



การรักษาโรคติดยาในระยะยาวด้วยยา

สรยุทธ วาสิกนันทน์ พ.บ.*

บทคัดย่อ

โรคติดยาและการใช้สุราในทางที่ผิดเป็นโรคซึ่งพบได้บ่อย และมักพบโรคร่วมทางร่างกาย และโรคทางจิตเวชอื่นร่วมด้วย ทำให้เกิดปัญหาในการทำงาน เศรษฐกิจ ครอบครัว และสังคม การรักษาโรคติดยา นอกจากจะเริ่มด้วยการถอนพิษสุราแล้ว การรักษาในระยะยาวมีความสำคัญอย่างยิ่งที่จะช่วยป้องกันไม่ให้ผู้ป่วยกลับมาเป็นซ้ำ ในปัจจุบันองค์การอาหารและยาของประเทศสหรัฐอเมริกาได้ยอมรับเพียง disulfiram, naltrexone และ acamprosate เท่านั้นที่ใช้รักษา ระยะยาวได้ แต่การใช้ disulfiram ในการรักษาเพื่อให้เกิดผลอันไม่พึงประสงค์เมื่อผู้ป่วยกลับไป ดื่มแอลกอฮอล์นั้นกลับทำให้ผู้ป่วยมักไม่ร่วมมือในการรักษาในระยะยาว ส่วน naltrexone และ acamprosate ก็ยังไม่มีจำหน่ายในประเทศไทย สำหรับยาแก้ซึมเศร้าชนิด SSRIs บางขนาน พบว่าอาจช่วยลดอัตราการติดยาในระยะยาวของผู้ป่วยบางกลุ่ม เช่นกลุ่มที่มีโรคซึมเศร้าร่วม สำหรับ ondansetron อาจมีประสิทธิภาพดีในผู้ป่วยที่เป็นโรคติดยาชนิดเริ่มเป็นเมื่ออายุน้อย ในขณะที่ยากันชักอย่าง carbamazepine oxcarbazepine valproate gabapentin topiramate รวมทั้ง ยาที่ออกฤทธิ์กระตุ้น GABA receptor อย่าง baclofen ต่างก็มีการศึกษาเปรียบเทียบว่ามีประสิทธิภาพ ในการ ลดอัตราการกำเริบ ลดความอยากสุรา ลดปริมาณสุราที่ดื่ม ลดสัดส่วนของวันที่ดื่มหนัก และเพิ่มสัดส่วนของวันที่ไม่ดื่มได้ดีกว่ายาหลอก อีกทั้งมีการศึกษาที่แสดงว่า topiramate และ oxcarbazepine ให้ประสิทธิภาพการรักษาไม่ด้อยกว่า naltrexone นอกจากนี้ยารักษาโรคจิตรุ่นสอง อย่าง quetiapine และ aripiprazole ต่างก็เริ่มมีการศึกษาแบบสุ่ม มีกลุ่มควบคุม และปกปิดสอง ด้านที่แสดงถึงประสิทธิภาพในการรักษา ดังนั้นจากหลักฐานเชิงประจักษ์ของยาต่างๆ ที่กล่าว มาแล้วข้างต้นจึงเป็นทางเลือกสำหรับการรักษาผู้ป่วยโรคติดยาในประเทศไทย

คำสำคัญ โรคติดยา การรักษาในระยะยาว ยาต้านชัก ยาแก้ซึมเศร้า ยารักษาโรคจิต

วารสารสมาคมจิตแพทย์แห่งประเทศไทย 2552; 54(2): 209-222

* ภาควิชาจิตเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์ อ.หาดใหญ่ จ.สงขลา 90110



Pharmacological Maintenance Treatment for Alcohol Dependence

Sorayut Vasiknanonte M.D.*

Abstract

Alcohol dependence and alcohol abuse are common illnesses. They are usually comorbid with medical and/or other psychiatric illnesses and lead to work, economic, family and social problems. Treatment for alcohol dependence usually starts with the detoxification phase but the more important phase is maintenance and long term treatment to prevent a relapse. At present, the US FDA only approves disulfiram, naltrexone and acamprosate for maintenance treatment. The pharmacological action of disulfiram has adverse effects which occur when a patient drinks any alcohol, resulting in most patients not complying with long-term use of disulfiram. Naltrexone and acamprosate are not marketed in Thailand. Some SSRIs may reduced the alcohol consumption in some sub-groups of alcohol dependence patients, who also have depressive illness. Ondansetron may be more effective with early onset type of alcohol dependence. Antiepileptics such as carbamazepine, oxcarbazepine, valproate, gabapentin, topiramate and GABA receptor agonists such as baclofen show evidences from RCTs of the efficacy in reducing the relapse rate, craving, amount of alcohol consumption, the portion of heavy drinking day and an increase the portion of abstinence day. Some RCTs shown that topiramate and oxcarbazepine have a comparable efficacy with naltrexone. There are some recent evidences that the second generation antipsychotics, such as quetiapine and aripiprazole, are able to reduce alcohol consumption in alcohol dependence patients. From the evidence, all the medications above may be the alternative choice for the maintenance treatment for Thai alcoholic patients.

Keywords: Alcohol dependence, Maintenance treatment, Anticonvulsant, Antidepressant, Antipsychotic

J Psychiatr Assoc Thailand 2009; 54(2): 209-222

* Department of Psychiatry, Faculty of Medicine, Prince of Songkla University, Hat Yai, Songkhla 90110, Thailand

บทนำ

การติดสุราเป็นโรคที่พบได้บ่อย ในประเทศสหรัฐอเมริกาประชากรเพศชายร้อยละ 10 และร้อยละ 3-5 ของประชากรเพศหญิงพบว่าเป็นโรคติดสุรา¹ แต่จากการสำรวจทั่วประเทศไทยโดยกรมสุขภาพจิต ในปี พ.ศ. 2546 พบความชุกของโรค alcohol use disorders ในประชากรทั่วไปถึงร้อยละ 28.5² ผู้ป่วยที่เป็นโรคที่สัมพันธ์กับแอลกอฮอล์ (alcohol-related disorder) ร้อยละ 30-40 พบว่าเคยมีประวัติโรคซึมเศร้ารุนแรง (major depressive disorder) อย่างน้อย 1 ครั้งในชีวิต และมีความชุกของการฆ่าตัวตายสูงถึงร้อยละ 10-15¹ การรักษาโรคติดสุราประกอบด้วย การถอนพิษสุรา (detoxification) การรักษาโรคร่วม (comorbidity) และการรักษาระยะยาวเพื่อป้องกันการกลับเป็นโรคติดสุราซ้ำ

ยามาตรฐานที่ใช้รักษาโรคติดสุราในระยะยาว

จนถึงปัจจุบันองค์การอาหารและยาของประเทศสหรัฐอเมริกา ได้ให้การรับรองยาที่ใช้รักษาโรคติดสุราในระยะยาวเพียง 4 ตัวรับ ซึ่งได้แก่ยาชนิดกิน disulfiram, naltrexone, acamprosate และล่าสุดเมื่อปี ค.ศ. 2006 ได้ให้การรับรอง naltrexone ชนิดฉีดออกฤทธิ์นาน (extended release) ที่ออกฤทธิ์ได้นาน 30 วัน³

กลไกการออกฤทธิ์ของยาทั้งสามขนานข้างต้นแตกต่างกันอย่างสิ้นเชิง โดย disulfiram เป็นยาที่ไปยับยั้งเอนไซม์ aldehyde dehydrogenase ทำให้เกิดการเพิ่มขึ้นของ aldehyde ในกระแสเลือดเมื่อผู้ป่วยดื่มสุรา ซึ่งจะทำให้ผู้ป่วยเกิดอาการคลื่นไส้ ความดันโลหิตตก (hypotension) และร้อนวูบวาบ (flushing) สำหรับ naltrexone เป็นยาที่ยับยั้ง endogenous opioids เช่น beta-endorphin และ enkephalins ส่วน acamprosate ยังไม่ทราบกลไกการออกฤทธิ์แน่ชัด แต่ดูเหมือนจะออกฤทธิ์ยับยั้ง NMDA glutamate receptors และลดความไว (sensitivity) ของ voltage-gated calcium ion channels^{4,5}

Disulfiram เป็นยารักษาโรคติดสุราในระยะยาวมากกว่า 40 ปี โดยอาศัยผลอันไม่พึงประสงค์ของยา

