

เอกสารวิชาการ

เรื่อง

130 ปี ของ Amphetamine Type Stimulants

กับความก้าวหน้าในการศึกษาเพื่อบำบัดรักษาผู้ติดสารเสพติดด้วยการใช้ยา

โดย

นางสาวไศภิต แสนโกศิก

กองควบคุมวัตถุเสพติด

สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา

กระทรวงสาธารณสุข

## คำนำ

Amphetamine Type Stimulants หรือ ATS คือสารกระตุ้นประสาทกลุ่มแอมเฟตามีน ได้มีการสังเคราะห์ขึ้นครั้งแรกตั้งแต่ปี ค.ศ. 1887 ที่ประเทศเยอรมันนี โดยมีชื่อว่า phenylisopropylamine เป็นยารักษาโรคคัดจมูก โรค narcolepsy โรคสมาธิสั้น ( ADHD ) และโรคอ้วน เมื่อปี ค.ศ. 1919 ได้มีการสังเคราะห์อนุพันธ์ที่ชื่อว่า methamphetamine ขึ้นโดยนักวิทยาศาสตร์ชาวญี่ปุ่น จนในช่วงปี ค.ศ. 1960 ได้พบว่ามีผลกระทบของ amphetamine และ methamphetamine ขึ้น จากนั้น การควบคุม Amphetamine Type Stimulants ของโลกก็เริ่มมีความเข้มงวดขึ้นมาเป็นอย่างมากทำให้การใช้ประโยชน์ทางยาถูกจำกัดลง ในขณะที่การลักลอบผลิต และลักลอบค้ายาเสพติดชนิดนี้ในตลาดมืดกลับเพิ่มปริมาณมากขึ้นอย่างรวดเร็ว โดยสารเสพติด methamphetamine ได้กลายเป็นปัญหาหลักทางสาธารณสุขที่ระบาดลุกลามไปทั่วโลกรวมทั้งประเทศไทย รัฐบาลไทยได้ให้ความสำคัญในการจัดการอันตรายที่เกิดกับตัวผู้เสพและสังคม โดยได้มีการปรับเปลี่ยนมุมมองให้ผู้เสพเป็นผู้ป่วยและมีเป้าหมายในการปรับปรุงระบบการควบคุมวัตถุเสพติดของประเทศทั้งระบบ โดยเฉพาะระบบการบำบัดรักษาผู้ติดยาเสพติด ได้มอบหมายให้กระทรวงสาธารณสุขเป็นผู้รับผิดชอบหลัก

นับเป็นเวลา 130 ปีแล้วที่ได้มีการใช้สารกระตุ้นประสาทกลุ่มนี้ทั้งเพื่อการรักษาโรค และใช้ในทางที่ผิดเป็นยาเสพติด การบำบัดรักษาผู้เสพติด Amphetamine Type Stimulants จนถึงปัจจุบันคงจำกัดวิธีการเฉพาะโดยการใช้การบำบัดทางจิตสังคม ( psychosocial treatment ) แต่ก็ยังพบปัญหาว่ามีอัตราการออกจากการรักษากลางคันในระดับสูงและ อัตราการหายขาดจากการติดยายังอยู่ในระดับต่ำ ตลอดช่วงเวลากว่า 20 ปีที่ผ่านมา นักวิจัยจากประเทศต่าง ๆ จึงมีความพยายามที่จะค้นหาวิธีที่จะช่วยในการ บำบัดรักษาผู้เสพติดประเภทนี้ โดยเฉพาะอย่างยิ่งที่เป็น Methamphetamine ด้วยการใช้อยาลดอาการที่เกิดจากการถอนยา อาการอยากยา รักษาโรคทางจิตเวชที่พบร่วม ทั้งนี้เพื่อที่จะทำให้อัตราการเสพติดเพิ่มอัตราการคงอยู่ในการรักษา ตลอดจนสามารถหยุดใช้ยาเสพติดได้ โดยมีผลการศึกษาที่น่าสนใจในการใช้ยากลุ่มที่ออกฤทธิ์กระตุ้นประสาท ยาที่ออกฤทธิ์ต้านซึมเศร้า ยาสำหรับรักษาอาการทางจิต เป็นต้น

การศึกษานี้จึงได้รวบรวมข้อมูลประวัติศาสตร์ สถานการณ์การใช้ Amphetamine Type Stimulants ทั้งในด้านที่ถูกกฎหมาย และในด้านที่เป็นยาเสพติด ตลอดจนรวบรวมผลการศึกษาเพื่อค้นหา ยาที่มีประสิทธิภาพในการรักษาผู้เสพติด ตั้งแต่อดีต มาจนถึงต้นปี พ.ศ. 2560 เพื่อเป็นประโยชน์ต่อผู้ที่สนใจจะนำไปศึกษา และผู้ที่เกี่ยวข้องกับการควบคุมตัวยา ในการพิจารณาประกาศควบคุมตามกฎหมายในระดับที่เหมาะสมกับบริบทของประเทศไทย พร้อมกันนี้ขอขอบพระคุณผู้บังคับบัญชาและเพื่อนร่วมงานทุกท่านที่ได้อนุเคราะห์ความรู้ ข้อมูล และให้คำชี้แนะที่ดีจนเอกสารวิชาการนี้สำเร็จลงด้วยดี

( นางสาวโสภิต แสนโกศิก )

9 มกราคม 2561

## สารบัญ

	หน้า
คำนำ	ก
สารบัญ	ข
สารบัญรูป	ง
สารบัญตาราง	จ
บทสรุปสำหรับผู้บริหาร	ฉ
บทที่ 1	1
บทนำ	1
1.1 ความเป็นมา สภาพปัญหา	2
1.2 วัตถุประสงค์	3
1.3 วิธีการดำเนินงาน	3
1.4 การนำไปใช้ประโยชน์	4
บทที่ 2	5
130 ปี Amphetamine Type Stimulants ประวัติศาสตร์และ แนวโน้มการจัดการสู่อินาคติ	5
2.1 ประวัติศาสตร์ของ Amphetamine Type Stimulants	5
2.2 สถานการณ์ ปัญหาจากการแพร่ระบาดของ Amphetamine Type Stimulants	8
2.3 สถานะทางกฎหมายของ amphetamine และอนุพันธ์ในปัจจุบัน	14
2.4 ทิศทางนโยบายยาเสพติด ประเมินมอง “ผู้เสพ ผู้ติดยาเสพติด คือผู้ป่วย”	17
บทที่ 3	21
การออกฤทธิ์ แบบแผนการใช้สารเสพติด อันตรายที่เกิดและการรักษา ผู้ติดยาเสพติด Amphetamine Type Stimulants	21
3.1 คุณสมบัติทางเคมีที่มีผลต่อการออกฤทธิ์ของ amphetamine	21
3.2 กลไกการออกฤทธิ์ของ Amphetamine Type Stimulants	22
3.3 ความสัมพันธ์ของเภสัชจลนศาสตร์ของ ATS กับการนำไปใช้เป็น สารเสพติด	25
3.4 แบบแผนของการใช้ยาเสพติด ATS	26
3.5 ผลของ ATS ที่มีต่อร่างกายและการทำให้เกิดอันตราย	27
3.6 การรักษาผู้เสพติด ATS	31

บทที่ 4	ความก้าวหน้าในการศึกษาเพื่อบำบัดรักษาผู้ติดสารเสพติด Amphetamine Type Stimulants ด้วยการชื้อยา	39
	4.1 ภาพรวมของกลุ่มยาที่มีการศึกษาประสิทธิภาพในการรักษา ผู้เสพติด ATS	40
	4.2 ยาที่ใช้รักษาการเสพติด amphetamine และ methamphetamine	46
	4.2.1 ยาที่ใช้รักษาอาการถอนยา ( amphetamine withdrawal )	46
	4.2.2 ยาที่ใช้รักษาอาการติดยา ( amphetamine dependence )	53
	4.2.3 ยาที่ใช้รักษาอาการทางจิต ที่เกิดร่วมกับการติดยา	68
	4.3 ยาที่ใช้รักษาการเสพติด MDMA	72
	4.4 ยาที่ใช้รักษาการเสพติด Amphetamine Type Stimulants ชนิดอื่น ๆ	73
	4.5 ยาที่ใช้รักษาการเสพติด Amphetamine Type Stimulants ที่อยู่ ระหว่างการศึกษาและยังไม่มีรายงานผลการทดลองใช้ในผู้ป่วยเสพ ติด ATS	74
บทที่ 5	มุมมองทางการแพทย์และการใช้ประโยชน์ Amphetamine Type Stimulants	76
	5.1 การใช้ amphetamine และอนุพันธ์รักษาโรค narcolepsy	77
	5.2 การใช้ amphetamine และอนุพันธ์รักษาโรคอ้วน	78
	5.3 การใช้ amphetamine และอนุพันธ์รักษาโรคสมาธิสั้น attention deficit hyperactivity disorder ( ADHD )	78
บทที่ 6	บทสรุปและข้อเสนอแนะ	83
บรรณานุกรม		87

## สารบัญรูป

		หน้า
รูปที่ 1-1	แสดงภาพสูตรโครงสร้าง amphetamine	1
รูปที่ 3-1	แสดงโครงสร้างทางเคมี $\beta$ -phenylethylamines ที่ออกฤทธิ์ทางชีวภาพและโครงสร้างทางเคมีของสารสื่อประสาท monoamine ที่มีอยู่ในร่างกาย	21
รูปที่ 3-2	แสดงให้เห็นถึงกลไกที่รับผิดชอบในการเก็บและขนส่ง monoamine และ amphetamine ไปที่ปลายประสาทหน้าจุดประสานประสาท	23
รูปที่ 3-3	แสดงกลไกที่แตกต่างกัน นำไปสู่การลดลงร้อยละ 50 ของการเก็บกลับ monoamine ด้วยตัวรับยับยั้งการเก็บกลับแบบดั้งเดิม เปรียบเทียบกับสารตั้งต้นแบบแข่งขัน ( ตัวกระตุ้นการหลั่งสาร )	24

## สารบัญตาราง

		หน้า
ตารางที่ 2-1	แสดงปริมาณยาเสพติดบางชนิดที่ถูกจับกุมในประเทศไทยในช่วงปี ค.ศ. 2011-2015	12
ตารางที่ 2-2	แสดงแนวโน้มการใช้ยาเสพติดบางชนิดในประเทศไทยในปี ค.ศ. 2011-2015	13
ตารางที่ 2-3	แสดงจำนวนครั้งที่เข้ารับการรักษาการติดยาเสพติดแต่ละชนิดในประเทศไทยช่วงปี ค.ศ. 2011-2015	14
ตารางที่ 2-4	แสดงรายชื่อ amphetamine และอนุพันธ์ุ ที่พระราชบัญญัติยาเสพติดให้โทษ พ.ศ. 2522 ประกาศควบคุมเป็นยาเสพติดให้โทษในประเภทที่ 1 และปีที่ประกาศควบคุม	14
ตารางที่ 2-5	แสดงการจัดประเภทการควบคุม amphetamine และอนุพันธ์ุ ตาม the Convention on Psychotropic Substances of 1971	16
ตารางที่ 3-1	แสดงระยะต่าง ๆ ของอาการถอนยา	31
ตารางที่ 3-2	แสดงระดับการให้บริการสำหรับรักษาผู้เสพ ผู้ติดยา ATS	32
ตารางที่ 5-1	แสดงรายชื่อผลิตภัณฑ์ amphetamine และอนุพันธ์ุที่มีการใช้ประโยชน์ทางการแพทย์ในปัจจุบัน	77

## บทสรุปสำหรับผู้บริหาร

นับจากปี ค.ศ. 1887 ที่ได้มีการสังเคราะห์สาร phenylisopropylamine ขึ้นเป็นครั้งแรก หลังจากนั้น Amphetamine Type Stimulants หรือ ATS ได้ก่อให้เกิดผลกระทบทั้งด้านบวกและลบมากมาย ปัจจุบันการติดยาเสพติด methamphetamine เป็นปัญหาทางสาธารณสุขทั่วโลก สำหรับประเทศไทย สถานการณ์ผู้เสพและผู้ติด methamphetamine ได้ทวีความรุนแรงขึ้นอย่างต่อเนื่อง มีผู้เสพเข้ารับการบำบัดรักษามากที่สุดเป็นอันดับหนึ่ง แต่การรักษาเป็นสิ่งที่ทำได้ยาก และมีกรกลับไปเสพซ้ำสูง จึงทำให้ผู้วิจัยมีความสนใจในการศึกษาวิจัยเพื่อสรุปข้อมูลยาที่ให้ผลในการบำบัดคนไข้กลุ่มนี้และหวังให้เกิดผลสัมฤทธิ์ในการรักษาเพิ่มขึ้น โดยการศึกษาได้ค้นคว้ารวบรวมข้อมูลของ ATS ทางเภสัชวิทยา วิทยาศาสตร์ของการติดยาเสพติด วิธีการบำบัดรักษาผู้ติดยาเสพติด ATS ที่ได้รับการยอมรับในทางการแพทย์จากการใช้ยาชนิดต่าง ๆ ที่มีหลักฐานการศึกษาในคนที่เป็นชนิด randomized-controlled trials ( RCTs ) และ Systematic reviews ในช่วงที่ตีพิมพ์ตั้งแต่ช่วงปี พ.ศ. 2540 มาจนถึงต้นปี พ.ศ. 2560 รวมทั้งผลการศึกษาที่อยู่ในระหว่างทดลอง pre clinic ช่วงปี พ.ศ. 2556 -2560

ผลการศึกษาสรุปว่า ATS แม้มีสถานการณ์ระบาดรุนแรงในหลายภูมิภาคของโลก แต่หลายประเทศยังมีการใช้ ATS ในทางการแพทย์ เช่นประเทศสหรัฐอเมริกา แคนาดา สหราชอาณาจักร เนเธอร์แลนด์ เยอรมันนี สเปน ลักเซมเบิร์ก ออสเตรเลีย นิวซีแลนด์ยังใช้ amphetamine ,dexamphetamine , levamphetamine ในการรักษาโรคสมาธิสั้น ADHD, narcolepsy และโรคอ้วน แต่ประเทศไทยปัจจุบันไม่มีการใช้ amphetamine และอนุพันธ์ในทางการแพทย์ ปี พ.ศ. 2559 รัฐบาลไทยปรับมุมมองและระบบการควบคุมยาเสพติดในประเทศไทย โดยเน้นให้ผู้เสพเป็นผู้ป่วยและให้กระทรวงสาธารณสุขเป็นผู้ทำมาตรการแนวทาง กำหนดมาตรฐานการบำบัดรักษาผู้เสพติดทั้งระบบของประเทศให้สถานพยาบาลในสังกัดทุกระดับมีภารกิจเกี่ยวกับการบำบัดรักษาด้วย

อย่างไรก็ตามผลการทบทวนการบำบัดรักษาผู้เสพติด ATS ด้วยยา ขณะนี้ยังไม่มียาชนิดใดให้ข้อบ่งชี้ให้ใช้บำบัดรักษาการถอนยาหรือติดยากลุ่ม ATS และยังไม่มียา guideline การบำบัดใดที่ระบุให้ใช้ยาบำบัด พบว่ามียา 3 ชนิดที่มีโอกาสนำมาช่วยคนไข้ลดอาการในช่วงถอนยา ได้แก่ modafinil,mirtazapine, dexamphetamine มียา 4 ชนิดที่มีโอกาสใช้รักษาอาการติดยา ได้แก่ dexamphetamine, modafinil, bupropion และ naltrexone ส่วนยาอื่น ๆ การศึกษาวิจัยยังน้อยเกินกว่าจะเป็นข้อสรุปได้แน่ชัด เช่น mirtazapine, fluoxetine, topiramate, risperidone, varenicline ส่วนการรักษาอาการทางจิตที่เกิดร่วมกับการติดยา พบว่า antipsychotics, dexamphetamine , modafinil , citicoline ปลอดภัยในการรักษา สำหรับการศึกษารักษาการใช้ยาเสพติด MDMA และ ATS ชนิดอื่น ๆ เช่น MDMA , ephedrine พบหลักฐานน้อย มีการศึกษาใช้ยาซึ่งมีโมเลกุลเป้าหมายในการออกฤทธิ์ใหม่ ๆ เช่นที่ระบบ

ภูมิคุ้มกัน, ระบบ endocannabinoid, nicotinic agent, benzoquinoline derivative ที่อยู่ระหว่างการทดลองช่วง pre clinic และยังไม่ได้ทดลองใช้ในคน

### ข้อเสนอแนะ

1. ประเทศไทยควบคุม ATS ทั้งหมดเป็นยาเสพติดให้โทษในประเภทที่ 1 เป็นผลให้ไม่สามารถนำมาใช้รักษาโรคได้ ซึ่งบางชนิดมีการศึกษาว่ามีประโยชน์ทางการแพทย์ และอาจมีผลดีในการช่วยบำบัดรักษาผู้ติดยากลุ่ม ATS หากกระทรวงสาธารณสุขจะพิจารณาทบทวนจัดระดับการควบคุมสารชนิดที่มีหลักฐานการใช้ประโยชน์ทางการแพทย์ให้เป็นยาเสพติดให้โทษในประเภท 2 หรือวัตถุที่ออกฤทธิ์ต่อจิตและประสาทในประเภท 2 จะเป็นประโยชน์ในภาพรวม สำหรับชนิดที่ยังมีปัญหาการนำไปใช้เป็นยาเสพติดเช่น methamphetamine และกลุ่ม Ecstasy ให้คงเป็นยาเสพติดให้โทษในประเภท 1 หรือวัตถุที่ออกฤทธิ์ต่อจิตและประสาทในประเภท 1 ต่อไป

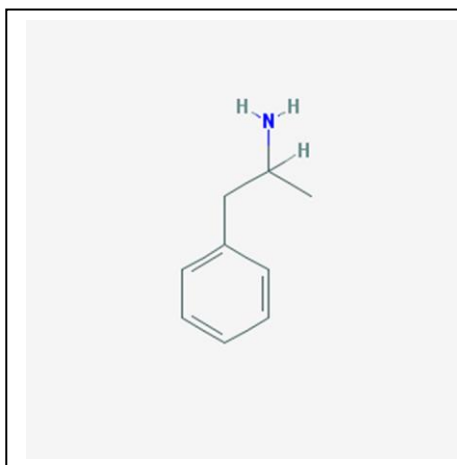
2. ผลการศึกษาวิจัย พบว่ายาบางกลุ่มมีความเป็นไปได้ในการใช้บำบัดรักษาผู้เสพติด ATS แต่ก็ยังไม่ได้รับการรับรองให้ใช้ในข้อบ่งชี้นี้ ในประเทศไทยเห็นสมควรศึกษาวิจัยเพิ่มเติมในบริบทของผู้ป่วยในประเทศไทยโดยเฉพาะ เนื่องจากการศึกษาวิจัยที่มีส่วนใหญ่มุ่งทำขึ้นในต่างประเทศซึ่งมีบริบทแตกต่างจากประเทศไทย



## บทที่ 1

### บทนำ

**Amphetamine Type Stimulants ( ATS )** หมายถึงกลุ่มของสารสังเคราะห์ที่ออกฤทธิ์กระตุ้นประสาทส่วนกลาง ซึ่งมีคุณสมบัติเกี่ยวข้องกับสารสังเคราะห์ amphetamine ( phenylisopropylamine) โดยสารหลักที่มีบทบาทและถูกกล่าวถึงคือ amphetamine และ methamphetamine อย่างไรก็ตามยังมีสารชนิดอื่นซึ่งจัดอยู่ในกลุ่มนี้เช่นกัน เช่น methcathinone, fenetylline, ephedrine, pseudoephedrine, methylphenidate, MDMA ( Ecstasy ) เป็นต้น <sup>(1)</sup>



รูปที่ 1-1 แสดงภาพสูตรโครงสร้าง amphetamine <sup>(2)</sup>

เอกสารวิชาการฉบับนี้ เน้นศึกษา ATS ที่เป็นแอมเฟตามีนและอนุพันธ์ ซึ่งประเทศไทยประกาศควบคุมเป็นยาเสพติดให้โทษในประเภท 1 และเป็นกลุ่มที่มีศักยภาพในการทำให้เสพติดสูงเช่น methamphetamine และ amphetamine โดยในเอกสารนี้จะใช้คำว่า ATS แทนคำว่า Amphetamine Type Stimulants เมื่อกล่าวถึงสารกระตุ้นประสาทกลุ่มนี้ในภาพรวม โดยหากจะกล่าวถึงสารบางชนิดอย่างเฉพาะเจาะจงในแต่ละกรณีจะใช้ชื่อของสารตัวนั้นโดยตรงเช่น amphetamine , methamphetamine เป็นต้น

## 1.1 ความเป็นมา สภาพปัญหา

ในปี ค.ศ. 1887 amphetamine ได้ถูกสังเคราะห์ขึ้นเป็นครั้งแรกที่ประเทศเยอรมันนี โดยมีชื่อว่า Phenylisopropylamine เบื้องแรกนั้นได้ใช้เป็นยารักษาโรคคัดจุมุก และได้ถูกใช้เป็นยาในการรักษาโรค narcolepsy โรคสมาธิสั้น ( ADHD ) โรคอ้วน และมีการใช้กับทหารในกองทัพสหรัฐอเมริกาโดยสารในกลุ่มนี้มีอยู่หลายชนิดเรียกรวมกันว่า Amphetamine Type Stimulants หรือ ATS เมื่อปี ค.ศ. 1919 ได้มีการสังเคราะห์อนุพันธ์ที่ชื่อว่า methamphetamine โดยนักวิทยาศาสตร์ชาวญี่ปุ่น จนในปี ค.ศ.1954 ได้พบว่ามีการระบาดของ amphetamine ขึ้นที่ประเทศญี่ปุ่น และในปี ค.ศ. 1960 พบมีการระบาดของ methamphetamine ในประเทศสหรัฐอเมริกา จากนั้น การควบคุม ATS ของโลกก็เริ่มมีความเข้มงวดขึ้นมาเป็นอย่างมากทำให้การใช้ประโยชน์ทางยาถูกจำกัดลง ในขณะที่การแพร่ระบาดของยาเสพติดชนิดนี้ในตลาดมืดกลับเพิ่มปริมาณมากขึ้นอย่างรวดเร็ว

นับเป็นเวลา 130 ปีแล้วที่ ATS ได้มีบทบาทอยู่ในสังคมโลกและสร้างผลกระทบทั้งด้านบวกและลบมากมาย โดยที่ในปัจจุบันนี้การติดสารเสพติด methamphetamine ได้กลายเป็นปัญหาทางสาธารณสุขที่ระบาดลูกกลมไปทั่วโลก โดยเฉพาะอย่างยิ่งในเอเชียตะวันออกเฉียงใต้ ออสเตรเลีย สหรัฐอเมริกาและบางพื้นที่ของยุโรป สำหรับประเทศไทย นับตั้งแต่ได้มีการยกระดับการควบคุมให้แอมเฟตามีนและ อนุพันธ์เป็นยาเสพติดให้โทษในประเภท 1 เมื่อปี พ.ศ. 2539 สถานการณ์เกี่ยวกับผู้เสพติด methamphetamine ได้ทวีความรุนแรงขึ้นอย่างต่อเนื่อง โดยกลายเป็นยาเสพติดที่ถูกใช้มากที่สุดเป็นอันดับหนึ่ง การเสพยา methamphetamine ในไทยนั้นนิยมใช้วิธีสูบควัน กิน และฉีดตามลำดับ ส่วนรูปแบบยาเสพติดที่เป็นที่นิยมคือ รูปแบบเม็ด (ยาบ้า ) โดยที่พบว่าการใช้รูปแบบผลึก ( ICE / Crystal Meth ) กำลังได้รับความนิยมเพิ่มขึ้นอย่างต่อเนื่อง อันตรายที่เกิดกับตัวผู้เสพยาและสังคมเป็นสิ่งที่รัฐบาลไทยได้ให้ความสำคัญโดยการปรับเปลี่ยนมุมมองให้ผู้เสพยาเป็นผู้ป่วยและมีเป้าหมายในการปรับปรุงระบบการควบคุมวัตถุเสพติดของประเทศทั้งระบบ โดยเฉพาะระบบการบำบัดรักษาผู้ติดยาเสพติด และให้ความสำคัญกับการลดอันตรายจากการใช้ เสพและติดยาเสพติด ( Harm Reduction ) เพิ่มขึ้น

ด้วยฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาของ ATS เองที่มีศักยภาพทั้งทางด้านการรักษาโรค การจูงใจให้นำไปใช้ในทางที่ผิด ตลอดจนหากใช้เป็นปริมาณมากติดต่อกันด้วยวิธีการเสพที่ไม่ได้มีการแนะนำทางการแพทย์แล้วจะทำให้เกิดการติดยาเมื่อหยุดใช้ยาจะทำให้เกิดอาการถอนยา อายากยาและกลับไปใช้ซ้ำอีก การบำบัดรักษาในปัจจุบันได้มีวิธีการหลักที่ได้รับการยอมรับเป็นการบำบัดทางจิตสังคม ( psychosocial treatment ) แต่ก็ยังพบว่าอัตราการออกจากการรักษากลางคันและอัตรากลับมาติดยาซ้ำค่อนข้างสูง<sup>(3,4)</sup> โดยเฉพาะในกลุ่มผู้ที่เสพยาติดมาเป็นเวลานาน ดังนั้นนักวิจัยจากประเทศต่าง ๆ จึงมีความพยายามที่จะค้นหาที่จะช่วยในการบำบัดรักษาผู้เสพติด ATS โดยเฉพาะอย่างยิ่งผู้ที่เสพติด methamphetamine ให้สามารถคงอยู่ในการบำบัดรักษาจนหายขาด โดยมียาที่ถูกศึกษาทั้งที่เป็นยาในกลุ่มที่ออกฤทธิ์กระตุ้นประสาท และที่เป็นยาในกลุ่มอื่น ๆ ตลอดจนวัคซีน ซึ่งก็มีผลการศึกษามาอย่างต่อเนื่องตลอด ๒๐ ปีที่ผ่านมา

จากความเป็นมาและความสำคัญของปัญหาดังกล่าวผู้จัดทำเอกสารวิชาการนี้จึงได้รวบรวมข้อมูลประวัติศาสตร์ และสถานการณ์ระบาด ตลอดจนการบัญญัติกฎหมายขึ้นควบคุมการแพร่ระบาดทั้งในระดับสากลและในประเทศไทย รวมถึงแนวโน้มการจัดการของกระทรวงสาธารณสุขเกี่ยวกับการบำบัดรักษาผู้เสพยา ในอนาคต โดยเน้นหนักในการสืบค้นทบทวนผลการศึกษาเพื่อค้นหาวิธีที่มีประสิทธิภาพในการรักษาผู้เสพยา ตั้งแต่อดีต มาจนถึงต้นปี พ.ศ. 2560 และเพื่อให้ครอบคลุมมุมมองที่เกี่ยวข้องจึงได้สืบค้นการใช้ประโยชน์ทางการแพทย์ของ ATS ในต่างประเทศที่มีในปัจจุบัน เพื่อเป็นประโยชน์ต่อผู้ที่เกี่ยวข้องกับการควบคุมวัตถุเสพยา และการพิจารณาควบคุมตัวยาตามกฎหมายที่เหมาะสมโดยสามารถรักษาสสมดุลระหว่างความจำเป็นและความเพียงพอของการมียาใช้ในทางการแพทย์และใช้เพื่อบำบัดรักษาผู้ติดยาเสพติด กับการควบคุมให้ไม่มีการนำเอาไปใช้ในทางที่ผิด ได้อย่างมีประสิทธิภาพ และสามารถนำข้อมูลที่ทบทวนนี้เป็นแนวทางในการศึกษาวิจัยต่อยอดเกี่ยวกับการใช้ยาที่มีแนวโน้มให้ประสิทธิผลในการบำบัดรักษาผู้ติดยา ในบริบทประเทศไทยต่อไป

## 1.2 วัตถุประสงค์

- 1) เพื่อบันทึกข้อมูลประวัติศาสตร์ สถานการณ์การนำ ATS ไปใช้เป็นยาเสพติด การพัฒนาการควบคุมตามกฎหมาย และนโยบายทั้งในระดับนานาชาติและในประเทศไทย
- 2) เพื่อทบทวนผลการศึกษาวิจัย และตอบคำถามสำคัญว่ามียาชนิดใดบ้างที่ให้ผลในทางที่ดีสำหรับใช้รักษาผู้ติดยาเสพติด ATS และมียาชนิดใดบ้างที่อยู่ระหว่างการศึกษาวิจัยช่วง pre clinic แล้วพบว่ามียาแนวโน้มที่ดีในการนำมาใช้ในอนาคต
- 3) เพื่อสืบค้นข้อมูลการใช้ประโยชน์ ATS ในทางการแพทย์ ที่ยังคงมีในปัจจุบัน

## 1.3 วิธีการดำเนินงาน

- 1) ค้นคว้ารวบรวมและเรียบเรียงข้อมูลทั่วไปของ ATS ได้แก่ ประวัติการสังเคราะห์ คุณสมบัติทางเคมี การใช้ประโยชน์ การควบคุมตามกฎหมายและ สถานการณ์การระบาดเมื่อมีการนำไปใช้เป็นยาเสพติดและการควบคุมของประเทศต่าง ๆ
- 2) ค้นคว้ารวบรวมและเรียบเรียงข้อมูลทางเภสัชวิทยาของ ATS เช่น กลไกการออกฤทธิ์ การใช้ในทางการแพทย์อย่างถูกกฎหมาย ศักยภาพในการทำให้เกิดการนำไปใช้ในทางที่ผิดและทำให้เสพติด
- 3) ค้นคว้ารวบรวมเรียบเรียงข้อมูลเกี่ยวกับวิทยาศาสตร์ของการติดยาเสพติดที่เกี่ยวข้องกับ ATS วิธีการเสพติด และรูปแบบยาเสพติดที่ผู้ติดยาใช้
- 4) ค้นคว้ารวบรวมเรียบเรียงข้อมูลเกี่ยวกับวิธีการบำบัดรักษาผู้ติดยาเสพติด ATS ที่ได้รับการยอมรับในทางการแพทย์ในภูมิภาคต่าง ๆ ของโลก และผลการศึกษากายการใช้ยาชนิดต่าง ๆ ในการบำบัดรักษาผู้เสพยา ATS โดยเฉพาะอย่างยิ่งที่มีหลักฐานผลการศึกษาในคน ที่เป็นชนิด randomized-

controlled trials ( RCTs )และ Systematic reviews ในช่วงที่ตีพิมพ์ตั้งแต่ช่วงปี พ.ศ. 2540 มาจนถึง  
ต้นปี พ.ศ. 2560 รวมทั้งผลการศึกษาที่อยู่ในระหว่างทดลอง pre clinic ช่วงปี พ.ศ. 2556 -2560

5 ) จัดทำบทสรุปและข้อเสนอแนะ

6 ) จัดทำรายงาน

#### 1.4 การนำไปใช้ประโยชน์

1) ใช้เป็นข้อมูลประกอบการพิจารณาจัดประเภทควบคุม Amphetamine Type Stimulants  
ให้เหมาะสม โดยสามารถรักษาสสมดุลระหว่างความจำเป็นและความเพียงพอของการมียาใช้ในทาง  
การแพทย์ กับการควบคุมไม่ให้มีการนำเอาไปใช้เป็นยาเสพติด ได้อย่างมีประสิทธิภาพ

2) ใช้เป็นแนวทางในการศึกษาวิจัยทางคลินิกเพิ่มเติมในบริบทของประเทศไทย เกี่ยวกับยาที่มี  
หลักฐานว่ามีผลในทางบวกในการรักษาผู้ติดสารเสพติดกลุ่ม Amphetamine Type Stimulants

3) ใช้เป็นข้อมูลสำหรับผู้สนใจเกี่ยวกับ Amphetamine Type Stimulants

## บทที่ 2

### 130 ปี Amphetamine Type Stimulants

#### ประวัติศาสตร์และแนวโน้มการจัดการสู่อินาต

##### 2.1 ประวัติศาสตร์ของ Amphetamine Type Stimulants <sup>(5,6,7)</sup>

ATS นั้นมีทั้งส่วนที่ใช้ในทางที่ถูกกฎหมายเป็นยารักษาโรค และส่วนที่ใช้ในทางที่ผิดกฎหมาย นับจากจุดเริ่มต้นที่สังเคราะห์และใช้ประโยชน์ทางยา สู่การนำไปใช้ในทางที่ผิดจนเป็นปัญหาไปทั่วโลก ในปัจจุบัน เป็นเวลาถึง 130 ปี ประวัติความเป็นมาที่สำคัญมีดังนี้

**ปี ค.ศ.1887 ( ตรงกับ พ.ศ. 2430 )** phenylisopropylamine ได้ถูกสังเคราะห์ ขึ้นเป็นครั้งแรกโดยนักเคมีชาวโรมาเนียชื่อ Lazar Edeleanu ที่มหาวิทยาลัยเบอร์ลิน ประเทศเยอรมันนี

**ปี ค.ศ.1893 ( ตรงกับ พ.ศ. 2436 )** นักวิทยาศาสตร์ชาวญี่ปุ่นชื่อ Nagayoshi Nagai สังเคราะห์ methamphetamine จาก ephedrine ได้ โดยก่อนหน้านั้นเมื่อปี ค.ศ.1887 เขาสกัดแยก ephedrine ได้จากพืชมาฮวง

**ปี ค.ศ. 1919 ( พ.ศ. 2462 )** นักเคมีชาวญี่ปุ่นชื่อ Akira Ogata ได้สังเคราะห์ methamphetamine HCl ( crystal meth ) โดยใช้ ephedrine เป็นสารตั้งต้นและใช้ฟอสฟอรัสแดงกับไอโอดีนในการสังเคราะห์

**ปี ค.ศ.1930 ( พ.ศ. 2473 )** มีผู้ค้นพบคุณสมบัติทางเภสัชวิทยาว่า amphetamine ทำให้ความดันโลหิตสูงขึ้นได้ เนื่องจากมีผลกระตุ้นระบบประสาท sympathetic

**ปี ค.ศ.1932 ( พ.ศ. 2475 )** มีการนำ amphetamine ไปผลิตเป็นยาออกวางตลาดครั้งแรก ในชื่อว่า benzedrine<sup>®</sup> โดยบริษัท Smith, Kline & French มีข้อบ่งใช้สำหรับรักษาอาการคัดจมูก โดยมีรูปแบบยาเป็นยาน้ำพ่นและแบบยาต้ม สามารถซื้อได้โดยไม่ต้องมีใบสั่งจ่ายยาจากแพทย์ ( OTC drug )

**ปี ค.ศ.1935 ( พ.ศ. 2478 )** เป็นครั้งแรกที่ฤทธิ์ในการกระตุ้นประสาทของ amphetamine ถูกยอมรับและแพทย์ได้ใช้ในการรักษาโรค narcolepsy ( นอนมากผิดปกติ ) อย่างได้ผล

**ปี ค.ศ.1937 ( พ.ศ. 2480 )** amphetamine ได้รับการอนุญาตโดย American Medical Association ให้ขายในรูปแบบยาเม็ด เป็นยาที่ต้องจ่ายโดยมีใบสั่งแพทย์สำหรับรักษา narcolepsy และโรคสมาธิสั้น ( ADHD ) โรคซึมเศร้าอย่างไม่รุนแรงกลุ่มอาการพาร์กินสันหลังเป็นโรคสมองอักเสบ (post-encephalitic Parkinsonism) และความผิดปกติอื่นๆ เป็นจำนวนมาก เริ่มมีการตลาดยา d-amphetamine ซึ่งออกฤทธิ์มากกว่าภายใต้ชื่อทางการค้าว่า เด็กซ์ซีดรีน ( Dexedrine<sup>®</sup> )

**ปี ค.ศ.1940 ( พ.ศ. 2483 )** methamphetamine วางตลาดภายใต้ชื่อ methedrine<sup>®</sup> โดยบริษัท Burroughs Wellcome

ปี ค.ศ.1942 ( พ.ศ. 2485 ) dextro-amphetamine และ methamphetamine กลายเป็นของที่หาได้ง่ายโดยทั่วไป

ปี ค.ศ.1939-1945 ( พ.ศ. 2482-2488 ) ช่วงสงครามโลกครั้งที่ 2 มีประเทศผู้เข้าร่วม สงครามอย่างน้อย 4 ประเทศที่มีหลักฐานว่าใช้ amphetamine และ methamphetamine เพื่อ ช่วยให้ทหารสู้รบได้ทน นานขึ้น โดยที่ ญี่ปุ่น และเยอรมันนิยมใช้ methamphetamine ส่วน สหรัฐอเมริกา และสหราชอาณาจักรนิยมใช้ dextroamphetamine และ amphetamine

ปี ค.ศ.1950 – 1953 ( พ.ศ. 2493-2496 ) สหรัฐอเมริกาจ่ายยา amphetamine ให้กอง ทหารที่อยู่ในเกาหลี

ช่วงทศวรรษ 1950s ( พ.ศ. 2493-2502 ) มีการใช้ยาลดความอ้วนที่มี methamphetamine และ amphetamine ในชื่อการค้า Obetrol<sup>®</sup> โดยในตลาดมืดเรียก methamphetamine ว่า pep pills หรือ bennies โดยเป็นที่นิยมของผู้ขับขีรถบรรทุกระยะทางไกล ๆ ช่วง ค.ศ. 1950-1960 นอกจากนี้ ที่ประเทศญี่ปุ่น กระทรวงสาธารณสุขได้สั่งห้ามผลิตสารกระตุ้นระบบประสาทส่วนกลาง ทำให้มีการผลิตยาขายในตลาดมืดจำนวนมากโดยกลุ่มยาภูเขา และเรียกยานี้ว่า Shabu และ Speed

ปี ค.ศ.1954 ( พ.ศ. 2497 ) มีการระบาดของ amphetamine ในประเทศญี่ปุ่นอย่างมาก โดยประมาณว่ามีผู้ใช้ยา มากกว่า 2 ล้านคนในขณะที่จำนวนประชากรในขณะนั้นคือ 88.5 ล้านคน

ปี ค.ศ.1955 ( พ.ศ. 2498 ) ประเทศไทยโดยกระทรวงสาธารณสุขได้ประกาศควบคุมยา กระตุ้นเม็ดโลหิตที่ได้มาจากการสังเคราะห์ ทั้งหมด ทุกชนิดให้เป็นยาอันตรายตามพระราชบัญญัติการ ขายยา พ.ศ. 2493 โดยประกาศนี้ใช้เมื่อวันที่ 30 เมษายน 2498

ปี ค.ศ.1959 ( พ.ศ. 2502 ) มีรายงานเป็นครั้งแรกว่า มีการนำยาตม Benzedrine<sup>®</sup> ไปทำ เป็นยาฉีดเข้าทางหลอดเลือดดำ โดยหุบหลอดเลือดมาแล้วนำใส่ซึ่งซุบตัวยา amphetamine ไปใช้

ปี ค.ศ.1963 ( พ.ศ. 2506 ) การผลิต amphetamine ในตลาดมืดอย่างผิดกฎหมายเริ่มขึ้น เมื่อรัฐแคลิฟอร์เนียได้มีการถอดถอนยาฉีด amphetamine ออกจากท้องตลาด

ช่วงทศวรรษ ที่ 1960s การใช้ methamphetamine พุ่งขึ้นสูงในสหรัฐอเมริกา พบมีการ ผลิตโดยห้องทดลองเถื่อน ส่วนในสหราชอาณาจักรซึ่งมีวัฒนธรรมกลุ่มย่อยที่เรียกว่า mod จะใช้ amphetamine เพื่อความสนุกสนานผ่อนคลาย เวลาที่เที่ยวเดินร่ำต่อนกลางคืนในคลับโดยผู้ใช้มี มุมมองต่อ amphetamine ในแง่ดีที่ต่างไปจาก alcohol และยาชนิดอื่น คือทำให้ตื่นตัว และไม่ถือว่าเป็น การเมา มีการเรียกผู้เสพติดยานี้ว่า Speed Freak มีการประมาณว่า ช่วงก่อนปี ค.ศ. 1970 ร้อยละ 50 ของยาในกลุ่ม amphetamine ที่ผลิตขึ้นมาอย่างถูกกฎหมายได้ถูกลักลอบนำไปใช้ในกระบวนการ ควบคุม

15 กรกฎาคม 1965 ( พ.ศ. 2508 ) U.S.: Drug Abuse Control Amendment (DACA) สั่งห้ามการครอบครอง หรือผลิต barbiturates, amphetamine และยาชนิดอื่น ๆ ซึ่ง ไม่ได้ขึ้นทะเบียน ที่มีศักยภาพในการนำไปใช้ในทางที่ผิดเนื่องจากมีฤทธิ์ในการกด กระตุ้น หรือหลอน ประสาท เว้นแต่ใช้ในการส่วนตัว ครอบครองในครัวเรือน หรือใช้สำหรับสัตว์ โดยมีผลบังคับใช้

เมื่อวันที่ 15 กุมภาพันธ์ ค.ศ. 1966

**4 มีนาคม ค.ศ.1969 ( พ.ศ. 2512 )** ประกาศให้ amphetamine และ methamphetamine เป็นยาเสพติดตามพระราชบัญญัติยาเสพติดให้โทษ พ.ศ. 2465 ซึ่งแก้ไขเพิ่มเติมโดยพระราชบัญญัติยาเสพติดให้โทษ ( ฉบับที่ 2 ) พ.ศ. 2479 มีการระบุโทษผู้เสพ ให้มีโทษจำคุกตั้งแต่ 6 เดือนถึง 10 ปี และปรับไม่เกิน 5,000 บาท และห้ามผลิต จำหน่าย นำเข้า อีกด้วย

**ปี ค.ศ. 1970 ( พ.ศ. 2513 )** มีการประกาศควบคุม amphetamine เป็น สารควบคุมประเภท 2 ในสหรัฐอเมริกา ตามกฎหมาย 'U.S. Drug Abuse Regulation and Control Act of 1970' ทำให้การครอบครองโดยไม่มีใบสั่งแพทย์ถือเป็นความผิด

**27 ตุลาคม ค.ศ. 1970 ( พ.ศ. 2513 )** ประเทศสหรัฐอเมริกาได้มีการออกกฎหมายจัดประเภทยา The Comprehensive Drug Abuse Prevention and Control Act โดยได้จัดประเภทการควบคุม ดังนี้

- สารที่ออกฤทธิ์หลอนประสาทเช่น LSD, psilocybin, psilocin, mescaline, peyote, cannabis, & MDA จัดเป็นสารควบคุมประเภทที่ 1

- สารออกฤทธิ์กระตุ้นประสาท **coca, cocaine and injectable methamphetamine** จัดเป็นสารควบคุมประเภทที่ 2

- amphetamines ชนิดอื่น และสารกระตุ้นรวมทั้ง methamphetamine ที่ไม่ได้เป็นยาฉีด จัดเป็นสารควบคุมประเภทที่ 3

**ปี ค.ศ.1971 ( พ.ศ. 2514 )** องค์การสหประชาชาติประกาศใช้ the Convention on Psychotropic substances of 1971 ประเทศสหรัฐอเมริกาเปลี่ยนการจัดประเภท โดยให้ amphetamine and methamphetamine แบบไม่ใช่ยาฉีด ย้ายจากสารควบคุมประเภท 3 เป็นประเภท 2 เมื่อ 7 กรกฎาคม 1971 และ ประเทศไทยได้เข้าร่วมเป็นภาคีสัญญานี้เมื่อเดือน กุมภาพันธ์ 1971 ( พ.ศ. 2514 )

**9 มกราคม ค.ศ.1975 ( พ.ศ. 2518 )** ประเทศไทยได้ตราพระราชบัญญัติวัตถุที่ออกฤทธิ์ต่อจิตและประสาทขึ้นใช้ และได้ออกประกาศฉบับที่ 4 ( พ.ศ. 2520 ) เรื่องระบุชื่อและจัดแบ่งประเภทวัตถุออกฤทธิ์ตามความในพระราชบัญญัติฯ ระบุให้ยาากลุ่มแอมเฟตามีนและอนุพันธ์ทั้งหมดเป็นวัตถุออกฤทธิ์ในประเภท 2 เมื่อวันที่ 15 มีนาคม พ.ศ. 2520

**11 กุมภาพันธ์ ค.ศ.1980 ( พ.ศ. 2523 )** องค์การสหประชาชาติ ควบคุม phenyl-2-propanone (p2p) ซึ่งเป็นสารตั้งต้นในการผลิต methamphetamine โดยจัดเป็นสารควบคุมประเภทที่ 2 ทำให้เป็นทศวรรษที่ p2p หาได้ยาก และ ephedrine และ pseudoephedrine ถูกนำมาใช้เป็นสารตั้งต้นหลักในการผลิต methamphetamine แทน

**ช่วงท้ายทศวรรษ 1980s** ผู้เสพ methamphetamine หันมานิยมเสพโดยสูบควัน ในปี ค.ศ.1987 นักค้ายาสามารถสังเคราะห์เมทแอมเฟตามีนได้ในห้องทดลองเถื่อน เริ่มมีการผลิต ICE และเสพโดยนำไปลงไฟให้ระเหิดเป็นไอ

สำหรับประเทศไทยพบว่ายาฆ่าที่ลักลอบขายในตลาดมืดมีตัวยาคือ caffeine และ ephedrine ลักษณะเม็ดยาเป็นเม็ดกลมแบนสีขาวด้านหนึ่งปมรูปหัวม้าหมากรุกและตัวอักษร LONDON และอีกข้างหนึ่งมีรอยขีดแบ่งครึ่งเม็ด โดยไม่ค่อยพบว่ามี amphetamine หรือ methamphetamine ผสม ถือเป็นยาฆ่าปลอม ราคาเม็ดละประมาณ 20 บาท ( ยาฆ่าจริง ราคาเม็ดละประมาณ 50 บาท ) สภาวะที่มียาฆ่าปลอมระบาดอยู่ในช่วง พ.ศ. 2524-2531

**ค.ศ.1988 ( พ.ศ.2531 เป็นต้นมา )** ผู้ผลิตในประเทศไทยสามารถสังเคราะห์ amphetamine ,methamphetamine ได้เองโดยมี ephedrine เป็นสารตั้งต้นและรูปแบบเม็ดยาที่ไม่เหมือนเดิมอีกต่อไป ทำให้ประเทศไทยต้องประกาศควบคุม ephedrine และ pseudoephedrine เป็นวัตถุที่ออกฤทธิ์ต่อจิตและประสาทในประเภท 2 จนทำให้ปัจจุบันผู้ลักลอบผลิตยาบ้า ไม่สามารถหาสารตั้งต้นได้ และห้องแล็บเถื่อนได้หายไปจากประเทศไทยไปอยู่ที่ประเทศเพื่อนบ้าน

