

บทความ

Acamprosate กับการบำบัดรักษาโรคติดสุรา

กนก อุตวิชัย พ.บ.,ปร.ด.*, สรายุทธ์ บุญชัยพานิชวัฒนา พ.บ.**

* โรงพยาบาลธัญญารักษ์เชียงใหม่

** สถาบันบำบัดรักษาและฟื้นฟูผู้ติดยาเสพติดแห่งชาติบรมราชชนนี

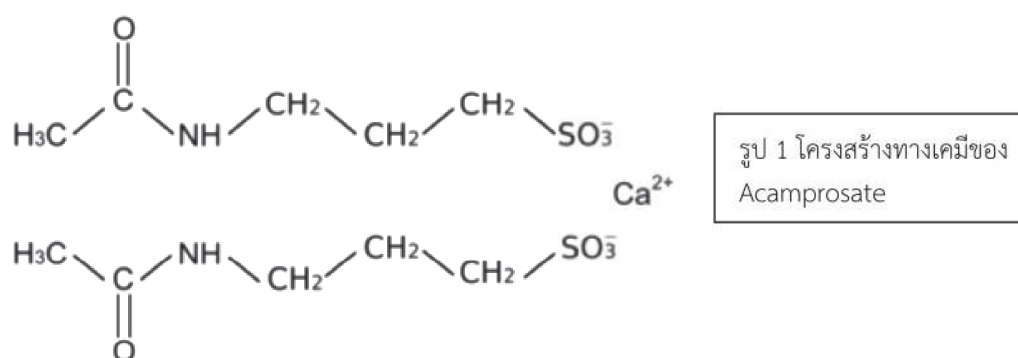
Acamprosate เป็นยาที่ได้รับการศึกษาและยอมรับในการรักษาอาการติดสุราทั่วโลก ตั้งแต่ครั้งแรกในกลุ่มประเทศฝรั่งเศสในปี ค.ศ. 1989 และต่อมากระจายไปยังกลุ่มประเทศยุโรป กลุ่มละตินอเมริกา ออสเตรเลีย ประเทศในกลุ่มเอเชีย และแอฟริกาบางประเทศ และในประเทศสหรัฐอเมริกา ร่วมกับการใช้รักษาจิตสังคมบำบัด ในปี 2004 โดยมีหลักฐานในการใช้หลังจากขั้นตอนการถอนพิษยา^{1,2} ซึ่งมีการจ่ายกันอย่างแพร่หลายในเวลาต่อมา³ โดยยอมรับในรูปแบบการรักษาที่เรียกว่า Medication-Assisted Treatment (MAT) (คือ การให้ยาร่วมกับการรักษาด้วยรูปแบบพฤติกรรมบำบัดต่าง ๆ ร่วมด้วย) ในปัจจุบัน การรักษาผู้ติดสุราโดยอาศัยหลักการ MAT มียาที่ได้รับการยอมรับจาก FDA ของสหรัฐอเมริกาอยู่ 4 ตัว คือ Naltrexone (ReVia®, Depade®), Naltrexone for Extended-Release Injectable Suspension (VIVITROL®), Disulfiram (Antabuse®) and Acamprosate Calcium (Campral®).⁴

เภสัชวิทยาของ Acamprosate

โครงสร้างทางเคมีของ Acamprosate อยู่ตามรูป 1 เรียกว่า Calcium acetylhomotaurinate ซึ่งถูกสังเคราะห์ให้มีโครงสร้างคล้ายกับสารสื่อประสาท gamma-aminobutyric acid (GABA) and the amino acid neuromodulator taurine⁵ เมื่อเข้าสู่ร่างกายโดยวิธีรับประทาน ขนาดที่ใช้ คือ 2 เม็ดของ 333 mg of Acamprosate (666 mg.) จะมีค่าความเข้มข้นในเลือด (Cmax) ที่ 180 ng/ml และหากรับประทานวันละ 3 เวลา จะมีค่าเฉลี่ยของยาที่ 350 ng/ml โดยจะต้องกินอย่างน้อย 5 วัน จะถึงระดับคงที่ของการรักษา และจะมีค่าครึ่งชีวิตที่ 20-33 ชั่วโมง โดยยา Acamprosate จะไม่ถูกเมแทบอลิซึมที่ตับ⁶ และถูกขับออกทางปัสสาวะ โดยไม่มีการเปลี่ยนแปลง^{7,1} ซึ่งก็เป็นข้อดีที่ไม่จำเป็นต้องมีการปรับขนาดของยา แม้ในผู้ป่วยที่มีปัญหาเรื่องตับระดับเล็กน้อยถึงปานกลาง (ตามเกณฑ์ของ Groups A and B of the Child-Pugh classification) ตั้งแต่ในผู้ป่วยที่มี Severe Renal

