

## ยาแก้ปวดชนิดเสพติด (Narcotic analgesics)

ยาแก้ปวดชนิดเสพติด คือ สารที่ออกฤทธิ์ต่อร่างกาย คล้ายมอร์ฟีน (morphine) กล่าวคือ ระบุความเจ็บปวดและสงบ ระบุ ซึ่งต่างกับยาแก้ไข้แก้ปวด (antipyretic analgesic) ได้แก่ แอสไพริน (aspirin) และพาราเซตามอล (paracetamol) ฯลฯ คำว่ายาเสพติด (narcotic) เป็นคำที่ไม่ค่อยจะถูกต้องนัก เพราะนาร์โคซิส (narcosis) หมายถึงอาการไม่รู้สึกรู้หายหรืออาการ เกือบสลบ (stupor) แต่สารพวกมอร์ฟีนออกฤทธิ์ระงับความ เจ็บปวดโดยที่ผู้ใช้ยังมีความรู้สึกอยู่ เพื่อความเหมาะสมจึง สมควรใช้คำว่า โอปิเอต

ในปัจจุบันโอปิเอต หมายถึง อัลคาลอยด์ที่ได้จากฝิ่น (opium) ทั้งตามธรรมชาติ การกึ่งสังเคราะห์ หรือสารที่ได้จาก การสังเคราะห์ แต่ออกฤทธิ์ต่อร่างกายเหมือนมอร์ฟีนรวมจัดไว้ ในพวกเดียวกัน

โอปิเอตที่ได้จากธรรมชาติหรือกึ่งสังเคราะห์ ได้แก่ ฝิ่น มอร์ฟีน โคเดอีนและเฮโรอีน

โอปิเอตที่ได้จากการสังเคราะห์ เช่น เพอร์โคเดน (oxycodone) ดูโลทีน(methadone) รีเมอรอล(meperidine) ฯลฯ

### ประโยชน์

ยาพวกโอปิเมตนำมาใช้เป็นยาระงับความเจ็บปวดโดยที่ ไม่ทำให้เกิดอาการเซื่องซึมอย่างเหลือล้น ไม่ทำให้กล้ามเนื้อ เปื่อย ไม่ทำให้เกิดความสับสน หรือหมดสติเหมือนกับที่เกิดขึ้น เมื่อใช้ยาสลบ ไม่ควรนำยาพวกโอปิเมตมาใช้แทนยาสลบหรือยา ชา เพราะจะต้องใช้ยาพวกโอปิเมตในขนาดที่สูงมากถึงจะทำให้ หมดความรู้สึก ซึ่งในขนาดนี้ยาจะไปกดศูนย์ที่ควบคุมการหายใจ อาจทำให้ตายได้

### ฤทธิ์ของยา

ยาพวกโอปิเมตเกือบทุกชนิดออกฤทธิ์โดยทั่วไป เหมือนกัน แตกต่างกันตรงที่ความแรงและผลกระทบที่เกิดขึ้น ฤทธิ์ที่กดประสาทส่วนกลางเป็นฤทธิ์ที่พบได้ทั่วไป ในพวก โอปิเมตบริเวณที่ยาออกฤทธิ์ ส่วนใหญ่ คือ บริเวณที่รับ ความรู้สึกของซีรีบริรัม คอร์เทกซ์ (cerebral cortex) และ ทาลามัส (thalamus) ส่วนบริเวณที่ได้รับฤทธิ์ของยารองลงไปก็ คือ ส่วนอื่นของก้านสมอง (brain stem) และเส้นสไปนัล (spinal cord) การที่ยาออกฤทธิ์ที่บริเวณรับความรู้สึกของซีรีบริรัม คอร์เทกซ์ ทำให้ระงับความเจ็บปวด ถ้าในขนาดที่สูงขึ้นทำให้ นอนหลับ ถ้าใช้ยาในขนาดที่สูงมากคือ ขนาดที่ใช้ในทางที่ผิด (abusive dose) ในขณะที่ศูนย์คอร์ติคัล (cortical center) ถูกกด ฤทธิ์ของยาที่มีต่อทาลามัสจะไปทำให้อารมณ์ดีขึ้น (elevation of mood) รู้สึกเป็นสุข บรรเทาความกลัวและความหวั่นไหวลงรู้สึก สงบสุขและเยือกเย็น การรู้สึกเป็นสุข (euphoria) เป็นสาเหตุใหญ่ ที่ชักนำให้คนหันมาใช้พวกโอปิเมตในทางที่ผิด ซึ่งสภาวะที่ เกิดขึ้นในช่วงนี้กินเวลาไม่นานแล้วก็จะผ่านไป แล้วแต่ละบุคคลก็ จะเริ่มบังเกิดความเฉื่อยชา สมรรถภาพของสมองและร่างกาย ลดลง สุดท้ายจะหลับ

