

ภาวะติดแอลกอฮอล์ กลุ่มอาการขาดแอลกอฮอล์ และการรักษา

อารยา สุวัฒน์¹, คัทชินทร์ ภูนิคม¹, จินตนา สัตยาศัย¹

¹ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

Alcohol Addiction, Alcohol Withdrawal Syndrome and Treatment

Araya Supawat¹, Kutcharin Phunikhom¹, Jintana Sattayasai¹

¹Department of Pharmacology, Faculty of Medicine, Khon Kaen University, Thailand

ในปัจจุบันพบว่ามียาที่ใช้เพื่อบำบัดรักษาภาวะติดแอลกอฮอล์และกลุ่มอาการขาดแอลกอฮอล์หลายชนิด แต่นักวิจัยยังคงพัฒนาหาหนทางใหม่ที่สามารถบำบัดรักษาภาวะติดแอลกอฮอล์และกลุ่มอาการขาดแอลกอฮอล์ในระยะยาว และป้องกันการกลับมาติ่มแอลกอฮอล์อีก จากการรวบรวมข้อมูลพบว่านักวิจัยได้ให้ความสนใจศึกษาในกลุ่มยารักษาโรคลมชัก (anticonvulsants) กันมากขึ้น เนื่องจากมีหลายกลไกที่สามารถลดอาการภาวะติดแอลกอฮอล์และกลุ่มอาการขาดแอลกอฮอล์ ด้วยเหตุผลนี้จึงมีแนวโน้มที่สมุนไพรที่มีฤทธิ์เป็น anticonvulsant อาจจะสามารถรักษาภาวะติดแอลกอฮอล์และกลุ่มอาการขาดแอลกอฮอล์ ได้เช่นกัน จึงถือเป็นแนวทางการศึกษาใหม่ที่น่าสนใจในการศึกษาหาหรือสมุนไพรที่อาจจะบำบัดรักษาภาวะติดแอลกอฮอล์ได้

Recently, there are many drugs for the treatment of alcohol addiction and alcohol withdrawal syndrome. However, several other drug candidates are currently evaluated by the researcher for a long term therapy and prevent relapse. The previous studies showed that the researcher were interested the efficacy of anticonvulsant drug group, according to variety mechanism of action, to reduce alcohol addiction and alcohol withdrawal syndrome. Therefore, anticonvulsant medical plants may be promising candidates and modest pharmacological therapy for alcohol dependence.

Keyword: alcohol addiction, alcohol withdrawal syndrome

ศรีนครินทร์เวชสาร 2558; 30 (6): 618-629 ♦ Srinagarind Med J 2015; 30 (6): 618-629

บทนำ

ในปัจจุบันมีผู้นิยมดื่มเครื่องดื่มแอลกอฮอล์เป็นจำนวนมาก จากผลการสำรวจในปี พ.ศ. 2554 พบว่าคนไทยเกือบ 17 ล้านคน ดื่มเครื่องดื่มแอลกอฮอล์ นอกจากนี้ยังมีรายงานว่าเยาวชนอายุ 15-24 ปี และเพศหญิงมีแนวโน้มดื่มเครื่องดื่มแอลกอฮอล์เพิ่มสูงขึ้นอีกด้วย ชนิดของเครื่องดื่มแอลกอฮอล์ที่มีความหลากหลาย การโฆษณาจูงใจผู้บริโภค รวมทั้งการเข้าถึงและสามารถหาซื้อได้ง่ายก็เป็นปัจจัยหนึ่งที่ทำให้มีการบริโภคเพิ่มขึ้นทุกๆ ปี พบว่าเครื่องดื่มแอลกอฮอล์ที่มีวางขายตามท้องตลาดในประเทศไทย มีหลากหลายชนิด และมีดีกรีความเข้มข้นของแอลกอฮอล์แตกต่างกัน¹ (ตารางที่ 1)

ประเทศต่างๆ ทั่วโลก รวมทั้งประเทศไทยต่างมีความวิตกกังวลต่อผลกระทบที่เป็นอันตรายจากการบริโภคเครื่องดื่มแอลกอฮอล์ที่กำลังเพิ่มขึ้น เนื่องจากการดื่มแอลกอฮอล์ก่อให้เกิดผลกระทบทั้งด้านสุขภาพกาย ใจ และสังคม การดื่มแอลกอฮอล์ในปริมาณมากเกินไปจนทำให้เกิดการเสพติดแอลกอฮอล์ (alcohol addiction) และโรคพิษสุราเรื้อรัง (alcoholism) นอกจากนี้ยังทำให้เกิดปัญหาต่อระบบต่างๆ ของร่างกายอีกด้วย³ เช่น แอลกอฮอล์จะทำลายเนื้อเยื่อชั้น mucosa ของหลอดอาหาร จึงเป็นสาเหตุหนึ่งที่ทำให้ผู้ที่ดื่มแอลกอฮอล์รู้สึกแสบร้อนกลางอก (heartburn) และนำย่อยในกระเพาะอาหาร (gastric content) ไหลย้อนกลับเข้าสู่หลอดอาหาร (gastroesophageal reflux)⁴ นอกจากนี้

ตารางที่ 1 ปริมาณแอลกอฮอล์ในเครื่องดื่มชนิดต่างๆ ในประเทศไทย

กลุ่มของเครื่องดื่มแอลกอฮอล์	ช่วงของความเข้มข้นของแอลกอฮอล์บริสุทธิ์ (ร้อยละ)
สุราขาว	28-40
สุราสี	
เช่น วิสกี้ (whiskey), บรั่นดี (brandy), รัม (Rum))	28-43
เบียร์ (beer)	3.5-6.4
ไวน์ (wine)	8-15
ไวน์กลูเลอร์ และสุราผสมรสผลไม้/สุราผสมพร้อมดื่ม	5-7
สุราแช่พื้นเมือง	5-11
เหล้าปั่น	4-6
ยาตองเหล้า	28-40
อื่นๆ เช่น ค็อกเทล (Cocktail)	3.5-43

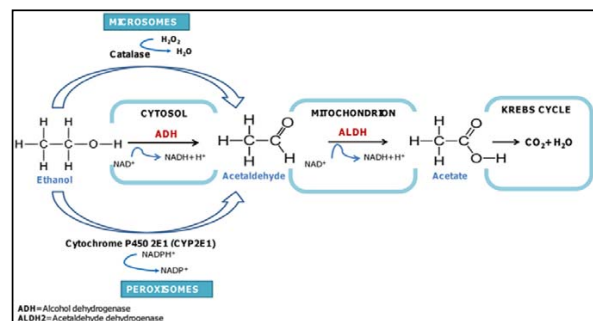
หมายเหตุ *หน่วยของความเข้มข้นคือร้อยละของแอลกอฮอล์โดยปริมาตร

ยังก่อให้เกิดภาวะไขมันสะสมในตับ (alcoholic fatty liver) จนเกิดตับอักเสบ (alcoholic hepatitis) แล้วพัฒนาไปสู่ตับแข็ง (cirrhosis) และตับวาย (liver failure) ในที่สุด⁵ ผู้ที่ดื่มแอลกอฮอล์ปริมาณมากและเรื้อรัง อาจเกิดโรคกล้ามเนื้อหัวใจชนิดห้องหัวใจขยายใหญ่ผิดปกติ (dilated cardiomyopathy) หัวใจเต้นผิดจังหวะ (arrhythmias) ความดันโลหิตสูง (hypertension) และโรคหลอดเลือดหัวใจ (coronary heart disease) ได้⁵ ทำให้เสื่อมสมรรถภาพทางเพศ (impotence) ในเพศชาย และทำให้วงจรการตกไข่ (ovulatory cycle) ผิดปกติในเพศหญิง⁶ นอกจากนี้ยังพบว่าแอลกอฮอล์ยับยั้งการทำงานของระบบภูมิคุ้มกัน โดยไปกีดการทำงานของ macrophages ส่งผลให้ร่างกายติดเชื้อโรคต่างๆ ได้ง่าย³ และที่สำคัญที่สุดคือ แอลกอฮอล์มีผลต่อระบบประสาท การดื่มแอลกอฮอล์ระยะสั้น ทำให้สูญเสียความทรงจำ (amnesia) ไม่สามารถจดจำเหตุการณ์ในขณะนั้นได้ สับสน (confusion) เดินเซ (ataxia) ส่วนผลของการดื่มแอลกอฮอล์ระยะยาวทำให้เกิดภาวะสมองฝ่อ (cerebral atrophy) ความจำเสื่อม (dementia) และ Wernicke-Korsakoff Syndrome (เกิดจากการไม่สามารถดูดซึม vitamin B₁) เป็นต้น⁷

