

บทความปริทัศน์

การใช้ยารักษาผู้ติดยากลุ่มมอร์ฟิน

บพิตร กลางกัลยา

ภาควิชาเภสัชวิทยา วิทยาลัยแพทยศาสตร์พระมงกุฎเกล้า
ถนนราชวิถี กรุงเทพฯ 10400

DRUG THERAPY IN NARCOTIC DETOXIFICATION

Borpit Klangkalya

Department of Pharmacology, Pramongkutklao College of Medicine, Bangkok.

SUMMARY

The biochemical mechanisms in narcotic tolerance and dependence and recent developments of the drug therapy in narcotic detoxification are discussed in this review article. Several lines of evidence indicated that narcotic drugs may act at opiate receptors on noradrenergic nerve terminals in several brain areas to inhibit norepinephrine release. Chronic uses of opiate drugs and prolonged suppression at the noradrenergic system can cause post-synaptic receptor supersensitivity, which manifests tolerance, and overactivity of the system upon opiate withdrawal, which leads to withdrawal symptoms. For the treatment of narcotic addiction, several new drugs have been studied in the past ten years. LAAM (Levo-alpha-acetylmethadol) is the long acting derivative which, in the near future, may replace the presently widely used methadone. Long acting narcotic antagonist such as naltrexone may be beneficial in preventing readdiction. Clonidine, the α_2 -adrenergic agonist which acts presynaptically to inhibit norepinephrine release, has been successfully used in the treatment of withdrawal symptoms. The effectiveness of this drug supports the current hypothesis of noradrenergic overactivity in opiate withdrawal symptoms. One interesting proposal for the rapid opiate detoxification includes the use of naloxone to facilitate the detoxification, clonidine to suppress the withdrawal symptoms, and naltrexone to prevent reinitiation of narcotic usage. Since it is generally agreed that no single treatment approach is best for all patients, the concept of multi-modality treatment should be promoted so that patients can get the kind of help they need. Furthermore, the appropriate drug therapy may also improve efficiency of the rehabilitation and the overall treatment processes.

หลักการในการบำบัดรักษาผู้ติดยาเสพติดในกลุ่มมอร์ฟินและเฮโรอีน (Narcotic drugs) ซึ่งเป็นที่ยอมรับกันอย่างกว้างขวางทั่วโลก รวมทั้งในประเทศไทยนั้น จะต้องประกอบด้วยขั้นตอนต่างๆ คือ การเตรียมตัวก่อนเข้ารับการรักษา การถอนพิษยา (Detoxification) การฟื้นฟูสมรรถภาพและจิตใจ (Rehabilitation period) และการติดตามผลหลังการรักษา (After care) รายละเอียดในเรื่องนี้ได้มีผู้เขียนสรุปไว้แล้ว (1,2) ในบทความนี้จึงได้มีจุดประสงค์ที่จะกล่าวถึงหลักการรักษาทั้งหมด แต่จะสรุปข้อมูลใหม่ๆ บางประการ และเหตุผลของการใช้ยาบางกลุ่มเพื่อรักษาอาการถอนยาในขั้นตอนการถอนพิษยา ซึ่งมีผู้ศึกษาและทดลองใช้ได้ผลมาแล้ว ทั้งในประเทศไทยและต่างประเทศ เนื่องจากมีรายงานจำนวนมาก จึงไม่สามารถจะนำมาอ้างอิงไว้อย่างละเอียดได้ ข้อมูลส่วนใหญ่จึงจะสรุปจากผลงานที่ตีพิมพ์ในระยะเวลา 4-5 ปีที่ผ่านมาเท่านั้น ผลงานอื่นๆ อาจศึกษาเพิ่มเติมได้จากหนังสือรวบรวมงานวิจัยของ National Institute on Drug Abuse (NIDA) ของสหรัฐอเมริกา (3) หนังสือ Annual of the New York Academy of Sciences (4) และหนังสือรวบรวมงานวิจัยอื่นๆ (5) นอกจากนี้ยังมีหนังสือและบทความที่ตีพิมพ์ใหม่อีกหลายเรื่อง ซึ่งเป็นข้อมูลเกี่ยวกับบทบาทของ Enkephalins และ Endorphins อันอาจนำไปสู่ความเข้าใจว่ายาในกลุ่มมอร์ฟินมีกลไกการออกฤทธิ์และทำให้เสพติดได้อย่างไร ซึ่งอาจสามารถหาวิธีการรักษาได้ดีขึ้นจากความรู้ดังกล่าว ในบทความนี้จะนำมาสรุปไว้โดยสังเขป

กลไกทางชีวเคมีของการติดยา

รายละเอียดเกี่ยวกับหลักการและวิธีการซึ่งนำไปสู่การค้นพบ Opiate receptors, Opioid peptides (Enkephalins และ Endorphins) นั้น มีบทความปริทัศน์หลายเรื่อง และหนังสือหลายเล่มได้กล่าวถึงไว้แล้ว (6-10) ความก้าวหน้าของงานวิจัยในเรื่องนี้ แม้ว่ายังไม่ถึงขั้นนำไปสู่การใช้ยาใหม่ในการรักษาโรคชนิดใดชนิดหนึ่ง แต่ก็นับได้ว่าเป็นขั้นสำคัญที่ได้นำไปสู่ความรู้ความเข้าใจเกี่ยวกับการทำงานของสมองเพิ่มขึ้นหลายเรื่อง มีหลักฐานหลายประการที่แสดงว่า Enkephalins และ Endorphins อาจทำหน้าที่ในสมองและไขสันหลังในลักษณะของสารส่งกระแสประสาท (Neurotransmitter) หรือสารปรับระดับการส่งกระแสประสาท (Neuromodulator) แต่การที่จะชี้แนะลงไปว่าสารเหล่านี้เกี่ยวข้องอยู่กับการทำงานของสมองหรือความผิดปกติอย่างใดอย่างหนึ่งนั้น จำเป็นจะต้องอาศัยข้อมูลเพิ่มเติมอีกหลายทาง เช่นการให้สารกลุ่มนี้หรือการยับยั้งการทำงานด้วย Antagonist จะส่งผลต่อเรื่องนั้นๆ อย่างไร ถึงแม้ว่าการตีความจากผลของการให้ Enkephalins, Endorphins หรืออนุพันธ์ที่สังเคราะห์ขึ้น และผลที่หักล้างหรือผลอื่นๆ ที่เกิดขึ้นจากการให้ Antagonist เช่น Naloxone จะอาศัย

ข้อสมมุติซึ่งอาจไม่เป็นจริงอยู่หลายข้อและอาจไม่เป็นการเพียงพอที่จะสรุปว่าผลที่ศึกษาอยู่นั้น เกิดขึ้นผ่านระบบ Opiate receptors-opioid peptides หรือไม่ (11) แต่ข้อมูลเหล่านี้ก็เป็นปัจจัยที่จำเป็นเพื่อเป็นแนวทางให้หาหลักฐานจากหลายๆ วิธีมายืนยันถึงบทบาททางสรีรวิทยาของระบบ Opiate receptors ดังกล่าว

ข้อมูลที่น่าสนใจด้านหนึ่งบ่งชี้ว่าเซลล์ของ Enkephalin อาจมีปลายประสาทยับยั้งอยู่ที่ Presynaptic membrane ของปลายประสาทอื่นๆ หลายชนิด เช่น

1. อยู่ที่ปลายประสาทและยับยั้งการหลั่งของ Substance P ที่ Afferent terminals ใน Substantia gelatinosa ใน Dorsal horn ของไขสันหลัง ซึ่งเชื่อกันว่าเกี่ยวข้องกับการรับรู้ความเจ็บปวด (Pain) และผลแก้ปวดของยากลุ่มมอร์ฟิน (12)