ในการทำให้ผู้ป่วยหยุดดื่มสุรา ทำให้ผู้ป่วยมักไม่มีความร่วมมือในการรักษาในระยะยาว รวมทั้งยังไม่มีหลักฐานชัดเจนว่ายาเหล่านี้สามารถลดอัตราการกำเริบ (relapse rate) หรือลดความรู้สึกอยากสุรา (craving) ลงได้^{6,7} สำหรับ naltrexone ทั้งชนิดกินและฉีด แม้ผลการรักษาโดยทั่วไปพบว่ามีประสิทธิภาพในการรักษาโรคติดสุรา แต่ผลการรักษาที่ดีขึ้นกลับไม่มาก (small treatment effect size) เช่นเดียวกับ acamprosate ที่ผลการรักษาจากประเทศในทวีปยุโรปพบว่ามีประสิทธิภาพในการรักษาโรคติดสุราและมีผลการรักษาที่ดีขึ้นไม่มากเช่นกัน อีกทั้งการศึกษาในประเทศสหรัฐอเมริกากลับไม่พบประสิทธิภาพของ acamprosate ในการรักษา⁷

จากการศึกษาแบบสุ่ม มีกลุ่มควบคุมและปกปิดสองด้าน ในหลายสถาบัน (multicentre, randomized, double-blind, placebo controlled) โดย Latt และคณะ⁸ ที่ศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิภาพของ naltrexone 50 มก./วัน กับยาหลอก (placebo) ในการรักษาผู้ป่วยโรคติดสุรา 107 ราย โดยติดตามการรักษานาน 12 สัปดาห์ พบมีผู้ป่วยที่ได้ naltrexone มีอัตรากำเริบร้อยละ 33.9 ซึ่งต่ำกว่าอัตรากำเริบของผู้ป่วยที่ได้ยาหลอก (ร้อยละ 52.9) อย่างมีนัยสำคัญ อีกทั้งค่ากลาง (median) ของระยะเวลาก่อนกำเริบในผู้ป่วยที่ได้ naltrexone (90 วัน) จะนานกว่าผู้ป่วยที่ได้ยาหลอก (42 วัน) อย่างมีนัยสำคัญ ซึ่งต่อมา Chick และคณะ⁹ ได้ทำการศึกษาซ้ำในรูปแบบเดียวกันเพื่อเปรียบเทียบประสิทธิภาพของ naltrexone 50 มก./วัน กับยาหลอก ในการรักษาผู้ป่วยโรคติดสุรา 169 รายและโรคใช้สุราในทางที่ผิด (alcohol abuse) 6 ราย โดยติดตามการรักษานาน 12 สัปดาห์ พบมีผู้ป่วยที่ได้ naltrexone เพียงร้อยละ 41 และผู้ป่วยที่ได้ยาหลอกเพียงร้อยละ 42 ที่ติดตามการรักษาจนครบ 12 สัปดาห์ แต่ในกลุ่มผู้ป่วยที่ร่วมมือในการรักษาพบว่าผู้ป่วยที่ได้ naltrexone สามารถลดปริมาณสุราที่ดื่มลงได้ครึ่งหนึ่งและสามารถลดค่าซีรั่ม GGT (gamma-glutamyl transferase) ลงได้มากกว่า และลดความอยากเหล้า (alcohol craving) ได้มากกว่ากลุ่มที่ได้ยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญ

สำหรับยา acamprosate นั้น Tempesta และคณะ¹⁰ ได้ศึกษาแบบสุ่ม มีกลุ่มควบคุม เพื่อเปรียบเทียบ ประสิทธิภาพของ acamprosate ในขนาด 1,998 มก./วัน กับยาหลอก ในผู้ป่วยโรคติดสุรา 330 ราย โดยติดตาม การรักษานาน 6 เดือน พบว่าผู้ป่วยร้อยละ 25 ขาดการรักษา ก่อน 6 เดือน เมื่อสิ้นสุดการศึกษาพบว่า ผู้ป่วยที่ได้ acamprosate ร้อยละ 57.9 สามารถหยุดดื่ม สุรา แต่ผู้ป่วยที่ได้ยาหลอกจะมีเพียงร้อยละ 45.2 ที่สามารถหยุดดื่มสุรา ($p=0.03$) นอกจากนี้ผู้ป่วยที่ได้ acamprosate จะมีวันสะสมรวมที่ไม่ดื่ม (cumulative abstinence duration) นานกว่าเมื่อเทียบกับผู้ป่วยที่ได้ ยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญ (110 ± 77 วัน ต่อ 89 ± 77 วัน, $p=0.016$) แต่จากการศึกษาแบบสุ่ม มีกลุ่มควบคุม และปกปิดสองด้าน ในหลายสถาบันของประเทศเกาหลี โดย Namkoong และคณะ¹¹ ศึกษาในผู้ป่วยโรคติดสุรา 142 ราย เพื่อเปรียบเทียบประสิทธิภาพของ acamprosate กับยาหลอก ในเวลา 8 สัปดาห์ พบว่าที่ 8 สัปดาห์ กลับไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญของอัตราการหยุดดื่ม (achieved continuous abstinence) อัตราการไม่กำเริบ (remain without relapse) ร้อยละของวันที่ไม่ดื่ม รวมทั้งค่าลดลงของซีรัม GGT และค่าลดลงของ ระดับความอยากสุรา ซึ่งผู้รายงานได้สรุปว่า acamprosate ไม่มีประสิทธิภาพในการลดการดื่มสุราในคนเกาหลี

Rubio และคณะ¹² ได้ศึกษาเปรียบเทียบ ประสิทธิภาพของยา naltrexone 50 มก./วัน กับ acamprosate 1,665-1,998 มก./วัน ในการรักษาผู้ป่วย โรคติดสุรา 157 ราย โดยติดตามการรักษา 1 ปี พบว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ได้ naltrexone ร้อยละ 41 ไม่เกิด การกำเริบ ซึ่งมากกว่าอัตราที่พบในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้ acamprosate (เพียงร้อยละ 17) อย่างมีนัยสำคัญ อีกทั้ง จำนวนวันสะสมที่ผู้ป่วยไม่ดื่มสุราในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้ naltrexone มากกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ได้ acamprosate อย่าง มีนัยสำคัญเช่นกัน

ยาที่ออกฤทธิ์ผ่านระบบ serotonin กับการรักษา โรคติดสุรา

นอกจากยามาตรฐานที่ได้รับการรับรองจาก องค์การอาหารและยาของประเทศสหรัฐอเมริกาแล้ว ยังมียาอื่นๆ ที่แม้จะยังไม่มีกรรับรองโดยองค์การอาหาร และยา แต่ก็มีการศึกษาถึงประสิทธิภาพในการรักษา โรคติดสุราในระยะยาว เช่น ยาที่ออกฤทธิ์ผ่านระบบ serotonin เช่น ยาแก้ซึมเศร้ากลุ่ม SSRIs และยาออกฤทธิ์ ยับยั้ง 5-HT₃ อย่าง ondansetron ซึ่งต่างก็มีผลการศึกษา แบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุม ที่แสดงถึงประสิทธิภาพ การรักษาโรคติดสุราในระยะยาว^{3,4,6} จึงขอสรุปให้ทราบ ดังนี้

1. ยาในกลุ่ม SSRIs Cornelius และคณะ¹³

ได้ศึกษาการใช้ fluoxetine ในการติดตามการรักษาผู้ป่วย โรคซึมเศร้าที่ติดสุรา 31 ราย เป็นเวลา 1 ปี พบว่ากลุ่ม ที่ได้ยานี้มีอาการซึมเศร้าน้อยลง และดื่มสุราน้อยกว่า เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้ยาหลอก แต่จากการศึกษาของ Pettinati และคณะ¹⁴ ที่ศึกษาแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุม ในผู้ป่วยติดสุราที่มีโรคซึมเศร้าวร่วมด้วย และผู้ติดสุรา ที่ไม่เคยมีโรคซึมเศร้าวร่วม 100 ราย รักษาด้วย sertraline ขนาด 200 มก./วัน เทียบกับยาหลอก ในเวลา 14 สัปดาห์ พบว่า กลุ่มผู้ติดสุราที่ไม่มีโรคซึมเศร้าวเหมือนจะสามารถ ลดจำนวนการดื่มสุรา ส่วนในกลุ่มผู้ติดสุราร่วมกับ โรคซึมเศร้าวพบว่า sertraline กลับไม่ช่วยลดการดื่มสุรา และอาการซึมเศร้า ซึ่งต่อมา Moak และคณะ¹⁵ ได้ศึกษา แบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุม ในผู้ติดสุราร่วมกับโรคซึมเศร้า 82 ราย เปรียบเทียบระหว่างการให้ sertraline ร่วมกับ พฤติกรรมบำบัด กับยาหลอกร่วมกับพฤติกรรมบำบัด นาน 12 สัปดาห์ กลับพบว่ากลุ่มที่ได้ sertraline มีอาการ ซึมเศร้าวลดลง และการดื่มสุราต่อวันลดลงเมื่อเทียบกับ กลุ่มยาหลอก โดยภาวะการดื่มที่น้อยลงสัมพันธ์กับ ภาวะซึมเศร้าที่ดีขึ้น Naranjo และคณะ¹⁶ ได้ศึกษาแบบ สุ่ม มีกลุ่มควบคุม และศึกษาไปข้างหน้า (prospective, randomized, placebo controlled) ในผู้ป่วยโรคติดสุรา 61 ราย (เพศชาย 34 ราย หญิง 27 ราย) โดยสุ่มให้

citalopram 40 มก./วัน (เพศชาย 16 ราย หญิง 15 ราย) กับให้ยาหลอก (เพศชาย 18 ราย หญิง 12 ราย) ในเวลา 12 สัปดาห์ พบว่าผู้ป่วยที่ได้ citalopram สามารถลดปริมาณการดื่มสุราลงได้ แต่ในผู้ป่วยชายสามารถลดปริมาณสุราที่ดื่มได้มากกว่าผู้ป่วยหญิง (ลดลงร้อยละ 44 ต่อร้อยละ 27, $p < 0.005$)