ยาเสพติดจะเลือกเฉพาะบางแห่งที่ก้านสมอง คือ ที่ศูนย์ ควบคุมการหายใจ การใช้ยาในกลุ่มนี้เกินขนาดทำให้ถึงแก่ความ ตายก็ป็นเพราะการหายใจล้มเหลว ยาพวกโอปิเมตหรือยาเสพติด ทำให้ม่านตาหรี่ แต่กลไกของการออกฤทธิ์เช่นนี้ยังไม่กระจ่าง นัก นอกจากนี้ยังกดศูนย์ควบคุมการไอทำให้ระงับการไอได้ (โคเดอีน เป็นยาในกลุ่มนี้ที่ระงับการไอได้ดี แต่ฤทธิ์กดศูนย์ ควบคุมการหายใจหรือทำให้เสพติดน้อยกว่าโอปิเมตชนิดอื่น ๆ) ศูนย์ควบคุมความร้อนก็ถูกกดโดยยาในกลุ่มนี้ยังผลให้อุณหภูมิ

ของร่างกายลดลง มีเหงื่อออกมากขึ้น เส้นโลหิตที่ผิวหนังขยายตัว

ปรากฏการณ์ที่ตรงกันข้ามกับที่กล่าวมาข้างต้น คือ ยาพวกโอปิเอตออกฤทธิ์กระตุ้นที่บริเวณเมดูลลา (medulla) จึงทำให้เกิดการคลื่นไส้และอาเจียน เป็นที่เข้าใจกันว่าปริมาณของโอปิเอตที่มีอยู่ในกระแสโลหิตเป็นตัวที่ไปกระตุ้นที่เมดูลลา เพราะหลังจากใช้ยาพวกโอปิเอตแล้ว คนที่อยู่อย่างสงบจะเกิดอาการคลื่นไส้และอาเจียนน้อยกว่าคนที่มีการเคลื่อนไหว การเคลื่อนไหวจะไปทำให้การไหลเวียนของโลหิตดีขึ้น ในคนมีหลักฐานว่าศูนย์สไปนัล รีเฟล็กซ์ (spinal reflex) ถูกกระตุ้น แต่การที่สมองส่วนที่เหนือเส้นสไปนัลถูกกด จึงส่งผลกระทบต่อปฏิกิริยาให้เกิดการชักกระตุก

การออกฤทธิ์ของยาพวกโอปิเอตที่มีต่อระบบประสาทส่วนกลางก็คือการออกฤทธิ์กด ซึ่งทำให้ผู้ใช้ยานี้ได้รับผลกระทบสรุปได้ดังนี้

- ระงับปวด (analgesic)
- สงบระงับ (sedation) ห มดความกังวล กล้ามเนื้อ

คลายตัว ร่างกายสงบ

- นอนหลับ (hypnosis) เชื่องซึมและหลับ
- ถ้าใช้ในขนาดที่เป็นพิษ (toxic doses)
- รู้สึกเป็นสุข (euphoria) มีความมึนน้อยสิ้นโดย