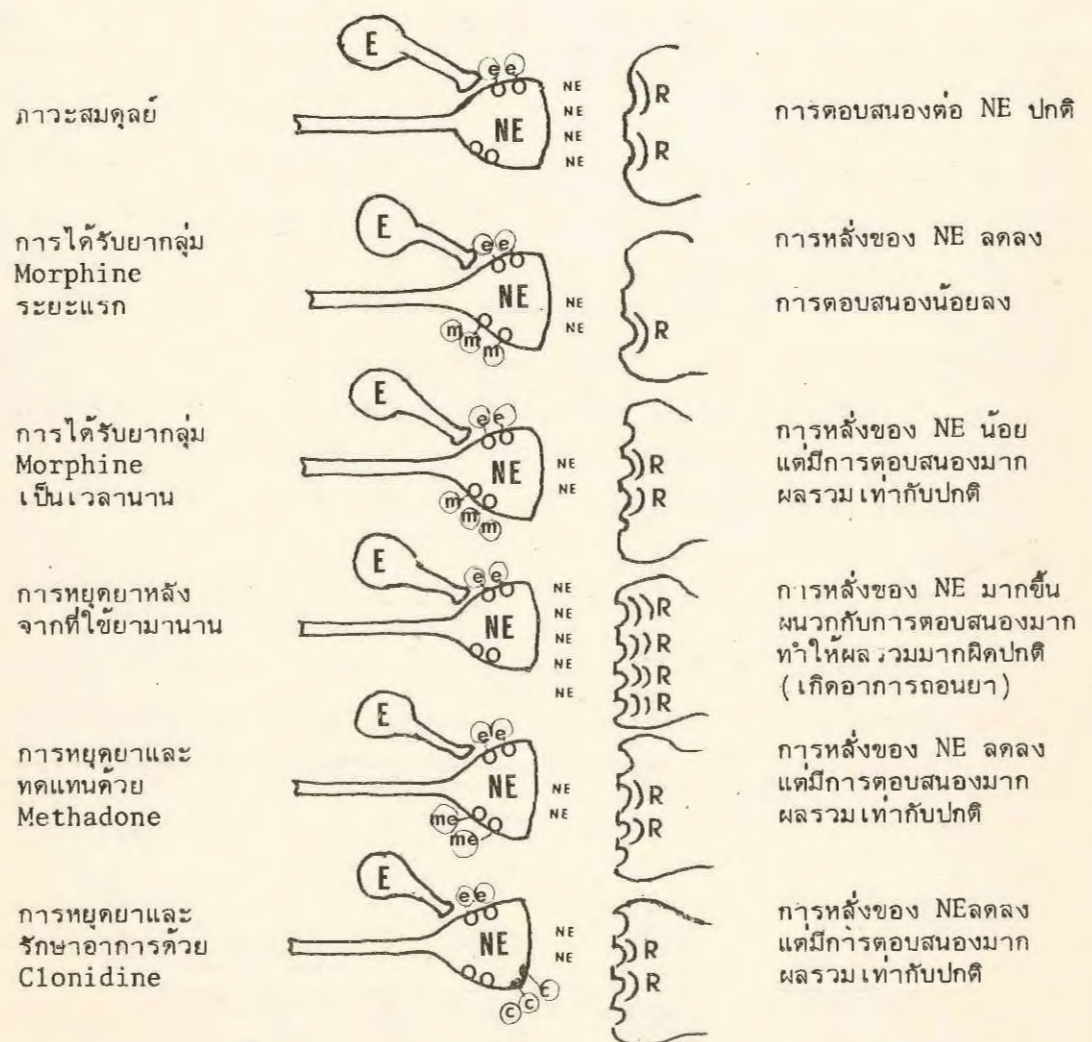
2. อยู่ที่ปลายประสาทและยับยั้งการหลั่งของ Dopamine ใน Basal ganglia และใน Limbic system (13,14) ซึ่งมีบทบาทเกี่ยวข้องกับการควบคุมการเคลื่อนไหว อารมณ์ และความผิดปกติของจิตประสาทหลายประการ รวมทั้งโรคจิตเภท เป็นต้น (15)

3. อยู่ที่ปลายประสาทและยับยั้งการหลั่งของ Norepinephrine ในหลายส่วนของสมอง (16-18) เซลล์ของ Norepinephrine กลุ่มหนึ่งเริ่มจาก Locus coeruleus ในก้านสมองและปลายประสาทกระจายไปยังสมองหลายส่วนและมีหน้าที่ควบคุมพฤติกรรมต่างๆ หลายประการ (19)

จากข้อมูลเหล่านี้ทำให้มีผู้เสนอแนะว่ากลไกการเกิด Tolerance และการติดยากลุ่มมอร์ฟินอาจเกิดจากการเสียความสมดุลระหว่างระบบของ Opiate receptor หรือการทำงานของ Enkephalins กับระบบของสารส่งกระแสประสาทอื่นๆ เช่น Norepinephrine หรือ Dopamine หรือการส่งกระแสประสาทหลายชนิดรวมกัน (รายละเอียดโปรดดู 7,13,18, 20-22)

สมมุติฐานการสมดุลระหว่าง Enkephalins-Norepinephrine เสนอว่าการที่สารกลุ่มมอร์ฟินไปออกฤทธิ์ต่อ Opiate receptor ที่ปลายประสาทของ Norepinephrine และกกดการหลั่งของ Norepinephrine เช่นนั้น นานเข้าจะทำให้ Receptor ของ Norepinephrine ที่เซลล์ฝ่ายรับเกิดความไวมากผิดปกติ (Receptor supersensitivity) เป็นการปรับสภาพให้ผิดไปจากเดิมและทำให้การตอบสนองต่อสารกลุ่มมอร์ฟินลดลง (เกิด Tolerance) เมื่อหยุดการใช้ยาเสพติด การหลั่งของ Norepinephrine จะกลับเป็นปกติ (หรืออาจมากกว่าปกติ) เมื่อผนวกกับความไวของการตอบสนองที่เพิ่มขึ้นจะมีผลรวมของการตอบสนองมากเกินไปจนกลายเป็นอาการถอนยา (Withdrawal) ซึ่งต้องการยากลุ่มมอร์ฟิน เช่น

Methadone ไปกีดการหลั่งของ Norepinephrine เพื่อลดอาการดั่งกล่าว หรือยาอื่นๆ เช่นการใช้ Clonidine ซึ่งกระตุ้นที่ α_2 -receptor ที่ปลายประสาทหรือเซลล์ของ Norepinephrine และมีผลยับยั้งการหลั่งของ Norepinephrine (23-25) กลไกตามสมมติฐานที่กล่าวมาแล้วอาจสรุปได้ดังแสดงในรูปที่ 1



รูปที่ 1 แผนผังแสดงสมมติฐานซึ่งอธิบายถึงบทบาทของ Enkephalins (e) ซึ่งหลั่งจาก Enkephalin neurons (E) และ Morphine (m) ซึ่งออกฤทธิ์ต่อ Opiate receptors (O) ซึ่งอยู่ที่ปลายประสาท Norepinephrine (NE) ทำให้มีการหลั่งของ NE ลดลง และการใช้ Morphine จะทำให้เกิด Supersensitivity ที่ Post-synaptic receptors (R) ทำให้มี Tolerance และมีอาการถอนยาซึ่งระงับได้ด้วย Methadone (me) หรือ Clonidine (c).

มีข้อซึ่งควรพิจารณาเพิ่มเติมอีกหลายประเด็นในกรณีที่เกี่ยวข้องกับกลไกการทำให้เกิดการทนยาและอาการถอนยากลุ่มมอร์ฟีนดังกล่าวมาแล้ว เช่น จากข้อมูลซึ่งแสดงว่าระบบ Enkephalins อาจยับยั้งอยู่ที่ปลายประสาทหลายชนิด และมีสมมูลกับเซลล์ประสาทหลายระบบ ภายหลังจากการได้รับยากลุ่มมอร์ฟีนเป็นเวลานาน เซลล์ประสาทหลายๆ ระบบอาจมีขบวนการชดเชย (เช่น Receptor supersensitivity) ได้เช่นเดียวกับระบบของ Norepinephrine ดังตัวอย่างที่มีผู้เสนอสมมุติฐานที่เกี่ยวข้องกับ Dopamine (ดู 14) ที่ Opiate receptor เองก็อาจมีการเปลี่ยนแปลงเกิดขึ้นได้ด้วย เช่นข้อมูลซึ่งแสดงว่าอาจมี Hypertrophy ของเอนไซม์ Adenylate cyclase หลังจากการยับยั้งเป็นเวลานาน โดยยากลุ่มมอร์ฟีน (26) หรือตัวอย่างการพบว่าระดับของ Peptides หลายชนิดในสมองถูกเปลี่ยนแปลงไปหลังจากการฉีดมอร์ฟีน (20)

การรักษาอาการถอนยา

ก. หลักการและความสำคัญของวิธีการที่เหมาะสม

กรรมวิธีในการบำบัดรักษาอาการถอนยาเท่าที่ปฏิบัติกันอยู่ทั้งในประเทศไทยและต่างประเทศนั้นมีมากมายหลายแบบ โดยมีข้อดีและข้อเสียแตกต่างกันไป (2,27) กล่าวโดยทั่วไปอาจแบ่งวิธีการต่างๆ ออกได้เป็น 4 ประเภทใหญ่ๆ คือ

1. การหักดิบ (Cold Turkey) ซึ่งไม่มีการให้ยาช่วยเลยนอกจากการให้อาหาร น้ำ และการพักผ่อนอย่างพอเพียง การถือสัจจะ สาบาน หรือสะกดจิต หรือวิธีจิตบำบัดอื่นๆ อาจใช้ร่วมกับวิธีนี้ด้วย
2. การใช้ยาสมุนไพร
3. การใช้ยาแผนปัจจุบันชนิดต่างๆ ดังจะกล่าวถึงต่อไป
4. วิธีการอื่นๆ ซึ่งมีผลในการลดอาการถอนยา เช่น การฝังเข็ม ช็อตไฟฟ้า ผ่าตัดสมอง

วิธีการทั้งหมดที่กล่าวมาแล้วนี้ยังไม่มีวิธีไหนสมบูรณ์ที่สุด วิธีการที่เหมาะสมนั้นมีความสำคัญมาก กล่าวคือจะต้องได้ผลเร็ว ปฏิบัติง่าย ไม่ทรมานผู้ป่วย ไม่เสียการดำเนินชีวิตประจำวัน ไม่สิ้นเปลืองค่าใช้จ่ายมาก ไม่เสี่ยงต่อปัญหาอื่นๆ ที่จะติดตามมา เช่น ผลเสียของยาหรือการติดยาชนิดใหม่ และวิธีที่ต้นๆ จะสามารถป้องกันการกลับไปติดยาซ้ำอีกได้