Impairment เป็นข้อห้ามใช้ เนื่องจากการออกฤทธิ์ของ Acamprosate จะยาวนานขึ้น⁷ โดยที่กลุ่มที่มีค่า Cr Clearance 30-50 mL/min ควรทานที่ 333 mg Acamprosate สามเวลา ขณะที่ กลุ่มที่ Cr Clearance > 50 mL/min ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยา ในกลุ่มตั้งครรภ์ยา Acamprosate จัดอยู่ใน Category C การไม่

ถูกเมทาบอลิซึมที่ตับ ทำให้ผลของการมี drug interaction ผ่าน Cytochrome P450 ไม่มี จึงไม่มีผลต่อการเกิดอันตรกิริยาระหว่างยา ไม่ว่าจะเป็นยา Diazepam, Disulfuram, Alcohol ยังพบว่า การนำเอา Naltrexone ร่วมกับ Acamprosate สามารถใช้ร่วมกันได้ และทำให้ฤทธิ์ของ Acamprosate ออกฤทธิ์ได้นานขึ้น¹



แอลกอฮอล์กับผลทางประสาทวิทยาในสมอง
 ในสภาวะที่ร่างกายได้รับแอลกอฮอล์ จะมีผลทำให้เกิด Down Regulation ที่ receptor ของ Glutamatergic Receptor 3 ชนิด คือ N-methyl-D-aspartate (NMDA), kainate, and alpha-amino-3-hydroxyl-5-methyl-4-isoxazole-propionate (AMPA)⁸ ลดการทำงานของสารสื่อประสาท Glutamate ดังนั้น ในสภาวะที่เกิดการขาดแอลกอฮอล์ สมอง จะเกิดการทำงานต่อต้านการทำงานระหว่างกันระหว่างเซลล์สมองที่ลดความไว GABA receptor ลง และไวต่อ Glutamatergic receptor เพิ่มขึ้น เพื่อให้เข้าสู่สภาวะที่สมดุลกันใหม่ ซึ่งสภาวะนี้จะเหมือนกับในสมองที่ได้รับแอลกอฮอล์เป็นเวลานาน เนื่องจากมี Down Regulation ของ GABA receptor¹

Acamprosate กับการนำมาใช้รักษาผู้มีปัญหาสุรา

จากงานวิจัยในสัตว์ทดลองพยายามอธิบายถึง Alcohol กับการออกฤทธิ์ในสมอง พบว่าการตอบสนองช่วงที่เกิดอาการถอนพิษ และช่วงที่ Conditioned withdrawal ของสมองที่เป็น Chronic Alcohol Consumption จะเกิดการผิดปกติของระบบประสาทส่วนกลางที่อาศัยสารสื่อประสาท Glutamate อยู่ในสภาวะที่เรียกว่า Hyperglutamatergic และ Acamprosate มีผลต่อสารสื่อประสาท Glutamate ในสมอง ทำให้ลดการเกิดสภาวะ Hyperglutamatergic ในช่วงที่สมองอยู่ในสภาวะ ขาดแอลกอฮอล์ในช่วงแรกของการขาด โดยผ่านทาง NMDA receptors and metabotropic glutamate

receptor 5 (mGluR5)^{9,10} โดยเชื่อว่า สภาวะ Hyperglutamatergic ทำให้เกิดอาการ เสาะแสวงหา แอลกอฮอล์ (Alcohol-seeking behavior) และ เกิดพฤติกรรมเสพยาซ้ำ (Relapse Behavior)¹¹ โดยในสัตว์ทดลองพบการ ลดพฤติกรรม การดื่ม แอลกอฮอล์ได้จากการได้รับ Acamprosate^{10,12} โดยเฉพาะ cue-induced reinstatement¹² กลไกในการอธิบายถึง Acamprosate ต่อ NMDA receptor ว่า Acamprosate เสมือน Partial Co-agonist ต่อ NMDA receptor¹ ผ่านกรดอะมิโน ที่ชื่อ Taurine ปกติ Taurine เป็นกรดอะมิโนที่ทำหน้าที่หลักในการยับยั้งสารสื่อประสาทในสมอง ซึ่งการที่มี Taurine มาก ๆ จะสามารถลดสภาวะที่ไว ของ receptor (Hyperexcitability) ในสมองได้¹³ ซึ่งในสภาวะขาดแอลกอฮอล์เฉียบพลัน จะทำให้ มี NMDA hyperexcitability ทำให้เกิดอาการ ถอนพิษสุราในช่วงแรก เช่น อาการชัก, Delirium Tremens รวมไปถึง อาการอยากสุรา (Craving) มีปัญหาการนอนหลับและอารมณ์เปลี่ยนแปลงได้

