

เภสัชวิทยาและพิษวิทยาของยาในกลุ่มแอมเฟตตามีน

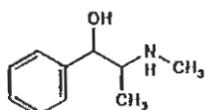
บพิตร กลางกล้า

ภาควิชาเภสัชวิทยา วิทยาลัยแพทยศาสตร์พระมงกุฎเกล้า

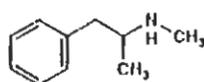
การสังเคราะห์ amphetamine เป็นความพยายามที่จะหายาขยายหลอดลมที่มีสูตรคล้าย ephedrine (เป็นสารสกัดจากต้น Mahuang ซึ่งขึ้นในทะเลทรายของประเทศจีน ชาวบ้านใช้พืชดังกล่าวมาแล้วกว่าพันปีเพื่อเป็นยาขยายหลอดลม) ในปี ค.ศ. 1932 เริ่มนำ amphetamine มาใช้เป็นยาลดอาการคัดจมูกและขยายหลอดลม โดยทำเป็นยาฝุ่นปนในก้อนสำลี (cotton plug) วัตถุประสงค์เมื่อมีอาการ ต่อมาพบว่ามีผลกระตุ้นสมอง จึงนำมาใช้รักษาผู้ป่วย narcolepsy (มีอาการหลับบ่อยๆ อาจหลับอย่างทันทีทันใดโดยควบคุมไม่ได้ กล้ามเนื้อหมดแรง) และมีการใช้แก้อาการอ่อนเพลีย หรือลดอาการซึมเศร้าด้วย

ในช่วงสงครามโลกครั้งที่ 2 คู่สงครามทั้งสองฝ่ายใช้ amphetamine เป็นยากระตุ้นสมองทหารในแนวหน้าเพื่อลดอาการเหนื่อยอ่อนและปลุกใจให้ฮึกเหิม ภายหลังสงครามมียา amphetamine ทั้งในรูปยาผง ยาเม็ด และยาฉีดคักค้างอยู่ในตลาดมืดของญี่ปุ่นจำนวนมาก ทำให้มีปัญหากการใช้ยาในทางที่ผิด (abuse) ระบาดในญี่ปุ่น แพร่ไปยังเกาหลี ไต้หวัน สวีเดน และกลับเข้าไปเป็นปัญหาสำคัญของอเมริกา ประเทศผู้ผลิต amphetamine เป็นรายแรกนั่นเอง

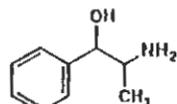
สำหรับปัญหากการใช้สารกลุ่ม amphetamines ในทางที่ผิดในประเทศเราเป็นเรื่องที่ได้รับความสนใจกันมาก โดยเฉพาะอย่างยิ่งในช่วงปลายปี 2533-ต้นปี 2534 มีข้อมูลข่าวสารปรากฏในสื่อมวลชนเกือบทุกวัน ในบทความนี้ขอนำข้อมูลความรู้พื้นฐานทางเภสัชวิทยาและพิษวิทยาของยาในกลุ่มนี้มาสรุปไว้ เพื่อประโยชน์สำหรับผู้ต้องการศึกษาเพิ่มเติมต่อไป



