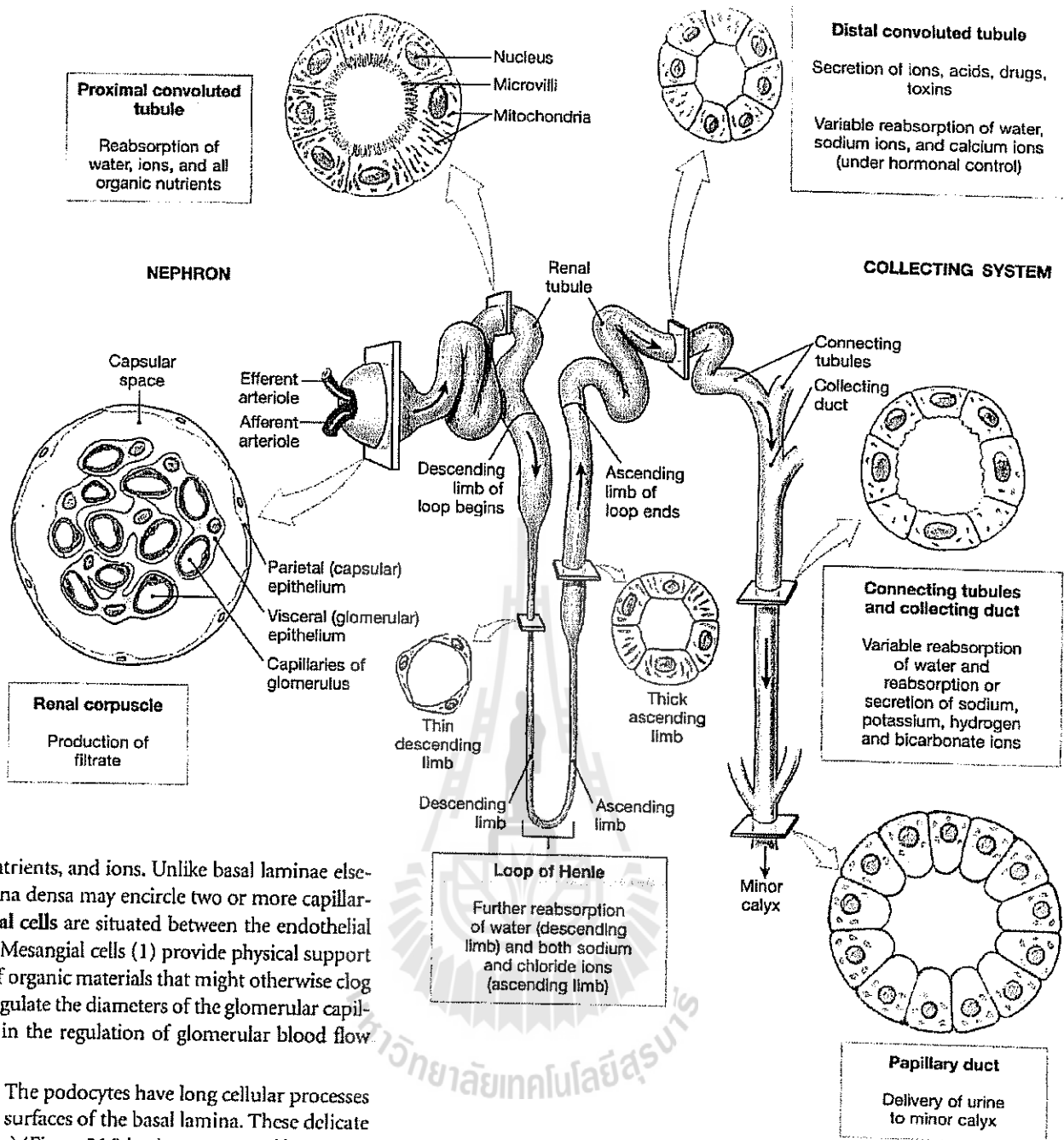


FIGURE 26.4 Blood Supply to the Kidneys  
 (a) Sectional view, showing major arteries and veins, compare with Figures 26.3 and 26.8. (b) Circulation in the cortex. (c) Flowchart of renal circulation. The flowchart summarizes the pattern of renal circulation.

CONCEPT CHECK

1. If your blood pressure is low, what changes will you see in the kidneys?

รูปที่ 2 Blood supply to the kidney (Ref: Martini et al., 2006)



rients, and ions. Unlike basal laminae elsewhere, a dense layer may encircle two or more capillaries. **Mesangial cells** are situated between the endothelial cells. (1) provide physical support for organic materials that might otherwise clog the diameters of the glomerular capillaries. (2) in the regulation of glomerular blood flow.

The podocytes have long cellular processes that extend to the surfaces of the basal lamina. These delicate processes (pedicels) are situated between the capillaries.

รูปที่ 3 โครงสร้างและหน้าที่ในแต่ละส่วนของ nephron (Ref: Martini *et al.*, 2006)

ยาขับปัสสาวะ (Diuretics) เป็นยาที่เพิ่มอัตราการไหลของปัสสาวะ ทั้งปริมาณและอัตราการขับถ่าย  $\text{Na}^+$  หรือเรียก natriuretic action ร่วมกับการเพิ่มการขับถ่าย anion ซึ่งมักจะเป็น  $\text{Cl}^-$  ยาขับปัสสาวะส่วนมากออกฤทธิ์ต่อ membrane transport protein ที่อยู่ทางด้าน lumen ของเซลล์ที่บุท่อไต ยาขับปัสสาวะบางชนิดออกฤทธิ์โดย osmotic effect ทำให้ไม่ดูดซึมน้ำกลับเข้าเซลล์ท่อไตของ nephron ตรงบริเวณที่มีคุณสมบัติ water-permeable ยาขับปัสสาวะบางชนิดออกฤทธิ์รบกวนหรือปิดกั้นที่ hormone receptor ของ aldosterone ที่เซลล์บุท่อไต และยาขับปัสสาวะบางชนิดออกฤทธิ์ยับยั้ง carbonic anhydrase enzyme และด้วยคุณสมบัติของยาขับปัสสาวะที่มีกลไกออกฤทธิ์ต่างกัน ณ

ตำแหน่งใน single nephron ที่ต่างกัน จึงอาจแบ่งยาขับปัสสาวะออกเป็น 6 กลุ่ม ดังแสดงไว้ในตารางที่ 1 และสูตรโครงสร้างทางเคมีของยาขับปัสสาวะแสดงไว้ในภาพที่ 6

ตารางที่ 1 การแบ่งยาขับปัสสาวะตามตำแหน่งและการออกฤทธิ์ใน single nephron

กลุ่มที่	ชื่อกลุ่มยา	ชื่อยาในกลุ่ม	ตำแหน่งและการออกฤทธิ์
1	Carbonic anhydrase inhibitor	Acetazolamide* Dichlophenamide Methazolamide	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Proximal convoluted tubule</li> <li>● inhibit the carbonic anhydrase enzyme</li> </ul>
2	Loop diuretic or High ceiling diuretics	Furosemide (ฟ) Ethacrynic acid Torsemide Bumetamide (Axosemide, Piretanide, Tripamide)	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Thick ascending limb</li> <li>● Inhibit the <math>\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{Cl}^-</math> symport</li> </ul>
3	Thiazide and thiazide-like diuretics	Hydrochlorothiazide (ฟ) Chlorothiazide Chlorthalidone Indapamide Metolazone (Hydroflumethazide, Bendroflumethiazide, Methclothiazide, Polythiazide, Trichlormethiazide, Quinethazone)	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Distal convoluted tubule</li> <li>● Inhibit the <math>\text{Na}^+ - \text{Cl}^-</math> Symport</li> </ul>
4	$\text{K}^+$ - Sparing diuretics	Triamterene Amiloride (อ) **	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Late distal tubule และ Collecting duct</li> <li>● Inhibit the renal epithelial <math>\text{Na}^+</math> channels</li> </ul>
5	Aldosterone antagonists ( $\text{K}^+$ - Sparing diuretics)	Spirolactone(อ) (Canrenone, Eplerenone Potassium canrenoate)	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Late distal tubule และ Collecting duct</li> <li>● Competitively inhibit the binding of aldosterone to the mineralocorticoid receptor (MR)</li> </ul>

กลุ่มที่	ชื่อกลุ่มยา	ชื่อยาในกลุ่ม	ตำแหน่งและการออกฤทธิ์
6	Osmotic diuretics	Mannitol*** Isosorbide Glycerin Urea	● Loop of Henle เป็น major site of action

\* บัญชี ก ของยา กลุ่ม Mitotic and antiglaucoma agents ; \*\* amiloride เป็นยาสูตรผสมกับ Hydrochlorothiazide; \*\*\* บัญชี ก ของยา กลุ่ม Solution for osmotic therapy

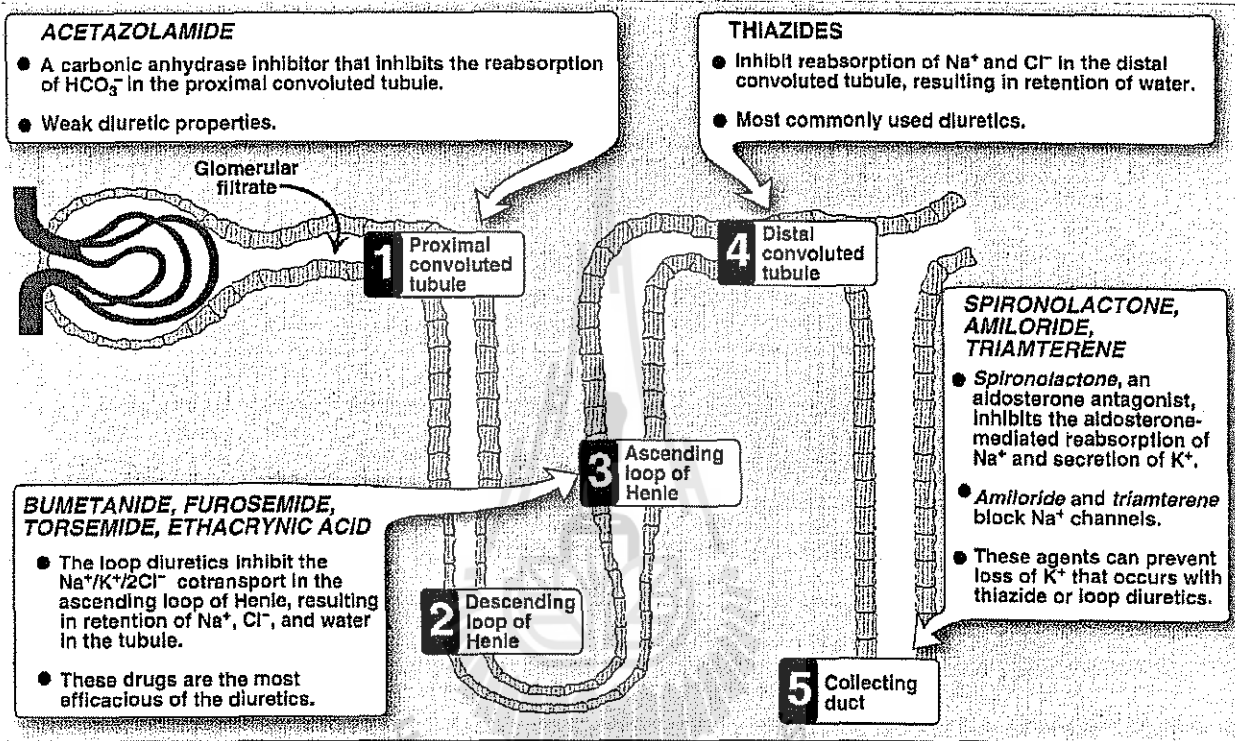
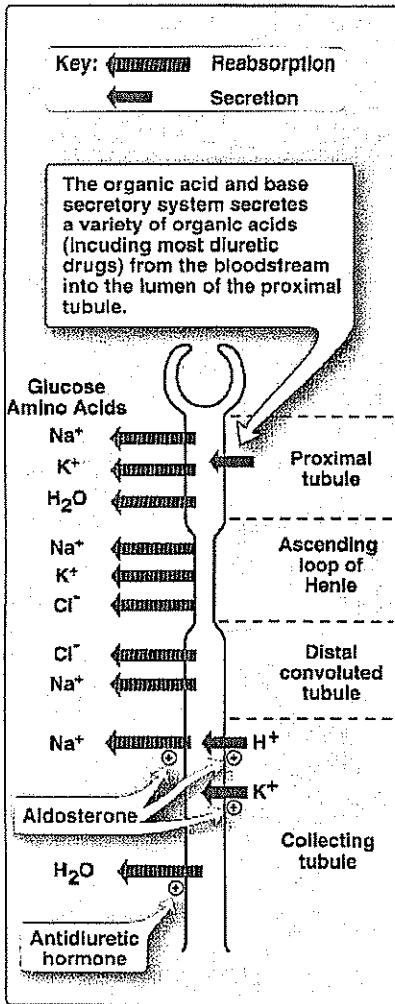
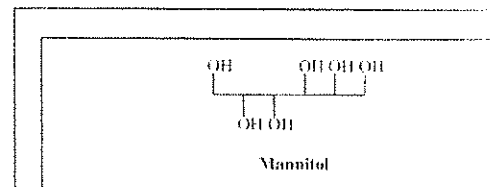
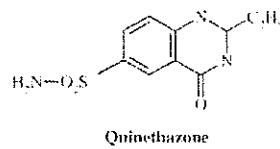
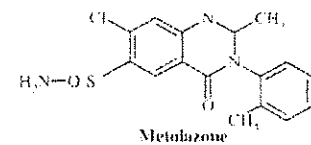
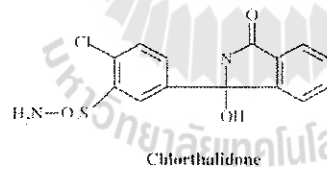
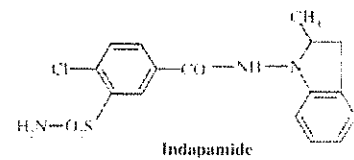
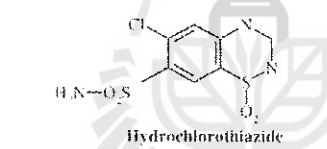
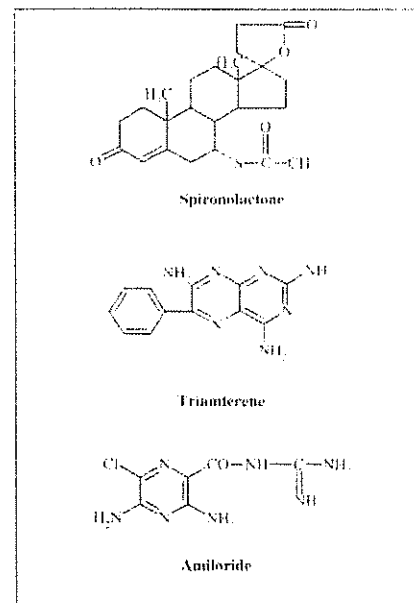
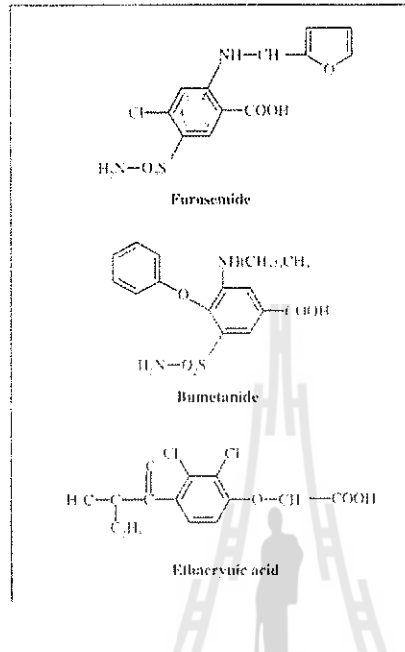
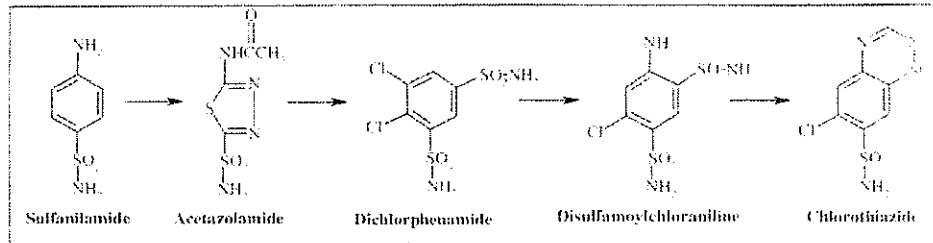


Figure 22.2 Major locations of ion and water exchange in the nephron, showing sites of action of the diuretic drugs.

รูปที่ 4 โครงสร้างของ nephron และตำแหน่งการออกฤทธิ์ของ diuretic drugs (Ref: Harvey *et al.*, 2006)



**Figure 22.3**  
Sites of transport of solutes and water along the nephron.



รูปที่ 5 ตำแหน่งที่มีการขนส่งสาร  
ต่างๆ และน้ำของ nephron  
(Ref: Harvey *et al.*, 2006)

รูปที่ 6 สูตรโครงสร้างทางเคมีของยาขับปัสสาวะ 5 กลุ่ม  
(Ref: ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะแพทยศาสตร์, 2007)

# 1. ยากลุ่ม carbonic anhydrase

## ฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา

เกิดจากผลการยับยั้ง carbonic anhydrase ยับยั้งการดูดซึมกลับ  $\text{NaHCO}_3$  ประมาณ 35% ของที่ ถูกกรองทำให้  $\text{HCO}_3^-$  ถูกขับถ่ายเพิ่มขึ้น

ผลอื่นๆ ของยากลุ่มนี้ ได้แก่ เนื้อเยื่ออื่นๆ ที่มี carbonic anhydrase enzyme เช่น สมอง, ตา, ผนัง กระเพาะอาหาร, ตับอ่อน และเม็ดเลือดแดง ทำให้เกิดอาการ paresthesia, somnolence, ลดการสร้าง aqueous humor, ลดความดันในลูกตา (intraocular pressure), ลด gastric secretion, ลด  $\text{CO}_2$  ใน ลมหายใจออก ฤทธิ์ต่างๆ เหล่านี้บางอย่างเอาไปใช้ประโยชน์ทางการรักษาได้ ยา dichlorphenamide มีความแรงสูงสุดถึง 30 เท่าของยา acetazolamide

รูปที่ 7 การเปลี่ยนแปลงในส่วนประกอบของ ปัสสาวะ เนื่องจากยา acetazolamide (Ref: Harvey et al., 2006)

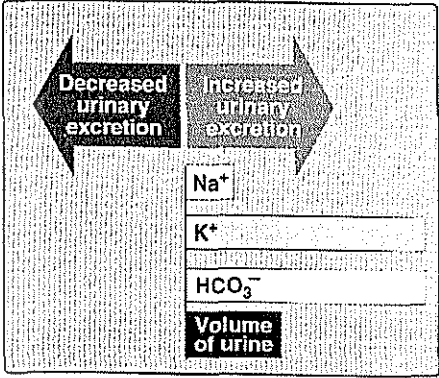


Figure 22.10 Relative changes in the composition of urine induced by acetazolamide.

## อาการไม่พึงประสงค์

ไม่ค่อยพบอาการรุนแรง แต่ยากลุ่มนี้เป็นอนุพันธ์ของ sulfonamides จึงอาจทำให้เกิดการกดไขกระดูก อาการพิษทางผิวหนัง มี lesions ที่ไต อาจเกิดปฏิกิริยาแพ้ยาในผู้ที่มีประวัติแพ้ยา sulfonamides บางคนถ้าใช้ขนาดสูงเกิดอาการ drowsiness และ paresthesia อาการไม่พึงประสงค์อื่นๆ ที่เกี่ยวข้องกับการที่มี metabolic acidosis หรือปัสสาวะเป็นด่าง เช่น calcium phosphate ตกผลึกเกิด calculus formation และ ureteral colic  $\text{NH}_3$  ที่สร้างขึ้นที่ไตกลับเข้าเลือด ถ้ามี metabolic หรือ respiratory acidosis อยู่แล้ว ห้ามใช้ยากลุ่มนี้ นอกจากนี้ยังลดการขับถ่าย weak organic bases (ดูรูปที่ 7 ประกอบ) ประโยชน์ในการรักษา

Acetazolamide มีข้อบ่งชี้หลักใช้รักษา open-angle glaucoma โดยปกติจะใช้ใน glaucoma ชนิดเรื้อรัง หรือ secondary glaucoma และลดความดันในลูกตาก่อนผ่าตัด glaucoma ส่วนแบบเฉียบพลันจะใช้ pilocarpine นอกจากนี้ใช้รักษา epilepsy เข้าใจว่าเป็นเพราะเกิด metabolic acidosis และฤทธิ์โดยตรงของยาใน CNS แต่อาจเกิดการตี้อายอย่างรวดเร็ว อาจใช้ป้องกันหรือรักษา acute mountain sickness (altitude sickness) และ familial periodic paralysis เข้าใจว่าผลการรักษาเกี่ยวข้องกับการเกิด metabolic acidosis และใช้ประโยชน์ในการแก้ไขสภาวะ metabolic alkalosis โดยเฉพาะที่เกิดจากการใช้ยาขับปัสสาวะที่ทำให้มี  $\text{H}^+$  ออกมาในปัสสาวะ

## ยาเตรียมและขนาดที่ใช้

Acetazolamide (Diamox<sup>®</sup>) ในการรักษา congestive heart failure ใ้ยา 250-375 mg วันละครั้งและในการรักษา glaucoma ใ้ยา 250 mg ทุกๆ 4 ชั่วโมง

Oral : 125, 250 mg tablet

Oral : sustained-release : 500 mg capsules

Parenteral : 500 mg powder for injection

Dichlorphenamide (Daranide<sup>®</sup>)

Oral : 50 mg tablets

Methazolamide (Neptazane<sup>®</sup>, Glauctabs<sup>®</sup>) ใช้ขนาด 50-100 mg วันละ 2-3 ครั้ง ในการรักษา open-angle glaucoma

Oral : 50 mg tablets

## 2 LOOP DIURETICS (HIGH- CEILING DIURETICS)

### ฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา

เกิดจากผลการยับยั้ง  $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - 2\text{Cl}^-$  symporter ทำให้เพิ่มการขับถ่าย  $\text{Na}^+$  และ  $\text{Cl}^-$  ถึง 25% ของที่ถูกกรองออกมา และการที่ไม่มี transmembrane potential difference ทำให้เพิ่มการขับถ่าย  $\text{Ca}^{2+}$  และ  $\text{Mg}^{2+}$  furosemide มี  $-\text{SO}_2 \text{NH}_2$  ในสูตรโครงสร้างจึงมีฤทธิ์ยับยั้ง carbonic anhydrase อย่างอ่อนๆ ให้ผลเพื่อการขับถ่าย  $\text{HCO}_3^-$  และ phosphate loop diuretics ทุกชนิดจะเพิ่มการ ขับถ่าย  $\text{K}^+$  และ  $\text{H}^+$  หรือ titratable acid

### อาการไม่พึงประสงค์

ส่วนมากเป็นผลมาจากการเกิด fluid และ electrolytes ไม่สมดุล ได้แก่ hyponatremia และ/หรือเกิด extracellular volume depletion ร่วมกับ hypotension ลด GFR เกิด circulatory collapse มี thromboembolism และ ในผู้ป่วยโรคตับจะเกิด hepatic encephalopathy

loop diuretics ทำให้เกิดพิษต่อหู (ototoxicity) จะมีอาการ tinnitus, hearing impairment, deafness, vertigo ซึ่งส่วนมากจะหายได้และมักเป็นบ่อยเมื่อให้โดยวิธีฉีดเข้าหลอดเลือดดำเร็วเกินไป ยา ethacrynic acid ทำให้เกิดพิษต่อหูมากกว่ายาตัวอื่น loop diuretics ทำให้เกิด hyperuricemia, hyperglycemia, เพิ่มระดับไขมัน LDL และ triglycerides แต่ลดระดับ HDL cholesterol

### ประโยชน์ในการรักษา



ใช้รักษา acute pulmonary edema เป็นหลัก

ใช้รักษา chronic congestive heart failure

การรักษาโรคความดันโลหิตสูง จะไม่ใช่เป็น first choice

ผู้ป่วยโรคไต (nephritic syndrome) ที่มีอาการบวมอย่างมาก หรือ  
ผู้ป่วยที่ไตทำงานบกพร่องและมีอาการบวมมักใช้ loop diuretics  
และมักใช้ในผู้ป่วยที่มี ascites จากโรคตับแข็ง (liver cirrhosis)  
รักษาภาวะ hypercalcemia รักษาภาวะ hyperkalemia และยังให้ร่วมกับ

ยาเตรียมและขนาดที่ใช้

**Furosemide (Lasix®)** ในการรักษาโรคความดันโลหิตสูงให้ยา  
20-40 mg วันละครั้ง ในการรักษาอาการบวม จากโรคหัวใจ ดับ ไต ให้ยา  
mg/kg body weight สูงสุด 20 mg/day โดยวิธี IV. หรือ IM.