2. Ondansetron เป็นยาออกฤทธิ์ยับยั้ง 5-HT₃ receptors¹⁷ ซึ่งจากการศึกษาในสัตว์ทดลองพบว่าการปิดกั้น 5-HT₃ receptors จะไปลด dopaminergic activities มีผลให้ลด rewarding effect ของสุรา¹⁸ Sellers และคณะ ในปี ค.ศ. 1994¹⁹ ได้ศึกษาแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุม ในผู้ป่วยติดสุราที่ไม่รุนแรงเพศชายจำนวน 60 ราย เป็นเวลา 6 สัปดาห์ เปรียบเทียบประสิทธิภาพของ ondansetron 0.25 มก./วันละ 2 ครั้ง กับ ondansetron 2 มก./วันละ 2 ครั้ง กับยาหลอก พบว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ได้ยาทั้งสองขนาด สามารถลดปริมาณการดื่มสุราลงอย่างมีนัยสำคัญ แต่ผู้ป่วยที่ได้ยาในขนาดต่ำจะลดปริมาณการดื่มสุราได้มากกว่า คือลดลงร้อยละ 35 จากก่อนรักษา และลดลงร้อยละ 21 เมื่อเทียบกับยาหลอก จากการศึกษาของ Johnson และคณะ²⁰ ในปี ค.ศ. 2000 และ Johnson และคณะ²¹ ในปี ค.ศ. 2002 ที่ได้ศึกษาแบบสุ่ม มีกลุ่มควบคุม และปกปิดสองด้าน เปรียบเทียบประสิทธิภาพของ ondansetron ในขนาด 1 ไมโครกรัม/กก., 4 ไมโครกรัม/กก., 16 ไมโครกรัม/กก./วันละ 2 ครั้ง เปรียบเทียบกับยาหลอก ในผู้ป่วยโรคติดสุราชนิดเริ่มเมื่ออายุน้อย (early onset alcoholics, EOA) ซึ่งเป็นกลุ่มผู้ป่วยที่ประวัติโรคติดสุราในครอบครัวกับผู้ป่วยโรคติดสุราชนิดเริ่มเมื่ออายุมาก (late onset alcoholics; LOA) พบว่า ondansetron ในขนาด 4 ไมโครกรัม/กก./วันละ 2 ครั้ง ให้ผลการรักษาดีกว่ายาหลอกอย่างมีนัยสำคัญ เฉพาะในผู้ป่วยโรคติดสุราชนิดเริ่มเมื่ออายุน้อย ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาแบบเปิดและไปข้างหน้า (prospective, open-label) โดย Kranzler และคณะ²² ในผู้ป่วยโรคติดสุราชนิดเริ่มเมื่ออายุมาก 20 ราย กับผู้ป่วยโรคติดสุราชนิดเริ่มเมื่ออายุน้อย 20 ราย โดย

ให้ ondansetron ในขนาด 4 ไมโครกรัม/กก./วันละ 2 ครั้ง เป็นเวลา 8 สัปดาห์ พบว่าผู้ป่วยโรคติดสุราชนิดเริ่มเมื่ออายุน้อย สามารถลดปริมาณที่ดื่มสุรา/วัน และปัญหาที่สัมพันธ์กับสุรา (alcohol-related problems) ได้ดีกว่าในกลุ่มผู้ป่วยโรคติดสุราชนิดเริ่มเมื่ออายุมาก อย่างมีนัยสำคัญ

Garbutt และคณะ⁴ ได้ศึกษารวบรวมข้อมูลการศึกษาที่เป็นหลักฐานเชิงประจักษ์ของยาที่รักษาโรคติดสุรา ระหว่างปี ค.ศ. 1997-1998 จำนวน 375 รายงาน โดยแบ่งยาออกเป็น 5 ชนิดหรือกลุ่ม ซึ่งได้แก่ disulfiram, naltrexone/nalmefene, acamprosate, กลุ่มยาที่ออกฤทธิ์ผ่านระบบ serotonin ซึ่งได้แก่ ยาแก้ซึมเศร้ากลุ่ม SSRIs (citalopram, fluoxetine, fluvoxamine) ยาที่ออกฤทธิ์กระตุ้น 5-HT_{1A} อย่าง buspirone ยาที่ออกฤทธิ์ยับยั้ง 5-HT₃ อย่าง ondansetron และลิเทียม โดยแบ่งความน่าเชื่อถือของข้อมูลเป็นเกรดต่างๆ ดังนี้

เกรด A หมายถึง มีหลักฐานเพียงพอที่บ่งบอกถึงประสิทธิภาพของยา โดยมีกลุ่มประชากรศึกษาที่มากพอ มีหลายการศึกษาที่ให้ข้อมูลตรงกันว่ายามีประสิทธิภาพเหนือยาหลอก

เกรด B หมายถึง มีหลักฐานเพียงพอที่บ่งบอกถึงประสิทธิภาพของยา โดยมีกลุ่มประชากรศึกษาที่มากพอ แต่มีบางการศึกษาที่ให้ข้อมูลไม่ตรงกันพอที่จะสรุปว่ายามีประสิทธิภาพเหนือยาหลอกอย่างชัดเจน

เกรด C หมายถึง มีหลักฐานเพียงพอที่บ่งบอกถึงประสิทธิภาพของยา โดยมีกลุ่มประชากรศึกษาที่มากพอ มีหลายการศึกษาที่ให้ข้อมูลตรงกันว่ายาไม่มีประสิทธิภาพเหนือยาหลอก

เกรด I หมายถึง ไม่มีหลักฐานเพียงพอที่บ่งบอกถึงประสิทธิภาพของยา อันเนื่องมาจากขนาดของประชากรที่ศึกษามีจำกัด หรือวิธีวิจัยไม่ดีพอ

ซึ่งผู้รายงานได้สรุปว่า ข้อมูลสำหรับ disulfiram เป็นเกรด B ข้อมูลสำหรับ naltrexone และ acamprosate เป็นเกรด A ข้อมูลสำหรับกลุ่มยาที่ออกฤทธิ์ผ่านระบบ serotonin เป็นเกรด I และข้อมูลสำหรับลิเทียม เป็นเกรด C

ยากันชักกับการรักษารอคติสุราในระยะยาว

ยากันชักบางตัว เช่น carbamazepine, oxcarbazepine, valproate, gabapentin และ topiramate ต่างก็เคยมีการศึกษาแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุมที่แสดงถึงประสิทธิภาพของยาต่อการรักษารอคติสุราในระยะยาว²³⁻²⁷

1. Carbamazepine เป็นยากันชักที่ออกฤทธิ์กด (suppress) kindling ในสมองส่วน limbic ที่เกิดขึ้นจากการถอนการดื่มสุรา ช่วยให้เกิดอาการวิตกกังวล อารมณ์ไม่คงที่ (mood instability) ที่อาจเกิดขึ้นหลังการถอนพิษสุราได้นานหลายสัปดาห์ถึงหลายเดือน¹⁸ Mueller และคณะในปี ค.ศ. 1997²³ ได้ศึกษาแบบสุ่ม มีกลุ่มควบคุม และปกปิดสองด้าน เปรียบเทียบประสิทธิภาพของ carbamazepine กับยาหลอก ในการรักษารอคติสุรา 29 ราย ในเวลา 12 เดือน แต่เนื่องจากผู้ป่วยจำนวนมาก (ร้อยละ 46 ที่ได้รับยา) หยุดการรักษาหลัง 120 วัน ผู้รายงานจึงวิเคราะห์การติดตามผลที่ 120 วัน พบว่า carbamazepine สามารถยืดเวลาที่ผู้ป่วยเริ่มกลับไปดื่มหนัก (heavy drinking) ได้นานกว่ายาหลอกอย่างมีนัยสำคัญ และมีแนวโน้มที่สามารถยืดเวลาที่ผู้ป่วยกลับไปดื่มครั้งใหม่ได้ แต่ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ