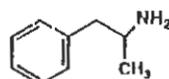
Ephedrine



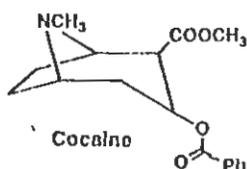
Methamphetamine



Norpseudoephedrine



Amphetamine



Cocaine

รูปที่ 1 สูตรโครงสร้างของยาในกลุ่ม amphetamines

การออกฤทธิ์ของยาในกลุ่ม amphetamines

- (+) Amphetamine - 10^{-8} - 10^{-7} M - เพิ่มการหลั่ง dopamine และ norepinephrine ในสมอง (มีข้อมูลว่าเพิ่มการหลั่งจาก cytoplasmic pool)
- ลด reuptake ของ dopamine และ norepinephrine
- 10^{-6} M
- ยับยั้งเอนไซม์ MAO
 - กระตุ้น dopamine receptor
- ผลในสัตว์ทดลอง
- เพิ่ม locomotor activity, hyperactivity
 - stereotype behavior
 - aggression, killing, self stimulation
- ผลจากการให้ยาเป็นเวลานาน
- การลดระดับ dopamine ในสมองบางส่วนเป็นเวลานานหลายวัน ระดับของเอนไซม์ tyrosine hydroxylase ลดลงด้วย มีการทำลายปลายประสาท dopamine และ serotonin โดยกลไกที่ยังไม่ทราบแน่ชัด อาจเกิดจาก toxic metabolite บางตัว
- (-) Amphetamine - มีผลกระตุ้น CNS น้อยกว่า (+) amphetamine (2-5 เท่า) แต่มีผลเพิ่มความดันโลหิตและกระตุ้นหัวใจได้มาก
- (+) Methamphetamine - มีผลคล้าย (+) amphetamine ถูกดูดซึมได้เร็วและ potent มากกว่า
- ผลจากการให้ยาขนาดสูงในสัตว์ทดลองมีผลทำลายปลายประสาท dopamine และ serotonin ซึ่งอาจเกิด

จากการกระตุ้นเซลล์เหล่านี้มากเกินไปหรือเกิดจาก
toxic metabolites

Methylphenidate - เพิ่มการหลั่งของ dopamine จาก vesicular pool
- ผลกระตุ้นสมองน้อยกว่า amphetamine ไม่มีผล
ทำลายปลายประสาท

Cocaine - ยับยั้ง reuptake ของ dopamine และ norepinephrine
กลไกการออกฤทธิ์อาศัยการมีแคลเซียมภายนอกเซลล์ด้วย

เภสัชจลนศาสตร์ของยาในกลุ่ม amphetamines

Amphetamine

- ระยะเวลาเริ่มออกฤทธิ์ - จากการกินยา 20-30 มก. (หรือมากกว่านั้นในผู้ใช้
ยาประจำ) ยาจะออกฤทธิ์ในเวลา 30 นาที-1 ชั่วโมง
ส่วนการฉีดยา i.v. ยาจะให้ผลภายในเวลาเป็นวินาที
หรือก่อนที่จะถึงยาหมดหลอดด้วยซ้ำ
- ระยะเวลาที่มีผล - ผลกระตุ้นสมองนาน 4-6 ชั่วโมง
- plasma t_{1/2} - 8-10 ชั่วโมง
- metabolism - hydroxylation ที่ตับ
- การขับถ่าย - ขับถ่ายในรูปแบบเดิม 34% ในรูปแบบเมตาไบโไลต์ 66%
การขับถ่ายเพิ่มขึ้นได้ถึง 10 เท่าใน 12 ชั่วโมง
เมื่อทำให้สัตว์เป็นกรด

Methamphetamine

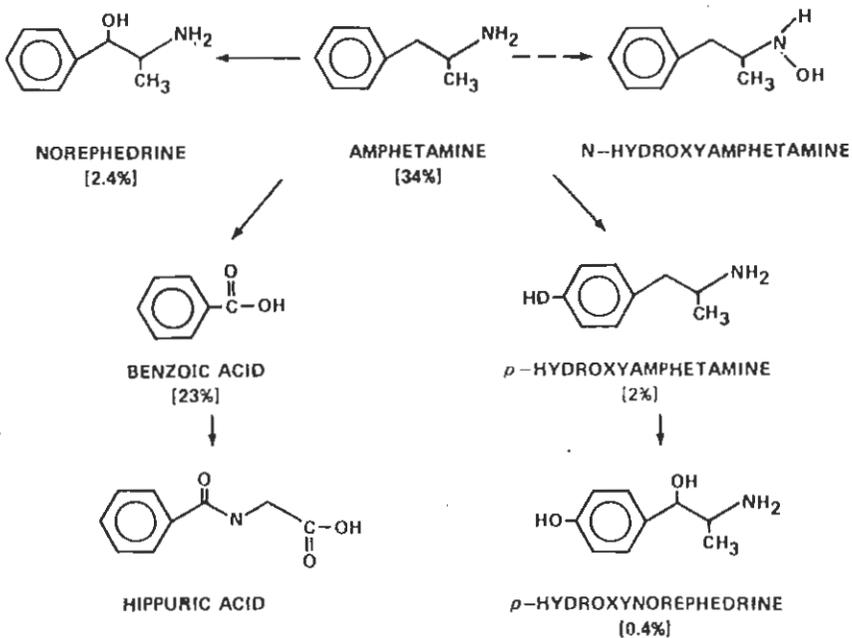
- ระยะเวลาเริ่มออกฤทธิ์ - จากการกินยา 10 มก. ให้ผลกระตุ้นสมองภายใน
30 นาที-1 ชั่วโมง ยาในรูปแบบ free base ฤทธิ์