### ผลกระทบอันเนื่องมาจากการใช้ยาในขนาดที่ไม่ถูกต้อง (Abusive dose)

อาการทรมานที่เกิดขึ้นเนื่องจากการใช้ยาในขนาดที่ไม่ถูกต้อง อาการที่เกิดขึ้นเมื่อเริ่มมีอาการทรมาน พบว่าม่านตาหรือมีขนาดเท่าหัวเข็มหมุด ไม่แสดงการตอบสนองต่อแสงสว่าง ซึ่งหมายความว่าม่านตาไม่หรี่เมื่อมีแสงจ้า (แม้แต่เมื่อมีอาการฉายแสงไปที่ตาโดยตรง) หรือม่านตาขยายเมื่อมีแสงน้อยลง (เช่นเมื่อตั้งแสงสว่างให้หันไป) สภาพเช่นนี้ที่เกิดขึ้นแก่นัยน์ตาเราเรียกว่าตาแข็ง (frozen) แต่เมื่ออาการทรมานได้ปรากฏขึ้นไปได้ระยะหนึ่ง ม่านตาหรือจะไม่เป็นอาการที่เห็นได้ชัด แต่การที่ไม่แสดงการตอบสนองต่อแสงยังคงมีตามเดิม เมื่อผู้ติดยาเสพติดเมื่อขาดการได้รับยาชั่วคราวระยะเวลาหนึ่ง คือขาดการได้รับยา 4-6 ชั่วโมง หรือตลอดคืน

ผู้นั้นจะบังเกิดการเพิกถอน (withdrawal) ซึ่งมีม่านตาขยายแต่อาการไม่ตอบสนองต่อแสงยังคงมีอยู่ตามเดิม

ผู้ที่ติดยาในระยะยาวจะมีร่างกายซูบผอมและท้องผูกอย่างรุนแรง เบื่ออาหารมีความสนใจในเรื่องเพศน้อยมากหรือไม่มีเลย เมื่อบุคคลนั้นอยู่ใต้อิทธิพลของยาเสพติด จะเริ่มรู้สึกเป็นสุข หลังจากนั้นจะง่วงนอน เกียจคร้าน เชื่องซึม สะลึมสะลือ ผื่นผู้ติดยาที่มียาโซอยู่เป็นประจำจะไม่ทำอันตรายหรือเป็นที่น่ากลัวแก่บุคคลอื่น แต่จะน่ากลัวมากเมื่อขาดยาที่ได้รับเพราะเขาจะพยายามทำทุกทางเพื่อให้ได้ยามาเสพ เพราะการขาดยาจะทำให้ผู้เสพไม่สบาย เกิดความเจ็บปวดด้วยความหวาดกลัวและรีบร้อน เพราะเกรงว่าจะมีคนมาพบ จึงทำให้ผู้ใช้ยาเสพติดขาดความระมัดระวังในเรื่องความสะอาดของเครื่องมือที่ใช้ฉีด จึงทำให้ผู้เสพยามีโอกาสจะติดเชื้อโรคได้มากกว่าคนปกติ เช่น ซิฟิลิส ตับอักเสบ (hepatitis) เป็นโรคที่พบบ่อยๆ ในคนติดยา โรคเหล่านี้จะผ่านจากคนหนึ่งไปยังอีกคนหนึ่ง เนื่องจากการใช้เข็มฉีดยาร่วมกัน

### การให้ยา

การให้ยาเสพติดแก่คนไข้ แพทย์มักให้โดยการฉีดหรือกิน การฉีดเข้าใต้ผิวหนังหรือฉีดเข้ากล้ามเนื้อเป็นวิธีที่นิยมใช้กัน ผู้ติดยาในระยะเริ่มแรกมักนิยมให้ยาโดยการฉีดเข้าใต้ผิวหนังหรือฉีดเข้ากล้ามเนื้อ แต่การฉีดโดยวิธีเหล่านี้ยาออกฤทธิ์ได้ช้า ดังนั้นผู้ติดยาจึงหันมาใช้การฉีดเข้าหลอดเลือด เพื่อให้บังเกิดผลรวดเร็วทันใจ

### ยาที่จัดไว้ในจำพวกยาแก้ปวดชนิดเสพติดหรือ

#### โอปิเอต

#### ฝิ่น (Opium)

ฝิ่นเป็นยาที่ได้จากการกรีดผลฝิ่น (Papaver somniferum Linn.) ต้นฝิ่นเป็นพืชล้มลุกมีอายุเพียงปีเดียว เป็นพืชที่ชอบขึ้นในที่สูงกว่าระดับน้ำทะเล อากาศเย็น ต้นฝิ่นเป็นพืชที่มีดอกได้หลายสี เช่น แดง ขาว ม่วง ฯลฯ เนื่องจากต้นฝิ่นแต่ละต้นให้หน้ายางที่ไม่มากนักดังในการปลูกต้นฝิ่นจึงจำเป็นต้องใช้พื้นที่มากและจะต้องปลูกในท้องถิ่นที่ค่าแรงต่ำ