Oral : 20, 40, 80 mg tablets

Parenteral : 10 mg/ml

**Bumetanide (Burinex®, Bumex®)** ใช้ขนาด 1-4 mg ต่อวัน หรือ  
ให้ยา 5 mg ในการรักษา edema ที่มีไตทำงานบกพร่อง

Oral: 0.5, 1, 2 mg tablets

Parenteral: 0.5 mg/ml

**Ethacrynic acid (Edecrin®)** (ไม่มีจำหน่าย)

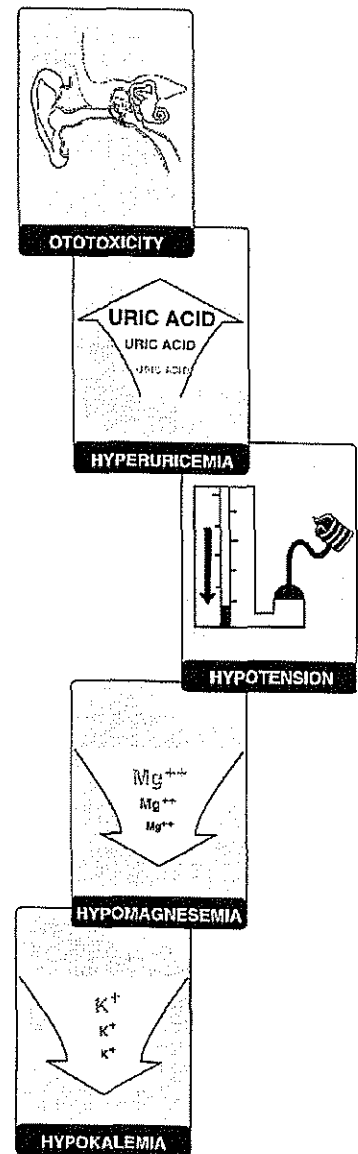


Figure 22.7  
Summary of some adverse effects  
commonly observed with loop  
diuretics.

### 3 THIAZIDE AND THIAZIDE-LIKE DIURETICS

กลไกการออกฤทธิ์

ยาในกลุ่มนี้จะ localize อยู่ใน distal convoluted tubule (DCT) ซึ่งพบว่าเป็นใน renal cortex มี receptor  
ที่มี affinity สูงต่อ thiazide diuretics ยาจะออกฤทธิ์ยับยั้งการขนส่ง NaCl ใน DCT ซึ่งเป็น primary  
site of action ส่วนที่ proximal tubule อาจเป็น secondary site of action กลไกการออกฤทธิ์เข้าใจว่ายา  
จะจับกับ Cl<sup>-</sup> binding site

ฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา

การยับยั้ง Na<sup>+</sup>-Cl<sup>-</sup> symport ทำให้เพิ่มการขับถ่าย Na<sup>+</sup> และ Cl<sup>-</sup> thiazides บางชนิดมีฤทธิ์ยับยั้ง  
carbonic anhydrase อย่างอ่อนๆ อาจมีฤทธิ์ที่ proximal tubule ทำให้เพิ่มการขับถ่าย HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> และ

รูปที่ 8 อาการอันไม่พึงประสงค์ของ loop diuretics  
(Ref: Harvey *et al.*, 2006)

phosphate  $\text{Na}^+$  ที่ไม่ถูกดูดซึมกลับ

รูปที่ 9 สารต่างๆ ที่หลั่งออกมากับปัสสาวะ  
เมื่อใช้ยาในกลุ่ม thiazides  
(Ref: Harvey *et al.*, 2006)

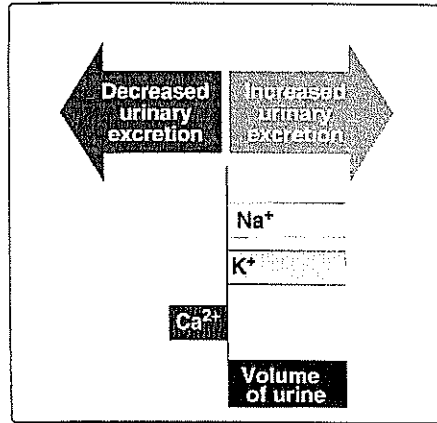


Figure 22.4  
Relative changes in the composition of urine induced by thiazide diuretics.

อาการไม่พึงประสงค์

อันตรายจากยา Thiazide diuretics ที่รุนแรงจะเกี่ยวข้องกับ การเสียสมดุลของ fluid และ electrolytes ได้แก่ extracellular volume depletion, hypotension, hypokalemia, hyponatremia, hypochloremia, metabolic alkalosis, hypomagnesemia, hypercalcemia และ hyperuricemia อาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อย ได้แก่ อาการทาง CNS เช่น vertigo, headache, paresthesia, xanthopsia, weakness อาการทางกระเพาะอาหารและลำไส้ ได้แก่ anorexia, nausea, vomiting, cramping, diarrhea, constipation, cholecystitis, pancreatitis อาการ impotence และลด libido อาการเกี่ยวกับเลือด เช่น photosensitivity, skin rashes

Thiazide diuretics ทำให้น้ำตาลในเลือดสูงขึ้น ผู้ป่วยเบาหวานที่ไม่ปรากฏอาการก็จะมีอาการเมื่อใช้ยานี้ thiazide diuretics อาจเพิ่มระดับ LDL cholesterol, total cholesterol และ total triglycerides และห้ามใช้ในผู้ป่วยที่แพ้ยา sulfonamides

รูปที่ 10 อาการอันไม่พึงประสงค์ของ  
Thiazide diuretics  
(Ref: Harvey *et al.*, 2006)

ประโยชน์ในการรักษา

ใช้รักษา edema จากโรคของระบบหัวใจ(CHF) ตับ (hepatic cirrhosis) และไต (nephritic syndrome, chronic renal failure, and acute glomerulonephritis) นิยมใช้ thiazide diuretics มากที่สุดในการรักษาโรคความดันโลหิตสูง โดยใช้เดี่ยวๆ หรือ

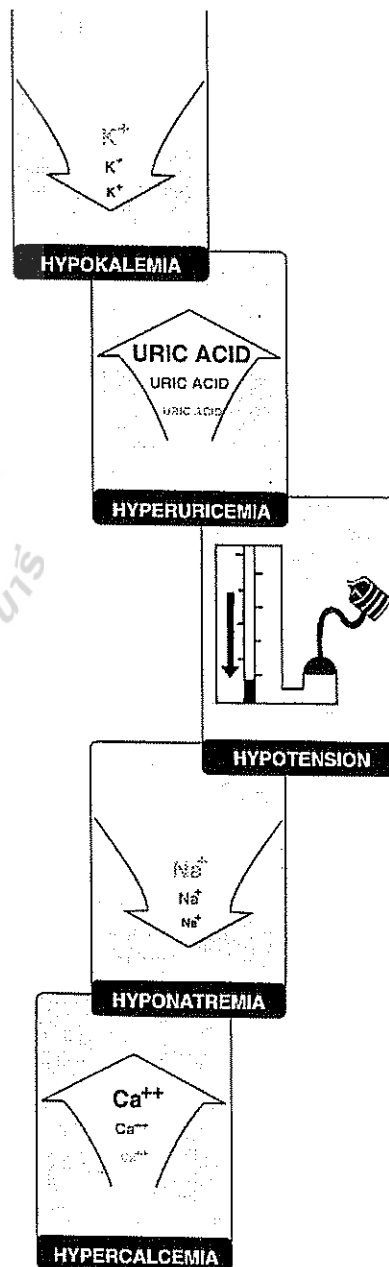


Figure 22.5  
Summary of some adverse effects commonly observed with thiazide diuretics.

ใช้ร่วมกับยาลดความดันโลหิตชนิดอื่น สามารถลดได้ทั้ง systolic และ diastolic pressure ยานี้มีข้อดีหลายอย่างเช่นราคาถูก ทานวันละครั้ง มีข้อควรระวังน้อย เสริมฤทธิ์ในการลดความดันกับยาชนิดอื่น thiazide ยังเป็น diuretic of choice ในการลด extracellular volume เพื่อรักษาโรค heart failure ขึ้นอ่อนๆถึงปานกลาง ถ้าใช้ thiazide ไม่ได้ผล ควรพิจารณาใช้ loop diuretics; อาจใช้ thiazide diuretics เพื่อแก้พิษ bromide intoxication

ยาเตรียมและขนาดที่ใช้

**Hydrochlorothiazide (Dichlortide<sup>®</sup>)** ในการรักษาโรคความดันโลหิตสูงให้ยา 12.5-25 mg ต่อวัน ในการรักษา edema ให้ยา 25-100 mg ต่อวัน ในเด็กให้ขนาด 2.5 mg/kg body weight ต่อวัน

Oral : 50 mg tablet และ tablet ที่ผสม Amiloride 5 mg หรือ Triamterene 50 mg

**Chlorthalidone (Hygroton<sup>®</sup>)** ในการรักษาโรคความดันโลหิตสูง ให้ยา 25-200 mg ต่อวัน

Oral : 50 mg tablet

**Bendroflumethiazide (Naturetin<sup>®</sup>)**

Oral : 2.5 mg tablet ที่ผสม KCl 573 mg

**Indapamide (NatriliX<sup>®</sup>)** ใช้รักษาโรคความดันโลหิตสูงโดยให้ยา 2.5 mg ต่อวัน

Oral : 2.5 mg tablet

#### 4 INHIBITION OF RENAL EPITHELIAL $\text{Na}^+$ CHANNELS ( $\text{K}^+$ -SPARING DIURETICS)

กลไกการออกฤทธิ์

ยา Triamterene และ Amiloride จะยับยั้ง  $\text{Na}^+$  channel ที่ luminal membrane ของ principal cells เพิ่มการขับถ่าย  $\text{Na}^+$  และ  $\text{Cl}^-$  เพียงเล็กน้อย

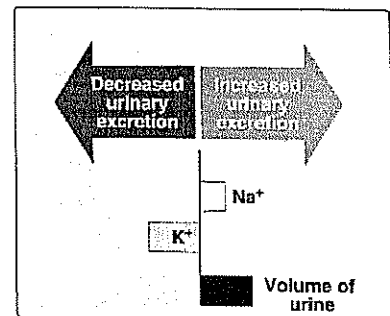
ฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา

ยา Amiloride มีความแรง 10 เท่าของ Triamterene การยับยั้ง  $\text{Na}^+$  channel จะเพิ่มการขับถ่าย  $\text{NaCl}$  เพียงเล็กน้อย

ประมาณ 2% ของที่ถูกกรอง การลด lumen negative transepithelial voltage ทำให้การขับ  $\text{K}^+$ ,  $\text{H}^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$  และ  $\text{Mg}^{2+}$  ลดลง

การใช้ยาระยะยาวอาจลดการขับถ่าย uric acid

อาการไม่พึงประสงค์



**Figure 22.8**  
Relative changes in the composition of urine induced by potassium-sparing diuretics.

รูปที่ 11 การเปลี่ยนแปลงส่วนประกอบ ของปัสสาวะ  
เมื่อใช้ยา potassium sparing  
(Ref: Harvey et al., 2006)

อาการที่เป็นอันตรายที่สุดคือ การเกิด hyperkalemia ห้ามใช้ในผู้ป่วยที่มีสภาวะ hyperkalemia หรือ ผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงที่จะเกิด hyperkalemia เช่นผู้ป่วยไตวาย ผู้ป่วยที่ได้รับยา K<sup>+</sup>-sparing diuretics อื่นๆ อยู่แล้ว อาการไม่พึงประสงค์ของ amiloride ที่พบบ่อยมากคือ nausea, vomiting, diarrhea, headache ส่วน triamterene จะพบ nausea, vomiting, leg cramps และ dizziness

#### ประโยชน์ในการรักษา

ถูกนำมาใช้ประโยชน์เพื่อลดการสูญเสีย K<sup>+</sup> จากยาขับปัสสาวะชนิดอื่น เช่น thiazide หรือ loop diuretics และเพิ่มฤทธิ์ขับปัสสาวะ และฤทธิ์ลดความดันของยาแต่ละตัวที่ใช้ร่วมกันด้วย

#### ยาเตรียมและขนาดที่ใช้

**Amiloride (Dyrenium<sup>®</sup>)** ใช้ในขนาด 5 mg ร่วมกับยา hydrochlorothiazide ในการรักษาโรคความดันโลหิตสูง และ congestive heart failure

Oral : tablet 5 mg ผสมกับยา hydrochlorothiazide 50 mg

**Triamterene (Midamor<sup>®</sup>)** ใช้ในขนาด 50 mg ร่วมกับยา hydrochlorothiazide รักษาโรคความดันโลหิตสูงและ edema ที่เกิดจากโรคหัวใจ ตับ ไต และจากการใช้ยา NSAIDs

Oral: tablet 50 mg ผสมกับ hydrochlorothiazide 25 mg

### 5 ALDOSTERONE ANTAGONISTS (K<sup>+</sup>-SPARING DIURETICS)

#### ฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา

เหมือนยากลุ่ม Na<sup>+</sup> channel inhibitors หรือ K<sup>+</sup> sparing diuretics ผลการรักษาขึ้นกับระดับ aldosterone ถ้ายังมีระดับสูงก็จะยังได้ฤทธิ์ของยา spironolactone ในการขับปัสสาวะมากขึ้น

#### อาการไม่พึงประสงค์

เช่นเดียวกับยา K<sup>+</sup>-sparing diuretics อื่นๆ คือเกิดสภาวะ hyperkalemia ที่เป็นอันตรายถึงชีวิต จึงห้ามใช้ในผู้ป่วยที่มีสภาวะ hyperkalemia หรือมีความเสี่ยงที่จะเกิด hyperkalemia ที่เกิดจากโรคหรือยาอื่นๆ ยาที่มีโครงสร้าง steroid จึงอาจทำให้เกิด gynecomastia, impotence, ลด libido, hirsutism, เสี่ยงแทรม, ประจำเดือนมาไม่สม่ำเสมอ และเกิดเลือดออกในกระเพาะอาหารและลำไส้ ห้ามใช้ในผู้ป่วยโรคแผลในกระเพาะอาหารและลำไส้ อาการทางระบบประสาทส่วนกลางที่พบ ได้แก่ drowsiness, lethargy, ataxia, confusion และ headache อาจเกิด skin rashes ส่วนอาการ blood dyscrasia พบไม่บ่อยพบมะเร็งเต้านมในผู้ป่วยที่ใช้ยาระยะยาว

#### ประโยชน์ในการรักษา

**Spirolactone** มักใช้ร่วมกับยา thiazide หรือ loop diuretics ในการรักษา edema และโรคความดันโลหิตสูง spironolactone เป็น diuretic of choice ในผู้ป่วย hepatic cirrhosis ; spironolactone ยังใช้เป็นยามาตรฐานในการลดการตายจาก ventricular arrhythmias ในผู้ป่วย heart failure

**Eplerenone** เป็นยาลดความดันที่ค่อนข้างปลอดภัยและมีประสิทธิภาพ ในผู้ป่วย acute myocardial infarction ที่มีโรคแทรกซ้อนโดย left ventricular systolic dysfunction การเสริมการรักษาโดยยา eplerenone สามารถลดอัตราการตายของผู้ป่วยได้อย่างมีนัยสำคัญ

ยาเตรียมและขนาดที่ใช้

**Spirolactone (Aldactone®)** ใช้ในขนาด 50-100 mg ค่อยๆ เพิ่มขนาดยาจนถึง 200 mg ต่อวัน

Oral: 25 mg tablet และ 50 mg tablet ผสมกับ furosemide 20 mg

## 6 OSMOTIC DIURETICS

เป็นสารที่มีคุณสมบัติถูกกรองที่ glomerulus ได้หมด ไม่ถูกดูดซึมกลับโดยส่วนต่างๆ ของ renal tubule และมักเป็นสารที่ไม่มีฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา ถ้าให้ในขนาดสูงเพียงพอจะสามารถเพิ่ม osmolality ของ plasma และ tubular fluid ได้ สารเหล่านี้ ได้แก่ glycerin, isosorbide, mannitol และ urea

ฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา

เพิ่มการขับถ่ายอิเล็กโทรไลต์เกือบทุกชนิดออกทางปัสสาวะ ได้แก่  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ ,  $\text{Cl}^-$ ,  $\text{HCO}_3^-$  และ phosphate

อาการไม่พึงประสงค์

เนื่องจาก osmotic diuretics ทำให้ extracellular fluid มี osmolality สูงขึ้น จึงดึงน้ำออกจาก intracellular compartment ทำให้ปริมาตรใน extracellular compartment เพิ่มขึ้น การดึงน้ำออกมาจะเกิดอาการ headache, nausea และ vomiting ผู้ป่วยที่มีสภาวะหัวใจวาย หรือ pulmonary congestion จะยิ่งทำให้เกิด pulmonary edema osmotic diuretics ทำให้มี water diuresis มากกว่า natriuresis ทำให้เกิดสภาวะ hypernatremia และ dehydration การฉีด urea ถ้ายาออกนอกหลอดเลือดจะปวด หรือเกิด thrombosis ห้ามใช้ mannitol และ urea ในผู้ป่วยที่มีเลือดออกในกระโหลกศีรษะ ปกติแล้วห้ามใช้ osmotic diuretics ในผู้ป่วยที่เป็นโรคไตขั้นรุนแรงไม่มีปัสสาวะออก หรือผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อยาซึ่งได้ลองทดสอบ

ประโยชน์ในการรักษา

Mannitol ใช้ป้องกันการเกิด acute renal failure (ARF) ที่เกิดจากสาเหตุต่างๆ ทั้งจากต้นเหตุภายนอกและภายในร่างกาย เช่น acute toxic ingestion หรือการเกิด trauma ของไต โดยเฉพาะอย่างยิ่งสภาวะที่เกิด acute tubular necrosis (ATN) จะเป็นสาเหตุสำคัญของการเกิด ARF ยา mannitol จะช่วยป้องกันโดยทำให้ tubular casts ที่อุดตันหลุดออกไปหรือโดยทำให้พวก nephrotoxin ซึ่งได้แก่ ยาต่างๆ ที่มีพิษต่อไต มีความเข้มข้นใน tubular fluid ลดลง ตลอดจนไปดึงน้ำออกและลดการบวมของ tubular elements

mannitol ใช้เพื่อเพิ่ม urea flow ในผู้ป่วยที่จะรับการผ่าตัดหลอดเลือดและหัวใจ

Osmotic diuretics ทำให้ osmotic pressure ใน plasma เพิ่มขึ้นจึงดึงน้ำออกจากตา และสมอง ใช้ลด intraocular pressure ระหว่างที่มีอาการของ glaucoma หรือ ก่อนหรือหลังผ่าตัดตา และให้ลดการบวมของสมองก่อนและหลังการผ่าตัดสมอง นอกจากนี้ใช้รักษาอาการเสียสมดุลจากการทำ dialysis รวดเร็วเกินไป

ยาเตรียมและขนาดทช

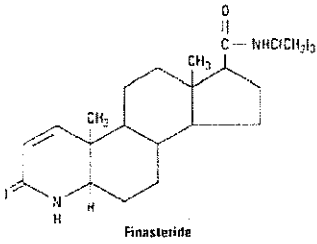
Mannitol (Osmitol®) ใช้ 100 - 500 ml ของ 20% injection โดย infuse เข้าหลอดเลือดดำ injection 20% ขนาด 500 ml

**Table 28-1**  
Excretory and Renal Hemodynamic Effects of Diuretics\*

	CATIONS					ANIONS			URIC ACID		RENAL HEMODYNAMICS			
	Na <sup>+</sup>	K <sup>+</sup>	H <sup>+</sup>	Ca <sup>2+</sup>	Mg <sup>2+</sup>	Cl <sup>-</sup>	HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	H <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> <sup>-</sup>	Acute	Chronic	RBF	GFR	FF	TGF
Inhibitors of carbonic anhydrase (primary site of action is proximal tubule)	+	++	-	NC	V	(+)	++	++	I	-	-	-	NC	+
Osmotic diuretics (primary site of action is loop of Henle)	++	+	I	+	++	+	+	+	+	I	+	NC	-	I
Inhibitors of Na <sup>+</sup> -K <sup>+</sup> -2Cl <sup>-</sup> symport (primary site of action is thick ascending limb)	++	++	+	++	++	++	+ <sup>‡</sup>	+ <sup>‡</sup>	+	-	V(+)	NC	V(-)	-
Inhibitors of Na <sup>+</sup> -Cl <sup>-</sup> symport (primary site of action is distal convoluted tubule)	+	++	+	V(-)	V(+)	+	+ <sup>‡</sup>	+ <sup>‡</sup>	+	-	NC	V(-)	V(-)	NC
Inhibitors of renal epithelial sodium channels (primary site of action is late distal tubule and collecting duct)	+	-	-	-	-	+	(+)	NC	I	-	NC	NC	NC	NC
Antagonists of mineralocorticoid receptors (primary site of action is late distal tubule and collecting duct)	+	-	-	I	-	+	(+)	I	I	-	NC	NC	NC	NC

\*Except for uric acid, changes are for acute effects of diuretics in the absence of significant volume depletion, which would trigger complex physiological adjustments; ++, +, (+), -, NC, V, V(+), V(-) and I indicate marked increase, mild to moderate increase, slight increase, decrease, no change, variable effect, variable increase, variable decrease, and insufficient data, respectively. For cations and anions, the indicated effects refer to absolute changes in fractional excretion. RBF, renal blood flow; GFR, glomerular filtration rate; FF, filtration fraction; TGF, tubuloglomerular feedback. <sup>‡</sup>H<sup>+</sup>, titratable acid and NH<sub>4</sub><sup>+</sup>. <sup>‡</sup>In general, these effects are restricted to those individual agents that inhibit carbonic anhydrase. However, there are notable exceptions in which sympoort inhibitors increase bicarbonate and phosphate (e.g., metolazone, bumetanide) (see Puschett and Winaver, 1992).