2. Oxcarbazepine ได้มีการศึกษา โดย Martinotti และคณะ²⁴ โดยศึกษาแบบสุ่มมีกลุ่มควบคุม และศึกษาแบบเปิด (open-label trial) เปรียบเทียบประสิทธิภาพของ oxcarbazepine ขนาดสูง (1,500-1,800 มก./วัน) กับ oxcarbazepine ขนาดต่ำ (600-900 มก./วัน) กับ naltrexone 50 มก./วัน ในผู้ป่วยโรคติดยา 84 ราย เป็นเวลา 90 วัน พบว่าเมื่อสิ้นสุดการศึกษา ผู้ป่วยที่ได้ oxcarbazepine ขนาดสูงร้อยละ 58.6 ผู้ป่วยที่ได้ oxcarbazepine ขนาดต่ำร้อยละ 42.8 และผู้ป่วยที่ได้ naltrexone ร้อยละ 40.7 ยังคงไม่ดื่มสุรา ซึ่งอัตรานี้มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญในผู้ป่วยที่ได้ oxcarbazepine ขนาดสูงเมื่อเทียบกับผู้ป่วยที่ได้

naltrexone

3. Valproate เป็นยาที่ทำให้มีอาการคงที่ (mood stabilizer) และได้รับการยอมรับในการรักษาผู้ป่วยโรคไบโพลาร์²⁸ ออกฤทธิ์โดยการเสริมการทำงาน ของระบบ GABA²⁹ และยับยั้งการทำงานที่ glutamate receptor ในสมอง^{30,31} มีการศึกษาแบบสุ่มมีกลุ่มควบคุม และปกปิดสองด้าน โดย Salloum และคณะ²⁵ ที่ศึกษา ในผู้ป่วยโรคไบโพลาร์ที่ติดยา 59 ราย เปรียบเทียบ ประสิทธิภาพของการใช้ลิเทียมร่วมกับ valproate กับลิเทียมร่วมกับยาหลอก ในเวลา 24 สัปดาห์ พบว่า กลุ่มผู้ป่วยที่ได้ valproate จะมีสัดส่วนของวันที่ดื่มหนัก น้อยกว่า และจำนวนสุราที่ดื่มของวันที่ดื่มหนักน้อยกว่า อย่างมีนัยสำคัญ โดยระดับความเข้มข้นของ valproate ที่สูง ในเลือดจะสัมพันธ์กับประสิทธิภาพการรักษา นอกจากนี้ ระดับเอนไซม์ GGT ในเลือด ซึ่งเป็นตัวชี้วัดการดื่มสุราก็พบว่ามีความต่ำกว่าในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้ valproate อย่าง มีนัยสำคัญ

4. Gabapentin เป็นยากันชักและใช้รักษา โรค neuropathic pain มีโครงสร้างของยาคัดลอก GABA แต่ไม่ได้ออกฤทธิ์ทั้งยับยั้งหรือกระตุ้น receptor ดังกล่าว gabapentin พบว่าสามารถเพิ่ม GABA ในสมองหรือในเซลล์โดยเกี่ยวข้องกับเอนไซม์ที่เพิ่มการสร้างหรือลด การทำลาย GABA³² Myrick และคณะ³³ ได้ศึกษา ทางคลินิกในห้องปฏิบัติการแบบสุ่ม มีกลุ่มควบคุม และปกปิดสองด้านในผู้ที่ติดยาที่ไม่ได้ต้องการรักษา 35 ราย โดยให้ gabapentin (ปรับขนาดสูงสุด 1,200 มก./วัน) 18 ราย เทียบกับกลุ่มได้ยาหลอก 17 ราย เป็นเวลา 8 วัน ผู้ป่วยทั้งหมดได้รับการอนุญาตให้ ดื่มเหล้าตามต้องการได้ตั้งแต่วันที่ 7 และต่อไปอีก 5 วัน พบว่า gabapentin โดยรวมไม่มีผลช่วยลดพฤติกรรมการดื่มสุราและไม่ช่วยลดอาการอยากสุรา แต่จากรายงาน การศึกษาทางคลินิกแบบสุ่ม มีกลุ่มควบคุมและปกปิด สองด้าน โดย Furieri และ Nakamura-Palacios²⁶ ในปี ค.ศ. 2007 ในผู้ป่วยเพศชายที่เป็นโรคติดยา 60 ราย ที่ผ่านการรักษาภาวะถอนสุรามาแล้วไม่น้อยกว่า 7 วัน โดย

ผู้ป่วย 30 รายได้ gabapentin 300 มก./วันละ 2 ครั้ง เปรียบเทียบกลุ่มที่ได้ยาหลอกอีก 30 ราย เป็นเวลา 4 สัปดาห์ พบว่ากลุ่มที่ได้ gabapentin สามารถลดจำนวนที่ดื่มต่อวัน ร้อยละของวันที่ดื่มหนัก และเพิ่มร้อยละของวันที่ไม่ดื่ม ได้ดีกว่าอย่างมีนัยสำคัญ

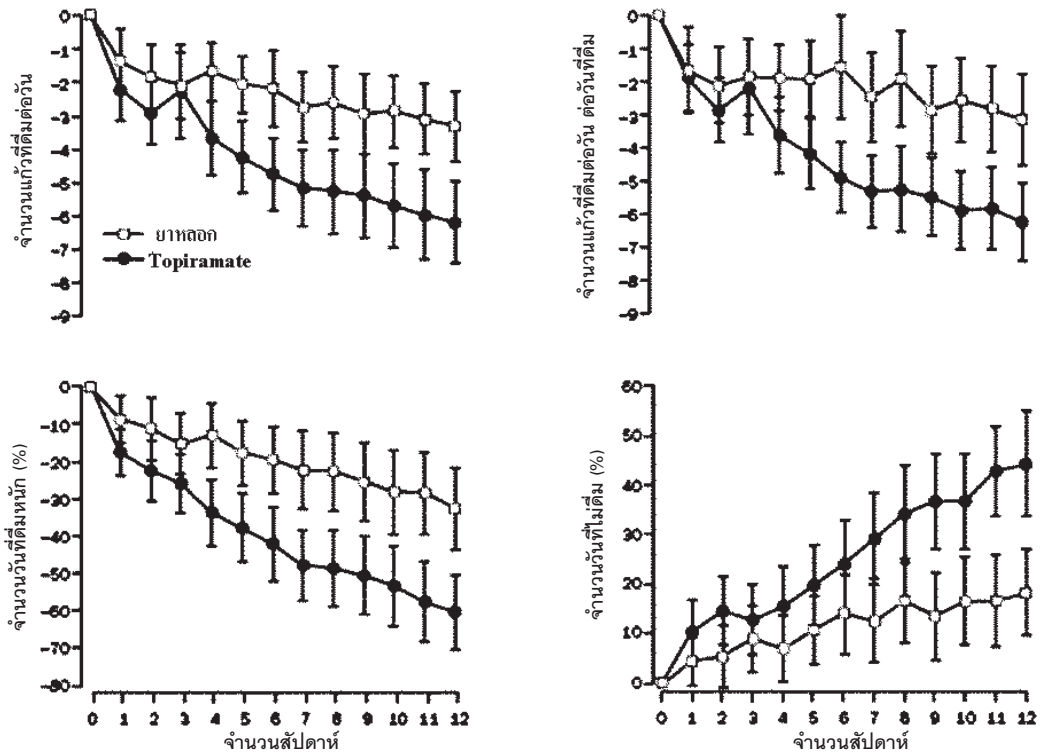
5. Topiramate เป็นยากันชักที่มีการศึกษาถึงผลต่อพฤติกรรมการดื่มสุรามากที่สุด topiramate ออกฤทธิ์ผ่านหลายกลไก ประกอบด้วย ปิดกั้น voltage dependent sodium channels และ L-type calcium channels ยับยั้ง (antagonism) glutamatergic transmission ที่ kainate receptors (AMPA) และเสริม (potentiation) GABA signal โดยการเพิ่มปริมาณ GABA ให้มากพอ^{18, 34} ความสัมพันธ์ระหว่างโรคติดสุรากับ glutamatergic transmission นั้น Tsai และ Coyle³⁵ ได้รายงานว่ามีปริมาณเอทานอลในระดับความเข้มข้นที่มีผลต่อพฤติกรรมของ คนจะยับยั้งการออกฤทธิ์กระตุ้น (excitatory effects) ของ glutamate การที่คนเราทนต่อสุรา (tolerance to ethanol) เป็นผลจากการ up-regulation ของ glutamate receptor ซึ่งการหยุดดื่มสุราทันทีจะทำให้เกิดภาวะ hyperexcitable state ที่นำไปสู่การชัก และอาการสับสน (delirium tremens) ดังนั้นเป้าหมายของการรักษา คือ การปรับแก้ภาวะ glutamatergic dysregulation ของผู้ป่วยโรคติดสุรา