ได้ดีมาก จากการสูดเข้าจมูกหรือสูบในบุหรี่ จะเริ่มออกฤทธิ์ภายใน 1 นาที การฉีด i.v. ยาจะให้ผลทันทีที่ฉีด

- ระยะเวลาที่มีผล - ผลกระตุ้นสมองนาน 6-12 ชั่วโมง
- plasma t_{1/2} - 12 ชั่วโมง
- metabolism - hydroxylation ที่ตับ
- การขับถ่าย - ขับถ่ายทั้งในรูปเดิมและเมตาโบไลต์

Cocaine

- ระยะเวลาเริ่มออกฤทธิ์ - จากการสูดเข้าจมูก หรือฉีด i.v. ให้ผลเร็วภายในเวลาเป็นวินาที
- ระยะเวลาที่มีผลกระตุ้นสมอง 1-2 ชั่วโมง
- plasma t_{1/2} - 12 นาที
- metabolism - สลายกลุ่มเอสเทอร์โดยเอนไซม์ในเลือด



รูปที่ 2 metabolism และการขับถ่ายยา amphetamine ในคน

ผลของยาากลุ่ม amphetamines

ยาากลุ่มนี้ผ่านจากเลือดเข้าสู่สมองได้โดยตรง และออกฤทธิ์ต่อระบบประสาทส่วนกลางทั้งระบบ ดังนี้

ผลต่อระบบประสาทอัตโนมัติ มีผลกระตุ้นประสาทซิมพาเธติก ทำให้รูม่านตาขยาย หลอดเลือดหดตัว ความดันโลหิตสูง หัวใจเต้นเร็ว หลอดลมขยาย (เป็นฤทธิ์ที่ทำให้ให้นายานี้มาใช้แก้อาการหอบหืดในช่วงประมาณปี พ.ศ.2470-2480 ต่อมาพบว่า มีผลเสียมากจึงไม่ใช่นายาในผู้ป่วยหอบหืด) เพิ่มแรงดึงของกล้ามเนื้อ เพิ่มระดับน้ำตาลในเลือด (เกิดจากการหลั่งและการออกฤทธิ์ของ epinephrine ซึ่งสลาย glycogen ที่ตับ เป็นส่วนหนึ่งของฤทธิ์ที่ทำให้มีการใช้พลังงานในร่างกายมากขึ้น) เพิ่มการจับกันของเกร็ดเลือด (blood coagglulation)

ผลต่อไฮลันหลัง กระตุ้นการส่งผ่านสัญญาณประสาท ทำให้มีการตอบสนองต่อสิ่งกระตุ้นมากขึ้น และเร็วขึ้น

ผลต่อก้านสมอง กระตุ้นศูนย์ควบคุมการหายใจ เพิ่มภาวะตื่นตัวได้ง่าย (ลด arousal threshold) เพิ่มระดับความตื่นตัว (alertness) ความสนใจ (attentiveness) และภาวะรู้ตัว (awareness) เกี่ยวกับสิ่งรอบข้าง

ผลต่อไฮโปทาลามัส กระตุ้น medial hypothalamus ซึ่งเป็น inhibitory center ส่งผลไปยังที่ appetite centers ซึ่งอยู่ที่ lateral hypothalamus ทำให้ไม่รู้สึกหิว เป็นผลซึ่งทำให้มีการนำยาากลุ่มนี้มาใช้เป็นยาลดความอ้วน

ผลต่อสมองใหญ่ ผลจากการกระตุ้นโดยทั่วไปที่ระบบ dopamine และ norepinephrine ทำให้มีผลเพิ่มความสนใจ ภาวะรู้ตัว การคิด และลดความรู้สึกเหนื่อยล้า เพิ่มการเห็นและการได้ยิน (เพิ่ม acuity ทำให้ชัดเจนขึ้น) ผลทั้งหมดนี้อาจลดลงหรือกลับตรงกันข้ามในผู้ที่ใช่นายาเป็นเวลานานหรือได้รับยาเกินขนาด

ผลคือ EEG คือการเพิ่มความถี่มากขึ้น ลดขนาดและระยะเวลาของ EEG ที่เป็นแบบ delta waves ซึ่งพบได้ในขณะหลับหรือ่วงนอนมากๆ