แต่ก็มีรายงานที่พยายามอธิบายว่า Acamprosate ออกฤทธิ์นอกเหนือไปจากผล ของ Glutamatergic Receptor ว่า Acamprosate ออกฤทธิ์ลดการหลั่งฮอร์โมน Leptin ซึ่งมีผล กับอาการอยากสุราและการกลับมาเสพยาซ้ำ¹⁴ แต่อย่างไรก็ดี มีความพยายามที่จะอธิบายผลของ Acamprosate ต่อ Dopaminergic ในสมองส่วน Mesolimbic Dopaminergic pathway (Reward Pathway) โดยเฉพาะบริเวณ Ventral Tegmental Area ว่า แอลกอฮอล์ มีผลลด NMDA receptor ทั้งในส่วนเซลล์ส่งกระแสประสาทที่ใช้ dopaminergic

(Cre-recombinase ถูกควบคุมโดย the dopamine transporter – DAT) หรือเซลล์รับกระแสประสาท dopaminergic neurons (Cre-recombinase ถูกควบคุมโดย the promoter of the dopamine D1 receptor) และการได้รับ Acamprosate จะเพิ่มการทำงานของ NMDA receptor นี้ ทำให้ระดับ Dopamine เพิ่มขึ้นได้¹⁵

นอกจากการปลดการ Hyperexcitability ของ NMDA receptor ของ Acamprosate แล้ว ตัว Acamprosate ยังมีหน้าที่อีกด้าน คือ Neuroprotective effects ต่อเซลล์ประสาท โดยพบว่า ในขณะที่มีเซลล์มี Hyperexcitability จะทำให้เซลล์ตายได้ จากการที่มี NMDA Overactivation ทำให้มี Influx of calcium และ Acamprosate สามารถลดการเกิดเหตุการณ์ เป็นพิษข้างต้นได้ แต่ไม่ได้ผ่าน NMDA induced toxicity โดยตรง แต่จะผ่าน Spermidine neurotoxicity แทน¹

การศึกษา Acamprosate ต่อสมองผู้ที่มี ปัญหาจากการดื่มสุรา ผ่านรังสีวินิจฉัย

จากรายงานการศึกษาผล Acamprosate ต่อสมองมนุษย์ โดยการทำ Neuroimaging ไม่ว่าจะ เป็น magnetic resonance spectroscopy [MRS] ก็พบว่า ทำให้ระดับ Glutamate ในสมอง ลดลง¹⁶ โดยเฉพาะสมองส่วน Midline Anterior Cingulate Cortex และมีผลต่อลดอาการ อยากสุราได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ¹⁷ รวมถึง งานวิจัยที่ใช้ magnetoencephalography (MEG) ที่มีเทคโนโลยีคล้าย ๆ กับ electroencephalography (EEG) พบว่า Acamprosate ในผู้ติดสุราเป็นเวลา

4 สัปดาห์ สามารถลดขนาด alpha slow-wave ในสมองส่วน the frontoparietal ทำให้ลดสถานะ Hyperexcitatory ในผู้ป่วยติดสุราลง แล้วค่อย ๆ ปรับสู่สภาวะปกติใหม่อีกครั้ง¹⁸

ข้อสรุป Acamprosate ต่อการบำบัดรักษาอาการติดสุรา

จากงานวิจัย Systematic Review ของฐานข้อมูล Cochrane ในเรื่อง Acamprosate พบว่า Acamprosate เมื่อเทียบกับ placebo ลดการดื่มสุราได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ RR 0.86 (95% CI 0.81 to 0.91) NNT 9.09 (95% CI 6.66 to 14.28) และ เพิ่มระยะเวลาในการไม่กลับไปดื่มได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ Mean Difference (MD) 10.94 (95% CI 5.08 to 16.81) ขณะที่ไม่มีผลต่อการดื่มหนักโดยการวัดระดับ (gamma-glutamyltransferase) และมีผลข้างเคียง คือ อาการท้องเสีย เท่านั้น¹⁹