จากการศึกษาของ Johnson และคณะ²⁷ ถึงประสิทธิภาพของ topiramate ในการรักษาโรคติดสุรา โดยเป็นการศึกษาเปรียบเทียบ แบบสุ่ม มีกลุ่มควบคุม และปกปิดสองด้าน เปรียบเทียบประสิทธิภาพของ topiramate ในขนาดสูงสุด 300 มก./วัน กับยาหลอก ในการรักษาผู้ป่วยโรคติดสุรา 150 ราย ระยะเวลา 12 สัปดาห์ พบว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ได้ topiramate มีปริมาณสุราที่ดื่มเฉลี่ยต่อวันน้อยกว่า มีปริมาณสุราที่ดื่มเฉลี่ยต่อวันที่ดื่มหนักน้อยกว่า มีจำนวนวันที่ดื่มหนักน้อยกว่า และมีจำนวนวันที่ไม่ดื่มมากกว่า เมื่อเทียบกับยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญ (รูปที่ 1) อีกทั้งกลุ่มผู้ป่วยที่ได้ topiramate มีระดับเอนไซม์ GGT ในเลือดลดลงมากกว่ากลุ่มที่ได้ยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญ

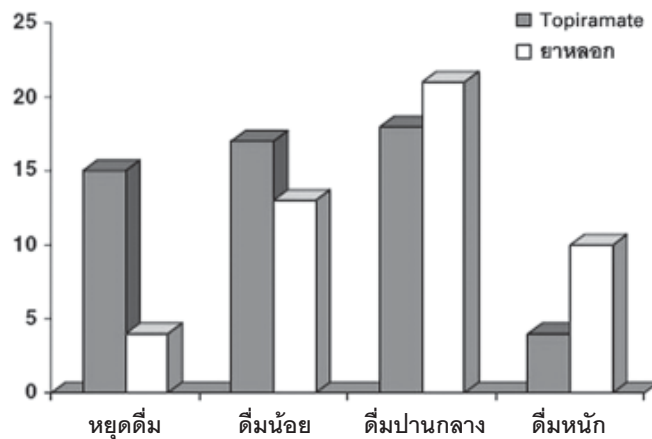
ซึ่ง Ait-Daoud และคณะ¹⁸ ได้แสดงข้อมูลเปรียบเทียบประสิทธิภาพของ topiramate กับยาหลอกทางด้าน จำนวนผู้ป่วยที่สามารถหยุดเหล้า จำนวนผู้ป่วยที่ดื่มน้อย ดื่มนานกลาง และดื่มหนัก (รูปที่ 2) แสดงให้เห็นว่า topiramate ให้ผลดีกว่ายาหลอกในทุกกลุ่มผู้ป่วยที่ดื่มสุรา

ในปีต่อมา Johnson และคณะ³⁶ ได้วิเคราะห์เพิ่มเติมในกลุ่มประชากรที่ได้รายงานใน Lancet ปี ค.ศ. 2003 เพื่อศึกษาประสิทธิภาพของ topiramate ที่มีผลทางจิตสังคม (psychosocial effects) เปรียบเทียบกับยาหลอก พบว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ได้ topiramate จะมีความพึงพอใจในชีวิตของตน (life satisfaction) มากกว่า มีความรู้สึกปกติสุข (well-being) มากกว่า รู้สึกมีสุขภาพร่างกายดีขึ้น และมีกิจกรรมทั่วไปได้มากกว่าอย่างมีนัยสำคัญ ผู้รายงานได้สรุปว่า topiramate นอกจากจะช่วยลดพฤติกรรมการดื่มสุราแล้ว ยังช่วยให้ผู้ป่วยมีคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้น และลดผลตามมาที่อันตราย (harmful consequences) จากการดื่มสุราด้วย ในขณะที่ Rubio และคณะ³⁷ ได้ศึกษาประสิทธิภาพของ topiramate (ขนาดเฉลี่ย 262 มก./วัน) ในผู้ป่วยโรคติดสุรา 24 ราย เป็นเวลา 12 สัปดาห์ เมื่อเปรียบเทียบกับก่อนได้ topiramate พบว่าความถี่ของการอยากสุราและปริมาณสุราที่ดื่มน้อยลงอย่างมีนัยสำคัญตั้งแต่สัปดาห์ที่ 2 และระดับ carbohydrate-deficient transferrin (CDT) ในเลือด ซึ่งเป็นตัวชี้วัดหนึ่งของการดื่มสุรา มีค่าลดลงอย่างมีนัยสำคัญตั้งแต่สัปดาห์ที่ 6

ในปี ค.ศ. 2007 Johnson และคณะ³⁸ ได้รายงานการศึกษาเปรียบเทียบ แบบสุ่ม มีกลุ่มควบคุม ปกปิดสองด้าน และหลายสถาบัน (17 สถาบันในประเทศสหรัฐอเมริกา) ในผู้ป่วยโรคติดสุรา 371 ราย เพื่อเปรียบเทียบประสิทธิภาพของ topiramate ในขนาดสูงสุด 300 มก./วัน กับยาหลอก ในระยะเวลา 14 สัปดาห์ พบว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ได้ topiramate มีจำนวนวันที่ดื่มหนักน้อยกว่ามีดื่มมากกว่า ปริมาณสุราเฉลี่ยที่ดื่มในวันที่ดื่มน้อยกว่า มีระดับเอนไซม์ GGT ในเลือดลดลง



รูปที่ 1 เปรียบเทียบผลการรักษาด้วย topiramate กับยาหลอก (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงที่ 27)



ดื่มน้อย คือ ดื่มน้อยกว่า 2 แก้ว (standard drink) ต่อวันในเพศชาย หรือน้อยกว่า 1 แก้วต่อวันในเพศหญิง
 ดื่มนปานกลาง คือ ดื่ม 2-4 แก้วต่อวันในเพศชาย หรือ 1-3 แก้วต่อวันในเพศหญิง
 ดื่มนหนัก คือ ดื่มนมากกว่า 5 แก้วต่อวันในเพศชาย หรือมากกว่า 4 แก้วต่อวันในเพศหญิง

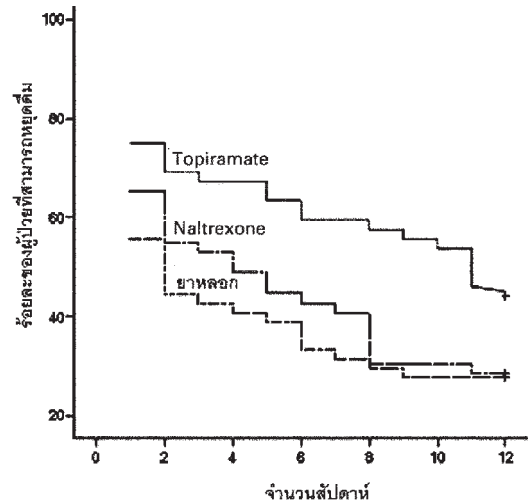
รูปที่ 2 เปรียบเทียบจำนวนผู้ป่วยที่ดื่มสุราในระดับต่างๆ (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงที่ 18)

มากกว่า อย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับยาหลอก ซึ่งในปีเดียวกัน Fernandez Miranda และคณะ³⁹ โดยทำการศึกษาระบบ สังเกต ดำเนินไปข้างหน้า และหลายสถาบัน (observational, prospective and multicenter study) ในผู้ป่วยโรคติดสุรา จำนวน 64 ราย ที่ได้รับ topiramate ประมาณ 200 มก./วัน และติดตามการรักษา 12 เดือน พบว่า ความรู้สึกอยากสุราลดลง ค่าคะแนน alcohol dependence intensity scale (ADIS) ลดลง จำนวนวันที่ดื่ม/เดือน และปริมาณสุราที่ดื่มเฉลี่ย ต่อวันลดลงอย่างมีนัยสำคัญ นอกจากนี้ยังพบว่าขนาดเม็ดเลือดแดง (mean corpus volume MCV) ลดลง และมีระดับเอนไซม์ GGT ในเลือดลดลง อย่างมีนัยสำคัญ ตั้งแต่ 3 เดือนหลังการรักษา

