

# Pharmacological Aspect of Alcohol Addiction

แพทย์หญิงดาวชมพู พัฒนประภาพพันธุ์

วันอังคารที่ 24 ธันวาคม พ.ศ.2545

Alcoholism และ alcohol abuse เป็นโรคที่พบบ่อย ในสหรัฐอเมริกาเป็นโรคทางจิตเวชที่พบบ่อยอยู่ใน 3 อันดับแรกของโรคทางจิตเวชทั้งหมด ช่วง 10 ปีที่ผ่านมาได้มีการเข้าใจผลทางเภสัชวิทยา (pharmacological effects) ของ alcohol และนำความรู้เหล่านี้มาใช้ในการรักษาที่ได้ผลมากขึ้น

## Effect of alcohol

Ethyl alcohol หรือ ethanol เป็นรูปแบบของ alcohol ที่ใช้ดื่ม โดย 1 drink ของเครื่องดื่ม alcohol มักประกอบด้วย 10-12 grams ของ ethanol เทียบเท่ากับ 12 ounces ของเบียร์ 4 ounces ของไวน์ ใน 1 drink จะเพิ่มระดับ alcohol ในเลือดประมาณ 15-20 mg/dL

## Absorption :

ประมาณร้อยละ 10 ของเหล้าที่ดื่มดูดซึมที่กระเพาะอาหาร ที่เหลือจะดูดซึมที่ลำไส้เล็ก ระดับความเข้มข้นของ alcohol ในเลือดสูงสุดในช่วง 30-90 นาที ขึ้นอยู่กับการดื่มในช่วงท้องว่างหรือดื่มพร้อมอาหาร ร่างกายจะมีการป้องกันอันตรายของ alcohol โดยเมื่อความเข้มข้นของ alcohol ในกระเพาะอาหารมากเกินไปจะมีการหลั่ง mucus และ pyloric valve ปิด เพื่อชะลอการผ่านเข้าไปในลำไส้เล็ก ดังนั้น alcohol จะอยู่ในกระเพาะอาหาร โดยไม่ได้ดูดซึมเป็นชั่วโมงและ pylorospasm มักทำให้เกิดอาการคลื่นไส้อาเจียน

เมื่อ alcohol ถูกดูดซึมเข้าไปในกระแสเลือดจะกระจายไปยังเนื้อเยื่อทั่วร่างกาย อาการ intoxication จะเกิดขึ้นเมื่อระดับ alcohol กำลังสูงขึ้นในกระแสเลือด อัตราการดูดซึมจึงมีผลโดยตรงกับ intoxication

## Metabolism :

ประมาณร้อยละ 90 ของ alcohol ที่ดูดซึมได้จะถูก metabolized โดยขบวนการ oxidation ในตับ ที่เหล้าร้อยละ 10 จะถูกขับออกทางไตและปอด โดยไม่มีการเปลี่ยนแปลง โดยทั่วไปร่างกายสามารถ metabolize ประมาณ 15 mg/dL ต่อชั่วโมง ในผู้ป่วยที่มีประวัติการดื่มเหล้าเป็นประจำจำนวนมากจะทำให้มี upregulation ของ enzymes ที่จำเป็นมีผลให้ metabolism เกิดขึ้นเร็ว

enzymes 2 ชนิดที่ใช้ในการ metabolized alcohol คือ

1. **alcohol dehydrogenase (ADH)** ทำหน้าที่เปลี่ยน alcohol เป็น acetaldehyde ซึ่งเป็นส่วนประกอบที่เป็นพิษ ถ้ามีระดับสูงสามารถทำให้เกิดการหลั่ง histamine ซึ่งทำให้เกิดความดันโลหิตต่ำ และคลื่นไส้อาเจียนได้ บางการศึกษาพบว่าผู้หญิงมี enzyme ตัวนี้ในเลือดน้อยกว่าผู้ชายทำให้ alcohol ถูก metabolized น้อยกว่า ผู้หญิงจึงมีโอกาสเกิด intoxication ได้มากกว่าผู้ชายหลังจากดื่มเหล้าปริมาณเท่ากัน
2. **aldehyde dehydrogenase (ALDH)** ทำหน้าที่เปลี่ยน acetaldehyde เป็น acetic acid ได้มีการใช้ยา disulfiram ที่มีผลในการยับยั้ง enzyme ตัวนี้ทำให้มีอาการ facial flushing , หัวใจเต้นเร็ว และคลื่นไส้อาเจียนได้