เนื่องจากยังไม่มีวิธีใดที่สมบูรณ์และเหมาะสมกับผู้ป่วยทุกกรณี ผู้บำบัดรักษาการติดยาเสพติดในหลายประเทศทั่วโลกจึงมีความเห็นตรงกันว่าน่าจะศึกษาวิธีการต่างๆ ให้ใช้ได้หลายๆ แบบ

ดังข้อสรุปของ นพ.สมทรง กาญจนะสุด (2) ว่าไม่ควรยึดถือแบบอย่างการรักษายาเสพติดเพียงอย่างใดอย่างหนึ่งที่อาจจะเห็นว่าดีที่สุด เพราะการติดยาเสพติดของมนุษย์มีสาเหตุมาอย่างสลับซับซ้อน และลักษณะสภาพการณ์ต่างๆ อาจแตกต่างกันไปในแต่ละบุคคลและในการติดยาแต่ละประเภท ฉะนั้นจึงควรยอมรับวิธีการบำบัดรักษาในแบบอย่างหลายๆ อย่างรวมกันไป ตามแต่ละลักษณะของผู้ติดยาเสพติด เรียกว่าเป็น Multimodality treatment เพื่อให้โอกาสแก่ผู้ติดยาในรูปต่างๆ ที่อาจมีปฏิกิริยาตอบสนองการรักษาแบบใดผลดีกว่า

ข. การใช้ยาเพื่อรักษาอาการถอนยา

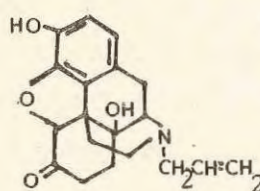
วิธีการรักษาอาการถอนยาโดยใช้ยาแผนปัจจุบัน อาจนับได้ว่าเป็นวิธีที่ปฏิบัติกันอยู่อย่างกว้างขวางที่สุดในปัจจุบัน โดยแบ่งชนิดของยาตามลักษณะการออกฤทธิ์ได้เป็น

1. Opiate agonist หรือ Partial agonist เช่น การควบคุมโดยให้ฝิ่น (Opium) หรือมอร์ฟิน หรือเฮโรอินโดยตรง การใช้เมธาโดน หรืออนุพันธ์ที่ออกฤทธิ์ได้นาน เช่น (Levo-alpha-acetylmethadol) และการใช้ อนุพันธ์ของ Endorphins
2. Narcotic antagonist คือ ยาซึ่งไม่มีฤทธิ์แบบมอร์ฟิน แต่ต้านฤทธิ์ของ ยาเสพติดได้ เช่น Naloxone และ Naltrexone
3. การใช้ยาอื่นๆ ซึ่งมีผลในการลดอาการถอนยา เช่น ยานอนหลับ ยาระงับประสาท (Tranquilizers) และยาซึ่งมีผลยับยั้งที่ Adrenergic systems เช่น Propranolol และ Clonidine

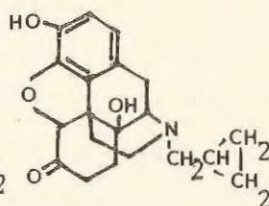
เหตุผลและรายละเอียดเกี่ยวกับการใช้ยาบางชนิดที่กล่าวมาแล้วจะได้กล่าวถึงในตอนต่อไป โดยจะเน้นเฉพาะยาซึ่งใช้กันมากหรือเป็นวิวัฒนาการใหม่ ซึ่งอาจมีผลดีต่อโครงการบำบัดรักษาผู้ติดยาเสพติดให้โทษทั้งหมดด้วย เช่น อาจช่วยให้งานฟื้นฟูสมรรถภาพและการป้องกันการกลับไปติดยาซ้ำได้ผลน่าพอใจยิ่งขึ้น

1. Methadone

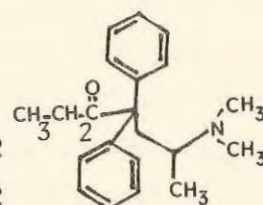
การใช้เฮโรอินโดยตรงสำหรับการควบคุมผู้ติดยาเฮโรอินนั้น มีกฎหมายรับรองในอังกฤษ ให้แพทย์ที่ได้รับอนุญาตเป็นผู้รักษาได้ แต่จากการประเมินผลในระยะต่อมาพบว่าวิธีการดังกล่าวไม่ประสบผลสำเร็จเท่าที่ควร ไม่สามารถปฏิบัติได้กว้างขวาง หรือทำให้เกิดปัญหาหลายอย่างซึ่งต้องมีการควบคุมให้รัดกุม (28) หลักการที่มีเหตุผลกว่าก็คือ การหา ยาซึ่งสามารถใช้ทดแทนให้เกิดผลเหมือนเฮโรอินได้ แต่มีอันตรายน้อยกว่า และการหยุดยาทำได้ง่ายกว่า ด้วยหลักการนี้แพทย์ในสหรัฐได้เริ่มใช้เมธาโดนทดแทนมอร์ฟินและเฮโรอินมาตั้งแต่ปี 1965 (29)



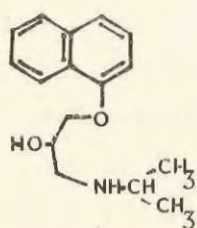
NALOXONE



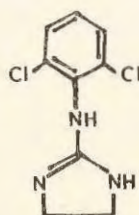
NALTREXONE



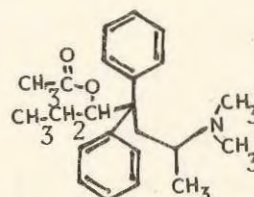
METHADONE



PROPRANOLOL



CLONIDINE



LAAM
(Levo-alpha-acetylmethadol)

รูปที่ 2 สูตรเคมีของยาบางตัวที่ใช้ในการรักษาอาการถอนยา

เมธาโดน เป็นสารสังเคราะห์ซึ่งมีผลทางเภสัชวิทยาแบบ Partial agonist กล่าวคือ มีผลแก้ปวดได้บ้าง มีผลทำให้เคลิบเคลิ้มใจ กดการหายใจ และเสพติดได้เหมือนกับมอร์ฟีน แต่มีความรุนแรงน้อยกว่า มีระยะเวลาออกฤทธิ์สั้น และความรุนแรงของอาการถอนยามีน้อยกว่า (4, 29) ดังนั้นจึงสามารถให้เมธาโดนทดแทนในผู้ติดเฮโรอีน และป้องกันการเกิดอาการถอนยาได้ การให้เมธาโดนวันละครั้งทำได้สะดวก ผู้ป่วยให้ความร่วมมือในการรักษาดีขึ้น และยังสามารถทำได้ในลักษณะผู้ป่วยนอก ซึ่งทำให้ไม่เสียการดำเนินชีวิตประจำวันของผู้ป่วย และลดปัญหาความยุ่งยากทางครอบครัวและสังคมได้มาก ผลดีดังกล่าวทำให้การรักษาผู้ติดยาเสพติดโดยใช้เมธาโดนทั้งในแบบทดแทน (Substitution) และแบบให้ยาประจำ (Maintenance) เป็นวิธีที่ถือปฏิบัติอย่างกว้างขวางในหลายประเทศทั่วโลก (2, 4, 29-31)

แม้ว่าจะมีปัญหาสำคัญประการหนึ่งสำหรับการรักษาผู้ติดยาเสพติดด้วยเมธาโดน คือ การทวนกลับไปติดยาซ้ำอีก ทำให้ขั้นตอนการถอนพิษยาแทบจะไม่มี ความหมาย แต่การศึกษาในระยะหลังนี้ยังสนับสนุนข้อดีของเมธาโดนอยู่ โดยพบว่าผู้ป่วยที่รักษาแบบให้ยาเป็นประจำยิ่งนานก็ยิ่งอัตราการทวนกลับไปติดเฮโรอีนอีกน้อยกว่าผู้ป่วยที่ผ่านเพียงขั้นตอนการถอนพิษยา หรือมิได้รับการรักษาด้วยยา (4, 32)

สำหรับข้อบกพร่องของการใช้เมธาโดนนั้นมีอยู่หลายประการ เช่น การรักษาต้องใช้เวลานาน (21 วัน สำหรับการให้แบบทดแทน และหลายเดือนหรือหลายปีสำหรับการให้ประจำ) ต้องเสียเงินซื้อจากต่างประเทศ และข้อสำคัญที่สุดคือ การใช้เมธาโดนเป็นเพียงการเปลี่ยนจากการติดยาหรือเฮโรอีนไปติดเมธาโดนแทน และแก้ปัญหายาของเมธาโดนภายหลัง ถ้าการควบคุมไม่มีประสิทธิภาพเพียงพอจะทำให้เกิดปัญหาการใช้เมธาโดนในทางที่ผิด และการเสพติดเมธาโดนระบวมมากขึ้น ซึ่งมีตัวอย่างที่เกิดขึ้นแล้วทั้งในประเทศไทยและต่างประเทศ (27)