Miranda และคณะ⁴⁰ ในปี ค.ศ. 2008 ได้รายงานการศึกษาระบบสุ่ม มีกลุ่มควบคุมและปกปิดสองด้าน ในผู้ป่วยโรคติดสุรา 61 ราย โดยแบ่งเป็น 3 กลุ่ม คือ กลุ่มที่ได้ topiramate ขนาดสูงสุด 200 มก./วัน กลุ่มที่ได้ topiramate ขนาดสูงสุด 300 มก./วัน และกลุ่มที่ได้ยาหลอก โดยค่อยปรับขนาดยาให้ได้ขนาดสูงสุดใน 32 วัน และคงระดับสูงสุดต่อ 7 วัน แล้วจึงค่อยลดขนาดยาลดลง พบว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ได้ topiramate ทั้ง 2 ขนาด มีปริมาณสุราที่ดื่ม/สัปดาห์น้อยกว่าอย่างมีนัยสำคัญ ตั้งแต่สัปดาห์ที่ 3 อีกทั้งมีจำนวนวันที่ดื่มหนักน้อยกว่าอย่างมีนัยสำคัญตั้งแต่สัปดาห์ที่ 2

Baltieri และคณะ⁴¹ ในปีเดียวกันก็ได้รายงานการศึกษาระบบสุ่ม มีกลุ่มควบคุมและปกปิดสองด้าน เพื่อเปรียบเทียบประสิทธิภาพของ topiramate (สูงสุด 300 มก./วัน) naltrexone (50 มก./วัน) และยาหลอกในการรักษาผู้ป่วยโรคติดสุรา 155 ราย ในเวลา 12 สัปดาห์ เมื่อเปรียบเทียบ จำนวนวันก่อนกำเริบ จำนวนวันสะสมที่ไม่ดื่ม จำนวนวันที่ดื่มหนัก (heavy drinking) ร้อยละของผู้ที่หยุดดื่มได้ที่ 4 และ 8 สัปดาห์ พบว่าผู้ป่วยที่ได้ topiramate ให้ผลการรักษาดีกว่ายาหลอกอย่างมีนัยสำคัญ (รูปที่ 3) ในขณะที่ผู้ป่วยที่ได้ naltrexone ให้ผลการรักษาไม่แตกต่างจากยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญ และเมื่อ

เปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่ได้ topiramate ผู้ป่วยที่ได้ naltrexone ให้ผลการรักษาจะด้อยกว่าแต่ก็ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ



รูปที่ 3 แสดงสัดส่วนของผู้ป่วยที่สามารถหยุดดื่มได้ก่อนที่จะเริ่มกำเริบ (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงที่ 41)

เช่นเดียวกับรายงานของ Flores และคณะ⁴² ในปี ค.ศ. 2008 ที่ทำการศึกษาระบบสุ่ม เปิด และธรรมชาติ (naturalistic, randomized, open-label) ระยะเวลา 6 เดือน เปรียบเทียบประสิทธิภาพของ topiramate กับ naltrexone ในผู้ป่วยโรคติดสุรา 102 ราย พบว่ายาทั้งสองต่างมีประสิทธิภาพในการรักษาและมีค่าใช้จ่ายไม่แตกต่างกัน

อย่างไรก็ตามการรักษาผู้ป่วยด้วย topiramate อาจพบผลข้างเคียง เช่น วิงเวียนศีรษะ การรับรู้รสเปลี่ยนไป (taste perversion) เบื่ออาหาร คับ หรือมีปัญหาด้านความจำและสมาธิ (difficulty with memory and concentration) ได้⁴³

ยาที่ออกฤทธิ์ที่ GABA receptor ในการรักษาโรคติดสุรา

Baclofen เป็นยาที่ออกฤทธิ์ agonist ที่ GABA-B receptors³⁴ ซึ่งจากการศึกษาในหนูทดลองที่ถูกทำให้ติด

เอทานอล พบว่าการฉีด baclofen ให้หนูทันทีเมื่อเกิดอาการถอน (withdrawal signs) จะช่วยลดความรุนแรงของอาการถอนได้ อีกทั้งการฉีด baclofen ยังช่วยยับยั้งพฤติกรรมของหนูที่เคยหยุดเอทานอลแล้ว กำลังเริ่มจะไปกินเอทานอลใหม่⁴⁴ Flannery และคณะ⁴⁵ ได้ศึกษาแบบเปิด ถึงประสิทธิภาพของ baclofen (ขนาด 30 มก./วัน) ในผู้ป่วยโรคติดสุรา 12 ราย ในเวลา 12 สัปดาห์ พบว่าผู้ป่วยสามารถลดปริมาณสุราที่ดื่มต่อวันที่ดื่มลดวันที่ดื่มหนัก ลดความอยากสุรา และเพิ่มจำนวนวันที่ไม่ดื่มอย่างมีนัยสำคัญ ซึ่งต่อมา Addolorato และคณะ⁴⁶ ได้ศึกษาแบบสุ่ม มีกลุ่มควบคุมและปกปิดสองด้าน ในผู้ป่วยโรคติดสุราที่เป็นโรคตับแข็ง (cirrhosis) รวม 148 ราย เปรียบเทียบการรักษาด้วย baclofen ในขนาด 10 มก./วันละ 3 ครั้ง เทียบกับยาหลอก เป็นเวลา 12 สัปดาห์ โดยให้คำจำกัดความของการกำเริบ คือผู้ป่วยที่กลับไปดื่มสุราปริมาณตั้งแต่ 4 แก้วต่อวัน หรือมากกว่า 14 แก้วต่อสัปดาห์เป็นเวลา 4 สัปดาห์ต่อกัน พบว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ได้ baclofen ร้อยละ 71 ไม่กำเริบ ในขณะที่กลุ่มผู้ป่วยที่ได้ยาหลอกมีเพียงร้อยละ 29 ที่ไม่กำเริบ (odds ratio 6.3 [95% CI 2.4-16.1]; p=0.0001) และกลุ่มที่ได้ baclofen จะมีจำนวนวันที่ไม่ดื่มมากกว่า (62.8 วัน ต่อ 30.8 วัน, p=0.001) อีกทั้งระดับเอนไซม์ GGT ในกลุ่มที่ได้ baclofen ลดลงมากกว่ากลุ่มที่ได้ยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญ

ยารักษาโรคจิตกับการรักษารอคิดสุราในระยะยาว

ในระยะเวลา 1-2 ปีที่ผ่านมาได้เริ่มมีการศึกษาถึงประสิทธิภาพของยารักษาโรคจิตรุ่นสอง เช่น quetiapine และ aripiprazole ในการรักษารอคิดสุรา ซึ่งพอสรุปได้ดังนี้

1. **Quetiapine** เป็นยารักษาโรคจิตที่ออกฤทธิ์ยับยั้ง receptor หลายชนิดโดยสามารถจับกับ 5-HT_{2A}, H₁, alpha₁ adrenergic และ alpha₂ adrenergic receptors ได้แรง แต่สามารถจับกับ D₁, D₄, M₁ receptors ได้น้อย ส่วน D₂ receptors นั้น quetiapine สามารถจับกับ D₂ receptors ได้สูงเพียงชั่วคราว แล้วจะลดลงเมื่อระดับ

ความเข้มข้นของยาลดลงระหว่างมีเอนไซม์⁴⁷ Martinotti และคณะ⁴⁸ ได้ศึกษาแบบเปิด โดยให้ quetiapine ในผู้ป่วยโรคติดสุราที่เป็นร่วมกับโรคความผิดปกติทางอารมณ์ 28 ราย เป็นเวลา 16 สัปดาห์ พบว่าผู้ป่วยร้อยละ 43 ยังคงไม่ดื่มสุรา และเมื่อสิ้นสุดการศึกษา พบว่าผู้ป่วยมีความรู้สึกอยากสุราลดลง มีจำนวนวันที่ดื่มต่อสัปดาห์ลดลงอย่างมีนัยสำคัญ เมื่อเปรียบเทียบกับก่อนรักษา Kampman และคณะ⁴⁹ ได้รายงานการศึกษาแบบสุ่ม มีกลุ่มควบคุม และปกปิดสองด้าน ในผู้ป่วยโรคติดสุราชนิดเริ่มเมื่ออายุน้อย (ชนิด A) 33 ราย และผู้ป่วยโรคติดสุราชนิดเริ่มเมื่ออายุน้อย (ชนิด B) 28 ราย โดยสุ่มให้ quetiapine 400 มก./วัน หรือยาหลอก ในเวลา 12 สัปดาห์ พบว่า ร้อยละ 31 ยังคงไม่ดื่มสุรา ในขณะที่กลุ่มที่ได้ยาหลอกพบเพียงร้อยละ 6 (p=0.012) และเมื่อแยกกลุ่มผู้ป่วยชนิด A และชนิด B เปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้ยาหลอกพบว่าเฉพาะกลุ่มผู้ป่วยชนิด B ที่ได้ quetiapine จะมีจำนวนวันที่ดื่มสุราน้อยกว่า มีจำนวนวันที่ดื่มหนักน้อยกว่า มีความรู้สึกอยากสุราน้อยกว่า เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้ยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญ ในขณะที่ กลุ่มผู้ป่วยชนิด A ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้ยาหลอก