## Biochemistry :

เดิมเชื่อว่าผลทางเภสัชวิทยาของ alcohol ไม่เฉพาะเจาะจง โดยการดื่มเหล้าในระยะสั้น ทำให้เนื้อเยื่อประสาท (nervous tissue) มีการเพิ่ม membrane fluidity ที่ทำให้การส่งผ่านของกระแสประสาทช้าลง แต่การใช้ยาในระยะยาวทำให้ membrane กลายเป็น rigid หรือ stiff ความสำคัญของ membrane fluidity คือมีผลต่อการทำหน้าที่ปกติของ receptor , ion channels และ membrane-bound functional proteins อื่น ทฤษฎีนี้สัมพันธ์กับการที่ภาวะ acute alcohol intoxication ทำให้เกิด CNS depression อย่างไรก็ตามปัจจุบันพบว่า alcohol มีผลเฉพาะเจาะจงต่อ neurotransmitter systems บางตัว ดังจะได้กล่าวถึง ต่อไปนี้

### Specific Effects

#### Gamma-aminobutyric acid (GABA) and N-methyl-D-aspartate (NMDA)

การดื่มเหล้าทำให้เกิด CNS depressant และกุดการทำงานของระบบประสาทต่างๆไป ผลให้เกิดการผ่อนคลายและการเปลี่ยนแปลงของอารมณ์ แต่ถ้าใช้เป็นระยะเวลานานจะทำให้มี tolerance ต่อ sedative effect ซึ่งเกิดจากผล alcohol ต่อ major inhibitory neurotransmitter (GABA) หรือ major excitatory neurotransmitter (glutamate) ดังนี้คือ การดื่มเหล้าในระยะแรกจะกระตุ้น GABAergic transmission โดยเพิ่ม chloride conductance ผ่าน GABA<sub>A</sub> receptor ในทางตรงกันข้าม alcohol ยับยั้งการทำงานของ glutamate โดยลด cationic conductance ผ่านทาง NMDA receptor ส่วนผลในการใช้ alcohol เป็นระยะเวลานานพบว่าตรงกันข้ามกับการใช้ในระยะแรก คือมีการเกิด tolerance ซึ่งทำให้ลดการทำงานของ GABA แต่มีการทำงานของ NMDA และ glutamate มากขึ้น ทำให้มี hyperexcitable แม้จะหยุดเหล้าไปแล้ว เกิดเป็น withdrawal symptom และมี neuronal readaptation process ที่ต้องใช้เวลาเป็นปีในการหยุดเหล้าที่จะทำให้ดีขึ้น

### Serotonin

พบว่ามีโรคความผิดปกติทางอารมณ์ เช่น depression , anxiety และ impulsivity เกิดร่วมในผู้ที่ดื่มเหล้าเดิมเชื่อว่า alcohol เพิ่มการทำงานของ serotonin เนื่องจากมีผู้ใช้เหล้าเพื่อลดอาการเหล่านี้ที่เกิดจาก serotonin dysfunction ต่อมามีการศึกษาในสัตว์พบว่า การดื่มเหล้าสัมพันธ์กับ serotonin deficiency โดยพบว่าการลดลงของ 5-HIAA levels ใน CSF , low platelet 5-HT content และ low tryptophan availability ใน plasma และยาที่เพิ่มการทำงานของ serotonin เช่น SSRI หรือ 5-HT agonists สัมพันธ์กับการดื่ม alcohol ที่ลดลง

