

MOLECULAR MECHANISMS OF OPIOID AND ALCOHOL DEPENDENCE : RATIONALE FOR THE TREATMENT BY NALTREXONE

Borpit Klangkalya

Department of Pharmacology, Pramongkutklao College of Medicine, Bangkok, THAILAND

ABSTRACT

The mechanisms in opioid addiction and dependence involve cellular adaptations at several possible steps in the balance between opioid and other neurotransmitter systems in the brain. Several lines of evidence indicated that the noradrenergic system at the locus coeruleus may play pivotal role in these adaptations. The uses of opioid antagonist, naltrexone, in the treatment of opioid dependence have been widely practiced for more than 2 decades. The rationale for its efficacy in preventing relapse is strongly supported by scientific evidence, but major limitations are due to low patient compliance. The roles of psychotherapeutic methods in improving patient compliance must be emphasized in the therapeutic program. Another therapeutic indication of naltrexone is for the treatment of alcohol dependence. This theory has based on rather new evidence on the interactions between alcohol and several neurotransmitter systems, including opioid and dopamine. Naltrexone reverses alcohol effects on opioid receptors, dopamine release, reinforcing mechanism, euphoria, craving, and finally reduces relapse and helps patients remain abstinent for longer period of time. The use of naltrexone, thus, could be an effective therapy for alcoholism, providing that psychosocial treatment programs are fully supported.

Key words : naltrexone, opioid dependence, alcohol dependence.

ข้อมูลความรู้เกี่ยวกับกลไกที่เกี่ยวข้องกับการติดยาเสพติดและสุรา ตลอดจนแนวทางใหม่ ๆ ในการบำบัดรักษาผู้ป่วย เป็นหัวข้อสำคัญเรื่องหนึ่งที่นักวิชาการและสถาบันวิจัยต่าง ๆ ให้ความสนใจ หุ่่มเทพวิทยากรลงไปเป็นจำนวนมหาศาล โดยมี ความหวังเพื่อที่จะแก้ปัญหที่สำคัญมากที่สุดเรื่องหนึ่งของวงการแพทย์และสาธารณสุข นั่นคือปัญหาการใช้ยาในทางที่ผิดและการติดยา แม้ว่าการบำบัดรักษาจะเป็นเพียงส่วนเล็ก ๆ ส่วนหนึ่งของวงจรการแก้ปัญหในเรื่องนี้ แต่ถ้าขั้นตอนนี้เป็นไปอย่างมีประสิทธิภาพ ตลอดจนสามารถป้องกันปัญหา คือการหวนกลับไปใช้ยาได้อีก บทบาทของการบำบัดรักษาก็จะกลายเป็นส่วนสำคัญที่สุดในการแก้ปัญหาคือ

บทความนี้ได้รวบรวมสรุปข้อมูล ความก้าวหน้าเกี่ยวกับเรื่องการรักษาผู้ป่วยติดยาเสพติดหรือติดสุรา โดยใช้ naltrexone ซึ่งเป็น opioid antagonist โดยจะนำเสนอในประเด็นสำคัญ ๆ คือความรู้เกี่ยวกับกลไกที่เกี่ยวข้องกับการติดยาเสพติดหรือการติดสุร่าว่าเป็นอย่างไร และข้อมูลเกี่ยวกับประสิทธิภาพและความปลอดภัยของ naltrexone ในการบำบัดรักษาสรุปได้อย่างไรบ้าง เนื่องจากมีเอกสารที่เกี่ยวข้องเป็นจำนวนมากนับพันเรื่อง จึงพยายามอ้างอิงเอกสารเท่าที่จำเป็นเท่านั้น ข้อมูลพื้นฐานในเรื่องการรักษาผู้ติดยากลุ่มมอร์ฟินตลอดจนกลไกทางชีวเคมีของการติดยา ได้เคยตีพิมพ์ในวารสารนี้มาแล้ว¹ และมีอยู่ในตำราทางเภสัชวิทยาแล้วเช่นกัน² จึงจะขอนำมากล่าวถึงโดยสังเขป และเพิ่มเติมข้อมูลความรู้ใหม่ ซึ่งส่วนใหญ่สรุปจากบทความปริทัศน์หลายเรื่องในช่วง

5 ปีที่ผ่านมา เกี่ยวกับกลไกของการติดยากลุ่มมอร์ฟินและวิธีการบำบัดรักษา³⁻⁸ กลไกการออกฤทธิ์ของแอลกอฮอล์ และการติดสุรา⁹⁻¹⁸ การศึกษาประสิทธิภาพและความปลอดภัยของ naltrexone^{6,9-12,17-24} ผู้ที่สนใจรายละเอียดเกี่ยวกับข้อมูลและเอกสารอ้างอิงกรุณาดูได้จากบทความเหล่านั้น

อนึ่ง เพื่อความเข้าใจง่าย ๆ จะใช้คำว่ายาากลุ่มมอร์ฟิน แทนกลุ่ม opioid agonists และใช้คำว่าติดสุรา แทน alcohol dependence ส่วนความหมายของคำว่า addiction กับ dependence แม้จะแตกต่างกันบ้างในแง่การตีความทางจิตวิทยา (addiction มักหมายถึงความรู้สึกอยากยา จะต้องแสวงหาให้ได้รับยา ซึ่งเกิดจากความประทับใจในฤทธิ์เคลิ้มสุขหรือผลอื่นๆของยา แต่ dependence มักใช้กับอาการหรือพฤติกรรมที่เกิดขึ้นเมื่อไม่ได้รับยา ซึ่งเป็นผลจากการปรับระดับการทำงานของร่างกาย อันเกิดจากการที่เคยได้รับยามาก่อน) แต่ในบทความนี้จะใช้คำรวมเป็นคำเดียวกันคือการติดยา

กลไกการติดยามอร์ฟิน

สมมุติฐานที่กล่าวถึงกันมากเมื่อสิบกว่าปีมาแล้ว คือภาวะสมดุลระหว่างระบบ opioid กับ norepinephrine (NE) โดยมีปลายประสาท enkephalin ยับยั้งอยู่ที่ปลายประสาท NE มีข้อมูลว่าการให้มอร์ฟินหลายครั้งในสัตว์ทดลองมีผลเพิ่ม ³H-dihydroalprenolol binding ในสมอง และเพิ่มการสร้าง cyclic-AMP จากการกระตุ้นโดย NE และ isoprenaline²⁵ ซึ่งหมายถึงการเพิ่มการตอบสนองที่ β -adrenoreceptor ใน

อีกด้านหนึ่ง การกระตุ้นที่ locus coeruleus (LC) ด้วยยาหรือไฟฟ้า ทำให้สัตว์ทดลองมีอาการหลายอย่างคล้ายกับอาการถอนยา มอร์ฟีน โดยที่มอร์ฟีน enkephalins และ clonidine สามารถยับยั้งไม่ให้เกิดอาการเหล่านั้นได้²⁶ และ clonidine (ซึ่งลดการหลั่ง NE โดยการกระตุ้นที่ α_2 -adrenoreceptor) มีประสิทธิภาพในการลดอาการถอนยาเฮโรอินและ methadone²⁷ รวมทั้งสามารถลดภาวะ LC cell hyperactivity เมื่อมีอาการถอนยา มอร์ฟีนได้ด้วย⁵

จากข้อมูลเหล่านี้ จึงมีสมมุติฐานที่อธิบายว่า หากกลุ่มมอร์ฟีนไปออกฤทธิ์กดการหลั่งของ NE ซึ่งเมื่อนานเข้าจะมีการปรับตัวจนเกิด NE receptor supersensitivity ขึ้นเป็นผลให้การตอบสนองต่อยา กลุ่มมอร์ฟีนลดลง จนต้องการยาเพิ่ม (อธิบายการเกิด tolerance) และเมื่อหยุดยา มอร์ฟีน การยับยั้งการหลั่งของ NE ลดลง มีการหลั่ง NE มากเท่า(หรือมากกว่า)ปกติ ผสมกับการเพิ่มจำนวน NE receptor จึงมีการตอบสนองต่อ NE มากผิดปกติ (อธิบายการเกิดอาการถอนยา)