ข้อเสียของเมธาโดนต่อผู้ป่วยโดยตรง เท่าที่มีรายงานไว้ (33) มีอาการนอนไม่หลับ คลื่นไส้ อาเจียน ปวดท้อง หรือท้องผูก เบื่ออาหาร ซึ่งอาจเป็นอาการถอนยาเสพติดเนื่องจากไม่ได้รับยาอย่างพอเพียง ผลเสียจากการได้รับเมธาโดนระยะนาน อาจมีโรคตับอักเสบ ไตอักเสบ ผลต่อระบบต่อมไร้ท่อ และระบบสืบพันธุ์ เช่น ประจำเดือนผิดปกติ ลดความต้องการทางเพศก็อาจพบได้เช่นกัน อันตรายที่สำคัญอีกประการหนึ่งของเมธาโดนเกิดจากอาการพิษเนื่องจากการได้รับยาเกินขนาด หรือมีความทนต่อยาต่ำ ทำให้มีผลกดการหายใจ และมี Pulmonary edema นอกจากนี้ปัญหาการติดสุราที่พบมากในผู้ป่วยซึ่งใช้เมธาโดนเป็นประจำ ซึ่งอาจมีผลเสีย เช่น การเป็นพิษเนื่องจากปฏิกิริยาเสริมกันของยา

2. LAAM (Levo-alpha-acetylmethadol, Methadylacetate)

LAAM เป็นอนุพันธ์ของเมธาโดน ซึ่งถูกสังเคราะห์ขึ้นมาด้วยเหตุผลเดียวกันคือ เพื่อใช้เป็นยาแก้ปวด ในระหว่างสงครามโลกครั้งที่ 2 การศึกษาในระยะต้นทศวรรษ 1950 พบว่า LAAM มีผลคล้ายมอร์ฟีนและทำให้เสพติดได้เช่นกัน มีประสิทธิภาพเท่ากับเมธาโดนในการป้องกันอาการถอนยาในผู้ติดยา แต่มีระยะเวลาออกฤทธิ์นานถึง 72 ชั่วโมง (34) อีกหลายปีต่อมาจึงเริ่มมีการศึกษาอย่างจริงจังถึงประสิทธิภาพของ LAAM เปรียบเทียบกับการใช้เมธาโดนในผู้ป่วยซึ่งติดเฮโรอีน (35) การทดลองอีกหลายครั้งในผู้ป่วยจำนวนมากขึ้น สรุปได้ว่า LAAM มีระยะเวลาออกฤทธิ์นานกว่าและอาจให้ยาห่างกัน 2-3 วัน หรือ 3 ครั้งต่อสัปดาห์ได้ (36) ผลดีข้อนี้ทำให้สามารถใช้วิธีให้ยาแบบผู้ป่วยนอกได้สะดวก โดยให้ผู้ป่วยมารับยาเป็นครั้งๆ ไป ผลข้างเคียงหรือการเป็นพิษเนื่องจากการได้รับยาเกินขนาดก็พบได้ใกล้เคียงกับการใช้เมธาโดน นอกจากนี้การตรวจทางเลือด ปัสสาวะ และการตรวจร่างกายโดยทั่วไป ไม่พบอันตรายนอกเหนือจากที่กล่าวถึงแล้วในกรณีของเมธาโดน (36)

นอกจากการออกฤทธิ์นานซึ่งทำให้ผู้ป่วยได้รับความสะดวกโดยไม่ต้องมารับยาทุกวันแล้ว การที่ยานี้ออกฤทธิ์ช้า (โดยต้องใช้เวลาก่อนยาหลายชั่วโมงจึงจะมีผลต่อจิตใจ) จึงทำให้มีความโน้มเอียงที่ผู้ป่วยจะติดยาน้อยลง ผลดีหลายอย่างเหล่านี้ น่าจะเป็นประโยชน์ต่องานฟื้นฟูสมรรถภาพได้ด้วย

ในระยะ 5 ปีที่ผ่านมาสถาบันต่างๆ หลายแห่งในสหรัฐได้ศึกษากันอย่างกว้างขวาง เพื่อยืนยันประสิทธิภาพและความปลอดภัยของ LAAM และประเมินผลการศึกษาเพื่อรับรองการนำ ยามาใช้ทางคลินิก จากการศึกษากว่า 50 แห่งทั่วสหรัฐโดยมีผู้ป่วยได้รับยาหลายพันราย (36-38) ยืนยันประสิทธิภาพของยาจากขนาดยา 20-40 mg 3 ครั้งต่อสัปดาห์ในสัปดาห์แรก และเพิ่มขนาด ยาขึ้นจนสามารถควบคุมอาการถอนยาได้ในสัปดาห์ต่อไป ซึ่งอาจใช้ขนาดประมาณ 70-80 mg 3 ครั้งต่อสัปดาห์

อีกวิธีการหนึ่งที่มีผู้เสนอคือ การนำ LAAM มาใช้ร่วมกับเมธาโดน ซึ่งได้ผลดีพอสมควร และน่าจะสะดวกมากขึ้น กล่าวคือการใช้เมธาโดนจากวันจันทร์ถึงพฤหัสบดี และให้ LAAM ไม่เกิน 100 mg ในวันศุกร์ซึ่งทำให้ไม่ต้องใช้ยาในวันเสาร์และอาทิตย์ (38) อนึ่งการปรับเปลี่ยนการ รักษาระหว่าง LAAM กับเมธาโดนไม่มีปัญหาต่อผู้ป่วยแต่ประการใด (37) อาจมีวิธีการใช้ที่เหมาะสมแบบอื่นๆ อีก ซึ่งน่าจะมีการพิจารณาและศึกษาในผู้ติดยาเสพติดในประเทศเราต่อไป

3. Endorphins

การที่สามารถศึกษา Opiate receptor binding และได้ข้อมูลในระยะต่อมาว่า Enkephalins และ Endorphins อาจมีบทบาทเกี่ยวข้องกับการออกฤทธิ์ของมอร์ฟินและการติดยาเสพติดดังได้กล่าวถึงแล้ว ทำให้มีแนวคิดอีกด้านหนึ่งที่จะให้ Enkephalins หรือ Endorphins ไปออกฤทธิ์แทนมอร์ฟินหรือเฮโรอีนคล้ายกับหลักการให้เมธาโดน เนื่องจาก Enkephalins ถูกทำลายได้เร็วเมื่อฉีดเข้าในสัตว์ทดลอง ทำให้ออกฤทธิ์สั้นมาก (39) งานวิจัยส่วนหนึ่งจึงมุ่งไปที่ การฉีด Endorphins และสังเกตผลต่อพฤติกรรมของสัตว์ทดลอง หรืออีกทางหนึ่งได้สังเคราะห์ อนุพันธ์ของ Enkephalins และ Endorphins ขึ้นมาหลายชนิดซึ่งไม่ถูกทำลายเร็วรวมทั้งออกฤทธิ์ได้แรงและนานขึ้น เมื่อเป็นเช่นนี้ก็มีความหวังกันว่าจะได้อนุพันธ์ใหม่ๆ บางตัวที่เหมาะสมที่จะใช้ แทนมอร์ฟินหรือเมธาโดนหรือยิ่งกว่านั้นอาจจะได้สารที่มีแต่ผลแก้ปวด หรือผลในการรักษาโรคจิต ประสาทโดยไม่มีผลเป็นยาเสพติด และบางตัวอาจใช้รักษาผู้ติดยาเสพติดได้ แต่เท่าที่มีรายงาน ผลการทดลองทั้งในสัตว์ทดลองและในผู้ป่วยทำให้ความหวังเหล่านี้เลื่อนไป เพราะนอกจากจะต้อง สิ้นเปลืองในการศึกษาอย่างมากแล้ว ยาเหล่านี้ทุกตัวซึ่งออกฤทธิ์ต่อ Opiate receptors และมีผลแก้ปวดจะมีผลซึ่งล่อว่าจะทำให้เสพติดเหมือนกับมอร์ฟินได้ด้วย (8,39,40)

4. Narcotic Antagonist : Naloxone & Naltrexone

Narcotic antagonists หมายถึงสารที่ตัวมันเองไม่มีผลเหมือนสารกลุ่มมอร์ฟิน แต่มีความสามารถในการจับกับ Opiate receptors และยับยั้งการออกฤทธิ์ของสารที่เป็น Agonist ได้ ดังนั้นสารกลุ่มนี้จะไม่มีคุณสมบัติเป็นยาเสพติด แต่เมื่อได้รับสารนี้แล้ว การได้รับ มอร์ฟินหรือเฮโรอีนจะไม่ทำให้เกิดผลทั้งในการแก้ปวด อารมณ์เคลิบเคลิ้ม หรือการติดยา ในกรณี ที่ได้รับมอร์ฟินหรือเฮโรอีนมากเกินไปขนาด การให้ Antagonist จะไปช่วยลดผลของยาเสพติดได้

คุณสมบัติเช่นนี้ทำให้หวังกันว่าจะสามารถใช้ Antagonist ในการถอนพิษยาและป้องกันการกลับไปติดยาซ้ำอีกได้

ยาสังเคราะห์ซึ่งสามารถยับยั้งฤทธิ์ของมอร์ฟินได้ และนำมาใช้ในทางการแพทย์เป็นตัวแรก คือ N-allylnormorphine หรือ Nalorphine (Nalline[®]) ในระยะต่อมาได้มีการสังเคราะห์สารที่คล้ายกันขึ้นมาอีกหลายชนิด เช่น Naloxone (Narcan[®]), Cyclazocine, Pentazocine และสารอื่นๆ ทั้งในกลุ่มที่มีสูตรแบบ Morphine, Morphinan, Benzomorphan, Meperidine (5,22,41) สารเหล่านี้ส่วนมากมีคุณสมบัติผสมระหว่าง Antagonist (ลบล้างผลของมอร์ฟิน) และ Agonist (มีผลเหมือนมอร์ฟินเช่นแก้ปวด) นอกจาก Naloxone ซึ่งเกือบไม่มีผลของมอร์ฟินเลย ไม่ว่าจะเป็นที่ Opiate receptor subtypes ต่างๆ (22,41,42)