อย่างไรก็ตามการศึกษาในมนุษย์เรื่องการดื่ม alcohol กับ serotonin ยังได้ผลไม่แน่นอน มีตัวอย่างใน social drinkers ยากลุ่ม SSRI เช่น citalopram และ fluoxetine ได้ผลลดการดื่มเหล้าในระยะสั้นเป็นส่วนมาก แต่ในระยะยาวไม่ได้ลดการดื่ม alcohol เทียบกับ placebo

มีการศึกษาพบว่าผู้ป่วย alcoholics บางกลุ่มได้ผลดีจากการใช้ยากลุ่ม serotonin เช่น การใช้ยา Buspirone (5-HT<sub>1A</sub> receptor agonist ช่วยลด anxiety และการดื่มเหล้า ในกลุ่มผู้ติดเหล้าที่มีลักษณะกังวล (anxious alcoholics) ในขณะเดียวกัน Fluoxetine ก็ช่วยลดทั้งอารมณ์ซึมเศร้า และการดื่มเหล้า ในผู้ติดเหล้าที่มีลักษณะซึมเศร้า (depressed alcoholics) อย่างไรก็ตามการใช้ยาในกลุ่ม serotonin ในการรักษาผู้ติดเหล้าที่มี comorbid depression ยังได้ผลไม่แน่นอน มีการศึกษาหนึ่งพบว่า Nefazodone ลดอาการซึมเศร้าแต่ไม่ได้ลดการดื่ม โดยรวมแล้วยากลุ่มนี้อาจมีบทบาทในการรักษาผู้ติดเหล้าเฉพาะกลุ่ม

### Dopamine

Alcohol มีผลต่อ Dopamine system ที่ brain reward circuit ซึ่งมีการทดลองทำ intracranial self stimulation ในสัตว์ทดลอง โดยการฝัง electrode ลงไปในสมองของสัตว์และฝึกให้สัตว์ดังกล่าวเรียนรู้ว่าการกดสวิทช์จะเป็นการปล่อยกระแสไฟฟ้าเพื่อกระตุ้นสมองตัวเองนั้น พบว่ามีสมองบางส่วนเมื่อถูกกระตุ้นด้วยไฟฟ้าแล้วทำให้สัตว์ทดลองเกิดความพอใจและกระตุ้นสมองตัวเองซ้ำ ซึ่งการศึกษาดังกล่าวในมนุษย์ โดย Heath ในปี 1964 ให้ผลตรงกัน โดยผู้ถูกทดลองบรรยายความรู้สึกว่าการกระตุ้นสมองดังกล่าวทำให้เกิด euphoria ขึ้น ผลการศึกษาในช่วง 15 ปีต่อมาระบุว่า สมองส่วนที่เกี่ยวข้องกับ intracranial self stimulation คือ mesolimbic dopamine system ซึ่งประกอบด้วย nuclei และ neural fibers (projections) ที่เชื่อมระหว่าง brain stem กับ cortex ได้แก่ ventral tegmental area (VTA) ของ brain stem เชื่อมต่อกับ nucleus accumbens ใน ventral midbrain และเชื่อมต่อกับ limbic system ผ่านทาง amygdala และไปยัง cortex ใน dorsolateral prefrontal area และเรียกสมองส่วนนี้ว่า brain reward circuit หรือ pleasure centers โดยมี dopamine เป็นกลไกการทำงานที่สำคัญ

ในการศึกษาถึงความสัมพันธ์ระหว่าง brain reward circuit ดังกล่าวกับสารเสพติด พบว่า ethanol สามารถทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงพฤติกรรม intracranial self stimulation ของสัตว์ทดลองทั้งในลักษณะเพิ่มความถี่ของการกระตุ้นสมองตัวเอง และลด threshold โดยสามารถกระตุ้นสมองด้วยกระแสไฟฟ้าที่ต่ำกว่าเดิม

จากหลักฐานข้างต้นทำให้ได้ข้อสรุปว่า mesolimbic dopamine system หรือ brain reward circuit เป็นส่วนของสมองที่มีหน้าที่เกี่ยวข้องกับ reinforcing property ของสารเสพติด ซึ่งทำให้ผู้เสพเกิดความพอใจ หรือภาวะ “ high “ และมีความต้องการใช้ซ้ำอีก ซึ่งนำไปสู่การติดสารเสพติดในที่สุด จากการศึกษาที่ผ่านมาพบว่า ethanol นั้นทำให้ระดับของ dopamine เพิ่มขึ้นใน nucleus accumbens โดยกลไกการออกฤทธิ์บางส่วนเกี่ยวข้องกับ 5-HT<sub>3</sub> receptor