2. **Aripiprazole** เป็นยารักษาโรคจิตที่ออกฤทธิ์ปิดกั้น 5-HT_{2A} แต่จะออกฤทธิ์เป็น partial agonist ต่อ D₂ receptors และ 5-HT_{1A} มีความสามารถปานกลางในการจับกับ D₄, 5-HT_{2C}, 5-HT_{2B}, H₁, alpha₁ adrenergic receptors และยังออกฤทธิ์ปิดกั้น serotonin reuptake^{50,51} Anton⁵² ได้ศึกษาแบบสุ่ม มีกลุ่มควบคุมและปกปิดสองด้าน ในหลายสถาบัน ในผู้ป่วยโรคติดสุรา 295 ราย เปรียบเทียบประสิทธิภาพของ aripiprazole (ในขนาดเริ่มต้น 2 มก./วันแล้วปรับขึ้นถึง 30 มก./วันในเวลา 28 วัน) กับยาหลอก ในเวลา 12 สัปดาห์ พบว่าร้อยละของวันที่ไม่ดื่มสุราในผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ แต่กลุ่มที่ได้ aripiprazole จะมีปริมาณสุราที่ดื่มในวันที่ดื่ม น้อยกว่ากลุ่มที่ได้ยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญ (4.4 แก้ว ต่อ 5.5 แก้ว, p<0.001) และเมื่อ

เปรียบเทียบระดับเอนไซม์ CDT ในเลือด ซึ่งเป็นตัวชี้วัดการดื่มสุราหนัก พบว่าในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้ aripiprazole จะมีค่า CDT ลดลงได้มากกว่าที่พบในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้ยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญที่สัปดาห์ที่ 4 (-14.91% ต่อ -2.23%, $p=0.02$) และ 8 (-16.93% ต่อ -5.33%, $p=0.021$) แต่ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญที่สัปดาห์ที่ 12 (-9.06% ต่อ -4.12%, $p=0.298$) ซึ่งบ่งบอกถึงประสิทธิภาพของ aripiprazole ต่อการดื่มสุราได้บางด้านอย่างน้อยในช่วง 2 เดือนแรกของการรักษา ในขณะที่ Martinoti และคณะ⁵³ ได้ศึกษาแบบสุ่ม มีกลุ่มควบคุมและปกปิดสองด้าน ในผู้ป่วยโรคติดสุรา 75 ราย เปรียบเทียบประสิทธิภาพของ aripiprazole (ขนาด 5-15 มก./วัน) กับ naltrexone (ขนาด 50 มก./วัน) ในเวลา 16 สัปดาห์ พบว่าอัตราการกำเริบไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ ในผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม

สรุป

ในปัจจุบันพบว่าการรักษาผู้ป่วยโรคติดสุราในระยะยาว เป็นความพยายามที่จะทำให้ผู้ป่วยมีอัตราการกำเริบน้อยลง สามารถลดปริมาณสุราและความถี่ที่ดื่มให้น้อยลง ลดสัดส่วนของวันที่ดื่มหนัก และเพิ่มสัดส่วนของวันที่ไม่ดื่มสุราโดยมีเป้าหมายให้ผู้ป่วยเปลี่ยนจากโรค/ภาวะติดเหล้า หรือดื่มจนเป็นโทษ (harmful drinking) มาเหลือเพียงดื่มในระดับที่ไม่เป็นโทษ หรือ งดดื่ม เพื่อให้ลดผลกระทบจากสุรา ทั้งต่อสุขภาพร่างกาย จิตใจ หน้าที่การงาน ครอบครัว และสังคม

การรักษาด้วย disulfiram ที่ผ่านมามักไม่ค่อยได้ผลในระยะยาวเนื่องจากผู้ป่วยมักไม่ให้ความร่วมมือในการรักษา ส่วน naltrexone และ acamprosate ซึ่งมีหลักฐานเพียงพอที่บ่งบอกถึงประสิทธิภาพของยาในการรักษา แต่จนถึงปัจจุบันกลับไม่มีจำหน่ายในประเทศไทย การรักษาด้วยยาแก้ซึมเศร้าโดยเฉพาะในกลุ่ม SSRIs ก็อาจช่วยลดปริมาณการดื่มสุราลงได้ในบางกลุ่มย่อย เช่น ในผู้ป่วยที่มีโรคซึมเศร้าร่วม หรือผู้ป่วยเพศชาย

ยากันชักบางขนานเช่น carbamazepine oxcarbazepine valproate gabapentin และ topiramate ต่างก็มีการศึกษาที่แสดงถึงประสิทธิภาพของยาที่ช่วยลดปริมาณ และ/หรือความถี่ของการดื่มสุรา ซึ่งในกลุ่มยากันชักทั้งหมด topiramate ดูจะมีรายงานการศึกษาเปรียบเทียบมากที่สุด แต่จนถึงปัจจุบันยานี้ก็ยังไม่ได้รับการรับรองจากองค์การอาหารและยาของประเทศสหรัฐอเมริกา ส่วน baclofen และยารักษาโรคจิตรุ่นสองอย่าง quetiapine และ aripiprazole นั้นต่างก็เพิ่งเริ่มมีการศึกษาแบบสุ่ม มีกลุ่มควบคุมในระยะหลัง ที่บ่งบอกถึงผลของยาต่อพฤติกรรมการดื่มสุราของผู้ป่วย ซึ่งต้องรอผลการศึกษาวិจัยซ้ำเพิ่มเติมต่อไปในอนาคต

เอกสารอ้างอิง

1. Sadock BJ, Sadock VA. Synopsis of psychiatry. 10th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2007: 390-407.
2. พรเทพ ศิริวนารังสรรค์, ธรณินทร์ กองสุข, สุวรรณภา อรุณพงศ์ไพศาล, พันธุ์ภา กิตติรัตนไพบูลย์, อัจฉรา จรัสสิงห์. ความชุกของโรคจิตเวชในประเทศไทย: การสำรวจระดับชาติปี 2546. วารสารสุขภาพจิตแห่งประเทศไทย 2547; 12:177-88.
3. Pettinati HM, Rabinowitz AR. Choosing the right medication for the treatment of alcoholism. Curr Psychiatry Rep 2006; 8:383-8.
4. Garbutt JC, West SL, Carey TS, Lohr KN, Crews FT. Pharmacological treatment of alcohol dependence: a review of the evidence. JAMA 1999; 281:1318-25.
5. Mann K. Pharmacotherapy of alcohol dependence: a review of the clinical data. CNS Drugs 2004; 18:485-504.
6. Williams SH. Medications for treating alcohol dependence. Am Fam Physician 2005; 72:1775-80.

7. Johnson BA. Update on neuropharmacological treatments for alcoholism: scientific basis and clinical findings. *Biochem Pharmacol* 2008; 75:34-56.
8. Latt NC, Jurd S, Houseman J, Wutzke SE. Naltrexone in alcohol dependence: a randomised controlled trial of effectiveness in a standard clinical setting. *Med J Aust* 2002; 176:530-4.
9. Chick J, Anton R, Checinski 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.
10. Tempesta E, Janiri L, Bignamini A, Chabac S, Potgieter A. Acamprosate and relapse prevention in the treatment of alcohol dependence: a placebo-controlled study. *Alcohol Alcohol* 2000; 35:202-9.
11. Namkoong K, Lee BO, Lee PG, Choi MJ, Lee E. Acamprosate in Korean alcohol-dependent patients: a multi-centre, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Addiction* 2006; 101:1451-62.
12. Rubio G, Jiménez-Arriero MA, Ponce G, Palomo T. Naltrexone versus acamprosate: one year follow-up of alcohol dependence treatment. *Alcohol Alcohol* 2001; 36:419-25.
13. Cornelius JR, Salloum IM, Haskett RF, Daley DC, Cornelius MD, Thase ME, et al. Fluoxetine versus placebo in depressed alcoholics: a 1-year follow-up study. *Addict Behav* 2000; 25:307-10.
14. Pettinati HM, Volpicelli JR, Luck G, Kranzler HR, Rukstalis MR, Cnaan A. Double-blind clinical trial of sertraline treatment for alcohol dependence. *J Clin Psychopharmacol* 2001; 21:143-53.
15. Moak DH, Anton RF, Latham PK, Voronin KE, Waid RL, Durazo-Arvizu R. Sertraline and cognitive behavioral therapy for depressed alcoholics: results of a placebo-controlled trial. *J Clin Psychopharmacol* 2003; 23:553-62.
16. Naranjo CA, Knoke DM, Bremner KE. Variations in response to citalopram in men and women with alcohol dependence. *J Psychiatry Neurosci*. 2000; 25:269-75.
17. Anton RF, Swift RM. Current pharmacotherapies of alcoholism: a U.S. perspective. *Am J Addict*. 2003; 12 Suppl 1:S53-68.
18. Ait-Daoud N, Malcolm RJ Jr, Johnson BA. An overview of medications for the treatment of alcohol withdrawal and alcohol dependence with an emphasis on the use of older and newer anticonvulsants. *Addict Behav* 2006; 31:1628-49.
19. Sellers EM, Toneatto T, Romach MK, Somer GR, Sobell LC, Sobell MB. Clinical efficacy of the 5-HT₃ antagonist ondansetron in alcohol abuse and dependence, *Alcohol: Clin Exp Res* 1994; 18:879-85.
20. Johnson BA, Roache JD, Javors MA, DiClemente CC, Cloninger CR, Prihoda TJ, et al., Ondansetron for reduction of drinking among biologically predisposed alcoholic patients—a randomized controlled trial, *JAMA* 2000; 284:963-71.
21. Johnson BA, Roache JD, Ait-Daoud N, Zanca NA, Velazquez M. Ondansetron reduces the craving of biologically predisposed alcoholics, *Psychopharmacology (Berl)* 2002; 160:40813.
22. Kranzler HR, Pierucci-Lagha A, Feinn R, Hernandez-Avila C. Effects of ondansetron in early-versus late-onset alcoholics: a prospective, open-label study. *Alcohol Clin Exp Res*. 2003; 27:1150-5.
23. Mueller TI, Stout RL, Rudden S, Brown RA, Gordon A, Solomon DA, et al. A double-blind, placebo-controlled pilot study of carbamazepine for the treatment of alcohol dependence. *Alcohol Clin Exp Res* 1997; 21:86-92.