1. กระบวนการสร้างและสลาย (metabolism) ของแอลกอฮอล์

เมื่อดื่มแอลกอฮอล์ โมเลกุลขนาดเล็กของแอลกอฮอล์ จะถูกดูดซึมอย่างรวดเร็วโดยหลังจากดื่ม จะมีความเข้มข้น

สูงสุดในกระแสโลหิตภายใน 30-90 นาที แอลกอฮอล์ที่ดื่มเข้าไปส่วนใหญ่ (ร้อยละ 95-98) จะถูกเปลี่ยนแปลงมีเพียงส่วนน้อยที่ถูกขับออกจากร่างกายโดยไม่เปลี่ยนแปลงได้แก่การขับออกทางการหายใจ (ร้อยละ 0.7) ทางเหงื่อ (ร้อยละ 0.1) และทางปัสสาวะ (ร้อยละ 0.3) กระบวนการสร้างและสลายของแอลกอฮอล์ ส่วนใหญ่จะเกิดขึ้นในตับ ซึ่งกระบวนการที่เปลี่ยนแอลกอฮอล์ให้เป็น acetaldehyde จะอาศัยเอนไซม์ที่สำคัญ 3 ชนิด คือ alcohol dehydrogenase (ADH), catalase และ cytochrome P450 2E1 (CYP2E1) จากนั้นเอนไซม์ aldehyde dehydrogenase (ALDH) จะเปลี่ยน acetaldehyde ให้เป็น acetate โดยมี nicotinamide adenine dinucleotide (NAD) เป็น co-factor แล้วจึงเข้าสู่กระบวนการ Krebs cycle จนได้พลังงาน คาร์บอนไดออกไซด์และน้ำ^{4,5} (รูปที่ 1)



รูปที่ 1 แสดงกระบวนการสร้างและสลายแอลกอฮอล์ในมนุษย์ (metabolic pathways of ethanol in human)⁵

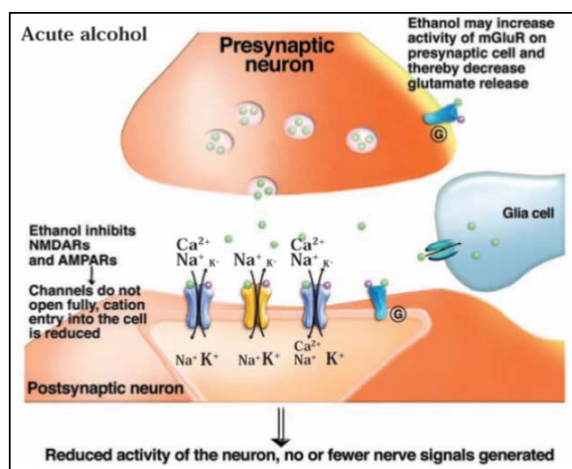
2. ผลของการดื่มแอลกอฮอล์ที่มีต่อระบบประสาทส่วนกลาง (central nervous system)

ผลจากหลายการศึกษาที่ผ่านมา พบว่าการดื่มแอลกอฮอล์มีผลต่อระบบประสาทส่วนกลาง โดยไปรบกวนระบบการทำงานของสารสื่อประสาทจำพวก amino acid (amino acid neurotransmitter systems) ทั้งชนิดกระตุ้น (excitatory amino acids) ได้แก่ glutamate และชนิดยับยั้ง (inhibitory amino acids) ได้แก่ γ -aminobutyric acid (GABA) นอกจากนี้ยังมีผลต่อ dopamine ด้วย ซึ่งสามารถแบ่งผลกระทบต่อระบบประสาทส่วนกลางได้เป็น 2 ชนิดหลักคือ

2.1 ผลของการดื่มแอลกอฮอล์ที่มีต่อระบบประสาทส่วนกลาง (central nervous system) แบบเฉียบพลัน

ผลของการดื่มแอลกอฮอล์ในระยะเฉียบพลัน (acute alcohol consumption) พบว่าแอลกอฮอล์มีผลยับยั้ง glutamatergic neurotransmission หลายรูปแบบ โดยแอลกอฮอล์จะกระตุ้น metabotropic receptors (mGluRs) ที่ presynaptic cell มีผลทำให้ลดการหลั่ง glutamate ในสมองส่วน hippocampus และ nucleus accumbens นอกจากนี้แอลกอฮอล์ยังยับยั้งการทำงานของ N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor ที่ postsynaptic cell โดยไปแย่งจับกับ glycine ที่ NMDA receptor และยับยั้ง α -Amino-3-hydroxy-5-methylisoxazole-4-propionic acid (AMPA) receptors มีผลทำให้ glutamatergic neurotransmission ลดลง^{8,9} (รูปที่ 2)

นอกจากนี้แอลกอฮอล์ยังไปกระตุ้นที่ GABA_A receptor ทำให้ Cl^- เข้าสู่ postsynaptic cell มากขึ้นส่งผลให้

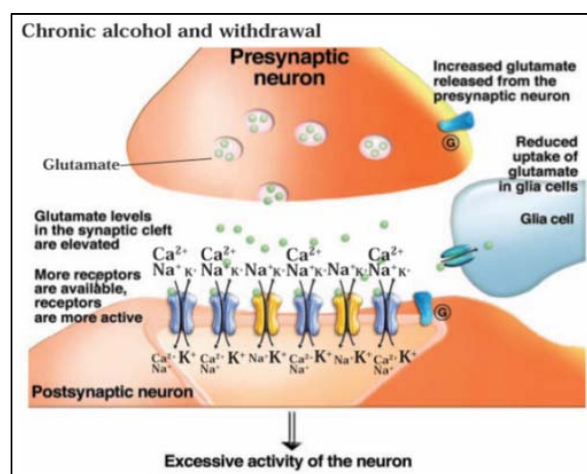


รูปที่ 2 ผลของแอลกอฮอล์ต่อ glutamate system เมื่อดื่มแอลกอฮอล์ในระยะเฉียบพลัน⁸

เซลล์อยู่ในระยะ hyperpolarization และตอบสนองต่อการกระตุ้นน้อยลง ดังนั้นการดื่มแอลกอฮอล์ในระยะสั้นๆ ทำให้เกิดการกดสมอง ผู้ดื่มจะรู้สึกผ่อนคลายมากขึ้น สมาธิลดลง มีเมฆ (stuporous) ปฏิกริยาตอบสนองอัตโนมัติช้าลง เสียการควบคุมระบบกล้ามเนื้อ (muscular incoordination) การยับยั้งชั่งใจน้อยลง กดการหายใจ และการเต้นของหัวใจ ไม่รู้สึกตัว (unconsciousness) การหายใจช้าลง และอาจเสียชีวิตได้ โดยความรุนแรงของอาการจะขึ้นอยู่กับปริมาณแอลกอฮอล์ที่ดื่มเข้าไป

2.2 ผลของการดื่มแอลกอฮอล์ที่มีต่อระบบประสาทส่วนกลาง (central nervous system) แบบเรื้อรัง