## Masking agents



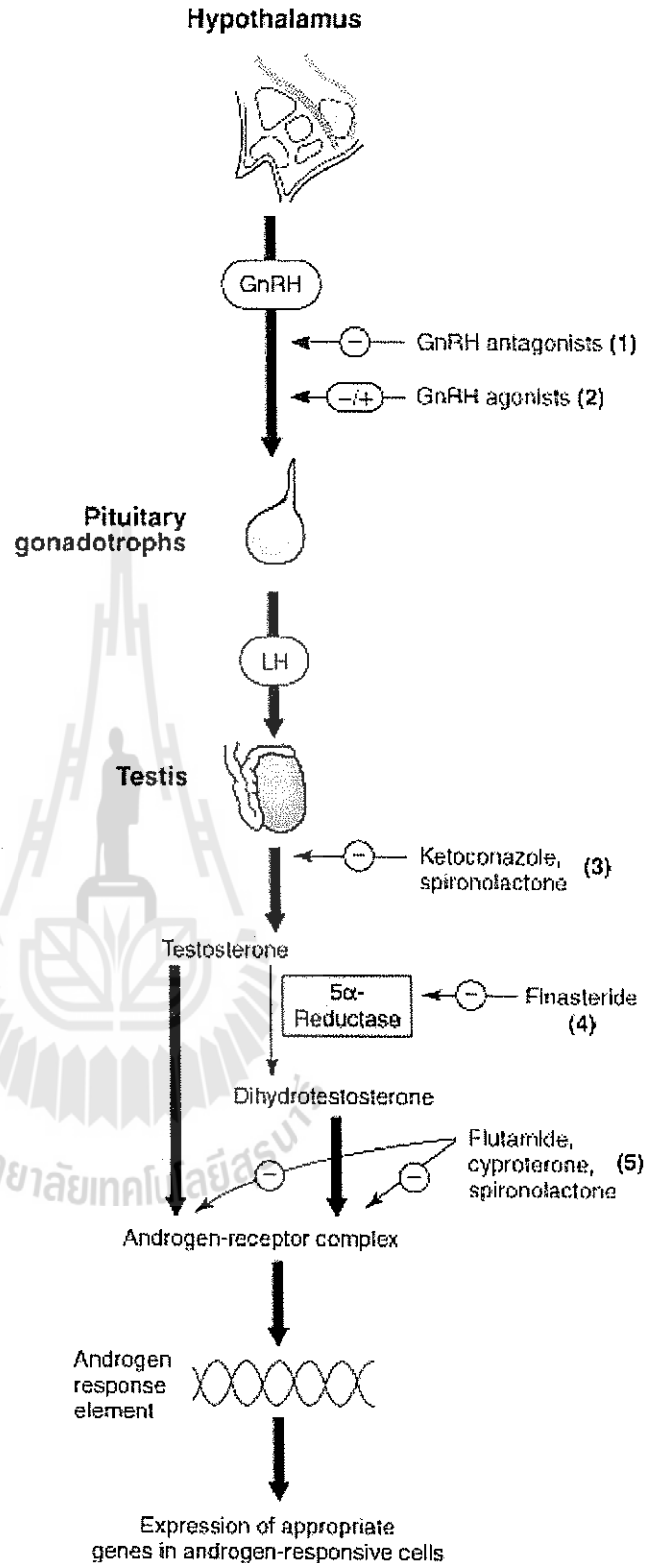
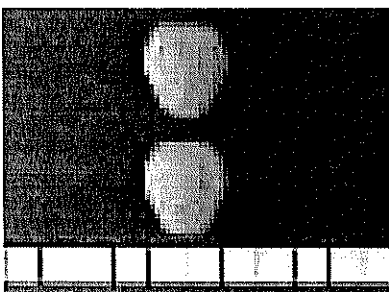
1.  $\alpha$ -reductase inhibitors  
ได้แก่ finasteride จัดอยู่ใน  
กลุ่ม Antiandrogens

## ANTIANDROGENS

The potential usefulness of antiandrogens in the treatment of patients producing excessive amounts of testosterone has led to the search for effective drugs that can be used for this purpose.

### Conversion of Steroid Precursors to Androgens

Since dihydrotestosterone—not testosterone—appears to be the essential androgen in the prostate, androgen effects in this and similar dihydrotestosterone-dependent tissues can be reduced by an inhibitor of  $5\alpha$ -reductase (Figure 40-6). Finasteride, a steroid-like inhibitor of this enzyme, is orally active and **causes a reduction in dihydrotestosterone levels** that begins within 8 hours after administration and lasts for about 24 hours. The half-life is about 8 hours (longer in elderly individuals). Forty to 50 percent of the dose is metabolized; **more than half is excreted in the feces**. Finasteride has been reported to be moderately effective in reducing prostate size in men with **benign prostatic hyperplasia** and is approved for this use in the USA. The dosage is 5 mg/d. Its use in **advanced prostatic carcinoma** is under study. The drug is not approved for use in women or children, although it has been used successfully in the treatment of hirsutism in women and early male pattern baldness in men (1 mg/d).



Source: Katzung BG: *Basic & Clinical Pharmacology*, 10th Edition: <http://www.accessmedicine.com>

Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.

Fig 40\_6 Control of androgen secretion and activity and some sites of action of antiandrogens. (1), competitive inhibition of GnRH receptors; (2), stimulation (+, pulsatile administration) or inhibition via desensitization of GnRH receptors (-, continuous administration); (3), decreased synthesis of testosterone in the testis; (4), decreased synthesis of dihydrotestosterone by inhibition of  $5\alpha$ -reductase; (5), competition for binding to cytosol androgen receptors



## Finasteride

Formulation Details Proscar® [Merck and Co Inc] Tablet (5 mg)

### U.S. Brand Names

Propecia®; Proscar®

### Pharmacologic Category

5 Alpha-Reductase Inhibitor

### Indications & Usage

**Use** Propecia®: Treatment of male pattern hair loss in **men only**. Safety and efficacy were demonstrated in men between 18-41 years of age.

Proscar®: Treatment of symptomatic benign prostatic hyperplasia (BPH); can be used in combination with an alpha-blocker, doxazosin

### Use: Unlabeled/Investigational

Adjuvant monotherapy after radical prostatectomy in the treatment of prostatic cancer; female hirsutism

### Contraindications

Hypersensitivity to finasteride or any component of the formulation; pregnancy; not for use in children

### Dosing

#### Dosing: Adults

**Benign prostatic hyperplasia (Proscar®):** Oral: 5 mg/day as a single dose; clinical responses occur within 12 weeks to 6 months of initiation of therapy; long-term administration is recommended for maximal response

**Male pattern baldness (Propecia®):** Oral: 1 mg daily

**Female hirsutism (unlabeled use):** Oral: 5 mg/day

### Pregnancy Implications

Abnormalities of external male genitalia were reported in animal studies. Pregnant women are advised to avoid contact with crushed or broken tablets.

### Clinical Pharmacology

#### Mechanism of Action

Finasteride is a **competitive inhibitor** of both tissue and hepatic 5-alpha reductase. This results in **inhibition** of the conversion of **testosterone to dihydrotestosterone** and markedly *suppresses serum dihydrotestosterone levels*

#### Pharmacokinetics

Onset of action: 3-6 months of ongoing therapy

Duration:

After a single oral dose as small as 0.5 mg: **65% depression of plasma dihydrotestosterone levels persists 5-7 days**

After 6 months of treatment with 5 mg/day: Circulating dihydrotestosterone levels are reduced to castrate levels without significant effects on circulating testosterone; levels return to normal within 14 days of discontinuation of treatment

Excretion: Feces (57%) and urine (39%) as metabolites

### Monitoring

#### Monitoring Parameters

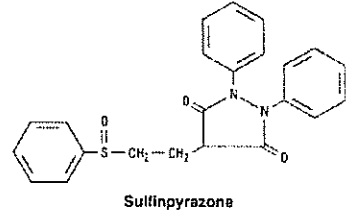
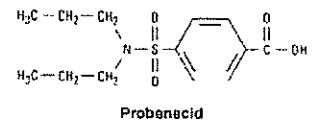
Objective and subjective signs of relief of benign prostatic hyperplasia, including *improvement in urinary flow*, reduction in symptoms of urgency, and relief of difficulty in micturition

### Patient Education

Do not take any new medication during therapy unless approved by prescriber. Results of therapy may take several months. Take with or without meals. **May cause decreased libido or impotence during therapy.** Report **any changes in urinary pattern (significant increase or decrease in volume or voiding patterns)**. Report changes in breast condition (pain, lumps, or nipple discharge) in male and female patients. **Pregnancy precautions:** This drug will cause fetal abnormalities - use barrier contraceptives and do not allow women of childbearing age to touch or handle broken or crushed tablets.

**Uricosuric agents**

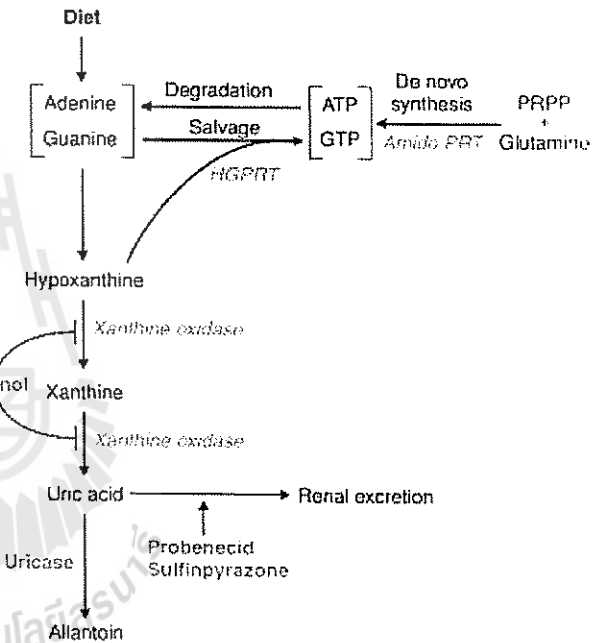
ได้แก่ probenecid, sulfinpyrazone และ benzbromarone เป็นยาที่จะลดปริมาณของ urate ในร่างกายผู้ป่วยที่มีปริมาณของ urate ในร่างกายสูง โดยการเพิ่มอัตราการขับ uric acid ออกจากร่างกาย กลไกการออกฤทธิ์และฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา



Probenecid, sulfinpyrazone (อนุพันธ์ของ phenylbutazone) และ benzbromarone จะลดการดูดกลับของกรดยูริก (uric acid) ที่ proximal tubule ของไต กรดยูริกจะถูกขับออกมาทางปัสสาวะเพิ่มขึ้น ทำให้ปริมาณของ urate ในร่างกายลดลง ระดับกรดยูริกในเลือดลดลง ดังนั้นจะต้องทำให้ปริมาตรของปัสสาวะของผู้ป่วยออกมามากเพียงพอ อาการไม่พึงประสงค์

1. ทั้ง probenecid เป็นกรดอินทรีย์ (organic acid) ที่มีฤทธิ์ระคายเคืองต่อทางเดินอาหาร
  2. Probenecid ทำให้เกิด allergic dermatitis ได้มาก สำหรับการเกิด rash พบได้พอๆกัน
- ข้อควรระวัง

หลีกเลี่ยงการใช้ยากุ่มนี้ ในผู้ป่วยที่มีภาวะไตวายและผู้ป่วยที่มีภาวะ hyperuricosuria (กรดยูริกในปัสสาวะมากกว่า 600-800 มิลลิกรัมต่อวัน) ผู้ป่วยควรดื่มน้ำมากๆและทำปัสสาวะให้เป็นด่าง (pH>6) เพื่อป้องกันการเกิดนิ่วในทางเดินปัสสาวะ



**Figure 47-1. Purine metabolism.** Purines (adenine and guanine) can be formed via de novo synthesis or dietary salvaging. The de novo pathway utilizes the amino acid glutamine and phosphoribosyl pyrophosphate (PRPP) in a reaction catalyzed by amidophosphoribosyltransferase (amidoPRT). The salvage pathway converts dietary guanine or adenine to nucleotides. Hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase (HGPRT) phosphorylates and ribosylates dietary adenine and guanine, creating the purine nucleotides used for DNA and RNA synthesis. Degradation converts all purines to xanthine and ultimately uric acid, which is excreted by the kidneys or gastrointestinal tract (not shown). Pharmacologic interventions that reduce plasma urate consist of reducing urate synthesis (allopurinol and its metabolite oxypurinol), increasing urate excretion (probenecid and sulfinpyrazone), or converting urate to the more soluble allantoin (uricase).

**ยาเตรียมและขนาดที่ใช้**

Probenecid  
เป็นยาเม็ดขนาด 500 มิลลิกรัม ขนาดรับประทานคือ 1-2 กรัมต่อวัน แบ่งให้วันละ 2 ครั้ง โดยให้รับประทาน sodium bicarbonate 2-6 กรัมต่อวัน เพื่อป้องกันการตกตะกอนของกรดยูริกที่ไต ประโยชน์ในการรักษา

1. probenecid, ใช้ลดปริมาณของ urate ในร่างกาย สำหรับผู้ป่วยที่มี acute attack ของ gouty arthritis หลายๆครั้ง หรือมีระดับกรดยูริกในเลือดสูงมาก การใช้ยากลุ่มนี้จะเริ่มให้ภายหลังการเกิด acute attack ไปแล้ว 2-3 สัปดาห์ โดยมีข้อบ่งชี้ดังนี้
  - ผู้ป่วยมี recurrent gouty attack มากกว่าปีละ 3 ครั้ง
  - ผู้ป่วยที่ขับกรดยูริกออกทางปัสสาวะ 24 ชั่วโมง มากกว่า 800 มิลลิกรัม
  - ผู้ป่วยที่มีกรดยูริกในเลือดมากกว่า 9 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร หรือมี urate tophi

#### Plasma expanders (Volume Expanders)

Lactated Ringer's solution or buffered saline solution administered in amounts two to three times the estimated blood loss is effective and associated with fewer complications. **Dextran** or a combination of lactated Ringer's solution and normal serum **albumin** are preferred for **rapid volume expansion**. Commercially available dextran probably should not be administered in amounts exceeding 1 L/d because prolongation of the bleeding time and consequent hemorrhage can occur. Low molecular weight dextran (30–40,000 Da) possesses a higher colloidal pressure than plasma and effects some reversal of erythrocyte agglutination.

#### Dextran

Formulation Details [Abbott Laboratories] Infusion, premixed in NS (6% Dextran 70)

#### U.S. Brand Names

Gentran®; LMD®

#### Pharmacologic Category

Plasma Volume Expander  
Volume (Plasma) Expander

#### Indications & Usage

##### Use

Blood volume expander used in treatment of shock or impending shock when blood or blood products are not available; dextran 40 is also used as a priming fluid in cardiopulmonary bypass and for prophylaxis of venous thrombosis and pulmonary embolism in surgical procedures associated with a high risk of thromboembolic complications

##### Contraindications

Hypersensitivity to dextran or any component of the formulation; marked hemostatic defects (thrombocytopenia, hypofibrinogenemia) of all types including those caused by drugs; marked cardiac decompensation; renal disease with severe oliguria or anuria

##### Warnings/Precautions

##### Concerns related to adverse effects:

- Decreased hematocrit: Exercise care to prevent a depression of hematocrit <30% (can cause hemodilution); observe for signs of bleeding.
- Fluid overload: Administration can cause fluid overload; use with caution in patients with hypovolemia.
- Hypersensitivity reactions: Have been reported (dextran 40 rarely causes a reaction), usually early in the infusion. Monitor closely during infusion initiation for signs or symptoms of a hypersensitivity reaction. Dextran 1 is indicated for prophylaxis of serious anaphylactic reactions to dextran infusions.
- Renal failure: Has been reported; fluid status including urine output should be monitored closely.

#### Dosing

##### Dosing: Adults

##### Volume expansion/shock:

**Dextran 40:** 500-1000 mL at a rate of 20-40 mL/minute (maximum: 20 mL/kg/day for first 24 hours); 10 mL/kg/day thereafter; therapy should not be continued beyond 5 days

**Dextran 70:** 500-1000 mL at a rate of 20-40 mL/minute (maximum: 20 mL/kg/day for first 24 hours)

**Prophylaxis of venous thrombosis/pulmonary embolism:** **Dextran 40:** Begin during surgical procedure and give 50-100 g on the day of surgery; an additional 50 g (500 mL) should be administered every 2-3 days during the period of risk (up to 2 weeks postoperatively); usual maximum infusion rate for nonemergency use: 4 mL/minute

### Available Products

Excipient information presented when available (limited, particularly for generics); consult specific product labeling.

Infusion [premixed in D<sub>5</sub>W; low molecular weight]:

LMD®: 10% Dextran 40 (500 mL)

Infusion [premixed in NS; high molecular weight]:

Gentran®: 6% Dextran 70 (500 mL)

Infusion [premixed in NS; low molecular weight]:

LMD®: 10% Dextran (500 mL)

### Administration

#### Administration, I.V.

For I.V. infusion only (use an infusion pump). Infuse initial 500 mL at a rate of 20-40 mL/minute if hypervolemic. Reduce rate for additional infusion to 4 mL/minute. **Observe patients closely for anaphylactic reaction.**

### Clinical Pharmacology

#### Mechanism of Action

Produces plasma volume expansion by virtue of its highly colloidal starch structure, similar to albumin

#### Pharmacokinetics

Onset of action: Minutes to 1 hour (depending upon the molecular weight polysaccharide administered)

**Excretion: Urine (>75%) within 24 hours**

## Albumin

**Formulation Details** Plasbumin®-25 [Bayer Corp Pharmaceutical Div] Injection, solution (25%)

### U.S. Brand Names

Albumarc®, Albuminar®, AlbuRx™, Albutein®, Buminat®, Flexbumin, Plasbumin®

### Pharmacologic Category

Blood Product Derivative, Plasma Volume Expander, Colloid

Colloid Plasma Volume Expander; Volume (Plasma) Expander, Colloid

### Indications & Usage

#### Use

Plasma volume expansion and maintenance of cardiac output in the treatment of certain types of shock or impending shock; may be useful for burn patients, ARDS, and cardiopulmonary bypass; other uses considered by some investigators (but not proven) are retroperitoneal surgery, peritonitis, and ascites; unless the condition responsible for hypoproteinemia can be corrected, albumin can provide only symptomatic relief or supportive treatment

#### Use: Unlabeled/Investigational

In cirrhotics, administered with diuretics to help facilitate diuresis; large volume paracentesis; volume expansion in dehydrated, mildly-hypotensive cirrhotics

### Contraindications

Hypersensitivity to albumin or any component of the formulation; patients with severe anemia or cardiac failure

### Warnings/Precautions

#### Concerns related to adverse effects:

- Hypervolemia: All patients should be observed for signs of hypervolemia such as pulmonary edema; monitor closely with rapid infusions.

### Dosing

#### Dosing: Adults

**Note:** Use 5% solution in hypovolemic patients or intravascularly-depleted patients. Use 25% solution in patients in whom fluid and sodium intake is restricted.

**Usual dose:** 25 g; initial dose may be repeated in 15-30 minutes if response is inadequate; no more than 250 g should be administered within 48 hours.

**Hypoproteinemia:** I.V.: 0.5-1 g/kg/dose; repeat every 1-2 days as calculated to replace ongoing losses.

**Hypovolemia:** 5% albumin: 0.5-1 g/kg/dose; repeat as needed. **Note:** May be considered after inadequate response to crystalloid therapy and when nonprotein colloids are contraindicated. The volume administered and the speed of infusion should be adapted to individual response.

#### **Available Products**

Excipient information presented when available (limited, particularly for generics); consult specific product labeling.

#### **Injection, solution [preservative free; human]:**

Albuminar®: 5% (50 mL, 250 mL, 500 mL) [50 mg/mL; contains sodium 130-160 mEq/L and potassium  $\leq 1$  mEq/L; packaging contains dry natural rubber]; 25% (20 mL, 50 mL, 100 mL) [250 mg/mL; contains sodium 130-160 mEq/L and potassium  $\leq 1$  mEq/L; packaging contains dry natural rubber]

AlbuRx™: 5% (250 mL, 500 mL) [50 mg/mL; contains sodium 130-160 mEq/L and potassium  $\leq 2$  mEq/L]; 25% (50 mL, 100 mL) [250 mg/mL; contains sodium 130-160 mEq/L and potassium  $\leq 2$  mEq/L]

Albutein®: 5% (250 mL, 500 mL) [50 mg/mL; contains sodium 130-160 mEq/L and potassium  $\leq 2$  mEq/L]

Buminat®: 5% (250 mL, 500 mL) [50 mg/mL; contains sodium 130-160 mEq/L and potassium  $\leq 2$  mEq/L; packaging contains dry natural rubber]; 25% (20 mL, 50 mL, 100 mL) [250 mg/mL; contains sodium 130-160 mEq/L and potassium  $\leq 2$  mEq/L; packaging contains dry natural rubber]

Flexbumin: 25% (50 mL, 100 mL) [250 mg/mL; contains sodium 130-160 and potassium  $\leq 2$  mEq/L]

Human Albumin Grifols®: 25% (50 mL, 100 mL) [250 mg/mL; contains sodium 130-160 mEq/L and potassium  $\leq 2$  mEq/L]

Plasbumin®: 5% (50 mL, 250 mL) [50 mg/mL; contains sodium ~145 mEq/L and potassium  $\leq 2$  mEq/L]; 25% (20 mL, 50 mL, 100 mL) [250 mg/mL; contains sodium ~145 mEq/L and potassium  $\leq 2$  mEq/L]

#### **Administration**

##### **Administration, I.V.**

For I.V. administration only. Use within 4 hours after opening vial; discard unused portion. In emergencies, may administer as rapidly as necessary to improve clinical condition. After initial volume replacement:

5%: Do not exceed 2-4 mL/minute in patients with normal plasma volume; 5-10 mL/minute in patients with hypoproteinemia

25%: Do not exceed 1 mL/minute in patients with normal plasma volume; 2-3 mL/minute in patients with hypoproteinemia

#### **Clinical Pharmacology**

##### **Mechanism of Action**

Provides increase in intravascular oncotic pressure and causes mobilization of fluids from interstitial into intravascular space

##### **Monitoring**

##### **Monitoring Parameters**

Blood pressure, pulmonary edema, hematocrit

##### **Patient Education**

Education is provided as appropriate for patient condition. This medication can only be administered intravenously. You will be monitored closely during the infusion. Report immediately any pain or bruising at infusion site, acute headache, difficulty breathing, chills, chest pain or tightness, palpitations, or sudden pain. **Pregnancy precaution:** Inform prescriber if you are pregnant.

**References :**

- Katzung BG (2007) **Basic & Clinical Pharmacology, 10<sup>th</sup> Edition**(International edition),  
USA : McGraw-Hill.
- Brunton LL, Laso JS and Parker KL (2006). **Goodman and Gilman's : The Pharmacology  
Basis of Therapeutics. 11<sup>th</sup> Edition**, USA : McGraw-Hill.
- Rang HP, Dale MM, Ritter JM and Flower RJ (2007) **Pharmacology 6<sup>th</sup> Edition**, London :  
Churchill Livingstone.
- Harvey RA, Champe PC, Howland RD and Mycek MJ (2006) **Pharmacology 3<sup>rd</sup> Edition**,  
New York : Lippincott Williams & Wilkins.
- Smith CM and Reynard AM (1995). **Textbook of pharmacology**. Philadelphia: Saunders.
- Martini FH, Timmons MJ, Tallitsch RB, Ober WC, Garison CW, Welch K and Hutchings RT.  
(2006) **Human Anatomy fifth edition**, USA : Pearson & Benjamin Cummings.
- จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย คณะแพทยศาสตร์ ภาควิชาเภสัชวิทยา. (2550). **เภสัชวิทยา** กรุงเทพฯ :  
เท็กซ์แอนด์เจอร์นัล

\*\*\*\*\*

มหาวิทยาลัยเทคโนโลยีสุรนารี

## บทที่ 5 Anabolic steroids

ผศ.ภก.ดร. เกียรติศักดิ์ เอี่ยมเก็บ

### ACRONYMS

**CBG:** Corticosteroid-binding globulin (transcortin)

**DHEA:** Dehydroepiandrosterone

**DHEAS:** Dehydroepiandrosterone sulfate

**FSH:** Follicle-stimulating hormone

**GnRH:** Gonadotropin-releasing hormone

**HDL:** High-density lipoprotein

**HRT:** Hormone replacement therapy (also called HT)

**LDL:** Low-density lipoprotein

**LH:** Luteinizing hormone

**SERM:** Selective estrogen receptor modulator

### **S1. ANABOLIC AGENTS**

Anabolic agents are prohibited.