**ค.ศ. 1990 ( พ.ศ. 2533 )** ในสงครามอ่าวเปอร์เซียครั้งแรก ประเทศสหราชอาณาจักร และสหรัฐอเมริกาให้นักบิน ใช้ Dexedrine<sup>®</sup> เพื่อทำงานได้นานขึ้น และทั้งสองประเทศยังคงใช้มาจนถึงอย่างน้อยปี ค.ศ. 2010

**ค.ศ. 1996 ( พ.ศ. 2539 )** สภา Congress ของสหรัฐอเมริกา ผ่านกฎหมาย the Methamphetamine Control Act เพื่อควบคุมสารเคมีหลักๆ และเพิ่มโทษสำหรับผู้ครอบครอง จำหน่าย และผลิต และในประเทศไทย แอมเฟตามีนและอนุพันธ์ ได้ถูกจัดประเภทเป็นยาเสพติดให้โทษในประเภท 1 ( ประกาศฉบับที่ 135 พ.ศ. 2539 ) และชื่อเรียกยาฆ่า ก็ได้เปลี่ยนเป็นยาบ้า นับจากนั้นมา

**ช่วงต้นทศวรรษที่ 2000s** ในสหรัฐอเมริกา รัฐเริ่มจำกัดการขาย ephedrine and pseudoephedrine เนื่องจาก DEA ได้มีการเตือนให้ลดการผลิต methamphetamine ในประเทศ

**1 มกราคม ค.ศ.2006 ( พ.ศ. 2549 )** ในสหรัฐอเมริกา DEA เข้มงวดกับการขายยา ephedrine หรือ pseudoephedrine โดยให้จัดทำบัญชีจัดเก็บลายมือชื่อ และตรวจสอบบัตรประจำตัวผู้ซื้อด้วย

**ปี ค.ศ. 2011 ( พ.ศ. 2554 )** The United Nations Office on Drugs and Crime แจ้งว่าเป็นปีที่พบการจับกุม ATS มากที่สุดเป็นประวัติการณ์ โดยหลักแล้วเป็นการจับกุม methamphetamine ซึ่งเพิ่มขึ้น 73 % จาก 51 ตันในปี 2010 เป็น 88 ตันในปี 2011

## 2.2 สถานการณ์ ปัญหาจากการแพร่ระบาดของ Amphetamine Type Stimulants

จากประวัติความเป็นมาดังกล่าวข้างต้น จะเห็นได้ว่าสถานการณ์เกี่ยวกับ ATS ยังคงดำเนินต่อไป โดยจนถึงปัจจุบัน ยังมีการใช้ ATS บางชนิด เพื่อเป็นประโยชน์ทางการแพทย์เช่น dexamphetamine, levamphetamine, methamphetamine , methylphenidate , phentermine ในขณะเดียวกันในตลาดมืด ATS ที่สร้างปัญหาการนำไปใช้ในทางที่ผิดเพื่อเป็นยาเสพติดนั้นมี methamphetamine



amphetamine และ Ecstasy เป็นหลัก สถานการณ์การแพร่ระบาดของ ของ ATS จากรายงานของ UNODC ประจำปี ค.ศ. 2015 ในระดับโลกและในประเทศไทยเป็นดังนี้

### 2.2.1 สถานการณ์การค้ายาเสพติดโลก <sup>(8)</sup>

จาก United Nations Office on Drugs and Crime, World drug report 2017 สรุปได้ว่า

1) ตลาดของยาเสพติดแบบสังเคราะห์รวมทั้ง ATS กำลังขยายตัว จากการที่มีการจับกุมและพบการใช้ยาเสพติดเพิ่มขึ้น

ในปี ค.ศ. 2015 มีจำนวนประเทศรายงานการจับกุม ATS ประมาณ 191 ต้น ซึ่งถือว่าเป็นสองเท่าของปริมาณที่จับกุมได้เมื่อ 5 ปีที่แล้ว ซึ่งผลการจับกุมนี้เพิ่มขึ้นเป็นอัตราที่สูง และ methamphetamine เป็นยาเสพติดหลักคือ คิดเป็น 61-80% ของแต่ละปีในช่วงเวลาดังกล่าวจึงถือว่า methamphetamine เป็นภัยคุกคามภาวะสุขภาพของโลก

การใช้ methamphetamine ได้แพร่ขยายและมีผู้ใช้จำนวนมากกำลังแสวงหาการรักษาการติดยา ตลาดการใช้ methamphetamine ในเอเชียตะวันออกเฉียงใต้และโอเชียเนีย กำลังขยายตัว ในขณะที่ในอเมริกาเหนือ เอเชียตะวันตกเฉียงใต้ และส่วนหนึ่งของยุโรป กำลังมีความตระหนักถึงปัญหาการใช้ methamphetamine เพิ่มขึ้น

2) ตลาดการค้า methamphetamine ได้มีการแผ่ขยายข้ามทวีป

เมื่อช่วงเวลาประมาณ 5 ปีที่แล้วตลาดการค้า methamphetamine ได้แผ่ขยายขอบเขตครั้งใหญ่ไปยังทวีปอเมริกาเหนือ พบว่าเส้นทางการลักลอบค้าได้มีความเชื่อมโยงไปยังภูมิภาคที่ไม่เคยพบการเชื่อมโยงมาก่อนและโดยเฉพาะมีการจับกุมเพิ่มขึ้นอย่างมากในประเทศจีน โดยที่เอเชียตะวันออกเฉียงใต้และเอเชียตะวันออกเฉียงใต้เป็นภูมิภาคถูกจับกุม methamphetamine ได้มากที่สุด สิ่งนี้อาจสะท้อนภาพว่ามีการเพิ่มประสิทธิภาพการบังคับใช้กฎหมายในภูมิภาคเอเชียตะวันออกเฉียงใต้

การแผ่ขยายตลาด methamphetamine ในเอเชียตะวันออกเฉียงใต้และเอเชียตะวันออกเฉียงใต้นั้นมีหลักฐานชัดเจน จากข้อมูลการใช้ยาและการบำบัดรักษา ในปี 2015 ผู้เชี่ยวชาญในหลายประเทศในภูมิภาคต่าง ๆ ได้รายงานว่าได้มีข้อมูลการใช้ที่เพิ่มขึ้นทั้ง methamphetamine แบบผลึก (ICE) และแบบที่เป็นยาเม็ด (ยาบ้า) บางประเทศก็จัดให้เป็นยาเสพติดที่ถูกใช้มากที่สุด ในปีเดียวกันนั้นผู้ที่ได้รับการรักษาการเสพติด methamphetamine คิดเป็นสัดส่วนมากที่สุดของการเข้ารับการรักษาในเขตเอเชียตะวันออกเฉียงใต้ ส่วนในโอเชียเนีย พบว่าทั้งการจับกุมและข้อมูลการใช้ methamphetamine มีการเพิ่มขึ้นทั้งสองชนิด

3) การขยายตัวของวงการลักลอบค้า amphetamine ในเอเชียและอเมริกากลาง

amphetamine มีการลักลอบค้าในพื้นที่ต่างจาก methamphetamine เช่น ตะวันออกไกลและตะวันออกเฉียงกลาง และยุโรปตะวันตก ยุโรปกลาง การจับกุม amphetamine ในปี

ค.ศ. 2015 ได้ชี้ให้เห็นการแผ่ขยายของตลาด amphetamine ในยุโรปกลางและตะวันออก แต่สิ่งนี้อาจมีความเกี่ยวข้องกับการใช้ amphetamine มากในตะวันออกไกลและตะวันออกกลางที่มากขึ้น นอกจากนี้การจับกุม Amphetamine ยังเพิ่มขึ้นอย่างมากในอเมริกากลางและเอเชียตะวันออกเฉียงใต้

#### 4) ตลาดของ Ecstasy กำลังเพิ่มขึ้นในหลากหลายรูปแบบ

ตลาดของ Ecstasy นั้นเล็กกว่า methamphetamine แต่มีการเติบโตแบบซับซ้อน นอกจากนี้ตัวผลิตภัณฑ์ก็มีความหลากหลาย ทำให้ผู้ใช้ยาเพิ่มขึ้น โดย Ecstasy แบ่งเป็นชนิดใหญ่ๆ 3 ชนิด

- Ecstasy แบบเม็ดจะมี MDMA อยู่่น้อยหรือไม่มีเลย
- Ecstasy แบบเม็ดที่มี MDMA อยู่มาก
- Ecstasy แบบผง/เกล็ด ในหลายชื่อเรียก

ในยุโรปมีการตื่นตัวเนื่องจากพบปัญหาจาก Ecstasy และมีการตรวจพบโรงงานลักลอบผลิตด้วย

### 2.2.2 สถานการณ์ ATS ประเทศไทย <sup>(9)</sup>

จากรายงาน United Nations Office on Drugs and Crime เรื่อง The Challenge of Synthetic Drugs in east and South-East Asia . Trend and Patterns of Amphetamine-type stimulants and New Psychoactive Substances แนวโน้มสถานการณ์และรูปแบบการระบาดของ ATS ในประเทศไทยที่ควรจับตามองมีดังนี้

#### 1) สถานการณ์การลักลอบค้า methamphetamine ประเทศไทย

ปริมาณการจับกุม methamphetamine ทั้งแบบที่เป็นเม็ดและเป็นเกล็ด ( ICE ) มีปริมาณคงที่แต่ก็ยังคงอยู่ในปริมาณที่สูง การลักลอบค้า methamphetamine และการใช้ยาเสพติดชนิดนี้ยังคงเป็นปัญหาหลักที่ประเทศไทยให้ความสำคัญ โดย หลักฐานที่เกี่ยวข้องในเรื่องนี้คือสถิติการจับกุม ทั้งรูปแบบเม็ดและ ICE ยังอยู่ในปริมาณที่สูง การจับกุมรวมทั้งที่เป็นยาเสพติดในท้องถิ่น และที่เป็นยาลักลอบนำเข้าเพื่อจะส่งต่อไปยังประเทศอื่นๆในแถบเอเชียตะวันออกเฉียงใต้ และ โอเชียเนีย ประเทศไทยยังคงเป็นเป้าหมายของกลุ่มก่ออาชญากรรมข้ามชาติในการเป็นแหล่งกระจายยาเสพติดและสารตั้งต้นไปยังตลาดนานาชาติ และในขณะเดียวกันก็ยังเป็นประเทศเป้าหมายปลายทางของยาเสพติดอีกด้วย

ช่วงระหว่างปี ค.ศ. 2007 – 2013 การจับกุม methamphetamine ทั้งแบบเม็ดและแบบผลึก ( ICE ) ประจำปี ถือว่าเพิ่มขึ้นปริมาณจนถึงสูงสุด ในปี ค.ศ. 2013 กล่าวคือยาบ้า 113 ล้านเม็ด และ ICE 1.66 ตัน แต่ในปี ค.ศ. 2015 การจับกุมลดลงจากปี 2013 และปีก่อนหน้า สถิติแสดงให้เห็น

เห็นว่ามีความเข้มงวดของการบังคับใช้กฎหมายที่พยายามหยุดยั้งการไหลบ่าของยาจากสามเหลี่ยมทองคำซึ่งยังเป็นแหล่งต้นกำเนิดใหญ่ของยาเสพติดที่ถูกนำมาลักลอบค้าในประเทศไทย ( ตารางที่ 2-1 )

ยาบ้า ( methamphetamine tablet ) ปริมาณส่วนใหญ่ที่พบในประเทศไทยมีต้นกำเนิดอยู่ตลอดแนวชายแดนที่ติดกับประเทศพม่า 90% ของ ICE ที่จับกุมได้ที่ประเทศไทยก็มีต้นกำเนิดจากจุดเดียวกันนี้ นอกจากนี้กลุ่มอาชญากรข้ามชาติที่เกี่ยวกับประเทศในอาฟริกา จีน อิหร่านยังใช้ประเทศไทยเป็นจุดพักยา เพื่อส่งต่อไปยังตลาดนานาชาติ

สารตั้งต้นปริมาณมากได้ถูกลักลอบค้าผ่านประเทศไทยไปยังแหล่งผลิต methamphetamine ตลอดแนวชายแดนไทยพม่า และมีปริมาณเล็กน้อยที่ส่งไปยังกัมพูชา สิ่งนี้เป็นข้อบ่งชี้ว่าเครือข่ายค้ายาเสพติดต้องถิ่นได้ถูกจัดการจากภายในประเทศไทยเอง

มีข้อบ่งชี้ว่ากระบวนการค้ายาข้ามชาติอัฟกานิสถาน ได้เพิ่มเป้าหมายการขนส่งยาผ่านทางสนามบินนานาชาติของประเทศไทยเพื่อล่อเลี่ยง ICE ,cocaine ในปีค.ศ. 2014 มี ICE ประมาณ 36.4 กิโลกรัม ถูกจับกุมได้ที่สนามบินหลายแห่งโดยผู้ลักลอบค้ากลุ่มอัฟกานิสถาน ในปี ค.ศ. 2015 จับกุมผู้ต้องหาได้ 37 ราย เป็นคนไทย 15 คน อัฟกานิสถาน 11 คน ปริมาณส่วนใหญ่ของการขนส่งยาข้ามชาตินี้มีเป้าหมายอยู่ที่ตลาดในประเทศไทย โดยบางส่วนมีตลาดเป้าหมายอยู่ที่ประเทศอื่น ๆ ในเอเชีย เช่น ฮองกง จีน ญี่ปุ่น มาเลเซีย และฟิลิปปินส์

ในช่วงครึ่งปีแรกของปี ค.ศ. 2015 มีการจับกุมยาที่มี pseudoephedrine เป็นส่วนประกอบในประเทศไทย จำนวน 6.2 กิโลกรัม/51,600 เม็ด นอกจากนี้มีการจับกุม methylene chloride 20 ตัน (เป็นตัวทำละลายในการผลิต methamphetamine มีต้นกำเนิดในประเทศจีน ) ได้ระหว่างขนส่งไปพม่าเมื่อเดือนกุมภาพันธ์ ปี ค.ศ. 2015 ยาเม็ด pseudoephedrine ส่วนใหญ่และตัวทำละลายที่จับได้ในไทยนี้เชื่อว่าจะมีเป้าหมายไปส่งที่แหล่งผลิตในพม่า ต่างจากเมื่อปี ค.ศ. 2012 และ ค.ศ. 2013 ที่มีการพบสถานที่ผลิตเล็กๆ 2 แห่งในไทย แต่ในปี ค.ศ. 2014 และ ค.ศ. 2015 ก็ไม่มีการพบอีก

ปริมาณสารบริสุทธิ์เฉลี่ยที่พบในยาบ้าแบบเม็ดยังคงที่โดยหลายปีที่ผ่านมา 66% ของยาบ้ามีความบริสุทธิ์อยู่ในช่วง 15-25% และ 89% ของ ICE มีความบริสุทธิ์มากกว่า 90% ราคาขายปลีกของยาบ้าต่อเม็ดในปี 2015 คือ 5-8 ดอลลาร์สหรัฐ ราคาขายปลีก ของ ICE ต่อ 1 กรัม คือ 57-84 ดอลลาร์สหรัฐ

ชนิดยาเสพติด	หน่วยนับ	ปริมาณยาเสพติด				
		ปี 2011	ปี 2012	ปี 2013	ปี 2014	ปี 2015
methamphetamine	เม็ด	49,365,700	95,268,000	113,000,000	112,910,000	108,300,000
crystalline methamphetamine	เม็ด	771.5	765	22,020	248	143
methamphetamine	กิโลกรัม	1,232.0	1,585.8	1,684.8	1,017	1,122.4
Ecstasy <sup>a</sup>	เม็ด	21,115	4,809	18,324	31,381	11,467
พืชกัญชา	กิโลกรัม	12,749.0	24,393.5	28,943.3	32,199.4	24,554.3
cocaine	กิโลกรัม	31.8	17.9	62.6	28.6	45.7
heroin	กิโลกรัม	547.5	127.5	750.1	378.7	202.5
ketamine	กิโลกรัม	78.0	21.0	24.4	40.1	25.8
กระท่อม <sup>b</sup>	กิโลกรัม	32,913.6	28,978.4	45,513.2	75,423.4	27,525.1 <sup>c</sup>

หมายเหตุ • = ไม่มีการรายงาน <sup>a</sup> Ecstasy แบบเม็ดคำนวณเป็นน้ำหนักได้โดย 1 เม็ด = 300 mg

<sup>b</sup> รวมทั้งใบกระท่อมและน้ำต้มกระท่อม ( ปี ค.ศ. 2011-2014) <sup>c</sup> เป็นข้อมูลที่ไม่รวมการจับกุมกระท่อมแบบของเหลว

ตารางที่ 2-1 แสดงปริมาณยาเสพติดบางชนิดที่ถูกจับกุมในประเทศไทยใน ช่วงปี ค.ศ. 2011-2015

## 2) สถานการณ์การใช้ยาเสพติด methamphetamine

ปริมาณผู้ใช้ methamphetamine ที่ได้เข้ารับการรักษาระบบบังคับบำบัดได้มีการลดลงในปี ค.ศ. 2015 เหตุผลหลักน่าจะเป็นเพราะการเปลี่ยนแปลงทางนโยบาย โดยที่รัฐบาลสนับสนุนให้เกิดการรักษาโดยสมัครใจทำให้จำนวนผู้เข้ารับบำบัดแบบบังคับบำบัดลดลง

จากข้อมูลการประมาณการของรัฐบาล พบว่าปริมาณผู้ใช้ methamphetamine ยังคงเพิ่มสูงขึ้นโดยจะมีผู้ใช้ยาเสพติดทั้งหมดประมาณ 2.89 ล้านคนในปี ค.ศ. 2014 โดยมีจำนวน 2.29 ล้านคน (79%) เป็นผู้ใช้ยาในรูปแบบเม็ดและ 185,000 คน (64%) ใช้ยาที่เป็นรูปแบบผลึก ( ICE ) ตลาดของ methamphetamine แบบผลึก ( ICE ) ได้เติบโตขึ้นมาก การใช้ Ecstasy จำกัดอยู่ในบางกลุ่ม เนื่องจากมีราคาที่สูงกว่าชนิดอื่นและมีอัตราคงที่ในช่วงปีหลัง ๆ อย่างไรก็ตามในปี ค.ศ. 2015 ผู้เชี่ยวชาญมีความเห็นว่าการใช้ Ecstasy มีปริมาณสูงขึ้น การใช้กัญชาและกระท่อมยังคงเป็นสิ่งที่ต้องตระหนัก การใช้ heroin ยังคงถือว่าน้อยเมื่อเทียบกับ methamphetamine อย่างไรก็ตามผู้เชี่ยวชาญมีความเห็นว่าการใช้ heroin ยังถือว่ามียาปริมาณเพิ่มขึ้นในช่วง 4 ปี นับตั้งแต่ ปี ค.ศ. 2011 – 2015 ซึ่งสิ่งนี้สรุปได้จากการมีจำนวนผู้เข้ารับการรักษา heroin เพิ่มขึ้น ( ตารางที่ 2-2 )

ชนิดยา	ปี 2011	ปี 2012	ปี 2013	ปี 2014	ปี 2015
crystalline methamphetamine	↑	↑	↓	↓	↑
methamphetamine tablets	↑	↑	↑	↓	↓
ecstasy	↓	↑	↓	↔	↑
ketamine	↔	↑	↑	•	•
cannabis herb	↑	↑	↓	↓	↑
heroin	↑	↑	↔	↑	↑

หมายเหตุ ↑ = เพิ่มขึ้น ↓ = ลดลง ↔ = คงที่ • = ไม่มีรายงาน

ตารางที่ 2-2 แสดงแนวโน้มการใช้ยาเสพติดบางชนิดในประเทศไทยในปี ค.ศ. 2011 – 2015

ความชุกของผู้ติดเชื้อ HIV ซึ่งเป็นผู้ใช้เข็มฉีดยา (PWID : prevalence among people who inject drugs) ยังคงสูงและเป็นสิ่งที่ต้องตระหนักอย่างจริงจัง แม้ว่าแนวโน้มจะลดลงในปี ค.ศ. 2014 ประมาณการว่ามีความชุก 19% (ลดลงจาก 25% ในปี 2012)

ในปี 2015 มีผู้เข้ารับการรักษา 121,208 คนในประเทศ ถือว่าลดลง 47% จากปีก่อนหน้า (ปี 2014 มี 229,654 ราย) โดยที่ Methamphetamine ยังคงเป็นยาเสพติดที่เป็นปัญหาหลักของผู้เข้ารับการรักษา (84%) จากผู้เข้ารับการรักษาบำบัดทั้งหมด การรักษาที่เกี่ยวข้องกับ Ecstasy ยังคงต่ำ (202 ราย) ในปี 2015 อย่างไรก็ตามพบว่าสัดส่วนของผู้เสพยาที่เป็นหญิงสูงถึง 40% หากเปรียบเทียบกับยาเสพติดประเภทอื่นซึ่งพบว่าผู้เสพยาเป็นหญิงเพียง 3% โดยเฉพาะ จำนวนผู้เข้ารับการรักษาบำบัดการเสพยาที่มอดลดลงถึง 70% เป็น 1,727 คน และคิดเป็น 1.4% ของการรักษาในปี 2015 ( ตารางที่ 2-3 )

ชนิดยาเสพติด	ปี 2011	ปี 2012	ปี 2013	ปี 2014	ปี 2015
ยาเม็ด methamphetamine	158,316	245,920	255,449	188,595	95,756
crystalline methamphetamine	6,728	16,503	13,565	8,487	5,604
ecstasy	172	263	185	224	202
กัญชา	7,136	14,279	14,304	13,360	8,720
cocaine	15	27	30	32	30

ชนิดยาเสพติด	ปี 2011	ปี 2012	ปี 2013	ปี 2014	ปี 2015
heroin	2,115	2,559	2,634	2,994	3,691
สารระเหย	3,535	4,288	2,957	7,033	1,787
ketamine	13	18	31	51	•
กระท่อม *	2,835	11,593	9,789	5,687	1,727
ฝิ่น	2,601	2,846	2,888	3,191	3,691
รวม	183,547	298,296	301,832	229,654	121,208

หมายเหตุ \* รวมผู้ใช้กระท่อมโดยการเคี้ยวใบและนำต้มกระท่อม

•= ไม่มีรายงาน

ตารางที่ 2-3 แสดงจำนวนครั้งที่เข้ารับการรักษาการติดยาเสพติดแต่ละชนิดในประเทศไทย ช่วงปี ค.ศ. 2011-2015

### 2.3 สถานะทางกฎหมายของ amphetamine และอนุพันธ์ในปัจจุบัน

ปัจจุบัน amphetamine และอนุพันธ์ ได้ถูกควบคุมโดยจัดประเภทเป็นยาเสพติดให้โทษ ในประเภทที่ 1 ตามพระราชบัญญัติยาเสพติดให้โทษ พ.ศ. 2522<sup>(10)</sup> โดยที่การควบคุมระหว่างประเทศ เป็นไปตาม the Convention on Psychotropic Substances of 1971<sup>(11)</sup> (green list)<sup>(12)</sup> ดังนี้

#### 2.3.1 การควบคุมตามกฎหมายของประเทศไทย

amphetamine และอนุพันธ์ เคยถูกจัดประเภทเป็นวัตถุที่ออกฤทธิ์ต่อจิตและประสาทใน ประเภที่ 2 ตามพระราชบัญญัติวัตถุที่ออกฤทธิ์ต่อจิตและประสาท พ.ศ. 2518 มาตั้งแต่ปี พ.ศ. 2520 จนในปี พ.ศ. 2539 ได้ถูกจัดประเภทเป็นยาเสพติดให้โทษในประเภทที่ 1 ตามพระราชบัญญัติยาเสพติดให้โทษ พ.ศ. 2522 และได้มีการออกประกาศควบคุมเพิ่มเติมมาจนถึงปัจจุบันรวมทั้งสิ้น 29 ชนิด เป็น ผลให้ยาเสพติด 29 ชนิด นี้ไม่สามารถนำมาใช้ประโยชน์ทางการแพทย์ในประเทศไทยได้ ( ตารางที่ 2-4 )

ปีที่ประกาศควบคุม	รายชื่อยาเสพติดให้โทษในประเภทที่ 1
พ.ศ. 2539 <sup>(13)</sup>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Amphetamine</li> <li>2. Dexamphetamine</li> <li>3. 2,5-dimethoxy-4-ethylamphetamine ( DOET )</li> <li>4. Dimethoxyamphetamine ( DMA )</li> <li>5. Dimethoxybromoamphetamine ( DOB )</li> <li>6. Levamphetamine</li> </ol>

ปีที่ประกาศควบคุม	รายชื่อยาเสพติดให้โทษในประเภทที่ 1
	7. Levomethamphetamine 8. Methamphetamine 9. 5-Methoxy-3,4-methylenedioxy amphetamine ( MMDA ) 10. Methylenedioxyamphetamine ( MDA ) 11. 3,4-Methylenedioxymethamphetamine ( MDMA ) 12. Paramethoxyamphetamine ( PMA ) 13. Trimethoxyamphetamine ( TMA )
พ.ศ. 2542 <sup>(14)</sup>	1. N-ethyl MDA ( MDE ) 2. N-hydroxy MDA ( N-OH MDA ) 3. STP or DOM 4. 2CB 5. 2CD
พ.ศ. 2554 <sup>(15)</sup>	1. 4-MTA
พ.ศ. 2552 <sup>(16)</sup>	1. Dimethylamphetamine
พ.ศ. 2556 <sup>(17)(18)</sup>	1. Mephedrone 2. Methylenedioxypropylone ( MDPV ) 3. Methylone 4. Paramethoxymethamphetamine ( PMMA )
พ.ศ. 2558 <sup>(19)</sup>	1. 25B – NBOMe 2. 25C – NBOMe 3. 25I – NBOMe
พ.ศ. 2559 <sup>(20)</sup>	1. Butylone 2. 4-Methylethcathinone ( 4-MEC )

ตารางที่ 2-4 แสดงรายชื่อ amphetamine และอนุพันธ์ ที่พระราชบัญญัติยาเสพติดให้โทษ พ.ศ. 2522 ประกาศควบคุมเป็นยาเสพติดให้โทษในประเภทที่ 1 และปีที่ประกาศควบคุม

### 2.3.2 การควบคุมตามอนุสัญญาระหว่างประเทศ

ปัจจุบัน การควบคุม amphetamine และอนุพันธ์ ตาม the Convention on Psychotropic Substances of 1971 มีการจัดระดับการควบคุมตาม Green list <sup>(12)</sup> เป็นหลายระดับ ทั้ง schedule I จำนวน 16 ชนิด , schedule II จำนวน 9 ชนิด ( ตารางที่ 2-5 ) และมี 4 ชนิดที่ยังไม่ประกาศควบคุมได้แก่ Dimethylamphetamine, 4-Methylethcathinone (4-MEC) , Butylone และ 2CD แต่ประเทศไทยได้ประกาศควบคุมเป็นยาเสพติดให้โทษในประเภทที่ 1 แล้ว

Schedule I	Schedule II
1. 2,5-dimethoxy-4-ethylamphetamine (DOET)	1. Amphetamine
2. Dimethoxyamphetamine ( DMA )	2. Dexamphetamine
3. Dimethoxybromo amphetamine ( DOB )	3. Levamphetamine
4. 5-Methoxy-3,4-methylenedioxy amphetamine ( MDMA )	4. Levomethamphetamine
5. Methylenedioxyamphetamine ( MDA )	5. Methamphetamine
6. 3,4-Methylenedioxymeth amphetamine ( MDMA)	6. 2CB
7. Paramethoxyamphetamine ( PMA )	7. Mephedrone
8. Trimethoxyamphetamine, ( TMA )	8. Methylenedioxypropylone ( MDPV )
9. N-ethyl MDA ( MDE )	9. Methylone
10. N-hydroxy MDA ( N-OH MDA)	
11. STP (DOM)	
12. 4-MTA	



Schedule I	Schedule II
13. Paramethoxymethamphetamine (PMMA)	
14. 25B – NBOMe	
15. 25C – NBOMe	
16. 25I – NBOMe	

ตารางที่ 2-5 แสดงการจัดประเภทการควบคุม amphetamine และอนุพันธ์ ตาม the Convention on Psychotropic Substances of 1971

## 2.4 ทิศทางนโยบายยาเสพติด ปรับมุมมอง “ผู้เสพ ผู้ติดยาเสพติด คือผู้ป่วย” <sup>(21)</sup>

เมื่อปี พ.ศ. 2559 รัฐบาลไทยได้มีนโยบายให้พัฒนาระบบการดำเนินงานด้านยาเสพติดให้สอดคล้องกับทิศทางนโยบายยาเสพติดโลกซึ่งมีการเปลี่ยนแปลงมุมมองไปใช้หลักการสาธารณสุขและสิทธิมนุษยชน เน้นการดูแลสุขภาพและสังคม ลดผลกระทบจากปัญหาเสพติด โดยถือว่า ผู้เสพ ผู้ติดยาเสพติด คือผู้ป่วยที่ต้องได้รับการรักษา โดยมีการถ่ายโอนภารกิจด้านการบำบัดฟื้นฟูผู้เสพและผู้ติดยาเสพติดในระบบต่าง ๆ ให้กระทรวงสาธารณสุขเป็นผู้รับผิดชอบหลักเพื่อให้ผู้เสพ/ผู้ติดยาเสพติดสามารถเข้าถึงบริการบำบัดฟื้นฟู การให้บริการลดอันตรายจากการเสพ สารเสพติด ( Harm Reduction ) ครอบคลุมทั่วถึงและมีคุณภาพ ช่วยลดความแออัดในเรือนจำ ลดการเกิดและแพร่กระจายของโรคติดต่อ ลดปริมาณผู้เสพและผู้ติดยาเสพติด ลดความเสียหายทางเศรษฐกิจจากการเสพและติดยาเสพติด ลดอาชญากรรมรูปแบบต่างๆ จากการเสพและติดยาเสพติด สรุปลงสาระสำคัญได้ดังนี้

### 2.4.1 กรอบและมาตรการการดำเนินงานด้านป้องกันและบำบัดฟื้นฟูผู้เสพ /ผู้ติดยาเสพติด

- 1) ด้านการส่งเสริมป้องกันไม่ให้เกิดสารเสพติด มีผู้รับผิดชอบที่เกี่ยวข้องคือ
  - กรมสุขภาพจิต ดำเนินกิจกรรมรณรงค์สร้างภูมิคุ้มกันตามโครงการ To Be Number One
  - สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา รับผิดชอบการควบคุมการนำเข้า การกระจายวัตถุเสพติดที่ใช้ในทางการแพทย์ วิทยาศาสตร์และอุตสาหกรรม
  - กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์/หน่วยงานส่วนภูมิภาคสำนักงานปลัดกระทรวงสาธารณสุขรับผิดชอบการตรวจพิสูจน์สารเสพติดในร่างกาย

2) ด้านบำบัดฟื้นฟู มีโรงพยาบาลศูนย์ โรงพยาบาลทั่วไป โรงพยาบาลชุมชน โรงพยาบาลในสังกัดกรมสุขภาพจิต โรงพยาบาลธัญญารักษ์ในสังกัดกรมการแพทย์ และโรงพยาบาลส่งเสริมสุขภาพตำบลที่มีความพร้อม รับผิดชอบดำเนินการ

### 3) ด้านการลดอันตราย (Harm Reduction)

- การให้ความรู้เพื่อสร้างความเข้าใจความตระหนักและประเมินความเสี่ยงของตนเองต่อการป้องกันการติดเชื้อ HIV/AIDS, Hepatitis B และ C ในโรงพยาบาลส่งเสริมสุขภาพตำบลขึ้นไป

- จัดให้มีบริการตรวจเลือดหา HIV, Hepatitis B และ C และ โรคติดต่อทางเพศสัมพันธ์ โดยสมัครใจ Voluntary Counseling and testing (VCT) ให้ผู้ใช้สารเสพติด ในโรงพยาบาลชุมชนขึ้นไป

- จัดบริการ Methadone ระยะยาว ในโรงพยาบาลชุมชนขึ้นไป ตามบริบทของพื้นที่

- จัดบริการเข็มและอุปกรณ์ความสะอาด ในโรงพยาบาลส่งเสริมสุขภาพตำบลขึ้นไป ตามบริบทของพื้นที่

## 2.4.2 หลักการป้องกันและแก้ไขปัญหายาเสพติดของกระทรวงสาธารณสุข

1) การปรับใช้โปรตุเกสโมเดล โดยนำหลักการปกครองและมาตรการสาธารณสุขดูแลผู้ป่วยแทน (decriminalization) รวมถึงปรับกระบวนการยุติธรรมโดยใช้ชุมชนเป็นพื้นฐาน (community-based justice)

2) หลักการบำบัดรักษา ผู้เสพ ผู้ติดยาเสพติด ให้ถือว่า “ผู้เสพ ผู้ติดยา คือ ผู้ป่วย” ต้องได้รับการรักษามากกว่าลงโทษทางอาญา มีการให้ความสำคัญกับมาตรฐานการบำบัดทั้งระบบสมัครใจ บังคับบำบัดและการต้องโทษ

3) หลักการควบคุมสารเสพติด โดยการประกาศควบคุมตามกฎหมาย

4) หลักการบำบัดฟื้นฟู (การคัดกรอง การบำบัดฟื้นฟู และการติดตามดูแลช่วยเหลือ) โดยกระทรวงสาธารณสุขมีบทบาทในการร่วมควบคุม กำกับมาตรฐานการบำบัดรักษาและการกำหนดให้ใช้มาตรการทางปกครองและสังคม กับภาคีเครือข่ายทุกภาคส่วน นอกจากนี้ยังคงมีบทบาทหลักในการสนับสนุนด้านวิชาการ ยังคงไว้ซึ่งการดำเนินการค่ายของกระทรวงมหาดไทย และศูนย์วิจัยพัฒนาผลเมืองกระทรวงกลาโหม

5) หลักการตามพระราชบัญญัติสุขภาพจิต พ.ศ. 2551 นำมาปรับใช้ในมาตรการสาธารณสุขเพื่อเพิ่มประสิทธิภาพการบำบัดรักษาเสพติด

## 2.4.3 หลักการดูแลผู้ป่วยยาเสพติดในกำกับของกระทรวงสาธารณสุข

1) การส่งเสริม และ ป้องกันไม่ให้เสพยาเสพติดโดยส่งเสริมให้ประชาชนเลือกสิ่งที่ดีต่อสุขภาพ การจัดหาทางเลือกที่ดีกว่าทดแทนการเสพยาให้ความรู้ด้านยาเสพติด

2) การบำบัดรักษา และ ฟื้นฟูสมรรถภาพเพิ่มการเข้าถึงในการบำบัด รักษาเพิ่มการ

เข้าถึงบริการ สุขภาพจิตเพิ่มความเข้มข้นทั้งการรักษา และ ระยะเวลาในการดูแลผู้เสพยาเสพติด/ติดยา  
ดูแลกลุ่มเฉพาะ เช่น วัยรุ่น ผู้หญิง ชายรักร่วมเพศ เพิ่มการวิจัยด้านเภสัชบำบัด และการบำบัดทดแทน  
ให้มากขึ้น

3) การลดอันตราย ( Harm Reduction ) เน้นในเรื่องกลุ่มที่ใช้จ่าย ที่เสี่ยงต่อการ  
แพร่กระจาย AIDS ตับอักเสบซี และซี เป็นต้น โดย เปลี่ยนยาฉีดเป็นยากิน และ การป้องกันโรคติดต่อ  
ทางเพศสัมพันธ์ โดย ส่งเสริมการใช้ถุงยางอนามัย

#### 2.4.4 มาตรการสำคัญที่เกี่ยวข้องในการดูแลผู้ป่วยยาเสพติดในกำกับของกระทรวง สาธารณสุข

เป้าหมายสำคัญ : เพื่อเพิ่มความครอบคลุมการให้บริการจากโรงพยาบาลส่งเสริมสุขภาพ  
ตำบลถึงโรงพยาบาลศูนย์ โรงพยาบาลทั่วไป ส่งเสริมการดูแลรักษาผู้ป่วยติดยาเสพติดให้เอื้อต่อผู้ใช้/ผู้  
เสพ/ผู้ติด สามารถเข้ารับการบำบัดรักษาในฐานะผู้ป่วยได้สะดวกและได้ผลลัพธ์ ภายใต้ มาตรการดังนี้

1) การส่งเสริมและป้องกันไม่ให้เสพยาเสพติด ได้แก่ การรณรงค์ให้ความรู้เรื่องโทษของ  
ยาเสพติดผ่านสื่อต่างๆ เช่น วิทยุ โทรทัศน์ หนังสือพิมพ์แผ่นป้าย เป็นต้น รวมถึงโครงการ  
To Be Number One การสร้างภูมิคุ้มกันในสถานศึกษาและโรงงาน

2) การบำบัดรักษาและฟื้นฟูสมรรถภาพ ได้แก่ ให้การรักษาตามอาการในภาวะฉุกเฉิน  
และระหว่างการบำบัด จัดกระบวนการให้คำปรึกษา จิตสังคมบำบัด (Matrix Program) ภายในหอ  
ผู้ป่วยนอก หอผู้ป่วยใน และชุมชนบำบัด

3) การลดอันตรายจากการใช้ยา ( Harm Reduction )

#### 2.4.5 มาตรการทางกฎหมายโดยผ่านประกาศกระทรวงสาธารณสุข

ในทางกฎหมาย ได้มีการประกาศมาตรฐานสำหรับการบำบัดรักษาการติดยาเสพติดผิด  
กฎหมายปี พ.ศ. 2543 โดยได้ออกประกาศกระทรวงสาธารณสุข ฉบับที่ 164 พ.ศ. 2543 แบ่งการ  
บำบัดรักษาผู้เข้ารับการบำบัดรักษาการติดยาเสพติดผิดกฎหมาย เช่น ยาบ้า เฮโรอีน ออกเป็น 4  
ขั้นตอน และกำหนดมาตรฐาน ขั้นตอน วิธีการ และระยะเวลา สำหรับให้สถานพยาบาลดำเนินการ  
บำบัดรักษา ประกอบด้วย

**ขั้นตอนที่ 1** การเตรียมการ เป็นการเตรียมความพร้อมก่อนให้บำบัดรักษาภายใน  
ระยะเวลา 7 วันเช่น การตรวจวินิจฉัยการติดยาเสพติด การให้คำแนะนำเกี่ยวกับสาร การสร้าง  
แรงจูงใจให้เข้าใจภาวะของตน และให้มีความตั้งใจที่จะรับการบำบัดรักษา และอธิบายขั้นตอนการ  
บำบัดรักษาให้แก่ผู้เข้ารับการบำบัด

**ขั้นตอนที่ 2** การถอนพิษ ซึ่งควรทำภายในระยะเวลา 45 วัน ตามวิธีการถอนพิษที่ได้ยื่น  
ต่อกรมการแพทย์และผ่านการรับรองแล้ว เช่น การให้ความช่วยเหลือใกล้ชิด การให้ยาตามอาการ การ  
ให้ยาทดแทนการให้ยาอื่นๆ เช่น ยาระงับอาการอยากยา รวมถึงการแพทย์ทางเลือก เช่น การฝังเข็ม  
การใช้สมุนไพร เป็นต้น

**ขั้นตอนที่ 3** การฟื้นฟูสมรรถภาพ ซึ่งมีระยะเวลาดำเนินการภายใน 180 วัน ประกอบด้วย กิจกรรมหลากหลาย เช่น จิตบำบัด กิจกรรมบำบัด อาชีวบำบัด ศาสนา นันทนาการ การฝึกวินัย เป็นต้น เพื่อฝึกทักษะต่างๆ ที่จะช่วยให้ผู้เข้ารับการบำบัดไม่กลับไปใช้สารเสพติดอีกในอนาคต

**ขั้นตอนที่ 4** การติดตาม มีกำหนดระยะเวลา 1 ปี โดยมีการให้คำปรึกษา การให้คำแนะนำ การสร้างกำลังใจ และการป้องกันการติดซ้ำ มีการเยี่ยมบ้านและนัดติดตามเป็นระยะ เช่น ทุกเดือนที่ 1, 3, 6 และ 12 เป็นต้น

#### 2.4.6 การพัฒนาระบบการบำบัดผู้เสพยาเสพติดในอนาคตภายใต้การกำกับของกระทรวงสาธารณสุข

การบริหารจัดการผู้ป่วยยาเสพติดของกระทรวงสาธารณสุข มีเป้าหมาย เพื่อเพิ่มประสิทธิภาพการ คัดกรอง บำบัดฟื้นฟู ติดตามผู้เสพ/ผู้ติดยาเสพติด และ ลดอันตรายเพื่อให้ผู้ผ่าน การบำบัดกลับเข้าสู่สังคมโดยปกติโดยกระบวนการดังนี้

- 1) ปรับปรุงกฎหมายยาเสพติดให้เอื้อต่อผู้เสพสามารถเข้ารับรักษาได้ง่ายขึ้น
- 2) กระบวนการ คัดกรอง บำบัดรักษา ฟื้นฟูสมรรถภาพ และการติดตาม ภายใต้การ

ดำเนินงาน

- จัดระบบจุดพักก่อนเข้าสู่ศูนย์คัดกรองในเวลา ๔๘ ชั่วโมง ภายใต้ข้อกำหนด และระเบียบ

- ทบทวนแบบประเมิน/คัดกรอง/วินิจฉัย ผู้เสพยาเสพติด

- สนับสนุนอัตรากำลัง ทรัพยากร ให้เหมาะสมในพื้นที่

- ปรับปรุงแนวทางมาตรฐานการคัดกรอง บำบัดฟื้นฟู และ ลดอันตรายกระทรวงสาธารณสุข

- จัดตั้งศูนย์ฟื้นฟูผู้ติดยาเสพติดหลังผ่านการบำบัดร่วมกับพหุภาคี

- ระบบต้องโทษ กระทรวงสาธารณสุข สนับสนุนองค์ความรู้ในบำบัดรักษา ฟื้นฟูผู้ติดยาเสพติด

- ปรับประสิทธิภาพการติดตาม ในระบบ สม่ครใจ บังคับบำบัด และ ต้องโทษ

3) กระทรวงสาธารณสุข มีหน่วยให้บริการดูแลผู้ป่วยยาเสพติดในระดับตำบล โดยมี โรงพยาบาล ส่งเสริมสุขภาพตำบล รับผิดชอบในการติดตามครอบคลุมทุกพื้นที่ และสนับสนุน โรงพยาบาลส่งเสริม สุขภาพตำบล ที่มีศักยภาพ ให้สามารถดูแลด้านการบำบัดฟื้นฟูฯ ได้

## บทที่ 3

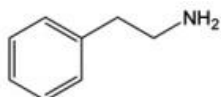
การออกฤทธิ์ แบบแผนการใช้ยาเสพติด อันตรายที่เกิดและการรักษาผู้เสพติด

### Amphetamine Type Stimulants

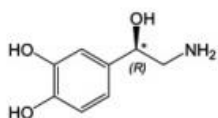
#### 3.1 คุณสมบัติทางเคมี ที่มีผลต่อการออกฤทธิ์ของ amphetamine <sup>(22)</sup>

amphetamine (  $\beta$ -phenylethylamine ) เป็นสารสังเคราะห์ในกลุ่ม phenyliso - propanolamine เป็นโมเลกุลที่มีศูนย์ไครัล (chiral center) ศูนย์เดียว สามารถบิดระนาบแสงโพลาไรซ์ได้ 2 รูปแบบคือ dextro- (หรือ d-) และ levo- (หรือ l-) isomers ( สารที่มีสูตรโมเลกุลเหมือนกัน ) หรือ enantiomer ( สารที่มีสูตรโมเลกุลเหมือนกัน แต่โครงสร้างทางเคมีต่างกันและเป็นภาพสะท้อนเงาซึ่งกันและกัน ) (รูปที่ 3-1)

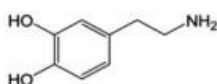
**2-D structures:**



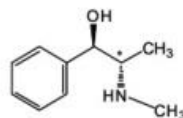
**2-phenethylamine ( $\beta$ -phenylethylamine)**



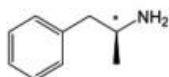
**Noradrenaline**



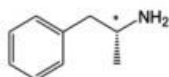
**Dopamine**



**Ephedrine**

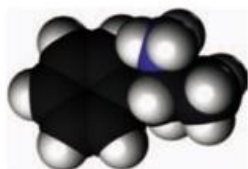
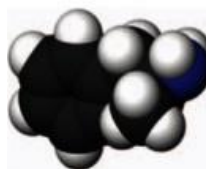


**d-Amphetamine**



**l-Amphetamine**

**3-D structures:**



รูปที่ 3-1 แสดงโครงสร้างทางเคมี  $\beta$ -phenylethylamines ที่ออกฤทธิ์ทางชีวภาพและโครงสร้างทางเคมี ของสารสื่อประสาท monoamine ที่มีในร่างกาย <sup>(22)</sup>

\* ศูนย์ไครัล (chiral center) อะตอมของ ออกซิเจน (Oxygen atom) สีแดง อะตอมของไฮโดรเจน (Hydrogen atom) สีขาว อะตอมของคาร์บอน สีดำอะตอมของไนโตรเจนสีน้ำเงิน

โครงสร้างทางเคมีโดยเฉพาะโครงสร้างสามมิติ (3-D) ของamphetamine เป็นสิ่งสำคัญในการกำหนดผลกระทบทางเภสัชวิทยาที่สำคัญ รวมทั้งผลที่ก่อให้เกิดการใช้เพื่อความสนุกสนานในทางที่ผิด (abuse) ถึงแม้ว่า amphetamine จะได้รับการสังเคราะห์หลายทศวรรษก่อนที่จะมีการค้นพบว่า monoamine เช่น noradrenaline (norepinephrine), dopamine และ 5-hydroxytryptamine (5-HT; serotonin) เป็นสารสื่อประสาทที่สำคัญในระบบประสาทส่วนกลางและระบบประสาทรอบนอก (central and peripheral nervous systems) ส่วนหนึ่งของเหตุผลในการสังเคราะห์ racemic amphetamine คือความเหมือนกับระหว่างโครงสร้างทางเคมีของสารสื่อประสาท noradrenaline และ dopamine กับไอโซเมอร์ของ amphetamine สำหรับ isomer ของ amphetamine การมีอยู่ของ aromatic ring nitrogen บน aryl side-chain เป็นคุณสมบัติทางเคมีกายภาพที่ต้องมีของสารตั้งต้นแบบแข่งขัน (competitive substrate) สำหรับตัวขนส่งการเก็บกลับสารโมโนเอมีน (monoamine reuptake transporters) คือ NET (noradrenaline transporter), DAT (dopamine transporter), SERT (5-HT transporter)