การดื่มแอลกอฮอล์ติดต่อกันเป็นระยะยาว หรือแบบเรื้อรัง (chronic alcohol consumption) ทำให้เกิดการ up-regulation ของ NMDA receptor โดยเฉพาะ NMDA R₂B subunit ใน cerebral cortex, hippocampus, amygdala⁹ ซึ่งเป็นผลตอบสนองจากการที่แอลกอฮอล์กดการทำงานของ NMDA receptor ทำให้ Na^+ ion และ Ca^{2+} ion เข้าสู่เซลล์เป็นจำนวนมาก เซลล์ประสาทจึงถูกกระตุ้นมากขึ้น และเมื่อหยุดการดื่มแอลกอฮอล์กะทันหัน (withdrawal) จะทำให้เกิดภาวะ hyperexcitability (รูปที่ 3) นอกจากนี้ GABA system บริเวณ synapse จะทำงานลดลง ทำให้ฤทธิ์การยับยั้งของ GABA ที่ postsynaptic neuron ลดลงไปด้วย และยังส่งเสริมให้เกิด hyperexcitability และ anxiety มากยิ่งขึ้น^{8,10}



รูปที่ 3 ผลของแอลกอฮอล์ต่อ glutamate system เมื่อดื่มแอลกอฮอล์แบบเรื้อรัง และเมื่อเกิดภาวะขาดแอลกอฮอล์ (withdrawal)⁸

3. ภาวะติดแอลกอฮอล์ และกลุ่มอาการขาดแอลกอฮอล์ (alcohol addiction and alcohol withdrawal syndrome)

3.1 พยาธิสรีรวิทยา (pathophysiology)

โดยทั่วไปการเสพติดแอลกอฮอล์ มีทั้งการเสพติดทางด้านกายภาพหรือทางร่างกาย (physical dependence) และด้านจิตใจ (psychological dependence) ซึ่งทั้งสองแบบมีรายละเอียดดังต่อไปนี้คือ

3.1.1 การเสพติดทางด้านกายภาพ (physical dependence)

การเสพติดทางด้านกายภาพของแอลกอฮอล์นั้น เกิดเมื่อดื่มแอลกอฮอล์แบบเรื้อรัง ซึ่งเกิดผลตรงข้ามกับการดื่มแอลกอฮอล์ในระยะแรกๆ นั่นคือ จะเกิดการ tolerance ซึ่งทำให้ลดการทำงานของ GABA system บริเวณ synapse ทำให้ฤทธิ์การยับยั้งของ GABA ที่ postsynaptic neuron ลดลง และยังมีผลทำให้เกิด neuroadaptation ส่งผลให้เกิดการ up-regulation ของ NMDA receptor มากขึ้นเมื่อถูกกระตุ้นด้วย glutamate จึงเพิ่ม cationic conductance ภาวะดังกล่าวนี้ส่งผลให้ผู้ดื่มต้องดื่มแอลกอฮอล์ในปริมาณเพิ่มมากขึ้น เพื่อให้เกิดผลต่อสมองเท่าเดิม และเมื่อหยุดดื่มหรือเกิดการขาดแอลกอฮอล์ (withdrawal) จะเกิด hyper excitability อย่างรุนแรง จากการเสียสมดุลระหว่างระบบกระตุ้นและยับยั้ง จนอาจส่งผลทำให้ neuron ตาย เนื่องจากถูกกระตุ้นมากเกินไป นอกจากนี้ยังทำให้เกิด withdrawal symptoms อื่นๆ เช่น วิตกกังวล (anxiety) มือสั่น ตัวสั่น (tremor) การรับรู้ผิดปกติ (disorientation) กระสับกระส่าย (agitation) เพ้อ (delirium) เห็นภาพ หรือ ได้ยินเสียงหลอน (hallucinations) และอาการชักเกร็งกระตุก (grand mal seizures) เป็นต้น⁸⁻¹⁰

3.1.2 การเสพติดทางด้านจิตใจ (psychological dependence)

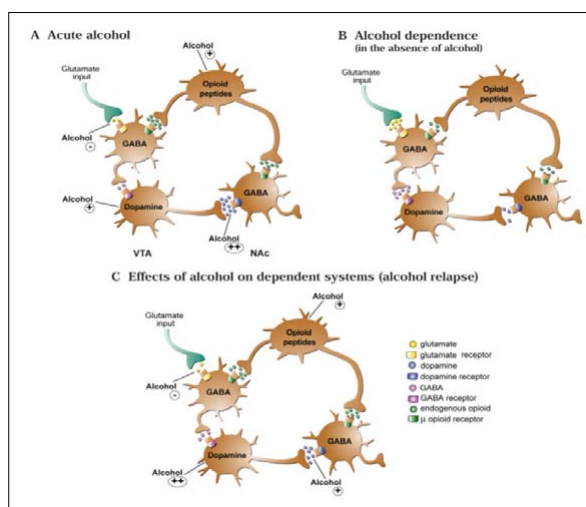
สาเหตุสำคัญที่ทำให้ผู้ดื่มแอลกอฮอล์เกิดการเสพติดด้านจิตใจและแสวงหาแอลกอฮอล์มาดื่ม เนื่องจากแอลกอฮอล์ทำให้ผู้ดื่มเกิดความรู้สึกเคลิบเคลิ้มพึงพอใจ (pleasure) คล้ายกับการได้รับรางวัล (reward) ส่งผลให้เกิดการติดแอลกอฮอล์ (alcohol addiction) ซึ่งบริเวณสมองส่วนที่เกี่ยวข้องกับการเกิดความรู้สึกเคลิบเคลิ้มพึงพอใจ (rewarding center) คือ mesolimbic dopamine system (ได้แก่ ventral tegmental area (VTA), nucleus accumbens (NAc) และ prefrontal cortex, amygdala, striatum และ hippocampus

กลไกที่ทำให้เกิดการติดแอลกอฮอล์ คือ ในการดื่มแอลกอฮอล์แบบเฉียบพลัน แอลกอฮอล์จะกระตุ้นให้เกิดการหลั่ง β -endorphin ซึ่งมีผลกระตุ้น μ receptors บน GABAergic neurons ในบริเวณ VTA ทำให้ยับยั้ง GABAergic transmission นอกจากนี้แอลกอฮอล์ยังไปยับยั้งผลของ glutamate ต่อ GABAergic neurons ทำให้การทำงานของ GABAergic neurons ใน VTA ลดลง จึงเป็นการเพิ่ม firing ของ dopaminergic neurons ส่งผลให้มีการหลั่ง dopamine มากขึ้น แล้วไปจับที่ dopamine receptor ที่บริเวณ nucleus accumbens (NAc)¹¹ (รูปที่ 4A) ทำให้ผู้ดื่มเกิดความพึงพอใจต่อการดื่ม และเมื่อดื่มแอลกอฮอล์แบบเรื้อรัง จะเกิด neuroadaptation และการพึ่งพาแอลกอฮอล์ (alcohol dependence) ดังนั้นเมื่อหยุดดื่มจะเกิดภาวะขาดแอลกอฮอล์ (alcohol withdrawal) ส่งผลให้ glutamate เข้าสู่ GABAergic neurons เพิ่มมากขึ้น แล้วไปกระตุ้นให้ GABAergic neurons ทำงานมากยิ่งขึ้นด้วย จึงเป็นเหตุให้การหลั่ง dopamine ที่ VTA ลดต่ำลง (รูปที่ 4B) โดยพบว่าระดับ dopamine ที่ลดต่ำลงนั้น จะลดต่ำกว่าระดับปกติในคนที่ไม่เสพติด ซึ่งทำให้เกิดความทุกข์ทรมานและอาการอยากอย่างรุนแรงที่เรียกว่า craving^{8,12} ส่งผลให้ผู้ดื่มส่วนใหญ่หันกลับมาดื่มแอลกอฮอล์ (relapse) อีก ซึ่งเมื่อกลับมาดื่มแอลกอฮอล์อีกครั้ง dopaminergic neurons จะไวต่อการกระตุ้นจากแอลกอฮอล์มากขึ้น จากนั้นแอลกอฮอล์จะยับยั้งการหลั่ง glutamate ทำให้มีการหลั่ง dopamine ไปยังบริเวณ nucleus accumbens ส่งผลให้ผู้ขาดแอลกอฮอล์ (alcohol withdrawal) และพึ่งพาแอลกอฮอล์ (alcohol dependence) (รูปที่ 4C) แล้วเกิดความสุข พึงพอใจที่ได้กลับมาดื่มแอลกอฮอล์อีก⁸