#### **1. Anabolic Androgenic Steroids (AAS)**

a. Exogenous AAS, including:

b. Endogenous AAS:

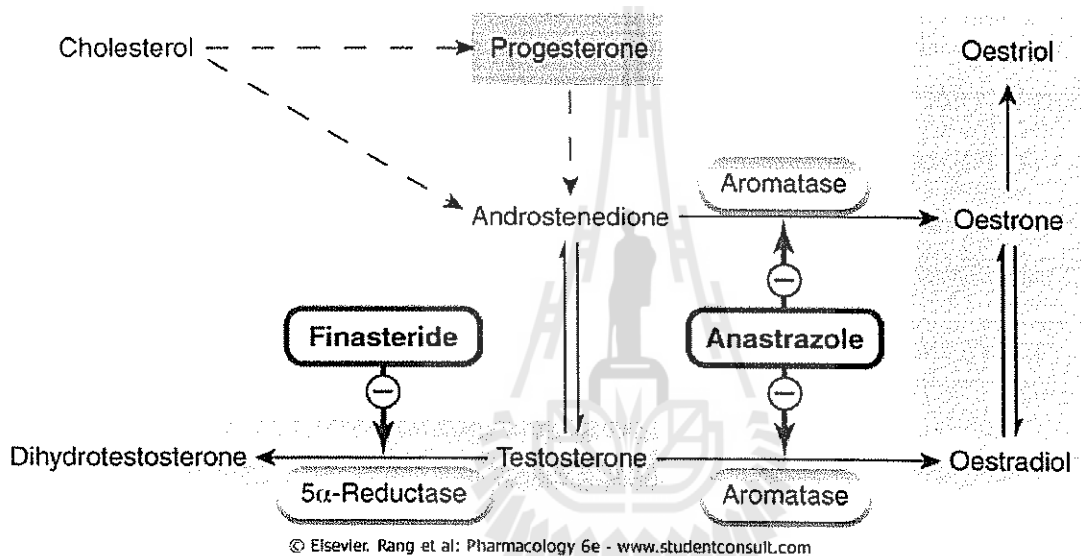
#### **2. Other Anabolic Agents, including but not limited to:**

**Clenbuterol, selective androgen receptor modulators (SARMs), tibolone, zeranol, zilpaterol.**

Drug class	Example(s)	Effects	Detection	Notes
Anabolic agents	Androgenic steroids (testosterone, nandrolone and many others;) Clenbuterol	Mainly increased muscle development. Increases aggression. Serious long-term side effects (see text). Combined anabolic and agonist action on $\beta_2$ adrenoceptors, which may increase muscle strength.	Urine or blood samples	Many are endogenous compounds, so results significantly outside the physiological range are required. Human chorionic gonadotrophin sometimes used by athletes to increase androgen secretion.

## THE TESTIS (ANDROGENS & ANABOLIC STEROIDS, ANTIANDROGENS)

The testis, like the ovary, has both gametogenic and endocrine functions. The onset of gametogenic function of the testes is controlled largely by the secretion of FSH by the pituitary. High concentrations of testosterone locally are also required for continuing sperm production in the seminiferous tubules. The Sertoli cells in the seminiferous tubules may be the source of the estradiol produced in the testes via aromatization of locally produced testosterone. With LH stimulation, testosterone is produced by the interstitial or Leydig cells found in the spaces between the seminiferous tubules.



**Figure 30.3** The biosynthetic pathway for the androgens and oestrogens, with sites of drug action. Finasteride is used in benign prostatic hyperplasia, and anastrozole to treat breast cancer in postmenopausal women.

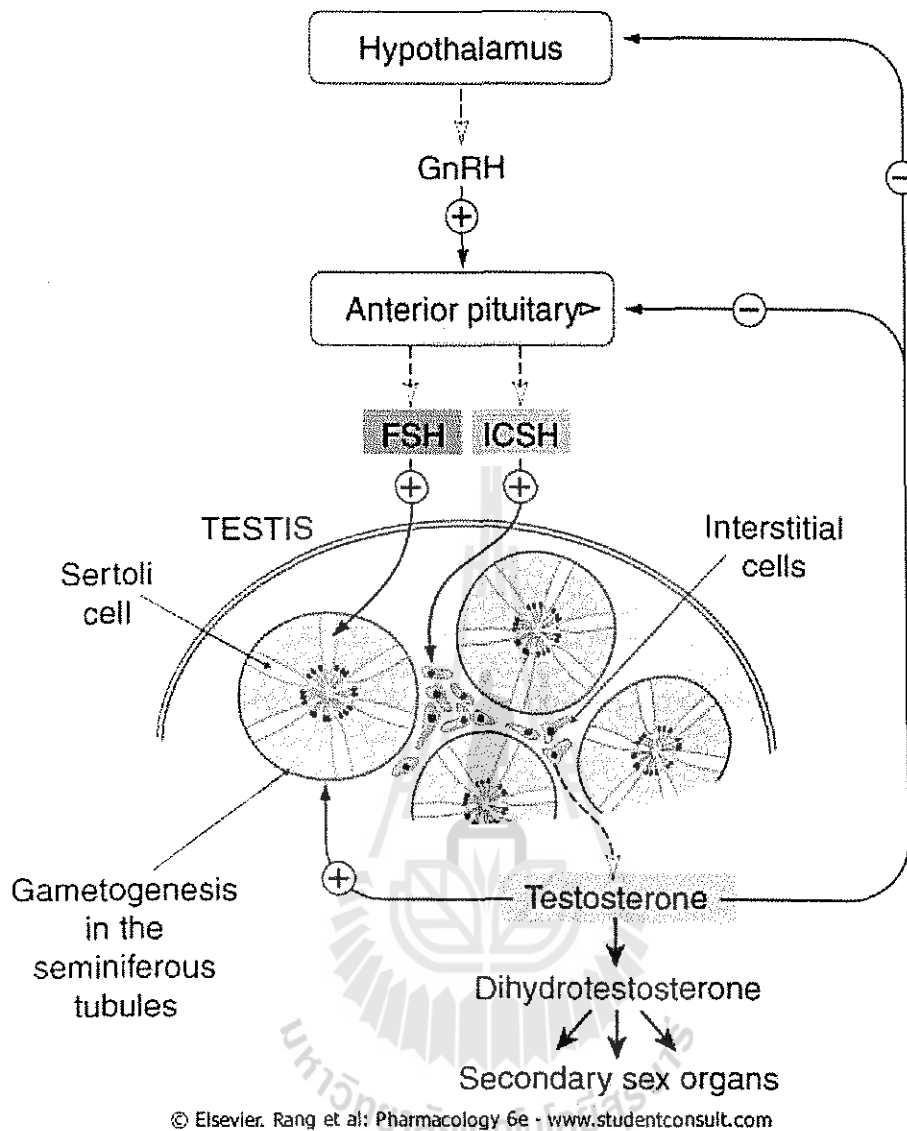
### *Androgens & Anabolic Steroids*

In humans, the most important androgen secreted by the testis is testosterone. The pathways of synthesis of testosterone in the testes are similar to those previously described for the adrenal and ovary.

In men, approximately 8 mg of testosterone is produced daily. About **95% is produced by the Leydig cells and only 5% by the adrenal**. The testis also secretes small amounts of another potent androgen, dihydrotestosterone, as well as androstenedione and dehydroepiandrosterone, which are weak androgens. Pregnenolone and progesterone and their 17-hydroxylated derivatives are also released in small amounts. Plasma levels of testosterone in males are about 0.6 mcg/dL



after puberty and appear to decline after age 50. Testosterone is also present in the plasma of women in



**Figure 30-4** Hormonal control of the male reproductive system. FSH, follicle-stimulating hormone; GnRH, gonadotrophin-releasing hormone; ICSH, interstitial cell-stimulating hormone.

concentrations of approximately 0.03 mcg/dL and is derived in approximately equal parts from the ovaries and adrenals and by the peripheral conversion of other hormones.

About 65% of circulating testosterone is bound to sex hormone-binding globulin. SHBG is increased in plasma by estrogen, by thyroid hormone, and in patients with cirrhosis of the liver. It is decreased by androgen and growth hormone and is lower in obese individuals. Most of the remaining testosterone is bound to albumin. Approximately 2% remains free and available to enter cells and bind to intracellular receptors.

### **Actions of androgen (Rang and Dale et. al.)**

In general, the effects of **exogenous androgens** are the same as those of **testosterone**, and depend on the age and sex of the recipient. If administered to boys at the age of puberty, there is rapid development of secondary sexual characteristics, maturation of the reproductive organs and a **marked increase in muscular strength. Height increases more gradually.** The anabolic effects can be accompanied by retention of salt and water. The skin thickens and may darken, and sebaceous glands become more active (which can result in acne). There is growth of hair on the face and on pubic and axillary regions. The vocal cords hypertrophy, resulting in a lower pitch to the voice. Androgens cause a feeling of well-being and an increase in physical vigour, and may increase libido. Whether they are responsible for sexual behaviour as such is controversial, as is their contribution to aggressive behaviour.

If given to **prepubertal males**, the individuals concerned **do not reach their full predicted height** because of premature closure of the epiphyses of the long bones.

Administration of 'male' doses to women results in masculinisation, but lower doses (e.g. 300µg/day testosterone patches) restore plasma testosterone to normal female concentrations and improve sexual dysfunction in women following ovariectomy, without adverse effects (Shifren et al., <sup>2000</sup>; Braunstein et al., <sup>2000</sup>).

### **Mechanism of action**

In most target cells, **testosterone** works through an active metabolite, **dihydrotestosterone**, to which it is converted locally by a 5α-reductase enzyme. In contrast, testosterone itself causes virilisation of the genital tract in the male embryo and regulates LH/ICSH production in anterior pituitary cells. Testosterone and dihydrotestosterone modify gene transcription by interacting with intracellular receptors.

### **Preparations**

**Testosterone** itself can be given by subcutaneous implantation or by transdermal patches. Various esters (e.g. enanthate and propionate) are given by intramuscular depot injection. Testosterone undecanoate and **mesterolone** can be given orally.

### **Unwanted effects**

Unwanted effects of androgens include eventual **decrease of gonadotrophin release**, with resultant **infertility**, and salt and water retention leading to **oedema**. **Adenocarcinoma** of the liver has been reported. Androgens **impair growth in children** (via premature fusion of epiphyses), cause **acne**, and lead to **masculinisation in girls**.

## **ANABOLIC STEROIDS**

Androgens can be modified chemically to alter the balance of anabolic and other effects. Such '**anabolic steroids**' (e.g. **nandrolone**) **increase protein synthesis and muscle development**, but clinical use (e.g. in debilitating disease) has been disappointing. They are used in the **therapy of aplastic anaemia**, and (**notoriously**) **abused by some athletes**. Unwanted effects are described above, under *Androgens*. In addition, **cholestatic jaundice**, **liver tumours** and increased risk of **coronary heart disease** are recognised **adverse effects of high-dose anabolic steroids**.

### **Androgens and the hormonal control of the male reproductive system**

- Gonadotrophin-releasing hormone from the hypothalamus acts on the anterior pituitary to release both follicle-stimulating hormone,

which stimulates gametogenesis, and luteinising hormone (also called interstitial cell-stimulating hormone), which stimulates androgen secretion.

- The endogenous hormone is testosterone; intramuscular depot injections of testosterone esters are used for replacement therapy.
- Mechanism of action is via intracellular receptors.
- Effects depend on age/sex, and include **development of male secondary sexual characteristics in prepubertal boys and masculinisation in women.**

#### **Clinical use of androgens**

- Androgens (**testosterone** preparations) as hormone replacement in:
  - male **hypogonadism** due to pituitary or testicular disease (e.g. 2.5 mg/day patches)
  - hyposexuality following ovariectomy (e.g. 300µg/day patches).
- 5α-Reductase inhibitors (e.g. **finasteride**) are used in **benign prostatic hypertrophy. (S5. masking agents)**

### **Rang\_Dale Ending**

#### **Physiologic Effects**

In the normal male, testosterone or its active metabolite *5α-dihydrotestosterone* is responsible for the many changes that occur in puberty. In addition to the general growth-promoting properties of androgens on **body tissues**, these hormones are responsible for **penile and scrotal growth**.

Changes in the skin include the appearance of **pubic, axillary, and beard hair**. The **sebaceous glands** become more active, and the skin tends to become **thicker and oilier**. The larynx grows and the vocal cords become thicker, leading to a **lower-pitched voice**. **Skeletal growth** is stimulated and **epiphysial closure accelerated**. Other effects include **growth of the prostate and seminal vesicles**, darkening of the skin, and **increased skin circulation**. Androgens play an important role in **stimulating and maintaining sexual function in men**. Androgens **increase lean body mass** and stimulate body hair growth and sebum secretion. Metabolic effects include the reduction of hormone binding and other carrier proteins and increased liver synthesis of clotting factors, triglyceride lipase, α<sub>1</sub>-antitrypsin, haptoglobin, and sialic acid. They also stimulate renal erythropoietin secretion and decrease HDL levels.

#### **Synthetic Steroids with Androgenic & Anabolic Action**

Testosterone, when administered by mouth, is rapidly absorbed. However, it is largely converted to inactive metabolites, and only about one sixth of the dose administered is available in active

form. Testosterone can be administered parenterally, but it has a more prolonged absorption time and greater activity in the **propionate, enanthate, undecanoate, or cypionate** ester forms. These derivatives are hydrolyzed to release free testosterone at the site of injection. Testosterone derivatives alkylated at the 17 position, eg, *methyltestosterone* and *fluoxymesterone*, are active when given by mouth.

*Testosterone* and its derivatives have been used for their *anabolic effects* as well as in the treatment of testosterone deficiency. Although testosterone and other known active steroids can be isolated in pure form and measured by weight, biologic assays are still used in the investigation of new compounds. In some of these studies in animals, the anabolic effects of the compound as measured by *trophic effects on muscles* or the *reduction of nitrogen excretion* may be dissociated from the other androgenic effects. This has led to the marketing of compounds claimed to have anabolic activity associated with only weak androgenic effects. Unfortunately, this dissociation is less marked in humans than in the animals used for testing (Table 40–5), and all are potent androgens.

**Table 40–5. Androgens: Preparations Available and Relative Androgenic: Anabolic Activity in Animals.**

	Androgenic: Anabolic Activity
Testosterone	1:1
Testosterone cypionate	1:1
Testosterone enanthate	1:1
Methyltestosterone	1:1
Fluoxymesterone	1:2
Oxymetholone	1:3
Oxandrolone	1:3–1:13
Nandrolone decanoate	1:2.5–1:4

## Pharmacologic Effects

### Mechanisms of Action

Like other steroids, *testosterone* acts intracellularly in target cells. In *skin, prostate, seminal vesicles, and epididymis*, it is converted to *5 $\alpha$ -dihydrotestosterone* by *5 $\alpha$ -reductase*. In these tissues, dihydrotestosterone is the dominant androgen. The distribution of this enzyme in the fetus is different and has important developmental implications.

*Testosterone* and dihydrotestosterone bind to the intracellular androgen receptor, initiating a series of events similar to those described above for *estradiol* and *progesterone*, leading to growth, differentiation, and synthesis of a variety of enzymes and other functional proteins.

## Effects

In the *male at puberty*, androgens cause development of the *secondary sex characteristics* (see above). In the adult male, large doses of testosterone—when given alone—or its derivatives *suppress the secretion of gonadotropins and result in some atrophy of the interstitial tissue and the tubules of the testes*. In **women**, androgens are capable of producing changes similar to those observed in the prepubertal male. These include **growth of facial and body hair**, deepening of the voice, enlargement of the clitoris, frontal baldness, and **prominent musculature**. The natural androgens **stimulate erythrocyte production**.

The administration of androgens **reduces the excretion of nitrogen into the urine**, indicating an *increase in protein synthesis* or a *decrease in protein breakdown* within the body. This effect is much more pronounced in *women and children* than in normal men.

## Clinical Uses

### Androgen Replacement Therapy in Men

Androgens are used to replace or augment endogenous androgen secretion in hypogonadal men (Table 40-6). Even in the presence of pituitary deficiency, androgens are used rather than gonadotropin except when normal spermatogenesis is to be achieved.

	Route of Administration	Dosage
Methyltestosterone	Oral	25–50 mg/d
	Sublingual (buccal)	5–10 mg/d
Fluoxymesterone	Oral	2–10 mg/d
Testosterone enanthate	Intramuscular	See text
Testosterone cypionate	Intramuscular	See text
Testosterone	Transdermal	2.5–10 mg/d
	Topical gel (1%)	5–10 g gel/d

### Gynecologic Disorders

Androgens are used occasionally in the treatment of certain gynecologic disorders, but the undesirable effects in women are such that they must be used with great caution. Androgens have been used to **reduce breast engorgement** during the postpartum period, usually in conjunction with estrogens. The weak androgen danazol is used in the treatment of **endometriosis**

They have been used for chemotherapy of **breast tumors** in premenopausal women.

### **Use as Protein Anabolic Agents**

Androgens and anabolic steroids have been used in conjunction with dietary measures and exercises in an attempt to **reverse protein loss after trauma, surgery, or prolonged immobilization** and in patients with debilitating diseases.

### **Use as Growth Stimulators**

These agents have been used to **stimulate growth in boys** with delayed puberty. If the drugs are used carefully, these children will probably achieve their expected adult height. If treatment is too vigorous, the patient may grow rapidly at first but will not achieve full predicted final stature because of the accelerated epiphysial closure that occurs..

### **Anabolic Steroid and Androgen Abuse in Sports**

The use of anabolic steroids by athletes has received worldwide attention. Many athletes and their coaches believe that *anabolic steroids—in doses 10–200 times larger than the daily normal production—increase strength and aggressiveness, thereby improving competitive performance*. Such effects have been unequivocally demonstrated *only in women*. Furthermore, the **adverse effects** of these drugs clearly make their use inadvisable.

### **Aging**

Androgen production falls with age in men and may contribute to the decline in muscle mass, strength, and libido. Preliminary studies of androgen replacement in *aging males with low androgen levels* show an **increase in lean body mass and hematocrit** and a **decrease in bone turnover**. Longer studies will be required to assess the usefulness of this therapy.

### **Adverse Effects**

The adverse effects of these compounds are due largely to their **masculinizing actions** and are most noticeable in **women and prepubertal children**. In women, the administration of more than 200–300 mg of testosterone per month is usually associated with hirsutism, acne, amenorrhea,

clitoral enlargement, and deepening of the voice. These effects may occur with even smaller doses in some women.

**Sodium retention and edema** are not common but must be carefully watched for in patients with heart and kidney disease.

Most of the synthetic androgens and anabolic agents are **17-alkyl-substituted steroids**.

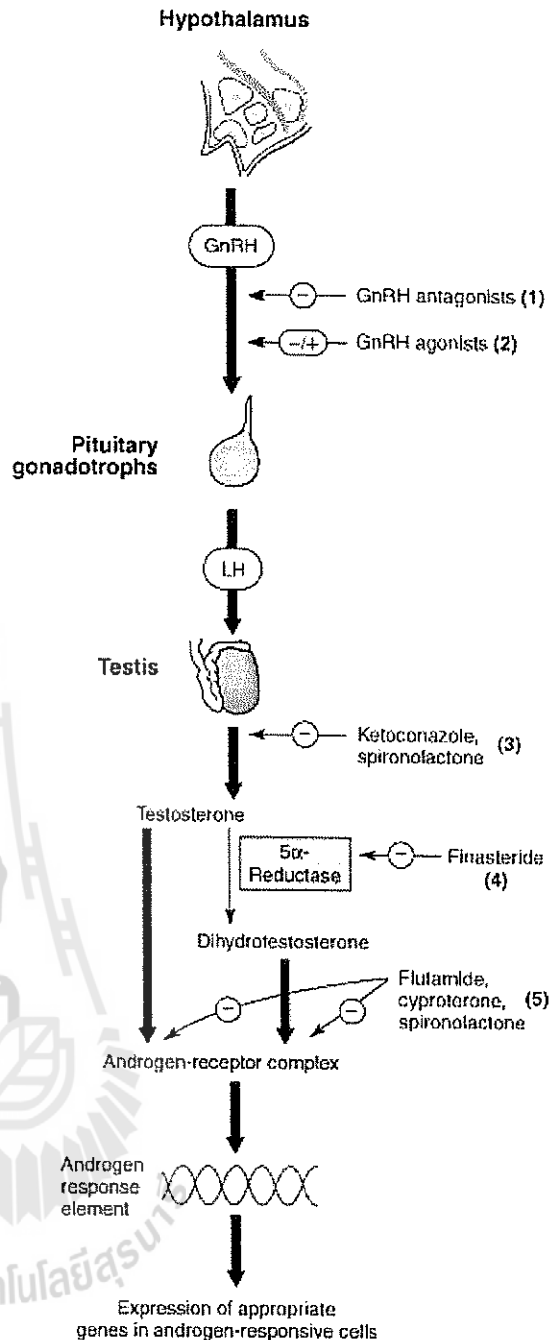
Administration of drugs with this structure is often associated with evidence of **hepatic dysfunction**.

Replacement therapy in men may cause acne, sleep apnea, erythrocytosis, gynecomastia, and azoospermia. They lower plasma HDL<sub>2</sub> and may increase LDL. **Hepatic adenomas and carcinomas** have also been reported. Behavioral effects include psychological dependence, increased aggressiveness, and psychotic symptoms.

### Contraindications & Cautions

The use of androgenic steroids is contraindicated in **pregnant women** or women who may become pregnant during the course of therapy.

Androgens should not be administered to **male patients with carcinoma of the prostate or breast**.



Source: Katzung BG: *Basic & Clinical Pharmacology*, 10th Edition: <http://www.accessmedicine.com>

Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.

Fig40\_6 Control of androgen secretion and activity and some sites of action of antiandrogens. (1), competitive inhibition of GnRH receptors; (2), stimulation (+, pulsatile administration) or inhibition via desensitization of GnRH receptors (-, continuous administration); (3), decreased synthesis of testosterone in the testis; (4), decreased synthesis of dihydrotestosterone by inhibition of 5α-reductase; (5), competition for binding to cytosol androgen receptors.

**Caution:** Several cases of **hepatocellular carcinoma** have been reported in patients with **aplastic anemia** treated with androgen anabolic therapy. Colony-stimulating factors should be used instead.

#### **S4. HORMONE ANTAGONISTS AND MODULATORS**

The following classes are prohibited:

1. **Aromatase inhibitors** including, but not limited to: **anastrozole, letrozole, aminoglutethimide, exemestane, formestane, testolactone.**
2. **Selective estrogen receptor modulators (SERMs)** including, but not limited to: **raloxifene, tamoxifen, toremifene.**
3. **Other anti-estrogenic substances** including, but not limited to: **clomiphene, cyclofenil, fulvestrant.**
4. **Agents modifying myostatin function(s)** including but not limited to: **myostatin inhibitors.**

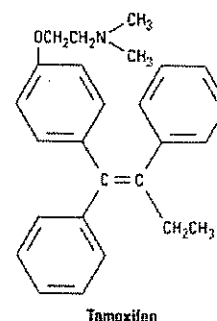
#### *Estrogen & Antagonists*

#### **TAMOXIFEN & RELATED PARTIAL AGONIST ESTROGENS**

Tamoxifen, a competitive partial agonist inhibitor of estradiol at the estrogen receptor (Figure 40-5), was the first selective estrogen receptor modulator (**SERM**) to be introduced. It is extensively used in the palliative treatment of **breast cancer** in postmenopausal women and is approved for chemoprevention of breast cancer in high-risk women. It is a nonsteroidal agent (see structure) that is given orally. It is used in doses of 10–20 mg twice daily. Hot flushes and nausea and vomiting occur in 25% of patients, and many other minor adverse effects are observed. Studies of patients treated with tamoxifen as adjuvant therapy for early breast cancer have shown a 35% decrease in contralateral breast cancer. However, adjuvant therapy extended beyond 5 years in patients with breast cancer has shown no further improvement in outcome.