ในพื้นที่ๆ ที่ทำการผลิตฝิ่น ผู้ปลูกต้นฝิ่นจะทำการกรีด  
ยางจากผลฝิ่นเมื่อหลังจากเที่ยงวันไปแล้วในเวลากลางคืนขณะที่  
อากาศเย็นลงน้ำยางจะไหลออกมา เมื่อมาถูกกับอากาศน้ำยางจะ  
ข้นและถูกออกซิไดซ์ เปลี่ยนสีจากสีขาวคล้ายน้ำนมเป็นสีน้ำตาล  
ปนแดง ในเวลาเช้าของวันต่อมาผู้ปลูกจะทำการปลุกยางที่มี  
ลักษณะเหนียวข้นออกจากผล แล้วยางจะค่อยๆ แข็งตัวขึ้น มี  
ลักษณะเป็นก้อนสีเกือบดำ ผลผลิตที่ได้มานี้คือ ฝิ่นดิบ (raw  
opium) ฝิ่นมีรสขม กลิ่นหอม ควนที่ได้จากการเผาฝิ่นในการสูบ  
ฝิ่นก็จะมีกลิ่นหอมชวนดม เช่น ฝิ่นดิบ

ฝิ่น นำมาเตรียมเป็นทิงเจอร์ฝิ่น (laudanum) หรือทิงเจอร์  
ฝิ่นการบุน ได้นำทิงเจอร์ฝิ่นทั้ง 2 ชนิดมาใช้เป็นยาบำบัดโรค  
ประสาท โรคท้องร่วงและแก้ไอมาตั้งแต่ศตวรรษที่ 16

ฝิ่นประกอบด้วยอัลคาลอยด์ประมาณ 20 ชนิด ใน  
บรรดาอัลคาลอยด์ที่ได้จากฝิ่น ปรากฏว่ามอร์ฟีน (morphine)  
และโคเดอีน (codeine) เท่านั้นที่ได้นำมาเป็นยาเสพติดฤทธิ์ของ  
ฝิ่นก็คือ ฤทธิ์ของมอร์ฟีนเพราะในฝิ่นมีมอร์ฟีนอยู่ประมาณร้อยละ  
10 และโคเดอีนร้อยละ 0.5

### มอร์ฟีน (Morphine)

เป็นอัลคาลอยด์หลักที่สกัดและแยกได้จากฝิ่น มีสีตั้งแต่  
ขาว น้ำตาลอ่อนหรือขาวนวล (off-white) ขึ้นอยู่กับความบริสุทธิ์  
ของสาร มอร์ฟีนที่เตรียมมาขายในทางที่ผิดกฎหมาย มีรูปร่างได้  
ต่างๆ กัน เช่นทำเป็นยาเม็ดแบน (tablet) แคปซูล (capsule) ผง  
(power) หรือในรูปของน้ำยา (solution) ฯลฯ ชนิดที่ทำเป็นรูป  
ของแคปซูลมีชื่อเรียกว่า แคป (cap) ทำเป็นผงห่อโดยกระดาษ  
พับเป็นรูปสี่เหลี่ยมมีชื่อเรียกว่า เปเปอร์ (paper) หรือแพ็คเกจ  
(package)

มอร์ฟีนมีความแรงมากกว่าฝิ่นประมาณ 10 เท่า ดังนั้นใน  
การใช้มอร์ฟีนเป็นยาเสพติด ผู้ใช้จะได้รับผลกระทบที่แรงและเร็ว  
กว่าการใช้ฝิ่น ผู้ใช้มักนิยมใช้โดยการฉีดมากกว่าการกิน เพราะ  
การกินมอร์ฟีนออกฤทธิ์ช้าและต้องการขนาดของยาสูงกว่าการ  
ฉีดจึงจะเกิดการรู้สึกเป็นสุข