### 3.2 กลไกการออกฤทธิ์ของ ATS <sup>(22,23)</sup>

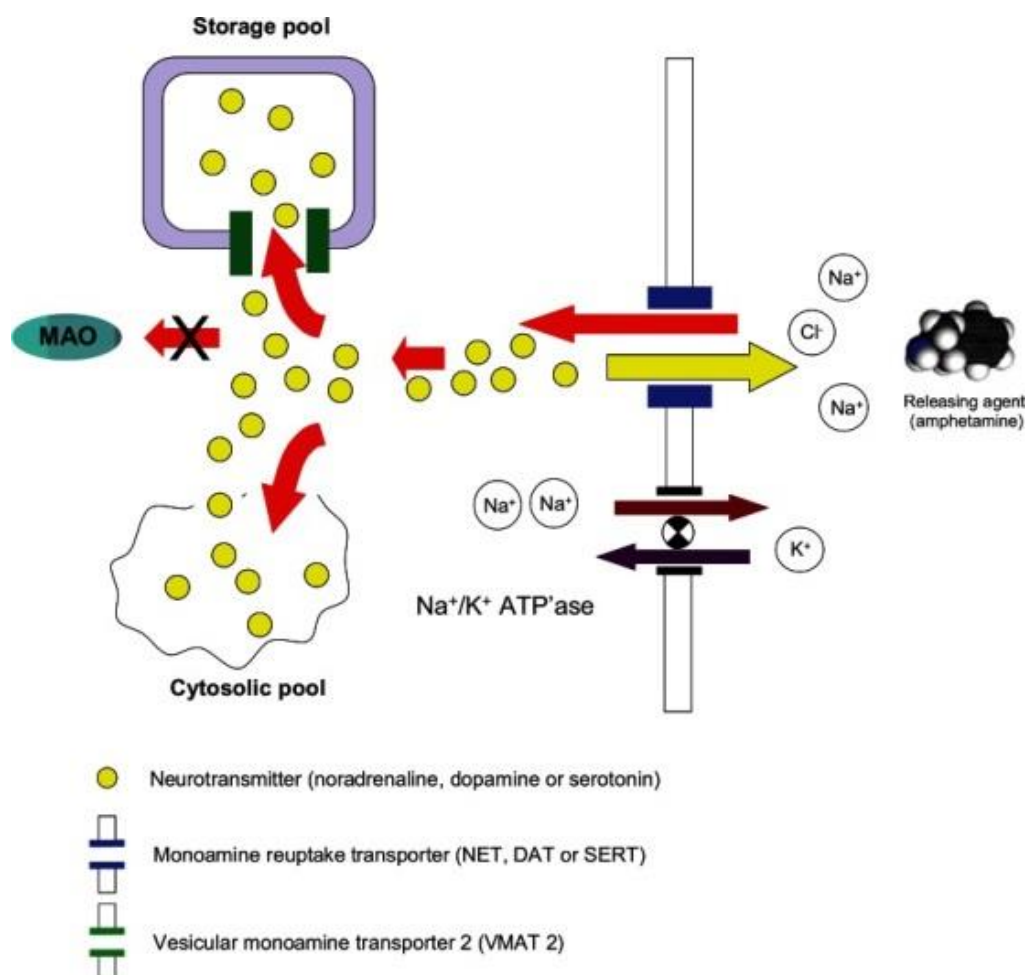
amphetamine และ สารกระตุ้นกลุ่ม ATS เป็นกลุ่มสารสังเคราะห์ที่ออกฤทธิ์ซับซ้อนในสมอง โดยจะให้ผลที่แตกต่างกันในแต่ละระยะการออกฤทธิ์ตั้งแต่ช่วงที่ยาออกฤทธิ์ ช่วงเกิดพิษ (intoxication) และช่วงมีอาการถอนยา (withdrawal)

การออกฤทธิ์กระตุ้นประสาทของ ATS เกิดขึ้นที่ระบบสารสื่อประสาทโดยเริ่มแรกที่ dopamine system ต่อไปยังระบบ serotonin และ noradrenaline system โดยจะไปมีผลให้เพิ่มระดับปริมาณ สารสื่อประสาท monoamine ได้แก่ dopamine, noradrenaline และ serotonin ที่บริเวณ synaptic cleft ในสมองโดยมีกลไกหลายอย่าง ได้แก่ <sup>(24)</sup>

#### 3.2.1 เพิ่มการหลั่งสารสื่อประสาท monoamine

ที่ presynaptic nerve terminals 1 โมเลกุลของสารสื่อประสาท monoamine หรือ amphetamine ที่สัมพันธ์กับ  $\text{Na}^+$  2 ไอออน และ  $\text{Cl}^-$  1 ไอออน และ molecular complex ที่เกิดขึ้นจะถูกขนส่งไปยังปลายจุดประสานประสาทโดยตัวขนส่งการเก็บกลับสาร monoamine ที่เกี่ยวเนื่องกัน กลไกการขนส่งที่ใช้งานอยู่ (active transport) นี้ คือการขนส่งไอออน  $\text{Na}^+$  จากความเข้มข้นสูงไปยังความเข้มข้นต่ำ (concentration gradient) คือขนส่ง  $\text{Na}^+$  ที่มีความเข้มข้นสูงอยู่นอกปลายประสาทไปยัง  $\text{Na}^+$  ที่อยู่ด้านในที่มีความเข้มข้นต่ำ ได้รับการจัดการโดย  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ ATPase ซึ่งสูบเอาไอออน  $\text{Na}^+$  2 ตัวออกจากเซลล์ ขณะที่ดูดเอาไอออน  $\text{K}^+$  1 ตัวเข้าไปในเซลล์ ภายในแต่ละประเภทของปลายประสาทมีแหล่งเก็บกักสารสื่อประสาท monoamines 2 แหล่ง คือ cytosolic pool ที่เก็บ monoamine ที่เพิ่งได้รับการสังเคราะห์ใหม่ และถูกเก็บกัก vesicular pool ซึ่งเก็บโมโนเอมีนจากที่ถูกปล่อยเมื่อเซลล์ประสาทปล่อย action potentials ออกมา ถึงแม้ว่าความเข้มข้นของสารสื่อประสาท monoamine ในของเหลวภายในเซลล์ (cytosol) ของปลายประสาทหน้าจุดประสานประสาทถูกจัดระเบียบและควบคุมโดยอัตราของการสังเคราะห์ การปล่อย การเก็บกลับและกระบวนการสลาย

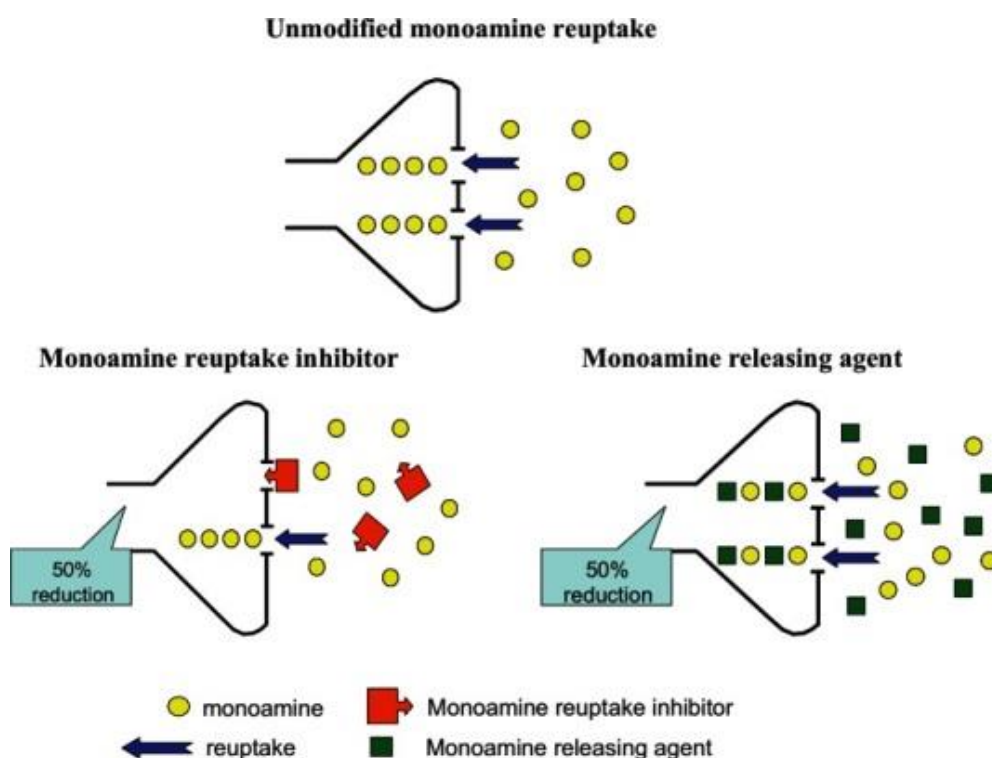
( catabolism ) ปัจจุบันเป็นที่รับรู้ว่าการขนส่ง monoamine เข้าไปในถุงเก็บกัก ( storage granules ) มีบทบาทที่สำคัญมากในกระบวนการนี้ การเคลื่อนย้ายของ monoamine จากแหล่งรวม cytosolic ไปยังแหล่งเก็บกัก ( storage pool ) กระทำโดย monoamine transporter ที่ Vesicular monoamine transporter 2 ( VMAT 2 ) เมื่อเข้าไปอยู่ที่ปลายประสาทหน้าจุดประสานประสาทแล้ว amphetamine จะไล่ monoamine ให้ออกจากแหล่งรวม cytosolic ยิ่งไปกว่านั้นเนื่องจาก amphetamine ยังมีความสัมพันธ์ใกล้ชิดกับ VMAT2 อีกด้วย จึงป้องกันการเคลื่อนย้าย monoamine ไม่ให้เข้าไปในถุงเก็บกักในเซลล์ประสาท ผลลัพธ์ของปฏิกิริยานี้ คือ ทิศทางของตัวขนส่งการเก็บกลับจะกลับตรงกันข้าม ดังนั้น แทนที่จะผลิตสารสื่อประสาทจากจุดประสานประสาทเข้าไปในปลายเส้นประสาท จะกลายเป็นการผลิตสารสื่อประสาทออกจากเซลล์ประสาทเข้าไปในจุดประสานประสาท กระบวนการนี้เรียกว่า reverse transport หรือ retro-transport ( รูปที่ 3-2 )



รูปที่ 3-2 แสดงให้เห็นถึงกลไกที่รบกวนการเก็บและขนส่ง monoamine และ amphetamine ไปที่ปลายประสาทหน้าจุดประสานประสาท <sup>( 22 )</sup>

3.2.2 การยับยั้งการเก็บกลับสารสื่อประสาทผ่านทางระบบขนส่งสารสื่อประสาท ทำให้ยังคงมีความเข้มข้นของสารสื่อประสาท monoamine อยู่มากที่ synaptic cleft

เพราะ amphetamine แข่งขันกับโมโนเอมีนที่ร่างกายสร้างขึ้นสำหรับการขนส่งเข้าไปในปลายเส้นประสาทผ่านทาง NET DAT หรือ SERT ความเข้มข้นของ amphetamine ที่อยู่ในจุดประสานประสาทยิ่งสูงเท่าใด จำนวนโมเลกุลของ amphetamine ที่ถูกขนส่งจะยิ่งมากขึ้นเท่านั้น ซึ่งสัมพันธ์กับทุกๆ โมเลกุลของ monoamine ( รูปที่ 3-3 )



รูปที่ 3-3 แสดงกลไกที่แตกต่างกันนำไปสู่การลดลงร้อยละ 50 ของการเก็บกลับ monoamine โดยตัวยับยั้งการเก็บกลับแบบดั้งเดิม เปรียบเทียบกับสารตั้งต้นแบบแข่งขัน ( ตัวกระตุ้นการหลั่งสาร )<sup>( 22 )</sup>

ถึงแม้ว่าผลทางเภสัชวิทยาของ amphetamine ส่วนใหญ่มาจากการปล่อยสาร monoamine แต่กลไกนี้ได้รับการเสริมโดยการยับยั้งการส่งกลับและบางครั้งยังอาจเป็นการยับยั้งเอนไซม์ monoamine oxidase ( MAO ) ที่รวมตัวกันด้วยการเพิ่มเข้าไปหรือเสริมกันเพื่อเพิ่มความเข้มข้นของ monoamine ที่จุดประสานประสาทอีกด้วย การที่กล่าวว่า amphetamine เป็น monoamine reuptake inhibitor มักจะทำให้เกิดความสับสนบางประการ เนื่องจากในความเป็นจริงแล้ว amphetamine มีกลไก เป็นสารตั้งต้นของการขนส่งเก็บกลับแบบแข่งขัน (competitive reuptake transport substrate) ซึ่งตัวยับยั้งการเก็บกลับ ( reuptake inhibitors ) แบบดั้งเดิมปิดกั้นการเก็บกลับ ( รูปที่ 3-3 ) d-amphetamine โดยปกติเป็นที่ยอมรับว่าเป็นตัวยับยั้งการเก็บกลับ



Dopamine ที่มีศักยภาพต่ำ ยับยั้งการเก็บกลับของ noradrenaline ด้วยศักยภาพปานกลาง และเป็นตัวยับยั้งที่อ่อนแอกว่าการเก็บกลับ 5-HT ส่วน l-amphetamine มีศักยภาพน้อยกว่า d-amphetamine ถึง 7 เท่าในฐานะเป็นตัวยับยั้งการเก็บกลับ dopamine แต่มีศักยภาพน้อยกว่าในการยับยั้งการเก็บกลับ noradrenaline เพียง 1.8 เท่า ศักยภาพของ l-amphetamine ต่ำมากจนกระทั่งไม่ได้รับการพิจารณาให้เป็นตัวยับยั้งการเก็บกลับ ของ 5-HT

### 3.2.3 ยับยั้ง enzymes ซึ่งมีหน้าที่ทำลาย monoamine

สาร monoamine ส่วนที่เกินภายในปลายเส้นประสาทจะถูกแยกสลายโดยเอนไซม์ Monoamine oxidase ออกซิเดส ( MAO ) การยับยั้งของ MAO ยิ่งเพิ่มปริมาณของสารสื่อประสาทที่มีอยู่เพื่อส่งกลับไปจุดประสานประสาท isomer ของ amphetamine เป็นที่รู้จักกันมานานว่าเป็นตัวยับยั้งเอนไซม์ MAO ที่สำคัญถึงแม้ว่ากลไกนี้มักจะไม่มีผลกล่าวถึงเพราะ amphetamine เป็นตัวยับยั้ง MAO ที่ค่อนข้างอ่อนแอ แต่ในสถานการณ์ที่ amphetamine อยู่รวมกันที่ปลายประสาทหน้าจุดประสานประสาท ดังที่แสดงในรูปที่ 3-3 จะมีความเป็นไปได้ว่าการยับยั้งเอนไซม์นี้อาจเกิดขึ้นได้บ้าง

หน้าที่ของระบบสื่อประสาทโดยสารสื่อประสาท monoamine ที่มีต่อร่างกายนั้นมีความแตกต่างกัน คือ <sup>(25)</sup>

dopamine system เกี่ยวข้องกับการเคลื่อนไหว การตั้งใจ และความทรงจำ ตลอดจนพฤติกรรมที่มีความเป้าหมายจุดประสงค์ ระบบนี้เป็นจุดเริ่มต้นของระบบให้รางวัลของสมอง ซึ่งเป็นส่วนที่มีอิทธิพลต่อการทำให้เกิดการติดยา และอยากยา

serotonin system เกี่ยวข้องกับการควบคุมอารมณ์ ความอยากอาหาร การนอน การคิด การรับรู้ การเคลื่อนไหวร่างกาย ควบคุมอุณหภูมิและความดันโลหิต ควบคุมความเจ็บปวด และพฤติกรรมทางเพศ

noradrenaline เกี่ยวข้องหลักกับกลไกการตอบสนอง “สู้ หรือหนี” เมื่อเกิดเหตุฉุกเฉิน โดยการกระตุ้นระบบประสาทส่วนกลางให้เพิ่มการทำงานของหัวใจและการไหลเวียนของเลือด เพิ่มสมาธิ ความตั้งใจ การเรียนรู้และความจำ

methamphetamine มีผลต่อ dopamine system เป็นหลัก ในขณะที่ MDMA มีผลต่อระบบ serotonin เป็นหลัก <sup>(26)</sup>

### 3.3 ความสัมพันธ์ของเภสัชจลนศาสตร์ของ ATS กับการนำไปใช้เป็นสารเสพติด

โดยทั่วไปผู้ที่ใช้ยาเสพติดเพื่อความสนุกสนานในทางที่ผิดและผู้ที่ต้องพึ่งพายาเสพติดโดยปกติ มักจะใช้ยากระตุ้นจิตประสาทในปริมาณการใช้ที่สูงกว่าปริมาณที่กำหนดไว้เพื่อใช้รักษาหลายเท่า ยิ่งไปกว่านั้น เพื่อให้บรรลุผลถึงผลทางเภสัชวิทยาสูงที่สุดปริมาณของยาที่สูงที่สุดจะต้องถูกส่งเข้าสู่ระบบประสาทส่วนกลาง ( CNS ) ในช่วงระยะเวลาที่สั้นที่สุด ซึ่งเป็นสาเหตุให้ผู้ใช้ในทางที่ผิดพัฒนาจาก

วิธีการเสพจากวิธีที่ค่อนข้างปลอดภัยเช่น การกลืนกินทางปาก ไปเป็นวิธีที่อันตรายมากขึ้น ตัวอย่างเช่น การสูด crystal meth เข้าโพรงจมูก ( snort ) หรือการฉีดเข้าทางเส้นเลือดดำ ( intravenous injection ) ปัจจัยที่เป็นที่รู้จักกันค่อนข้างน้อยอีกปัจจัยหนึ่งในการใช้ยาไปในทางที่ผิด คือ ความปรารถนาของผู้เสพที่ต้องการความพึงพอใจอย่างเฉียบพลัน ดังนั้นแรงดึงดูดใจของยาที่ใช้เพื่อความสนุกสนานในทางที่ผิด ส่วนใหญ่จึงขึ้นกับความเร็วของยาที่จะส่งผลที่ต้องการ ความเคลิ้มสุข ( euphoria ) การกระตุ้นจิตประสาท ( psychostimulation ) และการเสริมแรงที่เกิดโดยยากระตุ้นประสาทจะเพิ่มความเข้มข้นของ dopamine ณ จุดประสานประสาทใน basal striatum และระบบ mesolimbic ของสมองมนุษย์ขึ้นอย่างรวดเร็วและอย่างมาก อัตราการเข้าอยู่ในตัวขนส่ง dopamine ( DAT ) ของตัวยา เช่น methamphetamine เป็นสาเหตุสำคัญต่อสมรรถภาพที่จะทำให้เกิดอาการ ‘พี’ ( High ) ในตัวมนุษย์ถึงแม้ว่า d-amphetamine เป็นสารตั้งต้นที่แข่งขันสำหรับตัวขนส่ง dopamine ( DAT ) มากกว่าเป็นตัวยับยั้งการส่งกลับ ( reuptake inhibitor ) แบบดั้งเดิม หลักการเดียวกันนี้ นำมาใช้กับปฏิกิริยาทางเภสัชวิทยาของมันด้วยเช่นกันดังนั้นอัตราและปริมาณของการหลั่ง dopamine ในเซลล์ประสาทซึ่งผลิตโดย amphetamine นั้นจะขึ้นอยู่กับอัตราและความเข้มข้นทั้งหมดของยาที่เข้าไปถึงบริเวณตัวขนส่ง dopamine ( DAT ) ในสมอง

### 3.4 แบบแผนของการใช้ยาเสพติด ATS <sup>(27)</sup>

amphetamine และ methamphetamine เป็นยาเสพติดกลุ่ม ATS ที่มีการนำไปใช้เป็นยาเสพติดมากที่สุดอย่างแพร่หลาย และการใช้ไม่จำกัดเฉพาะประชากรกลุ่มใดกลุ่มหนึ่ง ความแตกต่างที่สำคัญระหว่าง methamphetamine กับ amphetamine คือกระบวนการผลิตและความแรงซึ่งเกี่ยวข้องกับสูตรโมเลกุล methamphetamine ละลายในน้ำได้ และสามารถสูบ สูด หรือฉีดได้ โดยเฉพาะในรูปแบบผลึก และร่างกายดูดซึมเร็วกว่า amphetamine ที่ไม่มี methyl group อยู่ในโครงสร้างโมเลกุลที่กลุ่ม amino โดยทั่วไปจึงออกฤทธิ์ได้เร็วและแรงกว่า นอกจากนั้นก็ไม่มี ความแตกต่างระหว่างยาทั้งสอง

#### 3.4.1 ผู้เสพ amphetamine, methamphetamine

ไม่มีลักษณะผู้เสพที่แน่นอนตายตัว ผู้ใช้สารกระตุ้นประเภท amphetamine ใช้กันด้วยเหตุผลหลากหลาย เช่น นักกีฬาอาจใช้สารกระตุ้นประเภท amphetamine เพิ่มสมรรถนะของตน คนขับรถบรรทุกระยะทางไกลอาจใช้ให้ตื่นอยู่ตลอดเวลาทางไกลๆ ผู้ใช้แรงงานที่มีกิจกรรมทางร่างกายหนักๆ อาจใช้สารกระตุ้นประเภท amphetamine ทำให้รู้สึกแข็งแรงขึ้น นักเรียนนักศึกษาอาจใช้ช่วยให้ตื่นอยู่อ่านหนังสือ ผู้เสพสารกระตุ้นประเภท amphetamine อีกกลุ่มหนึ่งประกอบด้วยผู้ที่ใช้สาร

ประเภทนี้ด้วยเหตุผลทางสังคม เช่น ที่งานเลี้ยง สถานบันเทิงยามค่ำคืน การพบปะสังสรรค์กันของเพื่อนและคนรู้จัก บางคนเป็นผู้เสพนักและเป็นประจำที่สูบหรือฉีด methamphetamine ในรูปแบบแรงๆ และใช้ยาประเภทอื่นๆ อีกหลากหลายด้วย ผู้เสพเหล่านี้จึงมีโอกาสสูงที่จะมีสุขภาพจิตและสุขภาพกายไม่ดีและอาจกลายเป็นผู้ติดยากลุ่ม amphetamine ได้

amphetamine ใช้รับประทาน สูบหรือสูบ และที่พบบ่อยน้อยกว่านั้นคือฉีดโดยทั่วไป methamphetamine ถ้าในรูปแบบผงใช้รับประทานหรือสูด ส่วน methamphetamine ในรูปแบบผลึกซึ่งเรียกว่า “ไอซ์” (ice) ตามปกติจะใช้สูบ เมื่อสูบหรือฉีดแล้วไอซ์ไปถึงสมองอย่างรวดเร็วและมีความเสี่ยงสูงต่อการทำให้เกิดติดยา มีหลักฐานมากขึ้นเรื่อยๆ ว่าการสูบ methamphetamine รูปผลึกมีผลทางจิตวิทยาที่อันตรายกว่าและศักยภาพทำให้ติดยาสูงกว่า methamphetamine ในรูปแบบอื่นๆ ยิ่งไปกว่านั้น บางครั้งผสม methamphetamine กับยาตัวอื่นๆ และขายในชื่อ “เอ็กซ์ตาซี” (ecstasy) (methylenedioxymethamphetamine, MDMA) ซึ่งเป็นยาที่มีคุณสมบัติก่อประสาทหลอนที่ใช้ในสถานที่บันเทิงเพื่อพบปะและสถานที่รื่นเริงบ่อยๆ

### 3.4.2 แบบแผนการเสพ

มีแบบแผนการเสพที่สังเกตได้หลายแบบเช่น ทดลองเสพ เสพเป็นประจำประจำทุกวันหรือเกือบทุกวัน เสพหนักอย่างเมามัน (binge) ในช่วงวันหยุดสุดสัปดาห์ และมีการไปงานเลี้ยงและความปรารถนาให้ตื่นอยู่เป็นตัวกระตุ้น การเสพอย่างเมามันดังกล่าวอาจเป็นครั้งคราวโดยมีช่วงเวลาห่างนานระหว่างการเสพ การใช้ยาหลายชนิดพบได้บ่อยมากในหมู่ผู้เสพ methamphetamine โดยมักเสพร่วมกับแอลกอฮอล์ กาญชา และยากระตุ้นจิตประสาทตัวอื่นๆ (เช่น เอ็กซ์ตาซี) ซึ่งการเสพทุกแบบมีความเสี่ยง แม้ยังไม่ชัดเจนว่าการเสพเป็นครั้งคราวนำไปสู่การเสพเป็นประจำหรือการเสพแบบติดยาหรือไม่

## 3.5 ผลของ ATS ที่มีต่อร่างกาย และการทำให้เกิดอันตราย

การเสพ amphetamine เกี่ยวเนื่องกับอันตรายต่างๆ บางอย่างสัมพันธ์กับขนาดยาเป็นหลัก บางอย่างเป็นอันตรายที่เกิดจากขนาดยาร่วมกับระยะเวลาของการเสพ<sup>(28)</sup>

การปลดปล่อยสารสื่อประสาทที่เกิดจาก ATS ทำให้มีการเพิ่มพลัง ทำให้ตื่นตัว และลดความอยากอาหาร ผู้ที่ใช้ยาจะรู้สึกที่มีความมั่นใจในตัวเองมากขึ้นและเพิ่มความสามารถในการเข้าสังคม ขาดการยับยั้งชั่งใจ และถูกกระตุ้นทางเพศได้ง่ายขึ้น<sup>(29)</sup> อาการเหล่านี้จะคงอยู่ได้ 8-10 ชั่วโมง ทั้งนี้ขึ้นกับค่าครึ่งชีวิตของยาแต่ละชนิด<sup>(30)</sup>

เมื่อเสพขนาดต่ำ จะมีอาการทางกายคือ เหงื่อออก มีความมึนเมา ใจเต้นแรงเจ็บหน้าอก ปวดศีรษะอาการร้อนและหนาววูบวาบอยากอาหารน้อยลง<sup>(31)</sup>

เมื่อเสพขนาดสูงหรือใช้เป็นครั้งแรกจะเกิดอาการพิษทางร่างกาย (intoxication) จะเกิดอาการกระวนสับสนกระส่าย กัดฟัน ความดันโลหิตสูงขึ้น หัวใจเต้นเร็วไม่สม่ำเสมอ อาการเกิดพิษเฉียบพลันได้แก่ เจ็บหน้าอก สั่น อุดนมมีร่างกายพุ่งขึ้นสูง กล้ามเนื้อหดเกร็ง เลือดออกในสมอง หัวใจวาย และมีอาการชัก อาการทางจิตที่พบเช่นวิตกกังวล หงุดหงิดฉุนเฉียวและนอนไม่หลับ หากใช้ยาเป็นเวลานานอาจเกิดอาการซึมเศร้า หวาดระแวง และมีอาการทางจิตได้<sup>(31)</sup>

การเสพยาระยะสั้น ทำให้เกิดความมึนเมา ภาวะขาดน้ำ ปัญหาทางหัวใจและหลอดเลือดรุนแรงขึ้น เช่น อัตราหัวใจเต้นเร็ว หัวใจเต้นไม่สม่ำเสมอ ความดันโลหิตเพิ่มขึ้นและการเสียชีวิตจากเหตุการณ์ทางหัวใจ ภาวะขนาดยาเกิน ภาวะตัวร้อนเกินและชัก ความอยากอาหารลดลงและน้ำหนักลด ผิวน้ำและฟันไม่ดี การนอนหลับผิดปกติรู้สึกขณะทุกคนได้ในขณะมึนเมา พฤติกรรมความเสี่ยงสูงมากขึ้น เช่น เพศสัมพันธ์แบบไม่มีการป้องกัน<sup>(28)</sup>

การเสพยาในระยะยาว จะทำให้เกิดอาการติดยา โดยหากใช้วิธีฉีด จะมีโอกาสติดยา มากกว่าวิธีสูบควัน และมากกว่าการนำผงงยา หรือใช้ยาโดยวิธีกินตามลำดับ<sup>(32)</sup> หากมีการหยุดใช้ยา ผู้ติดยาจะประสบกับอาการถอนยาเช่นนอนไม่หลับ หงุดหงิดฉุนเฉียว พุดไม่รู้เรื่อง ซึมเศร้า ขาดแรงจูงใจ ในขณะที่มีอาการอยากยาอย่างมากในช่วงที่มีอาการถอนยา<sup>(33)</sup> มีปัญหาโภชนาการ การนอนหลับไม่ดี การเจ็บป่วยทางหัวใจและหลอดเลือดอาจเสียชีวิตจากภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะหรือ กล้ามเนื้อหัวใจตาย หรือโรคหลอดเลือดสมอง<sup>(28)</sup>

การเกิดพิษต่อระบบประสาท (neurotoxicity) เกี่ยวข้องกับการใช้ยาเสพติด ATS อย่างเรื้อรังเป็นระยะเวลานาน ในผู้ที่ใช้ยา methamphetamine เมื่อเลิกใช้ยาไปแล้วระดับตัวขนส่ง dopamine ในสมองจะยังลดลงอย่างมีนัยสำคัญ นานได้ถึง 1 ปี<sup>(34)</sup> ส่วนผู้ใช้ MDMA เรื้อรังจะพบ serotonin transporter ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทำนองเดียวกัน<sup>(35)</sup> ผลที่ตามมาผู้ใช้ ATS จะมีปัญหาในการตั้งสมาธิและความทรงจำ สูญเสียความสามารถในการตัดสินใจ หงุดหงิดฉุนเฉียว นอนไม่หลับ อารมณ์แปรปรวน สูญเสียความสามารถในการสนใจกิจกรรมที่ทำให้มีความสุข ไร้รอยยิ้ม ขาดแรงจูงใจ ผู้ที่สามารถเลิกเสพ methamphetamine ได้จะสามารถจัดการการตั้งใจจดจ่อได้แย่ง เมื่อเปรียบเทียบกับผู้ที่เลิกเสพยามาหนึ่งปีหรือมากกว่านั้น สรุปได้ว่าความสามารถในการจดจ่อ ตั้งใจและการจัดการจะต้องใช้เวลาหลายเดือนในการจะกลับมาเป็นปกติหลังจากเลิกเสพยา ในช่วงเวลาระหว่างนั้น พฤติกรรมหุนหันพลันแล่นจะยากแก่การควบคุม<sup>(36)</sup> ผลทางจิตใจ สังคม ที่ตามมา คือครอบครัวแตกหัก การว่างงาน<sup>(28)</sup>

### 3.5.1 อันตรายเมื่อเสพ methamphetamine ร่วมกับสารเสพติดหลายชนิด

ความเป็นพิษของ methamphetamine จะเพิ่มขึ้นเมื่อใช้ร่วมกับแอลกอฮอล์ โคเคน หรือสารกลุ่มเข้าฝิ่นดังนี้<sup>(37)</sup>

1) การเสพ methamphetamine ร่วมกับแอลกอฮอล์และ สามารถเป็นอันตรายได้โดยเพิ่มความดันโลหิตซึ่งเป็นการเพิ่มภาระให้แก่หัวใจ methamphetamine ยังสามารถบดบังผลของแอลกอฮอล์ ซึ่งอาจเพิ่มความเสี่ยงต่อความมึนเมาจากแอลกอฮอล์ และอุบัติเหตุ อันเนื่องมาจากความรู้สึกเข้าใจผิดว่าไม่เมาและควบคุมได้

2) การเสพ methamphetamine ร่วมกับกัญชา จะเพิ่มอาการทางจิตในผู้เสพบางคน

3) การเสพ methamphetamine ร่วมกับเฮโรอีน สามารถทำให้เกิดการกดการหายใจได้ ซึ่งอาจชักนำให้เกิดภาวะหัวใจวาย methamphetamine ยังสามารถเพิ่มความเสี่ยงให้เกิดภาวะเฮโรอีนเกินขนาดได้ด้วย

4) การเสพ methamphetamine ร่วมกับโคเคน จะเพิ่มผลพิษต่อหัวใจของยาทั้งสองอย่างมาก

### 3.5.2 การติดยากระตุ้นประเภท ATS<sup>(38)</sup>

การติดยากระตุ้นประเภท amphetamine มีลักษณะเฉพาะได้แก่ ความทน (tolerance) ต่อยาเพิ่มขึ้น การเกิดกลุ่มอาการขาดยา การหมกมุ่นอยู่กับยา และความสามารถลดการเสพสารกระตุ้นประเภทนี้ลงได้ทั้งที่มีผลที่ตามมาและความบกพร่องทางสังคม สุขภาพ หรือทางจิตวิทยาในเชิงลบที่มีนัยสำคัญ อาการที่สังเกตได้มีดังนี้

3.5.2.1 ความทนต่อยา สังเกตได้เมื่อผู้เสพสารกระตุ้นกลุ่มนี้เปลี่ยนผ่านจากการไม่ฉีดยาเป็นการฉีดยา ขณะที่ผู้เสพเริ่มเสพสารกระตุ้นประเภทนี้ในขนาดสูงขึ้นต่อครั้ง

3.5.2.2 กลุ่มอาการขาดยาจากสารกระตุ้นประเภทนี้สังเกตได้จากความล้า ภาวะง่วงงุน ปัญหาการนอนหลับ ปัญหาความอยากอาหาร ภาวะซึมเศร้า ความหงุดหงิด เชื่องช้าหรือกระวนกระวาย และอยากยาอย่างมาก

ระดับของการติดยา methamphetamine สัมพันธ์กับวิธีการบริหารยา (route of administration) อย่างมากกล่าวคือวิธีการเสพที่ทำให้ระดับยาในเลือดขึ้นสูงได้เร็วจะมีผลทำให้ติดยาได้มากกว่าเช่น ผู้เสพแบบติดยามีจำนวนสูงที่สุดในหมู่ผู้ที่ฉีดยา

### 3.5.3 การเสพ methamphetamine กับความเสี่ยงต่อการได้รับเชื้อ HIV

มีผลการศึกษาขัดแย้งกันเกี่ยวกับความเกี่ยวเนื่องของการฉีดสารกระตุ้นประสาท amphetamine และการติดเชื้อ HIV ซึ่งส่วนใหญ่เป็นเพราะการมีพฤติกรรมทางเพศที่มีความเสี่ยงสูง ร่วมกับพฤติกรรมการฉีดยาอยู่ในหมู่ผู้เสพ ความเกี่ยวเนื่องที่รายงานไว้สัมพันธ์กับปัจจัยมากมาย ซึ่งรวมถึงความชุกของ HIV สูงในประชากรทั่วไปซึ่งผู้เสพสารกระตุ้นประเภทนี้อาศัยอยู่ ตลอดจน ลักษณะเฉพาะและพฤติกรรมของผู้เสพเองโดยเฉพาะการแบ่งปันกันใช้อุปกรณ์การฉีดและการเสพอย่างเมามัน การเสพสารกระตุ้นประเภทนี้มีความเกี่ยวเนื่องกับวัฒนธรรมการมีพฤติกรรมทางเพศเสี่ยงทั้งในหมู่ประชากรชายที่มีเพศสัมพันธ์กับชายและประชากรรักต่างเพศ ดังที่มีหลักฐานเป็นอัตราการติดเชื้อที่ติดต่อทางเพศสัมพันธ์สูงในหมู่ผู้เสพสารกระตุ้นประเภทนี้<sup>(39)</sup> แม้ว่าความเชื่อมโยงเช่นนี้อาจเกิดจากความจริงว่า methamphetamine เพิ่มความต้องการทางเพศ แต่บางครั้งการเสพ methamphetamine ในระยะยาวเกี่ยวเนื่องกับการทำหน้าที่ทางเพศลดลงในผู้ชาย<sup>(40)</sup>

ทั้งการเสพ methamphetamine และการติดเชื้อ HIV ก่อให้เกิดการเปลี่ยนแปลงในเคมีของสมอง และการเปลี่ยนแปลงเหล่านี้ อาจเกี่ยวเนื่องกับหน้าที่ด้านความจำและการเรียนรู้ที่บกพร่องไป การเสพ methamphetamine และการติดเชื้อ HIV ส่งผลให้เกิดความบกพร่องมากกว่าการเสพหรือการติดเชื้ออย่างเดียว การวิจัยเพื่อตรวจสอบว่า methamphetamine เกี่ยวเนื่องกับการถ่ายแบบดีเอ็นเอ ( DNA replication) ของ HIV เพิ่มขึ้นหรือไม่นั้นเสนอแนะว่า การเสพ methamphetamine เกี่ยวเนื่องกับปริมาณไวรัสที่เพิ่มขึ้นแม้แต่ในหมู่ผู้ใช้ยาต้านรีโทรไวรัสแม้ว่ามีข้อมูลจำกัด แต่ได้พบว่า methamphetamine เกี่ยวเนื่องกับการลดการใช้ยาต้านรีโทรไวรัส<sup>(41)</sup> จากที่แพทย์สั่ง โดยเฉพาะในระหว่างช่วงที่ใช้ methamphetamine อย่างเมามัน ( Binge )<sup>(42)</sup>

การเสพสารกระตุ้นประเภท ATS มีผลที่ตามมาอย่างมีนัยสำคัญ อันตรายที่อาจเกิดขึ้นได้ส่วนใหญ่เป็นผลมาจากการใช้ methamphetamine และการเลิกการติดยากลุ่ม amphetamine สามารถทำได้ยากพอๆ กับโคเคนและเฮโรอีน อันตรายร้ายแรงจาก amphetamine มักเป็นผลมาจากการเสพอย่างหนัก เป็นเวลานาน และเป็นแบบติดยา อย่างไรก็ตามผู้เสพสารกระตุ้นประเภทนี้ทุกคนไม่ว่าติดหรือไม่ ไม่ว่าจะเป็นประจำหรือเพื่อความสนุกสนานผ่อนคลาย ต่างก็เสี่ยงต่ออันตรายในระดับต่างๆ กัน

### 3.5.4 อาการที่เกิดเมื่อหยุดใช้ยาเสพติดยากลุ่ม ATS<sup>(43, 44)</sup>

เมื่อผู้เสพยาเสพติด หยุดใช้ยา จะเกิดกลุ่มอาการขาดยาเริ่มจากกลุ่มอาการ crash ( ม้าถีบ ) เป็นระยะสั้น ๆ ก่อนจะมีอาการถอนยา ( withdrawal ) หากสามารถทนต่ออาการถอนยานี้ได้

และต้องการหยุดเสพยา อาการจะเข้าสู่ระยะการหยุดยั้งพฤติกรรม ( Extinction ) แต่หากไม่สามารถผ่านระยะถอนยาได้ ผู้เสพยาจะกลับไปเสพยาซ้ำอีก กลุ่มอาการถอนยาระยะต่าง ๆ ปรากฏตามตารางที่ 3- 1

ระยะ	เวลานับตั้งแต่การเสพยา กระตุ้นครั้งสุดท้าย	อาการและอาการแสดงที่พบบ่อย
Crash ( ม้าถีบ )	เริ่มเมื่อ 12-24 ชั่วโมงหลังจาก เสพยา amphetamine ครั้ง สุดท้าย จากนั้นจะหายในเวลา 2-4 วัน	<ul style="list-style-type: none"> <li>- หมดแรง อ่อนล้า ภาวะวุ่นวาย</li> <li>หงุดหงิดง่าย ซึมเศร้า ปวดกล้ามเนื้อ</li> <li>- มีปัญหาการนอนหลับมักนอน มากขึ้น แต่บางกรณีก็นอนไม่หลับ</li> </ul>
withdrawal (กลุ่ม อาการถอนยา )	เริ่มเมื่อ 2-4 วัน หลังจากเสพยา ครั้งสุดท้ายอาการจะรุนแรง สูงสุดช่วง 7-10 วัน และจะ ลดลงจนหายไปภายใน 2-4 สัปดาห์	<ul style="list-style-type: none"> <li>- มีความอยากยาอย่างรุนแรง ( craving )</li> <li>- อารมณ์แกว่งขึ้น ๆ ลง ๆ</li> <li>หงุดหงิดง่ายกระสับกระส่ายวิตกกังวล</li> <li>- ล้า ขาดพลังงาน</li> </ul>
Extinction ( การ หยุดยั้งพฤติกรรม )	เกิดขึ้นหลังจากหยุดยาหลาย สัปดาห์ ไปจนถึงหลายเดือน	<ul style="list-style-type: none"> <li>- อารมณ์เริ่มมั่นคงไม่แกว่งมาก</li> <li>- ความหงุดหงิดหงิด</li> <li>กระสับกระส่ายลดลง</li> <li>- ยังคงมีความล้าขาดพลังงาน</li> <li>- มีความอยากยาเป็นครั้งคราว</li> <li>- มีปัญหาการนอนหลับ</li> </ul>

ตารางที่ 3-1 แสดงระยะต่าง ๆ ของอาการถอนยา

### 3.6 การรักษาผู้เสพติด ATS <sup>(45, 23)</sup>

องค์การอนามัยโลก ภาคพื้นแปซิฟิกตะวันตก ได้จัดทำเอกสารบทสรุปทางเทคนิคว่าด้วยสารกระตุ้นประเภท amphetamine ลำดับที่ 4 เรื่อง Therapeutic Intervention for users of Amphetamine-type stimulants ( ATS ) เน้นถึงการรักษาผู้เสพติด ATS ที่โดยยึดตามหลักการปฏิบัติต่อยาเสพติดที่เป็นที่ยอมรับระหว่างประเทศ อาศัยหลักฐานเชิงประจักษ์ ( evidence-based ) และสะท้อนมุมมองด้านสาธารณสุข โดยจะอธิบายการดำเนินการทางการแพทย์เพื่อการรักษาปัญหาสุขภาพกายและจิต รวมถึงวิธีการรักษาทางจิตสังคมและการรักษาที่ใช้ชุมชนเป็นหลักด้วย มีประเด็นสำคัญเกี่ยวกับการรักษาผู้เสพติด ATS ดังนี้

### 3.6.1 การรักษามีความหลากหลาย

เป้าหมายหลักของการรักษาผู้เสพยาเสพติดประเภท ATS ได้แก่ การทำให้ผู้เสพยาเสพติดการเสพยาเสพติดประเภทนี้ ( abstinence ) และพยายามแก้ปัญหาความต้องการที่จำเป็นด้านการบริหารสุขภาพของผู้เสพยา เนื่องจากผู้เสพยาเสพติดประเภท amphetamine และแบบแผนการเสพยาเหล่านี้มีความหลากหลาย การรักษาจึงต้องหลากหลายเช่นกันและควรขึ้นอยู่กับความมากน้อยและความรุนแรงของปัญหาที่ผู้เสพยาประสบอยู่ การรักษาแนะนำให้ทำทีละขั้น ซึ่งกรณีที่เสพยาติดไม่รุนแรงการรักษาสามารถดำเนินการโดยเริ่มต้นและสิ้นสุดในชุมชน หากเป็นกรณีที่เสพยาติดมากอาจต้องการการรักษาเฉพาะทางที่มีทักษะสูง จนถึงทุกวันนี้ยังไม่มีการรักษาทางยาแบบบำบัดทดแทน ที่มีหลักฐานเชิงประจักษ์ที่เหมาะสมสำหรับผู้เสพยาเสพติดประเภท amphetamine ( ตารางที่ 3-2 )

ตารางสรุปบริการในระดับต่าง ๆ ที่แนะนำไว้สำหรับรักษาผู้เสพยา และผู้ติด ATS ตามระดับความรุนแรงของการเสพยา

<p>ขั้น 1 :</p> <p>ผู้เสพยาเสพติดประเภท methamphetamine เป็นครั้งคราวที่เชื่อว่ามีความเสี่ยงค่อนข้างต่ำ</p>	<p>กิจกรรมการบริหารส่วนบุคคล : ตนเอง/ครอบครัวในการลด/หยุดการเสพยา กลุ่มช่วยเหลือตนเอง การบริหารโดยใช้ชุมชนเป็นหลักอย่างไม่เป็นทางการ กิจกรรมเอ็นจีโอ: ข้อมูลเกี่ยวกับความเสี่ยงของการเสพยา การให้คำปรึกษาสั้นๆ การบริการส่งยา และการให้ความรู้โดยคนระดับเดียวกัน, ศูนย์สำหรับให้ผู้เสพยาแวะเข้ามาหา การฝึกอบรมทักษะและอาชีพ บริการฟื้นฟูและคืนผู้เสพยาสู่สังคม</p>
<p>ขั้นที่ 2 :</p> <p>ผู้เสพยาเสพติดประเภท amphetamine อย่าง “เป็นปัญหา”</p>	<p>บริการด้านยาเสพติดในการบริหารสุขภาพปฐมภูมิ: การประเมิน การให้คำปรึกษาสั้นๆ การลดอันตรายสำหรับผู้เสพยา โครงการเข็มและกระบอกฉีดยา, การส่งต่อไปยังบริการเฉพาะทางหากต้องการ, การช่วยเหลือล้างพิษและกลุ่มอาการขาดยา ตามอาการแบบพื้นฐาน การส่งตัวกลับสู่ชุมชน เพื่อการสนับสนุน, บริการฟื้นฟูและคืนผู้เสพยาสู่สังคมและ/หรือไปรับการบริการโดยผู้เชี่ยวชาญ</p>
<p>ขั้นที่ 3 :</p> <p>ผู้เสพยาเสพติดประเภท</p>	<p>การบริหารทางคลินิกสำหรับการติดยาโดยสมัครใจแบบเฉพาะ : การประเมินการติดยา กลุ่มอาการขาดยา โดยได้รับความความช่วยเหลือทางยา การลดอันตราย โครงการเข็มและกระบอกฉีดยา การรักษาแบบผู้ป่วยนอกและ/หรือผู้ป่วยใน หรือการรักษาที่ศูนย์พักพิง และการให้คำปรึกษาเฉพาะทางการส่ง</p>



amphetamine หนัก/แบบ “ติดยา”	ต่อไปยังบริการบำบัดฟื้นฟูและคืนผู้เสพยาผู้สังคม และกลับไปให้ชุมชนสนับสนุน
---------------------------------	---

ตารางที่ 3-2 แสดงระดับการให้บริการสำหรับรักษาผู้เสพยา ผู้ติดยา ATS

### 3.6.2 การรักษาในชุมชนและในสถานบริบาลสุขภาพปฐมภูมิ (ขั้นที่ 1 และ 2)

#### 3.6.2.1 การรักษาแบบจิตสังคม psychosocial treatment

การวิจัยในเรื่องการรักษาทางจิตสังคมต่าง ๆ ได้ให้ผลที่ดีบางประการ การรักษาด้านการรักษาทางจิตสังคมมีรูปแบบดังนี้

1) การบำบัดความจำ การเรียนรู้ พฤติกรรม ( cognitive behavioural therapy,CBT)