24. Martinotti G, Di Nicola M, Romanelli R, Andreoli S, Pozzi G, Moroni N, et al. High and low dosage oxcarbazepine versus naltrexone for the prevention of relapse in alcohol-dependent patients. *Hum Psychopharmacol* 2007; 22:149-56.
25. Salloum IM, Cornelius JR, Daley DC, Kirisci L, Himmelhoch JM, Thase ME. Efficacy of valproate maintenance in patients with bipolar disorder and alcoholism: a double-blind placebo-controlled study. *Arch Gen Psychiatry* 2005; 62:37-45.
26. Furiere FA, Nakamura-Palacios EM. Gabapentin reduces alcohol consumption and craving: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry* 2007; 68:1691-700.
27. Johnson BA, Ait-Daoud N, Bowden CL, DiClemente CC, Roache JD, Lawson K, et al. Oral topiramate for treatment of alcohol dependence: a randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 361:1677-85.
28. Ketter TA, Sachs GS, Bowden CL, Calabrese JR, Chang KD, Rasgon NL. Introduction. In: Ketter TA ed. *Advance in Treatment of Bipolar Disorder*. Washington DC: American Psychiatric Publishing, 2005; 1-9.
29. Frye MA, Post RM. Valproate In: Sadock BJ, Sadock VA. eds. *Comprehensive Textbook of Psychiatry* 8th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005; 2756-66.
30. Chuang DM. The antiapoptotic actions of mood stabilizers: molecular mechanisms and therapeutic potentials. *Ann N Y Acad Sci* 2005; 1053:195-204.
31. Martin ED, Pozo MA. Valproate reduced excitatory postsynaptic currents in hippocampal CA1 pyramidal neurons. *Neuropharmacology* 2004; 46:555-61.
32. Frye MA. Gabapentin. In: Schatzberg AF, Nemeroff B. eds. *Essentials of Clinical Psychopharmacology*. 2nd ed. Arlington: American Psychiatric Publishing, 2006; 395-401.
33. Myrick H, Anton R, Voronin K, Wang W, Henderson S. A double-blind evaluation of gabapentin on alcohol effects and drinking in a clinical laboratory paradigm. *Alcohol Clin Exp Res* 2007; 31:221-7.
34. Heilig M, Egli M. Pharmacological treatment of alcohol dependence: target symptoms and target mechanisms. *Pharmacol Ther* 2006; 111:855-76.
35. Tsai GC, Coyle JT. The role of glutamatergic neurotransmission in the pathophysiology of alcoholism. *Annu Rev Med* 1998; 49:173-84.
36. Johnson BA, Ait-Daoud N, Akhtar FZ, Ma JZ. Oral topiramate reduces the consequences of drinking and improves the quality of life of alcohol-dependent individuals: a randomized controlled trial. *Arch Gen Psychiatry* 2004; 61:905-12.
37. Rubio G, Ponce G, Jiménez-Arriero MA, Palomo T, Manzanares J, Ferre F. Effects of topiramate in the treatment of alcohol dependence. *Pharmacopsychiatry* 2004; 37:37-40.
38. Johnson BA, Rosenthal N, Capece JA, Wiegand F, Mao L, Beyers K, et al. Topiramate for treating alcohol dependence: a randomized controlled trial. *JAMA* 2007; 298:1641-51.
39. Fernandez Miranda JJ, Marina González PA, Montes Pérez M, Díaz González T, Gutierrez Cienfuegos E, Antuña Díaz MJ, et al. Topiramate as add-on therapy in non-respondent alcohol dependant patients: a 12 month follow-up study. *Actas Esp Psiquiatr* 2007; 35:236-42.
40. Miranda R Jr, MacKillop J, Monti PM, Rohsenow DJ, Tidey J, Gwaltney C, et al. Effects of topiramate on urge to drink and the subjective effects of alcohol: a preliminary laboratory study. *Alcohol Clin Exp Res* 2008; 32:489-97.

41. Baltieri DA, Daró FR, Ribeiro PL, de Andrade AG. Comparing topiramate with naltrexone in the treatment of alcohol dependence. *Addiction* 2008; 103: 2035-44.
42. Flórez G, García-Portilla P, Alvarez S, Saiz PA, Nogueiras L, Bobes J. Using topiramate or naltrexone for the treatment of alcohol-dependent patients. *Alcohol Clin Exp Res* 2008; 32:1251-9.
43. Olmsted CL, Kockler DR. Topiramate for alcohol dependence. *Ann Pharmacother* 2008; 42:1475-80.
44. Colombo G, Addolorato G, Agabio R, Carai MA, Pibiri F, Serra S, et al. Role of GABA (B) receptor in alcohol dependence: reducing effect of baclofen on alcohol intake and alcohol motivational properties in rats and amelioration of alcohol withdrawal syndrome and alcohol craving in human alcoholics. *Neurotox Res* 2004; 6:403-14.
45. Flannery BA, Garbutt JC, Cody MW, Renn W, Grace K, Osborne M, et al. Baclofen for alcohol dependence: a preliminary open-label study. *Alcohol Clin Exp Res* 2004; 28:1517-23.
46. Addolorato G, Leggio L, Ferrulli A, Cardone S, Vonghia L, Mirijello A, et al. Effectiveness and safety of baclofen for maintenance of alcohol abstinence in alcohol-dependent patients with liver cirrhosis: randomised, double-blind controlled study. *Lancet* 2007; 370:1915-22.
47. van Kammen DP, Marder SR. Serotonin-dopamine antagonists (Atypical or second generation antipsychotics). In: Sadock BJ, Sadock VA. eds. *Comprehensive Textbook of Psychiatry*. 8th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005; 2914-38.
48. Martinotti G, Andreoli S, Di Nicola M, Di Giannantonio M, Sarchiapone M, Janiri L. Quetiapine decreases alcohol consumption, craving, and psychiatric symptoms in dually diagnosed alcoholics. *Hum Psychopharmacol*. 2008; 23:417-24.
49. Kampman KM, Pettinati HM, Lynch KG, Whittingham T, Macfadden W, Dackis C, et al. A double-blind, placebo-controlled pilot trial of quetiapine for the treatment of Type A and Type B alcoholism. *J Clin Psychopharmacol* 2007; 27:344-51.
50. Lehman AF, Lieberman JA, Dixon LB, McGlashan TH, Miller AL, Perkins DO, et al. Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia, 2nd ed. In: American Psychiatric Association Steering Committee on Practice Guidelines. *American Psychiatric Association Practice Guidelines for the Treatment of Psychiatric Disorders*. Arlington: American Psychiatric Association 2004; 249-439.
51. Printz DJ, Lieberman JA. Aripiprazole. In: Schatzberg AF, Nemeroff B. eds. *Essentials of Clinical Psychopharmacology*. 2nd ed. Arlington: American Psychiatric Publishing, 2006; 277-83.
52. Anton RF, Kranzler H, Breder C, Marcus RN, Carson WH, Han J. A randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled study of the efficacy and safety of aripiprazole for the treatment of alcohol dependence. *J Clin Psychopharmacol* 2008; 28:5-12.
53. Martinotti G, Di Nicola M, Di Giannantonio M, Janiri L. Aripiprazole in the treatment of patients with alcohol dependence: a double-blind, comparison trial vs. Naltrexone. *J Psychopharmacol*. 2008; doi:10.1177/0269881108089596