นอกจากนี้ยังพบว่าหลังจากดื่มแอลกอฮอล์ ผู้ดื่มจะเกิดความผิดปกติทางอารมณ์ เช่น depression, anxiety ซึ่งเป็นความผิดปกติที่มีความเกี่ยวข้องกับ serotonin จากผลการศึกษาในสัตว์ทดลอง พบว่าการดื่มแอลกอฮอล์มีความสัมพันธ์กับการเกิด serotonin deficiency โดยพบว่าระดับของ 5-HT และ 5-HT metabolites ในน้ำไขสันหลังลดลง¹³

3.2 การกลับมาดื่มซ้ำ (relapse)

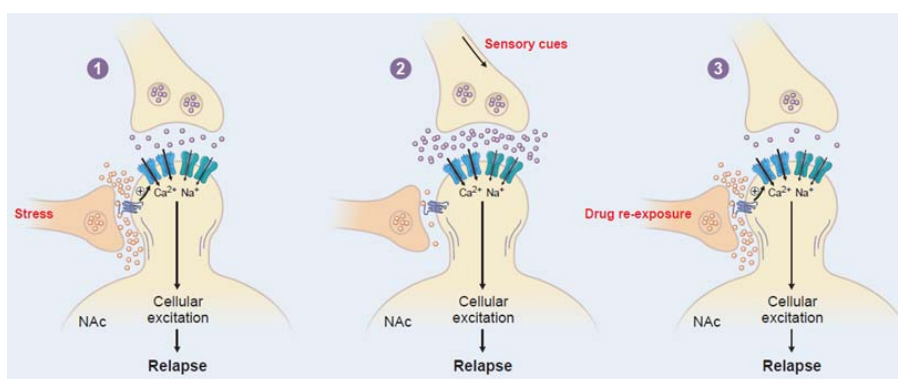
ดังที่ได้กล่าวไปแล้วในการเกิดการติดแอลกอฮอล์ว่าอาจเกิดได้ทั้งทางร่างกาย และจิตใจ ดังนั้นการหยุดดื่มทันทีทันใด หรือการขาดแอลกอฮอล์ทำให้เกิดอาการแสดงได้หลากหลายรูปแบบ ทั้งจากการที่มีการเพิ่มขึ้นของ



รูปที่ 4 ผลของแอลกอฮอล์ต่อระบบสารสื่อประสาท (neuro-transmitter systems) ใน rewarding center⁸

ระบบ glutamate และการ craving จากการติดทางจิตใจ ดังนั้นผู้ที่เสพยาติดแอลกอฮอล์จึงมักกลับมาดื่มซ้ำเพื่อลดอาการเหล่านั้น นอกจากนี้การกลับมาดื่มแอลกอฮอล์อีกนั้น ยังอาจเกิดจากกลไกอื่นๆได้อีก หลายกลไก เช่น จากความเครียด และการได้รับแอลกอฮอล์ปริมาณน้อยๆ จะไปกระตุ้นให้เกิดการหลั่ง dopamine หรืออาจเกิดจากสิ่งกระตุ้นอื่นๆ เช่น การได้กลิ่น หรือ มองเห็น ซึ่งจะไปมีผลกระตุ้นการหลั่ง glutamate และ เพิ่ม surface expression ของ glutamate receptors ส่งผลให้อยากกลับมาดื่มแอลกอฮอล์อีก¹⁰ (รูปที่ 5)

4. การรักษาภาวะติดแอลกอฮอล์และกลุ่มอาการขาดแอลกอฮอล์ (treatment of alcohol addiction and alcohol withdrawal syndrome)



รูปที่ 5 กลไกการกลับมาดื่มแอลกอฮอล์ (relapse) หลังจากหยุดดื่มแอลกอฮอล์ (abstinence)¹⁰

4.1 การรักษาโดยใช้ยา (pharmacological therapy)

ปัจจุบันมียาหลากหลายกลุ่มที่นำมาใช้รักษา ภาวะติดแอลกอฮอล์และกลุ่มอาการขาดแอลกอฮอล์ และยังมี การวิจัยและค้นคว้า นำยากลุ่มใหม่ๆ ซึ่งมีกลไกการออกฤทธิ์ ในการยับยั้งการติดแอลกอฮอล์ และลดอาการอันเนื่องมาจากการขาดแอลกอฮอล์ (ตารางที่ 2) ดังนี้

4.1.1 Opioid receptor antagonists เช่น naltrexone, nalmefene

Naltrexone มีฤทธิ์เป็น opioid receptor antagonist โดยจับกับ mu และ kappa opioid receptor แบบ competitive และ reversible ซึ่งจะมีผลทำให้ GABA transmission ไม่ถูกยับยั้ง ทำให้การทำงานของ GABAergic neurons ใน VTA เพิ่มขึ้น ส่งผลให้มีการหลั่งของ

dopamine ที่ nucleus accumbens (NAc) ลดลง ความพึงพอใจ ในการดื่มแอลกอฮอล์ลดลงด้วย^{8,14,15}

Nalmefene มีฤทธิ์เป็น opioid receptor antagonist โดยจับกับ mu และ delta opioid receptor และเป็น partial agonist กับ kappa opioid receptor ทำให้การทำงานของ GABA neurons ใน VTA เพิ่มขึ้น ส่งผลให้มีการหลั่งของ dopamine ที่ nucleus accumbens (NAc) ลดลง ทำให้มีการ ดื่มแอลกอฮอล์ลดลง¹⁶

จากการศึกษาในสัตว์ทดลอง พบว่าเมื่อได้รับ nalmefene สัตว์ทดลองจะลดการดื่มแอลกอฮอล์^{17,18} และจากการศึกษาทางคลินิกเพื่อเปรียบเทียบฤทธิ์ nalmefene และ naltrexone ต่อการดื่มแอลกอฮอล์ พบว่าทั้ง nalmefene และ naltrexone มีประสิทธิภาพเท่าเทียมกันในการลดการตอบสนอง ของผู้ดื่มต่อแอลกอฮอล์ และยังพบว่าในกลุ่มผู้ที่มีภาวะพึ่งพา

แอลกอฮอล์ (alcohol dependent group) เมื่อได้รับ nalmefene และ naltrexone จะสามารถลดอาการอยากดื่มแอลกอฮอล์ (craving) และลดปริมาณและความถี่ในการดื่มแอลกอฮอล์อีกด้วย¹⁹

4.1.2 Acamprosate

Acamprosate เป็น calcium salt ของ N-acetyl homotaurine ซึ่งมีโครงสร้างคล้ายคลึงกับ glutamate, GABA, glycine และ taurine โดย acamprosate ออกฤทธิ์ทั้งที่ ionotropic และ metabotropic glutamate receptors มีผลยับยั้งการทำงานของ NMDA receptor นอกจากนี้ยังลด glutamatergic neurotransmission ผ่าน type 5 metabotropic glutamate receptors (mGluR5) และลดการสะสมของ glutamate จึงเป็นการปรับสมดุลระหว่าง excitatory และ inhibitory neurotransmitter จึงไม่เกิด hyperexcitability หรือลดการเกิด hyperexcitability และยังสามารถลด dopamine hyperexcitability ในบริเวณ nucleus accumbens ในขณะที่เกิด alcohol withdrawal ได้ อีกด้วย^{8, 17, 20}