เป็นการบำบัดอิงตามทฤษฎีการเรียนรู้ทางสังคม (Social Learning Theory) และประยุกต์ใช้กับการรักษาโรคพิษสุราเรื้อรังการติด cocaine, nicotine และกัญชา แนวคิดหลักรวมถึง การกระตุ้นและเสริมแรงให้แก่การเปลี่ยนแปลงพฤติกรรมโดยยอมรับและเรียนรู้ที่จะหลีกเลี่ยงสถานการณ์ความเสี่ยงสูง ทำให้ทักษะการรับมือดีขึ้น สามารถจัดการและหลีกเลี่ยงสถานการณ์กระตุ้นที่เกี่ยวข้องกับพฤติกรรมการเสพยา และเรียนรู้ที่จะจัดการกับความอยากยา

2) การสัมภาษณ์เชิงใจ ( motivational interviewing,MI ) ใช้เพื่อรักษาผู้สุบยาสุบเป็นหลัก แต่ขณะนี้ประยุกต์ใช้กับผู้เสพยากระตุ้นประเภท amphetamine ข้อสมมุติเบื้องต้นได้แก่ บุคคลเปลี่ยนแปลงการคิดและพฤติกรรมตามชุดขั้นตอนที่สามารถระบุได้ และเป็นไปได้ที่จะสร้างอิทธิพลต่อกระบวนการเปลี่ยนแปลงตามธรรมชาติโดยใช้เทคนิคการสัมภาษณ์ “เชิงใจ” แนวคิดหลัก รวมถึงการสร้าง “พันธมิตรทางการรักษา” ( therapeutic alliance ) ที่แสดงความเห็นอกเห็นใจ ให้ผลป้อนกลับช่วยลูกค้าในการวางกรอบพฤติกรรมของตนใหม่จึงเป็นการเสริมแรงให้แก่การเปลี่ยนแปลง ดังนั้นจึงอธิบายขั้นตอนพื้นฐานไว้ 5 ขั้น: ขั้นก่อนการเพ่งพินิจ (pre-contemplation),การเพ่งพินิจ (contemplation),การหาคำตอบ,การลงมือกระทำและการบำรุงรักษา

3) การจัดการเหตุการณ์ที่อาจเกิดขึ้นโดยมิได้คาดหมาย ( contingency management, CM )

การจัดการเหตุการณ์ที่อาจเกิดขึ้นโดยมิได้คาดหมายเป็นการประยุกต์ใช้หลักการเสริมแรงสร้างเงื่อนไขอย่างเป็นระบบ ข้อสมมุติพื้นฐานรวมถึงความเชื่อว่าจะสามารถควบคุมพฤติกรรมด้านยาเสพติดและแอลกอฮอล์ได้โดยใช้วิธีดำเนินการเสริมแรง ซึ่งเป็นเครื่องมือทรงพลังที่ใช้บ่อยในหลายสาขาซึ่งรวมถึงการศึกษา ธุรกิจ และอุตสาหกรรม การเสริมแรงเชิงบวกอยู่รูปแบบของการ

ชมเชยด้วยวาจา การทำให้ได้รับอภิสิทธิ์หรือรางวัลของโครงการ หรือ สามารถรับการรักษาขึ้นไปสู่ระดับสถานะสูงขึ้นในโครงการ ตามปกติแล้วจะให้รางวัลมูลค่ามากขึ้นเป็นระยะเวลานานขึ้นเมื่องดเสพยาและแอลกอฮอล์ได้อย่างต่อเนื่อง

#### 4 ) การลดอันตรายและการลดความเสี่ยง

ออกแบบมาเพื่อช่วยให้ผู้เสพยาลดผลอันไม่พึงประสงค์ที่ตามมาจากการเสพยาของตนให้เหลือน้อยที่สุดการรักษที่ประกอบกันเป็นชุดการลดอันตราย ความเสี่ยงนั้นรวมถึงการให้ข้อมูล การให้ความรู้ และการให้คำปรึกษา การช่วยเหลือออกสู่ภายนอกโดยคนระดับเดียวกัน การกระจายถุงยางอนามัย และเข็มและกระบอกฉีดยาสะอาด การทำให้แน่ใจในการเข้าถึงการบริหารสุขภาพปฐมภูมิ เช่น บริการสำหรับเชื้อ HIV การให้คำปรึกษาโดยสมัครใจ ( voluntary counselling and testing, VCT) และยาต้านรีโทรไวรัส การให้คำปรึกษาและการรักษาด้านยาเสพติด การจัดการวิกฤต ความร่วมมือกับองค์กรภาคประชาสังคมซึ่งรวมถึงคลินิก/โรงพยาบาล ตำรวจสถานบันเทิง ฯลฯ

#### 5 ) การรักษาในระยะเวลาสั้น ๆ (brief intervention, BI)

การรักษาในระยะเวลาสั้นๆ มุ่งเป้าไปที่การสืบสวนปัญหาที่อาจเกิดขึ้นได้และจูงใจให้ปัจเจกบุคคลเริ่มทำบางสิ่งบางอย่างเกี่ยวกับการใช้สารของตน เป้าหมายปฐมภูมิของการรักษาในระยะสั้นๆ คือ การลดความเสี่ยงต่ออันตรายที่อาจเป็นผลมาจากการเสพยาอย่างต่อเนื่องมีการแสดงให้เห็นว่าการรักษาระยะสั้นๆ ในตัวเองนั้นส่งเสริมการเปลี่ยนแปลงพฤติกรรมและสามารถทำตัวเป็นขั้นแรกของการรักษาที่เข้มข้นกว่านั้นการรักษาระยะสั้นๆ มักจัดเป็นเครื่องมือก่อนการรักษาโดยมีเป้าหมายกว้างเป็นการลดหรือการกำจัดการเสพยาเพื่อหลีกเลี่ยงหรือลดปัญหาที่เกี่ยวข้องกันให้เหลือน้อยที่สุด

#### 6 ) แบบจำลองเมทริกซ์

กลุ่มสถาบันเมทริกซ์ด้านการติดยา ( Matrix Institute on Addictions ) ในรัฐแคลิฟอร์เนียใต้ ประเทศสหรัฐอเมริกา พัฒนาขึ้นเมื่อปี ค.ศ.1980 แบบจำลองนี้ได้วิวัฒนาการตามกาลเวลาเพื่อรวมองค์ประกอบด้านการรักษาที่มีหลักฐานทางวิทยาศาสตร์สนับสนุนเข้าไปไว้ด้วย ซึ่งเป็นวิธีการรักษาเชิงพฤติกรรมไว้กับการให้ความรู้แก่ครอบครัวโดยรวมถึงการบำบัดการเรียนรู้ ความจำพฤติกรรม เทคนิคการป้องกันการกลับซ้ำ การให้แรงเสริมเชิงบวกเมื่องดเสพยา โดยใช้องค์ประกอบของการสัมภาษณ์เชิงจูงใจ การจัดการเหตุการณ์ที่อาจเกิดขึ้นได้โดยมีได้นัดหมาย การให้ข้อมูลทางสุขภาพจิตศึกษาที่แม่นยำ และการแนะนำโครงการฟื้นฟู 12 ขั้น โดยใช้การทดสอบปัสสาวะเป็นประจำ โครงการจึงมุ่งความสนใจไปที่การส่งเสริมให้เกิดการเปลี่ยนแปลงพฤติกรรมและไม่ใช้การจัดการกับสาเหตุเบื้องหลังการเสพยาหรือจิตพยาธิวิทยา ( psychopathology ) โดยทั่วไปจัดการรักษาให้แบบผู้ป่วยนอก แต่สามารถเป็นแบบศูนย์พักพิงได้เช่นกัน

7 ) โครงการ 12 ชั้น เป็นโครงการช่วยเหลือตนเอง เช่น สมาคมผู้ติดยาเสพติด นิรนาม ( Narcotics Anonymous, NA ) , กลุ่มผู้ติดสุรานิรนาม ( Alcoholics Anonymous, AA ) ซึ่งอาศัยสัมพันธ์ภาพของอดีตผู้เสพยาและหรือใช้แอลกอฮอล์ และมีบทบาทสำคัญในการป้องกันการกลับซ้ำโดยเสนอการสนับสนุนซึ่งกันและกัน

การมีส่วนร่วมในกระบวนการรักษานั้นสำคัญสำหรับผู้เสพยากระตุ้นประเภท amphetamine ที่แสวงหาความช่วยเหลือ โดยรวมแล้วได้พิสูจน์แล้วว่าวิธีการด้านความจำ การเรียนรู้ และพฤติกรรม อย่างเช่นวิธีการสัมภาษณ์เชิงจูงใจ วิธีการจัดการเหตุการณ์ที่อาจเกิดขึ้นโดยมิได้คาดหมาย วิธีการป้องกันการกลับซ้ำมีผลดี และมีคุณค่ากับผู้เสพยากระตุ้นประเภท amphetamine โดยการรักษาสามารถทำในรูปแบบกลุ่ม หรือตัวต่อตัว หลายครั้งก็ได้ โดยมีทางเลือกที่หลากหลายโดยผู้ให้บริการบริหารสุขภาพหลากหลายซึ่งรวมถึงผู้ทำงานด้านสุขภาพที่เป็นแพทย์และไม่ใช่แพทย์ เอ็นจีโอ ที่ปรึกษามืออาชีพ ผู้ทำงานที่เป็นคนระดับเดียวกัน และอื่น ๆ ได้ การรักษาเหล่านี้ยังรวมถึงวิธีการลดอันตรายและความเสี่ยงด้วย

ตัวอย่างของการรักษาระยะสั้นมากๆ ได้รับการพัฒนาและทดสอบในประเทศออสเตรเลีย พบว่าการสัมภาษณ์เชิงจูงใจร่วมกับการบำบัดความจำ การเรียนรู้พฤติกรรม 2 หรือ 4 ครั้ง เพิ่มการงดเสพในหมู่ผู้เสพ methamphetamine แบบติดยาหลังจาก 6 เดือน อย่างมีนัยสำคัญ ส่วนที่เวลา 6 เดือน ของการติดตามผล พบว่าเกือบครึ่งหนึ่งของกลุ่มการรักษางดเสพได้ เปรียบเทียบกับผู้ที่ได้รับหนังสือเล่มเล็กสำหรับช่วยเหลือตนเองที่ให้ข้อมูลคล้ายกันกับการบำบัดโดยมาพบทีมผู้ให้บริการ ซึ่งมีเพียง 30% ที่งดเสพได้

### 3.6.3 การรักษาในสถานอำนวยความสะดวกด้านการรักษายาเสพติดเฉพาะทาง-การประเมินและการรักษาการติดยา (ขั้นที่ 3)

ควรส่งต่อผู้เสพยาที่ประสบปัญหาหลายประการและใช้สารหลายชนิด และมีการทำหน้าที่ทางสังคมบกพร่อง ไปรับการบริการเฉพาะทาง ซึ่งมักจัดให้ในสถานพยาบาลการติดยาเฉพาะทางที่มีลักษณะเป็นไปโดยสมัครใจ กล่าวคือให้บริการโดยได้รับการยินยอมล่วงหน้าจากผู้เสพยาหรือผู้ปกครองตามกฎหมายหลังจากได้ทราบข้อมูลแล้ว ขั้นตอนการรักษาโดยสรุปมีดังนี้

#### 3.6.3.1 การวินิจฉัย: การติด ATS

การวินิจฉัยเสพยาและการติดamphetamineอิงตามเกณฑ์ที่ระบบบัญชีจำแนกทางสถิติระหว่างประเทศของโรคและปัญหาสุขภาพที่เกี่ยวข้อง (ICD-10) แจกแจงไว้ จะวินิจฉัยว่าติดamphetamine หากเกิดหรือแสดงสิ่งต่อไปนี้ 3 สิ่งขึ้นไปในเวลาใดเวลาหนึ่งในระหว่าง 12 เดือน ก่อน

หน้า:

- 1 ) ความอยากอย่างแรงกล้าหรือรู้สึกว่าจะต้องเสพยากระตุ้น
- 2 ) ความยากลำบากในการควบคุมพฤติกรรมการเสพยากระตุ้นในแง่การเริ่มต้นการหยุด หรือระดับของการเสพยา
- 3 ) ภาวะกลุ่มอาการขาดยาทางสรีรวิทยาเมื่อได้หยุดหรือลดสารกระตุ้นแล้ว
- 4 ) หลักฐานถึงความทนยาในลักษณะที่ต้องการสารกระตุ้นในขนาดเพิ่มขึ้น เพื่อให้ได้ผลที่ได้แต่แรกจากขนาดต่ำกว่า
- 5 ) การเพิกเฉยต่อการความสนุกสนานเพลิดเพลินหรือความสนใจอื่นๆ มากขึ้นเรื่อยๆ อันเนื่องมาจากการเสพยากระตุ้น
- 6 ) การไม่หยุดเสพยากระตุ้นทั้งที่มีหลักฐานชัดเจนถึงผลอันตรายชัดเจนที่ตามมา

ผู้เสพยากระตุ้นประเภท amphetamineราว 11% อาจกลายเป็นติดยาและประสบปัญหาร้ายแรง โดยทั่วไปการติดยาเกี่ยวข้องกับผู้ที่ฉีดหรือสูบ methamphetamine รูปผลึกมากกว่าในหมู่ผู้ที่นิยมวิธีการบริหารยา ( route of administration ) ด้วยการรับประทานหรือสูดเข้าจมูก

ผลที่ตามมาจากการติดยากระตุ้นประเภท amphetamine การมีความคิดหวาดระแวงที่คล้ายคลึงกับโรคจิตเภท ( Schizophrenia ) อาการหลงผิดและประสาทหลอน ความสับสน ปฏิกริยาโรคจิต ความวิตกกังวลรุนแรงและอาการตื่นตระหนกก้ำวใจ ความรุนแรง การสูญเสียความจำ พฤติกรรมก้าวร้าวหรือรุนแรง ปัญหาพื้นอารมณ์ ( mood ) ความผิดปกติในการนอนหลับ และน้ำหนักลด

### 3.6.3.2 การเสพยากระตุ้นประเภท amphetamine อย่างเป็นทางการอันตราย

การเสพยาอย่างเป็นทางการ ( harmful use) ตามระบบบัญชีจำแนกทางสถิติระหว่างประเทศของโรคและปัญหาสุขภาพที่เกี่ยวข้อง ICD-10 ระบุลักษณะการเสพยาเช่นนี้ว่าเป็น แบบแผนของการใช้สารออกฤทธิ์ต่อจิตและประสาทที่ก่อให้เกิดอันตรายต่อสุขภาพ อันตรายทางร่างกาย ( เช่นตับอักเสบหลังจากการฉีดยา ) หรืออาการทางจิต ( เช่น ภาวะซึมเศร้าเป็นครั้งๆ หลังจากการดื่มแอลกอฮอล์อย่างหนัก )

มีหลักฐานชัดเจนว่าการใช้สารเสพติดนั้นเป็นตัวการให้เกิดอันตรายทางร่างกายหรือจิตวิทยาซึ่งรวมถึงวิจรณ์ญาณบกพร่องหรือพฤติกรรมผิดปกติซึ่งอาจนำไปสู่ภาวะทุพพลภาพหรือมีผลอันไม่พึงประสงค์กับความสัมพันธ์ระหว่างบุคคลตามมา การวินิจฉัยการเสพอย่างเป็นทางการเป็นอันตรายทำได้เมื่อผลการประเมินการเสพสารกระตุ้นประเภท amphetamine ไม่เข้าตามเกณฑ์สำหรับการติดยา โดยพิจารณาจากเกณฑ์ดังนี้

- 1) ลักษณะของอันตรายควรระบุได้ (และระบุออกมา) อย่างชัดเจน
- 2) แบบแผนการเสพคงอยู่ไม่หายไปอย่างน้อย 1 เดือน หรือได้เกิดขึ้นซ้ำ ๆ ภายใต้วงระยะเวลา 12 เดือน
- 3) ความผิดปกติไม่ตรงตามเกณฑ์สำหรับความผิดปกติทางจิตหรือพฤติกรรมอื่นที่เกี่ยวข้องกับยาเดียวกันในระยะเวลาเดียวกัน

### 3.6.3.3 การรักษากลุ่มอาการขาดสารกระตุ้น ATS

โดยทั่วไปกลุ่มอาการขาดสารกระตุ้น ATS ไม่มีอันตรายทางการแพทย์ พบการเสียชีวิตจากเหตุนี้ได้น้อย ความรุนแรงของกลุ่มอาการนี้ขึ้นกับขนาดยา ชนิด วิธีบริหารยาและความถี่ในการเสพ ตลอดจนการใช้ร่วมกับยาเสพติดอื่น ปัญหาสุขภาพปัจจุบัน ระยะเวลาเสพ โดยเฉพาะกรณีที่มีอาการรุนแรงเท่านั้นที่จำเป็นต้องมีเจ้าหน้าที่ดูแล

ประเด็นที่ต้องระวังคือ อาจเกิดการซึมเศร้าอย่างรุนแรง บางครั้งอาจให้ยาต้านซึมเศร้า 3-4 สัปดาห์ หลังจากการหยุดเสพ ATS

### 3.6.3.4 การรักษาโรคจิตที่เกิดจาก ATS

เนื่องจากความชุกของโรคจิตในหมู่ผู้เสพจะสูงกว่าหมู่ประชากรทั่วไป 11 เท่า 23 % ของผู้เสพ ATS เป็นประจำจะประสบปัญหาที่มีอาการทางจิตภายในปีหนึ่ง ๆ การแก้ไขให้ใช้การรักษาโรคจิตระยะสั้น ในกรณีนี้

### 3.6.3.5 จิตบำบัดเข้มข้น

กรณีที่มีปัญหาเสพติดอย่างรุนแรง และอาจประสบปัญหาสุขภาพจิตด้วย มีข้อบ่งชี้ให้ใช้การบำบัดระยะยาวรวมกับการรักษาปัญหาทางจิตเวชและทางสังคม และให้สนับสนุนช่วยเหลือคนไข้ให้นานขึ้น

### 3.6.3.6 วิธีการทดแทนด้วยการรับประทานยาสำหรับผู้เสพ ATS

ยังไม่มีการรักษาทางยา การให้ยาทดแทน ที่อนุมัติสำหรับผู้เสพ ATS ยาส่วน

ใหญ่อยู่ระหว่างการศึกษาวิจัย ทดลองทางคลินิก ซึ่งอาจมีประโยชน์กับผู้เสพติดที่เป็นแบบเรื้อรังที่ไม่สามารถลดพฤติกรรมที่มีความเสี่ยงสูงของตนเองได้

### 3.6.4 ข้อสรุป การรักษาผู้เสพติด ATS

- 1) ไม่มีรูปแบบใดในการรักษาที่เหมาะสมสำหรับคนทุกคน การรักษาจำเป็นต้องให้วิธีการที่หลากหลายและเหมาะสมกับคนไข้เฉพาะตัวเป็นรายบุคคลโดยให้ข้อมูลทางเลือกแก่คนไข้
- 2) ถึงแม้การบำบัดรักษาโดยจิตสังคมจะเป็นทางเลือกแรกของการรักษาที่ได้รับการยอมรับว่ามีประสิทธิผล แต่อย่างไรก็ดีพบว่าการออกจากการรักษา และการกลับไปเสพยาซ้ำอีกเป็นอัตราที่สูงโดยเฉพาะในกลุ่มที่เสพติดอย่างรุนแรงและเป็นระยะเวลายาวนานเรื้อรัง<sup>(46)</sup> แม้ว่าการใช้การรักษาทางจิตสังคมแบบเฉพาะรายแล้วก็ยังพบว่ายังมีเพียง 40 % ที่สามารถอยู่ในการรักษาจนจบ<sup>(47)</sup> ซึ่งปัจจุบันจึงมีการค้นหาวิธีการทางเภสัชวิทยา เพื่อใช้ยาช่วยรักษาหากมีผลที่ได้รับการยอมรับแล้วจะเป็นทางเลือกที่สำคัญสำหรับผู้เสพติด ATS ที่ไม่เต็มใจหรือไม่สามารถหยุดการเสพ ATS ได้

## บทที่ 4

### ความก้าวหน้าในการศึกษาเพื่อบำบัดรักษาผู้ติดสารเสพติด

#### Amphetamine Type Stimulants ด้วยการชื้อยา

จากผลการศึกษาวิจัยของ Baker และคณะ ( 2004 )<sup>(47)</sup> ได้พบว่า ถึงแม้ผู้ติดยาเสพติดจะรู้กันว่า ฤทธิ์ของ ATS และ methamphetamine จะกระตุ้นระบบการให้รางวัลในสมองและให้ความรู้สึกมีความสุขอย่างรุนแรง โดยมีผลเสียต่อสุขภาพในระยะสั้น กลาง ยาว รวมถึงการเป็นพิษต่อเซลล์ประสาท และทำลายสมอง ก็ยังคงไม่สนใจจะมารักษา หากไม่มีอาการรุนแรงและมีผลการศึกษาวิจัย ที่ได้สรุปไว้ว่าสถานบำบัดรักษาประสบปัญหาในการดึงดูดให้ผู้ป่วยเข้ารับการรักษาและไม่สามารถทำให้ผู้ป่วยคงอยู่ในการรักษาจนจบและบรรลุเป้าหมายได้<sup>(48)</sup> ผู้มีหน้าที่บำบัดรักษามีความเห็นว่าการที่ผู้ป่วยขาดการใช้ยา ร่วมกับการบำบัดทางจิตสังคม เป็นปัญหาที่ทำให้การรักษาไม่บรรลุเป้าหมาย<sup>(49)</sup>

จากข้อเท็จจริงที่ว่า การรักษาแบบจิตสังคมยังมีอัตราสำเร็จน้อย จึงมีการตั้งข้อสังเกตว่าการใช้ยารักษาร่วมด้วยจะช่วยดึงดูดผู้ป่วยให้มาเข้ารับการรักษาตั้งแต่ที่ยังมีการเสพติดน้อยๆ ได้ ซึ่งจะทำให้การรักษาได้ผลดีที่สุด และเมื่อเข้ารับการรักษาแล้วการให้ยาร่วมกับการรักษาทางจิตสังคมจะช่วยให้ผู้ป่วยอยู่ในการรักษาจนจบ ซึ่งเป็นปัจจัยสำคัญมากโดยเฉพาะกับผู้ป่วยที่พยายามเลิกเสพยาด้วยตัวเอง โดยไม่มีผู้ให้คำแนะนำหลายครั้งแต่ทำไม่สำเร็จและผู้ที่เคยรับการบำบัดแบบจิตสังคมอย่างเดียวแต่ล้มเลิกกลางคันไปหลายครั้ง

ช่วงสองทศวรรษที่ผ่านมาการศึกษาวิจัยจำนวนมากที่ได้มุ่งศึกษาอย่างกว้างขวางถึงกลไกการติดยา ATS รวมถึงกลไกการให้รางวัลในสมอง ( reward pathway ) การอยากยา ( craving ) อาการทางจิตที่รุนแรง อาการทั่ว ๆ ไป ของการถอนยา ( withdrawal ) และการติดยา (dependence ) โดย ATS จะส่งผลออกฤทธิ์ที่ระบบสารสื่อประสาทหลัก คือที่ระบบ dopaminergic neurotransmitter เป็นอันดับแรก นอกจากนั้นยังมีกลุ่มที่ออกฤทธิ์ที่ระบบ serotonergic และระบบ gabaergic สำหรับยาบางชนิด ยังไม่ทราบกลไกที่แน่ชัด ได้แก่ ยาที่เพิ่มการรับรู้ความจำและที่มุ่งรักษาบางอาการที่เกี่ยวข้องกับการใช้ ATS เช่นอาการซึมเศร้า นอกจากนี้ยังมียาที่มีโมเลกุลเป้าหมายในการออกฤทธิ์ใหม่ ๆ เช่นที่ระบบภูมิคุ้มกัน Immunotherapies, ที่ระบบ endocannabinoid, nicotinic agent, benzoquinoline derivative ซึ่งส่วนใหญ่อยู่ระหว่างการทดลองช่วง pre clinic

## 4.1 ภาพรวมของกลุ่มยาที่มีการศึกษาประสิทธิผลในการรักษาผู้เสพติด ATS

จากการสืบค้นรายงาน systematic review หลายเรื่องพบว่า มีผลการทบทวนการศึกษา การรักษา ผู้ติดสารเสพติดกลุ่ม ATS ด้วยยาหลายกลุ่มแบ่งตามการออกฤทธิ์ ดังนี้ ( 23,50,51,52,53 )

### 4.1.1 Functional Agonist

คือยาที่มีคุณสมบัติให้ผลกระตุ้นสมอง คล้าย ATS โดยออกฤทธิ์จับที่ receptors ชนิดเดียวกันที่ระบบประสาทส่วนกลางและออกฤทธิ์ในการกระตุ้นคล้ายกัน แต่จะมีฤทธิ์ปานกลางและความแรงของการออกฤทธิ์น้อยกว่า บางกรณีจะเกิดผลของ ATS ถ้าถูกใช้ในระยะเวลาเดียวกันโดยจะลดผลที่เกิดขึ้นกับกลไกการให้รางวัลทำให้เกิดความพึงพอใจ ( rewarding effects ) ในสมอง

ตัวอย่างการใช้ functional agonist ที่ได้ผลในปัจจุบันนั้นเป็นการใช้รักษาผู้เสพติด Opioids (เช่น Methadone : opioid agonist , buprenorphine : opioid - partial agonist ) และ tobacco ( เช่นแผ่นแปะนิโคติน ) ผลดีที่เกิดต่อผู้ป่วยนั้นเกิดจากการออกแบบผลิตภัณฑ์ที่มีกลไกการปลดปล่อยยาที่กำหนดปริมาณได้ เป็นยาที่ถูกกฎหมายมีใช้ในการรักษาโรคและลดศักยภาพในการนำไปใช้ทางที่ผิดแล้ว ยากลุ่มนี้จะช่วยเรื่องการกระตุ้น reward pathway ในสมองจึงทำให้ผู้ป่วยคงอยู่ในการรักษาดีขึ้น

จากผลสำเร็จที่เกิดจากการใช้ methadone บำบัดผู้ติด Opioid ทำให้การใช้ยาที่มีคุณสมบัติเป็น functional agonist ได้รับความสนใจในการรักษาผู้ติด ATS และมีความคาดหวังว่าการใช้ยาอาจเป็นทางเลือกสำหรับผู้เสพติด ATS เช่นกัน

บทบาทหลักของยากลุ่มนี้ ในการรักษาผู้ติดยา ATS คือ

- ทำให้สารเคมีในสมองอยู่ในสภาพปกติคงตัว ขนาดที่ใช้จะเป็นขนาดที่รับได้ที่ไม่เกิดผลข้างเคียงที่ร้ายแรงต่อผู้ติด ATS
- สามารถลดการใช้ยา ATS แบบผิดกฎหมาย ( ทั้งในด้านปริมาณและความถี่ )
- ลดอาการถอนยาทางร่างกายให้เหลือน้อยที่สุด รวมถึงอาการอยากยา ที่เกี่ยวข้องกับอาการถอนยาที่กระตุ้นให้เกิดการกลับไปใช้ยาเสพติดอีก ( relapse )

ยาในกลุ่มนี้แบ่งเป็น 3 กลุ่มย่อย คือ dopaminergic agents, serotonergic agents, และ gabaergic agents ดังนี้



#### 4.1.1.1 Dopaminergic agents

เนื่องจาก dopamine เป็นสารสื่อประสาทหลักที่มีบทบาทต่อการเสพติด ATS จึงมียา 4 ชนิดในกลุ่มนี้ที่ถูกรักษา ได้แก่

1 ) dexamphetamine เป็น dextro stereo isomer ของ amphetamine ได้รับการรับรองให้รักษา ADHD และ narcolepsy

dexamphetamine ออกฤทธิ์เริ่มต้นโดยการปลดปล่อย สารสื่อประสาท monoamine ให้ฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาคล้าย methamphetamine แต่มีข้อดีเหนือกว่าคือสามารถจัดการควบคุมขนาดการใช้ยาได้

dexamphetamine มีโครงสร้างโมเลกุลคล้าย endogenous monoamine ตามธรรมชาติของร่างกาย คือ noradrenaline, dopamine, serotonin จึงสามารถแข่งขันกับ monoamine ในการจับตัวกับ monoamine transporter เพื่อการเก็บกลับเข้าไปในเซลล์ประสาททำให้ระดับ Monoamines ที่ synaptic cleft ยังคงเพิ่มขึ้น<sup>(54)</sup> ขนาด dexamphetamine ที่เพิ่มขึ้นจะทำให้การหลั่งสาร noradrenaline และ dopamine สู่ synaptic cleft เพิ่มขึ้นเป็นหลัก ( มีผลกับการหลั่งสาร serotonin น้อยกว่า )<sup>(55)</sup>

2 ) methylphenidate ออกฤทธิ์โดยการยับยั้งการเก็บกลับ ( reuptake ) dopamine, noradrenaline เป็นหลักทำให้ความเข้มข้นของสารสื่อประสาทนี้ใน synaptic cleft เพิ่มขึ้น ได้รับการรับรองให้ใช้รักษาโรคสมาธิสั้นแบบ ADHD ในประเทศไทยถูกควบคุมเป็นวัตถุที่ออกฤทธิ์ต่อจิตและประสาทในประเภท 2 มีใช้สำหรับรักษาโรคสมาธิสั้นแบบ ADHD

3 ) bupropion คือ atypical, non-tricyclic antidepressant และใช้เป็นยาสำหรับรักษาผู้ที่เลิกบุหรี่ ออกฤทธิ์โดยการยับยั้งการเก็บกลับ ( reuptake ) dopamine, noradrenaline โดยจะออกฤทธิ์เป็น nicotinic acetylcholine receptor antagonist จึงช่วยลดอาการถอนยา amphetamine ที่เกิดจากการลดลงของ dopamine

bupropion มีฤทธิ์กระตุ้นประสาทอ่อน ๆ และมีฤทธิ์ต้านซึมเศร้า<sup>(56)</sup> บางทีก็ช่วยแก้ไขอาการ dopamine ลดต่ำทำให้ได้รับการรับรองให้รักษาโรคซึมเศร้าและ ใช้เลิกบุหรี่

4 ) modafinil เป็นยาใหม่ที่ส่งเสริมการตื่นตัว ( wakefulness-promoting agensys : eugeroics ) ได้รับการรับรองให้รักษา narcolepsy ( ความผิดปกติเกี่ยวกับการนอน นอนกลางวันมากเกินไป การหยุดหายใจขณะนอน ) มีกลไกการออกฤทธิ์ที่ dopamine transporter ยับยั้งการเก็บกลับ ( reuptake ) dopamine ทำให้ความเข้มข้นของสารสื่อประสาทนี้ใน synaptic cleft

เพิ่มขึ้น โดยที่ตัว modafinil เอง ไม่ได้มีฤทธิ์เหมือนกับ dopamine ขณะนี้ยังไม่มีการขึ้นทะเบียนในประเทศไทย

5) amineptine เป็น atypical tricyclic antidepressant ที่เลือกยับยั้งการเก็บกลับ dopamine และมีผลการกระตุ้นในเวลาสั้น ๆ ขณะนี้ไม่พบทะเบียนในประเทศไทย และ US FDA ก็ไม่มีทะเบียนยานี้เช่นกัน

#### 4.1.1.2 Serotonergic agents

จากการศึกษา pre clinic พบว่าการยับยั้งการปลดปล่อย serotonin ของเส้นประสาทจะทำให้เพิ่มการใช้ amphetamine จึงทำให้มีการศึกษาว่าการเพิ่ม serotonin ใน synaptic cleft แล้วจะทำให้ผู้เสพ ATS ลดการใช้ยาเสพติดลงได้ร่วมกับการช่วยลดอาการซึมเศร้าที่เกิดเมื่อมีอาการถอนยา จึงมีเหตุผลสนับสนุนให้ใช้ serotonin agonist ในการรักษาผู้ติดยา amphetamine<sup>(24)</sup> โดยยาที่เกี่ยวข้องในการศึกษามี 4 ชนิดดังนี้

1) fluoxetine เป็นยาต้านซึมเศร้าแบบ SSRI (selective serotonin reuptake inhibitor) ออกฤทธิ์ยับยั้งการเก็บกลับ serotonin ทำให้ความเข้มข้นใน synaptic cleft เพิ่มขึ้นและออกฤทธิ์ระยะยาวโดยมีกลไกลดจำนวน (down regulation) ตัวรับที่ปลายประสาท (presynaptic auto receptor) เคยมีการทดลองในสัตว์ทดลองได้ผลดีในการลดการใช้ methamphetamine (self administer) ได้ จึงเป็นตัวยานำมาศึกษาในคน

2) sertraline เป็นยาต้านซึมเศร้าแบบ SSRI ออกฤทธิ์ยับยั้งการเก็บกลับ serotonin ทำให้ความเข้มข้นใน synaptic cleft เพิ่มขึ้น ปกติใช้รักษา major depressive disorders, social anxiety disorders, premenstrual dysphoric disorders

3) mirtazapine เป็น noradrenergic และ เป็นยาต้านซึมเศร้าที่จำเพาะต่อ serotonin ใช้รักษา major depressive disorders ออกฤทธิ์ช่วยเพิ่มการปลดปล่อย noradrenaline และ serotonin<sup>(54)</sup> โดยโครงสร้างโมเลกุลอาจถือว่าเป็น tricyclic antidepressant ได้มีการนำไปทดลองใช้ในการรักษาอาการถอนยา ATS

4) ondansetron เป็น serotonin receptor antagonist และเป็นตัวช่วยลดการหลั่งของ dopamine ในระบบ cortico mesolimbic ของเส้นประสาท dopamine<sup>(58)</sup> จึงใช้ในการแก้คลื่นไส้ อาเจียน ในผู้ป่วยรังสีรักษามะเร็ง จึงมีการทดลองใช้ฤทธิ์การลดผลของการให้รางวัลในสมองที่เกิดจาก ATS ของผู้ติดยา

#### 4.1.1.3 GABAergic agents

Gamma – aminobutyric acid ( GABA ) System เป็นระบบหลักในการยับยั้งการปลดปล่อยสารสื่อประสาทในสมอง<sup>(59)</sup> ดังนั้นกลไกหนึ่งที่เป็นไปได้ในการลดการกลับไปเสพยา ATS จากอาการอยากยา ก็อาจใช้ GABA<sub>B</sub> agonist ออกฤทธิ์โดยลดการปลดปล่อยสารสื่อประสาทตลอด mesolimbic dopamine system ทำให้ลดผลของการให้รางวัลในสมอง<sup>(60)</sup> ดังนั้นจึงมีการศึกษาประสิทธิผล ศักยภาพในการรักษาผู้เสพติด ATS ของ GABAergic จำนวน 5 ชนิด ดังนี้

1 ) Baclofen เป็นอนุพันธ์ GABA และกระตุ้น GABA<sub>B</sub> receptors ปกติใช้รักษาอาการกล้ามเนื้อหดเกร็ง ในผู้ป่วย multiple sclerosis และไขสันหลังอักเสบ และอยู่ระหว่างติดตามผลในการรักษาผู้เสพติด Alcohol

2 ) Gabapentin เป็น GABA agonist และใช้เป็นยากันชัก ออกฤทธิ์เพิ่มความเข้มข้นของ GABA ในระบบประสาท โดยการยับยั้งเอนไซม์ GABA transaminase เดิมช่วยรักษาโรคลมชัก รักษาอาการปวดเส้นประสาทที่ใช้อื่นไม่ได้ผล เคยมีผลการศึกษาพบว่าช่วยลดอาการอยากยาในผู้เสพติดโคเคน จึงถูกนำมาศึกษาในผู้ติดยา methamphetamine ด้วยเช่นกัน

3 ) topiramate เป็นยากันชัก ป้องกันการปวดหัวไมเกรน ใช้รักษาคนติด alcohol , cocaine และกำลังถูกติดตามการใช้รักษาผู้เสพติด ATS ซึ่งกลไกการออกฤทธิ์รักษาการเสพติด methamphetamine ยังไม่แน่ชัด แต่การออกฤทธิ์ปกติจะช่วยการสื่อสารของ GABA ไปยังบริเวณที่ไม่ใช่พื้นที่ของ benzodiazepine บน GABA<sub>A</sub> – receptors ทำให้อาจมีผลกับระบบการให้รางวัลในสมองโดยกีดการสื่อประสาทของ dopamine ให้ลดลง<sup>(61)</sup>

4 ) Vigabatrin ( Gamma vinyl GABA or GVE ) เป็น analog ของ GABA แต่ไม่ใช่ receptor agonist ช่วยทำให้การพุ่งสูงขึ้นอย่างรวดเร็วของ dopamine ในสมองเกิดขึ้นน้อยลง ทำให้ช่วยลดการเสพติด ATS อย่างต่อเนื่อง ช่วยลดผลเคลิ้มสุขของการเสพติด methamphetamine จึงช่วยลดการเสพติดได้ ในการศึกษา pre clinic แสดงผลว่ายานี้ช่วยยับยั้งพฤติกรรมเกี่ยวข้องกับการใช้ยาเสพติด จึงสรุปว่าอาจช่วยป้องกันการกลับมาเสพติดซ้ำได้<sup>(62)</sup> โดยปกติจะใช้นี้สำหรับเป็นยากันชักในกรณีที่ไม่สามารถให้ยาตัวอื่นควบคุมอาการได้ดี

5 ) Flumazenil เป็น GABA antagonist มีรูปแบบเป็นยาฉีดปกติใช้เป็น antidote สำหรับรักษาการได้รับยา benzodiazepine เกินขนาด ยานี้ช่วยรักษาสมดุลในระบบ GABA ของผู้ที่ใช้ ATS แบบเรื้อรังให้กลับคืนมา

#### 4.1.2 Dopamine antagonists

ยาที่เป็น antagonist ออกฤทธิ์โดยการจับที่ receptors เดียวกันกับสารที่ทำให้เกิดฤทธิ์ แต่ต่างกันว่าพอจับแล้วก็ไม่เกิดฤทธิ์อะไร นอกจากสกัดกันฤทธิ์ของสารหรือยาชนิดอื่น<sup>(56)</sup> จึงมีประโยชน์ในการสกัดกันระบบให้รางวัลในสมอง และช่วยกำจัดพฤติกรรมเสพติดได้<sup>(63)</sup>

ยากลุ่มนี้ได้แก่ antipsychotics แต่เนื่องจากไม่สามารถรักษาอาการเคลิ้มสุข จึงไม่ช่วยในกรณีผู้เสพติด Opioids<sup>(24)</sup> โดยปกติจึงใช้รักษาอาการทางจิตในคนที่ใช้ amphetamine แบ่งเป็น 2 กลุ่มย่อยดังนี้

4.1.2.1 First generation antipsychotics : Haloperidol เป็นยารักษาโรคทางจิตที่เก่าแก่ใช้รักษา schizophrenia อาการทางจิตเฉียบพลัน และอาการเพ้อคลั่ง

##### 4.1.2.2 atypical antipsychotics

atypical antipsychotics มีความแตกต่างจาก haloperidol ตรงที่ลดการทำให้เกิดผลข้างเคียงต่อระบบการเคลื่อนไหว ( extrapyramidal side effect ) และลดอาการท้องผูก เนื่องจากการแยกตัวจาก dopamine receptor ได้เร็วกว่า ทำให้การสื่อสารของ dopamine เป็นปกติมากขึ้นและมีผลต่อฮอร์โมน ระบบการคิดความทรงจำ และ การเคลื่อนไหวน้อยกว่า haloperidol ยาในกลุ่มนี้มี 4 ชนิด คือ

1 ) aripiprazole เป็น partial dopamine – agonist มีฤทธิ์ลดซึมเศร้า ใช้รักษา Schizophrenia, bipolar disorder และอาการซึมเศร้า ได้ถูกนำมาทดลองใช้รักษาอาการทางจิตที่เกิดจากการเสพ ATS

2 ) olanzapine เป็น atypical antipsychotic ที่เป็น serotonin – dopamine antagonist ใช้รักษา Schizophrenia และอาการทางจิตที่เกี่ยวข้อง มีโครงสร้างโมเลกุลคล้าย clozapine ( จัดเป็น thienobenzodiazepine ) ถูกนำมาทดลองรักษา อาการทางจิตที่เกิดจากการเสพ ATS

3 ) quetiapine เป็น atypical antipsychotic ที่เป็น serotonin –dopamine antagonist ใช้รักษา Schizophrenia , bipolar 1 disorder ถูกนำมาทดลองรักษาโรคอารมณ์แปรปรวน และอาการทางจิตที่เกิดจากการเสพ ATS

4 ) risperidone เป็น atypical antipsychotic ที่เป็น dopamine antagonist ใช้รักษา Schizophrenia และเป็นยาช่วยเสริมความมั่นคงทางอารมณ์ในกรณีผู้ป่วย bipolar disorder ที่มีอาการ mania เฉียบพลัน ถูกนำมาทดลองรักษา อาการทางจิตที่เกิดจากการเสพ ATS

### 4.1.3. Opioid antagonists

ยากลุ่มนี้จะ ออกฤทธิ์สกัดกั้นผลของ opioid ตามระบบประสาทในสมองจึงมีสมมุติฐานว่าอาจลดความต้องการเสพ methamphetamine ซ้ำได้

4.1.3.1 naltrexone เป็น Opioid receptors antagonist และให้ผลยับยั้งฤทธิ์ Horoin & opioids ตัวอื่นๆ ในการใช้กับผู้ติด opioid และ alcohol ซึ่ง naltrexone แสดงฤทธิ์ในการลดอาการอยากยา สำหรับกรณีผู้เสพติด alcohol และจำกัดฤทธิ์เมื่อดื่มเข้าไปอีก

Opioid receptors นั้นอยู่บนตัวเซลล์ประสาทของ dopamine จึงมีส่วนจัดการผลที่เกิดจาก dopamine บ้าง<sup>(64)</sup> จึงคาดว่า naltrexone จะออกฤทธิ์บรรเทาผลของระบบการให้รางวัลในสมองของผู้เสพติด ATS ได้

### 4.1.4 กลุ่มยาที่มีการศึกษาผลในการช่วยลดอาการอยากยา ( craving )

dopamine pathway ในสมองส่วนกลางมีหน้าที่ในการทำให้เกิดความพึงพอใจในการเสพ ATS และทำให้เกิดอาการอยากยา มีการทดลองในเรื่องนี้กับ ยา 2 ชนิด คือ

#### 4.1.4.1 calcium channel blocker : amlodipine

amlodipine เป็นยาที่ใช้ลดความดันโลหิต และรักษาอาการปวดแสบที่หน้าอก ( angina pectoris ) โดยออกฤทธิ์อย่างเจาะจงสกัดกั้นแคลเซียมไม่ให้เข้าเซลล์ที่กล้ามเนื้อเรียบของหลอดเลือด จึงทำให้หลอดเลือดขยายตัว ลดการบีบตัว จึงมีผลลดความดันโลหิต นอกจากนี้ยังมีบทบาทในการลดผลของระบบให้รางวัลในสมอง ของผู้เสพ ATS โดยสกัดกั้น dopamine pathway ในสมอง

#### 4.1.4.2 Nicotine antagonist : Varenicline

Varenicline เป็น selective alpha 4 beta 2 nicotinic acetylcholine receptor partial agonist ออกฤทธิ์กระตุ้น nicotinic receptors อ่อนกว่า nicotine ในการเป็น partial agonist จึงช่วยลดอาการอยากยา ลดความสุขในการสูบบุหรี่และยาสูบอื่น ๆ โดยปกติใช้ในการช่วยเลิกบุหรี่ แต่ได้ถูกนำมาทดลองรักษาผู้เสพติด ATS

### 4.1.5 ยาอื่น ๆ

4.1.5.1 Citicoline เป็นสารประกอบจากธรรมชาติที่เกิดขึ้นช่วยลดความผิดปกติที่เกี่ยวข้องเมื่อเกิดเส้นเลือดในสมองแตกเฉียบพลัน มีคุณสมบัติปกป้องเซลล์ประสาทช่วยเพิ่ม norepinephrine, dopamine, serotonin, acetylcholine ในสมองบางบริเวณ ใช้ในการช่วยรักษา

โรคพาร์กินสัน สามารถช่วยลดอาการอยากยาในผู้เสพ cocaine ได้ จึงมีการทำการทดลองในผู้ใช้ยา ATS

4.1.5.2 N- acetyl cysteine ( NAC ) เป็นสารตั้งต้นของ กรดอมิโน L-cysteine และ glutathione จึงอาจมีความเป็นไปได้ที่จะช่วยให้การสูญเสียความสามารถของ glutamate ในคนที่อยากยากลับมาได้ ยาชนิดนี้เป็นยาที่หาซื้อได้จากร้านขายยาทั่วไป โดยเป็นยาแก้ไอ หรือผลิตภัณฑ์เสริมอาหาร ซึ่งอ้างว่าช่วยต้านอนุมูลอิสระ ปกป้องตับ

## 4.2 ยาที่ใช้รักษาการเสพติด amphetamine และmethamphetamine

จากการสืบค้น พบผลการศึกษามีผลดีในการทดลองใช้ยาในการรักษาผู้เสพติด amphetamine และ methamphetamine โดยสรุปแบ่งเป็น 3 กลุ่มใหญ่ ตามความเป็นไปได้ในการใช้รักษาอาการถอนยา อาการติดยา และอาการทางจิตที่เกิดร่วมกับการติดยา ดังนี้

### 4.2.1 ยาที่ใช้รักษาอาการถอนยา ( amphetamine withdrawal )

กลุ่มอาการถอนยา Amphetamine Withdrawal<sup>(44)</sup> หมายถึงกลุ่มอาการที่เกิดกับผู้เสพติด ATS เมื่อมีการหยุดใช้ยาเสพติด ซึ่งเป็นกลุ่มอาการที่มีความหลากหลายได้แก่

- อารมณ์ไม่พอใจ อาการซึมเศร้า
- อารมณ์แกว่งขึ้นๆลง ๆ
- มีความล้า ขาดพลังงาน
- หงุดหงิด ฉุนเฉียว โกรธ
- กระสับกระส่าย วิตกกังวล
- มีอาการเจ็บ ปวด
- การนอนผิดปกติ ร่างกายถดถอย หงุดหงิดรุนแรง นอนไม่หลับ
- ขาดสมาธิ มีปัญหาเรื่องความจำ
- อยากยา (craving ) อยากกลับไปเสพยา

อาการอาจสูงสุดได้ตั้งแต่ 2-3 วันหลังหยุดยา และจะหายไปในเวลาประมาณ 7-10 วัน โดยอาการอารมณ์แปรปรวน กระวนกระวาย อยากยา นอนไม่หลับ อาจหายไปหลังจาก 2 สัปดาห์ ส่วนอาการซึมเศร้าอาจคงอยู่ได้ตั้งแต่หลายสัปดาห์ไปจนถึงหลายเดือน บางรายที่มีอาการรุนแรงอาจยาวนานได้เป็นปี