ผลทางพฤติกรรม การใช้ dextroamphetamine sulfate 10-30 มก. ครั้งเดียวในผู้ใหญ่จะให้ผลเพิ่มภาวะตื่นตัว การรับรู้สิ่งแวดล้อม การตอบสนองต่อสิ่งกระตุ้น และลดความรู้สึกเหนื่อยล้า เพิ่มความมั่นใจ ความคิดริเริ่ม การคิดและการตัดสินใจ เกิดอารมณ์เคลิ้มสุข (euphoria) ร่าเริง พูดมากขึ้นและเคลื่อนไหวมากขึ้น เพิ่มปริมาณงานที่ทำได้ โดยเฉพาะอย่างยิ่งถ้าเป็นงานที่ไม่ต้องใช้ความคิดมากและไม่ซับซ้อน เช่น การพิมพ์ดีด เล่นกีฬา แต่ข้อผิดพลาดก็อาจมากขึ้นได้ บุคลิกท่าทางของผู้ให้ยามักมีลักษณะที่สังเกตเห็นได้ เช่น สีหน้าเคร่งขรึม ตัวซีด ปากแห้งซีด และเยื่อเมือกต่างๆ ซีดขาว (จากผลหลอดเลือดหดตัว)

ผลเสีย

- นอนไม่หลับ พบได้ตั้งแต่คืนแรกที่ให้ยา
- ไม่วิว มีผลมากใน 4-5 วันแรกที่ให้ยา
- งุนงง คลื่นไส้ อาเจียน ความดันโลหิตสูง ใจสั่น ตกใจง่าย โกรธง่าย
- มือสั่น (fine tremors) มักเกิดขึ้นตลอดระยะเวลาที่ใช้ยา

ผลจากยาเกินขนาด

- อาเจียน กระวนกระวาย มือสั่น ตัวสั่น hyperreflexia , กระตุก, ชัก, อารมณ์เสีย (dysphoria)
- งุนงงสับสน ประสาทหลอน (ทางตา, หู และผิวหนัง), เพ้อคลั่ง หลงผิด (paranoid) คล้ายอาการของโรคจิตเภท (Schizophrenia) เรียกว่าอาการ amphetamine psychosis
- เหงื่อมาก หน้าแดง ปวดศีรษะ ตัวร้อน
- ความดันโลหิตสูงมาก หัวใจเต้นเร็วและผิดจังหวะ (arrhythmias)

ผลเสียจากการฉีดยาเข้าหลอดเลือด

- CNS- ผลกระตุ้นระบบประสาทตั้งที่กล่าวแล้ว เกิดขึ้นได้ทันที
- Cardiovascular - มีผลเสียต่อเซลล์หลอดเลือดและหัวใจโดยตรง เป็นสาเหตุให้เสียชีวิตได้คือ
 - acute cardiomyopathy
 - chronic cardiomyopathy
 - cor pulmonale
 - necrotising vasculitis
 - intracranial hemorrhage
 - cardiac failure
 - myocardial congestion
 - myocardial infarction
 - rupture of myocardial fiber
 - small interstitial and endocardial hemorrhage
- ผลจาก contamination
 - septicemia
 - lead poisoning
 - hepatitis

ผลเมื่อหยุดยา

- หลับเป็นเวลานาน (อาจนานถึง 24 ชั่วโมง) ติดตามด้วยอาการหัว
 หลับใน เหนื่อยอ่อน
- อารมณ์ซึมเศร้า (depression)

การแก้พิษ

- เพิ่มการขับถ่าย เนื่องจาก amphetamine เป็นด่างอ่อนและถูกขับถ่ายทางปัสสาวะในรูปเดิมมากถึง 34% การขับถ่ายทางปัสสาวะจะเพิ่มได้มากถึง 10 เท่าในเวลา 12 ชั่วโมง เมื่อทำให้ปัสสาวะเป็นกรดโดยให้กิน NH_4Cl
- ลดผลของยาโดยตรงได้โดยใช้ยาต้าน dopamine เช่น chlorpromazine, haloperidol ในกรณีที่มีความดันโลหิตสูงมากอาจจำเป็นต้องให้ยากลุ่ม α -adrenergic blocker เช่น phentolamine