การอธิบายตามที่กล่าวมานี้เป็นเพียงตัวอย่างซึ่งจับประเด็นเรื่องสมดุลระหว่างระบบ opioid กับ NE และอธิบายขั้นตอนเฉพาะที่ NE receptor ยังมีข้อมูลอีกจำนวนมากที่ไม่ได้นำมาใช้ และเป็นข้อเท็จจริงที่ควรจะนำมาพิจารณาด้วย เช่นการมีสมดุลระหว่างระบบ opioid กับเซลล์ประสาทกลุ่มอื่นๆ เช่น dopamine (DA), serotonin (5-HT), glutamate และ GABA ซึ่งมีข้อมูลที่น่าสนใจเกี่ยวกับเรื่องนี้ได้เช่นเดียวกัน^{3-8,28-31} และแม้แต่ที่ปลายประสาท

NE เอง ขั้นตอนที่เกิดการปรับตัวจนเกิด supersensitivity ได้ก็อาจมีอีกหลายชั้น ไม่เพียงเฉพาะการเพิ่มจำนวน β -adreno-receptor เช่นขั้นตอนการสังเคราะห์ การกักเก็บ การหลั่ง การรับกลับเข้าปลายประสาท การทำลายโดยเอนไซม์ รวมทั้งการทำงานของเอนไซม์ adenylate cyclase, G protein และ second messengers ต่างๆ ที่เป็นการตอบสนองต่อ opioid หรือ β -adreno-receptor ก็พบว่าการปรับตัวได้เช่นเดียวกัน^{5,32,33}

เฉพาะที่สมอง ส่วน LC นับเป็นจุดที่มีการศึกษามากที่สุด จนอาจมีผู้ตีความว่าเป็นศูนย์ที่ควบคุมการเกิดอาการถอนยา มอร์ฟีน โดยอาศัยเหตุผลทั้งจากการกระตุ้นด้วยยา กระตุ้นด้วยไฟฟ้า หรือการทำ lesion ที่ LC เพื่อวัดว่ามีผลต่ออาการถอนยา แต่ข้อมูลทั้งหมดนี้ก็ยังมีข้อปลีกย่อยที่สรุปไม่ได้อยู่อีกหลายจุด เช่น การเกิด NE hyperactivity ที่ LC เป็นสาเหตุหรือเป็นผลที่เกิดจากอาการถอนยา เป็นไปได้ไหมที่อาจมีความผิดปกติที่สมองบริเวณอื่นที่อยู่ใกล้กัน (เช่น periaqueductal grey, PAG) แล้วส่งผ่านความผิดปกตินั้นต่อไปยัง LC ที่มีคำถามเช่นนี้เกิดขึ้นก็มีเหตุผลหลายอย่าง เช่น ความเฉพาะเจาะจงของการฉีดยาโดยตรงที่ LC หรือการกระตุ้นด้วยไฟฟ้า หรือการทำ lesion ที่ LC ซึ่งไม่สามารถยืนยันได้ว่าไม่กระทบต่อ PAG ที่อยู่ติดกัน การทำ chemical lesion ที่ LC หลายกรณีไม่มีผลต่ออาการถอนยา ผลจากการให้ naloxone ทางหลอดเลือดแล้ววัดการเปลี่ยนแปลงทางไฟฟ้าของสมองส่วนต่างๆ พบว่ามีพื้นที่หลาย ๆ ส่วนที่มีบทบาทต่อการเกิดอาการ

ลอนยาเช่นเดียวกับ LC เช่น cerebral cortex, hypothalamus, rostral ventrolateral medulla, dorsal horn of spinal cord ผลจากการให้ naloxone โดยวิธี micro-injections เข้าไปที่สมองส่วนต่างๆโดยตรง ก็พบว่ามีสมองหลายส่วนที่ตอบสนองเป็นปฏิกิริยาการถอนยาคล้ายกับ LC เช่น PAG, ventral tegmental area, amygdala, raphe nucleus, hypothalamus, nucleus accumbens, spinal cord ผลการวัดดัชนีที่จะบอกได้ว่าการเพิ่มการทำงานของเซลล์ประสาทเมื่อมีอาการถอนยา (เช่นวัดการกระตุ้น c-fos immunoreactivity หรือ RNA หรือการใช้กลูโคส) ก็พบว่าการเพิ่มขึ้นในสมองหลายส่วนที่กล่าวมาแล้วนี้เช่นเดียวกันกับวิธีวัดจากการฉีด naloxone⁵ และอีกประการหนึ่ง ผลการตอบสนองที่มากเกินไปผิดปกติของ cyclic-AMP ก็ไม่สามารถบอกได้ว่าเกิดเฉพาะที่ β -adrenoreceptor เพราะการตอบสนองของ receptor หลายชนิด ก็ผ่าน cyclic-AMP เช่นเดียวกัน

วิธีการศึกษาจาก LC slice (ซึ่งตัดเนื้อเยื่อสมองส่วนใกล้เคียงออกไป) และ การทำ lesion ที่ paraventricularis (PVG) ซึ่งเป็น excitatory input ที่สำคัญไปยัง LC) พบว่าลดการเกิด LC hyperactivity เมื่อทำให้เกิดอาการถอนยาได้ โดยการให้ naloxone³⁴ แสดงว่า input จาก PVG ไปยัง LC มีบทบาทสำคัญต่อการเกิด withdrawal LC hyper-activity เซลล์ประสาทจาก PVG ไป LC นี้ใช้สารส่งกระแสประสาท glutamate นอกจากวิธี lesion แล้ว การให้ glutamate antagonist ก็สามารถลดการเกิด LC hyperactivity ได้เช่นเดียวกัน³⁰ ผลจาก

การศึกษาโดยให้ naloxone ทางหลอดเลือด เพื่อให้เกิดอาการถอนยาแล้ววัดคลื่นไฟฟ้าที่ PVG หรือวัด markers เช่น c-fos, cyclic-AMP และการใช้กลูโคสหลังการให้มอร์ฟีนหลายวัน พบว่ามีผลที่ PVG เหมือนกับผลที่ LC

สำหรับระบบของสารส่งกระแสประสาทที่มีข้อมูลเกี่ยวข้องกับการเกิดอาการถอนยานั้น นอกเหนือจากข้อมูลระบบ NE ใน LC แล้ว ระบบของ dopamine (DA) ที่ mesotelencephalon ก็เป็นส่วนหนึ่งที่แสดงให้เห็นว่าเกี่ยวข้องกับระบบ reinforcement ของสมอง³¹ สมองส่วน ventral tegmental area มีเซลล์ของ DA ซึ่งมีปลายประสาทไปที่ limbic cortex และ nucleus accumbens โดยมี opiate receptor อยู่ที่ปลายประสาทหลายๆกลุ่มเหล่านี้โดยเฉพาะที่ระบบ limbic และ PAG การทำลายเซลล์ DA ที่ nucleus accumbens มีผลต่อ reinforcement ซึ่งทดลองโดยให้สัตว์กดคันเพื่อฉีด amphetamine ให้ตัวเอง³¹ ระบบอื่นๆที่เกี่ยวข้องกับ reinforcement ด้วยเช่นกันคือ 5-HT จาก raphe nucleus ปลายประสาท 5-HT มีผลยับยั้งเซลล์ของ DA ใน ventral tegmental area ซึ่งมีการยับยั้งจากเซลล์ของ GABA อีกส่วนหนึ่ง^{7,18} โดยที่สารกลุ่มมอร์ฟีนออกฤทธิ์ได้ทั้งที่ปลายประสาท GABA, 5-HT และ DA

จากรายละเอียดของข้อมูลหลายๆข้อเหล่านี้ ทำให้มีแนวทางอื่นที่อาจอธิบายได้อีก เช่น การเกิด hyperactivity จาก overactivity ของกลุ่มเซลล์ที่ PAG หรือ PVG ซึ่งมี afferent ไปที่ LC แต่ข้อสรุปว่าสมองส่วนใดบ้างมีบทบาทในเรื่องนี้มากหรือ

น้อย ที่ใดเกิดก่อนหรือหลัง คงจะต้องรอข้อมูลเพิ่มเติมอีกมากจึงจะสามารถสรุปได้ในมุมมองอีกด้านหนึ่งอาจพิจารณาการทำงานของเซลล์ประสาทที่ต่อเนื่องกันอยู่กันอย่างเป็นระบบ การปรับเปลี่ยนที่เป็นการตอบสนองต่อการใช้ยาเป็นเวลานานเกิดขึ้นทั้งระบบ ที่ขั้นตอนต่างๆ มากหรือน้อยแตกต่างกันออกไป และไม่สามารถอธิบายได้จากการศึกษาเฉพาะจุดเท่านั้น นี่ก็เป็นแนวความคิดที่น่าสนใจ⁷