### เฮโรอีน (heroin)

เฮโรอีนเป็นสารกึ่งสังเคราะห์ (semisynthetic) ที่เตรียม  
มาจากมอร์ฟีน เฮโรอีนมีความแรงกว่ามอร์ฟีน 20-25 เท่า มี  
อำนาจในการให้เสพติดมากกว่ามอร์ฟีน 2 เท่า ดังนั้นจึงเป็นยาที่  
อันตรายมาก ในรูปของสารบริสุทธิ์ เฮโรอีนเป็นผงสีน้ำตาลปน  
เทา เนื่องจากเป็นยาที่มีความแรงสูง ผู้ค้ายานี้มักเจอบนด้วยสาร  
อื่นๆ ที่ไม่มีฤทธิ์เป็นสารเสพติดลงไป เมื่อประมาณ ค.ศ. 1898  
ได้เตรียมเฮโรอีนจากมอร์ฟีนได้เป็นครั้งแรก ในครั้งแรกนั้นคิดว่า  
เฮโรอีนทำให้เกิดสารเสพติดน้อยกว่ามอร์ฟีนและประสงค์ ที่จะ  
นำมาใช้แทนมอร์ฟีน แต่ต่อมาจึงได้ทราบว่าเฮโรอีนออกฤทธิ์ใน  
การระงับปวดและระงับอาการไอได้แรงกว่ามอร์ฟีน นอกจากนี้ยัง  
ทำให้เกิดการเสพติดได้ง่าย ร่างกายสร้างการทนยานี้ได้  
รวดเร็วมากกว่าต่อยาเสพติดชนิดอื่นๆ ผู้ที่ติดยานี้ต้องการขนาด  
ของยาเพิ่มขึ้นเรื่อยๆ เพื่อให้บรรลุผลสมดังความอยาก เพื่อให้  
เกิดการรู้สึกเป็นสุข (euphoria) เป็นที่สังเกตว่าผู้ที่ติดยานิยมเสพ  
เฮโรอีนมากกว่ามอร์ฟีน จะเสพมอร์ฟีนก็ต่อเมื่อหาเฮโรอีนไม่ได้  
เนื่องจากยานี้ทำให้เกิดอันตรายในระดับสูง ดังนั้นในบางประเทศ  
จึงห้ามผลิตและจำหน่ายยานี้

### โคเดอีน (codeine)

โคเดอีนมีฤทธิ์อ่อนกว่ามอร์ฟีน มีฤทธิ์ในการระงับปวด  
และทำให้หลับอย่างอ่อนๆ มักใช้เป็นส่วนผสมในยาแก้ไอ เพราะ  
โคเดอีนมีฤทธิ์ต่อศูนย์ควบคุมการไอ เตรียมมาโดยตรงจากฝิ่น  
หรือจากการกึ่งสังเคราะห์จากทีเบน (thebaine) ซึ่งก็เป็นอัลคาล  
ลอยด์ที่มีอยู่ในฝิ่น โคเดอีนเป็นผลึกสีขาว ไม่มีกลิ่น ใช้กินหรือ  
หรือทำเป็นน้ำยาสำหรับฉีด ผู้ใช้ยาเสพติดบางคนหันมาใช้โค  
เดอีนแก้ขัดเมื่อขาดเฮโรอีน การนำโคเดอีนมาใช้ในทางที่ผิดพบ  
น้อยมากในสังคม เพราะฤทธิ์ที่ไปกระตุ้นก้านสมอง (brain stem)  
ของโคเดอีนนั้นอ่อนมาก ทำให้ยากต่อการเกิดความรู้สึกเป็นสุข  
ขนาดที่เป็นพิษของโคเดอีนทำให้เกิดการชักกระตุกเพราะยาไป  
กระตุ้นที่เส้นไขสันหลัง (spinal cord) ซึ่งจะไปปลงล้างผลกระทบที่จะ  
ได้รับจากส่วนของสมองที่อยู่ตอนบน

### ยาเสพติดหรือโอปิเอตที่ได้จากการสังเคราะห์

ยาพวกโอปิเอตที่ได้จากการสังเคราะห์มีเมเพอริดีน (maperridine) ชื่อการค้า Demerol เมธาโดน (methadone) ชื่อการค้า Dolophine ยาเหล่านี้สังเคราะห์ขึ้นมาก็เพื่อที่จะนำมาใช้ในการระงับความเจ็บปวดโดยไม่ทำให้เกิดการเสพติด แต่ก็มิได้เป็นไปตามที่คาดหมายไว้ เพราะปรากฏว่ายาเหล่านี้นอกจากระงับความปวดแล้วก็ยังทำให้เกิดการเสพติดเช่นกัน