4.1.3 Disulfiram

Disulfiram (tetraethylthiuram disulfiram) ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ aldehyde dehydrogenase (ALDH) โดยการไปแย่งจับกับ nicotinamide adenine dinucleotide (NAD) (co-factor) ที่ binding site ส่งผลยับยั้งการเปลี่ยน acetaldehyde ให้เป็น acetate ซึ่งหากมีการดื่มแอลกอฮอล์ขณะที่ใช้ยานี้ จะทำให้ระดับ acetaldehyde ในเลือดเพิ่มขึ้น 5-10 เท่าของ alcohol metabolism ตามปกติ ทำให้เกิดอาการที่สำคัญ คือ disulfiram ethanol reaction (DER) ความรุนแรงจะขึ้นอยู่กับขนาดยาที่ใช้และปริมาณแอลกอฮอล์ที่ดื่มเข้าไป ในกรณีอาการไม่รุนแรง จะพบว่าผิวหนังแดง (flushing) โดยเฉพาะบริเวณหน้าอกส่วนบนและใบหน้า หัวใจเต้นเร็ว ใจสั่น ความดันโลหิตลดลง อาจพบอาการคลื่นไส้ อาเจียน หายใจสั้น (shortness of breath) เหงื่อออก เวียนศีรษะ ตาพร่ามัว และสับสน อาการจะเกิดขึ้นนานประมาณ 30 นาที แล้วอาการจะดีขึ้นได้เอง แต่บางครั้งอาจอันตรายถึงแก่ชีวิตได้ แม้ว่าจจะดื่มแอลกอฮอล์ในปริมาณน้อย อาการรุนแรงที่เกิดขึ้นได้เช่น อาจเกิด hypotension ร่วมกับ bradycardia, marked tachycardia, cardiac arrest, cardiovascular collapse, congestive heart failure และอาการชัก ดังนั้นในการใช้ยาจึงควรให้ข้อมูลเรื่องผลข้างเคียงกับผู้ป่วยและขอความร่วมมือกับผู้ป่วยในการปฏิบัติตนอย่างเคร่งครัด^{8, 17, 20}

4.1.4 Baclofen

Baclofen เป็น presynaptic GABA-B receptor agonist จึงควบคุมการหดเกร็งของกล้ามเนื้อ (spasticity) นอกจากนี้ ยังพบว่ายา baclofen มีผลไปกดการทำงานของ cortico-mesolimbic dopamine neurons¹⁷ จากการศึกษาในสัตว์ทดลอง พบว่ายา baclofen สามารถลดการดื่มแอลกอฮอล์ (voluntary ethanol intake) และมีรายงานว่า baclofen ช่วยลดอาการขาดแอลกอฮอล์ และการอยากดื่มแอลกอฮอล์ อันเนื่องมาจากการกระตุ้นจากมอร์ฟีน²³

4.1.5 Dopaminergic drugs

จากการที่แอลกอฮอล์ มีผลต่อ dopamine system ที่ brain reward circuit จึงทำให้มีการพัฒนาและศึกษา ยาที่มีผลต่อการหลั่ง dopamine ซึ่งเป็นสาเหตุทำให้เกิดการติดแอลกอฮอล์ (alcohol addiction) ได้แก่ ยากลุ่ม dopamine receptor antagonists เช่น quetiapine โดยยามีผลลดการทำงานของ dopamine ซึ่งในขณะนี้ ยาในกลุ่มนี้ยังอยู่ในขั้นตอนการทดลองทางคลินิก (clinical testing)¹⁷

4.1.6 Serotonergic drugs

ยาในกลุ่มนี้ ได้แก่ ยากลุ่ม serotonin reuptake inhibitors, 5-HT₁ partial receptor agonist, 5-HT₂ receptor antagonist และ 5-HT₃ receptor antagonists ซึ่งมีรายละเอียดดังต่อไปนี้

- Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) ในอดีตมีการศึกษาและค้นพบว่าการยับยั้งการ reuptake ของ 5-HT จะช่วยลดการดื่มแอลกอฮอล์ ในการทดลองใน knockout mice ที่ 5-HT transporter พบว่าหนู mice ลดการดื่มแอลกอฮอล์ลง เนื่องจากยาในกลุ่มนี้มีผลลดความอยากอาหารและน้ำ จึงอาจเป็นเหตุผลหนึ่งที่ทำให้ลดการดื่มแอลกอฮอล์ลง²⁴

- 5-HT₁ partial receptor agonist เช่น buspirone ในการศึกษาในสัตว์ทดลอง พบว่ายานี้สามารถลดการดื่มแอลกอฮอล์อย่างมีนัยสำคัญ ซึ่งอาจเป็นผลมาจาก buspirone มีฤทธิ์ anxiolytic effects ซึ่งในปัจจุบันยังมีหลักฐานไม่เพียงพอเกี่ยวกับฤทธิ์อื่นๆ ของ buspirone ในการช่วยลดการดื่มแอลกอฮอล์¹⁷

- 5-HT₂ receptor antagonist เช่น ritanserin, amperozide, FG5974 มีรายงานว่า จากการศึกษาในสัตว์ทดลองสามารถลดการกินแอลกอฮอล์ในสัตว์ทดลอง

โดยไม่มีผลต่อความอยากอาหารและน้ำ แต่ในการศึกษาทางคลินิก พบว่า ritanserin ไม่มีประสิทธิภาพในการรักษาในผู้ที่พึ่งพาแอลกอฮอล์ (alcohol dependence)¹⁷

- 5-HT₃ receptor antagonists เช่น ondansetron จากการศึกษานี้สัตว์ทดลองพบว่า เมื่อได้รับยา 5-HT₃ receptor antagonists จะมีผลลด dopaminergic activity ทำให้ความพึงพอใจจากการดื่มแอลกอฮอล์ลดลง จึงสามารถนำมารักษา early-onset alcohol dependence ได้¹⁷ มีรายงานว่า 5-HT₃ receptor มีความสำคัญต่อการเพิ่มอาการอยากแอลกอฮอล์ ซึ่งจะทำให้เกิดการเสพติดแอลกอฮอล์ได้

4.1.7 Sedative/anxiolytics

ยากลุ่ม benzodiazepines ซึ่งเป็นยากลุ่มที่นิยมนำมาใช้กันอย่างแพร่หลายในการลดหรือป้องกันการเกิดอาการขาดแอลกอฮอล์ เนื่องจากยาในกลุ่มนี้สามารถลด delirium tremens และอาการชัก (seizures) ได้จากการที่ยาไปออกฤทธิ์ที่ benzodiazepine binding site ที่ GABA receptor complex ส่งผลในการเพิ่มการทำงานของ GABAergic transmission โดยทั่วไปจะใช้อย่างที่ออกฤทธิ์ระยะยาว (long half-life benzodiazepine) เนื่องจากสามารถควบคุมอาการได้ดีกว่า เช่น diazepam ส่วนยาที่ออกฤทธิ์ระยะสั้น (short half-life benzodiazepine) เช่น lorazepam จะเหมาะสมในผู้ป่วยที่มีความบกพร่องของการทำงานของตับหรือในผู้สูงอายุ

4.1.8 Anticonvulsants

ปัจจุบันได้เริ่มมีการนำยารักษาลมชักมาใช้ในการรักษาภาวะติดแอลกอฮอล์ และกลุ่มอาการขาดแอลกอฮอล์ อันเนื่องจากการมีการศึกษาและเข้าใจในเภสัชวิทยา ระบบสารสื่อประสาท และสรีรวิทยา ของ brain reward circuit และ alcohol dependence มากยิ่งขึ้น ยาในกลุ่มนี้ อาทิ เช่น carbamazepine, valproate, topiramate, levetiracetam, gabapentin และ pregabalin เป็นต้น

-Carbamazepine เป็นยากันชักที่สามารถใช้ในการรักษา alcohol withdrawal และ alcohol dependence ในระยะยาวได้ เนื่องจากยาจะไปยับยั้ง voltage-gated sodium channels ซึ่งจะช่วยให้อาการขาดแอลกอฮอล์ เช่น sleep disturbances, anxiety และ mood instability ดีขึ้นอีกด้วย²⁵