การออกฤทธิ์ของแอลกอฮอล์และกลไกการติดสุรา

การออกฤทธิ์ของแอลกอฮอล์แบ่งได้เป็นฤทธิ์ระยะสั้นหลังการดื่มแต่ละครั้งซึ่งจะมากหรือน้อยขึ้นกับปริมาณที่ดื่ม ถ้ามากก็จะถึงขั้นการเกิดอาการพิษ กับฤทธิ์ระยะยาวหลังการดื่มต่อเนื่องกันเป็นเวลานาน เป็นผลจากการปรับระดับการทำงานของระบบต่างๆ ในร่างกาย อย่างไรก็ตามฤทธิ์ต่อระบบต่างๆ ทั้งในระยะสั้นและระยะยาวมักเป็นผลสืบเนื่องกัน จึงจะนำมาอธิบายรวมกันว่าแอลกอฮอล์มีผลต่อระบบต่างๆ อย่างไร

เนื่องจากโมเลกุลของแอลกอฮอล์ละลายได้ทั้งในน้ำและในไขมัน การซึมผ่านของแอลกอฮอล์ไปยังสมองจึงเกิดได้รวดเร็วมาก สามารถวัดระดับแอลกอฮอล์ในสมอง

ได้ภายในระยะเวลา 2-3 นาทีหลังการดื่มเมื่อเข้าไปในสมองแล้วการออกฤทธิ์ต่อเซลล์ประสาท อาจเกิดขึ้นได้หลายวิธี (ตารางที่ 1)

ที่ระดับความเข้มข้นต่ำๆ เชื่อกันว่าการออกฤทธิ์ของแอลกอฮอล์ต่อเยื่อหุ้มเซลล์น่าจะมีลักษณะเฉพาะเจาะจงต่อ receptor หรือ transporter หรือ signal transduction บางชนิดโดยตรง^{15,35,36} แต่ที่ระดับสูงขึ้นผลที่เฉพาะเจาะจงน้อยลง น่าจะเกิดจากการที่โมเลกุลของแอลกอฮอล์แทรกซึมเข้าไปอยู่ระหว่างโมเลกุลของน้ำกับไขมันที่เยื่อหุ้มเซลล์ ทำให้มีการเปลี่ยนแปลงรูปร่างและเพิ่มการเคลื่อนไหว (fluidity) ที่เยื่อหุ้มเซลล์^{15,37} ซึ่งสามารถมีผลต่อการทำหน้าที่ของ receptors และขั้นตอนการตอบสนองชนิดต่างๆ ได้อย่างกว้างขวาง นอกจากนี้การเปลี่ยนแปลงในระยะยาวอาจส่งผลสืบเนื่องได้อีกหลายประการ เช่น มีการเปลี่ยนแปลงของส่วนประกอบ ที่เป็นไขมันในเยื่อหุ้มเซลล์ เป็นต้น¹⁵

เมื่อประมาณเกือบ 30 ปีมาแล้ว มีข้อมูลใหม่ที่ทำให้ตื่นเต้นกันมากอยู่ระยะหนึ่ง กล่าวคือมีรายงานที่พบว่ามีการเกิดขึ้นใหม่จากปฏิกิริยาระหว่างสารที่ได้จากแอลกอฮอล์คือ acetaldehyde กับ dopamine

ตารางที่ 1 กลไกการออกฤทธิ์ของ ethanol ต่อสมอง

1. เพิ่มการสังเคราะห์สารกลุ่ม isoquinolines ซึ่งมีผลต่อสมอง
2. ออกฤทธิ์โดยตรงต่อเยื่อหุ้มเซลล์ เพิ่ม fluidity และมีผลต่อการทำหน้าที่ของ receptors หรือการหลั่งของสารส่งกระแสประสาทชนิดต่างๆ
3. ออกฤทธิ์โดยตรงต่อโมเลกุลของ receptors หรือ transporters หรือ ion-channels

ได้เป็นสารกลุ่ม isoquinolines คือ salsolinol และจากปฏิกิริยาระหว่าง dopamine กับ aldehyde ที่เป็น metabolite ของแอลกอฮอล์เอง ได้เป็นสาร tetrahydropapaveroline (THP)^{38,39} สาร THP เป็นสารเริ่มต้นที่ใช้ในการสังเคราะห์มอร์ฟีนในต้นฝิ่น จึงทำให้สนใจกันมากกว่า สาร 2 ชนิดที่เกิดขึ้นเมื่อมีการดื่มสุรานี้มีบทบาทต่อการออกฤทธิ์และการติดสุราหรือไม่ ผลการจากสอบฤทธิ์การจับกับ opioid receptor พบว่ามีผลเป็น agonist แต่เป็นฤทธิ์ที่อ่อนกว่ามอร์ฟีน⁴⁰ ในระยะต่อมามีความพยายามที่จะพิสูจน์ให้ได้ว่ามีสาร salsolinol กับ THP เกิดขึ้นได้จริงในสัตว์ทดลองหรือแม้แต่ในคนที่ได้รับแอลกอฮอล์ผลที่ได้แม้จะยืนยันว่าจริง^{4,12} แต่ปริมาณที่วัดได้อยู่ในระดับที่ต่ำมาก เมื่อเปรียบเทียบกับฤทธิ์ที่อ่อนด้วย ทำให้ความสนใจที่จะศึกษาเรื่องนี้ต่อยังมีไม่มากเท่าที่ควร แต่ก็ยังเป็นสมมุติฐานข้อหนึ่งที่เป็นไปได้ และยังได้รับการอ้างอิงอยู่สำหรับเรื่องกลไกการออกฤทธิ์ของแอลกอฮอล์

ข้อมูลเกี่ยวกับผลของแอลกอฮอล์ต่อ receptor และโมเลกุลของโปรตีนชนิดต่างๆของเซลล์ประสาทมีเป็นจำนวนมาก ได้นำข้อมูลบางส่วนมาสรุปไว้ในตารางที่ 2 โดยเน้นเฉพาะข้อมูลที่สามารถยืนยันได้ชัดเจนและมีส่วนโยงไปอธิบายกลไกการเกิดอาการถอนยาในผู้ติดสุราได้ด้วย^{12,15,17}

โดยสรุปแล้วกลไกการออกฤทธิ์และผลที่นำไปสู่การเสพติดและอาการถอนยาของแอลกอฮอล์ น่าจะเกิดจากผลต่อ receptors หลายชนิด รวมทั้ง calcium channels และขั้นตอนที่เป็นการตอบสนอง

ต่อ receptors ทั้งหลายด้วย ความรู้ใหม่เหล่านี้จะทำให้มีการพัฒนาการใช้ยาเพื่อรักษาภาวะพิษจากแอลกอฮอล์ตลอดจนแก้ปัญหาการติดยาและการป้องกันอาการถอนยาต่อไปได้ดีขึ้น

การใช้ยารักษาอาการพิษของแอลกอฮอล์หรือการติดสุรา

การรักษาผู้ได้รับพิษจากแอลกอฮอล์มีหลายวิธี วิธีตรงที่น่าจะดีที่สุดคือการใช้ antagonist แต่จนถึงปัจจุบันยังไม่พบสารใดที่ออกฤทธิ์เฉพาะเจาะจงในลักษณะยับยั้งฤทธิ์ของแอลกอฮอล์ เนื่องจากแอลกอฮอล์ออกฤทธิ์เสริมระบบ benzodiazepine-GABA receptors จึงทำให้เป็นที่สนใจว่า reverse agonist ของ benzodiazepine คือ RO15-4513 อาจต้านฤทธิ์ของแอลกอฮอล์ได้ แต่ก็พบว่าต้านฤทธิ์ได้เพียงบางส่วนเท่านั้น และถ้าได้รับแอลกอฮอล์ขนาดสูง ก็พบว่าไม่มีผลต่ออัตราการตายในสัตว์ทดลอง¹⁰ นอกจากนี้ RO15-4513 ยังมีผลเสียคือทำให้เกิดอาการวิตกกังวลและอาจทำให้ชักได้ จึงไม่เป็นที่นิยมใช้