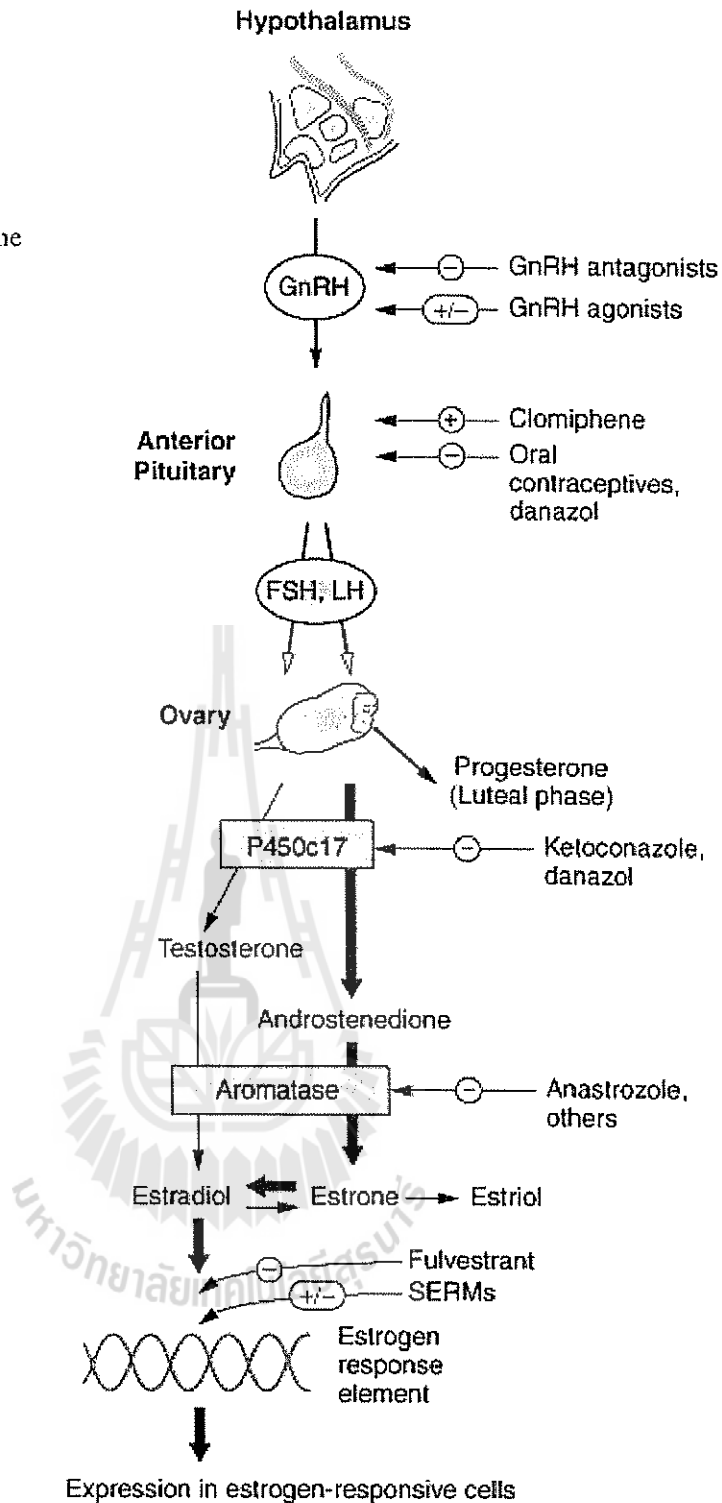
Toremifene is a structurally similar compound with very similar properties, indications, and toxicities.

Prevention of the expected loss of lumbar spine bone density and plasma lipid changes consistent with a reduction in the risk for atherosclerosis have also been reported in tamoxifen-





treated patients following spontaneous or surgical menopause. However, this agonist activity also affects the uterus and may increase the risk of **endometrial cancer**.



Source: Katzung BG; *Basic & Clinical Pharmacology*, 10th Edition: <http://www.accessmedicine.com>

Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.

**Figure 40\_5** Control of ovarian secretion and the actions of its hormones. In the follicular phase the ovary produces mainly estrogens; in the luteal phase it produces estrogens and progesterone. (SERMs, selective estrogen receptor modulators. See text.)

Raloxifene is another partial estrogen agonist-antagonist (SERM) at some but not all target tissues. It has similar effects on **lipids and bone** but appears **not** to stimulate the **endometrium or breast**. Although subject to a high first-pass effect, raloxifene has a very large volume of distribution and a long half-life (> 24 hours), so it can be taken once a day. Raloxifene has been approved in the USA for the **prevention of postmenopausal osteoporosis**.

#### **DANAZOL (SI ANABOLIC AGENTS: 1 AAS A. EXOGENOUS AAS)**

Danazol, an isoxazole derivative of ethisterone ( $17\alpha$ -ethinyltestosterone) with weak progestational, androgenic, and glucocorticoid activities, is used to suppress ovarian function. Danazol inhibits the midcycle surge of LH and FSH and can prevent the compensatory increase in LH and FSH following castration in animals, but it does not significantly lower or suppress basal LH or FSH levels in normal women (Figure 40–5). Danazol binds to androgen, progesterone, and glucocorticoid receptors and can translocate the androgen receptor into the nucleus to initiate androgen-specific RNA synthesis. It does not bind to intracellular estrogen receptors, but it does bind to sex hormone-binding and corticosteroid-binding globulins.

Danazol is slowly metabolized in humans, having a half-life of over 15 hours. This results in stable circulating levels when the drug is administered twice daily. It is highly concentrated in the liver, adrenals, and kidneys and is **excreted in both feces and urine**.

Danazol has been employed as an inhibitor of gonadal function and has found its major use in the treatment of **endometriosis**. For this purpose, it can be given in a dosage of 600 mg/d. The dosage is reduced to 400 mg/d after 1 month and to 200 mg/d in 2 months. About 85% of patients show marked improvement in 3–12 months.

Danazol has also been used in the treatment of **fibrocystic disease of the breast and hematologic or allergic disorders**, including hemophilia, Christmas disease, idiopathic thrombocytopenic purpura, and angioneurotic edema.

The major **adverse effects** are *weight gain, edema, decreased breast size, acne and oily skin, increased hair growth, deepening of the voice, headache, hot flushes, changes in libido, and muscle cramps*.

Danazol should be used with *great caution* in patients with *hepatic dysfunction*, since it has been reported to produce mild to moderate *hepatocellular damage* in some patients, as evidenced by enzyme changes. It is also *contraindicated during pregnancy and breast feeding*, as it may produce urogenital abnormalities in the offspring.

## OTHER INHIBITORS

*Anastrozole*, a selective nonsteroidal inhibitor of aromatase (the enzyme required for estrogen synthesis, Figures 40–5), is effective in some women whose **breast tumors** have become resistant to **tamoxifen**. *Letrozole* is similar. *Exemestane*, a steroid molecule, is an irreversible *inhibitor of aromatase*. Like anastrozole and letrozole, it is approved for use in women with **advanced breast cancer**

Several other aromatase inhibitors are undergoing clinical trials in patients with **breast cancer**.

*Fulvestrant* is a pure **estrogen receptor antagonist** that has been somewhat more effective than those with partial agonist effects in some patients who have become **resistant to tamoxifen**. ICI 164,384 is a newer antagonist; it inhibits dimerization of the occupied estrogen receptor and *interferes with its binding to DNA*. It has also been used experimentally in **breast cancer** patients who have become resistant to tamoxifen.

## Ovulation-Inducing Agents

### **CLOMIPHENE**

*Clomiphene citrate*, a partial estrogen agonist, is closely related to the estrogen chlorotrianisene. This compound is active when taken orally. Very little is known about its metabolism, but about half of the compound is excreted in the feces within 5 days after administration. It has been suggested that clomiphene is slowly excreted from an enterohepatic pool.

### **Pharmacologic Effects**

### **MECHANISMS OF ACTION**

Clomiphene is a *partial agonist at estrogen receptors*. In humans it leads to an *increase in the secretion of gonadotropins and estrogens* by inhibiting estradiol's negative feedback effect on the gonadotropins (Figure 40–5).

### **EFFECTS**

The pharmacologic importance of this compound rests on its ability to *stimulate ovulation in women with oligomenorrhea or amenorrhea and ovulatory dysfunction*.

### **Clinical Use**

Clomiphene is used in the treatment of *disorders of ovulation in patients who wish to become pregnant*.

#### **Adverse Effects**

The most common adverse effects in patients treated with this drug are *hot flushes*, which resemble those experienced by menopausal patients. They tend to be mild, and disappear when the drug is discontinued. Headache, constipation, allergic skin reactions, and reversible hair loss have been reported occasionally.

#### **Contraindications & Cautions**

Special precautions should be observed in patients with enlarged ovaries. These women are thought to be more sensitive to this drug and should receive small doses. Special precautions must also be taken in patients who have visual symptoms associated with clomiphene therapy, since these symptoms may make activities such as driving more hazardous.

#### **References :**

- Katzung BG (2007) **Basic & Clinical Pharmacology, 10<sup>th</sup> Edition**(International edition), USA : McGraw-Hill.
- Brunton LL, Laso JS and Parker KL (2006). **Goodman and Gilman's : The Pharmacology Basis of Therapeutics. 11<sup>th</sup> Edition**, USA : McGraw-Hill.
- Rang HP, Dale MM, Ritter JM and Flower RJ (2007) **Pharmacology 6<sup>th</sup> Edition**, London : Churchill Livingstone.
- Harvey RA, Champe PC, Howland RD and Mycek MJ (2006) **Pharmacology 3<sup>rd</sup> Edition**, New York : Lippincott Williams & Wilkins.
- Smith CM and Reynard AM (1995). **Textbook of pharmacology**. Philadelphia: Saunders.
- Martini FH, Timmons MJ, Tallitsch RB, Ober WC, Garison CW, Welch K and Hutchings RT. (2006) **Human Anatomy fifth edition**, USA : Pearson & Benjamin Cummings.
- จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย คณะแพทยศาสตร์ ภาควิชาเภสัชวิทยา. (2550). เภสัชวิทยา กรุงเทพฯ : เท็กซัสแอนเจอร์นัล

## Chap 6. S2. Hormones and related substances and S9. Glucocorticosteroids

Asst.Prof.Dr. Griangsak Eumkeb

### S2. HORMONES AND RELATED SUBSTANCES

The following substances and their releasing factors, are prohibited:

1. Erythropoietin (EPO);
2. Growth Hormone (hGH), Insulin-like Growth Factors (e.g. IGF-1), Mechano Growth Factors (MGFs);
3. Gonadotrophins (e.g. LH, hCG), prohibited in males only;
4. Insulins;
5. Corticotrophins.

Drug class	Example(s)	Effects	Detection	Notes
Hormones and related substances	<b>Erythropoietin</b> (Ch. 6)	<b>Increased erythrocyte formation</b> , leading to increased oxygen transport. Increased blood viscosity, causing hypertension and risk of strokes and coronary attacks. Used mainly for endurance sports.	Plasma half-life is short, so detection is difficult	Use of other plasma markers indicating erythropoietin administration may be possible. 'Blood doping' (removal of 1-2 l of blood in advance, followed by retransfusion before competition) has similar effect, even more difficult to detect.
	<b>Human growth hormone</b> (Ch. 6)	<b>Increases lean body mass and reduces body fat.</b> May accelerate recovery from tissue injury. Adverse effects include cardiac hypertrophy, acromegaly, liver damage, increased cancer risk.	Blood testing. Distinguishing endogenous (highly variable) from exogenous human growth factor is difficult	-
	<b>Insulin</b> (Ch. 6)	Sometimes used (with glucose so as to avoid hypoglycaemia) <b>to promote glucose uptake and energy production in muscle.</b> Probably ineffective in improving performance.	Plasma samples	-

## HYPOTHALAMIC & PITUITARY HORMONES: INTRODUCTION

### ACRONYMS

**ACTH:** Adrenocorticotrophic hormone

**CRH:** Corticotropin-releasing hormone

**FSH:** Follicle-stimulating hormone

**GH:** Growth hormone

**GHRH:** Growth hormone-releasing hormone

**GnRH:** Gonadotropin-releasing hormone

**IGF:** Insulin-like growth factor

**LH:** Luteinizing hormone

**PRL:** Prolactin

**rhGH:** Recombinant human growth hormone

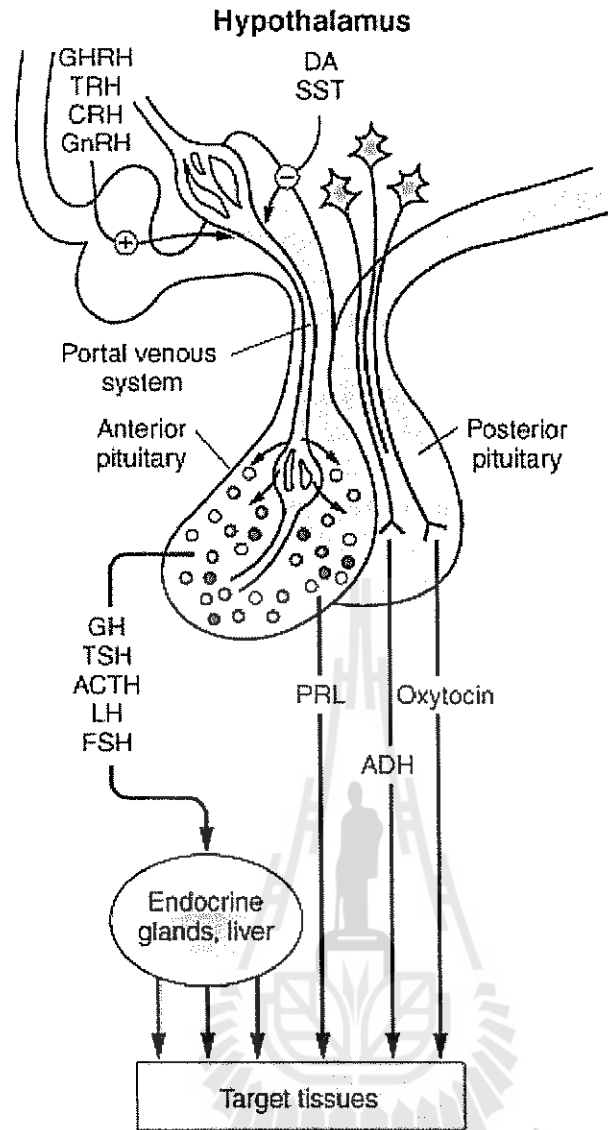
**SST:** Somatostatin

**TRH:** Thyrotropin-releasing hormone

**TSH:** Thyroid-stimulating hormone (thyrotropin)

## HYPOTHALAMIC & PITUITARY HORMONES: INTRODUCTION

The control of *metabolism, growth, and reproduction* is mediated by a combination of *neural and endocrine systems* located in the *hypothalamus and pituitary gland*. The pituitary consists of an anterior lobe (adenohypophysis) and a posterior lobe (neurohypophysis) (Figure 37-1). The portal venous system carries small regulatory hormones (Figure 37-1, Table 37-1) from the hypothalamus to the anterior pituitary.



Source: Katzung BG: *Basic & Clinical Pharmacology*, 10th Edition: <http://www.accessmedicine.com>

Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.

**Figure 37-1.**

The hypothalamic-pituitary endocrine system. Except for prolactin, hormones released from the anterior pituitary stimulate the production of hormones by a peripheral endocrine gland or the liver. Prolactin and the hormones released from the posterior pituitary (vasopressin and oxytocin) act directly on target tissues. Hypothalamic factors regulate the release of anterior pituitary hormones. (ACTH, adrenocorticotropic; ADH, antidiuretic hormone [vasopressin]; CRH, corticotropin-releasing hormone; DA, dopamine; FSH, follicle-stimulating hormone; GH, growth hormone; GHRH, growth hormone-releasing hormone; GnRH, gonadotropin-releasing hormone; LH, luteinizing hormone; PRL, prolactin; SST, somatostatin; TRH, thyrotropin-releasing hormone; TSH, thyroid-stimulating hormone.)

**Table 37–1. Links between Hypothalamic, Anterior Pituitary, and Target Organ Hormone or Mediator.<sup>1</sup>**

Anterior Pituitary Hormone	Hypothalamic Hormone	Target Organ	Primary Target Organ Hormone or Mediator
Growth hormone (GH, somatotropin)	Growth hormone-releasing hormone (GHRH) (+)	Liver, muscle, bone, kidney, and others	Insulin-like growth factor-1 (IGF-1)
	Somatostatin (-)		
Thyroid-stimulating hormone (TSH)	Thyrotropin-releasing hormone (TRH) (+)	Thyroid	Thyroxine, triiodothyronine
Adrenocorticotropin (ACTH)	Corticotropin-releasing hormone (CRH) (+)	Adrenal cortex	Glucocorticoids, mineralocorticoids, androgens
Follicle-stimulating hormone (FSH) Luteinizing hormone (LH)	Gonadotropin-releasing hormone (GnRH) (+) <sup>2</sup>	Gonads	Estrogen, progesterone, testosterone
Prolactin (PRL)	Dopamine (-)	Breast	—

(+), stimulant; (-), inhibitor.

<sup>1</sup>All of these hormones act through G protein-coupled receptors except growth hormone and prolactin, which act through JAK/STAT receptors.

<sup>2</sup>Endogenous GnRH, which is released in pulses, stimulates LH and FSH release. When administered continuously as a drug, GnRH and its analogs inhibit LH and FSH release.

Drugs that mimic or block the effects of hypothalamic and pituitary hormones have pharmacologic applications in three primary areas: (1) as replacement therapy for hormone deficiency states; (2) as antagonists for diseases that result from excess production of pituitary hormones; and (3) as diagnostic tools for identifying several endocrine abnormalities.

### Anterior Pituitary & Hypothalamic Hormone Receptors

The anterior pituitary hormones can be classified according to hormone structure and the types of receptors that they activate. Growth hormone and prolactin, single-chain protein hormones with significant homology, form one group. Both hormones activate receptors of the JAK/STAT superfamily. Finally, adrenocorticotropin hormone (ACTH), a single peptide that is cleaved from a larger precursor that also contains the peptide  $\beta$ -endorphin, represents a third category. It does, however, like TSH, LH, and FSH, act through a G protein-coupled receptor.

The hypothalamic hormonal control of GH and prolactin differs from the regulatory system for TSH, FSH, LH, and ACTH. The hypothalamus secretes two hormones that regulate GH; growth hormone-releasing hormone (GHRH) stimulates growth hormone production, whereas the peptide somatostatin (SST) inhibits growth hormone production. Growth hormone (GH) and its primary peripheral mediator, insulin-like growth factor-1 (IGF-1), also provide feedback to inhibit GH release.



## GROWTH HORMONE (SOMATOTROPIN)

Growth hormone, one of the peptide hormones produced by the anterior pituitary, is required during childhood and adolescence for attainment of normal adult size and has important effects throughout postnatal life on lipid and carbohydrate metabolism, and on lean body mass. Its effects are primarily mediated via **insulin-like growth factor 1 (IGF-1, somatomedin C)** and to a lesser extent both directly and through **insulin-like growth factor 2 (IGF-2)**. Individuals with congenital or acquired deficiency in GH during childhood or adolescence fail to reach their predicted adult height and have disproportionately increased body fat and decreased muscle mass. Adults with GH deficiency also have disproportionately small lean body mass.

### Chemistry & Pharmacokinetics

#### STRUCTURE

Two types of recombinant human growth hormone (rhGH) are approved for clinical use. **Somatropin** has a 191-amino-acid sequence that is identical with the predominant native form of human growth hormone. **Somatrem** has 192 amino acids consisting of the 191 amino acids of GH plus an extra methionine residue at the amino terminal end. The two preparations appear to be equipotent.

#### ABSORPTION, METABOLISM, AND EXCRETION

Circulating endogenous GH has a half-life of 20–25 minutes and is predominantly cleared by the liver. Recombinant human GH is administered subcutaneously 3–6 times per week. Peak levels occur in 2–4 hours and active blood levels persist for approximately 36 hours.

**Somatropin** injectable suspension is a long-acting preparation of rhGH enclosed within microspheres. These microspheres degrade slowly after subcutaneous injection such that the rhGH is released over about 1 month.

#### Pharmacodynamics

Growth hormone has complex effects on *growth, body composition, and carbohydrate, protein, and lipid metabolism*. The growth-promoting effects are mediated through an increase in the production of IGF-1. Growth hormone *stimulates longitudinal bone growth* until the epiphyses close—near the end of puberty. In both children and adults, GH has *anabolic effects in muscle* and *catabolic effects in lipid cells* that shift the balance of body mass to an *increase in muscle mass* and a *reduction in central adiposity*. The effects of GH on carbohydrate metabolism are mixed, in part because GH and IGF-1 have opposite effects on insulin sensitivity. Growth hormone *reduces insulin sensitivity*, which results in mild hyperinsulinemia. In contrast, in patients who are unable to respond to endogenous GH because of mutated GH receptors, IGF-1 acting through its own IGF-1 receptors and through insulin receptors lowers serum glucose and reduces

circulating insulin.

### Clinical Pharmacology

#### GROWTH HORMONE DEFICIENCY

Growth hormone deficiency can have a genetic basis or can be acquired as a result of damage to the pituitary or hypothalamus by a tumor, infection, surgery, or radiation therapy. In childhood, GH deficiency presents as short stature and adiposity. (Neonates with isolated GH deficiency are of normal size at birth, presumably because fetal GH is not required for normal prenatal growth.). Therapy with rhGH permits many children with short stature due to GH deficiency to achieve normal adult height. In the past, it was believed that adults with GH deficiency did not exhibit a significant syndrome. However, more detailed studies suggest that adults with GH deficiency often have generalized obesity, reduced muscle mass, asthenia, and reduced cardiac output. GH-deficient adults who have been treated with GH have been shown to experience a reversal of many of these manifestations.

Primary Therapeutic Objective	Clinical Condition
<i>Growth</i>	Growth failure in pediatric patients associated with: Growth hormone deficiency
	Chronic renal failure
	Prader-Willi syndrome
	Turner syndrome
	Small for gestational age with failure to catch up by age 2
	Idiopathic short stature in pediatric patients
Improved metabolic state, <i>increased lean body mass</i> , sense of well-being	<u>Growth hormone</u> deficiency in adults
<i>Increased lean body mass</i> , weight, and <i>physical endurance</i>	Wasting in patients with AIDS
Improved gastrointestinal function	Short bowel syndrome in patients who are also receiving specialized nutritional support

Growth hormone treatment has also been shown to have a strong beneficial effect on final height of girls with **Turner syndrome**, the syndrome associated with a 45, XO karyotype. In clinical trials, GH treatment has been shown to increase final height in girls with Turner syndrome by 10–15 cm (4–6 inches). Somatropin injectable suspension is a long-acting preparation of rhGH that is administered subcutaneously in doses of 1.5 mg/kg monthly or 0.75 mg/kg twice monthly.

#### Other Uses of Growth Hormone

Growth hormone affects many organ systems and also has a net anabolic effect. It is approved for the treatment of *wasting in patients with AIDS*. In 2004, GH was approved for treatment of patients with *short bowel syndrome* who are dependent on total parenteral nutrition (TPN). After intestinal resection or bypass, the remaining functional intestine in many patients undergoes extensive adaptation that allows it to adequately absorb nutrients. Growth hormone is administered with glutamine, which also has trophic effects on the intestinal mucosa.

Growth hormone is a popular component of anti-aging programs. Serum levels of GH normally decline with aging; anti-aging programs claim that injection of GH or administration of drugs purported to increase GH release are effective anti-aging remedies. Another use of GH is by *athletes* for a purported *increase in muscle mass and athletic performance*. Growth hormone is one of the drugs banned by the Olympic Committee.

#### **Toxicity & Contraindications**

Children generally tolerate GH treatment well. A rarely reported side effect is *intracranial hypertension*, which may manifest as *vision changes, headache, nausea, or vomiting*. Some children develop *scoliosis* during rapid growth. Patients with Turner syndrome have an increased risk of *otitis media* while taking GH. *Hypothyroidism* is commonly discovered during GH treatment, so periodic assessment of thyroid function is indicated. *Pancreatitis, gynecomastia, and nevus growth* have occurred in patients receiving GH. Adults tend to have more adverse effects from GH therapy. *Peripheral edema, myalgias, and arthralgias* (especially in the hands and wrists) occur commonly but remit with dosage reduction. GH treatment is contraindicated in a patient with a known malignancy. *Proliferative retinopathy* may rarely occur. Growth hormone treatment of critically ill patients appears to *increase mortality*.

Side effects of the long-acting somatropin injectable suspension have included injection-site nodules that persist for 5–7 days (96%), edema, arthralgias, transient fatigue (24%), mild-moderate nausea (24%), and headache (36%).

#### **MECASERMIN**

A small number of children with growth failure have severe *IGF-1* deficiency that is not responsive to exogenous GH. In 2005, the FDA approved mecasermin for treatment of *severe IGF-1 deficiency* that is not responsive to GH. Mecasermin is a *complex of recombinant human IGF-1 (rhIGF-1)* and recombinant *human insulin-like growth factor-binding protein-3 (rhIGFBP-3)*. Mecasermin is administered subcutaneously twice daily at a recommended starting dosage of 0.04–0.08 mg/kg and increased weekly up to a maximum twice-daily dosage of 0.12 mg/kg. The most important *adverse effect* observed with

mecasermin is *hypoglycemia*. To avoid hypoglycemia, the prescribing instructions require consumption of a meal or snack 20 minutes before or after mecaseimerin administration. Several patients have experienced *intracranial hypertension* and asymptomatic *elevation of liver enzymes*.