-Valproate มีกลไกการรักษา alcohol addiction และ alcohol withdrawal syndrome หลายกลไก เช่น ยายับยั้ง histone deacetylases และยังช่วย

เสริมการทำงานของ glutamic acid decarboxylase ซึ่งเป็นเอนไซม์ในการสังเคราะห์ GABA นอกจากนี้ยายังสามารถลด cortico-mesolimbic dopaminergic activity อีกทั้งยังสามารถปกป้องระบบประสาท (neuroprotection) จากการเกิด neuronal excitability ได้อีกด้วย²⁵

-Topiramate เป็นยากันชักที่สามารถใช้รักษาการติดแอลกอฮอล์ในระยะยาวได้ เนื่องจากมีกลไกหลากหลายจากการยับยั้ง AMPA และ kainate receptor ในขณะที่เดียวกัน topiramate จะไปกระตุ้น GABA-A receptors ที่ non-benzodiazepine sites ทำให้มี GABAergic transmission มีผลยับยั้งการหลั่งของ dopamine ใน meso-corticolimbic pathway จึงลดความพึงพอใจเมื่อได้ดื่มแอลกอฮอล์ และยังลดอาการขาดแอลกอฮอล์ ยานี้ไม่ทำให้เกิด hyperexcitability และอาการชัก (seizure) ในระหว่างเกิด alcohol withdrawal syndrome อีกด้วย นอกจากนี้ topiramate ยังสามารถยับยั้งการหลั่ง norepinephrine ใน locus ceruleus ส่งผลให้ลดอาการวิตกกังวล (anxiety) ได้^{17,20,21,25}

-Gabapentin มีโครงสร้างคล้าย GABA สามารถนำมาใช้ในการรักษาอาการขาดแอลกอฮอล์เนื่องจากยาทำให้เกิด neuronal stabilization จากการที่ยาเพิ่ม GABAergic transmission และยับยั้ง voltage-gated sodium channels นอกจากนี้ยายับยั้ง L-amino acid transporter ที่ plasma membrane หรือที่ $\alpha 2\delta$ subunit ของ voltage-gated calcium channels มีผลยับยั้ง excitatory neurotransmitters²⁶

-Pregabalin เป็นยากันชักชนิดใหม่ที่มีกลไกรักษาอาการขาดแอลกอฮอล์ โดยการจับกับ $\alpha 2\delta$ subunit ของ voltage-gated calcium channels จึงมีผลยับยั้ง excitatory neurotransmitters ทั้ง glutamate และ monoaminergic neurotransmitters²⁷

-Levetiracetam เป็นยากันชักอีกชนิดหนึ่ง ที่มีกลไกในการกันชักหลายกลไกเช่น สามารถยับยั้งแบบจำเพาะต่อ voltage-calcium channels ทำให้ลดการหลั่ง Ca^{2+} จาก intraneuronal stores²⁸ และจากการศึกษาใน open label trial พบว่า levetiracetam มีประสิทธิภาพในการรักษาอาการขาดแอลกอฮอล์และสามารถรักษา anxiety disorders, stress และ mood disorders²⁹ นอกจากนี้ยังสามารถป้องกันอาการชักในระหว่างการขาดแอลกอฮอล์ได้ด้วย

4.1.9 Novel pharmacological targets

ยังมียาอีกหลายชนิดที่กำลังมีการศึกษาทั้งในสัตว์ทดลองและในมนุษย์ เพื่อนำมาใช้รักษาการติดแอลกอฮอล์ โดยมีกลไกการออกฤทธิ์ที่แตกต่างกันไป เช่น vareniclin (partial agonist of nicotinic receptor), OSU6162 (novel class of dopamine stabilizers), verucerfont และ peracerfont (corticotropin releasing factor-1; CRF1 antagonist), LY686017 (neurokinin antagonist) ซึ่งคาดว่าจะนำมาใช้รักษาผู้ป่วยจริงในอนาคตอันใกล้³⁰

4.2 สมุนไพร (Herbal)

สมุนไพรถือเป็นอีกทางเลือกหนึ่งในการใช้รักษาภาวะติดแอลกอฮอล์ และกลุ่มอาการขาดแอลกอฮอล์ ปัจจุบันมีการศึกษาฤทธิ์ของสมุนไพรในการลดการดื่มแอลกอฮอล์ เช่น

4.2.1 *Pueraria lobata*

Pueraria lobata มีอีกชื่อหนึ่งคือ Kudzu เป็นสมุนไพรพื้นบ้านจีน ซึ่งมีสาร isoflavone ที่สำคัญ 2 ชนิดคือ daidzin และ daidzein โดยจากการศึกษาใน Syrian Golden hamster และ alcohol preferring rat พบว่าสามารถลดการดื่มแอลกอฮอล์ นอกจากนี้ยังสามารถลดระดับแอลกอฮอล์ในเลือด นอกจากนี้ daidzin ยังมีประสิทธิภาพในการลด sleep time จากการได้รับแอลกอฮอล์ และยับยั้ง acetaldehyde dehydrogenase (ALDH) ซึ่งคล้ายกับผลของแอลกอฮอล์และ disulfiram³¹

4.2.2 *Tabernanthe iboga*

Tabernanthe iboga เป็นพืชในแถบแอฟริกา มีสาร ibogaine ซึ่งเป็นสารจำพวก indole alkaloid โดยพบอยู่ในเปลือกของราก จากการศึกษานี้สัตว์ทดลอง มีรายงานว่าสาร ibogaine มีผลลดการดื่มแอลกอฮอล์ใน alcohol preferring rats โดยไปมีผลลดความอยากแอลกอฮอล์ และในการศึกษาอื่นๆ มีรายงานว่าสาร ibogaine สามารถลดผลต่างๆจากการได้รับมอร์ฟีน (morphine) และโคเคน (cocaine) ด้วย³¹

4.2.3 *Panax ginseng*

Panax ginseng หรือ โสม เป็นสมุนไพรพื้นบ้านเกาหลีมีประโยชน์มากมายรวมทั้งมีการนำมาใช้รักษาอาการพิษจากแอลกอฮอล์ โดยโสมจะช่วยให้กระบวนการสร้างและสลายแอลกอฮอล์ ดีขึ้น จากการเพิ่มการทำงานของเอนไซม์ alcohol dehydrogenase (ADH) ส่งผลให้ระดับแอลกอฮอล์ในเลือดลดลง นอกจากนี้ยังมีรายงานว่าสารสกัดโสมแดงสามารถลดการดูดซึมแอลกอฮอล์ในระบบทางเดินอาหาร³¹

4.2.4 *Salvia miltiorrhiza*

Salvia miltiorrhiza เป็นสมุนไพรพื้นบ้านจีนมักใช้ในผู้ที่นอนไม่หลับ (insomnia) จากการศึกษาผลของสมุนไพรนี้ต่อการดื่มแอลกอฮอล์ในสัตว์ทดลอง พบว่าสามารถลดการดื่มแอลกอฮอล์ และความอยากแอลกอฮอล์ใน sP rats และลดระดับแอลกอฮอล์ในเลือด โดยยับยั้งการดูดซึมแอลกอฮอล์ในระบบทางเดินอาหาร³¹

4.2.5 *Hypericum perforatum*

Hypericum perforatum หรือ St. John's wort เป็นสมุนไพรที่รู้จักแพร่หลาย และมีการนำมาใช้ในการรักษาโรคซึมเศร้า (antidepressant) จากการศึกษาในสัตว์ทดลอง พบว่า St. John's wort นั้น สามารถลดการดื่มแอลกอฮอล์ใน alcohol preferring rats และ sP rats ซึ่งอาจเกิดจากฤทธิ์ต้านอาการซึมเศร้าและยับยั้ง NMDA receptor³¹