สำหรับยากระตุ้นสมอง เช่น amphetamine และ caffeine อาจต้านฤทธิ์กดสมองของแอลกอฮอล์ได้ในลักษณะเป็น physiological antagonist ส่วนยาอื่นๆไม่พบว่ามีประสิทธิภาพโดยตรง สำหรับวิธีการเพื่อลดการดูดซึมหรือเพิ่มการขับถ่ายแอลกอฮอล์พบว่าอาจใช้ได้ ดังสรุปในตารางที่ 3

ตารางที่ 2 การออกฤทธิ์ของแอลกอฮอล์ต่อระบบสารส่งกระแสประสาทชนิดต่าง ๆ 15,17,35-40

สารส่งกระแสประสาท	การออกฤทธิ์
Glutamate	แอลกอฮอล์ลดการทำงานของ glutamate receptor (NMDA-type) มีผลลด calcium influx และลดการทำหน้าที่ของเซลล์ประสาทหลายกลุ่ม เช่น hippocampus ซึ่งอาจเกี่ยวข้องกับผลลดการรับรู้ ทำให้สับสน และจำสิ่งที่ตัวเองทำไม่ได้ (blackouts) การได้รับแอลกอฮอล์เป็นเวลานานมีผลทำให้มีการปรับเพิ่มระดับ NMDA-type receptor ขึ้น วัดได้ทั้งวิธีการจับกับ receptor และวิธี subunit immuno-reactivity และการเพิ่ม calcium influx ซึ่งอาจเกี่ยวข้องกับการเกิด excitotoxicity, การทำลายเซลล์ประสาท, Wernicke-Korsakoff syndrome, เซลล์ประสาทเสื่อมที่ cerebellum และการเกิดอาการชัก
GABA	แอลกอฮอล์เสริมการทำงานของ GABA-A receptor มีผลเพิ่ม chloride influx ทำให้เยื่อหุ้มเซลล์มี hyperpolarization เกิดผลกดสมอง ทำให้วังงซึม ลดอาการวิตกกังวล นอนหลับ ระวังชัก และผลเสีย เช่น อาการเดินเซ การได้รับแอลกอฮอล์เป็นเวลานานมีผลลดการทำงานของ GABA-A receptor แอลกอฮอล์เสริมฤทธิ์ของ benzodiazepines และใช้ benzodiazepines ลดอาการถอนยาในผู้ป่วยติดสุราได้ ในขณะที่ benzodiazepine reverse agonist (RO15-4513) มีผลต้านฤทธิ์แอลกอฮอล์ และใช้แก้พิษของแอลกอฮอล์ได้ ทั้งนี้แสดงว่าเป็นฤทธิ์ต่อระบบ GABA-A receptor-chloride influx เช่นเดียวกัน
Opioid	แอลกอฮอล์เพิ่มการสังเคราะห์ tetrahydroisoquinolines (salsolinol) และTHP ซึ่งมีฤทธิ์ต่อ opioid receptor หรืออาจถูกเปลี่ยนแปลงไปเป็นสารกลุ่มมอร์ฟินในสมอง แอลกอฮอล์เพิ่มการหลั่ง met-enkephalin หรือ β-endorphin ทั้ง in vitro (hypothalamic culture) และ in vivo จากต่อมใต้สมองในหนู และเพิ่มระดับ β-endorphin ในพลาสมา ผลต่อระดับของ β-endorphin นี้อาจสัมพันธ์กับข้อมูลทางพันธุกรรมด้วย โดยพบผลเพิ่มเฉพาะในหนูกลุ่มที่ชอบกินเหล้า (เปรียบเทียบกับกลุ่มที่ไม่กิน) และในคนที่มึนประวัติคนในครอบครัวติดสุรา (เปรียบเทียบกับกลุ่มที่ไม่ครอบครัวไม่มีผู้ติดสุรา) แอลกอฮอล์ยับยั้งการจับที่ opioid receptor ผลดังกล่าวอาจเปลี่ยนแปลงตามระดับของแอลกอฮอล์ (ขนาดต่ำอาจเพิ่มการจับ) ระยะเวลาที่ออกฤทธิ์ (ระยะแรกอาจเพิ่มการจับ) ชนิดย่อยของ receptor (เช่นยับยั้งที่ delta-มากกว่าที่ mu-receptor) ผลของแอลกอฮอล์ระยะสั้นในเซลล์เพาะเลี้ยงยับยั้งการจับที่ delta-receptor ในขณะที่ระยะยาวมีผลเพิ่ม mRNA ของ delta-receptor และมีการตอบสนองเพิ่มขึ้น Opioid antagonist (naltrexone) มีผลลดการติ่มสุรา ทั้งในสัตว์ทดลองและในคน (ดูรายละเอียดในหัวข้อต่อไป)

ตารางที่ 2 การออกฤทธิ์ของแอลกอฮอล์ต่อระบบสารส่งกระแสประสาทชนิดต่าง ๆ^{15,17,35-40} (ต่อ)

สารส่งกระแสประสาท	การออกฤทธิ์
Dopamine (DA)	แอลกอฮอล์เพิ่มการทำงานของ DA ที่ reward centers เพิ่มการหลั่งของ DA ที่ nucleus accumbens ในหนู และเพิ่ม firing ของเซลล์ DA ที่ slice ของ ventral tegmental area มีการลดการหลั่งของ DA และลด firing ของเซลล์ DA ในหนูที่เกิดอาการถอนยา (แอลกอฮอล์) และเมื่อให้กินแอลกอฮอล์ สามารถเพิ่มการหลั่งของ DA ได้ แสดงว่าการลดลงของ DA อาจเป็นเหตุให้เกิดพฤติกรรมแสวงหายา (แอลกอฮอล์) แต่มีข้อมูลที่ขัดกันในประเด็นนี้ คือรายงานว่ายารักษาโรคจิตที่ยับยั้ง DA receptor มีผลลดพฤติกรรมการกินแอลกอฮอล์ได้ แต่ในการศึกษาอีกรูปหนึ่ง ในหนูกลุ่มที่ชอบกินแอลกอฮอล์ พบว่า DA agonist ลดการกินแอลกอฮอล์ ในขณะที่ DA antagonist เพิ่ม
Serotonin (5-HT)	5-HT มีผลกระตุ้นการหลั่ง DA ที่ striatum และเสริมฤทธิ์ของแอลกอฮอล์ที่เพิ่มการหลั่งของ DA ที่ nucleus accumbens ด้วย แอลกอฮอล์ความเข้มข้นต่ำเสริมฤทธิ์ของ 5-HT ที่ 5-HT₂ receptor ซึ่งมีผลต่อการผ่านของ Na⁺, K⁺ ที่ ion channels (และเพิ่มการหลั่งของ DA) 5-HT antagonist ทำให้หนูตะเภาแยกแยะไม่ได้ระหว่างการกินน้ำกับกินเหล้า และลดการกินเหล้าได้ Ondansetron มีผลลดการดื่มสุราในคนปกติ และในกลุ่มผู้ติดสุราที่มีอาการไม่มาก สมองบางส่วนของหนูที่ชอบกินเหล้ามีปริมาณ 5-HT₂ receptor น้อยกว่าปกติ ในขณะที่มี 5-HT_{1A} receptor เพิ่มขึ้น
Muscarinic (M) receptor	แอลกอฮอล์มีผลยับยั้ง M receptor ทั้งในเซลล์เพาะเลี้ยงและในสมอง ในขณะที่การได้รับแอลกอฮอล์ระยะยาว มีผลเพิ่มการตอบสนองที่ M receptor เสริมการยับยั้งการสร้าง cyclic-AMP
Adenosine (A) receptor	A agonist เสริมฤทธิ์แอลกอฮอล์ ในขณะที่ antagonist ด้านฤทธิ์จากการวัดผล incoordination และยับยั้งผลของแอลกอฮอล์ต่อการสร้าง cyclic-AMP ทั้งระยะสั้นและระยะยาว การให้แอลกอฮอล์ในเซลล์เพาะเลี้ยงพบผลเพิ่ม A นอกเซลล์ ทั้งนี้เกิดจากผลยับยั้ง A uptake การเพิ่ม A มีผลกระตุ้น A₂ receptor เพิ่มการสร้าง cyclic-AMP

ตารางที่ 2 การออกฤทธิ์ของแอลกอฮอล์ต่อระบบสารส่งกระแสประสาทชนิดต่าง ๆ ^{15,17,35-40} (ต่อ)