สรุป

ผลจากการกระตุ้นสมอง ทำให้มีอาการเคลิ้มสุข ความรู้สึกสบาย มั่นอกมั่นใจ ความคิดปลอดโปร่งและรู้สึกมีพลังมาก เป็นเหตุผลสำคัญที่ทำให้คิดยาและต้องการความรู้สึกเช่นนั้นอีก เมื่อได้รับผลจนชินแล้ว การหยุดยาทำให้มีอาการเหนื่อยอ่อนและอารมณ์ซึมเศร้าจนทนไม่ไหว จำเป็นต้องทวนกลับไปหาอีก

ข้อมูลที่น่าใส่ใจกันมากขึ้นก็คือการพบว่ายากลุ่มนี้อาจมีผลทำลายปลายประสาทอย่างถาวรได้ และยังมีผลทำลายเนื้อเยื่อหลอดเลือดและหัวใจอันเป็นสาเหตุการเสียชีวิตที่สำคัญอีกด้วย ผลกระทบต่อสุขภาพของผู้ใช้ยาโดยตรงจึงมีมากกว่าที่เคยคิดว่าเป็นผลกระตุ้นสมองซึ่งเมื่อหยุดยา ก็จะหายขาดได้ แต่นี้อาจกลายเป็นผลต่อความคิด อารมณ์และพฤติกรรมของผู้ใช้ยาอย่างถาวร ผลกระทบต่อสังคมก็ยิ่งจะมากกว่าที่เคยเข้าใจ

สารอนุพันธ์ของ amphetamine ชนิดหนึ่งที่มีฤทธิ์รุนแรงและยาวนานมากคือ methamphetamine สังเคราะห์จากห้องปฏิบัติการเถื่อนในไต้หวันและเกาหลี แล้วระบาดเข้าไปในอเมริกา กำลังเป็นปัญหาที่สำคัญมาก เพราะสามารถผลิตเป็นรูปแบบที่ละลายได้ดี สูดเข้าจมูกได้เหมือน cocaine หรือละลายเป็นไอสูบในบุหรี่ก็ได้ ได้ผลทันทีเหมือน cocaine ไม่ต้องฉีด i.v. เหมือน amphetamine แลมีฤทธิ์นานถึง 12 ชั่วโมง ข้อมูลเกี่ยวกับการเกิดพิษอย่างถาวรจากสารชนิดใหม่นี้ก็รุนแรงกว่า amphetamine เสียอีก

การสังเคราะห์ methamphetamine ทำได้จากสารต้นคอกที่มีอยู่ในห้องปฏิบัติการทั่วไป จึงเป็นเรื่องที่น่าเป็นห่วงว่าจะมีการสังเคราะห์และใช้สารดังกล่าวในทางที่ผิดระบดกันมากขึ้น และจะเป็นปัญหาที่สำคัญของประเทศเราในอนาคต

บรรณานุกรม

1. Cho AK. Ice : a new dosage form of an old drug. Science 1990; 249:631-634.

2. Fishman MW. Cocaine and amphetamines.
In : Psychopharmacology : The Third Generation of Progress.
ed. Meltzer HY, New York, Raven Press, 1987 pp. 1543-1553.
3. Gawin FH and Ellinwood EH, Cocaine and other stimulants.
N Eng J Med 1988; 318:1173-1182.
4. Jaffe JH. Drug dependence : opioids, nonnarcotics, nicotine
(tobacco), and caffeine. In : Comprehensive Textbook of
Psychiatry V vol.1 ed. Kaplan HI and Sadock BJ. Baltimore,
Williams & Wilkins 1989 pp. 642-686.
5. Matsuda LA, Hanson GR and Gibb JW. Neurochemical effects
of amphetamine metabolites on central dopaminergic and
serotonergic systems. J Pharmacol Exp Ther 1989; 251:901-
908.
6. Packe GE, Garton MJ and Jennings K. Acute myocardial
infarction caused by intravenous amphetamine abuse.
Br Heart J 1990; 64:23-24.
7. Patrick RL. Amphetamine and cocaine : biological mechanisms.
In : Psychopharmacology : From Theory to Practice. ed.
Barchas JD, Berger PA, Ciaranello RD and Elliott GR. New
York, Oxford University Press 1977 pp. 331-340.
8. Seiden LS and Ricaurte GA. Neurotoxicity of methampheta-
mine and related drugs. In : Psychopharmacology : The Third
Generation of Progress. ed. Maltzer HY, New York, Raven
Press, 1987 pp.359-366.