นอกจากนี้ยังมีสมุนไพรไทยบางชนิดที่มีฤทธิ์กันชัก เช่น *Acorus calamus* หรือ ว่านน้ำ ซึ่งมีการศึกษามากมายในสัตว์ทดลองว่ามีฤทธิ์ anticonvulsant³²⁻³⁵ ซึ่งมีแนวโน้มในการนำมาทดลองและศึกษาผลในการรักษาภาวะติดแอลกอฮอล์ และกลุ่มอาการขาดแอลกอฮอล์ในอนาคต

สรุป

การติดแอลกอฮอล์ (alcohol addiction) เป็นปัญหาสำคัญของประชาชนไทยและทั่วโลก นอกจากจะก่อปัญหาสุขภาพกายและจิตใจของผู้ดื่มแล้ว ยังเป็นช่องทางให้เกิดปัญหาอื่นๆ ตามมา เช่น ปัญหาครอบครัว เศรษฐกิจ สังคม วิธีการรักษาผู้ติดแอลกอฮอล์ในปัจจุบันยังให้ผลการรักษาไม่เป็นที่น่าพอใจนัก ยาบางชนิดก่ออาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรงทำให้ไม่ร่วมมือในการรักษาเท่าที่ควร หลายคนหันกลับมาดื่มอีกทั้งที่สามารถหยุดแอลกอฮอล์ได้เป็นเวลานาน ผู้ที่ประสบความสำเร็จในการรักษาต้องอาศัยความร่วมมือจากตัวผู้ดื่มและครอบครัวเป็นสำคัญ ดังนั้นนักวิจัยทั่วโลกยังคงศึกษาหาวิธีการรักษาใหม่ๆ ทั้งที่เป็นยาแผนปัจจุบันและยาสมุนไพร เพื่อนำมาช่วยเหลือผู้ป่วยกลุ่มนี้ต่อไป ยาหลายชนิดมีแนวโน้มให้ผลการรักษาดี จึงเป็นความหวังของผู้ดื่มและครอบครัวที่จะได้รับยารักษาที่มีประสิทธิภาพดีและมีความปลอดภัยใช้ในอนาคต

ตารางที่ 2 สรุปการศึกษาทางคลินิกของยาและสมุนไพรในการรักษาภาวะติดแอลกอฮอล์และกลุ่มอาการขาดแอลกอฮอล์

Study	Study design	No. of patients	Treatment	Comparators	Results
<u>Drugs</u> A multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of naltrexone in the treatment of alcohol dependence or abuse ³⁶	Multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled trial	ผู้ป่วย 175 ราย	Naltrexone 50 mg/day เป็นเวลา 12 สัปดาห์	Placebo	มีประสิทธิภาพในการรักษาผู้ป่วยที่มีภาวะพึ่งพาแอลกอฮอล์ (alcohol dependence) หรือผู้ป่วยที่ใช้แอลกอฮอล์ในทางที่ผิด (alcohol abuse)
Effect of oral acamprosate on abstinence in patients with alcohol dependence in a double-blind, placebo-controlled trial: The role of patient motivation ³⁷	Double-blind, placebo-controlled trial	ผู้ป่วย 601 ราย	แบ่งเป็นกลุ่มที่ได้รับยา Acamprosate 2 g/day และ 3 g/day เป็นเวลา 6 เดือน	Placebo	ผู้ป่วยสามารถทนต่อผลข้างเคียงของยาได้ดีปลอดภัย และผู้ป่วยมีแรงจูงใจในการหยุดดื่มแอลกอฮอล์ (alcohol abstinence)
Efficacy and safety of baclofen for alcohol dependence: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial ³⁸	Randomized, double-blind, placebo-controlled trial	ผู้ป่วย 80 ราย	Baclofen 30 mg/day เป็นเวลา มากกว่า 12 สัปดาห์	Placebo	ลดอาการ anxiety ในผู้ป่วยที่มีภาวะพึ่งพาแอลกอฮอล์ (alcohol dependence)
Baclofen in the treatment of alcohol withdrawal syndrome: a comparative study vs diazepam ³⁹	Comparative Study	ผู้ป่วย 37 ราย	Baclofen 30 mg/day เป็นเวลา 10 วัน	Diazepam 0.5-0.75 mg/kg/day, 6 วัน	Baclofen มีประสิทธิภาพในการลดอาการ alcohol withdrawal syndrome เทียบเท่ากับการได้รับ Diazepam

Treatment of alcohol dependence with low-dose topiramate: an open-label controlled study ⁴⁰	Open-label controlled trial	ผู้ป่วย 90 ราย	Topiramate 75 mg/day แบ่งให้ 2 ครั้ง และ diazepam 5 mg เป็นเวลามากกว่า 3 สัปดาห์	จิตบำบัด (psychotherapy)	Topiramate สามารถใช้ร่วมกับ psychotherapeutic treatment เช่น diazepam ผู้ป่วยสามารถทนต่อผลข้างเคียงของยาได้ดี และมีประสิทธิภาพในการลดการอยากดื่มแอลกอฮอล์ (alcohol craving) รวมทั้งลดอาการ alcohol withdrawal syndrome เช่น depression และ anxiety
A double blind trial of gabapentin vs. lorazepam in the treatment of alcohol withdrawal ⁴¹	Double-blind, placebo-controlled trial	ผู้ป่วย 100 ราย	แบ่งเป็นกลุ่มที่ได้รับยา Gabapentin 900 mg และ 1200 mg เป็นเวลา 4 วัน	Lorazepam 6 mg เป็นเวลา 4 วัน	ผู้ป่วยสามารถทนต่อผลข้างเคียงของยาได้ดี และขนาด 1,200 mg มีประสิทธิภาพในการลดอาการ alcohol withdrawal syndrome นอกจากนี้ยังลดการดื่มแอลกอฮอล์ เมื่อเกิด alcohol withdrawal syndrome
Pregabalin, tiapride and lorazepam in alcohol withdrawal syndrome: a multi-centre, randomized, single-blind comparison trial ⁴²	Multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled trial	ผู้ป่วย 111 ราย	Pregabalin 450 mg/day เป็นเวลา 14 วัน	Tiapride 800 mg/day, Lorazepam 10 mg/day	ผู้ป่วยสามารถทนต่อผลข้างเคียงของยาได้ดี และปลอดภัยกับ pregabalin มีประสิทธิภาพในการลดอาการ alcohol withdrawal syndrome เทียบเท่า lorazepam และมากกว่า tiapride

Herbs					
A standardized Kudzu extract (NPI-031) reduces alcohol consumption in non-treatment seeking male heavy drinkers ⁴³	Randomized, double-blind, placebo-controlled trial	ผู้ป่วย 21 ราย	Kudzu extract ซึ่งมี daidzein (isoflavones) 250 mg, วันละ 3 ครั้ง เป็นเวลา 4 สัปดาห์	Placebo	มีผลข้างเคียงน้อย ผู้ป่วยสามารถทนต่อผลข้างเคียงของยาได้ดี ลดการดื่มแอลกอฮอล์ในผู้ที่ดื่มแอลกอฮอล์มาก (heavy drinker) และเพิ่มระยะเวลาที่หยุดดื่มแอลกอฮอล์ (abstinence)