อาการนอนยานี้ควรได้รับการสนับสนุนดูแลอย่างดีหากทำโดยผู้เชี่ยวชาญอย่างใกล้ชิด ทั้งด้านการให้ยา การให้คำปรึกษา การป้องกันการกลับไปเสพยา จะช่วยให้ผู้ป่วยสามารถผ่านอาการเหล่านี้ไปได้โดยไม่ยอมแพ้แก่ความอยากยาแล้วกลับไปเสพยาอีก

จากการทบทวนผลการศึกษาวิจัยพบว่าการศึกษานี้ให้ผลในทางที่ดีจากยา 4 ชนิด ได้แก่ modafinil, mirtazapine, dexamphetamine และ amineptine (23,65)

ในแต่ละการศึกษานั้นให้ผลในการลดอาการนอนยาและไม่มีรายงานผลอาการไม่พึงประสงค์ที่ร้ายแรง สรุปได้ว่ายาเหล่านี้ปลอดภัยในการใช้ในช่วงนอนยาภายใต้คำแนะนำ มีผลข้างเคียงต่ำ ( mild ) เช่นคลื่นไส้/ปวดหัว ในผู้ป่วยส่วนน้อย

การศึกษาทั้งหมดมีขนาดตัวอย่างที่น้อย โดยน้อยที่สุดคือมีผู้เข้าร่วม 19 คน และมากที่สุดคือ 60 คน ผลการศึกษาประสิทธิภาพของการใช้ยาแต่ละชนิดสรุปได้ดังนี้

#### 1 ) modafinil มีผลการศึกษาผู้ศึกษาวิจัย 3 เรื่อง ดังนี้

- Mcgregor และคณะ (2008) <sup>(66)</sup> ทำการศึกษา แบบ double-blind randomized trial (pilot) โดยมีอาสาสมัคร 49 ราย ( แบบผู้ป่วยใน ) ค่าเฉลี่ยของจำนวนปีที่ใช้ methamphetamine ประมาณ 10 ปี ค่าเฉลี่ยจำนวนวันที่ใช้ในเด็ก่อนหน้า ประมาณ 23.6 วัน สุ่มให้ยา modafinil ( n=14 ) , mirtazapine ( n = 13 ) เทียบกับกลุ่มที่ใช้ยาสำหรับการรักษาตามปกติ ( n=22 ) ทดลองให้ยา Modafinil 400 mg. ต่อวัน ,mirtazapine 60 mg.ต่อวัน เปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยา pericyazine เมื่อมีอาการ ( PRN ) ซึ่งเป็นการรักษาตามปกติ 2.5-10 mg. ต่อวัน และทุกกลุ่มได้รับยารักษาตามอาการเมื่อมีอาการวิตกกังวลได้แก่ diazepam 5-10 mg. สำหรับอาการนอนไม่หลับให้ nitrazepam 5-10 mg. หรือ temazepam 10-20 mg. และเมื่อปวดให้ยาแก้ปวดกลุ่ม non-opioid

**สรุปผล** อาสาสมัครสามารถทนต่อยา modafinil และ mirtazapine ได้ดีให้ผลบวกตามความรู้สึกเล็กน้อยและไม่มีผลเมื่อหยุดใช้ยา ผลข้างเคียงน้อยและเป็นอยู่ไม่นาน ผู้ที่ได้รับ modafinil แสดงอาการนอนยาน้อยกว่าเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับการรักษาตามปกติ กลุ่มที่ได้รับ modafinil มีอาการจากการนอนยา และอาการนอนไม่หลับน้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับ mirtazapine จึงสรุปได้ว่าการใช้ modafinil มีผลลดอาการนอนยาอย่างมีนัยสำคัญ

- Hester และคณะ ( 2010 ) <sup>(67)</sup> ทำการศึกษา แบบ double-blind placebo controlled RCT ( pilot ) โดยมีอาสาสมัคร 19 ราย ( แบบผู้ป่วยใน ) ที่เป็นผู้เสพยา

methamphetamine ใน 48 ชั่วโมง ก่อนเข้าร่วมโครงการ และไม่เสพติดสารอื่นนอกจาก methamphetamine กัญชาและ nicotine 13 จาก 19 ราย ได้รับการประเมินทางจิตและประสาท ทั้ง baseline and follow-up เพศชาย n=13 (68%) อายุเฉลี่ย 34.3 ปี ค่าเฉลี่ยของจำนวนปีที่ใช้ methamphetamine ประมาณ 6.5 ปี ค่าเฉลี่ยจำนวนวันที่ใช้ในเด็ก่อนหน้า ประมาณ 18 วัน สุ่มให้ยา modafinil (n=9) หรือยาลวง (n=10) ทดลองให้ยา modafinil หรือ ยาลวง สำหรับ 7 วัน ( modafinil 200 mg. หรือ ยาลวง สำหรับวันที่ 1-5 และ วันที่ 6 และ 7 ให้ 100 mg. เพื่อค่อย ๆ ลดขนาดก่อนสิ้นสุดการศึกษา )

**สรุปผล** การบำบัดรักษาให้ผลดีอย่างมีนัยสำคัญใน cognitive function

- Lee และคณะ ( 2013 )<sup>(68)</sup> ทำการศึกษา แบบ double-blind placebo controlled RCT ( pilot ) โดยมีอาสาสมัคร 19 ราย ที่เป็นผู้ใช้ยา methamphetamine ใน 48 ชั่วโมง ก่อนเข้าร่วมโครงการ และไม่เสพติดสารอื่นนอกจาก methamphetamine กัญชา และนิโคติน เพศชาย จำนวน n=13 (68%) อายุเฉลี่ย 34.3 ปี ค่าเฉลี่ยของจำนวนปีที่ใช้ methamphetamine ประมาณ 6.5 ปี ค่าเฉลี่ยจำนวนวันที่ใช้ในเด็ก่อนหน้า ประมาณ 18 วัน สุ่มให้ยา modafinil (n=9) หรือยาลวง (n=10) ทดลองให้ยา modafinil หรือ ยาลวง บดใส่แคปซูลสำหรับ 7 วัน ( modafinil 200 mg หรือ ยาลวง สำหรับวันที่ 1-5 และ วันที่ 6 และ 7 ให้ 100 mg. เพื่อค่อย ๆ ลดขนาดก่อนสิ้นสุดการศึกษา )

**สรุปผล** พบว่า modafinil ไม่มีประโยชน์ต่ออาการถอนยาหรือการช่วยให้อยู่ใน การรักษาช่วงถอนยา แต่ผู้ป่วยที่ออกจากการรักษาไปอย่างรวดเร็วและกลับไปเสพยาใหม่ส่วนใหญ่ เป็นกลุ่มที่ได้รับยาลวงไม่ใช่ผู้ได้รับยา modafinil จึงสามารถสรุปได้ว่า modafinil อาจมีข้อดี แต่ เนื่องจากปริมาณตัวยาที่ใช้เป็นขนาดต่ำ จึงไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญในทุก ๆ วิธีการประเมิน ผลการรักษาระหว่างผู้ได้รับยา modafinil กับยาลวง ไม่มีรายงานว่าพบอาการไม่พึงประสงค์ หรือ ผลข้างเคียงจากยาอย่างไรก็ดี ขนาดกลุ่มตัวอย่างของการศึกษาวิจัยนี้เป็นขนาดเล็ก

จากผลการศึกษาของ Mcgregor และคณะ (2008) พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ ในเรื่องขนาดการใช้ modafinil โดยที่การศึกษาของเขาใช้ขนาด 400 mg. มากกว่าขนาดที่ lee และ คณะ (2013) ใช้ในการทดลอง คือ 200 mg. สรุปว่าปริมาณยา 400 mg. ไม่ทำให้เกิดผลข้างเคียงที่มี นัยสำคัญ แต่ให้ผลลัพธ์ที่ดีกว่า

**2 ) mirtazapine** ผลการทบทวนจากผู้ศึกษาวิจัย 3 ราย มี 2 รายงานแสดงผลในทาง ที่ดีในการใช้ mirtazapine และ 1 รายงาน ไม่พบผลในทางที่ดี



- Kongsakon และคณะ (2005) <sup>(69)</sup> ทำการศึกษา แบบ placebo controlled trial ( pilot ) โดยมีอาสาสมัครที่ติดยา methamphetamine 20 ราย ( ผู้ป่วยใน ) เพศชาย n=20 (100%) อายุเฉลี่ย 24.3 ปี ถูกสุ่มให้รับยา mirtazapine (n=9) หรือยาลวง (n=11) ทดลองให้ยา mirtazapine 15–60 mg. ต่อวัน หรือยาลวงโดยที่ครั้งแรกเริ่มให้ขนาด 15 mg. จากนั้น ปรับขนาดยาตามการตอบสนองทางคลินิกของอาสาสมัครไปถึง 14 วัน อาสาสมัครถูกติดตามประเมินผลในวันที่ 3 และวันที่ 14 หลังจากเริ่มรักษา

**สรุปผล** อาสาสมัครส่วนใหญ่ ตอบสนองต่อ mirtazapine ได้ดีในตอนได้ขนาดยาเริ่มต้น 15 mg. ต่อวัน และมีจำนวนน้อยที่ต้องการขนาดยาเพิ่มขึ้นเป็น 30 mg. ต่อวัน มีความแตกต่างระหว่างกลุ่มที่เข้ารับการรักษาย่างมีนัยสำคัญใน total AWQ score มีความเปลี่ยนแปลงในวันที่ 3 และวันที่ 14 มีรายงานอาการไม่พึงประสงค์อ่อน ๆ เช่น ปวดศีรษะ ง่วงนอน คลื่นไส้ อาเจียน

- Mcgregor และคณะ (2008) <sup>(66)</sup> ทำการศึกษา แบบ double-blind Randomized trial (pilot) โดยมีอาสาสมัคร 49 ราย ( แบบผู้ป่วยใน ) เพศชาย n=27 (55%) อายุเฉลี่ย 31.3 ปี ค่าเฉลี่ยของจำนวนปีที่ใช้ methamphetamine ประมาณ 10 ปี ค่าเฉลี่ยจำนวนวันที่ใช้ในเด็ก่อนหน้า ประมาณ 23.6 วัน สุ่มให้ยา mirtazapine (n=13), modafinil ( n=14 ) เทียบกับกลุ่มที่ใช้ยาสำหรับการรักษา ตามปกติ (n=22) ทดลองให้ยา mirtazapine 60 mgต่อวันสำหรับ 10 วัน เปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยา pericyazine เมื่อมีอาการ (PRN) ซึ่งเป็นการรักษาตามปกติ ( 2.5–10 mg. ต่อวัน ) และทุกกลุ่มได้รับการรักษาตามอาการเมื่อมีอาการ วิตกกังวลได้แก่ diazepam 5–10 mg. สำหรับอาการนอนไม่หลับให้ nitrazepam 5–10 mg. หรือ temazepam 10–20 mg. และเมื่อปวดให้ยาแก้ปวดกลุ่ม non-opioid

**สรุปผล** อาสาสมัครสามารถทนต่อยา mirtazapine ได้ดี ให้ผลบวกตามความรู้สึกเล็กน้อย และไม่มีผลเมื่อหยุดใช้ยา ผลข้างเคียงน้อยและเป็นอยู่ไม่นาน ทั้งผู้ที่ได้รับ mirtazapine แสดงอาการนอนยาน้อยกว่าเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับการรักษาตามปกติ กลุ่มที่ได้รับ modafinil มีอาการจากการนอนยา และอาการนอนไม่หลับน้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับ mirtazapine กล่าวคือมีผลในทางที่ดีมากอย่างมีนัยสำคัญเหนือกว่าการรักษาตามปกติ ( ยกเว้นด้วย modafenil ) ด้วยการใช้ขนาดยาขนาด 60 mg.

- Cruickshank และคณะ (2008) <sup>(70)</sup> ทำการศึกษา แบบ double-blind RCT (pilot) โดยมีอาสาสมัคร 31 ราย( ผู้ป่วยนอก) ซึ่งเป็นผู้ใช้ methamphetamine ใน 72 ชั่วโมงก่อนเข้าร่วมโครงการ และไม่มีความเสี่ยงสำคัญจากการนอนยาจากตัวยาอื่น เพศชาย n=19 (63%)

อายุเฉลี่ย 31 ปี ค่าเฉลี่ยจำนวนวันที่ใช้ยาเมื่อเดือนก่อนหน้า 22.4 วัน ผู้ใช้เข็มฉีดยา 54.8 % ถูกสุ่มให้รับยา mirtazapine (n=13) หรือยาหลวง (n=18) ทดลองให้ยา mirtazapine 15 mg. หรือยาหลวง ในสองคืนแรก และ 30 mg. ของ mirtazapine ก่อนนอน ไปอีก 12 คืนโดยการให้ยาด้วยตัวเองไม่มีผู้กำกับแนะนำ และทั้งสองกลุ่มได้รับการบำบัดแบบ narrative therapy จำนวน 5 ครั้งๆ ละ 45 นาที

**สรุปผล** ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญระหว่างกลุ่มที่ได้รับยาและ กลุ่มที่ได้รับยาหลวง จากทุกเครื่องมือที่ใช้ในการประเมินผล ( การคงอยู่ในการรักษา อาการถอนยา การนอน และการใช้amphetamine ) ไม่พบอาการอันไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา

จากรายงานการศึกษา mirtazapine 2 จาก 3 เรื่อง คือ kongsakon และคณะ และ Mcgregor และคณะพบว่า mirtazapine สามารถลดอาการถอนยาได้ดี แต่ Cruickshank และคณะกลับไม่พบผลดี ทั้งนี้อาจเป็นเพราะว่าเขาใช้เครื่องมือในการประเมินผลต่างกันซึ่งมีการประเมินในอาการที่ไม่เกี่ยวกับการถอนยาว่าไม่มีผลดี ผลรวมจึงเป็นตรงกันข้ามกับการวิจัยอีกสองรายการแรก

**3 ) dexamphetamine** ผลการทบทวนจากผู้ศึกษาวิจัย 2 ราย ที่เดิมไม่ได้ออกแบบมาเพื่อศึกษาการรักษาอาการถอนยาแต่กลับพบว่าลดอาการถอนยาในคนที่ไม่หายขาดเมื่อมารักขามีดังนี้

- Galloway และคณะ (2011)<sup>(71)</sup> ทำการศึกษา แบบ double-blind multi-site placebo controlled RCT โดยมีอาสาสมัครผู้ติดยา methamphetamine 60 ราย ( ผู้ป่วยนอก ) เพศชาย n=34 (57%) อายุเฉลี่ย 37 ปี ค่าเฉลี่ยจำนวนปีที่ใช้ยาเสพติด 2 ปี ค่าเฉลี่ยจำนวนวันที่ใช้ในเดือนก่อนหน้า ประมาณ 16 วัน (80% ของกลุ่มหลัก active group และ 67% ที่ใช้กลุ่มยาหลวง เป็นผู้เสพโดยวิธีสูบควันเป็นหลัก สุ่มให้ยาหลวง (n=30) หรือ dexamphetamine (n=30) ทดลองให้ยาดexamphetamine 60 mg. แบบ ออกฤทธิ์เนิ่น ( SR ) หรือรับยาหลวงวันละครั้ง เป็นเวลา 8 สัปดาห์ โดยวันแรกให้แบบ single dose วันต่อมาจึงแบ่งเป็นขนาดเท่าๆกันจำนวน 2 มื้อ ทั้งสองกลุ่มได้รับการรักษาแบบให้คำปรึกษาจูงใจ นาน 50 นาที สัปดาห์ละครั้ง นาน 9 สัปดาห์

**สรุปผล** อาสาสมัครกลุ่มที่ได้ dexamphetamine รายงานผลว่าสามารถลดอาการอยากยาได้อย่างมีนัยสำคัญ และมีอาการถอนยาน้อยกว่า ไม่มีอาการไม่พึงประสงค์ที่ร้ายแรงเกิดขึ้นระหว่างการศึกษาทดลอง แต่มีจำนวน 30 ราย ได้รายงานว่ามีอาการไม่พึงประสงค์อ่อน ๆ เกิดขึ้น และสามารถลดอาการอยากยา ในกลุ่มผู้สูบ methamphetamine ปานกลาง (สูบ 17 วัน ใน 1 เดือนก่อนมารักษา)

- Longo และคณะ (2010) <sup>(72)</sup> ทำการศึกษา แบบ double - blind, Placebo controlled RCT โดยมีอาสาสมัคร ผู้ติดยา methamphetamine 49 ราย ( เป็นผู้ป่วยนอก ) ซึ่งเป็นผู้ใช้ methamphetamine 3 วันขึ้นไป ต่อสัปดาห์ ในรอบ 12 เดือนที่ผ่านมา 86% เสพโดยฉีดเข้าหลอดเลือดดำ เพศชาย n=24 (61%) อายุเฉลี่ย 31.9 ปี อายุเฉลี่ยที่มีการใช้ยาครั้งแรก ประมาณ 20 ค่า median ของการใช้ยาใน 3 เดือนที่ผ่านมา 69 วัน ผู้ใช้เข็มฉีดยา 86 % ถูกสุ่มให้รับยา dexamphetamine (n=23) หรือยาลวง (n=26) ทดลองให้ยา 14 วันแรก โดยเริ่มให้ยาครั้งแรก ขนาด 20 mg. ของยาออกฤทธิ์เนิ่น ต่อวัน เพิ่มขึ้นวันละ 10 mg. จนกระทั่งอาการคงที่ โดยขนาดสูงสุด เป็น 110 mg.ต่อวัน เป็นเวลา 90 วัน อาสาสมัครยังคงมีอาการคงที่ โดยการถอนยาประเมินด้วยแบบสอบถาม AWQ โดยกลุ่มที่ได้รับยาลวง ก็ได้รับยาลวงในแคปซูลเพิ่มขึ้นเช่นกัน อาสาสมัครทั้งหมด ยังได้รับ การรักษาแบบปรับพฤติกรรม 4 ขั้นตอน ( CBT ) สำหรับผู้ใช้ยาในกลุ่ม amphetamine

**สรุปผล** ผู้ป่วยทนต่อยา dexamphetamine ได้ดี และปลอดภัยภายใต้การแนะนำของเภสัชกร แบบจัดยาให้รายวัน มีแนวโน้มว่าจะมีการลดความรุนแรงของอาการถอนยาได้มากขึ้น ระหว่างที่ได้รับยา ในกลุ่มที่ให้ยา dexamphetamine แต่พบว่าไม่มีแนวโน้มที่มีนัยสำคัญในการลดอาการถอนยา ในกลุ่มผู้ป่วยที่เสพยามานานโดยวิธีฉีด (11 ปี )

แม้มีข้อมูลหลักฐานการศึกษาวิจัยการรักษาอาการถอนยาจำนวนน้อยแต่ก็พอจะสรุปได้ว่า dexamphetamine ใช้ช่วยลดอาการถอนยาในกลุ่มผู้ใช้ยาระดับปานกลาง และยังต้องการการวิจัยเพิ่มเติม

**4 ) amineptine** มีผลการทบทวนจากผู้ศึกษาวิจัย 2 ราย โดยทั้งคู่รายงานพบว่า amineptine ช่วยให้อาการทางคลินิกดีขึ้นได้ แต่เนื่องจากมีรายงานเกี่ยวกับการเสพติด amineptine ทำให้ยานี้หยุดจำหน่ายไปตั้งแต่ปี ค.ศ.2000

- Srisuparanont และคณะ (1999) <sup>(73.)</sup> ทำการศึกษา แบบ double-blind placebo controlled trial ( pilot ) โดยมีอาสาสมัครที่ติดยา methamphetamine 44 ราย ( ผู้ป่วยใน ) เพศชาย n=41 (93%) อายุเฉลี่ย 19 ปี ค่าเฉลี่ยจำนวนปีที่ใช้ methamphetamine 2 ปี ค่าเฉลี่ยช่วงเวลาของการใช้ methamphetamine 23.5 เดือน ถูกสุ่มให้รับยา amineptine (n=22) หรือ ยาลวง (n=22) ทดลองให้ยา Amineptine 300 mg. วันละครั้ง นาน 14 วัน ให้ lorazepam 0.5–1.5 mg.ต่อวัน ตามอาการ ร่วมด้วย สำหรับ 5–14 วันเพื่อลดการวิตกกังวล

**สรุปผล** เมื่อได้รับยาขนาด 100-300 mg.ต่อวัน มีอาการถอนยาดีขึ้น โดยเฉพาะอาการอ่อนล้าหมดแรง อยากนอนและอยากอาหาร กว่ากลุ่มที่ได้รับยาลวงอย่างมีนัยสำคัญ

ทั้งในสัปดาห์ที่ 1 และ 2 (อาการถอนยาดีขึ้น) มีอาการทั่วไปในสัปดาห์ที่ 2 ดีกว่า เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาหลวง

- Jittiwuttikan J. และคณะ (1997) <sup>(74.)</sup> ทำการศึกษา แบบ double-blind placebo controlled randomised trial โดยมีอาสาสมัครผู้ติดยา amphetamine แบบรับประทาน ร่วมกับ with DSM-IV, amphetamine withdrawal จำนวน 30 ราย (ผู้ป่วยใน) เพศชาย n=29 (97%) อายุเฉลี่ย 18.5 ปี ค่าเฉลี่ยจำนวนเดือนที่มีการใช้ยาเสพติด 23.6 เดือน ถูกสุ่มให้รับยา amineptine n=15 หรือยาหลวง n=15 ทดลองให้ยา amineptine 300 mg. ต่อวันปรับขนาด ใน 5 วัน แรก และเทียบกับยาหลวง 14 วัน

**สรุปผล** amineptine ช่วยทำให้ผู้ป่วยรู้สึกดีขึ้นเรื่องอาการซึมเศร้าและภาพรวมทางคลินิกแต่ไม่มีผลต่อความอยากยาเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาหลวง มีอาสาสมัคร 6 คนจาก 8 คน ออกจากการรักษากลางคันเนื่องจากยาไม่ได้ผล (กลุ่มที่ใช้ amineptine 1 ราย กลุ่มที่ใช้ยาหลวง 5 ราย) เป็นแนวโน้มเท่านั้นแต่ก็ไม่มีนัยสำคัญ

### สรุปภาพรวมเกี่ยวกับยาที่ใช้รักษาอาการถอนยา

จากรายงานผลการศึกษาวิจัยที่ได้พบทวน พบว่าผลที่ได้แม้จากกลุ่มตัวอย่างจำนวนน้อยก็ได้พบว่าการรายงานผลลัพท์เชิงบวก การใช้ยาไม่ได้ให้ผลบวกแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้ยาหลวงเนื่องจากพบว่ากลุ่มที่ได้รับยาและกลุ่มที่ได้รับยาหลวงก็มีอาการดีขึ้นทั้งคู่

พบว่ามียา 3 ชนิดได้แก่ modafinil, mirtazapine และ dexamphetamine มีผลดีในการรักษาอาการถอนยา และอาจช่วยป้องกันการกลับไปเสพยาอีก (relapse) แม้ว่า amineptine 300 mg. จะให้ผลดีแต่มีปัญหาเกี่ยวกับศักยภาพในการทำให้เกิดการเสพติด (abuse potential)

หลักฐานจากการทบทวนงานศึกษาวิจัย แม้จะมีอยู่อย่างจำกัดแต่ก็ยังถือว่าสามารถแนะนำได้ว่า modafinil, mirtazapine และ dexamphetamine อาจเป็นยาที่ช่วยได้ในการจัดการอาการที่เกิดจากการถอนยาของกลุ่มผู้ใช้ methamphetamine มีหลักฐานบางอย่างของการทดลองใช้ยาเหล่านี้มากกว่าการใช้ยาชนิดอื่นสำหรับกรณีเช่นนี้ โดยสรุปขนาดการใช้ยาและช่วงเวลาที่เหมาะสมเป็นดังนี้

- 1) mirtazapine 60 mg. ช่วยลดอาการถอนยาในผู้ป่วยบางคนในช่วง 14 วัน
- 2) modafinil 400 mg. ช่วยลดอาการถอนยา เมื่อผู้ป่วยทนต่อยาได้ บางคนลดอาการถอนยาได้ 7-10 วัน โดยหากใช้ขนาดน้อยกว่านี้จะไม่สามารถให้ผลดังกล่าว
- 3) dexamphetamine 60-110 mg. ช่วยได้ในผู้ป่วยบางคนในช่วงเวลา 2-8 สัปดาห์

Modafinil ยังให้ผลพัฒนาอาการทางจิตประสาท และ dexamphetamine ให้ผลลดอาการอยากยา (craving) ทั้งคู่ถูกแปลผลว่าอาจจะมีโอกาสช่วยลดและป้องกันการกลับมาเสพซ้ำอีกแม้ว่ายังไม่ มีผู้ใดศึกษาในกรณีที่มีการให้ยาในระยะยาวก็ตาม

ในการศึกษาวิจัยไม่พบอาการมีพึงประสงค์ร้ายแรง ผลสรุปว่าใช้ได้สำหรับผู้ที่เสพติดปานกลางไปถึงมากอย่างปลอดภัย อย่างไรก็ตามก็ยังพบการศึกษาน้อยชิ้นและขนาดตัวอย่างก็น้อยเช่นกัน

ความหลากหลายในผลการศึกษา และการมีกลุ่มตัวอย่างที่น้อย สรุปว่าการวิจัยยังไม่มีพลังมากพอจำเป็นจะต้องมีการศึกษาวิจัยในขนาดที่ใหญ่ขึ้นเพื่อทำให้เกิดข้อสรุปที่ดีสำหรับการยืนยันฤทธิ์ในการรักษาอาการถอนยาได้

โดยปกติการบำบัดรักษาผู้ติดยากลุ่ม ATS มีอัตราการหยุดรักษา (drop-out rate) และอัตราการกลับไปเสพซ้ำ (relapse) สูงในระหว่างช่วงที่มีอาการถอนยา ผลการศึกษานี้จะเป็นสิ่งที่มีค่าในการวิจัยต่อไปในอนาคตที่จะช่วยให้ผู้ป่วยยังคงอยู่กับโปรแกรมการรักษาภายใต้การดูแลของผู้เชี่ยวชาญในช่วงที่มีอาการถอนพิษยา

Clinical guidelines ในอนาคตในส่วนที่เป็นเรื่องการใช้ยารักษาผู้เสพ ผู้ติดยา ATS ควรให้รายละเอียดโดยระบุสถานะที่เหมาะสมจะใช้ยาชนิดใดและใช้กับผู้ป่วยประเภทใด ตลอดจนระบุการติดตามผลการรักษาด้วยการใช้ยาที่จะรับประกันความปลอดภัยในการใช้ยาทั้ง 3 ชนิดนี้ได้

#### 4.2.2 ยาที่ใช้รักษาการติดยา ( amphetamine dependence )

จากการทบทวนผลการศึกษาวิจัย พบว่ามีการศึกษา 18 ชนิด ยังไม่พบว่ามียาชนิดใดได้รับการรับรองให้ใช้ในการรักษาการเสพติด ATS เนื่องจากขนาดตัวอย่างในการวิจัยที่น้อย แต่ก็ได้แสดงผลดีบางอย่างให้เห็นว่ามีความเป็นไปได้ที่จะใช้ยาในสถานะเฉพาะบางอย่างรักษาผู้ป่วยบางคนอย่างเฉพาะเจาะจงที่สามารถติดตามผลการรักษาได้ guideline ในอนาคตอาจมีการระบุสถานะเฉพาะที่จะใช้ยาแต่ละชนิดแต่ละลักษณะผู้ป่วย และต้องมีกลยุทธ์ติดตามการใช้ยาที่จะรับประกันได้ว่ายานั้นมีความปลอดภัยที่จะใช้ แม้ว่ามียาหลายชนิดที่ถูกทดลองทางคลินิก แต่เมื่อแยกแยะพิจารณาแล้วจะพบว่ายาแต่ละชนิดถูกศึกษาวิจัยแค่ 2-3 เรื่อง และมียาเพียงแค่ 3 ชนิดที่มีการตีพิมพ์ผลงานวิจัยมากกว่า 3 เรื่องคือ dexamphetamine, modafinil, bupropion และไม่ใช่ทุกเรื่องที่เป็น RCTs ทำให้การวิจัยดูไม่น่าเชื่อถือ ไม่มีงานวิจัยขนาดใหญ่แบบ RCTs ที่มีตัวอย่างมากที่สุดก็มีเพียงแค่ 60 คน ผลการศึกษาประสิทธิผลของการใช้ยาแต่ละชนิดสรุปได้เป็น 4 กลุ่มใหญ่คือ 1) ยาที่มีผลในทางที่ดี 5 ชนิด 2) ยาที่มีศักยภาพแต่ต้องการการวิจัยมาสนับสนุนในอนาคต 5 ชนิด

3) ยาที่มีหลักฐานน้อยและไม่มีหลักฐานเรื่องประโยชน์ในการรักษา 4 ชนิด 4) ยาที่มีผลข้างเคียงและอาการไม่พึงประสงค์ที่ไม่อาจยอมรับได้ 4 ชนิด

#### 4.2.2.1 ยาที่มีผลในทางที่ดี 5 ชนิด คือ dexamphetamine , modafinil, methylphenidate, bupropion, naltrexone มีผลการศึกษาวิจัยดังนี้

1) dexamphetamine จากแนวคิดของ substitution therapy ทำให้มีผู้สนใจที่จะศึกษาการใช้ยานี้ในการรักษา methamphetamine dependence แม้ว่ายานี้อาจมีความเสี่ยงในการนำไปใช้ในทางที่ผิด (abuse) แต่ผลการศึกษาเบื้องต้นพบว่าการใช้ยา d-amp แบบ maintenance program มีผลดีในการทำให้ผู้ป่วยคงอยู่ในการรักษาได้และเข้าร่วมในช่วงให้คำปรึกษาและอาจลดความอยากของการติดยาได้ โดยมีผลการทบทวนการศึกษาวิจัย 2 เรื่อง ดังนี้

- Longo และคณะ ( 2010 )<sup>(72)</sup> ทำการศึกษาแบบ double-blind placebo controlled RCT โดยมีอาสาสมัครผู้เสพติดยา methamphetamine 40 ราย ผู้ซึ่งใช้ methamphetamine มากกว่าหรือเท่ากับ 3 วัน ต่อสัปดาห์ ในช่วงเวลา 12 เดือนที่ผ่านมา 86% เสพด้วยวิธีฉีดเข้าหลอดเลือดดำ เพศชาย n=24 (61%) อายุเฉลี่ย 31.9 ปี อายุเฉลี่ยที่ใช้อย่างครั้งแรก ประมาณ 20 ปี ค่ากลางของการใช้ใน 3 เดือนที่ผ่านมา 69 วัน สุ่มให้ dexamphetamine (n=23) หรือยาลวง (n=26) ทดลองให้ยาประกอบด้วย ช่วงเริ่มทำให้เกิดอาการคงที่นานถึง 14 วัน โดยใช้ขนาดยาเริ่มต้น 20 mg.ต่อวันแบบ SR เพิ่มวันละ 10 mg. เท่าที่ต้องการจนอาการคงที่หรือหรือจนได้รับขนาดยา 110 mg.ต่อวันนาน 90 วัน อาสาสมัครทุกคนที่ได้รับยาลวงก็ทำลักษณะเดียวกันช่วงท้ายจะมีการค่อย ๆ ลดขนาดยานาน 1 เดือนเพื่อทำให้เกิดอาการถอนยาน้อยที่สุดจากนั้นจะมีช่วงที่ต้องติดตามผล 2 เดือนหลังจากรักษาครบถ้วน นอกจากนี้ทุกคนยังได้รับการรักษาแบบ four sessions of CBT ด้วย

**สรุปผล** ผู้ป่วยทนต่อยา dexamphetamine ได้ดี และมีความปลอดภัยในการใช้ภายใต้การแนะนำของเภสัชกร การประเมินโดย Intention to treat (ITT) analysis แสดงว่าอาสาสมัครที่ใช้อยา dexamphetamine สามารถอยู่ในการรักษาได้นานกว่าอย่างมีนัยสำคัญ ( 86.3 วัน) เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้ยาลวง (48.6 วัน) dexamphetamine ช่วยเพิ่มการคงอยู่ในการรักษา ลดระดับการติดยาและความรุนแรงของอาการถอนยาขณะที่พยายามรักษาระดับการรักษาให้คงที่ การออกจากการรักษากลางคันของกลุ่มที่ได้ยา dexamphetamine น้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับยาลวงอย่างมีนัยสำคัญ

- Shearer และคณะ ( 2001 )<sup>(75)</sup> ทำการศึกษา แบบ double-blind RCT ( pilot ) โดยมีอาสาสมัครผู้เสพติดยา amphetamine 41 ราย 32% เป็นชาย

homosexual or bisexual, 95% เป็นผู้เสพยาด้วยการใช้เข็มฉีดยา เพศชาย n=24 (83%) อายุเฉลี่ย 29 ปี ค่าเฉลี่ยของจำนวนปีที่ใช้ methamphetamine 10 ปี 31% ใช้เข็มฉีดยาร่วมกันในเดือนก่อนหน้า สุ่มให้ Dexamphetamine ร่วมกับการให้คำปรึกษา n=21 หรือ ให้คำปรึกษาอย่างเดียว n=20 ทดลองให้ยาอาสาสมัครทุกคนได้รับการให้คำปรึกษาทางจิต และในกลุ่มที่ให้อาสาสมัครได้รับ dexamphetamine จนถึงขนาดสูงสุดต่อวัน ( 60 mg.) โดยเริ่มต้น 20 mg. ค่อย ๆ เพิ่มวันละ 5 mg. จนถึงขนาดสูงสุด โดยสองสัปดาห์สุดท้ายจะลดขนาดจนเป็นสูงสุด 40 mg. ที่สัปดาห์ที่ 12

**สรุปผล** ไม่มีนัยสำคัญในการลดการใช้ street amphetamine และก็ยังสังเกตอาการติดยาได้ในทั้งสองกลุ่ม อาสาสมัครกลุ่มที่ได้รับยามีการเข้าร่วมการรับคำปรึกษามากกว่าอย่างมีนัยสำคัญ แต่ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญระหว่างกลุ่มเรื่องการใช้อamphetamine กลุ่มที่ได้รับยามีการลดความรุนแรงของการเสพติดได้ดีกว่าอย่างมีนัยสำคัญ ณ จุดที่เสร็จสิ้นการรักษา แต่ช่วงติดตามไม่มีความแตกต่าง ไม่มีรายงานอาการไม่พึงประสงค์ของการใช้ยา

2 ) methylphenidate ผลการทบทวนจากผู้ศึกษาวิจัย 2 ราย พบว่า 1 การศึกษาให้ผลดีในการลดการใช้ amphetamine แต่อีกการศึกษาไม่ได้ผล มีดังนี้

- Tiihonen, และคณะ ( ค.ศ.(2007 ) <sup>(76)</sup> ทำการศึกษา

aripiprazole, methylphenidate แบบ double-blind placebo controlled randomized trial โดยมีอาสาสมัครผู้เสพติดยา amphetamine 53 ราย แบบใช้ฉีดยาเข้าหลอดเลือดดำ เพศชาย n=36 (68%) อายุเฉลี่ย 32.2 ปี ค่าเฉลี่ยของจำนวนปีที่ใช้ amphetamine ประมาณ 14 ปี สุ่มให้ aripiprazole (n=19), methylphenidate (n=17) ยาลวง ( n=17) ทดลองให้ยา aripiprazole 15 mg.ต่อวัน methylphenidate 18 mg.ต่อวันในสัปดาห์แรก 36 mg.ต่อวันในสัปดาห์ที่ 2 และ 54 mg.ต่อวัน หลังจากนั้น ยาลวงใช้เป็น gel capsule ขนาดเท่ากัน

**สรุปผล**ผู้ป่วยที่ใช้ aripiprazole มีผลตรวจปัสสาวะหา amphetamine เป็นบวกมากกว่ากลุ่มที่ได้ยาลวงอย่าง มีนัยสำคัญผู้ป่วยที่ใช้ methylphenidate มีผลตรวจปัสสาวะหาamphetamine เป็นบวกน้อยกว่ากลุ่มที่ได้ยาลวง อย่างมีนัยสำคัญการทดลองได้หยุดลงหลังจากเริ่มวิเคราะห์แล้วพบรายงานว่า aripiprazole ทำให้อาการแสบอย่างมีนัยสำคัญสรุปผลว่า ยา methylphenidate มีประสิทธิภาพในการรักษาผู้เสพติด โดยลดการเสพในผู้เสพติดชนิดฉีดเข้าเส้นลงได้อย่างมีนัยสำคัญผู้วิจัยให้ความเห็นว่าอาสาสมัครในการศึกษานี้เป็นผู้เสพติดรุนแรงและเรื้อรัง อย่างไรก็ตามยังไม่สามารถสรุปถึงประสิทธิภาพในการลดการกลับเสพซ้ำในผู้เสพที่ผ่านระยะถอนพิษแล้ว

- Miles, S.W. และคณะ (2013) <sup>(77)</sup> ทำการศึกษา แบบ Double-

blind placebo controlled RCT โดยมีอาสาสมัครผู้เสพติด amphetamine/methamphetamine 79 รายจากประเทศนิวซีแลนด์ ( ส่วนใหญ่ใช้วิธีสูบ methamphetamine) n=41และจากประเทศ

ฟินแลนด์ ( ส่วนใหญ่ฉีดAmphetamine ) n=38เพศชาย n=48 (61%) อายุเฉลี่ย ฟินแลนด์ 37.5 ปี; นิวซีแลนด์ 35.3 ปี ค่าเฉลี่ยของจำนวนปีที่ใช้ methamphetamine 21.5 ปี อาสาสมัครทุกคนมีผลตรวจหา methamphetamine ในปัสสาวะเบื้องต้นเป็นบวก เป็นค่าพื้นฐาน สุ่มให้ methylphenidate n=40 หรือยาลวง n=38 อาสาสมัครมีค่าคะแนน scores on severity of dependence (SDS) สูง ( เฉลี่ย10.5 ใน กลุ่มที่ได้ยา methylphenidate และ 10 ในกลุ่มที่ได้ยาลวง) ทดลองให้ยา Methylphenidate ( หรือยาลวงequivalent ) 18 mg. ต่อวันในสัปดาห์แรก 36 mg. ต่อวันในสัปดาห์ที่สอง และ 54 mg. วันละครั้ง นาน 20 สัปดาห์จนกว่าจะสิ้นสุดสัปดาห์ที่ 22 อาสาสมัครต้องมารับยาที่คลินิกทุกวัน

**สรุปผล** methylphenidate ไม่ได้ให้ผลดีไปกว่ายาลวงในการลดจำนวนของ ปัสสาวะที่มีผลตรวจหา methamphetamine เป็นบวกหรือการลดลงของ ความอยากยา มีอัตราผู้ที่อยู่ในการศึกษาจนครบ ต่ำ

**3 )\_modafinil** ผลการทบทวนจากผู้ศึกษาวิจัย 2 ราย แสดงว่าผู้ที่ให้ความร่วมมือในการใช้ยาจะลดการใช้ ATS ได้ มีดังนี้

- Anderson และคณะ (2012 )<sup>(78)</sup> ทำการศึกษา

แบบ multi-site double-blind placebo controlled randomised trial โดยมีอาสาสมัครผู้เสพติดยา methamphetamine 210 ราย เพศชาย n=124 (59%) อายุเฉลี่ย 39 ปี ใช้ methamphetamine ในรอบ 30 วันที่ผ่านมา >18 วัน n=125 (59.8%) สุ่มให้ modafinil วันละ 200 mg (n=72), modafinil วันละ 400 mg (n=70), หรือยาลวง ( n=68 ) ทดลองให้ยา modafinil 200 mg. ต่อวัน, modafinil 400 mg.ต่อวัน, หรือยาลวง 12 สัปดาห์ อาสาสมัครทุกคนได้รับการรักษาแบบ standardised of CBT group counselling ครั้งละ 90 นาทีสามครั้งต่อสัปดาห์ นาน 12 สัปดาห์ อาสาสมัครทุกคนรับ motivational enhancement ในสัปดาห์ 3.

**สรุปผล** ผลการศึกษาพบว่าอาสาสมัครร้อยละ 53 อยู่จนสิ้นสุดโครงการ และไม่พบความแตกต่างของอัตราการคงอยู่ในการรักษา ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญระหว่าง 3 กลุ่มในเรื่องของร้อยละของสัปดาห์ที่มีผลการตรวจปัสสาวะโดย methamphetamine เป็นลบตลอด 12 สัปดาห์ การประเมินความร่วมมือในการรับประทานยาโดยการตรวจปัสสาวะสำหรับยา modafinil และเมตาบอลิท์ของยาร่วมกับ การวิเคราะห์แบบ ad-hoc analysis พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในเรื่องของจำนวนวันที่ไม่ใช้สารเสพติดกลุ่มแอมเฟตามีนติดต่อกันระหว่างกลุ่มที่ร่วมมือในการรับประทานยาสูง ( ผลการตรวจปัสสาวะสำหรับยา modafinil เป็นบวกมากกว่าร้อยละ 85 ในแต่ละสัปดาห์; N=36) กับกลุ่มที่ร่วมมือในการรับประทานยาต่ำ (N=106) (23 days vs.



10 days,  $p = 0.003$ ) การศึกษานี้ไม่พบว่า การรักษาร่วมของยา modafinil กับกลุ่มบำบัด มีประสิทธิผลในการลดการเสพยา methamphetamine อย่างไรก็ตาม ผู้วิจัยให้ความเห็นว่า การศึกษานี้ไม่สามารถสรุปผลของยา modafinil ได้ เนื่องจากอาสาสมัครส่วนใหญ่ไม่ร่วมมือในการรับประทานยา

- shearer และคณะ ( ค.ศ. 2009 )<sup>(79)</sup> ทำการศึกษา แบบ double-blind placebo controlled RCT (pilot) โดยมีอาสาสมัครผู้เสพยา methamphetamine 80 ราย เพศชาย  $n=50$  (62.5%) อายุเฉลี่ย 35.9 ปี ค่าเฉลี่ยของจำนวนปีที่ใช้ methamphetamine 7 ปี ค่าเฉลี่ยจำนวนวันที่ใช้ยาเมื่อ 28 วันที่ผ่านมา 19.4 วัน สุ่มให้ modafinil  $n=38$  ยาลวง  $n=42$  ทดลองให้ยา Modafinil 200 mg ต่อวัน จ่ายรายสัปดาห์ สำหรับ 10 สัปดาห์ อาสาสมัครทั้งหมดได้รับ ข้อเสนอให้เข้าร่วม brief four-session cognitive behavioural intervention developed specifically for methamphetamine users.