สารส่งกระแสประสาท	การออกฤทธิ์
Calcium channels	ผลระยะสั้นของแอลกอฮอล์คือ กด voltage-dependent L-type calcium channels, N-channels และ T-channels แต่ไม่มีผลต่อ P-type channels การได้รับแอลกอฮอล์เป็นเวลานานมีผลปรับเปลี่ยนการทำงานของ calcium channels และเพิ่ม calcium influx ซึ่งน่าจะเป็นขั้นตอนที่มีผลให้เกิดอาการถอนยา เช่น อาการชัก เพื่อค้ำชั่ง การเพิ่ม calcium channels นี้มีอยู่นานถึง 16 ชั่วโมงหลังจากหยุดให้แอลกอฮอล์ ซึ่งเป็นระยะเวลาตรงกันกับช่วงเวลาที่เกิดอาการชักได้มากที่สุดของผู้ติดสุราที่ไม่ได้ดื่ม ยายับยั้ง calcium channel มีผลลดอาการถอนยาในผู้ติดสุราได้ เช่น ลดอาการสั่น ชัก รวมทั้งลดอัตราการตายในสัตว์ทดลองได้ด้วย มีรายงานว่า nimodipine ลดอาการอยากแอลกอฮอล์ และลดการกลับไปดื่มได้ด้วย
Adenylate cyclase, G Proteins, Protein kinase	ผลระยะสั้นของแอลกอฮอล์คือ กระตุ้น adenylate cyclase เพิ่มการตอบสนองต่อ receptors โดยเพิ่ม cyclic-AMP แต่ผลระยะยาวคือ กดการทำงาน ลดการตอบสนองต่อ β-adrenoreceptor, adenosine receptor และ prostaglandin receptor ซึ่งอาจเป็นการลดการควบ (coupling) กับ Gs protein เช่น พบว่ามีจำนวน mRNA ของ α-subunit ของ Gs protein ลดลง ในระยะยาวแอลกอฮอล์มีผลกดการทำงานของ protein kinase, ลดส่วนประกอบ $C\alpha$ ซึ่งส่งผลต่อการตอบสนองต่อ receptor ชนิดต่าง ๆ

ตารางที่ 3 การใช้ยาเพื่อแก้ไขภาวะ alcohol intoxication^{9,10}

ยา	การออกฤทธิ์
Antagonist	ไม่มี specific antagonist สำหรับแก้ฤทธิ์โดยตรง
RO15-4513	Reverse benzodiazepine agonist RO15-4513 ลดผลกดสมองได้บ้าง แต่ไม่มีผลลดการตายในกรณีที่ได้รับแอลกอฮอล์ขนาดสูง (ซึ่งผลของแอลกอฮอล์ต่อเยื่อหุ้มเซลล์มีมากและอาจไม่เฉพาะเจาะจงต่อระบบ benzodiazepine-GABA) ผลเสียของ RO15-4513 คือ ภาวะวิตกกังวลและอาจทำให้เกิดอาการชักได้ จึงมีข้อจำกัดในการใช้อยู่มาก
Caffeine	ลดผลการกดสมองได้บ้าง และอาจช่วยลดอาการหลงลืมได้ แต่มีความเสี่ยงต่อการเกิดผลเสีย เช่นภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะ
Propranolol, Zimelidine, Lithium, Ibuprofen, Amantadine	ไม่มีประสิทธิภาพชัดเจน
Charcoal, Gastric lavage	ช่วยได้เฉพาะเมื่อดื่มสุรามาไม่เกิน 2 ชั่วโมง
Dialysis	แนะนำให้ใช้เมื่อระดับแอลกอฮอล์ในเลือดมากกว่า 0.4% หรือมีภาวะ acidosis
Fructose	เพิ่มการย่อยแอลกอฮอล์ได้บ้าง แต่ขนาดสูงมีผลเสียมาก
Thiamine	มีผลทางอ้อมในการป้องกันผลเสียต่อสมองเช่น Wernicke's encephalopathy

เป้าหมายเบื้องต้นในการรักษาผู้ที่ติดสุรา น่าจะเป็นการป้องกันอาการถอนยาที่รุนแรง เช่นหัวใจเต้นผิดจังหวะ ชัก เพื่อกลั่นซึ่งอาจรุนแรงมากจนเป็นเหตุให้เสียชีวิตได้ โดยเฉพาะอย่างยิ่งในผู้สูงอายุหรือมีพยาธิสภาพอื่น ๆ ร่วมด้วย เมื่อลดอาการถอนยาได้ ก็จะทำให้ผู้ป่วยให้ความร่วมมือในขั้นตอนการรักษาต่อไปจนหยุดดื่มสุราอย่างสมบูรณ์

ได้ มียาหลายสิบชนิดที่ได้รับการทดสอบเพื่อเป้าหมายในการลดอาการถอนแอลกอฮอล์ แต่จนถึงปัจจุบัน กลุ่มที่นับว่ามีประสิทธิภาพและปลอดภัยมากที่สุดน่าจะได้แก่กลุ่ม benzodiazepines รองลงไปคือ phenobarbital ยาอื่น ๆ มีผลเฉพาะในบางเรื่อง (ตารางที่ 4)

ตารางที่ 4 การใช้ยาเพื่อบำบัดรักษาผู้ติดสุรา^{9,10,17,41}

วัตถุประสงค์	ยา	การออกฤทธิ์
เพื่อป้องกันการดื่มสุราโดย ทำให้เกิดผลเสียจากการดื่ม	Disulfuram (Antabuse ^(R))	ยับยั้งเอนไซม์ aldehyde dehydroge- nase ทำให้มีการสะสม acetaldehyde มากเมื่อดื่มสุราและเกิดผลเสีย ได้แก่ อาการหน้าแดง ปวดศีรษะ คลื่นไส้ อาเจียน แน่นหน้าอก ใจสั่น อ่อนเพลีย ง่วงงุน ตาพร่า สับสน และความดันโลหิต ต่ำจนอาจช็อค หัวใจเต้นผิดจังหวะหรือ ล้มเหลว กัดกร่อนหัวใจ ชักและอาจมาก ถึงเสียชีวิตได้ นอกจากผลเสียดังกล่าว แล้ว ยังมีปัญหาปฏิกิริยากับยาอื่นๆ จำนวนมาก จึงมีข้อจำกัดในการใช้มาก
	Calcium carbimide	ยับยั้งเอนไซม์ aldehyde dehydroge- nase แบบกลับคืนได้ มีผลระยะสั้น และ มีผลเสียน้อยกว่า disulfuram
เพื่อป้องกันการดื่มสุราโดย ลดความอยากดื่ม และลดผล เคล็ดสุขจากการดื่ม	Naltrexone	ลด reinforcing effects ของ แอลกอฮอล์ ทำให้ลดความต้องการดื่ม เพิ่มเวลาที่ไม่ดื่ม
	5-HT agonist, Serotonin reuptake inhibitors: Ritanserin, Ondansetron, Fluoxetine Acamprosate	กำลังมีการทดสอบประสิทธิภาพอยู่ มีผลลดการดื่มในกลุ่มที่ดื่มอย่างหนัก แต่ในผู้ป่วยทั่วไปยังไม่ต่างจากกลุ่มควบ คุม ใช้ในยุโรป ไม่ลด reinforcing effect ของแอลกอฮอล์ แต่ลดการอยากดื่มจาก ประสบการณ์ที่เกิดกับอาการถอนยา โดยกลไกกระตุ้นที่ระบบ GABA และ ยับยั้งที่ glutamate/ลด Ca ²⁺ flux

ตารางที่ 4 การใช้ยาเพื่อบำบัดรักษาผู้ติดสุรา^{9,10,17,41} (ต่อ)

วัตถุประสงค์	ยา	การออกฤทธิ์
เพื่อป้องกันการเกิดอาการถอนยา	Benzodiazepines	ที่นิยมใช้มากคือ chlordiazepoxide และ diazepam ในกรณีที่มีอาการถอนรุนแรง ใช้ diazepam ฉีดเข้าทางหลอดเลือดดำ ยานชนิดอื่นๆในกลุ่มนี้อาจใช้ได้ผลใกล้เคียงกัน ยกเว้นชนิดที่ออกฤทธิ์สั้น พบว่ามีประสิทธิภาพน้อยกว่า
	Phenobarbital	มีประสิทธิภาพดีในการแก้ไขอาการชักที่เกิดจากการอดเหล้า แต่มีอันตรายจากฤทธิ์กดการหายใจ
	Phenothiazines	ประสิทธิภาพน้อย อาจเพิ่มอาการชัก
	Haloperidol	อาจใช้ร่วมกับยาอื่นเพื่อลดอาการประสาทหลอน
	Clonidine	อาจลดอาการได้บางส่วน แต่ไม่มีผลลดอาการชักหรือ delirium tremens
	Carbamazepines	ลดอาการได้บางส่วน อาจลดอาการชักได้ แต่มีผลเสียค่อนข้างมาก และยังไม่มียาข้อมูลมากพอในผู้ป่วยติดสุรา
	Propranolol	อาจเพิ่มอาการ delirium tremens
	Phenytoin	ไม่ได้ผลต่ออาการชักที่เกิดจากการอดเหล้า