## **THE GONADOTROPINS— FOLLICLE-STIMULATING HORMONE & LUTEINIZING HORMONE—& HUMAN CHORIONIC GONADOTROPIN**

The gonadotropins are produced by a single type of *pituitary cell*, the gonadotroph. These hormones serve complementary functions in the *reproductive process*. In *women*, the principal function of *FSH* is to direct *ovarian follicle development*. In the ovary, *LH* stimulates *androgen production* by theca cells in the follicular stage of the menstrual cycle, whereas *FSH* stimulates the conversion by granulosa cells of *androgens to estrogens*. In the luteal phase of the menstrual cycle, *estrogen and progesterone* production is primarily under the control first of *LH* and then, if pregnancy occurs, under the control of human *chorionic gonadotropin (hCG)*. Human chorionic gonadotropin is a placental protein nearly identical to *LH*; its actions are mediated through *LH receptors*.

In *men*, *FSH* is the primary regulator of *spermatogenesis*, whereas *LH* is the main stimulus for the production of *testosterone* by *Leydig cells*. *FSH* helps to maintain *high local androgen concentrations* in the vicinity of developing sperm by stimulating the production of androgen-binding protein by Sertoli cells. *FSH* also stimulates the conversion by Sertoli cells of *testosterone to estrogen*.

*FSH, LH, and hCG* are commercially available in several different forms. They are used in states of *infertility to stimulate spermatogenesis in men* and to *induce ovulation in women*. Their most common clinical use is for the controlled *ovulation hyperstimulation* that is the cornerstone of assisted reproductive technologies such as *in vitro fertilization (IVF)*.

### **Pharmacokinetics**

All of the *gonadotropin* preparations are administered by subcutaneous or intramuscular injection, usually on a daily basis. Half-lives vary by preparation and route of injection from 10 to 40 hours.

## **MENOTROPINS**

The first commercial *gonadotropin* product was extracted from the urine of postmenopausal women, which contains a substance with *FSH-like properties* (but with 4% of the potency of *FSH*) and an *LH-like substance*. This purified extract of *FSH and LH* is known as *menotropins*, or *human menopausal gonadotropins (hMG)*.

## FOLLICLE-STIMULATING HORMONE

Three forms of purified FSH are available. *Urofollitropin*, also known as *uFSH*, is a purified preparation of human FSH that is extracted from the urine of postmenopausal women. Two recombinant forms of FSH (*rFSH*) are also available: *follitropin alfa* and *follitropin beta*.

## LUTEINIZING HORMONE

*Lutropin*, recombinant human LH (rLH), was introduced in the USA in 2004. When given by subcutaneous injection, it has a half-life of about 10 hours. *Lutropin* has only been approved for use in combination with *follitropin alfa* for stimulation of follicular development in infertile women with profound LH deficiency.

## HUMAN CHORIONIC GONADOTROPIN

*Human chorionic gonadotropin* (hCG) is produced by the *human placenta* and excreted into the urine, whence it can be extracted and purified. *Choriogonadotropin alfa (rhCG)* is a recombinant form of hCG. The preparation of *hCG* that is purified from human urine is administered by *intramuscular* injection, whereas *rhCG* is administered by *subcutaneous* injection.

### Clinical Pharmacology

#### OVULATION INDUCTION

The gonadotropins are used to *induce ovulation in women with anovulation* due to *hypogonadotropic hypogonadism, polycystic ovary syndrome, obesity*, and other causes. Because of the high cost of gonadotropins and the need for close monitoring during their administration, gonadotropins are generally reserved for anovulatory women who fail to respond to other less complicated forms of treatment (eg, clomiphene, aromatase inhibitors, metformin) Gonadotropins are also used for controlled *ovarian hyperstimulation* in assisted reproductive technology procedures.

#### MALE INFERTILITY

Most of the signs and symptoms of *hypogonadism* in males (eg, delayed puberty, maintenance of secondary sex characteristics after puberty) can be adequately treated with exogenous androgen; however, treatment of *infertility in hypogonadal men* requires the activity of *both LH and FSH*. In men with

hypogonadal hypogonadism, it takes an average of 4–6 months of such treatment for sperm to appear in the ejaculate.

### **Toxicity & Contraindications**

In women treated with gonadotropins and hCG, the two most serious complications are the **ovarian hyperstimulation syndrome** and **multiple pregnancies**.

Other reported adverse effects of gonadotropin treatment are *headache, depression, edema, precocious puberty, and (rarely) production of antibodies to hCG*. In men treated with gonadotropins, the risk of *gynecomastia* is directly correlated with the level of testosterone produced in response to treatment. An association between *ovarian cancer* and *fertility drugs* has been reported. However, it is not known which, if any, fertility drugs are causally related to cancer.

### **S9. GLUCOCORTICOSTEROIDS**

All glucocorticosteroids are prohibited when administered orally, rectally, intravenously or intramuscularly. Their use requires a Therapeutic Use Exemption approval.

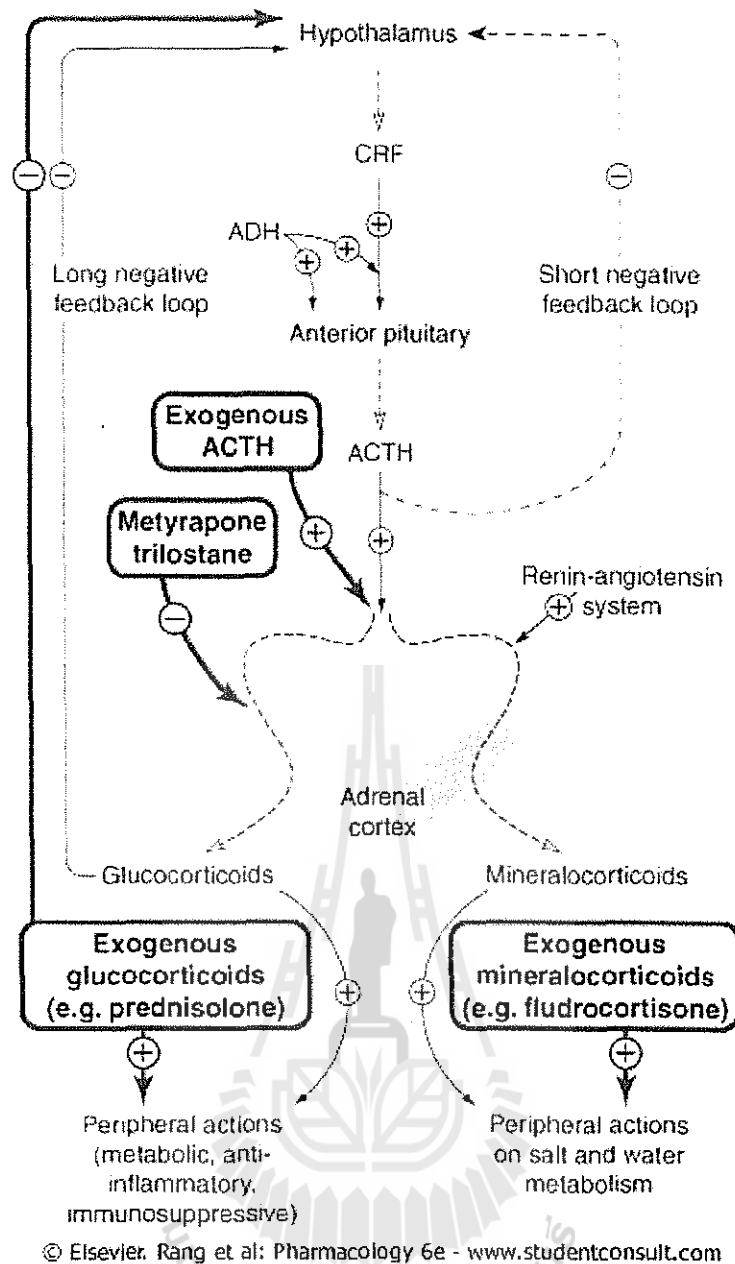
Other routes of administration (intraarticular /periarticular/ peritendinous/ epidural/ intradermal injections and inhalation) require an Abbreviated Therapeutic Use Exemption except as noted below.

Topical preparations when used for dermatological (including iontophoresis/phonophoresis), auricular, nasal, ophthalmic, buccal, gingival and perianal disorders are not prohibited and do not require any form of Therapeutic Use Exemption.

### **ADRENAL STEROIDS**

#### **Adrenocorticotrophic hormone (corticotrophin) and the adrenal steroids**

- Adrenocorticotrophic hormone (ACTH) stimulates synthesis and release of glucocorticoids (e.g. hydrocortisone), and also some androgens, from the adrenal cortex.
- Corticotrophin-releasing factor from the hypothalamus regulates ACTH release, and is regulated in turn by neural factors and negative feedback effects of plasma glucocorticoids.



**Fig28\_4 Regulation of synthesis and secretion of adrenal corticosteroids.** The long negative feedback loop is more important than the short loop (dashed lines). Adrenocorticotrophic hormone (ACTH, corticotrophin) has only a minimal effect on mineralocorticoid production. Drugs are shown in yellow boxes. ADH, antidiuretic hormone (vasopressin); CRF, corticotrophin-releasing factor.

## THE ADRENAL CORTEX: ADRENAL STEROIDS

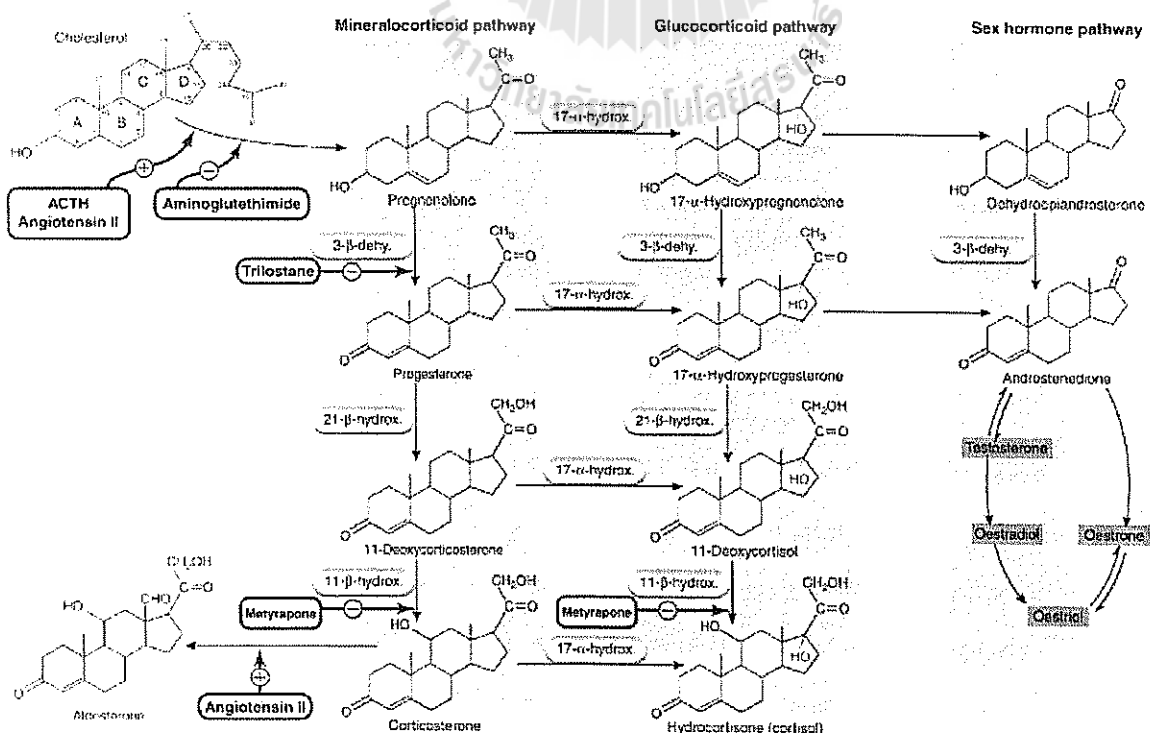
the *zona glomerulosa* (the outermost layer) that elaborates mineralocorticoids, the *zona fasciculata* that elaborates glucocorticoids, and the innermost *zona reticularis*. The adrenal secretes a mixture of glucocorticoids, but the main hormone in humans is *hydrocortisone* (also, confusingly, called *cortisol*) glucocorticoids are most commonly employed for their anti-inflammatory and immunosuppressive properties. Under these circumstances, all their metabolic and other actions are seen as unwanted side

effects. Synthetic steroids have been developed in which it has been possible to separate, to some degree, the glucocorticoid from the mineralocorticoid actions (see [Table 28.2](#)), but it has not been possible to separate the anti-inflammatory actions from the other actions of the glucocorticoids

The adrenal gland is essential to life, and animals deprived of these glands are able to survive only under rigorously controlled conditions. In humans, a deficiency in corticosteroid production, termed *Addison's disease*, is characterised by muscular weakness, low blood pressure, depression, anorexia, loss of weight and hypoglycaemia. Addison's disease may have an autoimmune aetiology, or it may result from destruction of the gland by chronic inflammatory conditions such as tuberculosis. Because of the negative feedback effects that glucocorticoids exert on ACTH release, a decreased production of endogenous corticoids also occurs when glucocorticoids are given therapeutically for prolonged periods. This can result in deficiency when treatment is discontinued, and is the reason why glucocorticoid therapy is usually tapered off to allow recovery of anterior pituitary function

When corticosteroids are produced in excess, the clinical picture depends on which of the steroids predominates. Excessive glucocorticoid activity results in *Cushing's syndrome*, the manifestations of which are outlined in [Figure 28.7](#). This can be caused by hypersecretion from the adrenal glands or by prolonged therapeutic glucocorticoid regimens

### GLUCOCORTICOIDS : *Synthesis and release*



© Elsevier. Rang et al: Pharmacology 6e - [www.studentconsult.com](http://www.studentconsult.com)



**Fig28\_5 Biosynthesis of corticosteroids and adrenal androgens.** Drugs are shown in yellow boxes adjacent to their sites of action; note that they have selective actions on different cortical cell types. Glucocorticoids are produced by cells of the *zona fasciculata*, and their synthesis is stimulated by adrenocorticotrophic hormone (ACTH); aldosterone is produced by cells of the *zona glomerulosa*, and its synthesis is stimulated by angiotensin II. Metyrapone inhibits glucocorticoid synthesis, aminoglutethimide inhibits both glucocorticoid and sex hormone synthesis, and trilostane blocks synthesis of all three types of adrenal steroid. Further details of sex steroid biosynthesis are given in Figure 30.3.11- $\beta$ -hydrox., 11- $\beta$ -hydroxylase; 17- $\beta$ -hydrox., 17- $\beta$ -hydroxylase; 21- $\beta$ -hydrox., 21- $\beta$ -hydroxylase; 3- $\beta$ -dhv., 3- $\beta$ -dehydrogenase.

## ACTION OF GLUCOCORTICOIDS

### Glucocorticoids

Common drugs used include hydrocortisone, prednisolone and dexamethasone.

### Metabolic actions

- *Carbohydrates*: decreased uptake and utilisation of glucose accompanied by increased gluconeogenesis; this causes a tendency to hyperglycaemia.
- *Proteins*: increased catabolism, reduced anabolism.
- *Lipids*: a permissive effect on lipolytic hormones and a redistribution of fat, as observed in Cushing's syndrome.

### Regulatory actions

- *Hypothalamus and anterior pituitary gland*: a negative feedback action resulting in reduced release of endogenous glucocorticoids.
- *Cardiovascular system*: reduced vasodilatation, decreased fluid exudation.
- *Musculoskeletal*: decreasing osteoblast and increasing osteoclast activity.
- *Inflammation and immunity*:
  - *acute inflammation*: decreased influx and activity of leucocytes
  - *chronic inflammation*: decreased activity of mononuclear cells, decreased angiogenesis, less fibrosis
  - *lymphoid tissues*: decreased clonal expansion of T and B cells, and decreased action of cytokine-secreting T cells.
- *Mediators*:
  - decreased production and action of cytokines, including interleukins, tumour necrosis factor- $\alpha$  and granulocyte macrophage colony-stimulating factor
  - reduced generation of eicosanoids

- decreased generation of IgG
- decrease in complement components in the blood
- increased release of anti-inflammatory factors such as interleukin-10 and annexin 1.
- *Overall effects:* reduction in the activity of the innate and acquired immune systems, but also decreased healing and diminution in the protective aspects of the inflammatory response.

### Mechanism of action of the glucocorticoids

- Glucocorticoids bind intracellular receptors that then dimerise, migrate to the nucleus, and interact with DNA to modify gene transcription, inducing synthesis of some proteins and inhibiting synthesis of others.
- *Metabolic actions:* most mediator proteins are enzymes, for example cAMP-dependent kinase, but not all actions on genes are known.
- *Anti-inflammatory and immunosuppressive actions:* known actions include:
  - inhibition of transcription of the genes for cyclo-oxygenase-2, cytokines and interleukins, cell adhesion molecules, and the inducible form of nitric oxide synthase
  - block of vitamin D<sub>3</sub>-mediated induction of the osteocalcin gene in osteoblasts, and modification of transcription of the collagenase genes
  - increased synthesis and release of annexin-1, which has potent anti-inflammatory effects on cells and mediator release, and may also mediate negative feedback at the level of the hypothalamus and anterior pituitary gland.
- Some rapid non-genomic effects of glucocorticoids have also been observed.

## CLINICAL USE OF GLUCOCORTICOIDS

Table 28-2. Comparison of the main corticosteroid agents used for systemic therapy (using hydrocortisone as a standard)

Compound	Relative affinity for glucocorticoid receptors <sup>a</sup>	Approximate relative potency in clinical use		Duration of action after oral dose <sup>b</sup>	Comments
		Anti-inflammatory	Sodium retaining		
Hydrocortisone (cortisol)	1	1	1	Short	Drug of choice for replacement therapy

Compound	Relative affinity for glucocorticoid receptors <sup>a</sup>			Approximate relative potency in clinical use	Duration of action after oral dose <sup>b</sup>	Comments
Cortisone	0.01	0.8	0.8	Short	Cheap; inactive until converted to hydrocortisone; not used as anti-inflammatory because of mineralocorticoid effects	
Corticosterone	0.85	0.3	15	Short	-	
Prednisolone	2.2	4	0.8	Intermediate	Drug of choice for systemic anti-inflammatory and immunosuppressive effects	
Prednisone	0.05	4	0.8	Intermediate	Inactive until converted to prednisolone	
Methylprednisolone	11.9	5	Minimal	Intermediate	Anti-inflammatory and immunosuppressive	
Triamcinolone	1.9	5	None	Intermediate	Relatively more toxic than others	
Dexamethasone	7.1	30	Minimal	Long	Anti-inflammatory and immunosuppressive, used especially where water retention is undesirable (e.g. cerebral oedema); drug of choice for suppression of adrenocorticotrophic hormone production	
Betamethasone	5.4	30	Negligible	Long	Anti-inflammatory and immunosuppressive, used especially when water retention is undesirable	

<sup>a</sup>Human fetal lung cells.

<sup>b</sup>Duration of action (half-lives in hours): short, 8-12; intermediate, 12-36; long, 36-72.

(Data For Relative Affinity Obtained From Baxter J D, Rousseau G G (Eds) 1979 Glucocorticoid Hormone Action. Monographs On Endocrinology, Vol 12. Springer-Verlag, Berlin.)

### Clinical use of glucocorticoids

- Replacement therapy for patients with adrenal failure (*Addison's disease*).
- Anti-inflammatory/immunosuppressive therapy:
  - in *asthma*
  - topically in various inflammatory conditions of skin, eye, ear or nose (e.g. *eczema*, *allergic conjunctivitis* or *rhinitis*)
  - *hypersensitivity states* (e.g. severe allergic reactions)
  - in miscellaneous diseases with autoimmune and inflammatory components (e.g. *rheumatoid arthritis* and other 'connective tissue' diseases, *inflammatory bowel diseases*, some forms of *haemolytic anaemia*, *idiopathic thrombocytopenic purpura*)
  - to prevent *graft-versus-host disease* following organ or bone marrow transplantation.
- In *neoplastic disease*:
  - in combination with cytotoxic drugs in treatment of specific malignancies (e.g. *Hodgkin's disease*, *acute lymphocytic leukaemia*)
  - to reduce cerebral oedema in patients with metastatic or primary

## brain tumours (dexamethasone)

### **Unwanted effects**

Unwanted effects are likely to occur with large doses or prolonged administration rather than replacement therapy. Possible unwanted effects include suppression of the response to infection or injury; an opportunistic infection can be potentially very serious unless quickly treated with antimicrobial agents along with an increase in the dose of steroid. Wound healing may be impaired, and peptic ulceration may also occur.

Sudden withdrawal of the drugs after prolonged therapy may result in acute adrenal insufficiency through suppression of the patient's capacity to synthesise corticosteroids.<sup>3</sup> Careful procedures for phased withdrawal should be followed. Recovery of full adrenal function usually takes about 2 months, although it can take 18 months or more.

When the drugs are used in anti-inflammatory and immunosuppressive therapy, the metabolic actions and the effects on water and electrolyte balance and on organ systems are considered unwanted side effects, and *Cushing's syndrome* may occur (see Fig. 28.7). *Osteoporosis*, with the attendant hazard of fractures, is probably one of the main limitations to long-term glucocorticoid therapy. These drugs influence bone density by regulation of calcium and phosphate metabolism and through effects on collagen turnover. Given over a long term, glucocorticoids *reduce the function of osteoblasts* (which lay down bone matrix) and *increase the activity of osteoclasts* (which digest bone matrix). An effect on the blood supply to bone can result in *avascular necrosis of the head of the femur*.

The tendency to *hyperglycaemia* that occurs with exogenous glucocorticoids may develop into actual *diabetes*. Another limitation is the development of *muscle wasting and weakness*. In children, the inhibitory metabolic (particularly those on protein metabolism) and hormonal effects may result in *inhibition of growth* if drug treatment is continued for *more than 6 months* or so, even if fairly low doses are used.

Reports of *central effects* are quite common; some patients experience *euphoria*, but others may become depressed or develop *psychotic symptoms*. Other toxic effects that have been reported include *glaucoma*, *raised intracranial pressure*, *hypercoagulability of the blood*, *fever and disorders of menstruation*, and an increased incidence of *cataracts*. *Oral thrush* (candidiasis, a fungal infection) frequently occurs when glucocorticoids are taken by inhalation, because of *suppression of local anti-infective mechanisms*.

### **Pharmacokinetics and unwanted actions of the glucocorticoids**

- Administration can be oral, topical or parenteral. The drugs are transported in the blood by corticosteroid-binding globulin and enter cells by diffusion. They are metabolised in the liver.
- Unwanted effects are seen mainly after prolonged systemic use as anti-inflammatory or immunosuppressive agents but not usually with replacement therapy. The most important are:
  - suppression of response to infection
  - suppression of endogenous glucocorticoid synthesis
  - metabolic actions (see above)
  - osteoporosis
  - iatrogenic Cushing's syndrome (see Fig. 28.7).