## Opioid receptor

พบว่า alcohol สามารถกระตุ้นการทำงานของ opioid receptor โดยมีอย่างน้อย 3 mechanisms ดังนี้คือ

1. acetaldehyde (alcohol metabolite) สามารถรวมกับ catecholamines เกิดเป็น alkaloid tetrahydropapaveroline (THP) ซึ่งเปลี่ยนรูปเป็น tetrahydroisoquinoline alkaloids (TIQ<sub>S</sub>) ที่ทำหน้าที่เป็น opioid receptor agonists และทำให้เกิด morphine-like effects
2. Alcohol สามารถกระตุ้น b endorphin หรือ enkephalins แล้วมีผลกระตุ้น opioid receptor อย่างไรก็ดีตามผลนี้พบเฉพาะในผู้ที่มีการติดเหล้าในครอบครัว ที่เสี่ยงต่อการเกิด alcohol dependent อยู่แล้ว
3. alcohol สามารถเพิ่ม sensitivity ของ opioid receptors ต่อ endogenous opioids โดยการเปลี่ยนแปลง membrane fluidity

ในสัตว์ทดลองพบว่า opioid antagonists block alcohol – induced dopamine release ใน nucleus accumbens จึงมีการใช้ยากุ่มนี้เพื่อลด deprivation effect

## การใช้ยาในผู้ป่วย alcohol dependence

### Naltrexone

เป็น synthetic congener of oxycodone with a cyclopropylmethyl group ทำหน้าที่เป็น antagonist ของ endogenous opioid ที่ bind competitively และ reversible ต่อ Mu และ Kappa opioid receptor

ผลการรักษาช่วยลด rate ของ alcoholic relapse และอาการ craving โดย FDA approved naltrexone ในปี

1996 สำหรับการป้องกัน relapse ใน alcohol – dependent โดยมีข้อบ่งชี้ในผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัย alcohol dependent มีภาวะโรคทางกาย stable และไม่ได้ใช้ยาในกลุ่ม opioids โดยเริ่มต้นที่ขนาด 25 mg/day ในช่วงวันแรกๆ แล้วเพิ่มขนาดเป็น 50 mg/day ควรเลี่ยงการใช้ยาในผู้ที่มีอาการ acute hepatitis หรือ liver failure ควรจะให้ยาต่อเนื่องอย่างน้อย 12 สัปดาห์ แต่จะให้นานเท่าใดนั้นยังไม่มีการวิจัยที่บอกได้ชัดเจนขณะนี้

ผลข้างเคียงของ naltrexone ที่พบได้แก่ gastrointestinal side effects คือ คลื่นไส้ อาเจียน ท้องเสีย ; neuropsychiatry side effects คือ dysphoria , loss of energy , headache และ liver function test abnormalities คือ mild hepatocellular damage ในผู้ใช้ยาขนาดสูง ผลข้างเคียงที่เกิดขึ้นมักเกิดในช่วงแรกของการรักษา

## Disulfiram

มีผลยับยั้ง aldehyde dehydrogenase (ALDH) ถ้าดื่ม alcohol ขณะใช้ยาจะทำให้ระดับ acetaldehyde เพิ่มขึ้น เกิด disulfiram ethanol reaction (DER) ซึ่งมีความรุนแรงแตกต่างกันไปตามขนาดยาที่ใช้และปริมาณเหล้าที่ดื่มเข้าไป ในลักษณะไม่รุนแรง จะมีอาการผิวหนังอุ่นและ flushing โดยเฉพาะบริเวณหน้าอกส่วนบนและใบหน้า , มีการเต้นของหัวใจเร็วขึ้น , ใจสั่น และ ความดันโลหิตลดลงได้ อาจพบ คลื่นไส้ อาเจียน , หายใจสั้นๆ (shortness of breath) , เหงื่อออก , เวียนศีรษะ , ตาพร่ามัว และสับสนได้ ส่วนมากอาการจะเกิดขึ้นนานประมาณ 30 นาที และอาการดีขึ้นได้เอง (self-limited) แต่บางครั้งอาจอันตรายถึงแก่ชีวิตได้ แม้จะดื่มเหล้าในปริมาณน้อย