**สรุปผล** ไม่มีความแตกต่างในการหยุดใช้ methamphetamine, ความอยากยา, ความรุนแรงของการเสพยา, การคงอยู่ในการรักษา หรือความร่วมมือในการใช้ยา ไม่มี แนวโน้มที่มีนัยสำคัญเกี่ยวกับการให้ความร่วมมือในการรักษา อาสาสมัครมีผลการตรวจปัสสาวะเป็นลบ มากขึ้น มีผลลัพธ์ที่ดีขึ้นสำหรับผู้เสพยา methamphetamine ผู้ป่วยสามารถทนต่อยาที่ใช้ได้ดี การออกจากการรักษาสูงมาก (มากกว่า 60%) ไม่สนใจการร่วมกิจกรรมกลุ่ม การให้คำปรึกษา ระหว่าง 10 สัปดาห์ อาสาสมัคร HIV-positive มีผลลัพธ์เกี่ยวกับการใช้ methamphetamine แย่กว่า

#### 4 ) Bupropion มีผลการทบทวนจากผู้ศึกษาวิจัย 2 ราย มีดังนี้

- Elkashef, A.M. และคณะ. ( ค.ศ. 2008 )<sup>(80)</sup> ทำการศึกษาแบบ Level II –double-blind Placebo controlled RCT โดยมีอาสาสมัครผู้เสพยา methamphetamine 151 ราย เพศชาย  $n=101$  (67%) อายุเฉลี่ย 36 ปี ค่าเฉลี่ยของจำนวนปีที่ใช้ยา 10.19 ปี ค่าเฉลี่ยจำนวนวันที่ใช้ยาในเดือนที่ผ่านมา  $\leq 18$  วัน  $n=71$  (47%); and  $>18$  วัน  $n=80$  (53%) สุ่มให้ bupropion  $n=79$  or ยาลวง  $n=72$  ทดลองให้ยา bupropion Film-coated sustained release 150 mg หรือ ยาลวงวันละครั้งต่อวัน นาน 3 วัน จากนั้นเป็น 300 mg ต่อวัน ( 1 tablet วันละ 2 เวลา ) นาน 11 สัปดาห์ จากนั้นลดขนาดยาเป็น 150 mg ต่อวัน ใน 3 วันสุดท้าย ของ 12 สัปดาห์ที่ทำการศึกษา อาสาสมัครทั้งหมดได้รับ manualised, group-based CBT (90 นาที ) 3 ครั้งต่อ สัปดาห์ (Matrix Model) นาน 12 สัปดาห์

**สรุปผล** ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ ระหว่างกลุ่มในเรื่อง ความน่าจะเป็นในจำนวนสัปดาห์การเลิกใช้ยา แต่มีการวิเคราะห์กลุ่มย่อยแสดงว่า bupropion มีผลที่

มีนัยสำคัญเทียบกับ ยาลงในผู้ป่วยเพศชาย ผู้ซึ่งมีระดับการใช้ methamphetamine ที่ baseline ต่ำกว่าผู้ทำการศึกษาสรุปว่าการใช้ bupropion ร่วมกับ behavioural group therapy มีประสิทธิผลในการเพิ่มจำนวนสัปดาห์ของการหยุดเสพยา ในอาสาสมัครเพศชายที่มีระดับการเสพติด methamphetamine ระดับต่ำถึงปานกลาง (  $\leq 18$  วัน )

- Shoptaw และคณะ ( ค.ศ. 2008 )<sup>(81)</sup> ทำการศึกษา แบบ Level II double-blind placebo controlled RCT โดยมีอาสาสมัครผู้เสพติดยา methamphetamine 73 รายจาก 3 พื้นที่ ส่วนใหญ่เสพยาโดยการสูบควัน (64%) เพศชาย n=22 (61%) อายุเฉลี่ย 34.6 ปี ค่าเฉลี่ยของจำนวนปีที่ใช้ methamphetamine 9.6 ปี ค่าเฉลี่ยจำนวนวันที่ใช้ยา ใน 30 วันที่ผ่านมา 15.6 วัน สุ่มให้ bupropion (n=36) หรือยาลง (n=37) ทดลองให้ยา Slow-release bupropion 150 mg. ต่อวัน หรือยาลง สำหรับวันที่ 1-3 ของสัปดาห์แรก จากนั้นเพิ่มเป็น 300 mg. ต่อวัน วัน (150 mg. capsule วันละ 2 ครั้ง ) จนถึงสัปดาห์ที่ 12 และเมื่อลดขนาดยาถึง 150 mg. สำหรับ 3 วันสุดท้าย แต่ละสัปดาห์ จะมี individual CBT sessions นาน 12 สัปดาห์ มีรางวัลไม่เป็นเงินมูลค่าสูงสุด 537 US dollars สำหรับผู้มีผลตรวจปัสสาวะแล้วไม่พบ methamphetamine

**สรุปผล** ผลการศึกษาพบว่าอาสาสมัครที่รับยา bupropion 11 ราย อยู่ในโครงการจนสิ้นสุดการศึกษา และที่ได้รับยาลง 14 รายอยู่ในโครงการจนสิ้นสุดการศึกษา ในด้านผลลัพธ์หลัก ผู้วิจัยไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญระหว่างกลุ่มในเรื่องของผลรวมของการตรวจปัสสาวะเพื่อหาสารเสพติดกลุ่มแอมเฟตามีนและจำนวนสัปดาห์ที่ไม่ใช้ methamphetamine สำหรับผลลัพธ์รอง ผู้วิจัยไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญระหว่างกลุ่มในด้านอัตราการคงอยู่ในการรักษา ความอยากยา และความรุนแรงของภาวะซึมเศร้าอย่างไรก็ตามจาก post-hoc analysis ในกลุ่มใช้ยาเสพติดปริมาณน้อย ( คือมี urine positive 0-2 ครั้ง ในระยะคัดกรอง ) ผู้วิจัยพบว่ากลุ่มที่ได้รับยา bupropion มีการใช้ methamphetamine ลดลงโดยมีจำนวนสัปดาห์ของการไม่ใช้ methamphetamine น้อยกว่ากลุ่มที่ใช้ methamphetamine ปริมาณมาก ( มี urine methamphetamine positive 3-6 ครั้ง ในระยะคัดกรอง ) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ผู้วิจัยให้ความเห็นว่า การเสพ methamphetamine ในปริมาณสูงและเป็นเวลานานอาจทำให้เกิดการเป็นพิษต่อเซลล์ประสาท (neurotoxic effect) ที่รุนแรงเกินกว่ายา bupropion จะช่วยได้ ทำให้ยาไม่มีประสิทธิผลในกลุ่มนี้ และเสนอว่าปริมาณการเสพในช่วงก่อนเริ่มการรักษาเป็นปัจจัยหนึ่งที่ใช้ทำนายผลการรักษาได้

จากผลการศึกษาดังกล่าวข้างต้น สรุปว่า bupropion ช่วยลดการใช้ methamphetamine ในผู้ชายแต่ไม่ใช้ในผู้หญิง และช่วยในกรณีที่เป็นคนเสพติดน้อยกว่า 18 วันต่อเดือน

5 ) Naltrexone มีผลการทบทวนจากผู้ศึกษาวิจัย 1 ราย คือ

- Jayaram-Lindstrom และคณะ ( ค.ศ. 2008) <sup>(82)</sup> ทำการศึกษา แบบ double-blind, placebocontrolled RCT โดยมีอาสาสมัครผู้ติดยา amphetamine 80 ราย เพศชาย n=63 (79%) อายุเฉลี่ย 39.4 ปี ค่าเฉลี่ยจำนวนปีที่มีการใช้ methamphetamine 10.19 ปี ค่าเฉลี่ยของจำนวนวันที่มีการใช้ amphetamine ใน 12 สัปดาห์ที่ผ่านมา 45.4 วัน สุ่มให้ยา naltrexone n=40, และให้ยาลวง n=40 ทดลองให้ยา naltrexone วันละ 50 mg. นาน 12 สัปดาห์ เทียบกับยาลวง และให้การรักษาทงจิตสังคม individual manualised CBT-based relapse prevention สัปดาห์ละ 60 นาที

**สรุปผล** ผลการศึกษาพบว่า อาสาสมัครร้อยละ 72.5 ของกลุ่มที่ได้รับยา naltrexone และร้อยละ 65 ของกลุ่มที่ได้รับยาลวงอยู่ในโครงการจนสิ้นสุดการศึกษา (ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ) กลุ่มที่ได้รับยา naltrexone มีจำนวนครั้งของผลการตรวจปัสสาวะที่เป็นลบมากกว่ากลุ่มที่ได้รับยาลวงอย่างมีนัยสำคัญ การวิเคราะห์ด้วย survival analysis แสดงให้เห็นว่า กลุ่มที่ได้รับยา naltrexone มีการหยุดเสพต่อเนื่องยาวนานกว่ากลุ่มที่ได้รับยาลวงอย่างมีนัยสำคัญ ในด้านการใช้สารพบว่ากลุ่มที่ได้รับยา naltrexone มีการรายงานตนเองเกี่ยวกับการใช้สารและอาการอยากยาลดลงมากกว่าอย่างมีนัยสำคัญเช่นกันผลข้างเคียงที่พบบ่อยของ naltrexone คือ คลื่นไส้ ปวดศีรษะ อ่อนเพลียและท้องไส้ปั่นป่วน แต่ไม่มีผู้ที่ออกจากการศึกษาเพราะผลข้างเคียงอาสาสมัครส่วนใหญ่ทนต่อยา naltrexone ได้ดี และไม่พบผลข้างเคียงที่รุนแรง

การค้นพบเกี่ยวกับตัวยาทั้ง 5 ชนิดดังกล่าวข้างต้นมีความสอดคล้องกับที่มีการทบทวนแบบ systematic review โดย Brensilver และคณะ (2012) <sup>(83)</sup> ที่ได้สรุปไว้ว่า bupropion, methylphenidate ,naltrexone เป็นยาที่ให้ผลดีที่สุดในช่วงเวลาที่ทำการทบทวนนั้น

#### 4.2.2.2 ยาที่อาจมีศักยภาพแต่ต้องการการวิจัยมาสนับสนุนในอนาคต

มียา 5 ชนิดที่ดูจะให้ผลที่ดีแต่มีการศึกษาน้อยขึ้นและบางชิ้นก็เป็น RCT ที่มีขนาดเล็กบางชนิดเป็น non-RCT

1 ) mirtazapine ผลการทบทวนจากผู้ศึกษาวิจัย 1 ราย มีการศึกษาวิจัยแบบ RCT เพียงเรื่องเดียวที่พบผลดีในการลดการเสพ คือ

- Colfax, G.N.และคณะ ( ค.ศ. 2011) <sup>(84)</sup> ทำการศึกษา แบบ double-blind Placebo controlled RCT โดยมีอาสาสมัครติดยา methamphetamine 60 ราย เป็นชายที่มีสัมพันธ์กับชาย ซึ่งมีอาการป่วยด้วยโรคซึมเศร้า major depression หรือ ใช้ antidepressant ใน 4 สัปดาห์ที่ผ่านมา

โดยเพศชายที่ HIV-positive ซึ่งมี CD4 cell count ต่ำกว่า 200/ไมโครลิตร , ถูกคัดออกจากการศึกษา เพศชาย n=60 (100%) อายุเฉลี่ย 40.5 ปี จำนวนปีที่ใช้ methamphetamine ไม่มี รายงาน ค่าเฉลี่ยของการใช้ยาในเดือนที่ผ่านมา 60% ใช้ยามากกว่า 3 ครั้งต่อสัปดาห์ และ n=10 ใช้ทุกวัน ( 17% ) สุ่มให้ยา mirtazapine (n=30) หรือยาลวง (n=30) ทดลองให้ยา Gel capsules ซึ่งประกอบด้วย mirtazapine หรือ placebo 1 capsule (15 mg) ทุกคืนนาน 1 สัปดาห์ จากนั้น ให้ 2 capsules (30 mg) ทุกคืนนาน 11 สัปดาห์ อาสาสมัครทุกคน ได้รับข้อเสนอให้เข้าร่วมการบำบัดแบบ CBT รายสัปดาห์ ( ครั้งละ 30 นาที )

**สรุปผล** กลุ่มที่ได้รับยา Mirtazapine มีผลว่าสามารถลดการใช้ methamphetamine และลดพฤติกรรมเสี่ยงทางเพศได้ โดยอาสาสมัครกลุ่มที่ได้รับ mirtazapine มีผลการตรวจหา methamphetamine ในปัสสาวะเป็นบวกต่ำกว่ากลุ่มที่ได้รับยาลวงอย่างมีนัยสำคัญ

นอกจากนี้ brensilver, Johnson และคณะ (2012)<sup>(83)</sup> ได้แสดงให้เห็น ประโยชน์ของ mirtazapine เช่นกัน อย่างไรก็ตาม ผู้ป่วยน้อยกว่า 50% กินยาตามที่สั่งสรุปว่ายานี้อาจมี ประโยชน์มากกว่าในกลุ่มคนที่มีแรงจูงใจสูง ๆ ที่จะลดการเสพยา

## 2 ) fluoxetine ผลการทบทวนจากผู้ศึกษาวิจัย 1 ราย มีดังนี้

- Batki และคณะ ( ค.ศ.1999 )<sup>(85)</sup> ทำการศึกษา แบบ double-blind Placebo controlled pilot RCT โดยมีอาสาสมัครติดยา methamphetamine 60 ราย เป็น Gay, bisexual n=21 (50%), ร่วมกับเป็น HIV positive n=9 (15%) เพศชาย n=42 (70%) อายุเฉลี่ย 35 ปี ค่าเฉลี่ยของจำนวนปีที่ใช้ methamphetamine 7.4 ปี ค่าเฉลี่ยจำนวนวันในสัปดาห์ที่ใช้ Methamphetamine 2.6 วัน ค่าเฉลี่ยปริมาณ methamphetamine ที่ใช้ต่อสัปดาห์ 2.4 g สุ่มให้ยา fluoxetine (n=30) วันละครั้ง หรือ placebo (n=30) ทดลองให้ยาให้ single-blind placebo หนึ่งสัปดาห์ จากนั้นตามด้วยการให้ double-blind fluoxetine 40 mg ต่อวัน หรือ ยาลวง 7 สัปดาห์

**สรุปผล** การใช้ Methamphetamine ลดลง ในทั้งสองกลุ่ม กลุ่มที่ได้รับยามีความอยากยาต่ำกว่ากลุ่มที่ได้รับยาลวง แต่ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญระหว่างกลุ่มเมื่อประเมินจาก การรายงานการใช้ยาด้วยตัวผู้ป่วยเอง หรือผลการตรวจปัสสาวะเบื้องต้นเพื่อหา methamphetamine ไม่มีรายงานอาการไม่พึงประสงค์

### 3 ) topiramate มีการศึกษาวิจัยจากจำนวน 1 เรื่อง

- Ekashef และคณะ ( 2012 ) <sup>(61)</sup> ได้ทำการวิจัยขนาดใหญ่ แบบ double-blind multi- site RCT โดยมีอาสาสมัครผู้เสพติดยา methamphetamine 139 ราย เพศชาย n=89 (64%) อายุเฉลี่ย 38 ปี ค่าเฉลี่ยจำนวนวันที่ใช้ยาในเดือนล่าสุด 21.3 วัน สุ่มให้ยา topiramate (n=69) หรือยาหลวง placebo (n=71) ทดลองให้ยาโดยเริ่มให้ Topiramate แบบรับประทานหรือ placebo 25 mg. ต่อวัน และเพิ่มขึ้นใน 35 วันที่ทำการศึกษา จนถึง 200 mg.ต่อวัน หรือจนกว่าถึงขนาดสูงสุดที่ผู้ป่วยจะทนได้ สัปดาห์ที่ 6-12 ขนาดยานี้จะถูกคงไว้ ขนาดยาต่อวันสามารถลดลงได้ขณะที่อยู่ในระยะนี้ โดยให้สูงสุดเท่าที่ทนได้ ผู้ป่วยที่ทนได้ ต่อยาขนาด >50 mg/วัน จะถูกรวมไว้ ตลอดเวลาของสัปดาห์ที่ 13 ขนาดยาจะถูกปรับลดเป็น 100 mg/ วัน นาน 3 วัน 50 mg/วัน นาน 2 วัน จากนั้นเป็น 25 mg/ วัน สำหรับ 2 วัน อาสาสมัครทั้งหมดได้รับการรักษาปรับพฤติกรรมเป็นรายสัปดาห์ด้วย brief behavioural compliance enhancement treatment (BBCET), เพื่อให้ร่วมมือในการใช้ยาและให้คงอยู่ในการรักษาได้ดี

**สรุปผล** พบว่า topiramate ไม่มีประสิทธิผลในผู้เสพติด methamphetamine ที่เข้ารับการรักษาในด้านการทำให้เลิกใช้ยาเสพติด แต่มีผลดีเหนือกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลวงในเรื่องที่สามารถทำให้ลดการเสพ และลดความรุนแรงของการติดยา และเพิ่มสมรรถภาพโดยทั่วไปได้ดี

### 4 ) risperidone มีการศึกษาวิจัยสองเรื่องแบบ open-label uncontrolled trials โดยกลุ่มผู้วิจัยกลุ่มเดียวกัน คือ Meredith และคณะ ( ค.ศ. 2007/2009) พบว่า risperidone ทั้งแบบกินและแบบฉีดช่วยลดการเสพ อาการอยากยา การจดจำ และอาการทางจิต ในผู้เสพติด methamphetamine

- Meredith และคณะ ( ค.ศ. 2007) <sup>(86)</sup> ทำการศึกษาโดยมีอาสาสมัครผู้ติดยา methamphetamine 11 ราย เพศชาย n = 10 (90.9%) อายุเฉลี่ย 42 ปี ค่าเฉลี่ยจำนวนปีของการใช้ methamphetamine 8.5 ปี ค่าเฉลี่ยของการใช้ methamphetamine ใน 30 วันที่ผ่านมา 9.9 วัน ทดลองให้ยาอาสาสมัครเริ่มใช้ยา คินละ 1 mg. ( ครั้งเดียวก่อนนอน ) โดยการเพิ่มขนาดไปจนถึง 4 mg. ต่อคืน ( หรือจนขนาดสูงสุดที่จะทนได้ ) อาสาสมัครเข้าร่วมรับการเยี่ยมจากจิตแพทย์ รายสัปดาห์และยังคงใช้ risperidone ไป 4 สัปดาห์ ขนาดของ risperidone ถูกลดลงถ้ามีผลข้างเคียงที่ทนรับไม่ได้ปรากฏ

**สรุปผล** กลุ่มอาสาสมัครสามารถทนต่อ Risperidone ได้ดี และผู้ที่ได้รับการรักษาจนจบ แสดงผลว่าสามารถลดจำนวนวันการใช้ methamphetamine ได้อย่างมีนัยสำคัญ อาสาสมัครยังคงได้รับการรักษาทางจิตระหว่างการรักษา และอาสาสมัครที่รักษาจนจบ มีค่าเฉลี่ยการใช้ยา risperidone อยู่ที่ 3.6 mg. (SD=0.52).

- Meredith และคณะ ( ค.ศ. 2009)<sup>(87)</sup> ทำการศึกษาโดยมีอาสาสมัคร methamphetamine 34 ราย 22 ราย ได้รับการฉีดยา risperidone เพศชาย n=19 (86.4%) อายุเฉลี่ย 38 ปี ค่าเฉลี่ยจำนวนปีของการใช้ methamphetamine 12.2 ปี ค่าเฉลี่ยของการใช้ methamphetamine ใน 30 วันที่ผ่านมา 17.1 วันทดลองให้ยาอาสาสมัครเข้าร่วมในการรับยาแบบเปิดเผย 7 วัน เป็นคนที่สามารถทนต่อยา risperidone แบบกิน (n=22) เริ่มใช้ยาฉีดเข้ากล้ามเนื้อ long-acting risperidone 25 mg และจากนั้นฉีดทุก ๆ สองสัปดาห์ รวมแล้วมีการฉีด 4 ครั้ง อาสาสมัครยังคงใช้ยา oral risperidone ระหว่าง สามสัปดาห์แรก หลังจากการฉีดครั้งแรก อาสาสมัครได้รับการให้คำปรึกษาเพื่อป้องกันการกลับมาติดยาซ้ำ

**สรุปผล** ไม่มีอาการไม่พึงประสงค์ร้ายแรง การใช้ methamphetamine ลดลงอย่างมีนัยสำคัญ ในกลุ่มที่ได้รับยาฉีด อาการที่ตื่นขึ้นสังเกตได้จาก verbal memory และอาการทางจิต

##### 5 ) varenicline มีผลการทบทวนจากผู้ศึกษาวิจัย 1 ราย ดังนี้

- Swanson, A. และคณะ ( ค.ศ.2011 )<sup>(88)</sup> ทำการศึกษา แบบ double-blind Placebo controlled trial (pilot) โดยมีอาสาสมัครที่ติดยา methamphetamine 20 คน ทดลองให้ยา Varenicline 1 mg. วันละ 2 ครั้งหรือ ยาลวง นาน 8 สัปดาห์ และมีการให้คำปรึกษาเฉพาะราย รายสัปดาห์ โดยใช้ CBT

**สรุปผล** กลุ่มที่ได้รับยา varenicline มีอัตราการคงอยู่ในการรักษา มากกว่าโดยประเมินจากจำนวนวันที่คงอยู่ในการรักษา 43 วัน เทียบกับกลุ่มที่รับยาลวง 21 วัน ( p=0.009 ) และการอยู่รักษาจนจบโครงการ 60% เทียบกับกลุ่มที่รับยาลวง 10% ซึ่งมีแนวโน้มว่าจะมีจำนวนวันเฉลี่ยมากกว่าในการที่จะหยุดเสพยา (abstinence) 12 วันเทียบกับกลุ่มที่รับยาลวง 3.7 วัน และค่าเฉลี่ยสัดส่วนที่มากกว่าในการที่จะตรวจพบว่ามีผลตรวจหา methamphetamine เป็นลบ 31%เทียบกับกลุ่มที่รับยาลวง 9.6% แต่ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญในสองกลุ่มเรื่องการ

เปลี่ยนแปลงของอาการซึมเศร้า อาการอยากยาหรือในการรายงานเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ ไม่มี  
นัยสำคัญทางสถิติหลัก ๆ ที่จะบอกได้ว่าการใช้ varenicline จะช่วยลดการใช้ methamphetamine

#### 4.2.2.3 ยาที่มีหลักฐานน้อยและไม่มีหลักฐานของประโยชน์ในการรักษา

##### 1 ) Gabapentin

2 ) baclofen มีการศึกษาวิจัยแบบdouble-blind RCTเพียงเรื่องเดียวที่  
ศึกษาทั้ง gabapentin และ baclofen คือ

- Heinzerling, K.G.และคณะ (2006).<sup>(89.)</sup> ทำการศึกษา แบบ double-blind, placebo controlled RCT โดยมีอาสาสมัครผู้เสพติดยา methamphetamine 88 ราย เพศชาย n=61 (69%) อายุเฉลี่ย 32 ปี ค่าเฉลี่ยของจำนวนปีที่ใช้ methamphetamine 9.5 ปี ค่าเฉลี่ยจำนวนวันที่ใช้ยาเดือนล่าสุด ประมาณ 15 วัน สุ่มให้ baclofen (n=25), gabapentin (n=26) และ placebo (n=37) ทดลองให้ยา baclofen 10 mg. วันละ 3 เวลา ในวันที่ 1-3 ของสัปดาห์แรก จากนั้นให้ 20 mg. วันละ 3 เวลา จนถึงสัปดาห์ที่ 16 ซึ่งจะลดขนาดยาเป็น 10 mg. 3 เวลา ใน 3 วันสุดท้าย หรือ gabapentin 400 mg. สามเวลาในวันที่ 1-3 ในสัปดาห์แรกตามด้วย 800 mg. วันละ 3 เวลา จนกระทั่งสัปดาห์ที่ 16 ลดขนาดลงเป็น 400 mg. สามเวลา สำหรับ 3 วันสุดท้าย ยาที่จ่ายให้จะบรรจุอยู่ในแผง blister การให้ยาครั้งแรกจะต้องอยู่ภายใต้คำแนะนำของแพทย์ที่ทำโครงการ จากนั้นจ่ายให้ใช้สำหรับหนึ่งสัปดาห์ อาสาสมัครทั้งหมดได้รับการให้คำปรึกษา standard manual-driven psychosocial counselling program สัปดาห์ละสามครั้ง ซึ่งประกอบด้วยการบำบัดกลุ่มป้องกันการกลับมาติดยาซ้ำ ครั้งละ 90 นาที

**สรุปผล** baclofen หรือ gabapentin ไม่มีผลหลักสำหรับ การลดการใช้ methamphetamine อาการอยากยา หรือการคงอยู่ในการรักษา ไม่พบผลต่อผู้เสพติด methamphetamine ทั้งในด้านลดการเสพ การอยากยา การทำให้คงอยู่ในการรักษา เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับ baclofen และ กลุ่มที่ได้รับยาหลวง อาสาสมัครที่ใช้ baclofen มีผลรายงานว่าสามารถลดการใช้ยาเสพติดเป็นเปอร์เซ็นต์สูงขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ เมื่อเทียบกับ placebo , แต่ gabapentinไม่ให้ผลนี้ ผู้ทำการศึกษาสรุพบว่า gabapentin ไม่มีประสิทธิผลในการรักษาการติดยา methamphetamine ในขณะที่ baclofen อาจให้ผลในการรักษาเล็กน้อยเมื่อเทียบกับ กลุ่มที่ได้รับยาหลวง แต่ด้วยความที่ baclofenมีค่าครึ่งชีวิตสั้น อาจเป็นข้อจำกัดการใช้ในวัตถุประสงค์เพื่อรักษาอาการอยากยาสำหรับผู้เสพติดmethamphetamine

### 3 ) ondansetron ผลการทบทวนจากผู้ศึกษาวิจัย 1 ราย มีดังนี้

- Johnsonและคณะ (2008)<sup>(90)</sup> ทำการศึกษา แบบ double-blind, placebo controlled RCT โดยมีอาสาสมัครติดยา methamphetamine 150 ราย เพศชาย n=96 (64%) อายุเฉลี่ย 36 ปี ค่าเฉลี่ยของจำนวนปีที่ใช้ methamphetamine 18.4 ปี ค่าเฉลี่ยของจำนวนวันที่ใช้ยาในเดือนที่ผ่านมา 11.7 วัน สุ่มให้ ondansetron 0.25 mg. (n=37), 1 mg (n=29), หรือ 4 mg (n=38) โดยวิธีกินวันละสองครั้งและกลุ่มที่ได้รับยาหลวง (n=46) อาสาสมัครทุกราย ได้รับการบำบัดแบบ CBT-base เป็นกลุ่ม ครั้งละ 90 นาที สัปดาห์ละ 3 ครั้งจากสัปดาห์ที่ 1-8 เพื่อป้องกันการกลับมาเสพยาซ้ำ

**สรุปผล** ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญระหว่างการใช้ยา, ระดับ methamphetamine ในปัสสาวะ, การรายงานด้วยตนเองถึงจำนวนวันที่ไม่มีการใช้ methamphetamine หรืออัตราสำเร็จ ต่อ การล้มเหลว ในการรายงานที่สามารถหยุดยาได้อย่างน้อย 3 สัปดาห์ ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ ระหว่างกลุ่มในเรื่องความรุนแรงของอาการทางคลินิก เกี่ยวกับการถอนยาหรือติดยา หรือเรื่องความอยากยา ไม่มีความแตกต่างเรื่องอัตราการคงอยู่ในการรักษา

### 4 ) amlodipine ผลการทบทวนจากผู้ศึกษาวิจัย 1 ราย มีดังนี้

- Batki และคณะ (2001)<sup>(91)</sup> ทำการศึกษา แบบ randomized double-blind Placebo controlled trial โดยมีอาสาสมัครอาสาสมัครผู้เสพติดติดยา methamphetamine 77 ราย เพศชาย n=59 (77%) อายุเฉลี่ย 35.6 ปี ค่าเฉลี่ยของจำนวนปีที่ใช้ methamphetamine 8 ปี ค่าเฉลี่ยจำนวนวันที่ใช้ยา 30 วัน ล่าสุด ประมาณ 1.5 g สุ่มให้ยาหลวง (n=26), amlodipine 5 mg.ต่อวัน (n=25) และ amlodipine 10 mg ต่อวัน (n=26) ทดลองให้ยาอาสาสมัครผู้เสพติดติดยา methamphetamine 77 ราย เพศชาย n=59 (77%) อายุเฉลี่ย 35.6 ปี ค่าเฉลี่ยของจำนวนปีที่ใช้ methamphetamine 8 ปี ค่าเฉลี่ยจำนวนวันที่ใช้ยา 30 วัน ล่าสุด ประมาณ 1.5 g.

**สรุปผล** ไม่มีความแตกต่างในเรื่องการคงอยู่ในการรักษาการใช้ methamphetamine ( ปริมาณ และมูลค่า ) การอยากยา อาการ high หรืออาการตามปกติทั่วไป



ผู้ทำการศึกษาสรุปว่า amlodipine อาจจะใช้ไม่ได้ผลในกรณีการรักษาผู้ป่วยนอกผู้เสพติด methamphetamine

#### 4.2.2.4 ยาที่มีผลข้างเคียงและอาการไม่พึงประสงค์ที่ไม่สามารถยอมรับได้

จากการทบทวนผลการศึกษาวิจัยพบว่ามียาบางชนิดที่ไม่ควรจะใช้รักษา เนื่องจากผลข้างเคียงที่ไม่อาจยอมรับได้ หรือมีอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรง ได้แก่

1 ) aripipazole กลุ่มตัวอย่างในการวิจัยหนึ่งต้องหยุดการทดลองเนื่องจากมีอาการไม่พึงประสงค์รุนแรง เมื่อรักษาแล้วพบว่าอาการแย่ลงและเมื่อตรวจปัสสาวะกลับพบ ATS มากขึ้น<sup>(92)</sup>

2 ) vigabatrin ได้ผลดีน้อยและมีรายงานว่าอาจทำให้เกิด permanent vision impairment ได้<sup>(93)</sup>

3 ) sertraline มีรายงานว่าผู้รักษาด้วย sertraline กลับเสพยาเสพติดมากขึ้น การคงอยู่ในการรักษาไม่ดี มีอาการไม่พึงประสงค์มากเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาหลว<sup>(94,95)</sup>

4 ) prometa<sup>TM</sup> Protocol of combination flumazenil –gabapentin พบว่าขณะรักษาผู้เข้าร่วมการวิจัยกลับเสพยาเสพติดเพิ่มขึ้นเรื่อย ๆ ตั้งแต่วันที่ 1 ถึงวันที่ 30 ทั้งในกลุ่มที่ได้รับยาหลวและกลุ่มที่ได้รับยานี้<sup>(96)</sup> แม้จะดูเหมือนว่าสัปดาห์แรกที่เข้ารักษามีการลดการเสพยา ทั้งกลุ่มที่ได้รับยาและกลุ่มที่ได้รับยาหลว นั่นอาจเป็นเพียงการตอบสนองของผู้เข้ารับการรักษาใหม่ ๆ อีกประการหนึ่งที่ทำให้ยานี้ไม่น่าสนใจก็เพราะ protocol ยากแก่การจัดการ

#### ข้อควรพิจารณาเพิ่มเติมในการรักษาผู้เสพติด ATS<sup>(23)</sup>

##### 1. ความสำคัญของความร่วมมือในการใช้ยา

ในการศึกษาวิจัยส่วนใหญ่พบว่าความร่วมมือการใช้ยาตามที่สั่งค่อนข้างต่ำ หลายการศึกษาพบความเกี่ยวข้องระหว่างการให้ความร่วมมือใช้ยากับผลการรักษาที่ดีขึ้น จึงแนะนำได้ว่าถ้ามีการใช้ยาเหล่านี้การติดตามการใช้ยาเป็นสิ่งสำคัญที่จะประกันความสำเร็จของการรักษาได้ ในบางการศึกษาวิจัยพบว่าอัตราการออกจากการรักษาสูงมาก ดังนั้นการให้แรงจูงใจก็เป็นปัจจัยสำคัญที่จะทำให้เกิดผลการรักษาออกมาดีเช่นกัน

##### 2. บทบาทของการรักษาแบบจิตสังคม ( Psychosocial intervention )

ในการศึกษาเกือบทั้งหมดได้ใช้วิธีการทางจิตสังคม บางการศึกษาก็ใช้อย่างเข้มข้น ร่วมกับการรักษาด้วยยา แม้ว่าผู้เข้าร่วมรักษาทางจิตสังคมมีทั้งกลุ่มที่ได้รับยาและกลุ่มที่ได้รับยาหลว ทำให้ประเมินได้ยากว่าผลที่เกิดมาจากยาหรือ การรักษาแบบจิตสังคม

การรักษาทางจิตสังคม Psychosocial intervention เช่น Matrix model<sup>(97)</sup> เป็นมาตรฐานการรักษาผู้ติดยาเสพติดทั้งที่สหรัฐอเมริกาและออสเตรเลีย และ การบำบัด แบบ four session brief cognitive behavioral and motivational interviewing ( MI ) มีประสิทธิผลในผู้เสพยา และผู้ติดยา methamphetamine<sup>(98)</sup>

### 3. ความสำคัญของเรื่องวัฒนธรรม

การศึกษาส่วนใหญ่เกิดขึ้นที่ประเทศสหรัฐอเมริกาแต่เนื่องจากพฤติกรรมการใช้ยาของผู้เสพยาแต่ละพื้นที่หรือแต่ละประเทศไม่เหมือนกัน เช่นวิธีเสพยาต่างกัน การรักษาที่เหมาะสมเพียงพอก็จะมีความแตกต่างกัน การศึกษาวิจัยเฉพาะแต่ละพื้นที่จึงมีความสำคัญ

### 4. ลักษณะกลุ่มย่อยของผู้เสพยา ATS

เนื่องจากยาแต่ละชนิดจะใช้ได้ผลกับผู้ป่วยที่ติดยาหนักเบาไม่เท่ากัน มีการศึกษาสองเรื่องแสดงว่า bupropion ใช้ในผู้ที่เสพยาติดยา ( เสพน้อยกว่า 18 วันใน 30 วันล่าสุดก่อนเข้ารับการรักษา ) ได้ผลดีกว่าผู้ที่เสพยาติดยามาก<sup>(80,81)</sup>

ความแตกต่างทางเพศมีผลต่อผลการรักษาซึ่งไม่ค่อยมีการรายงานในผลการวิจัยแต่อย่างไรงี้ก็ดี มีผลการวิจัยแสดงว่า bupropion ช่วยลดการเสพยา methamphetamine ในผู้ชาย แต่ไม่ช่วยในกรณีที่เป็นผู้หญิง<sup>(80)</sup>

5. ความสำคัญของโรคที่เกิดขึ้นร่วมในตัวผู้เสพยาติดยา ( Comorbid disorder ) มีผลต่อการรักษาเนื่องจากทำให้ผลการตอบสนองทางคลินิกมีความซับซ้อน มีการพบว่าผู้ป่วยที่มีเชื้อ HIV ได้รับยา modafinil แล้วได้ผลการรักษาแยกว่า และกรณีในกลุ่มตัวอย่างเป็นผู้เสพยาติดยากลุ่ม opioid ด้วยก็ให้ผลที่แยกว่า เมื่อเทียบกับผู้เสพยาติดยา methamphetamine เพียงอย่างเดียว<sup>(79)</sup> ในการรักษาจึงจำเป็นต้องคำนึงถึงลักษณะกลุ่มย่อยของผู้เสพยาติดยาด้วยและควรมีการศึกษาวิจัยประสิทธิผลของยาเพิ่มเติมในแต่ละกลุ่มต่อไป

### สรุปภาพรวมเกี่ยวกับยาที่ใช้รักษาการติดยา ( Dependence )

มีการศึกษาวิจัยที่พบการรักษาด้วยยา 18 ชนิด แต่ไม่มีหลักฐานในการลดการใช้ ATS หรือป้องกันการกลับไปเสพยาซ้ำ ( relapse ) ในหมู่คนติดยา methamphetamine แม้ว่าจะมีการรักษาด้วยยาหลายชนิดแต่การศึกษาแต่ละชิ้นก็มีกลุ่มตัวอย่างน้อย

ยาที่พบว่าผู้ป่วยทนต่อยาได้ดี และให้ผลบวกอย่างมีนัยสำคัญคือ

1. dexamphetamine ช่วยลดความรุนแรงทางการติดยาในบางราย และเพิ่มการคงอยู่ในการรักษาขนาดการให้ยาที่ใช้ได้ คือ 100 mg.ต่อวัน กินตอนเช้า เพื่อไม่ให้รับกวนการนอน
2. modafinil ให้ผลดีกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลงในการลดการใช้ยา ATS ในผู้ที่ให้ความร่วมมือในการรักษา ขนาดการให้ยาที่ใช้ได้คือ 400 mg.ต่อวัน กินตอนเช้า เพื่อไม่ให้รับกวนการนอน
3. bupropion ช่วยลดการใช้ ATS ในกลุ่มผู้ใช้น้อย ( Light or ATS USERS ) คือน้อยกว่า 18 วันต่อเดือน ขนาดการให้ยาที่ได้ผล เริ่มที่ 150 mg.ต่อวัน สามารถเพิ่มจนถึง 300 mg.ต่อวัน หลังจากขนาดการให้ยาแรก 3 วัน สามารถกินวันละครั้งตอนเช้าหรือเพิ่มเป็น 150 mg สองเวลา (เช้า เย็น) Bupropion จะมีประโยชน์สำหรับผู้ที่ใช้ยา ATS ปริมาณน้อยเสพติดน้อยๆ
4. Naltrexone จะช่วยเพิ่มการอยู่ในการรักษาและลดการอยากยา ขนาดการให้ยาที่ใช้ได้ดีคือ 50 mg.ต่อวัน
5. Methylphenidate ช่วยเพิ่มการอยู่ในการรักษาและลดการใช้ยา ขนาดที่ใช้จะเป็น 18 mg. และเพิ่มได้ถึง 36 mg. สัปดาห์ที่สองจนเป็น 54 mg. ในสัปดาห์ที่ 3

ยาเหล่านี้ยังไม่ถูกระบุให้ใช้เป็นทางเลือกในการรักษาผู้เสพติด methamphetamine และยังคงต้องการ การศึกษาวิจัยต่อในขนาดการวิจัยที่ใหญ่ขึ้น แต่ผลการศึกษาก็พบว่ายังให้ประโยชน์ในบางคน และมีรายงานอาการไม่พึงประสงค์น้อย การศึกษาวิจัยส่วนใหญ่ทำโดยใช้เวลา 8-12 สัปดาห์ ดังนั้นจึงยังไม่มีข้อมูลประสิทธิผลและความปลอดภัยในการใช้ยาแบบระยะยาว การศึกษาวิจัยในอนาคตควรมุ่งเน้นไปที่การศึกษาเพื่อใช้ยาให้เหมาะสมกับกลุ่มผู้เสพ ATS แต่ละกลุ่มย่อยซึ่งมีลักษณะแตกต่างกัน

ยาอีกหลายชนิดที่มีผลดีควรทำวิจัยต่อไป ได้แก่

1. mirtazapine
2. fluoxetine
3. topiramate
4. risperidone
5. varenicline

ยาที่ไม่มีประโยชน์และมีผลไม่พึงประสงค์ที่ไม่สามารถรับได้และไม่น่าสนใจทำการทดลองทางคลินิก หรือศึกษาวิจัยในอนาคตได้แก่

1. Baclofen ( มีหลักฐานและผลดีน้อย )
2. Gabapentin ( มีหลักฐานและผลดีน้อย )
3. Ondansetron ( มีหลักฐานและผลดีน้อย )
4. Amlodipine ( มีหลักฐานและผลดีน้อย )
5. Aripiprazole ( พบอาการไม่พึงประสงค์รุนแรง )
6. Vigabatrin ( พบอาการไม่พึงประสงค์รุนแรง )
7. sertraline ( พบอาการไม่พึงประสงค์รุนแรง )
8. prometa<sup>TM</sup> Protocol of combination flumazenil – gabapentin (พบอาการไม่พึงประสงค์รุนแรง )

#### 4.2.3 ยาที่ใช้รักษาอาการทางจิต ที่เกิดร่วมกับการติดยา

จากการทบทวนรายงานการศึกษาวิจัย พบว่ามีผลการศึกษายา 8 ชนิด จากการสืบค้นพบว่ามี การศึกษาวิจัยจำนวนน้อยที่จะเน้นไปที่ยาสำหรับรักษาอาการทางจิตที่เกิดขึ้นกับผู้เสพติด amphetamine ทำให้ยากแก่การสรุปไปใช้ในการรักษาทางคลินิก รายงานการศึกษาเกี่ยวกับการใช้ยา 8 ชนิด มีดังนี้

##### 1 ) citicoline ผลการทบทวนจากผู้ศึกษาวิจัย 1 ราย มีดังนี้

- Brown, E.S. และคณะ ( ค.ศ.2012 ) <sup>( 99 )</sup> ทำการศึกษา แบบ double-blind placebo controlled RCT โดยมีอาสาสมัครที่เสพติด amphetamine 60 ราย ( ผู้ป่วยนอก ) อายุ 18–70 ปี ผู้ที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น bipolar มีอาการซึมเศร้า หรือเป็นโรคซึมเศร้า ใช้ methamphetamine ใน 4 สัปดาห์ก่อน มีอาสาสมัคร 48 รายรวมอยู่ใน ITT analysis ( 12 คนออกจากการรักษาหลังจากเริ่มรักษาช่วงแรก ) กลุ่มที่ใช้ Citicoline (n=28) อายุเฉลี่ย 41.6 ปี เป็นหญิง 15 ราย ชาย 13 ราย กลุ่มควบคุม จำนวน 20 ราย อายุเฉลี่ย 34 ปี เพศหญิง 7 ราย เพศชาย 13 ราย ทดลองให้ยา Citicoline 500 mg. ต่อวัน เพิ่มจนเป็น 1,000 mg. ต่อวัน ในสัปดาห์ที่ 2 เพิ่มเป็น 1,500 mg. ต่อวัน ในสัปดาห์ที่ 4 และ 2000 mg. ต่อวัน ในสัปดาห์

ที่ 6 ,เปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาหลวงที่มีลักษณะเหมือนกัน นาน 12 สัปดาห์

**สรุปผล** Citicoline เกี่ยวข้องกับการทำให้อาการซึมเศร้าเพิ่มขึ้น และทำให้การอยู่ในการรักษานานกว่า กลุ่มที่ได้รับยาหลวง ไม่มีความแตกต่างในเรื่องการคิด ความทรงจำ ระหว่างกลุ่มที่ได้รับยากับกลุ่มที่ได้รับยาหลวง

## 2 ) risperidone และ quetiapine ผลการทบทวนจากผู้ศึกษาวิจัย 1 ราย มีดังนี้

- Nejtck และคณะ ( ค.ศ.2008 ) <sup>(100)</sup> ทำการศึกษา แบบ double-blind randomized trial โดยมีอาสาสมัครผู้ติดยา cocaine หรือ methamphetamine 80 ราย ซึ่งได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรค bipolar และ current manic, hypomanic หรืออาการผสม เพศชาย n=44 (47%) อายุเฉลี่ย 35.7 ปี ถูกสุ่มให้รับ risperidone (n=46) หรือ quetiapine (n=48) ทดลองให้ยาอาสาสมัคร มาร่วมรับการตรวจนาน 20 สัปดาห์ โดยจะให้ยาแบบสุ่ม ในสองกลุ่ม ภายใต้ blinded conditions. ขนาดรายสัปดาห์ ของ quetiapine คือ 50 mg.ต่อวัน ในสัปดาห์แรก 100 mg.ต่อวัน ในสัปดาห์ที่สอง และเพิ่มจนถึง 600 mg.ต่อวัน ในสัปดาห์ที่ 12 ขนาดยารายสัปดาห์ของ risperidone คือ 0.5 mg.ต่อวัน สำหรับสัปดาห์แรก 1 mg.ต่อวัน สำหรับสัปดาห์ที่สอง และเพิ่มจนถึง 6 mg.ต่อวันในสัปดาห์ที่ 12

**สรุปผล** ยาทั้งสองชนิดช่วยให้อาการ mania และ depress ดีขึ้น และช่วยลดอาการอยากยาแต่การทดลองนี้ไม่มีกลุ่มควบคุมที่ได้รับยาหลวง สรุปว่ายาสองชนิดนี้มีฤทธิ์เท่ากัน แต่ไม่สามารถสรุปได้ว่าดีกว่ายาชนิดอื่น ๆ หรือดีกว่าการที่ไม่ใช้ยาช่วยเลยหรือไม่

3 ) risperidone , olanzapine, aripiprazole พบว่าช่วยลดอาการทางจิตแบบ acute และแบบ residual ในผู้เสพ amphetamine

### 3.1 ) risperidone ผลการทบทวนจากผู้ศึกษาวิจัย 1 ราย มีดังนี้

Misra และ Kofoed ( 1997 ) <sup>(101)</sup> ทำการศึกษา แบบ case study of one patient โดยมีอาสาสมัคร ชายคอเคเซียน อายุ 45 ปี ซึ่งเป็นผู้ติดยา methamphetamine 12 ปีก่อนหน้า และได้เพิ่มการใช้ ใน 5 ปีที่แล้วไม่มีอาการทางจิต จนกระทั่ง 4 เดือนก่อนมาเข้ารับการรักษาเมื่อเขารายงานว่ามีอาการประสาทหลอน ทดลองให้ยา Risperidone 1 mg. วันละสองครั้ง

**สรุปผล** ภายใน 3 วัน ผู้ป่วยได้ระบุว่าอาการประสาทหลอน หลงผิด หวาดระแวง ลดลง หลังจากหนึ่งสัปดาห์ อารมณ์ การคิดอ่าน การหลงผิด ความจำ การตั้งสมาธิจดจ่อ การมีความเข้าใจลึกซึ้ง และการตัดสินใจดีขึ้น หลังจากเพิ่มขนาดยาไปจนถึง 1.5 mg. วันละสองครั้ง อาการหูแว่ว และหลงผิด ได้หยุดลง หลังจากหยุดการรักษาด้วย risperidone อาการหูแว่วก็กลับมา

และยังคงสูบบุหรี่ อยากรยา methamphetamine เมื่อกลับมาให้ยา risperidone เวลาหนึ่งสัปดาห์ หลังจากนั้น อาการประสาทหลอน และอยากรยา methamphetamine ก็หยุดทันที อาการนอนไม่หลับ กระวนกระวายและการไม่สามารถมีความสุขได้ ก็ดีขึ้น

### 3.2 ) olanzapine ผลการทบทวนจากผู้ศึกษาวิจัย 1 ราย มีดังนี้

- Misra และคณะ ( 2000 ) <sup>(102)</sup> ทำการศึกษา แบบ case study of one patient โดยมีอาสาสมัครชายอายุ 50 ปี ที่มีประวัติดื่ม alcohol เสพติดกัญชา และ cocaine และมีอาการ หวาดระแวง ประสาทหลอน หลังจากใช้ methamphetamine 1 ปี ทดลองให้ยา olanzapine ( 5 mg.ต่อวัน ) แบบผู้ป่วยนอก และจากนั้นก็เพิ่มเป็น 5 mg. วันละสองครั้ง

**สรุปผล** ผู้ทำการศึกษารายงานการใช้ olanzapine ในสองโอกาส พบว่าสามารถรักษาทั้ง acute และ residual psychotic states อย่างมีประสิทธิภาพในผู้ป่วยที่เสพติด methamphetamine ทั้งสองกลุ่ม ในสองสัปดาห์อาการทางจิตเฉียบพลัน ลดลง แต่เขารับว่าหลายครั้งก็ไม่ได้ใช้ olanzapine และมีบ้างที่ใช้ methamphetamine การเพิ่มขนาด olanzapine และการสามารถหยุดใช้ยา methamphetamine ได้กำจัดอาการทางจิต ผู้ศึกษาสรุปว่า atypical antipsychotics สามารถใช้รักษา methamphetamine-induced psychosis ทั้งแบบ acute และแบบที่ยังหลงเหลืออยู่ residual อย่างมีประสิทธิภาพ

### 3.3 ) aripiprazole ผลการทบทวนจากผู้ศึกษาวิจัย 1 ราย มีดังนี้

- Sulaiman, A.H.และคณะ ( ค.ศ.2012 ) <sup>(103)</sup> ทำการศึกษา แบบ open-label clinical trial without a control group โดยมีอาสาสมัครผู้ติดยา methamphetamine 49 ราย ที่มีอาการทางจิต และสูบบุหรี่ เพศชาย n=46 (93.9%) อายุเฉลี่ย 34.2 ปี ค่าเฉลี่ยจำนวนปีที่ใช้ methamphetamine 5.6 ปี ค่าเฉลี่ยจำนวนเงินที่จ่ายเพื่อซื้อ methamphetamine ใน 30 วันที่ผ่านมา 1,386.1 Ringgit Malaysia ( ประมาณ 40% ของรายได้เฉลี่ย ) ทดลองให้ยาเริ่มต้นใช้ aripiprazole 5–10 mg. ตามด้วยขนาด 5–15 mg.ต่อวัน จากวันที่ 2 ถึงวันที่ 14

**สรุปผล** อาสาสมัครจาก 49 ราย มี 41 ราย (83.7%) ที่อยู่จนจบการศึกษา อาการทางจิตลดลงอย่างมีนัยสำคัญ ตลอดเวลาที่ทำการศึกษา ในวันที่14 และ total PANSS score and 2.0>1.2 คะแนน สำหรับ CGI–S. ผู้ป่วยสามารถทนต่อยา aripiprazole ได้ดี ระหว่างการศึกษา มีรายงานการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ ที่เกี่ยวกับการเคลื่อนไหว 10 ราย ( 20.4% )

4) combination modafinil, quetiapine และ divalproex มีผู้ทำการศึกษาศึกษา 1 ราย ดังนี้

- Camacho และคณะ ( 2010 )<sup>(104)</sup> ทำการศึกษาศึกษาแบบ Single case report สำหรับ ผู้เสพ methamphetamine พบว่าช่วยลดอาการซึมเศร้า ในผู้มีอาการ bipolar disorder ลดอาการอยากยา โดยไม่ทำให้อาการMania แย่ลงโดยมีอาสาสมัครหญิงอายุ 38 ปี ซึ่งป่วยเป็น bipolar mixed type และใช้methamphetamine ผู้ป่วยรายงานอาการซึมเศร้าด้วยตัวเอง มีปัญหาครอบครัว มีความอยากยา methamphetamine ทดลองให้ยา Modafinil 200 mg.ต่อวัน โดยเพิ่มขึ้นได้ถึง 600 mg.ต่อวัน ตลอดช่วงเวลา 3 เดือน คงใช้ modafinil 600 mg.ต่อวัน กับ quetiapine 800 mg. ตอนกลางคืน และ divalproex 1,000 mg.ต่อวัน