เมธาโดนออกฤทธิ์ช้ากว่าแต่อยู่ได้นานกว่ามอร์ฟีน การกินก็ทำให้เกิดผลเหมือนกับกรงิด อาการเพิกถอนที่เกิดจากการติดเมธาโดนไม่รุนแรงเท่ากับเฮโรอีน ดังนั้นจึงใช้เมธาโดนในการบำบัดรักษาคนติดเฮโรอีนและมอร์ฟีน การถอนพิษของเมธาโดนให้หมดไปจากร่างกายต้องใช้เวลานานกว่าการถอนพิษของเฮโรอีนและมอร์ฟีน

เมเพอริดีน มักใช้ร่วมกับยาสลบก่อนการผ่าตัด ห้ามใช้กับคนไข้ที่หัวใจเต้นเร็ว เพราะอาจจะทำให้เกิดอันตรายได้ ยานี้ออกฤทธิ์คล้ายทั้งมอร์ฟีนและอโทรปีน (atropine) ฤทธิ์กดที่มีต่อระบบประสาทส่วนกลางเหมือนมอร์ฟีน แต่ในขนาดใช้ตามปกติไม่มีผลกระทบบรรงับการไอ ฤทธิ์สงบระงับและทำให้รู้สึกเป็นสุขน้อยกว่ามอร์ฟีน ฤทธิ์ที่เหมือนกับฤทธิ์อโทรปีนก็คือระงับอาการเกร็งที่เกิดขึ้นแก่ทางเดินอาหาร (ยกเว้นที่ duodenum & Jejunum) เมื่อฉีดเมเพอริดีน 60-80 มก. จะออกฤทธิ์ทัดเทียมกับมอร์ฟีนในขนาด 10 มก. การใช้เมเพอริดีนในขนาดนี้สามารถที่จะระงับอาการปวดได้ แต่ทำให้เกิดอาการข้างเคียงขึ้นหลายอย่าง เช่น กดการหายใจ คลื่นไส้ อาเจียน ความดันโลหิตต่ำ

ปวดศีรษะ การทนยาเกิดขึ้นหลังจากใช้ยานี้ไปประมาณ 8 สัปดาห์ เนื่องจากยานี้มีแนวโน้มที่จะเสพติดได้ง่าย จึงทำให้อยู่ในบัญชียาควบคุมด้วย ก็บังเกิดอาการเพิกถอนจากการหยุดใช้เมเพอริดีนเกิดขึ้นเร็วมาก หลังจากหยุดใช้ยาประมาณ 3 ชม. ก็บังเกิดอาการเพิกถอนและอาการจะถึงขีดสูงสุดภายใน 8 ชม. เกิดสั้นกว่ามอร์ฟีน อาการเพิกถอนที่ต่างกับมอร์ฟีนและรุนแรงมากกว่าก็คือ กล้ามเนื้อบิดตัว กระวนกระวาย ตกตื่นใจและหวาดกลัว

### การใช้โอปิเอตในสตรีมีครรภ์

สตรีที่ติดยาพวกโอปิเอตทำให้เสี่ยงต่อการเป็นโรคโลหิตจาง โรคหัวใจ เบาหวาน นิ่วในนิ่วและโรคตับอักเสบ ทำให้แท้งได้ง่าย ทารกมักคลอดออกมาในท่าที่ผิดปกติ กล่าวคือ เอากันออกมาก่อน คลอดก่อนกำหนด หรือคลอดเองไม่ได้ต้องผ่าท้อง ทารกที่เกิดจากมารดาติดเฮโรอีนจะมีขนาดเล็กกว่าทารกปกติ และติดเชื้อโรคได้ง่ายและมีอาการเพิกถอนติดมาด้วย กล่าวคือ ทารกมีอาการจู้จี้และเบื่ออาหาร ทำให้อัตราการเสียชีวิตของทารกเพิ่มขึ้น

### บรรณานุกรม

1. Facts about Drugs (1985) Revised ed., Prepared by the Addiction Research Foundation of Ontario, CaNADA
2. Goth, A. (1978) "Medical Pharmacology" 9th edition, The C.V. Mosby Company, St. Louis.
3. Jones, K.L., Shainberg, L.W. and Byer, C.O. (1969) "Drugs and Alcohols", Harper & Row, Publisher, New York.