ในปี 1966 Martin และคณะ (43) ได้รายงานผลการให้ Cyclazocine ในคนซึ่งพบว่ายานี้ยับยั้งฤทธิ์ของมอร์ฟินได้ถึง 24 ชั่วโมง ในระยะที่ได้รับ Cyclazocine อยู่ การฉีดมอร์ฟินหลายๆ ครั้งจะไม่ทำให้เกิดการติดยาได้เลย แต่การศึกษาจากหลายกลุ่มในระยะต่อมาพบว่า Cyclazocine ทำให้เกิดผลข้างเคียงหลายอย่างที่สำคัญคือ Dysphoric effects ซึ่งมีอาการง่วงซึม การมองเห็นภาพหลอน และความคิดผิดปกติไปในบางราย การหยุดยาทันทีทำให้เกิดอาการนอนไม่หลับ น้ำมูกไหล น้ำตาไหล (44) จึงทำให้ไม่เป็นที่นิยมกัน

ต่อมามีความพยายามที่จะใช้สารที่เป็น Pure Antagonist เช่น Naloxone เพื่อหลีกเลี่ยงผลเสียจากการออกฤทธิ์แบบ Agonist ของ Cyclazocine แม้ว่าวิธีการใช้ Naloxone จะได้ผลและมีผลเสียน้อยกว่าแต่ก็ไม่เหมาะสมที่จะใช้ประจำเพราะยานี้สังเคราะห์ยาก มีราคาแพง การดูดซึมจากทางเดินอาหารไม่ดี และมีระยะเวลาออกฤทธิ์สั้นเพียงไม่กี่ชั่วโมงเท่านั้น (3, 5, 44)

ในปี 1973 Martin และคณะ (45) ซึ่งได้พยายามหาวิธีใช้ Antagonist อีกหลายชนิดพบว่า EN 1639 A หรือ Naltrexone เป็นตัวที่มีคุณสมบัติเหมาะสมมาก กล่าวคือ มีความแรง (Potency) สูง มีผลแบบ Agonist น้อยมาก และมีระยะเวลาออกฤทธิ์นานกว่า Naloxone หลายเท่า การศึกษาโดยผู้วิจัยอีกหลายกลุ่มในระยะต่อมา โดยการสนับสนุนอย่างมากจากหน่วยงาน National Institute on Drug Abuse (NIDA) และ Special Action Office for Drug Abuse Prevention (SAODAP) ของสหรัฐอเมริกา ทำให้มีข้อมูลจำนวนมากเกี่ยวกับผลของ Naltrexone รวมทั้งประสิทธิภาพในการป้องกันมิให้ผู้ป่วยได้รับผลจากยาากลุ่มมอร์ฟิน และความปลอดภัยจากการใช้ระยะนาน (3,44) ข้อมูลจากการให้ยาในสัตว์ทดลองและในผู้ป่วยกว่าพันคน ไม่พบผลเสียร้ายแรงต่อระบบสืบพันธุ์ ต่อทารกในครรภ์หรือผลอื่นๆ แม้ว่าผลการใช้ยาระยะนานจะยังมีน้อยและมีปัญหาผู้ป่วยหลบไปจากการรักษาจำนวนมาก แต่ก็ยังเห็นได้ชัดว่าผู้ป่วยที่ได้รับยา Naltrexone เป็นเวลานานจะมีอัตราการกลับไปติดยาซ้ำอีกน้อยลง (44)

จากการที่ Antagonist ออกฤทธิ์ยับยั้งการจับของ Agonist ที่ Opiate receptors การให้ยา Antagonist ปริมาณมากพอในผู้ป่วยที่ติดยาเสพติดอยู่แล้วจะมีผลยับยั้งฤทธิ์ของยาเสพติด ทำให้แสดงอาการถอนยาอย่างทันทีทันใดได้ (4,42) แต่จากการมองอีกด้านหนึ่ง การใช้วิธีนี้อาจกระตุ้นให้อาการถอนยาต่างๆ หายไปได้เร็วขึ้น และผู้ป่วยบางคนอาจมีอาการได้และชอบที่จะให้อาการถอนยาในระยะสั้น แม้ว่าอาการจะรุนแรงกว่าก็ตาม จากการทดลองกับผู้ป่วยที่ติดเมธาโดนอยู่โดยให้กิน Naloxone มีผู้วิจัยหลายกลุ่มรายงานว่าการถอนยาซึ่งเกิดขึ้นไม่มีอันตรายมากไปกว่าอาการถอนยาซึ่งเกิดขึ้นเมื่อไม่ได้รับยา (44,46,47) นอกจากนี้วิธีถอนพิษยาอย่างเร่งด่วนโดยใช้ Naloxone นี้ อาจนำไปใช้เพื่อเร่งให้สามารถใช้ยา Naltrexone ได้ภายใน 1-2 วัน ซึ่งจะสามารถป้องกันฤทธิ์ของยากลุ่มมอร์ฟินได้ในระยะยาว Resnick และคณะ (46) ใช้วิธีดังกล่าวฉีด Naloxone ขนาด 1.2 mg ทุก 30 นาทีเป็นเวลา 3-6 ชั่วโมง ตามด้วยการฉีด Naltrexone ทุกชั่วโมงโดยเพิ่มขนาดยาขึ้นทีละน้อย จากวิธีการดังกล่าวสามารถให้ Naltrexone maintenance ได้ใน 48 ชม.

มีปัญหาดังกล่าวอีกประการหนึ่งเกี่ยวกับการใช้ Narcotic antagonists ซึ่งยังไม่มีความชัดเจน นั่นคือ ยาเหล่านี้ไปรบกวนการทำงานโดยปกติของ Opiate receptor-enkephalins-endorphins อย่างไรบ้าง และจะก่อให้เกิดผลเสียได้แค่ไหน การให้ยาในอาสาสมัครและผู้ป่วยกว่าพันคนพบเพียงผลเสียซึ่งเป็นอาการถอนยาและมีอาการไม่รุนแรง หรือพิสูจน์ไม่ได้ว่าเกิดจากการใช้ Antagonist (3,42,48) อย่างไรก็ตาม ยังต้องการข้อมูลเพิ่มเติมอีกมากเกี่ยวกับผลการใช้ยาระยะยาวและผลของยาต่อพฤติกรรมต่าง ๆ ซึ่งระบบของ Opiate receptors มีส่วนเกี่ยวข้องอยู่

5. Propranolol

เมื่อประมาณปี 1972 มีผู้หวังกันว่า การยับยั้งที่ β -adrenergic receptor อาจจะสามารถรักษาอาการถอนยาได้ โดยในขณะนั้นมีทั้งรายงานผลการใช้ Propranolol ในการรักษาผู้ติดยาเสพติดและรายงานซึ่งเสนอว่ายาที่มีฤทธิ์เป็น Narcotic antagonist การศึกษาในระยะต่อมาไม่พบว่า Propranolol มีผลแบบ Narcotic antagonist แต่ประการใด และยานี้มีผลเพียงเล็กน้อยเท่านั้นต่ออาการถอนยา โดยการใช้ Propranolol ช่วยให้สามารถลดขนาดการใช้เมธาโดน ซึ่งใช้เป็นยาทดแทนเฮโรอีนลงมาได้ (29) ผลดังกล่าวของ Propranolol อาจเป็นผลต่ออาการทางกาย (Somatic symptoms) เท่านั้นก็ได้ ยังไม่มีข้อมูลซึ่งแสดงว่ายานี้มีผลต่อความรู้สึกอยากยาหรือไม่ ผู้ศึกษาดังกล่าวสรุปว่า ผลดีเพียงเล็กน้อยเช่นนี้ไม่เพียงพอที่จะใช้ Propranolol เป็นยาร่วมในการรักษาผู้ติดยาเสพติด

6. Clonidine

Clonidine (Catapres[®]) เป็น α_2 -adrenergic receptor agonist ซึ่งใช้ทางคลินิกมาหลายปีในผู้ป่วยความดันโลหิตสูง เพราะมีฤทธิ์ขยายหลอดเลือด ต่อมาเมื่อมีข้อมูลซึ่งแสดงว่า Clonidine อาจออกฤทธิ์ในสมองด้วย โดยการกระตุ้นที่ α_2 -receptor ที่ Presynaptic membrane มีผลยับยั้งการหลั่งของ Norepinephrine จากปลายประสาท (23-25) จากความรู้ว่า 1) มี Opiate receptor อยู่ที่ปลายประสาท Norepinephrine และมอร์ฟิน ออกฤทธิ์กีดการทำงานของเซลล์ที่ Locus coeruleus และกีดการหลั่งของ Norepinephrine (16,18) และ 2) การกระตุ้นที่เซลล์ของ Norepinephrine ใน Locus coeruleus ด้วยยาหรือด้วยไฟฟ้า ทำให้สัตว์ทดลองมีอาการคล้ายกับอาการถอนยาออร์ฟินซึ่งทั้ง Clonidine, Enkephalins และมอร์ฟินสามารถยับยั้งอาการเหล่านี้ได้ (50-52) ในปี 1978 Gold และเพื่อนร่วมงาน (53-55) ได้เริ่มทดลองใช้ Clonidine 5 $\mu\text{g/kg/day}$ ในการรักษาผู้ป่วยที่ติดเฮโรอีนมาหลายปี และได้รับเมธาโดนแบบประจำ (15-50 mg/day) มา 6 ถึง 60 เดือน การศึกษาใช้วิธี Double-blind คือให้ผู้ป่วยหยุดยาเมธาโดนและวัดอาการถอนยา 21 ข้อ โดยผู้ป่วยเองหรือพยาบาลและแพทย์ซึ่งไม่รู้ว่าผู้ป่วยได้รับ Clonidine หรือ Placebo ผลการทดลองพบว่า Clonidine สามารถลดอาการถอนยาได้ โดยมีประสิทธิภาพสูงกว่า Placebo อย่างเด่นชัด