วิธีการรักษาผู้ติดสุราอีกวิธีหนึ่งที่มีการใช้มานานแล้วคือการให้ยาที่ทำให้การสะสมของ acetaldehyde มากเมื่อดื่มสุรา ทำให้มีอาการที่ไม่สบายมากจึงไม่อยากจะดื่มหรือไม่กล้าดื่มอีก แต่วิธีนี้มีอันตรายมาก ควรอยู่ในการดูแลของแพทย์อย่างใกล้ชิด ยาที่ใช้คือ disulfuram หรือยาใหม่ที่มีผลสั้นกว่าและมีอันตรายน้อยกว่าคือ calcium carbimide

วิธีการล่าสุดที่ได้รับความสนใจมากคือการให้ยาที่ออกฤทธิ์ต่อระบบ reinforcing เพื่อลดผลอารมณ์เคลิ้มสุข (euphoria) ลด

ความอยากดื่ม (craving) โดยตรง และสามารถยืดระยะเวลาที่ไม่ดื่มสุราออกไปได้ Naltrexone เป็น opioid antagonist ที่มีผลในข้อนี้ ดังจะกล่าวถึงรายละเอียดในตอนต่อไป ยาอื่นๆที่ยังอยู่ในขั้นตอนการทดสอบประสิทธิภาพได้แก่กลุ่มยาที่กระตุ้นระบบ 5-HT และยา acamprosate ดังสรุปไว้ในตารางที่ 4

เหตุผลในการใช้ naltrexone รักษาผู้ติดยากลุ่มมอร์ฟีน

เหตุผลที่สนับสนุนว่าสามารถใช้ opioid antagonist ในการรักษาผู้ติดยากลุ่มมอร์ฟีนได้ อธิบายไว้แล้วในบทความที่ตีพิมพ์ในวารสารนี้¹ โดยสรุปและข้อมูลเพิ่มเติมก็คือ

1. เป็นวิธีการที่ทำให้มีการหยุดยากลุ่มมอร์ฟีนได้ทันที ใช้ขั้นตอนการถอนพิษยาสั้น (เช่น 3 วัน) เหมาะสำหรับผู้ที่มีความตั้งใจมุ่งมั่นที่จะถอนยาโดยเร็ว และพบว่าได้ผลดีในผู้ติดยาที่มีอาชีพนั่งคงหรือมีเกียรติในสังคม

2. อาการถอนยาอาจเกิดขึ้นเร็วและรุนแรง แต่มีรายงานว่ามิได้รุนแรงมากกว่าวิธีการหักดิบ และมีวิธีการที่จะลดความรุนแรงลงได้โดยใช้ร่วมกับยาอื่น เช่น clonidine ซึ่งมีผลลดอาการถอนยาได้ส่วนหนึ่ง

3. หลังจากขั้นตอนการถอนพิษยาแล้ว สามารถให้ naltrexone ต่อไปได้โดยไม่มีอาการถอนยา และสามารถป้องกันไม่ให้เกิดผลของยากลุ่มมอร์ฟีนเมื่อกลับไปเสพอีก เป็นการป้องกันปัญหาการกลับไปติดยาซ้ำอีก ซึ่งเป็นความล้มเหลวของวิธีการรักษาที่ใช้อยู่ในปัจจุบัน (เช่นการใช้ methadone)

4. Naltrexone ไม่มีฤทธิ์เสพติด จึงไม่มีปัญหาในด้านการควบคุมการจำหน่ายเหมือน methadone

5. เนื่องจาก naltrexone ไปยับยั้ง opioid receptors ได้ทุกกลุ่ม ทำให้เกรงกันว่าจะมีผลรบกวนการทำงานตามปกติของร่างกายหรือไม่ ข้อมูลด้านนี้ได้มีการศึกษาอย่างละเอียดจาก National Institute on Drug Abuse (NIDA) และ Special Action

Office for Drug Abuse Prevention (SAODAP) รวมทั้งกลุ่มต่างๆที่ได้รับทุนวิจัย^{19,20,42} ไม่พบผลเสียร้ายแรงต่อระบบสืบพันธุ์ ต่อทารกในครรภ์ หรือระบบอื่นๆ ยกเว้นในรายงานที่ใช้ยาขนาด 300 มก.ในการทดสอบผลการรักษาโรคอ้วน พบว่ามีผลเสียต่อเซลล์ตับ ทำให้ระดับของ serum transaminase (SGPT) สูงขึ้นประมาณ 3-19 เท่าของระดับปกติ แต่ผลนี้หายไปได้เมื่อหยุดยา ผลข้างเคียงที่สำคัญได้แก่อาการคลื่นไส้ อาเจียน ปวดศีรษะ ผื่นคัน มึนงง ซึมเศร้า วิตกกังวล หรืออารมณ์เสีย ปวดเมื่อย และอ่อนเพลีย ซึ่งบางอาการอาจเป็นอาการถอนยาที่เกิดขึ้น นอกจากนี้มีอาการอื่นที่พบบ้าง เช่น ท้องผูกหรือท้องเสีย เบื่ออาหาร เวียนศีรษะ หงุดหงิด หนาวสั่น สมรรถภาพทางเพศลดลง เป็นต้น

6. ปัญหาที่สำคัญประการหนึ่งของการใช้ naltrexone คือความร่วมมือของผู้ป่วย มีรายงานที่พบว่าผู้ป่วยถอนตัวจากโปรแกรมการรักษาค่อนข้างมาก ส่วนหนึ่งเนื่องจากผลเสีย เช่น คลื่นไส้ อาเจียน อารมณ์เสีย เป็นต้น อีกส่วนหนึ่งน่าจะเป็นเพราะไม่ได้รับผลเคลิ้มสุขจากการกลับไปเสพยากลุ่มมอร์ฟีนอีก (เนื่องจากยังฝังจำกับผลของยากลุ่มมอร์ฟีน) ดังนั้น การให้การศึกษา การจูงใจ และการช่วยเหลือจากครอบครัวและสังคม จึงมีบทบาทสำคัญมาก ดังมีรายงานที่พบว่าประสิทธิภาพของการรักษาทั้งในผู้ติดยากลุ่มมอร์ฟีนหรือผู้ติดยาสุราได้ผลเพิ่มขึ้นอย่างมากเมื่อใช้ร่วมกับจิตบำบัดหรือได้รับการช่วยเหลือสนับสนุนจากสังคม^{22,43,44}

อย่างไรก็ตาม การใช้ opioid antagonist ในผู้ป่วยที่ติดยากลุ่มมอร์ฟีนโดย

ที่ยังมีอาการถอนยาอยู่นั้น นับว่าเป็นวิธีการที่เสี่ยง จึงอาจจะใช้ได้เฉพาะกับผู้ป่วยในโรงพยาบาลเท่านั้น แม้แต่เอกสารกำกับยาของบริษัทยาเองก็ไม่ได้สนับสนุนให้ใช้โดยตรง เพียงแต่เสนอแนะให้ใช้กับผู้ป่วยที่หยุดยากลุ่มมอร์ฟินแล้วไม่ต่ำกว่า 7 วัน หรือตรวจปัสสาวะไม่พบยากลุ่มนี้ หรือไม่มีอาการถอนยาเมื่อทำ naloxone challenge test โดยมีคำเตือนหรือข้อห้ามใช้สำหรับผู้ป่วยที่ยังแสดงอาการถอนยาอยู่ การใช้ยาในกรณีเช่นนี้จึงมิใช่ใช้กับขั้นตอนการถอนพิษยา แต่ใช้ในขั้นตอนการติดตามผล เพื่อป้องกันการกลับไปติดยาอีก