จากหลายงานวิจัย อาจจะสรุปได้ว่า Acamprosate สามารถป้องกันไม่ให้ผู้ติดสุรา ดื่มสุราแก้วแรก คือ ป้องกันการ Lapse เนื่องจาก เน้นการออกฤทธิ์ในช่วง Withdrawal หรือ เรียกว่าเป็น “relief cravers” คือ ลดอาการอยาก จากการอาการถอน¹⁰ ซึ่งปัจจุบัน MAT นอกจาก Acamprosate ยังมี Naltrexone ที่เปรียบเสมือน “reward cravers” คือลดอาการอยากยา จากการที่ได้เสพแอลกอฮอล์ ซึ่ง Naltrexone ป้องกัน การเกิดกลับไปเสพซ้ำ จากการได้เสพแอลกอฮอล์ (preventing a lapse from becoming a relapse)²

เอกสารอ้างอิง

- Heyser BJMaCJ. Acamprosate: A prototypic neuromodulator in the treatment of alcohol dependence. *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 2010 March 9(1):23–32.
- Susanne Rösner SL, Philippe Leher, Michael Soyka. Acamprosate Supports Abstinence, Naltrexone Prevents Excessive Drinking: Evidence From a Meta-Analysis With Unreported Outcomes. *J Psychopharmacol*. 2008 22(1): 11-23.
- Administration SAaMHS. Medication and Counseling Treatment [updated 04/09/2020]. Available from: <https://www.samhsa.gov/medication-assisted-treatment/treatment>.
- Medication-Assisted Treatment (MAT) 2013 [updated 10/28/2013]. Available from: <http://www.alcoholanswers.org/treatment-options/medication-assisted-treatment.cfm>.
- J. L. Acamprosate in alcohol dependence: how does it work? *Addiction*. 1995;90:1179–88.
- Durbin PH, T.; Chabac, S., editor Pharmacodynamics and pharmacokinetics of acamprosate: An overview. In: Soyka, M., editor. *Acamprosate in Relapse Prevention of Alcoholism*. 1st Campral Symposium; 1995; Stuttgart, Germany: Springer.
- Wilde MI WAA. A review of its pharmacology and clinical potential in the management of alcohol dependence after detoxification. *Drugs*. 1997;53:1038–53.
- Lovinger DM WG, Weight FF. Ethanol inhibits NMDA-activated ion current in hippocampal neurons. *Science*. 1989;243:1721–4.
- Spanagel R W. New pharmacological treatment strategies for relapse prevention. *Curr Top Behav Neurosci*. 2013;13:583–609.
- Karl Mann FK, Rainer Spanagel, John Littleton. Acamprosate: Recent Findings and Future Research Directions *Alcoholism*. 2008 July; 32(7):1105-10.
- Spanagel R KF. Drugs for relapse prevention of alcoholism: ten years of progress. *Trends Pharmacol Sci*. 2008;29:109–15.
- Bachteler D ED, Danysz W, Ciccocioppo R, Spanagel R. The effects of acamprosate and neramexane on cue-induced reinstatement of ethanol-seeking behavior in rat. *Neuropsychopharmacology*.
- Dahchour A DWP. Ethanol and amino acids in the central nervous system: assessment of the pharmacological actions of acamprosate. *Prog Neurobiol*. 2000;60:343–62.
- Kiefer F JH, Otte C, Demiralay C, Wolf K, Wiedemann K Increasing leptin precedes craving and relapse during pharmacological abstinence maintenance treatment of alcoholism. *J Psychiatr Res*. 2005;39:545– 51.
- Lemberger T PR, Dassel D, Westphal M, Casanova E, Turiault M, Tronche F, Schiffmann SN, Schütz G Expression of Cre recombinase in dopaminergic neurons. *BMC Neurosci*. 2007;8:4.

16. Bolo N NJ, Muzet M, De Witte P, Dahchour A, Durbin P, Macher JP. Central effects of acamprosate: part 2. Acamprosate modifies the brain in-vivo proton magnetic resonance spectrum in healthy young male volunteers. *Psychiatry Res.* 1998;82:115-27.
17. Mark A. Frye, David J. Hinton, Victor M. Karpyak, Joanna M. Biernacka, Lee J. Gunderson, Scott E. Feeder, Doo-Sup Choi and John D. Port. Anterior cingulate glutamate is reduced by acamprosate treatment in patients with alcohol dependence. *Clin Psychopharmacol.* 2016 December;36(6):669-74.
18. Boeijinga PH PP, Soufflet L, Landron F, Danel T, Gendre I, Muzet M, Demazières A, Luthringer R. Pharmacodynamic effects of acamprosate on markers of cerebral function in alcohol-dependent subjects administered as pretreatment and during alcohol abstinence. *Neuropsychobiology.* 2004;50(1):71-7.
19. Susanne Rösner AH-H, Stefan Leucht, Philippe Leher, Simona Vecchi, Michael Soyka. Acamprosate for alcohol dependence. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010(9).