อาการรุนแรงที่เกิดขึ้นได้เช่น marked tachycardia , hypotension ที่บางครั้งเกิดร่วมกับ bradycardia , cardiac arrest ที่เกิดขึ้นจาก vagal stimulation ที่เป็นผลจากการอาเจียน , cardiovascular collapse , congestive failure และอาการช็อก ในการใช้ยาจึงควรให้ข้อมูลเรื่องผลข้างเคียงกับผู้ป่วยและควรใช้ในผู้ป่วยที่ให้ความร่วมมือกับการรักษาที่จะหยุดเหล้าอย่างจริงจัง

ขนาดยาที่ใช้คือ 250 – 500 mg/day โดยควรปรับขนาดยาซ้ำๆ เพื่อดูผลข้างเคียง หลังจากรับประทานยา disulfiram จะถูกดูดซึมเกือบทั้งหมด และถูก metabolized อย่างรวดเร็วเป็น diethyldithiocarbamate (DDC) ที่จะเปลี่ยนรูปเป็นสารตัวอื่นต่อ เช่น diethylamine และ carbon disulfide ซึ่งสามารถตรวจหาสารตัวนี้จากลมหายใจเพื่อประเมิน compliance ได้ ผลของ disulfiram ที่ยับยั้ง ALDH เป็นแบบ irreversible การที่ enzyme จะกลับมาทำหน้าที่ได้ต้องมีการสังเคราะห์ใหม่ จึงควรให้หยุดเหล้าอย่างน้อย 2 สัปดาห์ หลังจากรับประทานยา disulfiram ครั้งสุดท้าย เพื่อป้องกัน DER

## Acamprosate

calcium acetyl homotaurinate เป็น derivative ของ amino acid taurine มีผลยับยั้งการทำงานของ NMDA receptor และเป็น agonist ที่ GABA receptor จึงได้ผลดีในการรักษา chronic alcohol dependent โดยลด rate ของ alcoholic relapse และ ช่วยลดอาการ craving ได้

ขนาดที่ใช้ขึ้นกับน้ำหนักตัว คือ ประมาณ 25 g/kg/day ในการวิจัย ใช้ขนาด 1332 mg/day ในผู้ที่มีน้ำหนักตัวน้อยกว่า 60 kg. และ 1998 mg/day ในผู้ที่มีน้ำหนักตัวมากกว่าและเท่ากับ 60 kg.

## Reference

1. Sadock BJ , Sadock VA . Comprehensive textbook of Psychiatry 7<sup>th</sup> ed. Philadelphia : Lippincott Williams & Wilkins ; 1999 . p. 955-956

2. Kaplan HJ , Sadock BJ . Synopsis of Psychiatry 8<sup>th</sup> ed. Baltimore : Lippincott Williams & Wilkins ; 1997 . p.395-396
3. Miller NS . The principle and practice of addictions in Psychiatry . Philadelphia : W.B. Saunders Company ; 1997 . p. 473-476
4. Volpicelli JR . Alcohol abuse and alcoholism : an overview . J Clin Psychiatry 2001 ; 62 (suppl 20) : 4-10
5. Anton RF . Pharmacological approaches to the management of alcoholism . J Clin Psychiatry 2001 ; 62 (suppl 20) : 11-17
6. Naranjo CA , Knoke DM . The role of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors in reducing alcohol consumption . J Clin Psychiatry 2001 ; 62 (suppl 20) : 18-25
7. Mason BJ . Treatment of alcohol – dependent outpatients with Acamprosate : a clinical review . J Clin Psychiatry 2001 ; 62 (suppl 20) : 42-48