Euphoria  
(though sometimes  
depression or psychotic  
symptoms, and emotional  
lability)

Buffalo hump

(Hypertension)

Thinning  
of skin

Thin arms  
and legs:  
muscle wasting

Also:

*Osteoporosis*

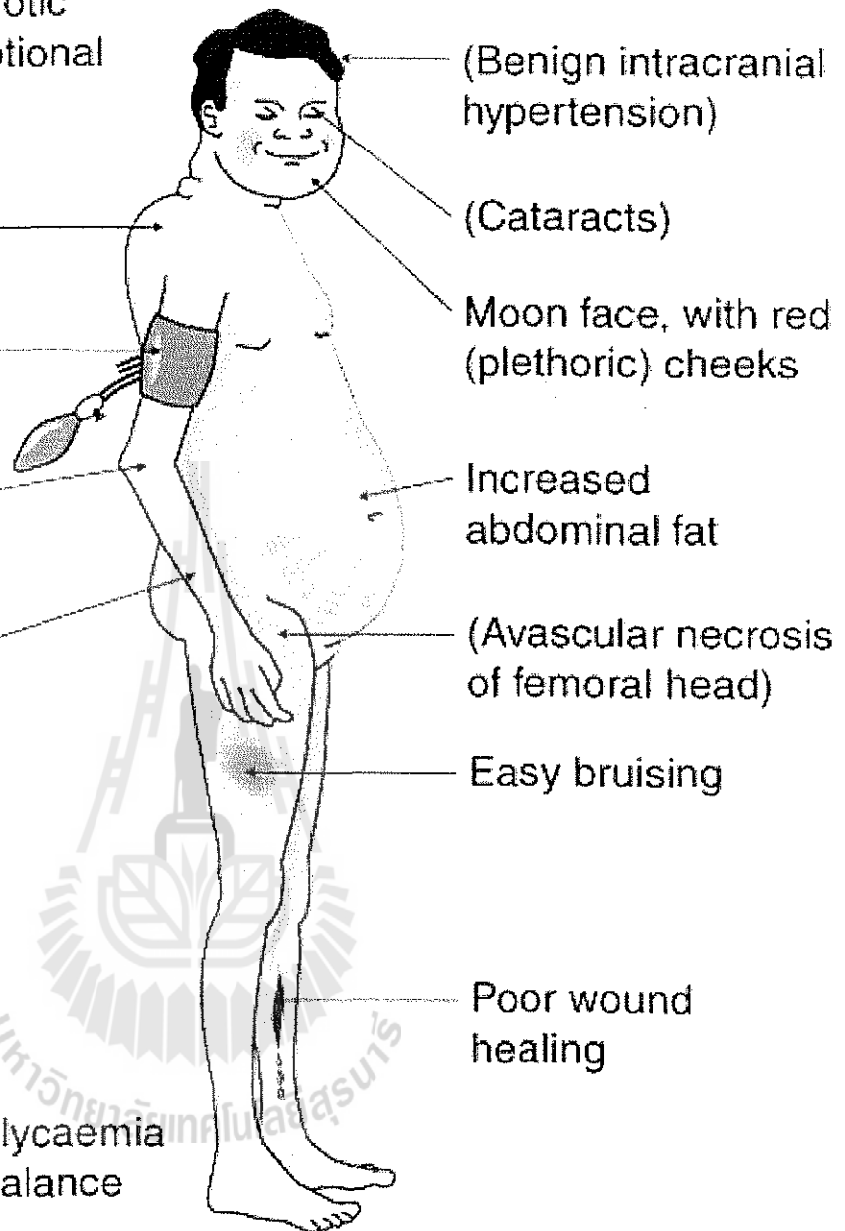
Tendency to hyperglycaemia

Negative nitrogen balance

Increased appetite

*Increased susceptibility to infection*

Obesity



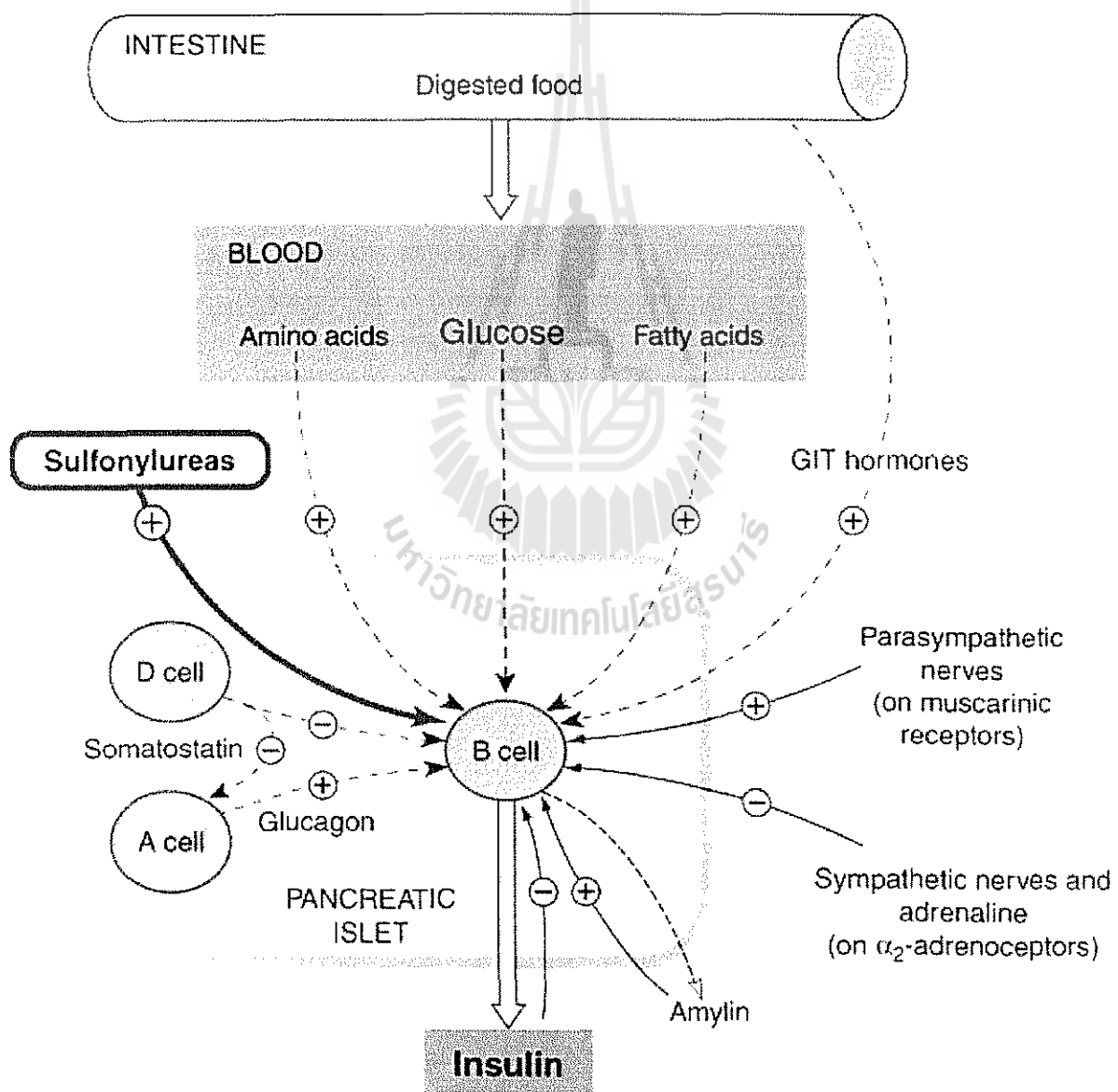
© Elsevier. Rang et al: Pharmacology 6e - www.studentconsult.com

**Fig28\_7 Cushing's syndrome.** This is caused by excessive exposure to glucocorticoids, and may be caused by disease (e.g. an adrenocorticotrophic hormone-secreting tumour) or by prolonged administration of glucocorticoid drugs (iatrogenic Cushing's). Italicised effects are particularly common. Less frequent effects, related to dose and duration of therapy, are shown in parentheses. (Adapted from Baxter JD, Rousseau GG (eds) 1979 Glucocorticoid hormone action. Monographs on endocrinology, vol 12. Springer-Verlag, Berlin.)

## INSULIN

Insulin was the first protein for which an amino acid sequence was determined (by Sanger's group in Cambridge in 1955). It consists of two peptide chains (A and B, of 21 and 30 amino acid residues, respectively)

## SYNTHESIS AND SECRETION



© Elsevier. Rang et al: Pharmacology 6e - www.studentconsult.com

**Figure 26-1 Factors regulating insulin secretion.** Blood glucose is the most important factor. Drugs used to stimulate insulin secretion are shown in yellow boxes. Glucagon potentiates insulin release but opposes some of its peripheral actions and increases blood glucose. GIT, gastrointestinal tract

## Endocrine pancreas and blood glucose

- Islets of Langerhans secrete insulin from B (or  $\beta$ ) cells, glucagon from A cells and somatostatin from D cells.
- Many factors stimulate insulin secretion, but the main one is blood glucose.
- Insulin has essential metabolic actions as a fuel storage hormone and also affects cell growth and differentiation. It decreases blood glucose by:
  - increasing glucose uptake into muscle and fat via Glut-4
  - increasing glycogen synthesis
  - decreasing gluconeogenesis
  - decreasing glycogen breakdown.
- Glucagon is a fuel-mobilising hormone, stimulating gluconeogenesis and glycogenolysis, also lipolysis and proteolysis. It increases blood sugar and also increases the force of contraction of the heart.
- Diabetes mellitus is a chronic metabolic disorder in which there is hyperglycaemia. There are two main types:
  - type 1 (insulin-dependent) diabetes, with an absolute deficiency of insulin
  - type 2 (non-insulin-dependent) diabetes, with a relative deficiency of insulin associated with reduced sensitivity to its action (insulin resistance).

Table 26-1. Effects of *insulin* on carbohydrate, fat and protein metabolism

Type of metabolism	Liver cells	Fat cells	Muscle
Carbohydrate metabolism	↓Gluconeogenesis ↓Glycogenolysis ↑Glycolysis ↑Glycogenesis	↑Glucose uptake ↑Glycerol synthesis	↑Glucose uptake ↑Glycolysis ↑Glycogenesis
Fat metabolism	↑Lipogenesis ↓Lipolysis	↑Synthesis of triglycerides ↑Fatty acid synthesis ↓Lipolysis	-
Protein metabolism	↓Protein breakdown	-	↑Amino acid uptake ↑Protein synthesis

Table 26-2. The effect of hormones on blood glucose

Hormone	Main actions	Main stimulus for secretion	Main effect
<b>Main regulatory hormone</b>			
Insulin	<ul style="list-style-type: none"> <li>↑ Glucose uptake</li> <li>↑ Glycogen synthesis</li> <li>↓ Glycogenolysis</li> <li>↓ Gluconeogenesis</li> </ul>	Acute rise in blood glucose	↓ Blood glucose
<b>Main counter-regulatory hormones</b>			
Glucagon	↑ Glycogenolysis	Hypoglycaemia (i.e. blood glucose < 3 mmol/l), (e.g. with exercise, stress, high protein meals), etc.	↑ Blood glucose
Adrenaline (epinephrine)	↑ Glycogenolysis		
Glucocorticoids	↓ Glucose uptake		
Growth hormone	↑ Gluconeogenesis		
	↓ Glucose uptake and utilisation		
	↓ Glucose uptake		

### Clinical uses of insulin

- Patients with *type 1 diabetes* require long-term insulin:
  - an intermediate-acting preparation (e.g. **isophane insulin**) is often combined with soluble insulin taken before meals.
- **Soluble insulin** is used (intravenously) in emergency treatment of hyperglycaemic emergencies (e.g. *diabetic ketoacidosis*).
- Many patients with *type 2 diabetes* ultimately need insulin.
- Short-term treatment of patients with *type 2 diabetes* or impaired glucose tolerance during intercurrent events (e.g. *operations, infections, myocardial infarction*).
- During pregnancy, for gestational diabetes not controlled by diet alone.
- Emergency treatment of hyperkalaemia: insulin is given with glucose to lower extracellular  $K^+$  via redistribution into cells.



## Drugs in diabetes

### Insulin

- Human insulin is made by recombinant DNA technology. For routine use, it is given subcutaneously (by intravenous infusion in emergencies).
- Different formulations of insulin differ in their duration of action:
  - fast- and short-acting soluble insulin: peak action after subcutaneous dose 2-4 hours and duration 6-8 hours; it is the only formulation that can be given intravenously
  - intermediate-acting insulin (e.g. isophane insulin)
  - long-acting forms (e.g. insulin zinc suspension).
- The main **unwanted effect** is **hypoglycaemia**.
- Altering the amino acid sequence ('designer' insulins, e.g. lispro and glargine) can usefully alter insulin kinetics.

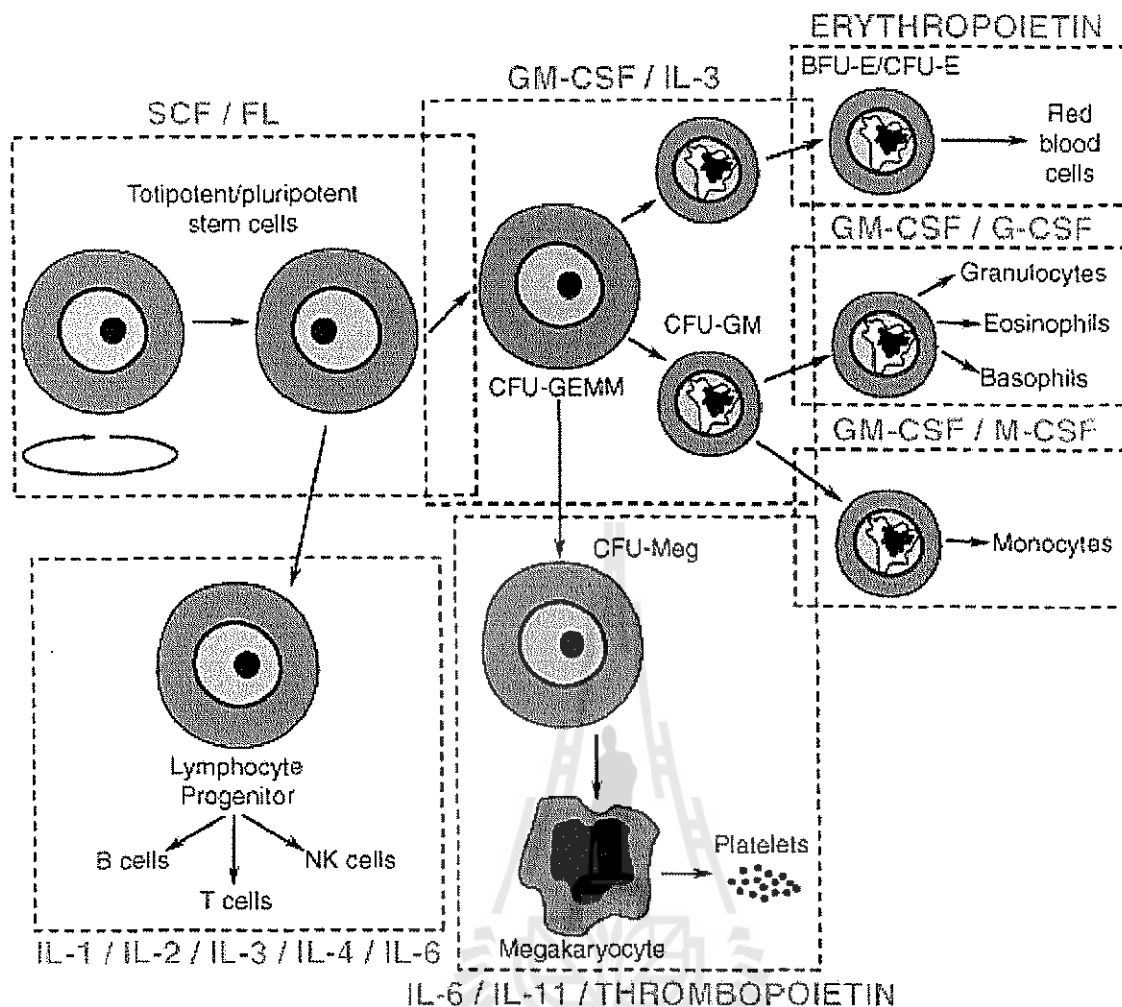
## Erythropoietin

Recombinant human erythropoietin เป็น glycosylated polypeptide ที่ประกอบด้วย 165 amino acid มีน้ำหนักโมเลกุล 34-39 kDa ปัจจุบันผลิตจากการใช้ recombinant DNA technology มีหน่วยเป็น international unit (IU) มีค่าครึ่งชีวิตในซีรัม 4-13 ชั่วโมง สำหรับผู้ป่วยโรคไตวายเรื้อรัง (chronic renal failure)

### ฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา

Erythropoietin จะกระตุ้นการแบ่งเซลล์และพัฒนาเปลี่ยนแปลงไปเป็นเม็ดเลือดแดง โดยการจับกับรีเซพเตอร์เฉพาะของ erythropoietin บน red cell progenitors ในไขกระดูกโดย receptor ของ erythropoietin เป็นสมาชิกของ JAK/STAT Super family ของ cytokine receptor ที่ใช้ phosphorylation และการ activate transcription factor เพื่อการทำงานของเซลล์

Erythropoietin ในร่างกายถูกสร้างขึ้นโดย juxtatubular cells ของไต เมื่อขาดออกซิเจนในเนื้อเยื่อ (tissue hypoxia) เพื่อเป็นสัญญาณให้ไขกระดูกสร้างเม็ดเลือดแดงเพิ่มขึ้น ทำให้มีการนำออกซิเจนไปสู่เนื้อเยื่อได้มากขึ้น ทั้งนี้ไขกระดูกจะต้องทำงานได้ปกติ โดยไม่มีผลกระทบจากปัจจัยอื่นๆ เช่น การขาดสารอาหารที่จำเป็นในการสร้างเม็ดเลือด (เหล็ก, folic acid) หรือการได้รับยาบางชนิดที่ก่อกำรการทำงานของไขกระดูก คนปกติระดับ erythropoietin ในเลือดจะต่ำกว่า ผู้ที่มีภาวะโลหิตจางระดับ erythropoietin ในเลือดจะเพิ่มขึ้น ยกเว้นกรณีที่มีภาวะโลหิตจางนั้นเกิดจากไตวายเรื้อรัง ไตไม่สามารถสร้าง erythropoietin ได้ทำให้มีระดับ erythropoietin ต่ำ



Source: Brunton LL, Lazo JS, Parker KL: *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 11th Edition: <http://www.accessmedicine.com>

Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.

**Fig53\_1 Sites of action of hematopoietic growth factors in the differentiation and maturation of marrow cell lines.**

A self-sustaining pool of marrow stem cells differentiates under the influence of specific hematopoietic growth factors to form a variety of hematopoietic and lymphopoietic cells. Stem cell factor (SCF), ligand (FL), interleukin-3 (IL-3), and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF), together with cell-cell interactions in the marrow, stimulate stem cells to form a series of burst-forming units (BFU) and colony-forming units (CFU): CFU-GEMM (granulocyte, erythrocyte, monocyte and megakaryocyte), CFU-GM (granulocyte and macrophage), CFU-Meg (megakaryocyte), BFU-E (erythrocyte), and CFU-E (erythrocyte). After considerable proliferation, further differentiation is stimulated by synergistic interactions with growth factors for each of the major cell lines—granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF), monocyte/macrophage-stimulating factor (M-CSF), thrombopoietin, and erythropoietin. Each of these factors also influences the proliferation, maturation, and in some cases the function of the derivative cell line.

### อาการไม่พึงประสงค์

1. Erythropoietin ทำให้ฮีมาโตคริต และฮีโมโกลบินเพิ่มขึ้นอย่างรวดเร็ว ซึ่งจะเป็นปัญหาสำหรับผู้ป่วยที่มีภาวะโลหิตจางเรื้อรัง เนื่องจากมี blood volume น้อย จะเป็นสาเหตุให้เกิดความดันโลหิตสูง การลดขนาดของ erythropoietin จะช่วยลดอาการไม่พึงประสงค์นี้

## 2. Thromboembolic complication

### ยาเตรียมและขนาดที่ใช้

Erythropoietin อยู่ในรูปของยาฉีดสำหรับฉีดเข้ากล้ามเนื้อและหลอดเลือดดำ มีขนาด 2,000, 3,000, 4,000 และ 10,000 IU/ml ขนาดที่ใช้บริหารเข้าได้ผิวหนังหรือหลอดเลือดดำคือ 50-150 IU/kg สัปดาห์ละ 3 ครั้ง

### ประโยชน์ในการรักษา

1. ผู้ป่วยที่มีภาวะโลหิตจางจากโรคไตวายเรื้อรัง การให้ erythropoietin จะทำให้ฮีโมโกลบินและฮีมาโตคริตเพิ่มขึ้น โดยไม่จำเป็นต้องให้เลือดแก่ผู้ป่วยเหล่านี้อีก พบว่า ภายหลังจากการให้ erythropoietin reticulocyte จะเพิ่มขึ้นใน 10 วัน ส่วนฮีโมโกลบินและฮีมาโตคริตจะเพิ่มขึ้นในเวลา 2-6 สัปดาห์ มีปัจจัยบางอย่างที่ทำให้การรักษาด้วย erythropoietin ไม่ได้ผล ที่พบส่วนใหญ่มาจากการขาดธาตุเหล็กพร้อมด้วย จึงจำเป็นต้องให้ธาตุเหล็กพร้อมด้วยในบางกรณี

ภาวะโลหิตจาง ที่มีสาเหตุมาจากความผิดปกติของไขกระดูก หรือจากสาเหตุอื่น เช่น ภาวะโลหิตจางในผู้ป่วยโรคเอดส์ ผู้ป่วยโรคมะเร็งที่ไขกระดูกถูกกดจากการใช้ยาเคมีบำบัด

### References :

- Katzung BG (2007) **Basic & Clinical Pharmacology, 10<sup>th</sup> Edition**(International edition), USA : McGraw-Hill.
- Brunton LL, Laso JS and Parker KL (2006). **Goodman and Gilman's : The Pharmacology Basis of Therapeutics. 11<sup>th</sup> Edition**, USA : McGraw-Hill.
- Rang HP, Dale MM, Ritter JM and Flower RJ (2007) **Pharmacology 6<sup>th</sup> Edition**, London : Churchill Livingstone.
- Harvey RA, Champe PC, Howland RD and Mycek MJ (2006) **Pharmacology 3<sup>rd</sup> Edition**, New York : Lippincott Williams & Wilkins.
- Smith CM and Reynard AM (1995). **Textbook of pharmacology**. Philadelphia: Saunders.
- Martini FH, Timmons MJ, Tallitsch RB, Ober WC, Garison CW, Welch K and Hutchings RT. (2006) **Human Anatomy fifth edition**, USA : Pearson & Benjamin Cummings.
- จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย คณะแพทยศาสตร์ ภาควิชาเภสัชวิทยา. (2550). **เภสัชวิทยา** กรุงเทพฯ : เท็กซัสแอนเจอร์นัล

## Chap 7. S7. NARCOTICS and S8. CANNABINOIDS

*Asst.Prof.Dr. Griangsak Eumkeb*

### S7. NARCOTICS

The following narcotics are prohibited:

Buprenorphine, dextromoramide, diamorphine (heroin), fentanyl and its derivatives, hydromorphone, methadone, morphine, oxycodone, oxymorphone, pentazocine, pethidine.

### S8. CANNABINOIDS

Cannabinoids (e.g. hashish, marijuana) are prohibited.

### Opioid analgesics (S7. Narcotics)

The main groups of drugs that are discussed in this section are as follow.

- Morphine analogues. These are compounds closely related in structure to morphine and often synthesised from it. They may be agonists (e.g. **morphine**, **diamorphine** [heroin] and **codeine**), partial agonists (e.g. **nalorphine** and **levallorphan**) or antagonists (e.g. **naloxone**).
- Synthetic derivatives with structures unrelated to morphine:
  - phenylpiperidine series (e.g. **pethidine** and **fentanyl**)
  - methadone series (e.g. **methadone** and **dextropropoxyphene**)
  - benzomorphan series (e.g. **pentazocine** and **cyclazocine**)
  - semisynthetic thebaine derivatives (e.g. **etorphine** and **buprenorphine**).

#### Opioid analgesics

- Opioid drugs include:
  - phenanthrene derivatives structurally related to morphine
  - synthetic compounds with a variety of dissimilar structures but similar pharmacological effects.
- Important morphine-like agonists include diamorphine and codeine; other structurally related compounds are partial agonists (e.g. nalorphine and levallorphan) or antagonists (e.g. naloxone).
- The main groups of synthetic analogues are the piperidines (e.g. pethidine and fentanyl), the methadone-like drugs, the benzomorphans

(e.g. pentazocine) and the thebaine derivatives (e.g. buprenorphine).

- Opioid analgesics may be given orally, by injection, or intrathecally to produce analgesia.