ในระยะสองปีที่ผ่านมาได้มีการศึกษาและรายงานเพิ่มขึ้นอีกมาก ทั้งกับผู้ป่วยใน (55-57) และผู้ป่วยนอก (58-60) ขนาดของยา Clonidine ที่ใช้อยู่ระหว่าง 6-17 $\mu\text{g/kg/d}$ (0.3-1.2 mg/d) ขึ้นอยู่กับลักษณะของการติดยา ความดันโลหิต และอาการอื่นๆ ของผู้ป่วยแต่ละคน ผลของการใช้ยาโดยทั่วไปได้ผลน่าพอใจ กล่าวคือ ทำให้สามารถหยุดยาเสพติดได้ทันที และหยุดยา Clonidine ได้ใน 10-14 วัน ซึ่งเมื่อครบกำหนดดังกล่าวแล้ว การฉีด Naloxone แก่ผู้ป่วยจะไม่ทำให้เกิดอาการถอนยาแต่ประการใด

ผลเสียเท่าที่พบจากการใช้ Clonidine ในขนาดสูงๆ คือ อาการง่วงซึม และความดันโลหิตต่ำ ซึ่งถ้าเป็นเช่นนี้ต้องคอยดูแลผู้ป่วยแบบผู้ป่วยใน ในกรณีที่ต้องการรักษาแบบผู้ป่วยนอกอาจแบ่งให้ยานาน้อยๆ ในเวลากลางวัน และให้ขนาดสูงในเวลาก่อนนอนก็ได้ ผลการศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิภาพของ Clonidine และเมธาโดนโดยวิธี Double-blind ในผู้ป่วยนอกพบว่าได้ผลไม่ต่างกัน (39)

สำหรับในประเทศไทย นพ.อรุณ เขาวานาคัย และคณะ (61) ได้ศึกษาผลการใช้ Clonidine ในการรักษาผู้ติดยาเฮโรอีน 40 คน โดยให้ยา 0.15 mg วันละ 3 ครั้ง รวม 14 วัน และวัดความรุนแรงของอาการถอนยา 16 ข้อ เปรียบเทียบกับคำตอบจากผู้ป่วยที่มีประสบการณ์อาการถอนยาเมื่อไม่ได้รับยาใดๆ ช่วย ผลการศึกษาพบว่า Clonidine สามารถลดอาการถอนยาได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และถือว่าได้ผลน่าพอใจ ผลเสียของ Clonidine ที่พบมากคือ อาการเซื่องซึม ปากแห้ง และความดันโลหิตต่ำ

7. Combinations : Clonidine, Naloxone, Naltrexone

วิธีการถอนพิษยาโดยใช้ Antagonist ถึงแม้จะมีข้อมูลที่สนับสนุนว่าทำได้แต่ก็มีข้อเสียในประเด็นที่จะต้องคอยระมัดระวังรักษาผู้ป่วยแบบคนไข้ใน และมักจะไม่ได้ได้รับความร่วมมือจากผู้ป่วยเท่าที่ควร แนวทางหนึ่งซึ่งอาจช่วยแก้ปัญหานี้ได้ คือ การหาทางลดอาการถอนยาจากการใช้ Antagonist Riordan และ Kleber (62) ใช้เหตุผลนี้รวมเอาผลดีของการเร่งถอนพิษยาโดย Naloxone กับผลระงับอาการถอนยาโดย Clonidine ทดลองใช้ยาทั้งสองในผู้ป่วยติดยาเสพติด 4 คน โดยให้ยา Clonidine 6 ug/kg แบ่งฉีด 3 ครั้ง ในวันแรก และเพิ่มขนาดเป็น 11 ug/kg ในวันที่ 2 ตามด้วย Naloxone 0.4 mg i.m. ทุก 2 ชม. รวม 6 ครั้ง ในวันที่ 3 ผู้ป่วยได้รับ Clonidine ขนาดต่ำลง แต่เพิ่ม Naloxone เป็น 0.8 mg ทุก 2 ชม. โดยวิธีเช่นนี้พบว่าผู้ป่วยทั้งหมดไม่มีอาการถอนยาเลยเมื่อฉีด Naloxone 1.2 mg ในวันที่ 4 ผู้วิจัยเสนอว่าน่าจะใช้นaltrexone เป็นยาป้องกันการกลับไปติดยาซ้ำอีกให้ผู้ป่วยในวันต่อไปได้

บทสรุป

แนวทางใหญ่สองทางที่กำลังก้าวหน้าไปอย่างรวดเร็วเกี่ยวกับเรื่องของยาเสพติด กลุ่มมอร์ฟิน และได้นำมาสรุปไว้ในบทความนี้ คือ ประการที่หนึ่ง การพยายามอธิบายถึงบทบาทและหน้าที่ของระบบ Opiate receptors, Enkephalins, Endorphins ในสมองและกลไกที่อาจเกิดขึ้นเกี่ยวกับการติดยาเสพติด การศึกษาเกี่ยวกับเรื่องดังกล่าวอาจนับได้ว่าเป็นเรื่องใหญ่และผู้วิจัยเกี่ยวกับประสาทวิทยาศาสตร์ (Neurosciences) ทั้งหลายให้ความสนใจมากที่สุด ในยุคปัจจุบัน จนทำให้อีกหลายคนคิดว่าเป็นความสนใจที่มากเกินไปจนกระทบกระเทือนการศึกษาทางด้านอื่นให้พลอยชะงักไป แต่ทั้งหมดนี้ก็ไม่มีใครปฏิเสธได้ว่า ข้อมูลใหม่ๆ ที่ได้รับจากการศึกษาใน 6-7 ปีที่ผ่านมาทำให้เข้าใจการทำงานของสมอง และพยาธิสภาพของโรคต่างๆ ได้เพิ่มขึ้นอย่างมาก

ประการที่สอง คือ วัฒนาการของแนวทางการบำบัดรักษาผู้ติดยาเสพติดให้โทษ รวมทั้งการนำยาใหม่ๆ เข้ามาใช้ ปัญหาสำคัญซึ่งเป็นที่ยอมรับกันโดยทั่วไปคือ การที่ผู้ป่วยซึ่งได้รับการถอนพิษแล้วทวนกลับไปติดยาเสพติดซ้ำอีก ซึ่งทำให้จำเป็นที่จะต้องหาวิธีป้องกันและแก้ไขปัญหาดังกล่าว การประเมินผลการรักษาโดยใช้เมธาโดนในสถาบันที่มีชื่อเสียงที่สุดแห่งหนึ่งของโลก (Lexington, Kentucky, USA) พบว่าผู้ป่วยเกือบทั้งหมดที่เคยผ่านการรักษามีประวัติกลับไปติดยาซ้ำอีก (27) ผู้มีประสบการณ์ในการรักษาผู้ติดยาเสพติดมักจะพบว่า "ผู้ป่วยเลิกยาได้แต่ลืมไม่ได้" (27) กล่าวคือ ไม่สามารถจะลืมความสบายที่เคยมีได้ ดังนั้นจึงเป็นที่ยอมรับกันทั่วไปในปัจจุบันว่า วิธีการรักษาที่สมบูรณ์จะต้องมีการฟื้นฟูสมรรถภาพและการติดตามผลหลังการรักษาด้วยเสมอ วิธีการถอนพิษยาที่เหมาะสม นอกจากจะทำให้ได้รับความร่วมมือจากผู้ป่วยดีและปฏิบัติได้อย่างกว้างขวางแล้วยังอาจเสริมให้งานฟื้นฟูสมรรถภาพบรรลุผลได้ดีขึ้นด้วย

วิธีการถอนพิษยาโดยใช้เมธาโดนแบบทดแทนหรือแบบประจําวัน มีข้อเสียคือต้องใช้เวลานาน ทำให้ผู้ป่วยจำนวนมากไม่มารับการรักษาจนครบตามกำหนด และการใช้เมธาโดนในทางฟิสิกส์ก็เป็นปัญหาสำคัญเพิ่มขึ้นมาอีก แนวทางใหม่ๆ ที่มีการทดลองแล้วในต่างประเทศว่าได้ผลและมีอันตรายน้อย น่าจะได้รับความสนใจและทดลองศึกษากับผู้ป่วยในประเทศเรา เช่น การใช้อนุพันธ์ของเมธาโดน ซึ่งออกฤทธิ์นาน (LAAM) การใช้ Clonidine เพื่อลดอาการถอนยา และการใช้ Naltrexone เพื่อป้องกันการกลับไปติดยาซ้ำอีก โดยเฉพาะอย่างยิ่งในผู้ป่วยที่รักษาหายแล้ว แต่มีแนวโน้มว่าการกลับไปอยู่ในสิ่งแวดล้อมเดิมจะทำให้กลับไปใช้ยาอีก