ข้อสำคัญประการหนึ่งที่ต้องทำความเข้าใจกับผู้ป่วยคือหากผู้ป่วยพยายามกลับไปใช้มอร์ฟิน เฮโรอีน หรือเมธาโดนอีกในขนาดเดิม จะไม่ได้รับผลที่เคยมีก่อนการใช้ naltrexone แต่ผู้ป่วยอาจพยายามเพิ่มขนาดของยากลุ่มมอร์ฟินขึ้นไปอีกเพื่อเอาชนะ วิธีการเช่นนี้เป็นอันตรายมากเพราะไม่สามารถควบคุมได้ เมื่อได้รับยาเกินขนาดจะทำให้ผู้ป่วยช็อค หมดสติ หายใจหยุดหายใจ และเสียชีวิตได้

อนึ่ง ผู้ป่วยที่ได้รับ naltrexone ควรได้รับบัตรเตือนหรือทำความเข้าใจอย่างดีว่าอาจมีปัญหาเมื่อจำเป็นต้องใช้ยากลุ่มอื่นๆที่มีปฏิกิริยาต่อกันได้ เช่นยาแก้ปวด แก้ก้องเสีย แก่ปวด และเมื่อจำเป็นต้องใช้ยากลุ่มมอร์ฟิน (เช่นการผ่าตัด) จะต้องแจ้งให้แพทย์รู้และปรับขนาดยาตามความเหมาะสม

เหตุผลในการใช้ naltrexone รักษาผู้ติดสุรา

แม้ว่าการใช้ naltrexone ในการต้านฤทธิ์หรือป้องกันการติดยากลุ่มมอร์ฟินจะผ่านมานานกว่า 25 ปีแล้ว และมีการทดลองใช้รักษาอาการอื่นๆอีกมากที่คาดว่าจะเกี่ยวข้องกับระบบ opioid เช่น โรคจิตเภท ความจำเสื่อม โรคพาร์กินสัน โรคฮันติงตัน และโรคอ้วน (ซึ่งส่วนมากไม่ได้ผล) แต่บทความเกี่ยวกับ naltrexone ก่อนปี คศ.1990 ก็ไม่มีบทความใดกล่าวถึงการใช้ในผู้ติดสุรา และบทความเกี่ยวกับการรักษาผู้ติดสุราก็ไม่มีบทความใดกล่าวถึง opioid antagonist เลย^{20,42} ข้อมูลสนับสนุนการใช้ naltrexone ในผู้ติดสุรา จึงนับว่าเป็นเรื่องใหม่ที่น่าสนใจ

ความสนใจในเรื่องนี้เริ่มจากการสังเกตพบว่าผู้ติดเฮโรอีนที่ได้รับการรักษาด้วย naltrexone มีการดื่มสุราลดลง ข้อมูลการศึกษาบทบาทของระบบ opioid ในทางพฤติกรรม พบว่ายาที่ต้านฤทธิ์ระบบนี้มีผลลดพฤติกรรมการกิน รวมทั้งการดื่มแอลกอฮอล์ เมื่อมีข้อมูลมากขึ้นเกี่ยวกับการออกฤทธิ์ของแอลกอฮอล์ต่อระบบ opioid ดังได้กล่าวถึงก่อนหน้านี้แล้ว และจากผลการทดสอบทางคลินิกด้วยวิธีมาตรฐานคือมีกลุ่มควบคุมที่เหมาะสม^{45,46} ซึ่งสรุปได้ว่าการให้ naltrexone วันละ 50 มก.เป็นเวลา 12 สัปดาห์ สามารถลดอัตราและปริมาณของการกลับไปดื่มสุราได้ ลดความรู้สึกอยากดื่ม (craving) ได้ การใช้ naltrexone เพื่อรักษาผู้ติดสุราจึงได้รับการรับรองจาก FDA ของสหรัฐอเมริกาในปี คศ.1995 ข้อมูลการศึกษาผลของ naltrexone ในระยะต่อมามีอีกมาก^{12-18,21-24} และศึกษาในผู้ป่วยกลุ่มใหญ่มากขึ้น โดยสรุปแล้ว naltrexone มีผลลดการกลับไปดื่มสุราได้ และแม้จะกลับ

ไปดื่มบ้างก็ยังดื่มน้อยลง ทั้งนี้ น่าจะเป็นผลจากการยับยั้งระบบ reinforcing ที่ตอบสนองต่อแอลกอฮอล์ นอกจากนี้ผลของ naltrexone ยังยืดต่อไปได้หลังการหยุดใช้ยา แต่ก็ลดลงตามระยะเวลา การรักษาจะได้ผลดีเพิ่มขึ้นเมื่อให้ร่วมกับวิธีการทางจิตบำบัด (coping skill, psychosocial support) เช่นเดียวกับกรณีการใช้ naltrexone รักษาผู้ติดยากลุ่มมอร์ฟีนดังกล่าวมาแล้ว^{22,43,44}

สรุป

ปัญหาสำคัญของวิธีการบำบัดรักษาที่ใช้กันอยู่สำหรับผู้ป่วยที่ติดยากลุ่มมอร์ฟีนคือการหวนกลับไปติดยาซ้ำอีก ทำให้ขั้นตอนการรักษามีความหมายเป็นเพียงส่วนเล็กๆ ของวงจรในการแก้ปัญหา การนำวิธีการรักษาด้วย opioid antagonist มาใช้ เป็นแนวทางปฏิบัติที่น่าจะช่วยแก้ปัญหาได้ส่วนหนึ่ง หลักการในเรื่องนี้เป็นเรื่องตรงไปตรงมา คือการใช้ antagonist ไปป้องกันมิให้สารกลุ่มมอร์ฟีนออกฤทธิ์ ลดผลที่เกิดจากการเสพยาเสพติดและหวังจะทำให้หยุดเสพยาได้ในที่สุด แต่สิ่งที่ยังเป็นปัญหาอยู่คือรายละเอียดวิธีการปฏิบัติเพื่อให้มีอาการถอนยาน้อยที่สุด หรือถอนพิษยาได้เร็วที่สุด ป้องกันการกลับไปติดยาอีกได้นานที่สุด และที่สำคัญได้รับความร่วมมือจากผู้ป่วยดีที่สุด

ข้อหลังนี้เป็นปัจจัยสำคัญที่มีผลต่อประสิทธิภาพของการรักษาอย่างยิ่งและเป็นปัญหาสำหรับ naltrexone ซึ่งจะต้องหาวิธีการปฏิบัติที่เหมาะสมต่อไป เช่นการใช้วิธีการทางจิตบำบัดร่วมด้วย เป็นต้น

ส่วนปัญหาในการรักษาผู้ติดสุรานั้นแตกต่างออกไป ข้อจำกัดที่สำคัญน่าจะอยู่ที่ประสิทธิภาพของยาที่ใช้ส่วนหนึ่ง และความร่วมมือของผู้ป่วยอีกส่วนหนึ่ง การพบว่าแอลกอฮอล์ออกฤทธิ์ต่อระบบสารส่งกระแสประสาทหลายๆ ชนิด ซึ่งมีเซลล์ประสาทหลายกลุ่มที่มีผลต่อ reinforcing เช่น opioid, glutamate, GABA, 5-HT และ DA และการพบว่า naltrexone สามารถลดความอยากดื่มสุรา ยืดเวลาหวนกลับไปดื่มและลดปริมาณที่ดื่มได้ ทำให้มีการศึกษา และได้ข้อมูลความรู้มากขึ้นเกี่ยวกับการทำงานของระบบสารส่งกระแสประสาทต่างๆ ระบบ reinforcing และกลไกที่ทำให้เกิดการเสพติดและอาการถอนยา การใช้ naltrexone รักษาผู้ติดสุราจึงเป็นแนวทางใหม่ที่อาศัยข้อมูลความรู้ใหม่ๆ เหล่านี้ เมื่อมีการพัฒนาการใช้ยานี้กว้างขวางมากขึ้น มีรายละเอียดของวิธีการปฏิบัติที่ทำให้ได้ความร่วมมือจากผู้ป่วยดีที่สุด วิธีการนี้ก็ไม่น่าจะนำไปสู่การรักษาที่มีประสิทธิภาพ รวมถึงการป้องกันปัญหาการกลับไปดื่มสุราอีกด้วย