### Opioid receptors

- $\mu$ -Receptors are thought to be responsible for most of the analgesic effects of opioids, and for some major unwanted effects (e.g. respiratory depression, euphoria, sedation and dependence). Most of the analgesic opioids are  $\mu$ -receptor agonists.
- $\delta$ -Receptors are probably more important in the periphery but may also contribute to analgesia.
- $\kappa$ -Receptors contribute to analgesia at the spinal level and may elicit sedation and dysphoria, but produce relatively few unwanted effects and do not contribute to dependence. Some analgesics are relatively  $\kappa$ -selective.
- $\sigma$ -Receptors are not true opioid receptors but are the site of action of certain psychotomimetic drugs, with which some opioids interact.
- All opioid receptors are linked through G-proteins to inhibition of adenylate cyclase. They also facilitate opening of potassium channels (causing hyperpolarisation) and inhibit opening of calcium channels (inhibiting transmitter release). These membrane effects are not linked to the decrease in cAMP formation.
- Functional heterodimers, formed by combination of different types of opioid receptor, may occur and give rise to further pharmacological diversity.

### Actions of morphine

- The main pharmacological effects are:
  - analgesia
  - euphoria and sedation
  - respiratory depression and suppression of cough
  - nausea and vomiting
  - pupillary constriction
  - reduced gastrointestinal motility, causing constipation
  - histamine release, causing bronchoconstriction and hypotension.
- The most troublesome unwanted effects are constipation and respiratory depression.
- Morphine may be given by injection (intravenous or intramuscular) or by mouth, often as slow-release tablets.
- Acute overdosage with morphine produces coma and respiratory

depression.

- Morphine is metabolised to morphine-6-glucuronide, which is more potent as an analgesic.
- Morphine and morphine-6-glucuronide are the active metabolites of diamorphine and codeine.

#### Tolerance and dependence

- Tolerance develops rapidly, accompanied by physical withdrawal syndrome.
- The mechanism of tolerance may involve adaptive up-regulation of adenylyl cyclase. It is not pharmacokinetic in origin, and receptor down-regulation is not a major factor.
- Dependence is satisfied by  $\mu$ -receptor agonists, and the withdrawal syndrome is precipitated by  $\mu$ -receptor antagonists.
- Dependence comprises two components: (i) physical dependence, associated with the withdrawal syndrome and lasting for a few days; and (ii) psychological dependence, associated with craving and lasting for months or years. Psychological dependence rarely occurs in patients being given opioids as analgesics.
- Weak, long-acting  $\mu$ -receptor agonists such as methadone may be used to relieve withdrawal symptoms.
- Certain opioid analgesics, such as codeine, pentazocine, buprenorphine and tramadol, are much less likely to cause physical or psychological dependence.

Behavioral restlessness, tremulousness, hyperactivity (in dysphoric reactions)
Respiratory depression
Nausea and vomiting
Increased intracranial pressure
Postural hypotension accentuated by hypovolemia
Constipation
Urinary retention
Itching around nose, urticaria (more frequent with parenteral and spinal administration)

Table 41-3. Characteristics of the main opioid analgesic drugs

Drug	Use(s)	Route(s) of administration	Pharmacokinetic aspects	Main adverse effects	Notes
Morphine	Widely used for acute and chronic pain	Oral, including sustained-release form Injection <sup>a</sup> Intrathecal	Half-life 3-4 h Converted to active metabolite (morphine 6-glucuronide)	Sedation Respiratory depression Constipation Nausea and vomiting Itching (histamine release) Tolerance and dependence Euphoria	Tolerance and withdrawal effects not common when used for analgesia
Diamorphine	Acute and chronic pain	Oral Injection	Acts more rapidly than morphine because of rapid brain penetration Metabolised to morphine	As morphine	Not available in all countries Considered (irrationally) to be analgesic of last resort. Also known as heroin
Hydromorphone	Acute and chronic pain	Oral Injection	Half-life 2-4 h No active metabolites	As morphine but allegedly less sedative	Levorphanol is similar, with longer duration of action
Methadone	Chronic pain Maintenance of addicts	Oral Injection	Long half-life (> 24 h) Slow onset	As morphine but little euphoric effect Accumulation may occur because of long half-life	Slow recovery results in attenuated withdrawal syndrome
Pethidine	Acute pain	Oral Intramuscular injection	Half-life 2-4 h Active metabolite (norpethidine) may account for stimulant effects	As morphine, anticholinergic effects Risk of excitement and convulsions	Known as meperidine in USA Interacts with monoamine oxidase inhibitors (Ch. 39)
Buprenorphine	Acute and chronic pain	Sublingual Injection Intrathecal	Half-life about 12 h Slow onset Inactive orally because of first-pass metabolism	As morphine but less pronounced Respiratory depression not reversed by naloxone (therefore not suitable for obstetric use)	Useful in chronic pain with patient-controlled injection systems
Pentazocine	Mainly acute pain	Oral Injection	Half-life 2-4 h	Psychotomimetic effects (dysphoria) Irritation at injection site. May precipitate morphine withdrawal syndrome (JJ-antagonist effect)	Nalbuphine is similar

Drug	Use(s)	Route(s) of administration	Pharmacokinetic aspects	Main adverse effects	Notes
Fentanyl	Acute pain Anaesthesia	Intravenous Epidermal Transdermal patch	Half-life 1-2 h	As morphine	High potency allows transdermal administration Sufentanil is similar Remifentanil is similar with more rapid onset and recovery
Codeine	Mild pain	Oral	Acts as prodrug Metabolised to morphine and other active opioids	Mainly constipation No dependence liability	Effective only in mild pain Also used to suppress cough Dihydrocodeine is similar
Dextropropoxyphene	Mild pain	Mainly oral	Half-life ~ 4 h Active metabolite (norpropoxyphene) with half-life ~ 24 h	Respiratory depression May cause convulsions (possibly by action of norpropoxyphene)	Similar to codeine No longer recommended
Tramadol	Acute (mainly postoperative) and chronic pain	Oral Intravenous	Well absorbed Half-life 4-6 h	Dizziness May cause convulsions No respiratory depression	Metabolite of trazodone (Ch. 39) Mechanism of action uncertain Weak agonist at opioid receptors Also inhibits noradrenaline uptake

<sup>a</sup>Injections may be given intravenously, intramuscularly or subcutaneously for most drugs.

## ETHANOL

### Effects of ethanol

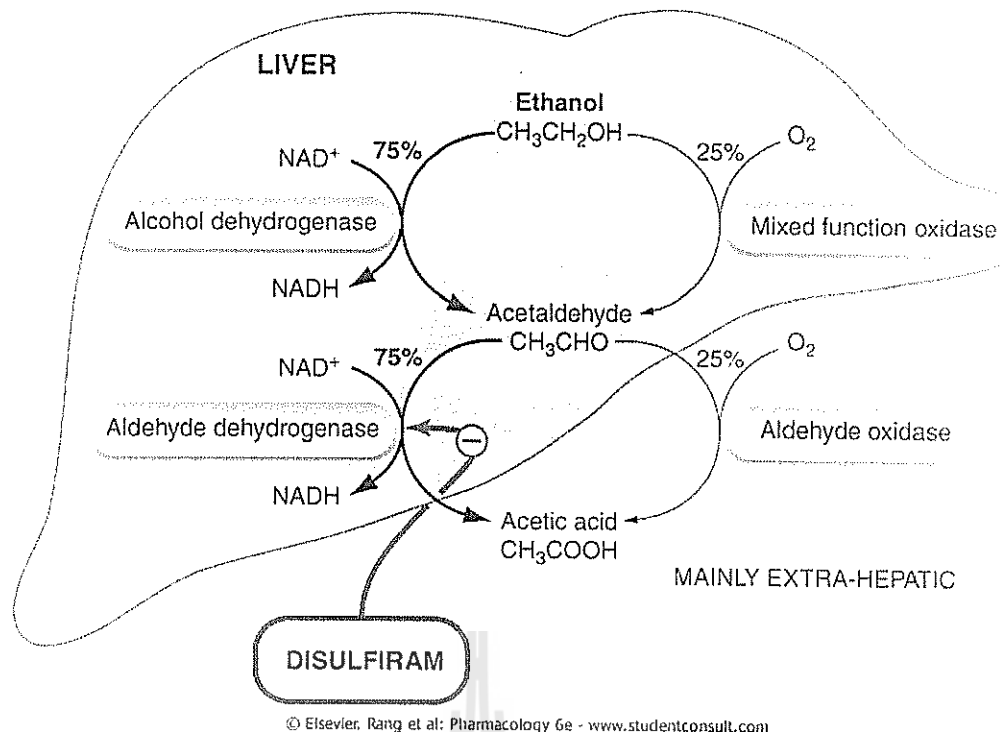
- Ethanol consumption is generally expressed in units of 10 ml (8 g) of pure ethanol. Per capita consumption in Europe is about 10 l/year.
- Ethanol acts as a general central nervous system depressant, similar to volatile anaesthetic agents, producing the familiar effects of acute intoxication.
- Several cellular mechanisms are postulated: inhibition of calcium channel opening, enhancement of GABA action, and inhibitory action at NMDA-type glutamate receptors.
- Effective plasma concentrations:



- threshold effects: about 40 mg/100 ml (5 mmol/l)
- severe intoxication: about 150 mg/100 ml
- death from respiratory failure: about 500 mg/100 ml.
- Main peripheral effects are self-limiting diuresis (reduced antidiuretic hormone secretion), cutaneous vasodilatation, and delayed labour (reduced oxytocin secretion).
- Neurological degeneration occurs in heavy drinkers, causing dementia and peripheral neuropathies.
- Long-term ethanol consumption causes liver disease, progressing to cirrhosis and liver failure.
- Moderate ethanol consumption has a protective effect against ischaemic heart disease.
- Excessive consumption in pregnancy causes impaired fetal development, associated with small size, abnormal facial development and other physical abnormalities, and mental retardation.
- Tolerance, physical dependence and psychological dependence all occur with ethanol.
- Drugs used to treat alcohol dependence include disulfiram (aldehyde dehydrogenase inhibitor), naltrexone (opiate antagonist) and acamprosate (NMDA receptor antagonist).

#### Metabolism of ethanol

- Ethanol is metabolised mainly by the liver, first by alcohol dehydrogenase to acetaldehyde, then by aldehyde dehydrogenase to acetate. About 25% of the acetaldehyde is metabolised extrahepatically.
- Small amounts of ethanol are excreted in urine and expired air. Hepatic metabolism shows saturation kinetics, mainly because of limited availability of nicotinamide adenine dinucleotide (NAD<sup>+</sup>). Maximal rate of ethanol metabolism is about 10 ml/hour. Thus plasma concentration falls linearly rather than exponentially.
- Acetaldehyde may produce toxic effects. Inhibition of aldehyde dehydrogenase by disulfiram accentuates nausea, etc., caused by acetaldehyde, and can be used in aversion therapy.
- Methanol is similarly metabolised to formic acid, which is toxic, especially to retina.
- Asian people show a high rate of genetic polymorphism of alcohol and aldehyde dehydrogenase, associated with alcoholism and alcohol intolerance, respectively.



© Elsevier, Rang et al: Pharmacology 6e - www.studentconsult.com

Fig43\_6 Metabolism of ethanol. NAD, nicotinamide adenine dinucleotide.

## CANNABIS

Extracts of the hemp plant, *Cannabis sativa*, which grows freely in temperate and tropical regions, contain the active substance  $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol (THC). Marijuana is the name given to the dried leaves and flower heads, prepared as a smoking mixture; hashish is the extracted resin. For centuries, these substances have been used for various medicinal purposes and as intoxicant preparations. Marijuana was brought to North America by immigrants, mainly in the 19th century, and began to be regarded as a social problem in the early years of the 20th century; it was banned during the 1930s. Its use increased dramatically in the 1960s,

## PHARMACOLOGICAL EFFECTS

The main subjective effects in humans consist of:

- a feeling of relaxation and well-being, similar to the effect of ethanol but without the accompanying aggression
- a feeling of sharpened sensory awareness, with sounds and sights seeming more intense and fantastic.

Central effects that can be directly measured in human and animal studies include:

- impairment of short-term memory and simple learning tasks-subjective feelings of confidence and heightened creativity are not reflected in actual performance
- impairment of motor coordination (e.g. driving performance)
- catalepsy-the retention of fixed unnatural postures, seen with large doses of cannabis in animals

- analgesia
- antiemetic action
- increased appetite.

The main peripheral effects of cannabis are:

- tachycardia, which can be prevented by drugs that block sympathetic transmission
- vasodilatation, which is particularly marked on the scleral and conjunctival vessels, producing a bloodshot appearance characteristic of cannabis smokers
- reduction of intraocular pressure
- bronchodilatation.

## ADVERSE EFFECTS

In overdose, THC is relatively safe, producing drowsiness and confusion but not respiratory or cardiovascular effects that threaten life. In this respect, it is safer than most abused substances, particularly opiates and ethanol. Even in low doses, THC and synthetic derivatives such as **nabilone** produce euphoria and drowsiness, sometimes accompanied by sensory distortion and hallucinations. The risk of road accidents is significantly increased by recent use of cannabis.

In rodents, THC produces teratogenic and mutagenic effects, and an increased incidence of chromosome breaks in circulating white cells has been reported in humans. Such breaks are, however, by no means unique to cannabis, and epidemiological studies have not shown any increased risk of fetal malformation or cancer among cannabis users.

Certain endocrine effects occur in humans, notably a *decrease in plasma testosterone* and a *reduction of sperm count*. One study showed a reduction of more than 50% in both plasma testosterone and sperm count in subjects smoking 10 or more marijuana cigarettes per week.

Recently, major concern has arisen about the risk of long-term *neurological and psychological disturbances* resulting from cannabis use. Epidemiological studies have suggested an association between heavy cannabis use and poor cognitive function (see Kalant, <sup>2004</sup>), but this does not necessarily imply causation, and there is little direct evidence that cannabis can cause neurodegeneration or irreversible cognitive impairment (see Iversen, <sup>2005</sup>).

### Cannabis

- Main active constituent is  $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol (THC), although pharmacologically active metabolites may be important.
- Actions on central nervous system (CNS) include both depressant and psychotomimetic effects.
- Subjectively, subjects experience euphoria and a feeling of relaxation, with sharpened sensory awareness.
- Objective tests show impairment of learning, memory and motor performance.
- THC also shows analgesic and antiemetic activity, as well as causing catalepsy and hypothermia in animal tests.

- Peripheral actions include vasodilatation, reduction of intraocular pressure, and bronchodilatation.
- Cannabinoid receptors belong to the G-protein-coupled receptor family, linked to inhibition of adenylyl cyclase and effects on calcium and potassium channel function, causing inhibition of synaptic transmission. The brain receptor (CB<sub>1</sub>) differs from the peripheral receptor (CB<sub>2</sub>), which is expressed mainly in cells of the immune system. Selective agonists and antagonists have been developed.
- Anandamide, an arachidonic acid derivative, is an endogenous ligand for the CNS cannabinoid receptor; its function has not yet been ascertained.
- Cannabinoids are less liable than opiates, nicotine or alcohol to cause dependence but may have long-term psychological effects.
- Nabilone, a THC analogue, has been developed for its antiemetic property.
- Although cannabinoids are not available for clinical use, trials are in progress for symptomatic treatment of multiple sclerosis and AIDS

## S6. Stimulants

Table 42-1. Central nervous system stimulants and psychotomimetic drugs

Category	Example(s)	Mode(s) of action	Clinical significance
Psychomotor stimulants	Amphetamine and related compounds (e.g. dexamphetamine, methylamphetamine, methylphenidate, fenfluramine)	Release of catecholamines Inhibition of catecholamine uptake	Methylphenidate and dexamphetamine used to treat ADHD in children; otherwise very limited clinical use Some agents used occasionally as appetite suppressants Risk of dependence, sympathomimetic side effects and pulmonary hypertension Mainly important as drugs of abuse
	Cocaine	Inhibition of catecholamine uptake Local anaesthetic	Important as drug of abuse Risk of fetal damage Occasionally used for nasopharyngeal and ophthalmic anaesthesia
	Methylxanthines (e.g. caffeine, theophylline)	Inhibition of phosphodiesterase Antagonism of adenosine A <sub>2</sub> receptors (relevance of these actions to central effects is not clear)	Clinical uses unrelated to stimulant activity, although caffeine is included in various 'tonics' Theophylline used for action on cardiac and bronchial muscle Constituents of beverages

5-HT, 5-hydroxytryptamine; ADHD, attention deficit hyperactivity disorder; LSD, lysergic acid diethylamide; MDMA, methylenedioxyamphetamphetamine.

### Amphetamine

#### **Pharmacological effects**

The main central effects of amphetamine-like drugs are:

- locomotor stimulation
- euphoria and excitement
- stereotyped behaviour
- anorexia.

### Amphetamines

- The main effects are:
  - increased motor activity
  - euphoria and excitement
  - anorexia
  - with prolonged administration, stereotyped and psychotic behaviour.
- Effects are due mainly to release of catecholamines, especially noradrenaline and dopamine.
- Stimulant effect lasts for a few hours and is followed by depression and anxiety.
- Tolerance to the stimulant effects develops rapidly, although peripheral sympathomimetic effects may persist.
- Amphetamines may be useful in treating narcolepsy, and also (paradoxically) to control hyperkinetic children. They are no longer used as appetite suppressants because of the risk of pulmonary hypertension.
- Amphetamine psychosis, which closely resembles schizophrenia, can develop after prolonged use.
- Their main importance is in drug abuse.

### Unwanted effects

The limited clinical usefulness of amphetamine is offset by its many unwanted effects, including *hypertension, insomnia, anorexia, tremors, risk of exacerbating schizophrenia, and risk of dependence.*

*Sudden deaths* have occurred in ecstasy users, even after a single, moderate dose. The drug can induce a condition resembling *heatstroke*, associated with *muscle damage* and *renal failure*, and also causes inappropriate *secretion of antidiuretic hormone*, leading to *thirst, over-hydration* and *hyponatraemia* ('water intoxication'). *Cerebral haemorrhage* has also been reported after amphetamine use, possibly the result of acutely raised blood pressure. There is evidence that habitual use of amphetamines is associated with *long-term psychological effects* of many kinds, including *psychotic symptoms, anxiety, depression* and *cognitive impairment*,

### COCAINE

Cocaine is found in the *leaves* of a South American shrub, *coca*. These leaves are used for their stimulant properties by natives of South America, particularly those in mountainous areas, who use it to *reduce fatigue during work* at high altitude. Publishing an influential monograph in 1884 advocating

its use as a *psychostimulant*.<sup>2</sup> Freud's ophthalmologist colleague, Köller, obtained supplies of the drug and discovered its local *anaesthetic* action, but the psychostimulant effects of cocaine have not proved to be clinically useful. On the other hand, they led to it becoming a widespread drug of abuse in western countries.

### **Adverse effects**

Toxic effects occur commonly in cocaine abusers. The main acute dangers are *serious cardiovascular* events (*cardiac dysrhythmias, aortic dissection, and myocardial or cerebral infarction or haemorrhage*). Progressive myocardial damage can lead to *heart failure*, even in the absence of a history of acute cardiac effects.

Cocaine can severely *impair brain development* in utero. The *brain size* is significantly *reduced in babies* exposed to cocaine in pregnancy, and *neurological and limb malformations* are increased. The incidence of *ischaemic and haemorrhagic brain lesions*, and of *sudden infant death*, is also higher in cocaine-exposed babies.

Dependence, the main psychological adverse effect of amphetamines and cocaine, has potentially severe effects on quality of life.

### **Cocaine**

- Cocaine acts by inhibiting catecholamine uptake (especially dopamine) by nerve terminals.
- Behavioural effects of cocaine are very similar to those of amphetamines, although psychotomimetic effects are rarer. Duration of action is shorter.
- Cocaine used in pregnancy impairs fetal development and may produce fetal malformations.
- As drugs of abuse, amphetamines and cocaine produce strong psychological dependence and carry a high risk of severe adverse reactions.

## **METHYLYXANTHINES**

Various *beverages*, particularly *tea, coffee and cocoa*, contain *methylxanthines*, to which they owe their *mild central stimulant effects*. The main compounds responsible are *caffeine* and *theophylline*. The nuts of the *cola* plant also contain *caffeine*, which is present in cola-flavoured soft drinks. However, the most important sources, by far, are *coffee and tea*, which account for more than 90% of caffeine consumption. A cup of instant coffee or strong tea contains 50-70 mg of caffeine,

### **Pharmacological effects**

Methylxanthines have the following major pharmacological actions:

- CNS stimulation
- diuresis
- stimulation of cardiac muscle
- relaxation of smooth muscle, especially bronchial muscle.

### Clinical use and unwanted effects

There are few clinical uses for **caffeine**. It is included with **aspirin** in some preparations for treating **headaches** and **other aches and pains**, and with **ergotamine** in some **antimigraine** preparations, the object being to produce a **mildly agreeable sense of alertness**. **Theophylline** is used mainly as a **bronchodilator** in treating severe **asthmatic attacks**. **Caffeine** has few unwanted **side effects** and is **safe** even in very large doses. In vitro tests show that it has **mutagenic** activity, and large doses are **teratogenic in animals**. However, epidemiological studies have shown **no evidence** of **carcinogenic or teratogenic effects** of **tea or coffee** drinking in **humans**.

### Methylxanthines

- Caffeine and theophylline produce psychomotor stimulant effects.
- Average caffeine consumption from beverages is about 200 mg/day.
- Main psychological effects are **reduced fatigue** and **improved mental performance, without euphoria**. Even large doses **do not** cause stereotyped behaviour or psychotomimetic effects.
- Methylxanthines act mainly by antagonism at A<sub>2</sub> purine receptors, and partly by inhibiting phosphodiesterase, thus producing effects similar to those of β-adrenoceptor agonists.
- Peripheral actions are exerted mainly on **heart, smooth muscle and kidney**.
- **Theophylline** is used clinically as a **bronchodilator**; **caffeine** is not used clinically.

---

### References :

- Katzung BG (2007) **Basic & Clinical Pharmacology, 10<sup>th</sup> Edition**(International edition), USA : McGraw-Hill.
- Brunton LL, Laso JS and Parker KL (2006). **Goodman and Gilman's : The Pharmacology Basis of Therapeutics. 11<sup>th</sup> Edition**, USA : McGraw-Hill.
- Rang HP, Dale MM, Ritter JM and Flower RJ (2007) **Pharmacology 6<sup>th</sup> Edition**, London : Churchill Livingstone.
- Harvey RA, Champe PC, Howland RD and Mycek MJ (2006) **Pharmacology 3<sup>rd</sup> Edition**, New York : Lippincott Williams & Wilkins.
- Smith CM and Reynard AM (1995). **Textbook of pharmacology**. Philadelphia: Saunders.
- Martini FH, Timmons MJ, Tallitsch RB, Ober WC, Garison CW, Welch K and Hutchings RT. (2006) **Human Anatomy fifth edition**, USA : Pearson & Benjamin Cummings.
- บุคลากรกรณั่มมหาวิทยาลัย คณะแพทยศาสตร์ ภาควิชาเภสัชวิทยา. (2550). **เภสัชวิทยา** กรุงเทพฯ : ซีเค็ชเอนเจอร์นััด

## References

- Katzung BG (2007) **Basic & Clinical Pharmacology, 10<sup>th</sup> Edition**(International edition), USA : McGraw-Hill.
- Brunton LL, Laso JS and Parker KL (2006). **Goodman and Gilman's : The Pharmacology Basis of Therapeutics. 11<sup>th</sup> Edition**, USA : McGraw-Hill.
- Rang HP, Dale MM, Ritter JM and Flower RJ (2007) **Pharmacology 6<sup>th</sup> Edition**, London : Churchill Livingstone.
- Harvey RA, Champe PC, Howland RD and Mycek MJ (2006) **Pharmacology 3<sup>rd</sup> Edition**, New York : Lippincott Williams & Wilkins.
- Smith CM and Reynard AM (1995). **Textbook of pharmacology**. Philadelphia: Saunders.
- Martini FH, Timmons MJ, Tallitsch RB, Ober WC, Garison CW, Welch K and Hutchings RT. (2006) **Human Anatomy fifth edition**, USA : Pearson & Benjamin Cummings.
- [http://www.wada-ama.org/rtecontent/document/2008\\_List\\_En.pdf](http://www.wada-ama.org/rtecontent/document/2008_List_En.pdf)
- <http://www.wada-ama.org/en/prohibitedlist.ch2>
- จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย คณะแพทยศาสตร์ ภาควิชาเภสัชวิทยา. (2550). เภสัชวิทยา กรุงเทพฯ : เท็กซ์แอนเจอร์นัค