**สรุปผล** ผู้ป่วยรายงานว่าอาการอ่อนล้าและซึมเศร้าลดลง โดยไม่มีอาการเหนียวหน้า mania ครอบครัวของเขาสนับสนุนมากขึ้น ผู้ป่วยสามารถที่จะใช้ชีวิตอยู่กับแม่ได้อีกครั้งและได้รับความ ผู้ป่วยรายงานว่าอาการอยากยา methamphetamine ลดลง และสามารถหยุดยาได้ 6 เดือน

5) Modafinil มีผู้ทำการศึกษาศึกษา 2 ราย ดังนี้

- Camacho และ Stein ( 2002 )<sup>(105)</sup> ทำการศึกษาศึกษา แบบ case study of one patient โดยมีอาสาสมัครหญิงชาว Caucasian อายุ 45 ปี ซึ่งเสพติด amphetamine ตั้งแต่อายุ 28 ปีทดลองให้ยา modafinil 200 mg. วันละ 2 ครั้ง fluoxetine 40 mg.ต่อวัน

**สรุปผล** ผู้ป่วยรายงานว่า มีอาการอยากยา amphetamine ลดลง อาการซึมเศร้าและวิตกกังวลเพิ่มขึ้น ไม่ใช่เวลาในการเสพยามากเหมือนเดิม อาการกลัวการเข้าสังคมลดลง จึงได้รับการจ้างงาน และเมื่อใช้ modafinil ก็ไม่รู้สึก High เหมือนกับที่เป็นเมื่อเสพ amphetamine

Shearer และคณะ ( 2009 ) แนะนำให้เดือนเมื่อจ่ายยา modafinil สำหรับคนที่ เป็น anxiety หรือ psychotic disorderเนื่องจากมีบางรายงานคิดว่าอาการวิตกกังวล และ thought disorder น่าจะเกี่ยวกับยา modafinil แต่ในการศึกษานี้ไม่พบผลดังกล่าว

6 ) dexamphetamine มีผู้ทำการศึกษาศึกษา 1 ราย ดังนี้

- Carnwath และคณะ ( 2002 )<sup>(106)</sup> ทำการศึกษาศึกษา แบบ One case study โดยมีอาสาสมัครเพศชาย 8 ราย อายุ 23-46 ปี ซึ่งป่วยเป็น schizophrenia และใช้ amphetamine ทดลองให้ยา dexamphetamine ในขนาดต่อวันให้ใกล้เคียงกับการใช้ amphetamine ในตลาด ( รักษาแบบทดแทน ) โดยคาดว่าในท้องถิ่นมีความบริสุทธิ์ 5 % ปกติจะเริ่ม ที่ขนาดครึ่งหนึ่ง และปรับ

เพิ่มขึ้นถ้ามีความเหมาะสมทางคลินิก ขนาดเริ่มต้นเป็น 20 mg.ต่อวัน– 80 mg.ต่อวัน

**สรุปผล** dexamphetamine ไม่ได้ทำให้ทำให้อาการทางจิตแย่ลง ผู้ป่วย 4 คน มีผลการตอบสนองที่ดีสำหรับทั้ง เรื่องสุขภาพจิตและการใช้ amphetamine ( 3 คนเลิกเสพยาได้ และอีก 1 ราย ลดการใช้ยาเสพติดลงได้อย่างมีนัยสำคัญ ) ผู้ป่วยสองรายได้มีอาการดีขึ้นบ้างในทั้งด้านอาการทางจิตและการใช้ยาเสพติด และผู้ป่วยสองคนไม่มีอาการดีขึ้นทั้งสองด้าน

### สรุปภาพรวม รักษาอาการทางจิต ที่เกิดร่วมกับการเสพยา

การศึกษาทั้งหมดนี้ยังถือว่ามีหลักฐานไม่เพียงพอที่จะรับรองเป็นมาตรฐานการรักษาผู้ติด methamphetamine ที่มีอาการทางจิตร่วมด้วย แต่ก็ทำให้ทราบว่ายาพวกนี้ปลอดภัยและอาจจะช่วยได้ในกรณีที่เกิดอาการปัญหาทางจิตกับผู้ติด amphetamine กลุ่มยา antipsychotic dexamphetamine ,modafinil, citicoline อาจปลอดภัย เมื่อใช้ตาม guideline ภายใต้ขนาดยาที่แนะนำสำหรับคนทั่วไป

dexamphetamine และ modafinil ไม่ทำให้เกิดอาการทางจิตแย่ลงแม้ว่า Shearer และคณะ ( 2009 ) จะแนะนำให้ระวังการใช้ modafinil ในผู้ที่มีอาการทางจิต

dexamphetamine, risperidone และการใช้ร่วมกับ modafinil, quetiapin, divalproex มีผลทางบวกต่ออาการทางจิตบ้าง และมีผลดีต่อการลดการใช้ amphetamine use

แม้ว่าจะมีการศึกษาที่ถูกควบคุมอย่างดีจำนวนน้อย ก็มีข้อเสนอแนะสรุปว่ายาสำหรับรักษาอาการทางจิต (mental health disorder) ในแบบเดียวกับที่ใช้ในผู้ไม่ติดยา ก็ยังเหมาะที่จะใช้กับผู้เสพยา amphetamine ที่มีอาการเหล่านี้ด้วยเช่นกัน โดยต้องอยู่ในคำแนะนำดูแลอย่างใกล้ชิด เนื่องจากมีความปลอดภัยแต่ยังไม่มีหลักฐานเพียงพอสำหรับการใช้เช่นนี้ และควรต้องเพิ่มการติดตามการเข้ายาเข้าไปด้วย <sup>(23)</sup>

การศึกษามีเพียง 2 เรื่องที่เป็น controlled trials case ยังจำเป็นต้องทำการศึกษาเพิ่มเติมในเรื่องการใช้ยารักษาอาการทางจิตที่เกิดในผู้เสพติดยา amphetamine ,methamphetamine ในอนาคต

### 4.3 ยาที่ใช้รักษาการเสพติด MDMA

จากการทบทวนรายงานการศึกษาวิจัย พบว่ามีการศึกษาเพียง 2 เรื่องที่ศึกษาการใช้ยาในผู้ติดยา MDMA เป็นแบบ single-case design studies พบว่ามีการใช้ยา 2 ชนิด ดังนี้



### 1 ) topiramate พบรายงานการศึกษาวิจัย 1 เรื่อง คือ

Akhondzadeh และคณะ (2005)<sup>(107)</sup> ทำการศึกษา แบบ single-case design โดยมีอาสาสมัครชายอายุ 28 ปี ซึ่งใช้ MDMA 2-4 ครั้ง ต่อสัปดาห์ มานาน 4 ปี และเสพติดสารหลายชนิด ( opiates และ Alcohol ) มีประวัติการใช้มานาน ทดลองให้ยา topiramate 50 mg. ในวันแรก ซึ่งได้ปรับขนาดยาขึ้นจนเป็น 200 mg.ต่อวัน ในสัปดาห์ที่ 2 และใช้ขนาดรักษาไป 3 เดือน

**สรุปผล** ผู้ป่วยรายงานว่าได้มีการใช้ MDMA เพียงครั้งเดียวในช่วงที่ทำการรักษา และรายงานว่าไม่มีอาการเคลิ้ม euphoric effects และสามารถลดการเสพ MDMA ได้ 3 เดือนแล้ว และระบุว่าไม่รู้สึกรอยากใช้ยา MDMA อีกในอนาคต

### 2 ) mirtazapine พบรายงานการศึกษาวิจัย 1 เรื่อง คือ

Fetter (2005)<sup>(108.)</sup> ทำการศึกษาแบบ single-case design โดยมีอาสาสมัครหญิงอายุ 28 ปี ซึ่งมีรายงานว่ามีอาการซึมเศร้าและวิตกกังวลเป็นผู้เสพ MDMA ทุกสัปดาห์มา 1 ปีแล้ว และได้เลิกใช้มาได้ 6 ปีแล้ว โดยที่มีอาการซึมเศร้าและวิตกกังวล ซึ่งผู้ป่วยคิดว่าเป็นสิ่งที่ทำให้กลับไปใช้ MDMA อีกทดลองให้ยา mirtazapine 30 mg. ก่อนนอนวันละครั้งและ hydroxyzine 25 mg. เฉพาะเมื่อมีอาการตื่นกลัว panic attack

**สรุปผล** ผู้ป่วยรายงานความรู้สึกว่าค่อนข้างดี อาการตื่นกลัว ( panic attack ) ลดลงจาก 4 ครั้งเหลือ 1 ครั้งต่อวัน การนอนดีขึ้น และความผ่อนคลาย คงอยู่ตลอดเวลา ที่มีการเฝ้าติดตาม 12 สัปดาห์

### สรุปผลภาพรวมเกี่ยวกับยาที่ใช้รักษาอาการติดยา ATS ที่เป็น MDMA

มีการศึกษาเกี่ยวกับการรักษายาเสพติด MDMA ด้วยการใช้ยาเพียงสองเรื่องและทั้งคู่เป็น single-case design จึงมีน้ำหนักน้อยในการอ้างอิงใช้ทางคลินิกในขณะนี้การรักษาแบบ psychosocial จึงเป็นวิธีเดียวที่ได้รับการรับรองและเป็นทางเลือกของการรักษาผู้ติดยากลุ่มนี้

## 4.4 ยาที่ใช้รักษาการเสพติด Amphetamine Type Stimulants ชนิดอื่น ๆ

จากการสืบค้น พบรายงานการศึกษาชิ้นเดียวขอ Arnold ,K.K ( 2007) ที่ทำเกี่ยวกับการรักษาผู้เสพติดATS ชนิดอื่นนอกเหนือจาก amphetamine , methamphetamine และ MDMA ซึ่งการศึกษาใช้วิธี single – case design รายงานผลการใช้ยา fluoxetine ร่วมกับ aripiprazole รักษาหญิงอายุ 37 ปี มีประวัติซึมเศร้า มีความผิดปกติในการกิน ย้ำคิดย้ำทำ ซึ่งใช้ยา ephedrine ในการลด

น้ำหนักมา 20 ปี โดยทำการให้ยา fluoxetine 80 mg. ต่อวัน ร่วมกับ aripiprazole 2.5 mg. ต่อวัน นาน 8 สัปดาห์ ผลการรักษาได้ผลดีและผู้ป่วยสามารถเลิกใช้ยา ephedrine หลังจากนั้น 4 เดือน

#### 4.5 ยาที่ใช้รักษาการเสพติด Amphetamine Type Stimulants ที่อยู่ระหว่างการ การศึกษาและยังไม่มีรายงานผลการทดลองในผู้ป่วยเสพติด ATS

จากการศึกษาผลของยาหลากหลายชนิด แต่ยังไม่สามารถกำหนดเป็นข้อบ่งใช้ในยาชนิดใดว่าใช้รักษาอาการขาดยา หรือติดยาเสพติด จึงมีความพยายามในการศึกษาหายาที่ออกฤทธิ์ด้วยกลไกใหม่ ๆ ขึ้น ดังนี้

##### 4.5.1 ยาที่ออกฤทธิ์ต่อระบบภูมิคุ้มกัน Immunotherapies

การใช้กลไกระบบภูมิคุ้มกันมาทดลองรักษาการติดยาเสพติดกลุ่ม ATS ถือเป็นนวัตกรรม ซึ่งขณะนี้การทดลองมีทั้งในส่วนที่ศึกษา วัคซีน ( active immunization ) และที่ศึกษา anti-methamphetamine monoclonal antibody ( AMMA ) ซึ่งถือเป็น passive administration

วัคซีนออกฤทธิ์โดยสะกิดกั้นการเกิดผลของยาเสพติด มีข้อดีเหนือจากการใช้ยาที่ออกฤทธิ์ต่อสมองโดยจะไม่ทำให้เกิดฤทธิ์ต่อจิตและประสาท และไม่เสี่ยงต่อการนำไปใช้ในทางที่ผิด ฤทธิ์อาจคงอยู่เป็นเดือนเพื่อช่วยให้ผู้เสพติดสามารถคงอยู่ในการรักษาจนครบแผนการรักษาได้ ขณะนี้ได้มีวัคซีนสำหรับผู้เสพติดโคเคน และนิโคติน อยู่ในการทดลองทางคลินิกแล้ว ในขณะที่วัคซีนสำหรับผู้เสพติด methamphetamine อยู่ระหว่างการทดลองทาง pre clinic ซึ่งการทดลองในหนู rat พบว่าวัคซีนทำให้หนูสร้าง antibody ได้ แต่ไม่ทำให้ลด locomotor activity ในการตอบสนองต่อยาเสพติด<sup>(110)</sup>

AMMA ทำให้ลดการให้ยาด้วยตัวเอง ( self administration ) ลด locomotor activity และยับยั้งผลการกระตุ้นสมองจาก metamphetamine ในหนู และนกพิราบ มีความเป็นไปได้ว่าข้อบ่งชี้ในการใช้ AMMA ในมนุษย์ คือ การช่วยเรื่องเสพยาเกินขนาด ( overdose ) และป้องกันการกลับซ้ำในการเสพยา ( relapse )<sup>(111, 112)</sup>

##### 4.5.2 ยาที่ออกฤทธิ์ต่อระบบ endocannabinoid system<sup>(113)</sup>

ตามที่มีผลศึกษาว่า Cannabinoid CB<sub>1</sub> receptors ควบคุมการปลดปล่อย dopamine ซึ่งทำให้เกิดการเสพติดยา อายากยา เสาะหายา และการกลับไปเสพยา จึงทำให้มีข้อสันนิษฐานว่า endocannabinoid system อาจสนับสนุนกระบวนการนี้ มีการทดลองในหนูพบว่า การให้ยา methanadamide ซึ่งเป็น CB<sub>1</sub> agonist ก่อนให้เสพยา ให้ผลตอบสนอง เหมือนการกระตุ้นด้วย methamphetamine ขณะที่เมื่อให้ยา JWH 015 ( CB<sub>2</sub> agonist ) ไม่ทำให้เกิดผล

เมื่อให้ methamphetamine กับ Cannabinoid antagonist ( AM 251) พบว่ามี การกดฤทธิ์กระตุ้นของ methamphetamine

#### 4.5.3 ยาที่ออกฤทธิ์เป็น Nicotinic agent <sup>( 114,115 )</sup>

Lobeline และ สาร alkaloid ของ Lobelia ใช้เป็นสารกระตุ้นระบบการหายใจสำหรับ ผู้ที่เลิกบุหรี่ โดยที่ออกฤทธิ์เป็น nicotinic receptors partial agonist สารกลุ่มนี้จะทำปฏิกิริยากับ DAT และ VMAT2 ซึ่งทำหน้าที่จัดการการเก็บกักและปลดปล่อย dopamine สารนี้ปรับเปลี่ยนหน้าที่ dopamine โดยยับยั้งการเก็บกลับ dopamine และเร่งการปลดปล่อย dopamine จาก storage vesicles ที่ปลายประสาท pre – synaptic lobeline และ analogue จะทำหน้าที่เหมือนเป็น methamphetamine antagonist ทำให้ลดการให้ยาตัวเองได้ ขณะนี้ได้ผ่านการทดลองความปลอดภัย ในมนุษย์แล้ว (มีการทดลองให้ยาแบบอมใต้ลิ้น) และทดลองทางเภสัชจลนศาสตร์ โดยการให้ยาหลาย ๆ ครั้ง ( ทำในคน )

#### 4.5.4 Benzoquinolizine derivatives <sup>( 116,117 )</sup>

อนุพันธ์ของยากลุ่มนี้ยกตัวอย่างเช่น tetrabenazine มีความชอบจับกับ VMAT 2 มาก อยู่ระหว่างขออนุญาตขึ้นทะเบียนในยุโรปและสหรัฐอเมริกาหลายประเทศ ให้ใช้รักษา hyperkinetic movement disorders ลด locomotor activity และความกร้าวร้าวในลิงและลดอาการ hyperactivity จากการเหนี่ยวนำของ methamphetamine ในหนู



## บทที่ 5

### มุมมองทางการแพทย์และการใช้ประโยชน์

#### Amphetamine Type Stimulants

จากการที่ประเทศไทยได้ประกาศควบคุม amphetamine และอนุพันธ์ทั้งหมดให้เป็นยาเสพติดให้โทษในประเภทที่ 1 เป็นผลให้การซื้อขายกลุ่มนี้ทั้งหมดจะกระทำไม่ได้ เนื่องจากบทบัญญัติกฎหมายตามมาตรา 57 แห่งพระราชบัญญัติยาเสพติดให้โทษ พ.ศ. 2522 ห้ามการเสพยาเสพติดให้โทษในประเภทที่ 1 ในขณะที่ The Convention on Psychotropic Substances of 1971 ได้จัดประเภทการควบคุม amphetamine และอนุพันธ์บางชนิดเช่น dexamphetamine, levamphetamine อยู่ใน schedule II ทั้งนี้เนื่องจากยังมีประโยชน์ทางการแพทย์ ส่วนอนุพันธ์ที่ไม่มีประโยชน์ทางการแพทย์ เช่น MDMA ถูกควบคุมอยู่ใน schedule I ( รายละเอียดตามที่กล่าวไว้ในบทที่ 2 )

amphetamine นั้นแรกเริ่มถูกสังเคราะห์มาเพื่อใช้ประโยชน์ทางการแพทย์ จนถึงปัจจุบันก็ยังมีการใช้ amphetamine ในประเทศสหรัฐอเมริกา แคนาดา สหราชอาณาจักร เนเธอร์แลนด์ ลักเซมเบิร์ก เยอรมันนี สเปน ออสเตรเลีย และนิวซีแลนด์ ส่วน methamphetamine มีใช้ที่ประเทศสหรัฐอเมริกาซึ่งเป็นประเทศที่คุ้นเคยกับการใช้ amphetamine ทางทางการแพทย์เป็นอย่างดี โดยข้อบ่งชี้ของ amphetamine ที่ได้รับการรับรองจาก USFDA ในปัจจุบันคือ amphetamine สำหรับรักษาโรค attention deficit hyperactivity disorder ( ADHD ) และ narcolepsy ส่วน methamphetamine ได้รับการรับรองจาก USFDA สำหรับรักษาโรค ADHD และโรคอ้วน ( Exogenous Obesity ) ที่วิธีอื่นใช้ไม่ได้ผล<sup>(118)</sup> ตัวอย่างผลิตภัณฑ์สำหรับใช้ทางการแพทย์มีรูปแบบผลิตภัณฑ์หลากหลาย ตามตารางที่ 5-1

#### ผลิตภัณฑ์ amphetamine และอนุพันธ์ที่มีการใช้ประโยชน์ทางการแพทย์ในปัจจุบัน

ผลิตภัณฑ์	รูปแบบของเกลือ	รูปแบบยา	ตัวอย่างชื่อทางการค้า
dexamphetamine	sulfate	IR	Dexedrine sulphate, Dextrostat , Afatin, d- Amfetasul, Domafate, Obesedrin, Dexten, Maxiton Sympamim, Simpamina-D, Albemap, Dadex,

ผลิตภัณฑ์	รูปแบบของเกลือ	รูปแบบยา	ตัวอย่างชื่อทางการค้า
dexamphetamine	sulfate	IR-solution	Procentra <sup>®</sup>
dexamphetamine	sulfate	IR-Tablet	Zenedi <sup>®</sup>
amphetamine	sulfate	IR-tablet	Evekeo <sup>®</sup>
enantiomer mixed /amphetamine salt (3 : 1 d : l isomer )	Saccharate Aspartate /sulfate	IR	Adderall <sup>®</sup>
	Saccharate Aspartate /sulfate	XR	Adderall <sup>®</sup> XR
Mixed amphetamine salt	Saccharate Aspartate /sulfate	XR	Mydayis <sup>®</sup>
amphetamine		XR-tablet ER-suspension	Adzenys <sup>®</sup> XR-ODT Adzenys <sup>®</sup> ER
amphetamine		XR-suspension/ XR-tablet	Dyanavel <sup>®</sup> XR
methamphetamine	Hydrochloride	IR	Desoxyn <sup>®</sup>
Lisdexamphetamine	Dimesylate	Prodrug	Vyvanse <sup>®</sup>

IR: ยาที่ออกฤทธิ์ทันที ( immediate release) XR / ER : ยาที่ใช้เวลาในการออกฤทธิ์ (extended release )

**ตารางที่ 5-1** แสดงรายชื่อ ผลิตภัณฑ์ amphetamine และอนุพันธ์ที่มีการใช้ประโยชน์ทางการแพทย์  
ในปัจจุบัน ( 22,119,120 )

### 5.1 การใช้ amphetamine และอนุพันธ์รักษาโรค Narcolepsy

โรค Narcolepsy เป็นโรคเกี่ยวกับความผิดปกติของการนอน กล่าวคือผู้ป่วยจะมีอาการง่วงนอนในตอนกลางวันมากเกินไป เมื่อหลับไปกล้ามเนื้อในร่างกายจะอ่อนปวกเปียกเหมือนจะรู้สึกตัวแต่เคลื่อนไหวไม่ได้ ฝันร้าย เห็นภาพหลอน<sup>(121)</sup> การใช้ยาสามารถใช้ amphetamine โดยสำหรับเด็กอายุ 6-12 ปีให้ใช้ 5 mg.ต่อวัน หากอายุมากกว่า 11 ปี ให้ใช้ 10-60 mg.ต่อวัน พบว่าช่วยให้ 65-85 % ของจำนวน ผู้ป่วยมีอาการดีขึ้น แต่ในปัจจุบันมีความนิยมใช้ยาชนิดใหม่ ๆ มาแทนที่เพิ่มขึ้นเรื่อย ๆ ทั้งนี้เนื่องจากที่มีโอกาสถูกนำไปใช้ในทางที่ผิดได้น้อยกว่า และผลข้างเคียงน้อยกว่า เช่น methylphenidate หรือ modafinil<sup>(122)</sup>

## 5.2 การใช้ amphetamine และอนุพันธ์ รักษาโรคอ้วน

ในอดีตเมื่อช่วงปี ค.ศ.1930s ได้มีการใช้ amphetamine ในชื่อการค้า Bazedrine<sup>®</sup> ในการเป็นยากดความอยากอาหาร แต่หลังจากพบว่ามียาข้างเคียงและถูกนำไปใช้ในทางที่ผิดได้มาก ในช่วงปี 1950s มีรายงานการขาดสารอาหาร อาการทางจิต อาการซึมเศร้าจาก และใน USP 1990s ได้แนะนำให้ไปใช้ยาชนิดอื่นแทน

ปัจจุบันแพทย์ใช้ยาATS ซึ่งมีศักยภาพในการนำไปใช้ในทางที่ผิดน้อย เช่น phentermine หรือ Diethyl propion เป็นทางเลือกแรกๆก่อน หากพบว่าไม่ได้ผลจึงจะพิจารณาใช้ amphetamine หรือ methamphetamine แทน<sup>(123)</sup>

## 5.3 การใช้ amphetamine และอนุพันธ์รักษาโรคสมาธิสั้น : attention deficit hyperactivity disorder (ADHD)<sup>(22)</sup>

จากปัญหาที่พบการนำ amphetamine และอนุพันธ์ ไปใช้เป็นยาเสพติด ทำให้การใช้เป็นยา รักษาโรคถูกเฝ้าระวังอย่างเคร่งครัด แม้แต่การใช้รักษาโรค Narcolepsy และโรคอ้วนก็มียาชนิดอื่น ได้รับความนิยมนมากกว่ามาแทนที่ แต่อย่างไรก็ดีสำหรับการรักษาโรค ADHD ยังถือว่า ยาในกลุ่มนี้มี ประสิทธิภาพมาก จึงยังเป็นยาที่เป็นตัวเลือกแรก ๆ ของประเทศที่ยังอนุญาตให้ใช้ทางการแพทย์

### 5.3.1 ประวัติการใช้ amphetamine ในการรักษา ADHD

ประวัติการใช้ amphetamine รักษาโรค ADHD เริ่มขึ้นเมื่อ Bradley เป็นบุคคลแรกที่ รายงานถึงผลลัพธ์ที่เป็นประโยชน์ของ racemate amphetamine ( Bazedrine<sup>®</sup> ) ในการรักษาเด็ก ที่มีปัญหาทางพฤติกรรมที่รุนแรงในปี ค.ศ.1937 ( ตั้งแต่ปี ค.ศ. 1994 American Psychiatric Association วินิจฉัยว่าเป็นโรคสมาธิสั้น (ADHD) ) โดย ถึงแม้ว่า l-amphetamine ( Cydril<sup>®</sup> ) จะ ได้รับความสนใจน้อยกว่า racemate หรือ d-isomer ค่อนข้างมาก แต่จากการทดลองทางการแพทย์ใน ทศวรรษที่ 1970s แสดงให้เห็นว่า amphetamine ที่มีสูตรโมเลกุลเหมือนกันทั้ง 2 ชนิดนี้ มี ประสิทธิภาพทางการแพทย์ในการรักษาโรคสมาธิสั้น การใช้ Bazedrine<sup>®</sup> เพื่อรักษาโรคสมาธิสั้นลดลง อย่างมากหลังจากที่ Gross รายงานในปี ค.ศ.1976 ว่า racemate มีประสิทธิภาพทางการแพทย์น้อยกว่า d-isomer (Dexedrine) มาก ในปัจจุบันการใช้ l-amphetamine เพียงอย่างเดียวในการรักษาโรค สมาธิสั้นจะอยู่ในรูปของเกลือผสม enantiomer ผสม amphetamine ( MES-amphetamine ) ( mixed salts/mixed enantiomers amphetamine (MES-amphetamine)) ซึ่งประกอบด้วย การ ผสม enantiomer ในอัตราส่วน 3:1 ของ d-amphetamine กับเกลือ l-amphetamine ซึ่งมีทั้งสูตรที่ ออกฤทธิ์ทันที ( Adderall<sup>®</sup> ) และสูตรออกฤทธิ์เนิ่น ( Adderall<sup>®</sup> XR ) พัฒนาการที่เพิ่งเกิดขึ้นใน สาขาของการออกแบบเภสัชภัณฑ์ amphetamine คือ การผลิต Lisdexamphetamine Dimesylate ( Vyvanse<sup>®</sup> ) ซึ่งเป็นโพรดรัก ( Prodrug ) ของ amphetamine Lisdexamphetamine ประกอบขึ้น ด้วย L-lysine กรดอะมิโนที่เกิดขึ้นเองตามธรรมชาติโดยมีพันธะโควาเลนต์ ( covalent ) กับ

d-amphetamine ผ่านทางกลุ่มพันธะ amide การนำ Lisdexamphetamine Dimesylate ( Vyvanse<sup>®</sup> ) ไปใช้รักษาโรคสมาธิสั้นในเด็ก ( อายุ 6-12 ปี ) วัยรุ่น และผู้ใหญ่ได้รับการอนุมัติในประเทศสหรัฐอเมริกาและประเทศแคนาดา ปัจจุบันตัวยาดังกล่าวได้รับการพัฒนาเพื่อนำไปใช้ทางการแพทย์เพื่อรักษาโรคสมาธิสั้นในหลายประเทศของทวีปยุโรป Lisdexamphetamine Dimesylate ( Vyvanse<sup>®</sup> ) นั้นหลังจากดูดซึมเข้าไปในกระแสเลือดแล้ว จะถูกเผาผลาญโดยเซลล์เม็ดเลือดแดงเพื่อปล่อยสาร d-amphetamine และกรดอะมิโนธรรมชาติคือ L-Lysine

### 5.3.2 มุมมองทางการแพทย์ต่อผลข้างเคียงและศักยภาพในการใช้ยาในทางที่ผิด

เป็นความจริงที่ว่าโรคสมาธิสั้นได้รับการวินิจฉัยและรักษามากที่ประเทศสหรัฐอเมริกา เมื่อเปรียบเทียบกับทวีปยุโรป ซึ่งถูกวินิจฉัยน้อยที่สุดในบรรดาความผิดปกติทางจิตเวชทั้งหมด โดยเฉพาะในผู้ใหญ่ ถึงแม้ว่า amphetamine จะเป็นที่ยอมรับว่าใช้รักษาโรคสมาธิสั้นและความผิดปกติของระบบประสาทส่วนกลาง ( Central Nervous System ( CNS ) ) เช่น โรคหลับผิดปกติ ที่มีประสิทธิผลที่สุดมาหลายทศวรรษ แต่การใช้ในสหราชอาณาจักรและในบริบทของทวีปยุโรป ยังคงอยู่ในวงจำกัดเมื่อเทียบกับการใช้อย่างกว้างขวางในประเทศสหรัฐอเมริกา เหตุผลในเรื่องนี้เกี่ยวข้องกับทัศนคติทางสังคมและทางการแพทย์ต่อสถานะของโรคสมาธิสั้น นโยบายการตลาดของอุตสาหกรรมยา ตลอดจนความกังวลเกี่ยวกับการใช้ยาตามข้อบ่งชี้ทางกุมารเวชศาสตร์ซึ่งเป็นที่รับรู้ว่ามีแนวโน้มสูงที่จะมีการใช้เพื่อความสนุกสนานในทางที่ผิดและนำไปสู่การเสพติดได้ แต่ในหลายปีที่ผ่านมา นักจิตเวชเด็กเริ่มที่จะสวมบทบาทในการสั่งยาด้วยเช่นเดียวกันซึ่งส่วนใหญ่จะใช้ยา methylphenidate

จากการที่ระหว่างสงครามโลกครั้งที่ 2 ซึ่งทำให้เกิดการผลิตยา amphetamine เช่น racemic amphetamine d-amphetamine และ methamphetamine เป็นจำนวนมากหลังสงครามโลก มีการใช้อย่างกว้างขวางเพื่อทำให้เกิดความตื่นตัวและมีเหลือทิ้งเป็นจำนวนมากหลังสงครามโลก ยาที่เหลือส่วนใหญ่ไปอยู่ใน ‘ตลาดมืด’ และในทศวรรษที่ 1950 การใช้ d-amphetamine ในทางที่ผิดกลายเป็นที่รับรู้ ในยุคนั้นและมีการรายงานว่ากลุ่มผู้เสพยา d-amphetamine อย่างหนักมีอาการทางจิต หวาดระแวง ทำให้เห็นถึงอันตรายทางจิตเวชที่เป็นไปได้ของยานี้และอาจทำให้ผู้สั่งยาเปลี่ยนจากการสั่ง d-amphetamine ไปใช้ methylphenidate แทน อีกปัจจัยหนึ่งคือการใช้ d-amphetamine เป็นยารักษาอาการซึมเศร้า ในทศวรรษที่ 1950 ก่อนที่จะมีการค้นพบ tricyclic monoamine reuptake inhibitor มีกรณีที่คนใช้ยาในทางที่ผิด และยังมีระดับของการเบี่ยงเบนการใช้ยาตามใบสั่งแพทย์และ/หรือนำไปใช้ในทางที่ผิดในหมู่คนหนุ่มสาวค่อนข้างสูง ในช่วงปีท้ายๆ การแพร่ระบาดของการใช้ d-amphetamine ในทางที่ผิด ในหลายส่วนของสหราชอาณาจักร มักจะใช้ d-amphetamine ที่สังเคราะห์ขึ้นในท้องถิ่น ทำให้นายแพทย์ไม่กล้าสั่งยา d-amphetamine ด้วยเกรงว่าจะนำไปสู่การใช้ในทางที่ผิด ส่วนในประเทศสหรัฐอเมริกา ยาที่มีสาร d-amphetamine โดยเฉพาะ MES-amphetamine ได้รับการใช้อย่างแพร่หลายเพื่อรักษาโรคสมาธิสั้น ความคุ้นเคยกับ amphetamine ที่สั่งโดยแพทย์กับการหาได้ง่ายมากยิ่งขึ้นของตำรับยาซึ่งช่วยลดความเป็นไปได้ที่จะใช้ไปในทางที่ผิดตัวอย่างเช่น ยา Adderall<sup>®</sup> XR ได้ก่อให้เกิดสถานการณ์ในประเทศสหรัฐอเมริกา ซึ่งแพทย์มองว่าความเสี่ยงของการใช้สาร d-



amphetamine ไปในทางที่ผิด ไม่ต่างจากการใช้ methylphenidate ร่วมกันมีความรับรู้ d-amphetamine จะปลอดภัยกว่า methamphetamine ทศนคติของแพทย์ในประเทศสหรัฐอเมริกา จึงมีความผ่อนคลายมากกว่าในการออกใบสั่งยา d-amphetamine ส่วนในทวีปยุโรป การใช้ amphetamine เพื่อความสนุกสนานในทางที่ผิดไม่ได้แพร่หลาย และการใช้ amphetamine ที่ผิดกฎหมายเกือบทั้งหมดจะจำกัดวงอยู่ที่ d-amphetamine ในฐานะเป็นเกลือซัลเฟต ( sulphate salt ) เท่านั้น

จากความเป็นมาดังกล่าวข้างต้น การนำ amphetamine มาใช้รักษาโรค ADHD จึงมีมุมมองที่ต้องคำนึงถึง สามเรื่องใหญ่ คือ 1 ) ประสิทธิภาพในการรักษา 2 ) ความปลอดภัยและอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา 3 ) การนำยาไปใช้ในทางที่ผิด ดังนี้

### 1 ) ประสิทธิภาพในการรักษา ADHD

เป็นที่ยอมรับมาเป็นเวลานานแล้วว่าในโรคสมาธิสั้นมีความผิดปกติของระบบ catecholamine ของสมองในสมองคอร์เทกซ์กลีบหน้าผากส่วนหน้า ( PFC ) และการเชื่อมต่อกับบริเวณ subcortical regions รวมถึงบริเวณ striatum การศึกษาด้วยวิธีการถ่ายภาพระบบประสาทของคนไข้ที่เป็นโรคสมาธิสั้นแสดงให้เห็นถึงการปรับเปลี่ยนทางกายวิภาคและการเปลี่ยนแปลงหน้าที่จากการทำงานของ dopamine ที่ลดลงในหลายบริเวณของสมองประกอบด้วยเปลือกสมองส่วนหน้า ( frontal cortex ) บริเวณ striatum และ globus Pallidus จากการสังเกตการณ์ว่าไอโซเมอร์ของ amphetamine ทำให้เกิดการหลั่งของ dopamine และ noradrenaline ในบริเวณ PFC และ dopamine ใน striatum เพิ่มขึ้นอย่างรวดเร็วและเป็นจำนวนมาก จึงมีการคาดการณ์ว่ายานี้จะมีประสิทธิภาพสูงที่สุดในการรักษาโรคสมาธิสั้น การคาดการณ์นี้ได้รับการยืนยันจากรายงานของความมีประสิทธิภาพในการรักษาโรคสมาธิสั้นด้วยสาร d-amphetamine สาร l-amphetamine racemic amphetamine และ MES-amphetamine เป็นที่ยอมรับกันทั่วไปว่าความมีประสิทธิภาพของ amphetamine ไม่ได้แตกต่างไปจากความมีประสิทธิภาพของ methylphenidate แต่อย่างไรก็ตาม Faraone and Buitelaar ( 2010 ) ได้ทำการวิเคราะห์ห่อภิมาณ ( meta-analysis ) แสดงให้เห็นถึงความมีประสิทธิภาพที่มากกว่าในระดับปานกลางของยาประเภท amphetamine<sup>( 124 )</sup> และมีการทดลองหลายครั้งรายงานถึงความมีประสิทธิภาพที่เหนือกว่าของ amphetamine ในการรักษาโรคสมาธิสั้น ในการเปรียบเทียบกับ atomoxetine ( Strattera<sup>®</sup> ) ซึ่งเป็นตัวยับยั้งการเก็บกลับ noradrenaline แบบเลือกสรร<sup>( 125,126 )</sup>

### 2 ) ความปลอดภัยและเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์<sup>( 118 )</sup>

จากผลกระทบทางคลินิกของ amphetamine ในฐานะเป็นยาที่ใช้ต่อสู้กับความเหนื่อยล้าและระดับความอยากอาหารและการรักษาโรค narcolepsy ผลลัพธ์ที่ไม่พึงประสงค์ เช่น ภาวะเบื่ออาหาร ( anorexia ) น้ำหนักตัวลด ( weight loss ) อาการนอนไม่หลับ ( insomnia ) เป็นสิ่งที่คาดว่าจะเกิดขึ้นและเป็นเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นบ่อยซึ่งเกี่ยวข้องกับการใช้ยารักษาโรคที่มีสาร amphetamine ในการรักษาโรคสมาธิสั้น ผลข้างเคียงเหล่านี้มีรายงานว่าเกิดขึ้นกับสาร

d-amphetamine สาร MES-amphetamine และสาร Lisdexamphetamine เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์อื่นๆ ที่เกิดจาก amphetamine ประกอบด้วยอาการคลื่นไส้ อาเจียน ปวดท้องอย่างรุนแรง ( abdominal cramps ) ความดันที่สูงขึ้นและหัวใจที่เต้นแรงขึ้นหากใช้เกินขนาดอาจทำให้หัวใจหยุดเต้นได้ และอาจรวมถึงการกำเริบของอาการกระตุกของกล้ามเนื้อเล็กๆ ( motor tics) และเมื่อใช้ในระยะเวลายาวอาจเกิดการเจริญเติบโตของเด็กได้

### 3 ) การนำไปใช้ในทางที่ผิด

ยากระตุ้นประสาท (Stimulants) มีแนวโน้มที่จะเป็นที่ชื่นชอบของกลุ่มประชากรบางส่วน ถึงแม้ว่าจะไม่ได้หมายถึงทุกคนในกลุ่มประชากรนั้นมีหลักฐานบางประการที่แสดงว่าระดับ dopamine พื้นฐาน ( basal dopamine tone) เป็นตัวกำหนดสิ่งนี้ จากการที่บุคคลที่มีตัวรับ dopamine D<sub>2</sub> ในปริมาณที่สูง จะพบว่ายากระตุ้นประสาทเป็นสิ่งน่ารังเกียจมากกว่าสิ่งเพลิดเพลิน<sup>(127)</sup> อย่างไรก็ตาม ประสบการณ์ความเพลิดเพลินจาก d-amphetamine อาจนำไปสู่การใช้ที่เกินเลยจากการเป็นยาตามใบสั่งแพทย์โดยคนไข้ และการใช้ใบสั่งแพทย์ (ไปในทางที่ผิด)(การเบี่ยงเบน) แต่ในความเป็นจริงแล้วมีการใช้ยาเหล่านี้ไปในทางที่ผิดโดยคนไข้ที่ป่วยเป็นโรคสมาธิสั้นน้อยมาก<sup>(128)</sup> ปัญหาในการใช้ยาที่แพทย์พบกลับเป็นสิ่งตรงกันข้ามคือจะต้องหาวิธีให้คนไข้มีความร่วมมือในการใช้ยาให้มากขึ้น ผู้ป่วยที่เป็นวัยรุ่นหลายคนหยุดการใช้ยาต่างๆ ที่ยานั้นให้ผลประโยชน์ที่ชัดเจนต่อผลการเรียน โดยที่พวกเขาอ้างเหตุผลต่างๆ เช่น รู้สึกว่าถูกควบคุม มีความต้องการที่จะมีอำนาจในการตัดสินใจเรื่องยาที่รักษา ด้วยเหตุผลเหล่านี้ การที่ต้องอาศัยการสังเกตการณ์เพื่อดูว่ามีการพึ่งพาและการใช้ในทางที่ผิดของ d-amphetamine ตามใบสั่งแพทย์จึงเป็นเรื่องที่เป็นไปได้ยากในการรักษาคนไข้

จากเภสัชจลนศาสตร์ของ d-amphetamine เมื่อใช้รับประทานเข้าทางปากจะทำให้ออกฤทธิ์ ( ความเพลิดเพลิน ) น้อยกว่า cocaine หรือ methamphetamine ไม่ว่าจะเสพด้วยการสูดเข้าโพรงจมูกหรือการสูบ โดยเฉพาะ crack cocaine จะเข้าสู่สมองอย่างรวดเร็ว และดูเหมือนว่าฤทธิ์ของยาจะไปรวมตัวที่สมองที่สัมพันธ์กับพลาสมา ( plasma ) สิ่งนี้อธิบายถึงแนวโน้มในการออกฤทธิ์ที่สูงของยานี้ การที่ฤทธิ์ของยาเข้าสู่สมองเร็วขึ้นเท่าใดก็นำไปสู่อาการ ‘พี (high)’ มากขึ้นเท่านั้น methamphetamine เดินทางเข้าสู่สมองช้ากว่าและออกฤทธิ์สูงสุดช้ากว่าโคเคน 10-15 นาที ถึงแม้ว่ายังไม่มีการศึกษาถึง d-amphetamine sulfate ในเชิงเปรียบเทียบโดยตรง แต่เราสามารถคาดคะเนจากคุณสมบัติทางเคมีที่รู้สึกได้ว่าหลังจากรับประทานเข้าทางปาก อัตราการเก็บสะสมในสมองของ d-amphetamine จะช้าลงกว่าอัตราการเก็บสะสมของ methamphetamine จากเหตุผลดังกล่าวการใช้ d-amphetamine ในทางที่ผิดไม่ใช่สาเหตุที่ควรระวัง การใช้ amphetamine ในทางที่ผิดนั้นเป็นปัญหาทางสังคม กฎหมาย และการแพทย์ที่เรื้อรังมานาน การฉีดยา d-amphetamine และยากระตุ้นประสาทอื่นๆ เข้าทางเส้นเลือดดำยังคงก่อให้เกิดความเสี่ยงทางด้านความปลอดภัยต่อบุคคลที่หมกมุ่นอยู่กับการเสพยาเสพติดด้วยวิธีนี้ การใช้วิธีการฉีดเข้าเส้นเลือดดำในทางที่ผิดบางวิธีเกิดจากการเบี่ยงเบนของการใช้หลอดฉีดยา d-amphetamine ซึ่งยังคงมีการส่งจ่ายโดยแพทย์เป็นครั้งคราวในสหราชอาณาจักร

อาณาจักรสำหรับการควบคุมการหลับผิดปกติอย่างรุนแรงและความผิดปกติอื่นๆ ของการใช้ยาระงับประสาทที่มากเกินไป อย่างไรก็ตาม d-amphetamine ที่ใช้ฉีดเข้าทางเส้นเลือดดำส่วนใหญ่ได้มาจากการผลิตที่ผิดกฎหมายในท้องถิ่น ผู้ใช้ในทางที่ผิดบางคนจะใช้ตัวทำละลายที่จะสกัดส่วนผสมของตัวยาที่ออกฤทธิ์จากยาเม็ดหรือยาแคปซูลซึ่งสามารถนำไปทำให้เข้มข้นแล้วฉีดเข้าทางเส้นเลือดดำ การพัฒนาการรูปแบบของ d-amphetamine ที่ป้องกันการแปรสภาพ ( tamper-deterrent ) เป็นเป้าหมายที่สำคัญของอุตสาหกรรมยา เพื่อป้องกันการใช้ในทางที่ผิดประเภทนี้ยาตามใบสั่งแพทย์ที่ประกอบด้วย d-amphetamine ที่ ใช้ได้วันละครั้งหลายชนิดเริ่มเกิดขึ้นซึ่งมีระดับของการป้องกันการแปรสภาพที่สูง ตัวอย่างเช่นยาแอดดีรอล เอ็กซ์อาร์ (Adderall XR) ยิ่งไปกว่านั้น

Lisdexamphetamine ในฐานะเป็น Prodrug ของ d-amphetamine เป็นความก้าวหน้าที่มากขึ้นในการลดความเสี่ยงของการเบี่ยงเบนเพราะยาดังกล่าวเพิ่มความเข้มข้นของยาในสมองอย่างค่อยเป็นค่อยไป ดังนั้น จึงเป็นการลดผลของการก่อให้เกิดความสนุกสนานของ d-amphetamine ลง

ในปัจจุบันได้มีนวัตกรรมทางเทคโนโลยีในการประกอบยาและระบบการทำงานของยา ซึ่งมีความก้าวหน้าอย่างมากในการทำให้การบริหารจัดการรักษาโรคสมาธิสั้นดีขึ้นเป็นอย่างมาก ยากระตุ้นประสาททุกชนิดมีอายุทางชีวภาพครึ่งชีวิต ( biological half-lives ) ซึ่งทำให้ต้องรับประทานยาอย่างน้อยวันละ 2 ครั้ง เพื่อให้ยาออกฤทธิ์ตลอดเวลา 12-14 ชั่วโมง โรคสมาธิสั้นจะมีอาการของการไม่มีสมาธิ วอกแวก มีความจำระยะสั้น หุนหันพลันแล่น และด้วยเหตุผลดังกล่าว คนไข้ที่เป็นโรคสมาธิสั้น จะไม่สามารถรับประทานยาตามที่กำหนดอย่างเข้มงวดได้เนื่องจากด้วย amphetamine มีความเป็นไปได้สูงที่จะนำไปใช้เพื่อความสนุกสนานในทางที่ผิด ดังนั้น การที่ยาตกอยู่ในมือของเด็กยิ่งทำให้เพิ่มความเสี่ยงของการเบี่ยงเบน/การนำไปใช้ในทางที่ผิด การให้ยากระตุ้นประสาทแก่เด็กและวัยรุ่นรับประทานเป็นสิ่งแรกในตอนเช้าวันละครั้งภายใต้การกำกับดูแลของผู้ปกครอง ทำให้เด็กและวัยรุ่นไม่ต้องรับผิดชอบในการรับประทานยาเพิ่มเติมนอกบ้าน และยังทำให้ผู้ป่วยไม่ต้องถูกบังคับให้รับประทานยาเพิ่มในเวลาที่กำหนดอย่างเข้มงวด ประโยชน์ที่จะได้รับเพิ่มเติมประการหนึ่ง คือ รูปแบบของยาแบบใหม่นี้มีการป้องกันการปรับเปลี่ยนสภาพยา ทำให้ยากต่อผู้ที่เข้าไปในทางที่ผิดที่จะสกัดเอาสาร amphetamine ออกมาเพื่อใช้เสพด้วยตนเองโดยวิธีที่อันตราย เช่นการสูบ ‘การสูดเข้าโพรงจมูก’ หรือการฉีดเข้าเส้นเลือดดำ ตัวอย่างของ amphetamine ที่ใช้รับประทานวันละครั้งมี MES-amphetamine XR , d-amphetamine ( d-amphetamine prodrug ) และ Lisdexamphetamine ซึ่งมีผลของการวิจัยพบว่า วิธีการฉีดยาเข้าทางเส้นเลือดดำหรือ สูดเข้าทางโพรงจมูกก็ไม่ได้เพิ่มศักยภาพทางยา ถึงแม้ว่าผลของการวิจัยจะไม่ได้แสดงอย่างชัดเจนว่า Lisdexamphetamine ไม่มีศักยภาพใดๆ สำหรับการใช้เพื่อความสนุกสนานในทางที่ผิด แต่ผลของการวิจัยบ่งชี้ว่าแรงดึงดูดใจต่อผู้ใช้ในทางที่ผิดจะลดลงเมื่อเปรียบเทียบกับ d-amphetamine ที่ออกฤทธิ์ทันที ดังนั้น จากข้อมูลเหล่านี้ความเป็นไปได้ที่ Lisdexamphetamine จะถูกใช้ในทางที่ผิดอย่างกว้างขวางโดยทางปากหรือทางจมูก จึงมีค่อนข้างต่ำ ( 129 )