References

- ศูนย์วิจัยปัญหาสุรา. สถานการณ์การบริโภคเครื่องดื่มแอลกอฮอล์และผลกระทบในประเทศไทยปี 2556. เดอะ กราฟิโก ชิสเต็มส์ จำกัด; 1:2-5.
- สุรศักดิ์ไชยสงค์. คลินิกวิจัย. จดหมายข่าวศูนย์วิจัยปัญหาสุรา 2556; 3:9-10.
- World Health Organization. WHO Global Status Report on Alcohol 2011. Geneva: WHO Press 2011; 1:20-3.
- Elamin EE, Masclee AA, Dekker J, Jonkers DM. Ethanol metabolism and its effects on the intestinal epithelial barrier. *Nutr Rev* 2013; 71: 483-99.
- Masters SB. The alcohol. In: Katzung BG, editors. Basic and Clinical Pharmacology. 12th ed. New York: McGraw-Hill; 2012; 389-401.
- Rachdaoui N, Sarkar DK. Effects of alcohol on the endocrine system. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2013; 42: 593-615.
- Rose ME, Grant JE. Alcohol-induced blackout. Phenomenology, biological basis, and gender differences. *J Addict Med* 2010; 4: 61-73.
- Clapp P, Bhave SV, Hoffman PL. How adaptation of the brain to alcohol leads to dependence: a pharmacological perspective. *Alcohol Res Health* 2008; 31: 310-39.
- Nagy J. Alcohol related changes in regulation of NMDA receptor functions. *Curr Neuropharmacol* 2008; 6: 39-54.
- Martin PR, Patel S, Swift RM. Pharmacology of drugs of abuse. In: Golan DE, Tashjian, Jr AH, Armstrong EJ, Armstrong AW, editors. Principles of pharmacology: the pathophysiologic basis of drug therapy. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2012; 284-309.
- Goodman A. Neurobiology of addiction: An integrative review. *Biochem pharmacol* 2008; 75: 266-322.
- Gilpin NW, Koob GF. Neurobiology of alcohol dependence: Focus on motivational mechanisms. *Alcohol Res Health* 2008; 31: 185-95.
- Naranjo CA, Knoke DM. The role of selective serotonin reuptake inhibitors in reducing alcohol consumption. *J Clin Psychiatry* 2001; 62 (Suppl 20): 18-25.
- Clapp P. Current progress in pharmacologic treatment strategies for alcohol dependence. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2012; 5: 427-35.
- Anton RF. Naltrexone for the management of alcohol dependence. *N Engl J Med* 2008; 359: 715-21.
- Soyka M. Nalmefene for the treatment of alcohol dependence: a current update. *Int J Neuropsychopharmacol* 2014; 17: 675-84.
- Franck J, Lindstrom NJ. Pharmacotherapy for alcohol dependence: status of current treatments. *Curr Opin Neurobiol* 2013; 23: 692-9.
- Walker BM, Koob GF. Pharmacological evidence for a motivational role of kappa-opioid systems in ethanol dependence. *Neuropsychopharmacology* 2008; 33: 643-52.
- Drobes DJ, Anton RF, Thomas SE, Voronin K. Effects of naltrexone and nalmefene on subjective response to alcohol among non-treatment-seeking alcoholics and social drinkers. *Alcohol Clin Exp Res* 2004; 28: 1362-70.
- Johnson BA. Update on neuropharmacological treatments for alcoholism: Scientific basis and clinical findings. *Biochem pharmacol*. 2008; 75: 34-56.

21. Gass JT, Olive MF. Glutamatergic substrates of drug addiction and alcoholism. *Biochem pharmacol.* 2008; 75: 218-65.
22. Brunton LL, Choner BA and Knollmann BC. In: Goodman & Gilman's, editors. *The Pharmacological Basic of Therapeutics.* 12th ed. New York: McGraw-Hill; 2012.
23. Colombo G, Serra S, Vacca G, Gessa GL, Carai MA. Suppression by baclofen of the stimulation of alcohol intake induced by morphine and WIN 55,212-2 in alcohol preferring rats. *Eur J Pharmacol.* 2004; 492: 189-93.
24. Boyce-Rustay JM, Wiedholz LM, Millstein RA, Carroll J, Murphy DL, Daws LC, et al. Ethanol-related behaviors in serotonin transporter knockout mice. *Alcohol Clin Exp Res* 2006; 30: 1957-65.
25. Sousa AD. The Role of Topiramate and other anticonvulsants in the treatment of alcohol dependence: a clinical review. *CNS Neurol Disord Drug Targets* 2010; 9: 45-9.
26. Roberto M, Gilpin MW, O'Dell LE, Cruz MT, Morse AC, Siggins GR, et al. Cellular and behavioral interactions of gabapentin with alcohol dependence. *J Neurosci* 2008; 28: 5762-71.
27. Martinotti G. Pregabalin in clinical psychiatry and addiction: pros and cons. *Expert Opin Investig Drugs.* 2012; 21: 1243-5.
28. Aneja S, Sharma S. Newer anti-epileptic drugs. *Indian Pediatr.* 2013; 50: 1033-40.
29. Farooq MU, Bhatt A, Majid A, Gupta R, Khasnis A, Kassab MY. Levetiracetam for managing neurologic and psychiatric disorders. *Am J Health Syst Pharm* 2009; 66: 541-61.
30. Franck, J. and Jayaram-Lindatrom, N. Pharmacotherapy for alcohol dependence: status of current treatments. *Current Opinion in Neurobiology* 2013; 23: 692-9.
31. Abenavoli L, Capasso F, P Addolorato G. Phytotherapeutic approach to alcohol dependence: New old way?. *Phytomedicine* 2009; 16: 638-44.
32. Koneru A, Satyanarayana S, Khan A, Kumar KP. Anticonvulsant activity of Panchagavya Ghrutham: A polyherbal Ayurvedic formulation. *Journal of Pharmacy Research* 2009; 2: 795-7.
33. Jayaraman R, Anitha T, Joshi VD. Analgesic and anticonvulsant effects of *Acorus calamus* roots in mice. *Int J PharmTech Res* 2010; 2: 552-5.
34. Savitha DB, Ashok BK, Acharya RN, Ravishankar B. Anticonvulsant activity of raw and classically processed Vacha (*Acorus calamus* Linn.) rhizomes. *AYU* 2012; 33: 119-22.
35. Chandrashekar R, Adake P, Rao SN. Anticonvulsant activity of ethanolic extract of *Acorus calamus* rhizome in swiss albino mice. *Journal of Scientific and Innovative Research* 2013; 2: 846-51.
36. Chick J, Anton R, Chęcinski K, Croop R, Drummond DC, Farmer R, et al. A multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of naltrexone in the treatment of alcohol dependence or abuse. *Alcohol Alcohol* 2000; 35: 587-93.
37. Mason BJ, Goodman AM, Chabac S, Leher P. Effect of oral acamprosate on abstinence in patients with alcohol dependence in a double-blind, placebo-controlled trial: the role of patient motivation. *J Psychiatr Res* 2006; 40: 383-93.
38. Garbutt JC, Kampov-Polevoy AB, Gallop R, Kalka-Juhl L, Flannery BA. Efficacy and safety of baclofen for alcohol dependence: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Alcohol Clin Exp Res* 2010; 34: 1849-57.
39. Addolorato G, Leggio L, Abenavoli L, Agabio R, Caputo F, Capristo E, et al. Baclofen in the treatment of alcohol withdrawal syndrome: a comparative study vs diazepam. *Am J Med* 2006; 119: 276 e13-8.
40. Paparrigopoulos T, Tzavellas E, Karaikos D, Kourilaba G, Liappas I. Treatment of alcohol dependence with low-dose topiramate: an open-label controlled study. *BMC Psychiatry* 2011; 11: 41.
41. Myrick H, Malcolm R, Randall PK, Boyle E, Anton RF, Becker HC, et al. A double-blind trial of gabapentin versus lorazepam in the treatment of alcohol withdrawal. *Alcohol Clin Exp Res* 2009; 33: 1582-8.
42. Martinotti G, di Nicola M, Frustaci A, Romanelli R, Tedeschi D, Guglielmo R, et al. Pregabalin, tiapride and lorazepam in alcohol withdrawal syndrome: a multi-centre, randomized, single-blind comparison trial. *Addiction* 2010; 105: 288-99.
43. Lukas SE, Penetar D, Su Z, Geaghan T, Maywalt M, Tracy M, et al. A standardized kudzu extract (NPI-031) reduces alcohol consumption in nontreatment-seeking male heavy drinkers. *Psychopharmacology (Berl)* 2013; 226(1): 65-73.