แม้ว่าวิธีการใช้ยาใหม่ๆ เหล่านี้จะสิ้นเปลืองค่าใช้จ่ายมาก แต่ถ้าช่วยให้การรักษาสะดวก และมีประสิทธิภาพยิ่งขึ้น ก็อาจจะคุ้มค่างว่าการที่ต้องกลับมาใช้วิธีเดิมซ้ำแล้วซ้ำอีกก็ได้ อนึ่งเป็นที่ยอมรับกันแล้วว่าไม่มีวิธีการรักษาแบบใดที่จะเหมาะสมกับผู้ติดยาเสพติดทุกประเภท ซึ่งมีประสิทธิภาพ สภาพทางสังคม และจิตใจต่างกัน ดังนั้นจึงควรมีแนวทางในการรักษาไว้หลายๆ แบบ ซึ่งจะเพิ่มทั้งความสะดวก ทางเลือก และความร่วมมือจากผู้ป่วย และเพิ่มประสิทธิภาพของการบำบัดรักษาทั้งหมดตามเป้าหมายได้

วิจารณ์เพิ่มเติม: Baclofen

มีรายงานที่เกี่ยวข้องกับเรื่องการรักษาอาการถอนยาในกลุ่มมอร์ฟินอีกบางเรื่อง ซึ่งน่าสนใจมาก ทั้งในด้านทฤษฎีและในทางปฏิบัติ เช่น เรื่องของยา Baclofen ซึ่งมีฤทธิ์แก้ปวดและมีผู้เสนอว่าน่าจะเป็นยาที่ใช้ได้ผลในการรักษาอาการถอนยาในกลุ่มมอร์ฟิน (63)

Baclofen เป็นยาที่ใช้ในทางการแพทย์มาประมาณ 10 ปีแล้ว โดยใช้รักษาอาการกล้ามเนื้อเกร็งเนื่องจากการกระตุ้นของเส้นประสาทจากสมองหรือไขสันหลัง การใช้ยาดังกล่าวอาศัยสมมุติฐานว่ายานี้ออกฤทธิ์กระตุ้นระบบการส่งกระแสประสาท GABA ทั้งนี้เพราะเริ่มสังเคราะห์สารนี้ขึ้นในฐานะเป็นอนุพันธ์ของ GABA (p-chlorophenyl-GABA) ซึ่งสามารถดูดซึมจากทางเดินอาหารและผ่านผนังหลอดเลือดเข้าสู่สมองได้ การทดลองในระยะแรกๆ พบว่า Baclofen มีผลหลายประการคล้าย GABA เช่นยับยั้งทั้ง Mono-และ Polysynaptic reflex ของไขสันหลัง ลดอาการเกร็งของกล้ามเนื้อ และลดการทำงานของเซลล์ประสาทเมื่อให้เข้าไปในสมองโดยตรง (microiontophoretic techniques) แต่ข้อมูลอีกหลายทางกลับพบว่าการออกฤทธิ์ของยานี้อาจแตกต่างไปจาก GABA เช่นการออกฤทธิ์ของ Baclofen ไม่ถูกยับยั้งโดย Bicuculline (ซึ่งยับยั้งที่ GABA binding) และไม่เพิ่ม Cl^- conductance (ซึ่งเชื่อกันว่าเป็นการตอบสนองของการกระตุ้นที่ GABA receptors) ท้ายที่สุด เมื่อมีผู้ศึกษาเกี่ยวกับ GABA binding กันอย่างแพร่หลายก็พบว่า Baclofen มีได้แย่งที่จับกับ GABA

ข้อสรุปเกี่ยวกับกลไกการออกฤทธิ์ของ Baclofen ดูเหมือนจะชัดเจนขึ้นหลังจากการพบลักษณะย่อยของ GABA receptors ว่าอาจแบ่งได้หลายกลุ่ม กลุ่มที่ไม่ถูกแย่งที่โดย Bicuculline เรียกว่า GABA_B และนักวิจัยในอังกฤษได้พบว่า Baclofen แย่งที่ GABA และจับอย่าง Stereospecific ที่ GABA_B (64) การกระตุ้นที่ GABA_B receptor ดังกล่าวไม่มีผลต่อ Cl⁻ Conductance แต่อาจมีผลต่อ Ca⁺⁺ channels ที่ปลายประสาท ซิมพาเทติกมีผลลดการหลั่งของ Norepinephrine และใน Slice ของสมองมีผลลดการหลั่ง Catecholamines และ Serotonin ผลของ Baclofen ประการหนึ่งที่เชื่อกันว่าอาจเกิดจากการกระตุ้นที่ GABA_B receptor คือผลแก้ปวด (65,66) ซึ่งอาจเกิดโดยการยับยั้งการหลั่งของสารส่งกระแสประสาทในไขสันหลังและสมองคล้ายกับผลของมอร์ฟีน ข้อที่แตกต่างกันคือผลของ Baclofen ไม่ถูกยับยั้งโดย Naloxone (65) และผลการส่งกระแสประสาทก็ลดได้มากที่สุดเพียงบางส่วนเท่านั้น (มอร์ฟีนอาจยับยั้งได้หมด) เหล่านี้เป็นเหตุผลที่ Bowery (63) เสนอว่า Baclofen น่าจะใช้ได้ผลในการรักษาอาการถอนยา ถ้าเช่นนั้นทฤษฎีการสมดุลย์ของระบบสารส่งกระแสประสาท และความผิดปกติในผู้ป่วยที่ติดยาเสพติดกลุ่มมอร์ฟีนก็จะต้องเพิ่มบทบาทของ GABA เข้าไปด้วยอีกกลุ่มหนึ่ง

เอกสารอ้างอิง

1. เพลินพิศ วัชรโชติ. การรักษาผู้ติดยาเสพติด. วิทยาสารเสนารักษ์ 32:21-24, 2522.
2. สมทรง กาญจนะหุต. หลักการบำบัดรักษาผู้ติดยาเสพติดให้โทษ. เอกสารสำหรับการประชุมวิชาการระดับชาติเกี่ยวกับการรักษาผู้ติดยาเสพติด โรงแรมอินทราจีเจนท์ กรุงเทพฯ 10-14 พฤศจิกายน 2523.
3. Julius,D. and Renault,P. Editors : Narcotic Antagonists : Naltrexone, Progress Report. NIDA Research Monograph 9, U.S. Department of Health, Education, and Welfare, 1976.
4. Kissin,B., Lowinson,J.H. and Millman, R.B. Editors : Recent developments in chemotherapy of narcotic addiction. Annals of the New York Academy of Sciences, Volume 311, 1978.
5. Braude,M.C., Harris,L.S., Way,E.L., et al. Editors : Narcotic Antagonists. Raven Press, New York, 1973.
6. บพิตร กลางกัลยา. Opiate receptor และสารที่ออกฤทธิ์เหมือนฝิ่นในสมอง. วิทยาสารเสนารักษ์ 32:279, 2522.
7. บพิตร กลางกัลยา. Opiate receptors and opioid peptidesสรุปความก้าวหน้าของงานวิจัยและความสำคัญทางคลินิก. วิทยาสารเสนารักษ์ 34:241-257, 2524.

8. Adler, M.W. Opioid peptides. *Life Sci.* 26:497-510, 1980.
9. Snyder, S.H. Brain peptides as neurotransmitters. *Science* 209:976-983, 1980.
10. Costa, E. and Trabucchi, M. Editors : Neural Peptides and Neuronal Communication. *Advance in Biochemical Psychopharmacology Volume 22.* Raven Press, New York, 1980.
11. บพิตร กลางกัลยา. บทบาททางสรีรวิทยาของ Opioid peptides และการตีความจากผลของ Naloxone. *วารสารเภสัชวิทยา* 3:85-93, 2524.
12. Henry, J.L. Substance P and Pain : an updating. *Trends in Neurosci.* 3:95-97, 1980.
13. Schwartz, J-C. Opiate receptors on catecholaminergic neurones in brain. *Trends in Neurosci.* 2:137-139, 1979.
14. Kuschinsky, K. Psychic dependence on opioids: mediated by dopaminergic mechanisms in the striatum. *Trends in Pharmacol. Sci.* 2:287-289, 1981.
15. บพิตร กลางกัลยา. Dopamine วิเคราะห์บทบาทต่อการทำงานและความผิดปกติของสมอง. *วิทยาสารเสนารักษ์* 33:135-146, 2523.
16. Korf, J., Bunney, B.S. and Aghajanian, G.K. Noradrenergic neurons : morphine inhibition of spontaneous activity. *Eur.J.Pharmacol.* 25:165-169, 1974.
17. Kuhar, M.J. Opiate receptor : Some anatomical and physiological aspects. *Ann.N.Y. Acad. Sci.* 311:35-48, 1978.
18. Llorens, C., Martress, M.P., Baudry, M. and Schwartz, J.C. Hypersensitivity to noradrenaline in cortex after chronic morphine : relevance to tolerance and dependence. *Nature* 274:603-605, 1978.
19. Mason, S.T. Noradrenaline and behaviour. *Trends in Neurosci.* 2:82-84, 1978.
20. Morley, J.E., Yamada, T., Walsh, J.H., et al. Morphine addiction and with-drawal alter brain peptide concentrations. *Life Sci.* 26:2239-2244, 1980.
21. Overstreet, K.H. and Yamamura, H.I. Receptor alterations and drug tolerance. *Life Sci.* 25:1865-1878, 1979.
22. Way, E.L. and Glasgow, C. Recent development in morphine analgesia: tolerance and dependence. In : *Psychopharmacology : A Generation*