## บทที่ 6

### บทสรุปและข้อเสนอแนะ

Amphetamine Type Stimulants หรือ ATS เป็นยาเสพติดที่มีประวัติยาวนานมาถึง 130 ปี เริ่มด้วยการสังเคราะห์โมเลกุลแรก จากนั้นนำไปใช้ทางยา เมื่อค้นพบฤทธิ์ต่อระบบประสาทส่วนกลางก็เริ่มมีการนำไปใช้รักษาโรคสมาธิสั้น (ADHD), obesity, narcolepsy และทำให้เกิดความตื่นตัว จากนั้นก็มีการนำยาทางการแพทย์ไปใช้ในทางที่ผิดหลากหลายวัตถุประสงค์ จนนานาชาติต้องร่วมกันจัดประเภทการควบคุมตามกฎหมายให้มีความเข้มงวดระดับสูง แต่เมื่อมีความต้องการใช้เป็นยาเสพติดก็มีห้องทดลองเถื่อนผลิตยาขึ้นขายในตลาดมืดขึ้นเองโดยรูปแบบของยากี่ไม่เหมือนเดิมที่เคยใช้ทางการแพทย์ ในปัจจุบัน ATS ในประเทศไทยที่เป็นปัญหาหลักคือ methamphetamine นับตั้งแต่ประกาศควบคุม amphetamine และอนุพันธ์ให้เป็นยาเสพติดให้โทษในประเภท 1 การลักลอบค้า methamphetamine กลับทวีความรุนแรงเป็นปัญหาต่อสังคม เศรษฐกิจ และคุณภาพทรัพยากรมนุษย์ ที่คาดว่า เป็นผู้เสพยาถึงปีละ 2 ล้านคน โดยในปี พ.ศ. 2559 รัฐบาลได้มีนโยบายเปลี่ยนมุมมองการควบคุม และถือว่าผู้เสพยา ผู้ติดยาเสพติดคือผู้ป่วย โดยมีกระทรวงสาธารณสุขเป็นผู้รับผิดชอบหลักในการบำบัดรักษา ในส่วนของการควบคุมสารเคมี amphetamine และอนุพันธ์ เป็น ยาเสพติดให้โทษในประเภท 1 ทั้งหมด แต่ในการควบคุมระหว่างประเทศตาม the Convention of psychotropic substances on 1971 ได้จัดประเภทที่ต้องควบคุมเข้มงวดสูงสุด เป็น schedule I ( เช่นกลุ่ม Ecstasy : MDMA ,MDA,MDE ) และ ประเภทที่ยังมีประโยชน์ทางการแพทย์เป็น schedule II ( เช่น amphetamine, dexamphetamine,levamphetamine,methamphetamine เป็นต้น ) ทำให้ปัจจุบันประเทศไทยไม่มียาในกลุ่มนี้ทางการแพทย์เลย แต่หลายประเทศยังมีใช้ทางการแพทย์สำหรับรักษาโรค โรคสมาธิสั้น (ADHD), obesity, narcolepsy ดังเช่นในอดีตที่เป็นมา หากแต่มีการพัฒนาการออกแบบตำรับยาให้ลดความเสี่ยงในการนำไปใช้ในทางที่ผิดได้ดีขึ้น ทั้งนี้เนื่องจากยาในกลุ่มนี้ยังถือว่ามีประสิทธิภาพในการรักษาที่ดี

ด้วยฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาของ ATS ได้พิสูจน์แล้วว่าทำให้เกิดการเสพติดในระดับสมองโดยผ่านกลไกการกระตุ้นการหลั่ง ยับยั้งการเก็บกลับ และยับยั้งการทำลายสารสื่อประสาท monoamines โดยเภสัชจลนศาสตร์มีส่วนสำคัญที่ทำให้เกิดแบบแผนการเสพติดที่เป็นอันตราย กล่าวคือมีการดัดแปลงใช้วิธีเสพด้วยการสูบควัน สูดดมยา หรือนำไปทำเป็นยาฉีดเข้าทางหลอดเลือดดำให้ตัวยาค้างในกระแสเลือดได้เร็วที่สุดเพื่อทำให้เกิดอาการพิ้อ (high) ซึ่งอาการนี้เป็นสาเหตุให้ methamphetamine เป็นที่นิยมในหมู่ผู้เสพ การบำบัดรักษาผู้ติดยาเสพติดกลุ่ม ATS ในปัจจุบันใช้วิธีการบำบัดทางจิตสังคมเป็นหลัก แต่ก็พบว่า มีอัตราสำเร็จต่ำผู้ติดยาเสพติดนั้นถึงแม้รู้ดีถึงพิษภัยของ ATS ที่มีต่อร่างกายและชีวิตแต่ก็ยังคงไม่สนใจจะมารักษา หากไม่มีอาการรุนแรง สถานบำบัดรักษาประสบปัญหาในการดึงดูดให้คนใช้

เข้ารับการรักษา ถึงแม้จะเข้ารับการรักษา ก็ยังพบว่าสถานบำบัดรักษาไม่สามารถทำให้คนไข้คงอยู่ใน การรักษาจนจบและบรรลุเป้าหมายได้ การให้ยาที่ี้อาจให้ผลดีหลายอย่างเช่น ช่วยดึงดูดคนไข้ให้มาเข้า รับการรักษาแต่เนิ่น ๆ ซึ่งจะได้ผลดีที่สุด และการให้ยาร่วมกับการรักษาทางจิตสังคมจะช่วยให้คนไข้ให้อยู่ในการรักษาจนจบซึ่งเป็นสิ่งสำคัญที่เป็นปัจจัยแห่งความสำเร็จของการรักษาโดยมีเป้าหมายคือทำให้หยุดการใช้ยา จนถึงทุกวันนี้ยังไม่มีข้อมูลเพียงพอที่จะสรุปผลดีของยาในการรักษาผู้เสพติด ATS เนื่องจากขนาดการศึกษามักมีตัวอย่างน้อย จำนวนการศึกษาก็น้อยขึ้น จึงยังไม่สามารถสรุปได้ถึง ประสิทธิภาพที่แท้จริง จึงยังไม่มียาที่มีข้อบ่งใช้สำหรับการรักษาผู้ติดยา ATS และไม่มีคำแนะนำให้เป็น การรักษาทางเลือกแรกในการบำบัดผู้เสพติด ATS

### บทสรุปผลการศึกษารักษาบำบัดรักษาผู้ติดยาเสพติด ATS

จากการทบทวนผลการศึกษาวินิจฉัยที่มีผู้ทำขึ้นเพื่อค้นหายาที่มีประสิทธิภาพในการบำบัดรักษาผู้ติดยาเสพติดกลุ่ม ATS สรุปได้ดังนี้

1. การศึกษาที่ใช้กับผู้เสพติด ATS ที่เป็น amphetamine, methamphetamine
  - 1.1 ยาที่มีประสิทธิภาพในการรักษาอาการถอนยา ( withdrawal ) เช่น modafinil ,mirtazapine,dexamphetamine
  - 1.2 ยาบางชนิดมีประสิทธิภาพในการรักษาอาการติดยา คือ dexamphetamine ,bupropion ,modafinil ,methylphenidate, naltrexone บางชนิดมีแนวโน้มที่ดีที่น่าจะ ทำการศึกษาวิจัยต่อคือ mirtazapine , fluoxetine , topiramate, risperidone,varenicline ยาบาง ชนิดมีผู้ศึกษาวิจัยแล้วไม่พบผลดีและบางชนิดก็มีผลข้างเคียงที่รุนแรงไม่น่าสนใจในการทำการรักษาต่อ คือ baclofen ,gabapentin,ondansetron,amlodipine,aripiprazole,vigabatrin, sertraline ,Prometa<sup>TM</sup> protocol ( combination of flumazenil and gabapentin )
  - 1.3 ยาที่ใช้รักษาผู้ป่วยที่มีอาการทางจิตร่วมด้วย เช่น antipsychotic, dexamphetamine, modafinil, citicoline
2. ผู้เสพติด ATS ที่เป็น MDMA และอื่น ๆ มีหลักฐานในการรักษาด้วยยาจำนวนน้อย
3. มียาที่ยังไม่ได้ทำการทดลองใช้รักษาผู้เสพติด ATS แต่มีการทดลองช่วง pre clinic ซึ่งมี โมเลกุลเป้าหมายในการออกฤทธิ์ใหม่ ๆ เช่นที่ระบบภูมิคุ้มกัน Immunotherapies, ที่ระบบ endocannabinoid, nicotinic agent, benzoquinoline derivative และพบแนวโน้มที่ดีในการ รักษาการเสพติด ATS

จากผลข้างต้น ยาบางชนิดอาจมีประสิทธิภาพในการรักษาการติดยาซึ่งเหมาะกับผู้ป่วยบางรายใน สภาวะแวดล้อมบางอย่าง โดยเฉพาะเมื่อการใช้ยาไปเป็นส่วนหนึ่งในแผนการบำบัดรักษาบุคคล และถูกสั่งจ่ายอย่างถูกต้องตามระบบ ยาส่วนใหญ่ที่มีความปลอดภัยในการใช้กับผู้เสพติด amphetamine

ในขณะที่เดียวกันก็มียาหลายชนิดที่เป็นอันตรายและควรหลีกเลี่ยงในการใช้ จากผลการทบทวนผลการศึกษาวิจัยและ systematic review พบว่ายังไม่มียาชนิดใดสามารถระบุไว้ในข้อบ่งใช้ หรือมีการรับรองว่าใช้ในการบำบัดรักษาผู้เสพติด ATS อย่างไรก็ตามจากผลการศึกษาที่พบแนวโน้มที่ดีในการใช้ยาบางชนิดเป็นการศึกษาในต่างประเทศอาจนำมาเป็นข้อมูลอ้างอิงเบื้องต้นสำหรับประเทศไทยได้ หากแต่การศึกษาวิจัยการใช้ยาในบริบทของไทย ยังมีความสำคัญและจำเป็นต้องดำเนินการเพิ่มเติม และมีหลายสิ่งที่ควรคำนึงถึงในการใช้ยาบำบัดรักษาผู้เสพติด ATS คือ ต้องให้ความสำคัญกับการจูงใจให้เกิดความร่วมมือในการใช้ยา การให้การบำบัดทางจิตสังคมร่วมกับการใช้ยาจะทำให้การรักษามีประสิทธิภาพมากขึ้น ต้องตระหนักถึงความแตกต่างของวัฒนธรรมของและลักษณะกลุ่มย่อยของผู้เสพซึ่งพบว่ามีผลต่อการใช้ยาบำบัด

### บทสรุปด้านการใช้ amphetamine ทางทางการแพทย์

ในปัจจุบันถึงแม้ประเทศไทยจะไม่มีการใช้ประโยชน์ amphetamine และอนุพันธ์ทางการแพทย์ แต่ในต่างประเทศแถบอเมริกาเหนือและยุโรปบางประเทศ ออสเตรเลียและนิวซีแลนด์ ยังคงใช้ amphetamine ,dexamphetamine ,levamphetamine สำหรับรักษาโรคสมาธิสั้น ( ADHD ), narcolepsy, และ obesity โดย methamphetamine มีใช้ในประเทศสหรัฐอเมริกา สำหรับรักษา exogenous obesity และ โรคสมาธิสั้น ( ADHD )

ความเชื่อมโยงที่ชัดเจนมากระหว่างโครงสร้างทางโมเลกุลและกลไกของปฏิกิริยาทางเภสัชวิทยา และผลที่ตามมาของประสิทธิภาพของยาและความปลอดภัยต่อมนุษย์ ทำให้การพิจารณาใช้ประโยชน์ amphetamine ทางทางการแพทย์จึงต้องคำนึงถึงความรับผิดชอบในเรื่องประสิทธิภาพในการรักษาความผิดปกติทางร่างกายของมนุษย์ ความหลากหลายในเหตุการณ์ที่ไม่พึงประสงค์และการใช้ยาเหล่านี้เพื่อความสนุกสนานในทางที่ผิด ซึ่งการทำให้ความสมดุลของประโยชน์และโทษเป็นความท้าทายในการนำมาใช้เพื่อการรักษา

### ข้อเสนอแนะ

1. Amphetamine Type Stimulants ที่ประเทศไทยควบคุมจำนวนมากจัดเป็นยาเสพติดให้โทษในประเภทที่ 1 เป็นผลให้ไม่สามารถนำมาใช้รักษาโรคได้ หากแต่บางชนิดยังมีประโยชน์ทางการแพทย์ เช่น amphetamine, dexamphetamine, levamphetamine โดยยังมีการใช้เป็นยารักษาสมาธิสั้น ( ADHD ) narcolepsy หรือลดความอ้วนบางกรณี ตลอดจนมีผลการศึกษาว่า dexamphetamine อาจมีผลดีในการช่วยผู้ติดยากลุ่ม Amphetamine Type Stimulants หากกระทรวงสาธารณสุขมีความจำเป็นต้องลดระดับการควบคุมยาเสพติดกลุ่มนี้ ขอเสนอให้พิจารณาจัดระดับการควบคุมสารชนิดที่มีหลักฐานการใช้ประโยชน์ทางการแพทย์ให้เป็นยาเสพติดให้โทษในประเภท 2 หรือวัตถุที่ออกฤทธิ์ต่อจิตและประสาทในประเภท 2 ส่วนชนิดที่ยังมีปัญหาการนำไปใช้เป็นยาเสพติดเช่น methamphetamine ,

Ecstasy ( MDMA,MDA,MDE เป็นต้น ) เสนอให้พิจารณาควบคุมอย่างเข้มงวดโดยเป็นยาเสพติดให้โทษในประเภท 1 หรือวัตถุที่ออกฤทธิ์ต่อจิตและประสาทในประเภท 1

2. จากความพยายามของผู้ศึกษาวิจัยจำนวนมาก ที่จะหาคำตอบว่าจะใช้ยาชนิดใดบำบัดรักษาผู้เสพติด Amphetamine Type Stimulants และพบว่ายาหลายกลุ่มรวมทั้งกลุ่มสารกระตุ้นประสาทที่เป็น Amphetamine Type Stimulants บางชนิดเช่น dexamphetamine, methylphenidate มีความเป็นไปได้ในการใช้รักษา แต่ก็ยังไม่มียาชนิดใดได้รับการรับรองให้ใช้ในข้อบ่งชี้นี้เนื่องจากการศึกษาวิจัยส่วนใหญ่ทำโดยมีกลุ่มตัวอย่างน้อย คนไข้มีการหยุดรักษากลางคันมากหากจะนำมาปรับใช้กับผู้ติดยากลุ่มนี้ในประเทศไทยเห็นสมควรต้องศึกษาวิจัยเพิ่มเติมในบริบทของผู้ป่วยในประเทศไทยโดยเฉพาะ เนื่องจากการศึกษาวิจัยที่มีส่วนใหญ่มุ่งทำขึ้นในต่างประเทศซึ่งมีวัฒนธรรมตลอดจนแบบแผนการใช้ยาเสพติดแตกต่างจากประเทศไทย



## บรรณานุกรม

1. World Health Organization. Management of substance abuse. Amphetamine – type stimulants [Internet]. 2016 [cited 2016 Oct 14]. Available from: [http://www.who.int/substance\\_abuse/facts/ATS/en/#](http://www.who.int/substance_abuse/facts/ATS/en/#)
2. Pubchem. Amphetamine[Internet]. 2016 [cited 2017 Aug 12]. Available from : <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/3007#section=Top>
3. Shearer J. Psychosocial approaches to psychostimulant dependence: a systematic review. J Subst Abuse Treat 2007;32:41–52.
4. Brecht ML, Greenwell L, Anglin MD. Methamphetamine treatment:trends and predictors of retention and completion in a large state treatment system (1992–2002). Journal of Substance Abuse Treatment2005;29(4): 295–306.
5. Erowid. Amphetamines Timeline[Internet].2016[cited 2016 October 14]. Available from : [http://erowid.org/chemicals/amphetamines/amphetamines\\_timeline.php](http://erowid.org/chemicals/amphetamines/amphetamines_timeline.php)
6. United Nations Office on Drugs and Crime. Amphetamine-Type Stimulants a global review[Internet]. Vienna : United Nations Office on Drugs and Crime; 1996 [cited 2016 Oct 23]. Available from: [https://www.unodc.org/pdf/technical\\_series\\_1996-01-01\\_1.pdf](https://www.unodc.org/pdf/technical_series_1996-01-01_1.pdf).
7. วิโรจน์ สุ่มใหญ่. ยาบ้ามหันตภัยข้ามสหัสวรรษ.กรุงเทพฯ: Home Sweet Home; 2543.
8. United Nations Office on Drugs and Crime. Market analysis of synthetic drugs. Amphetamine-type-stimulants.New psychotactive substances. Vienna : United Nations Office on Drugs and Crime; 2017.
9. United Nations Office on Drugs and Crime. The challenge of Synthetic Drugs in East and South-East Asia. Trends and Patterns of Amphetamine-type stimulants and New Psychoactive Substances. Vienna : United Nations Office on Drugs and Crime; 2017.
10. พระราชบัญญัติยาเสพติดให้โทษ (ฉบับที่ 5 ) พ.ศ. 2545. ราชกิจจานุเบกษา เล่มที่ 119 ตอนที่ 96 ก.ลงวันที่ 30 กันยายน 2545.
11. United Nations. the Convention on Psychotropic Substances of 1971[Internet]. 2016[cited 2016 Oct 14]. Available from:[https://www.unodc.org/pdf/convention\\_1971\\_en.pdf](https://www.unodc.org/pdf/convention_1971_en.pdf)
12. International Narcotics Control Board .( 2016 ) List of Psychotropic Substances under International Control. In accordance with the Convention on Psychotropic Substances of 1971. Vienna : United Nations Office on Drugs and Crime; 2016.

13. ประกาศกระทรวงสาธารณสุขฉบับที่ 135 ( พ.ศ. 2539 )เรื่อง ระบุชื่อและประเภทยาเสพติดให้โทษ ตามพระราชบัญญัติยาเสพติดให้โทษ พ.ศ. 2522. ราชกิจจานุเบกษา ประกาศฉบับทั่วไปเล่มที่ 113 ตอนพิเศษที่ 23ง ลงวันที่ 16 สิงหาคม 2539.
14. ประกาศกระทรวงสาธารณสุขฉบับที่ 154 ( พ.ศ. 2542 ) เรื่อง ระบุชื่อและประเภทยาเสพติดให้โทษ ตามพระราชบัญญัติยาเสพติดให้โทษ พ.ศ. 2522 ( เพิ่มเติมฉบับที่ 2 ). ราชกิจจานุเบกษา ประกาศ ฉบับทั่วไปเล่มที่ 116 ตอนพิเศษที่ 65 ง ลงวันที่ 17 สิงหาคม 2542.
15. ประกาศกระทรวงสาธารณสุขฉบับที่ 175 ( พ.ศ. 2554 )เรื่อง ระบุชื่อและประเภทยาเสพติดให้โทษ ตามพระราชบัญญัติยาเสพติดให้โทษ พ.ศ. 2522 ( เพิ่มเติมฉบับที่ 5 ). ราชกิจจานุเบกษา ประกาศ ฉบับทั่วไปเล่มที่ 119 ตอนพิเศษที่ 47 ง ลงวันที่ 31 พฤษภาคม 2545.
16. ประกาศกระทรวงสาธารณสุข เรื่อง ระบุชื่อและประเภทยาเสพติดให้โทษ (ฉบับที่ 7). ราชกิจจานุเบกษา ประกาศฉบับทั่วไปเล่มที่ 126 ตอนพิเศษที่ 157ง ลงวันที่ 26 ตุลาคม 2552.
17. ประกาศกระทรวงสาธารณสุข เรื่อง ระบุชื่อและประเภทยาเสพติดให้โทษ (ฉบับที่ 11). ราชกิจจานุเบกษา ประกาศฉบับทั่วไปเล่มที่ 130 ตอนพิเศษที่ 53ง ลงวันที่ 29 เมษายน 2556.
18. ประกาศกระทรวงสาธารณสุข เรื่อง ระบุชื่อและประเภทยาเสพติดให้โทษ (ฉบับที่ 13 ). ราชกิจจานุเบกษา ประกาศฉบับทั่วไปเล่มที่ 130 ตอนพิเศษที่ 149ง ลงวันที่ 4 พฤศจิกายน 2556.
19. ประกาศกระทรวงสาธารณสุข เรื่อง ระบุชื่อและประเภทยาเสพติดให้โทษ (ฉบับที่ 17 )ราชกิจจานุเบกษา ประกาศฉบับทั่วไปเล่มที่ 132 ตอนพิเศษที่ 230ง ลงวันที่ 25 กันยายน 2558.
20. ประกาศกระทรวงสาธารณสุข เรื่อง ระบุชื่อและประเภทยาเสพติดให้โทษ ( ฉบับที่ 19 )ราชกิจจานุเบกษา ประกาศฉบับทั่วไปเล่มที่ 133 ตอนพิเศษที่ 168 ง ลงวันที่ 19 กรกฎาคม 2559.
21. สำนักบริหารการสาธารณสุข. แนวทางการดำเนินงานยาเสพติดกระทรวงสาธารณสุข. สมุทรสาคร: สำนักงานปลัดกระทรวงสาธารณสุข; 2559.
22. Heal DJ, Smith SL, Gosden J, Nutt DJ, et al. Amphetamine,past and present - a pharmacological and clinical perspective .Journal of Psychopharmacology 2013;27(6): 479-96
23. Lee N, Jenner l, Nielsen S. ANCD research paper. 29. Medication treatment options for amphetamine-type stimulant users. Canberra: Australian National Council on Drugs; 2014 .
24. Rose ME,Grant JE. Pharmacotherapy for methamphetamine dependence: a review of the pathophysiology of methamphetamine addiction and the theoretical basis and efficacy of pharmacotherapeutic interventions. Annals of Clinical Psychiatry 2008;20(3): 145–55.
25. Volkow ND, Fowler JS, Wang GJ. Role of dopamine in drug reinforcement and addiction in humans: results from imaging studies. Behavioural Pharmacology

- 2002;13(5–6): 355–366.
26. Majumder I, White J. Pharmacology of amphetamine-type stimulants and implications for harms and responses. In: Allsop S, Lee N, editors. Perspectives on Amphetamine-type Stimulants. Melbourne: IP Communications; 2012. p. 21–32.
  27. WHO western Pacific region. Technical briefs on amphetamine-type stimulants (ATS ) 1. Pattern and consequences of the use of amphetamine-type stimulants (ATS ) [Internet]. n.p.: World Health Organization; 2011 [cited 2017 Sep 11]. Available from: [http://www.wpro.who.int/hiv/documents/docs/Brief1forweb\\_850A.pdf?ua=1&ua=1](http://www.wpro.who.int/hiv/documents/docs/Brief1forweb_850A.pdf?ua=1&ua=1).
  28. Government of Australia. National amphetamine-type stimulants Strategy 2008-2011 [Internet]. Canberra: Government of Australia; 2008 [ cited 2017 August 1]. Available from: <http://www.nationaldrugstrategy.gov.au/internet/drugstrategy/publishing.nsf/Content/ats-strategy-08>.
  29. Halkitis PN, Fischgrund BN, Parsons JT. Explanations for methamphetamine use among gay and bisexual men in New York City. Substance Use & Misuse 2005;40(9–10):1331–1345.
  30. Cruickshank CC, Dyer KR. A review of the clinical pharmacology of methamphetamine. Addiction 2009;104(7): 1085–1099.
  31. McKetin R, McLaren J, Lubman DI, Hides L. The prevalence of psychotic symptoms among methamphetamine users. Addiction 2006; 101(10): 1473–1478.
  32. McKetin R, Ross J, Kelly E, Baker A, Lee N, Lubman DI, Mattick R. Characteristics and harms associated with injecting versus smoking methamphetamine among methamphetamine treatment entrants. Drug and Alcohol Review 2008; 27(3): 277–285.
  33. Jenner L, Saunders JB. Psychostimulant withdrawal and detoxification. In: Baker A, Lee NK, Jenner L, editors. Models of Intervention and Care for Psychostimulant Users. 2<sup>nd</sup> ed. (National Drug Strategy Monograph Series no. 51.) Canberra: Australian Government Department of Health and Ageing; 2004. p. 102–119.
  34. Volkow ND, Chang L, Wang GJ, Fowler JS, Franceschi D. et al. (2001). Loss of dopamine transporters in methamphetamine abusers recovers with protracted abstinence. Journal of Neuroscience 2001; 21(23): 9414–9418.
  35. Barr AM, Panenka WJ, MacEwan GW, Thornton AE, Lang DJ, Honer WG, Lecomte T. The need for speed: an update on methamphetamine addiction. Journal of Psychiatry and Neuroscience 2006; 31(5): 301–313.

36. Salo R, Nordahl TE, Galloway GP, Moore CD, Waters C, Leamon MH.  
Drug abstinence and cognitive control in methamphetamine-dependent individuals.  
*Journal of Substance Abuse Treatment* 2009; 37(3): 292–297.
37. Turning Point Alcohol and Drug Centre. Clinical treatment guidelines for alcohol and drug clinicians (14): methamphetamine dependence and treatment [Internet]. Victoria: Australia; 2007 [cited 2017 Aug 1]. Available from: [http://www.turningpoint.org.au/library/cg\\_14 .pdf](http://www.turningpoint.org.au/library/cg_14.pdf).
38. Darke S, et al. Major physical and psychological harms of methamphetamine use.  
*Drug and Alcohol Review* 2008;27:253-262.
39. Celentano D et al. Associations of substance abuse and sexual risk with self-reported depressive symptoms in young adults in northern Thailand. *Journal of Addiction Medicine* 2008;2:66-73.
40. National Institute on Drug Abuse (NIDA). Research Report Series : Methamphetamine Abuse and Addiction. Are methamphetamine abusers at risk for contracting HIV/AIDS and hepatitis B and C? [Internet]. Bethesda: National Institute on Drug Abuse; 2006. [cited 2017 Aug 1] . Available from: <http://www.nida.nih.gov/researchreports/methamph/methamph5.html#hiv>.
41. Ellis RJ, et al. Increased human immunodeficiency virus loads in active methamphetamine users are explained by reduced effectiveness of antiretroviral therapy. *Journal of Infectious Diseases* 2003;188:1820-26.
42. Hinkin CH et al. Drug use and medication adherence among HIV-1 infected individuals. *AIDS and Behavior* 2007;11:185-94.
43. Mental Health and Drug and Alcohol Office. Drug and alcohol Withdrawal clinical practice Guideline NSW [Internet]. Sydney: NSW Department of Health; 2008. [cited 2017 Aug 12]. Available from: [http://www.health.nsw.gov.au/policies/gl/2008/pdf/GL2008\\_011.pdf](http://www.health.nsw.gov.au/policies/gl/2008/pdf/GL2008_011.pdf).
44. Jenner L, Lee N. (2008). Treatment Approaches for Users of methamphetamine : A Practical Guide for Frontline Workers. Australian Government Department of Health and aging. Canberra: Commonwealth of Australia; 2008.
45. World Health Organization. Technical briefs on amphetamine-type stimulants (ATS )  
4. Therapeutic intervention for users of amphetamine-type stimulants (ATS )

- [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2011 [cited 2017 Sep 11]. Available from:[http://www.wpro.who.int/hiv/documents/docs/Brief4forweb\\_7DF1.pdf?ua=1&ua=1](http://www.wpro.who.int/hiv/documents/docs/Brief4forweb_7DF1.pdf?ua=1&ua=1).
46. Rawson RA, Marinelli-Casey P, Anglin MD, Dickow A, Frazier Y, et al. A multi-site comparison of psychosocial approaches for the treatment of methamphetamine dependence. *Addiction* 2004; 99(6): 708–17.
  47. Baker A, Gowing L, Lee N, Proudfoot H. Psychosocial interventions. In: Baker A, Lee NK, Jenner L, editors. *Models of Intervention and Care for Psychostimulant Users*. 2<sup>nd</sup> ed. (National Drug Strategy Monograph Series no. 51.) Canberra: Australian Government Department of Health and Ageing; 2004. p. 63–84.
  48. Vincent N, Shoobridge J, Ask A, Allsop S, Ali R.. Characteristics of amphetamine users seeking information, help and treatment in Adelaide, South Australia. *Drug and Alcohol Review* 1999;18(1): 63–73.
  49. Kenny P, Harney A, Lee NK, Pennay A. 2011. Treatment utilization and barriers to treatment: results of a survey of dependent methamphetamine users. *Substance Abuse Treatment, Prevention and Policy* 2011;6(1): 3.
  50. Elkashef A, Vocci 1 F, Hanson G , White J, Wickers W, tihonen j. Pharmacotherapy of methamphetamine Addiction : An update 2008. *Subst Abus* 2008;29(3):31-49.
  51. สุรินทร์พร ลิขิตเสถียร,มานิต ศรีสุรภานนท์. การทบทวนองค์ความรู้เรื่องการใช้ยาในการบำบัดรักษาผู้ติดสารเสพติดกลุ่มแอมเฟตามีน . เชียงใหม่ : แผนงานวิชาการพัฒนารูปแบบการดูแลผู้เสพยาเสพติดในชุมชน; 2556.
  52. Courtney KE , Ray LA. Methamphetamine : An update on Epidemiology , Pharmacology, Clinical Phenomenology, and Treatment Literature. *Drug and alcohol dependence* 2014; O : 11-21
  53. Mayfrank EG, PetriRH, Hamdorf W, ReineckeUH, MuhligS, Wodarz N . Clinical Practice guideline Methamphetamine – Related Disorders. *Dtsch Arztebl Int* 2017; 114(26): 455-61
  54. Grabowski J, Shearer J, Merrill J, Negus SS. Agonist-like, replacement pharmacotherapy for stimulant abuse and dependence. *Addictive Behaviors* 2004; 29(7):1439–64.
  55. Howell LL, Kimmel HL. Monoamine transporters and psychostimulant addiction. *Biochemical Pharmacology* 2008;75(1): 196–217.

56. Brensilver M, Heinzerling KG, Swanson AN, Shoptaw SJ. A retrospective analysis of two randomized trials of bupropion for methamphetamine dependence: suggested guidelines for treatment discontinuation/augmentation. *Drug and Alcohol Dependence* 2012;125(1–2): 169–72.
57. Anttila SA, Leinonen EV. A review of the pharmacological and clinical profile of mirtazapine. *CNS Drug Reviews* 2001;7(3): 249–64.
58. Johnson BA (2007). Ondansetron for the treatment of stimulant addiction. *European Psychiatry* 2007;22: 191.
59. Padgett CL, Slesinger PA. GABAB receptor coupling to G-proteins and ion channels. *Advances in Pharmacology* 2010;58: 123–47.
60. Cousins MS, Roberts DC, de Wit H. GABA(B) receptor agonists for the treatment of drug addiction: a review of recent findings. *Drug and Alcohol Dependence* 2002;65(3): 209–20.
61. Elkashef A, Kahn R, Yu E, Iturriaga E, Li S-H, et al. Topiramate for the treatment of methamphetamine addiction: a multi-center placebo-controlled trial. *Addiction* 2012;107(7): 1297–1306.
62. DeMarco A, Dalal RM, Pai J, Aquilina SD, Mullapudi U, et al. Racemic gamma vinyl-GABA (R,S-GVG) blocks methamphetamine-triggered reinstatement of conditioned place preference. *Synapse* 2009;63(2): 87–94.
63. Herin DV, Rush CR, Grabowski J. Agonist-like pharmacotherapy for stimulant dependence: preclinical, human laboratory, and clinical studies. *Annals of the New York Academy of Sciences* 2010;1187(1): 76–100.
64. Llorens Cortes C, Pollard H, Schwartz JC. Localization of opiate receptors in substantianigra evidence by lesion studies. *Neuroscience Letters* 1979;12(2–3): 165–70.
65. The department of health. The amphetamine withdrawal syndrome[Internet]. 2004 [cited 2016 Sep 7]. Available from: <http://www.health.gov.au/internet/publications/publishing.nsf/Content/drugtreat-pubs-modpsy-toc~drugtreat-pubs-modpsy-3~drugtreat-pubs-modpsy-3-7~drugtreat-pubs-modpsy-3-7-aws>
66. McGregor C, Srisurapanont M, Mitchell A, Wickes W, White JM. Symptoms and sleep patterns during inpatient treatment of methamphetamine withdrawal: a comparison of mirtazapine and modafinil with treatment as usual. *Journal of Substance Abuse Treatment* 2008;35(3): 334–42.

67. Hester R, Lee N, Pennay A, Nielsen S, Ferris J. The effects of modafinil treatment on neuropsychological and attentional bias performance during 7-day inpatient withdrawal from methamphetamine dependence. *Experimental and Clinical Psychopharmacology* 2010;18(6): 489–97.
68. Lee N, Pennay A, Hester R, McKetin R, Nielsen S, Ferris, J. A pilot randomised controlled trial of modafinil during acute methamphetamine withdrawal: feasibility, tolerability and clinical outcomes. *Drug and Alcohol Review* 2013; 32(1): 88–95.
69. Kongsakon R, Papadopoulos KI, Saguansiritham R. Mirtazapine in amphetamine detoxification: a placebo-controlled pilot study. *International Clinical Psychopharmacology* 2005;20(5): 253–56.
70. Cruickshank CC, Montebello ME, Dyer KR, Quigley A, Blaszczyk J, Tomkins S, Shand D. A placebo-controlled trial of mirtazapine for the management of methamphetamine withdrawal. *Drug and Alcohol Review* 2008; 27(3): 326–33.
71. Galloway GP, Buscemi R, Coyle JR, Flower K, Siegrist JD, et al. (2011). A randomized, placebo-controlled trial of sustained-release dextroamphetamine for treatment of methamphetamine addiction. *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 2011;89(2):276–82.
72. Longo M, Wickes W, Smout M, Harrison S, Cahill S, White JM. Randomized controlled trial of dexamphetamine maintenance for the treatment of methamphetamine dependence. *Addiction* 2010; 105(1): 146–54.
73. Srisurapanont M, Jarusuraisin N, Jittiwutikan J. Amphetamine withdrawal: II. A placebo-controlled, randomised, double-blind study of amineptine treatment. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry* 1999; 33(1): 94–98.
74. Jittiwutikan J, Srisurapanont M, Jarusuraisin N. Amineptine in the treatment of amphetamine withdrawal: a placebo-controlled, randomised, double-blind study. *Journal of the Medical Association of Thailand* 1997; 80(9): 587–92.
75. Shearer J, Wodak A, Mattick RP, Van Beek I, Lewis J, Hall W, Dolan K. Pilot randomized controlled study of dexamphetamine substitution for amphetamine dependence. *Addiction* 2001; 96(9): 1289–96.
76. Tiihonen J, Kuoppasalmi K, Fohr J, Tuomola P, Kuikanmaki O, et al. A comparison of aripiprazole, methylphenidate, and placebo for amphetamine dependence. *American Journal of Psychiatry* 2007;164(1): 160–62.

77. Miles SW, Sheridan J, Russell B, Kydd R, Wheeler A, et al. Extended-release methylphenidate for treatment of amphetamine/methamphetamine dependence: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Addiction* 2013;108(7): 1279–86.
78. Anderson AL, Li S-H, Biswas K, McSherry F, Holmes T, et al. Modafinil for the treatment of methamphetamine dependence. *Drug and Alcohol Dependence* 2012 ;120(1–3):135–41.
79. Shearer J, Darke S, Rodgers C, Slade T, Van Beek I. et al. A double-blind, placebo-controlled trial of modafinil (200 mg/day) for methamphetamine dependence. *Addiction* 2009;104(2): 224–33.
80. Elkashef AM, Rawson RA, Anderson AL, Li S-H, Holmes T, et al. Bupropion for the treatment of methamphetamine dependence. *Neuropsychopharmacology* 2008; 33(5):1162–70.
81. Shoptaw S, Heinzerling KG, Rotheram-Fuller E, Steward T, Wang J, et al. Randomized, placebo-controlled trial of bupropion for the treatment of methamphetamine dependence. *Drug and Alcohol Dependence* 2008; 96(3): 222–32.
82. Jayaram-Lindstrom N, Hammarberg A, Beck O, Franck J. Naltrexone for the treatment of amphetamine dependence: a randomized, placebo-controlled trial. *American Journal of Psychiatry* 2008;165(11): 1442–48.
83. Brensilver M, Johnson V, Grotheer A, Heinzerling KG, Bholat MA, Shoptaw S. Pharmacotherapy of amphetamine-type stimulants. In: Allsop S, Lee N, Editors. *Perspectives on Amphetamine-type Stimulants*. Melbourne: IP Communications; 2012. p. 197–210.
84. Colfax GN, Santos GM, Das M, Santos DM, Matheson T, et al. Mirtazapine to reduce methamphetamine use: a randomized controlled trial. *Archives of General Psychiatry* 2011; 68(11): 1168–75.
85. Batki SL, Moon J, Bradley M, Hersh D, Smolar S, et al. Fluoxetine in methamphetamine dependence — a controlled trial: preliminary analysis. 61<sup>st</sup> Annual Scientific Meeting of the College on Problems of Drug Dependence: June 1999; Acapulco, Mexico.
86. Meredith CW, Jaffe C, Yanasak E, Cherrier M, Saxon AJ. An open-label pilot study of risperidone in the treatment of methamphetamine dependence. *Journal of Psychoactive Drugs* 2007;39(2): 167– 72.
87. Meredith CW, Jaffe C, Cherrier M, Robinson JP, Malte CA, et al. Open trial of



- injectable risperidone for methamphetamine dependence. *Journal of Addiction Medicine* 2009;3(2): 55–65.
88. Swanson A, Shoptaw S, Heinzerling KG. Varenicline for the treatment of methamphetamine dependence: a pilot study. the 73<sup>rd</sup> Annual Scientific Meeting of the College on Problems of Drug Dependence; June 1999; Hollywood, Florida.
89. Heinzerling KG, Shoptaw S, Peck JA, Yang X, Liu J, Roll J, Ling W. Randomized, placebo-controlled trial of baclofen and gabapentin for the treatment of methamphetamine dependence. *Drug and Alcohol Dependence* 2006; 85(3): 177–84.
90. Johnson BA, Ait-Daoud N, Elkashef AM, Smith EV, Kahn R, et al. A preliminary randomized, double-blind, placebo-controlled study of the safety and efficacy of ondansetron in the treatment of methamphetamine dependence. *International Journal of Neuropsychopharmacology* 2008;11(1): 1–14.
91. Batki SL, Moon K, Delucchi K, Hersh D, Bradley C, et al. Amlodipine treatment of methamphetamine dependence, a controlled outpatient trial: preliminary analysis; the 63<sup>rd</sup> Annual Meeting of the College on Problems of Drug Dependence; June 2001; Scottsdale, Arizona.
92. Coffin PO, Santos GM, Das M, Santos DM, Huffaker S, et al. Aripiprazole for the treatment of methamphetamine dependence: a randomized, double-blind, placebocontrolled trial. *Addiction* 2013;108(4): 751–61.
93. Brodie JD, Figueroa E, Laska EM, Dewey SL. Safety and efficacy of gamma-vinyl GABA (GVG) for the treatment of methamphetamine and/or cocaine addiction. *Synapse* 2005;55(2): 122–25.
94. Shoptaw S, Huber A, Peck J, Yang X, Liu J, et al. Randomized, placebocontrolled trial of sertraline and contingency management for the treatment of methamphetamine dependence. *Drug and Alcohol Dependence* 2006; 85(1): 12–18.
95. Zorick T, Sugar CA, Helleman G, Shoptaw S, London ED. Poor response to sertraline in methamphetamine dependence is associated with sustained craving for methamphetamine. *Drug and Alcohol Dependence* 2011; 118(2–3): 500–503.
96. Urschel HC, Hanselka LL, Baron M. A controlled trial of flumazenil and gabapentin for initial treatment of methylamphetamine dependence. *Journal of Psychopharmacology* 2011;25(2): 254–62.

97. Rawson RA, Shoptaw S, Obert JL, McCann MJ, Hasson A.L, et al. An intensive outpatient approach for cocaine abuse treatment: the Matrix model. *Journal of Substance Abuse Treatment* 1995;12(2): 117–27.
98. Baker A, Lee NK, Claire M, Lewin TJ, Grant T, et al. Brief cognitive behavioural interventions for regular amphetamine users: a step in the right direction. *Addiction* 2005;100(3): 367–78.
99. Brown ES, Gabrielson BA. randomized, double-blind, placebo-controlled trial of citicoline for bipolar and unipolar depression and methamphetamine dependence. *Journal of Affective Disorders* 2012;143(1–3): 257–60.
100. Nejtek VA, Avila M, Chen LA, Zielinski T, Djokovic M, et al. Do atypical antipsychotics effectively treat co-occurring bipolar disorder and stimulant dependence A randomized, double-blind trial. *Journal of Clinical Psychiatry* 2008; 69(8): 1257–66.
101. Misra L, Kofoed L. Risperidone treatment of methamphetamine psychosis. *American Journal of Psychiatry* 1997; 154(8):1170.
102. Misra L, Kofoed L, Oesterheld JR, Richards GA. Olanzapine treatment of methamphetamine psychosis. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 2000; 20(3): 393–94.
103. Sulaiman AH, Gill JS, Said MA, Habil MH, Zainal NZ, Guan NC. An open-label study of aripiprazole for methamphetamine induced psychosis. *Bulletin of Clinical Psychopharmacology* 2012; 22(2): 121–29.
104. Camacho A, Ng B, Frye MA. Modafinil for bipolar depression with comorbid methamphetamine abuse. *American Journal on Addictions* 2010; 19(2): 190–91.
105. Camacho A, Stein MB. Modafinil for social phobia and amphetamine dependence. *American Journal of Psychiatry* 2002; 159(11):1947–48.
106. Carnwath T, Garvey T, Holland M. The prescription of dexamphetamine to patients with schizophrenia and amphetamine dependence. *Journal of Psychopharmacology* 2002;16(4): 373–77.
107. Akhondzadeh S, Hampa AD. Topiramate prevents ecstasy consumption: a case report. *Fundamental and Clinical Pharmacology* 2005; 19(5): 601–602.
108. Fetter JC. Mirtazepine for MDMA-induced depression. *American Journal on Addictions* 2005;14(3): 300–301.
109. Arnold KK, Yager J. (2007). A case of unexpected and selective remission of a 20-

- year history of ephedrine dependence following treatment with low-dose aripiprazole. *Journal of Clinical Psychiatry* 2007; 68(10): 1620–21.
110. Byrnes-Blake KA, Carroll FI, Abraham P, Owens SM. Generation of anti-(+)methamphetamine antibodies is not impeded by (+)methamphetamine administration during active immunization of rats. *IntImmunopharmacol* 2001;1:329–38.
111. Elkashef A, Biswas J, Aciri JB, Vocci F. Biotechnology and the treatment of addictive disorders: new opportunities. *BioDrugs* 2007;21:259–67.
112. Gentry WB, Ruedi-Bettschen D, Owens SM. Development of active and passive human vaccines to treat methamphetamine addiction. *Hum Vaccin* 2009;5:206–13.
113. Karila L, Weinstein A, Aubin HJ, Benyamina A, Reynaud M, Batki SL. Pharmacological approaches to methamphetamine dependence: a focused review. *Br J ClinPharmacol* 2010 Jun; 69(6):578–92.
114. Neugebauer NM, Harrod SB, Stairs DJ, Crooks PA, Dwoskin LP, Bardo MT. Lobeline decreases methamphetamine self-administration in rats. *Eur J Pharmacol* 2007;571:33–8.
115. Dwoskin LP, Crooks PA. A novel mechanism of action and potential use for lobeline as a treatment for psychostimulant abuse. *BiochemPharmacol* 2002;63:89–98.
116. Kuribara H. Effects of tetrabenazine on methamphetamine-induced hyperactivity in mice are dependent on order and time-course of administration. *PharmacolBiochemBehav* 1997;56:9–14.
117. Frey K, Kilbourn M, Robinson T. Reduced striatal vesicular monoamine transporters after neurotoxic but not after behaviorally-sensitizing doses of methamphetamine. *Eur J Pharmacol* 1997;334:273–9.
118. Berman SM, Kuczenski R, McCracken JT, London ED. Potential Adverse Effects of Amphetamine Treatment on Brain and Behavior: A Review. *Mol Psychiatry* 2009; 14(2): 123–42.
119. electronic compendium[Internet]. United Kingdom: Datapharm [updated 2014 June 12;cited 2016 Sep 25]. Available from: <https://www.medicines.org.uk/emc/>
120. Dialymed[Internet]. Bethesda: U.S. National Library of Medicine [updated 2016 Jan 31; cited 2016 Sep 25]. Available from: <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/index.cfm>
121. Bassetic C, Aldrich MS. Narcolepsy . *Neurologic Clinics* 1996;14(3): 545-571.

122. Mitler MM, Aldrich MS, Koob GF, Zarcone VP. Narcolepsy and its treatment with stimulants. ASDA standards of practice. *Sleep* 1994;17(4):352–71.
123. Mitler MM, Hajdukovic R. Relative efficacy of drugs for the treatment of sleepiness in narcolepsy. *Sleep* 1991;14(3):218–20.
124. Faraone SV, Buitelaar J. Comparing the efficacy of stimulants for ADHD in children and adolescents using meta-analysis. *Eur Child Adolesc Psychiat* 2010;19: 353-64.
125. Faraone SV, Wigal SB, Hodgkins P. Forecasting three-month outcomes in a laboratory school comparison of mixed amphetamine salts extended release (Adderall XR) and atomoxetine (Strattera) in school-aged children with ADHD. *J Attent Disord* 2007;11:74-82.
126. Biederman J, Wigal SB, Spencer TJ, et al. A post hoc subgroup analysis of an 18-day randomized controlled trial comparing the tolerability and efficacy of mixed amphetamine salts extended release and atomoxetine in school-age girls with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Clin Ther* 2006;28:280-293.
127. Volkow ND, Wang G-J, Fowler JS, et al. Reinforcing effects of psychostimulants in humans are associated with increases in brain dopamine and occupancy of D2 receptors. *J Pharmacol Exp Ther* 1999a;291: 409-15.
128. Merkel RL Jr, Kuchibhatla A. Safety of stimulant treatment in attention deficit hyperactivity disorder: Part I. *Expert Opin Drug Saf* 2009;8: 655-668.
129. Ermer JC, Dennis K, Haffey MB, et al. Intranasal versus oral administration of lisdexamfetamine dimesylate: A randomized, open-label, two-period, crossover, single-dose, single-centre pharmacokinetic study in healthy adult men. *Clin Drug Investig* 2011;31: 357-70.