เอกสารอ้างอิง

1. บพิตร กลางกลยา. การใช้ยารักษาผู้ติดยา
กลุ่มมอร์ฟิน. วารสารเภสัชวิทยา
2525;4:95-114.
2. Jaffe JH. Drug addiction and drug abuse.
In Gilman AG, Rall TW, Nies AS, et al
(eds): The Pharmacological Basis of
Therapeutics. New York, McGraw-Hill
Inc. 1992; pp.522-573.
3. Gold MS. Opiate addiction and the locus
coeruleus: the clinical utility of clonidine,
naltrexone, methadone, and buprenor-
phine. *Psychiat Clin N Amer* 1993; 16: 61-
73.
4. Miller NS and Gold MS. A hypothesis for
a common neurochemical basis for alcohol
and drug disorders. *Psychiat Clin N Amer*
1993; 16: 105-117.
5. Christie MJ, Williams JT, Osborne PB and
Belchambers CE. Where is the locus in
opioid withdrawal? *Trends Pharmacol Sci*
1997; 18: 134-140.
6. Warner EA, Kosten TR and O'Connor
PG. Pharmacotherapy for opioid and
cocaine abuse. *Med Clin N Amer* 1997;
81: 909-925.
7. Simonato M. The neurochemistry of
morphine addiction in the neocortex.
Trends Pharmacol Sci 1996; 17: 410-415.
8. Di Chiara G. Cortical and limbic
dopamine (on opiate addiction): do not
mix before use. *Trends Pharmacol Sci*
1997; 18: 77-78.
9. Gorelick DA. Overview of pharmacologic
treatment approaches for alcohol and other
drug addiction : intoxication, withdrawal
and relapse prevention. *Psychiat Clin N
Amer* 1993; 16: 141-156.
10. Bohn MJ. Alcoholism. *Psychiat Clin N
Amer* 1993; 16: 679-692.
11. Volpicelli JR and O'Brien CP. Opioid
involvement in alcohol dependence. *J Clin
Psychiatry* 1995; 56 (suppl 7): 3-4.
12. Ulm RR, Volpicelli JR and Volpicelli
LA. Opiate and alcohol self-administration
in animals. *J Clin Psychiatry* 1995; 56
(suppl 7): 5-14.
13. Froehlich JC. Genetic factors in alcohol
self-administration. *J Clin Psychiatry*
1995; 56 (suppl 7): 15-23.
14. Gordis E. Alcohol research at the cutting
edge. *Arch Gen Psychiatry* 1996; 53: 199-
201.
15. Gordon AS and Diamond I. Cellular and
molecular neuroscience of alcoholism.
Physiol Rev 1997; 77: 1-20.
16. Kosten TR. Addiction as a brain disease.
Am J Psychiatry 1998; 155: 711-713.
17. Saitz R and O'Malley SS. Pharmaco-
therapies for alcohol abuse: withdrawal
and treatment. *Med Clin N Amer* 1997; 81:
881-907.
18. Spanagel R and Ziegler W. Anti-
craving compounds for ethanol: new
pharmacological tool to study addictive
processes. *Trends Pharmacol Sci* 1997;
18: 54-59.
19. Ginzburg HM and Glass WJ. The role of
National Institute on Drug Abuse in the
development of naltrexone. *J Clin
Psychiatry* 1984; 9 (2): 39-41.
20. Gonzalez JP and Brogden RN.
Naltrexone: a review of its pharmaco-
dynamic and pharmacokinetic properties
and therapeutic efficacy in the manage-
ment of opioid dependence. *Drugs* 1988;
35: 192-213.
21. Swift RM. Effect of naltrexone on human
alcohol consumption. *J Clin Psychiatry*
1995; 56 (suppl 7): 24-29.
22. O'Malley SS. Integration of opioid
antagonist and psychosocial therapy in
the treatment of narcotic and alcohol
dependence. *J Clin Psychiatry* 1995; 56
(suppl 7): 30-38.
23. Volpicelli JR, Clay KL, Watson NT and
O'Brien CP. Naltrexone in the treatment
of alcoholism: predicting response to
naltrexone. *J Clin Psychiatry* 1995; 56
(suppl 7): 39-44.
24. Croop RS, Faulkner EB, Labriola DF. The
safety profile of naltrexone in the
treatment of alcoholism. *Arch Gen
Psychiatry* 1997; 54: 1130-1135.
25. Llorens C, Martres MP, Baudry M and
Schwartz JC. Hypersensitivity to nor-
adrenaline in cortex after chronic
morphine: relevance to tolerance and
dependence. *Nature* 1978; 274: 603-605.
26. Aghajanian GK. Tolerance of locus
coeruleus neurons to morphine and
suppression of withdrawal response by
clonidine. *Nature* 1978; 276: 186-188.
27. Gold MS, Redmond DE Jr and Kleber
HD. Clonidine in opiate withdrawal.
Lancet 1978; 1: 929-930.
28. Wise RA. The brain and reward. In
Liebman JM, Cooper SJ (eds): The
Neuropharmacological Basis of Reward.
Oxford, Oxford University Press, 1989.

29. Wiesenfeld-Hallin Z. Combined opioid-NMDA antagonist therapies: What advantages do they offer for the control of pain syndromes? *Drugs* 1998; 55: 1-4.
30. Tung CS, Grenhoff J, Svensson TH. Morphine withdrawal responses of rat locus coeruleus neurons are blocked by an excitatory amino acid antagonist. *Acta Physiol Scand* 1990; 138: 581-582.
31. Lyness WH, Friedle NM, Moore KE. Destruction of dopaminergic nerve terminals in nucleus accumbens: effect on d-amphetamine self-administration. *Pharmacol Biochem Behav* 1979; 11: 553-556.
32. Collier HOJ. Cellular site of opiate dependence. *Nature* 1980; 283: 625-629.
33. Crain SM and Shen K-F. Modulation of opioid analgesia, tolerance and dependence by Gs-coupled, GM 1 ganglioside-regulated opioid receptor function. *Trends Pharmacol Sci* 1998; 19: 358-365.
34. Rasmussen KL, Aghajanian GK. Withdrawal-induced activation of locus coeruleus neurons in opiate-dependent rats: attenuation by lesions of the nucleus paragiganto-cellularis. *Brain Res* 1989; 505: 346-350.
35. Weight FF. Cellular and molecular physiology of alcohol action in the nervous system. *Int Rev Neurobiol* 1992; 33: 289-348.
36. Li C, Peoples RW and Weight FF. Alcohol action on a neuronal membrane receptor: evidence for a direct interaction with the receptor protein. *Neurobiology* 1994; 91: 8200-8204.
37. Goldstein DB and Chin JH. Interaction of ethanol with biological membranes. *Fed Proc* 1981; 40: 2073-2076.
38. Davis VE and Walsh MJ. Alcohol, amines, and alkaloids: a possible biochemical basis for alcohol addiction. *Science* 1970; 167: 1005-1007.
39. Cohen G and Collins MA. Alkaloids from catecholamines in adrenal tissue: possible role in alcoholism, *Science* 1970; 167: 1749-1751.
40. Fertel RH, Greenwald JE, Schwarz R et al. Opiate receptor binding and analgesic effects of the tetrahydroisoquinolines salsolinol and tetrahydropapaveroline. *Res Commun Chem Patho Pharmacol* 1980; 27: 3-16.
41. Reachey JE and Naranjo CA. The role of drugs in the treatment of alcoholism. *Drugs* 1984; 27: 171-182.
42. Resnick BB, Schuyten-Resnick E and Washton AM. Assessment of narcotic antagonists in the treatment of opioid dependence. *Ann Rev Pharmacol Toxicol* 1980; 20: 463-474.
43. Volpicelli JR, Rhines KC, Rhines JS, et al. Naltrexone and alcohol dependence: role of subject compliance. *Arch Gen Psychiatry* 1997; 54: 737-742.
44. O'Conner PG, Farren CK, Rounsavill BJ and O'malley SS. A priliminary investigation of the management of alcohol dependence with naltrexone by primary care providers. *Am J Med* 1997; 103: 477-482.
45. O'Malley SS, Jaffe AJ, Chang G, Schottenfeld RS, Meyer RE, Rounsaville B. Naltrexone and coping skills therapy for alcohol dependence: a controlled study. *Arch Gen Psychiatry* 1992; 49: 881-887.
46. Volpicelli JR, Alterman AI, Hayashida M, O'Brien CP. Naltrexone in the treatment of alcohol dependence. *Arch Gen Psychiatry* 1992; 49: 876-880.