- of Progress, ed. by M.A. Lipton, A. DiMascio and K.F. Killam pp. 1535-1555, Raven Press, New York, 1978.
23. Anden, N.E., Corrodi, H., Fuxe, K., et al. Evidence for central noradrenaline receptor stimulation by clonidine. *Life Sci.* 9:513-523, 1970.
 24. Starke, K. and Altman, K.P. Inhibition of adrenergic neurotransmission by clonidine : an action of prejunctional α -receptor. *Neuropharmacology.* 12:339-347, 1973.
 25. Svensson, T.H., Bunny, B.S. and Aghajanian, G.K. Inhibition of both noradrenergic and serotonergic neurons in brain by the α -adrenergic agonist clonidine. *Brain Res.* 92:291-306, 1975.
 26. Collier, H.O.J. Cellular site of opiate dependence. *Nature* 283:625-629, 1980.
 27. อรุณ เขาวนาศัย. บรรยายในการประชุมวิชาการระดับชาติ เกี่ยวกับการบำบัดรักษาผู้ติดยาเสพติด โรงแรมอินทราวิเจนท์ 10-14 พฤศจิกายน 2523.
 28. Hartnoll, R.L., Mitcheson, M.C., Battersby, A., et al. Evaluation of heroin maintenance in controlled trial. *Arch. Gen. Psychiat.* 37: 877-884, 1980.
 29. Inciardi, J.A. Editor : Methadone Diversion : Experiences and Issues. Service Research Monograph Series, National Institute on Drug Abuse U.S. Department of Health, Education, and Welfare, 1977.
 30. Dole, V.P. and Joseph, K. Long-term outcome of patients treated with methadone maintenance. *Ann.N.Y.Acad.Sci.* 311:181-189, 1978.
 31. Newman, R.G. and Whitehill, W.B. Double-blind comparison of methadone and placebo maintenance treatments of narcotic addicts in Hong Kong. *Lancet* 2:485-488, 1979.
 32. Bale, R.N., Van stone, W.W., Kuldau, J.M., et al. Therapeutic communities VS methadone maintenance. *Arch. Gen. Psychiat.* 37:179-193, 1980.
 33. Kreek, M.J. Medical complications in methadone patients. *Ann.N.Y. Acad. Sci.* 311:110-134, 1978.
 34. Fraser, H.F. and Isbell, H. Actions and addiction liabilities of alphaacetylmethadols in man. *J.Pharmacol. Exp. Ther.* 105:458-465, 1952.

35. Jaffe, J.H., Schuster, C.R., Smith, B.B. and Blachley, P.H. Comparison of acetylmethadol and methadone in the treatment of long-term heroin users. *JAMA* 211:1834-1836, 1970.
36. Blaine, J.D., Renault, P., Livine, G.L. and Whysner, J.A. Clinical use of LAAM. *Ann.N.Y.Acad.Sci.* 311:214-231, 1978.
37. Ling, W., Blakis, M., Holmes, E.D., et al. Restabilization with methadone after methadyl acetate maintenance. *Arch.Gen.Psychiat.* 37:194-196, 1980.
38. Ling, W., Klett, J.C. and Gillis, R.D. A Cooperative clinical study of methadyl acetate. *Arch. Gen. Psychiat.* 37:908-911, 1980.
39. Hughes, J. Enkephalin and drug dependence. *Brit.J.Addict.* 71:199-209, 1976.
40. Wei, L. and Loh, H. Physical dependence on opiate-like peptides. *Science* 193:1262-1263, 1976.
41. Jaffe, J.H. and Martin, W.R. Opioid analgesics and antagonist. In : *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 6th. edition, ed. by A.G. Gilman, L.S. Goodman and A. Gilman, pp. 494-534, MacMillan Publishing Co., Inc., New York, 1980.
42. O'Brien, C.P., Greenstein, R., Ternes, J. and Woody, G.E. Clinical pharmacology of narcotic antagonists. *Ann.N.Y.Acad.Sci.* 311:232-240, 1978.
43. Martin, W.R., Gorodetzky, C.W. and McClane, T.K. An experimental study in the treatment of narcotic addicts with cyclazocine. *Clin.Pharmacol. Ther.* 7:455-564, 1966.
44. Resnick, R.B., Schuyten-Ressnick, E. and Washton, A.M. Assessment of narcotic antagonists in the treatment of opioid dependence. *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 20:463-474, 1980.
45. Martin, W.R., Jasinski, D.R. and Mansky, P.A. Naltrexone an antagonist for the treatment of heroin dependence : effects in man. *Arch. Gen. Psychiat.* 28:782-791, 1973.
46. Kurland, A.A. and McCabe, L. Rapid detoxification of the narcotic addict with naloxone hydrochloride : a preliminary report. *Clin. Pharmacol. Ther.* 16:66-75, 1976.

47. Resnick,R.B., Kestenbaum,R.S., Washton,A. and Poole,D. Naloxone-precipitated withdrawal : a method for rapid induction onto naltrexone. Clin. Pharmacol. Ther. 21:409-412, 1977.
48. Judd,L.L., Janowsky,D.S., Segal,D.S. and Huey,L.Y. Naloxone-induced behavioral and physiological effects in normal and manic subjects. Arch. Gen. Psychiat. 37:583-586, 1980.
49. Hollister,L.E. and Prusmack,J.J. Propranolol in withdrawal from opiates. Arch. Gen. Psychiat. 31:659-698, 1974.
50. Aghajanian,G.K. Tolerance of locus coeruleus neurons to morphine and suppression of withdrawal response by clonidine. Nature 276: 186-188, 1978.
51. Gold,M.S. and Redmond, D.E.,Jr. Pharmacological activation and inhibition of noradrenergic activity alter specific behaviors in nonhuman primates. Neurosci. Abst. 3:250, 1977.
52. Redmond,D.E.,Jr, Gold,M.S. and Hwang,Y.H. Enkephalin acts to inhibit locus coeruleus mediated behaviors. Neurosci. Abst. 4:413, 1978.
53. Gold,M.S., Redmond,D.E.,Jr. and Kleber,H.D. Clonidine in opiate withdrawal. Lancet 1: 929-930, 1978.
54. Gold,M.S., Redmond,D.E.,Jr. and Kleber, H.D. Clonidine blocks acute opiate withdrawal symptoms. Lancet 2:599-602, 1978.
55. Gold,M.S., Redmond,D.E.,Jr. and Kleber,H.D. Noradrenergic hyperactivity in opiate withdrawal supported by clonidine reversal of opiate withdrawal. Am.J.Psychiat. 136:100-102, 1979.
56. Gold,M.S.,Pottash,A.C.,Esteyn. I. and Kleber,H.D. Clonidine and opiate withdrawal. Lancet 2:1078-1079, 1980.
57. Gold,M.S., Pottash,A.C.,Sweeney, D.R. and Kleber, H.D. Opiate withdrawal using clonidine : a safe, effective, and rapid nonopiate treatment. JAMA 243:343-346, 1980.
58. Washton,A.M. and Resnick,R.B. Clonidine for opiate detoxification: outpatient clinical trials. Am.J.Psychiat. 137:1121-1122, 1980.
59. Washton,A.M. and Resnick,R.B. Clonidine versus methadone for opiate detoxification. Lancet 2:1297, 1980.

60. Washton, A.M., Resnick, R.B. and Rawson, R.A. Clonidine for outpatient opiate detoxification. *Lancet* 1:1078-1079, 1980.
61. Shaowanasai, A. Kasemosoth, S. and Khuangsirikul, V. Clonidine in heroin withdrawal. เอกสารสำหรับการประชุมวิชาการระดับชาติ เกี่ยวกับการบำบัดรักษาผู้ติดยาเสพติด โรงแรมอินทราริเจนท์ กรุงเทพฯ 10-14 พฤศจิกายน 2523.
62. Riordan, C.E. and Kleber, H.D. Rapid opiate detoxification with clonidine and naloxone. *Lancet* 1:1079-1080, 1980.
63. Bowery, N.G. Baclofen : 10 years on. *Trends in Pharmacol. Sci.* 3: 400-403, 1982.
64. Hill, D.R. and Bowery, N.G. ^3H -baclofen and ^3H -GABA bind to bicuculline-insensitive GABA_B sites in rat brain. *Nature* 294:584-587, 1981.
65. Bartolini, A., Bartolini, R., Biscini, A. et al. Investigations into baclofen analgesia: effect of naloxone, bicuculline, atropine and ergotamine. *Brit. J. Pharmacol.* 72:156-157 P, 1981.
66. Cutting, D.A. and Jordan, C.C. Alternative approaches to analgesia: baclofen as a model compound. *Brit. J. Pharmacol.* 54:171-179, 1975.