### เมธาโดน (Methadone)

เป็นยาเสพติดที่ได้มาจากการสังเคราะห์และนำมาใช้เพื่อถอนพิษยาในคนติดยา เพื่อบรรเทาอาการอยากเสพติด เช่น เฮโรอีน มอร์ฟีน ฯลฯ เมธาโดนออกฤทธิ์อยู่ในร่างกายได้นานประมาณ 24 ชั่วโมง โดยการกินคนใช้ติดยาได้รับเมธาโดนเพียงวันละครั้งก็เพียงพอ ก็ทำให้สะดวกต่อกระบวนปฏิบัติงานประจำวัน คนไข้ยังไปทำงานได้ตามปกติ

ในขนาดใช้เพียงขนาดเดียว เมธาโดนออกฤทธิ์สงบระงับ และทำให้รู้สึกเป็นสุขน้อยกว่ามอร์ฟีน แต่ถ้าใช้ติดต่อกัน เมธาโดนจะเกิดการสะสมในร่างกายทำให้เกิดการสงบระงับเพิ่มขึ้น อาการเพิกถอนที่เกิดขึ้นเนื่องจากการใช้เมธาโดนไม่รุนแรงเท่ากับอาการเพิกถอนที่เกิดจากมอร์ฟีน หรือเฮโรอีน แต่อาการเพิกถอนของเมธาโดนจะคงอยู่ในร่างกายนานกว่า (อยู่ได้นาน 10-14 วัน)

**การดูดซึม** ทางเดินอาหารดูดซึมเมธาโดนได้ดี ยาจะออกฤทธิ์สูงหลังจากกินแล้ว 30-60 นาที ฤทธิ์ของยานี้จะสะสมอยู่ในร่างกายได้นาน 22-48 ชม.

**ข้อห้ามใช้** ห้ามใช้ในคนมีครรภ์ หรือเด็กอายุต่ำกว่า 18 ปี คนที่เป็นโรคเกี่ยวกับตับและไต

**อาการข้างเคียงและผลอันไม่พึงปรารถนา** ยานี้ทำให้เกิดอาการเซื่องซึม คลื่นไส้ อาเจียน ปากแห้ง ท้องผูก มึนงง ความดันโลหิตต่ำและพ้อผื่น

**ขนาดที่ใช้** ระวังความเจ็บปวดในคนหนุ่มสาว 2.5-10 มก. ทุกๆ 3-4 ชม. อาจให้ซ้ำได้ถ้ามีความจำเป็น

ถอนพิษยา วันละ 15-40 มก.

คงสภาพ วันละ 20-120 มก.

การใช้เมธาโดนถอนพิษยาไม่ควรใช้เกินกว่า 21 วัน ถ้าเกินกว่านี้ถือว่าเป็นการใช้เพื่อคงสภาพ

ไม่ควรใช้เมธาโดนในคนไข้ที่ได้รับยาประเภทกดประสาท ส่วนกลางมาก่อนซึ่งรวมถึงแอลกอฮอล์ด้วย

### ยาแก้ปวดชนิดเสพติดและยาที่ออกฤทธิ์ต้าน (Antagonist)

มอร์ฟีนเป็นยาสำคัญชนิดหนึ่งที่มีมักจะถูกบรรจุอยู่ในร่างกายของแพทย์ โดยเฉพาะในสมัยก่อนที่จะมียาปฏิชีวนะ ออร์โมนหรือยาที่ออกฤทธิ์ต่อจิต มอร์ฟีนเป็นยาหลักชนิดหนึ่งที่แพทย์นำมาใช้บำบัดโรค เช่น ระวังความเจ็บปวดที่เกิดขึ้นที่อวัยวะต่างๆ ของร่างกาย บำบัดอาการท้องร่วง ระวังอาการไอ ระวังความกระวนกระวายและการนอนไม่หลับ ด้วยเหตุผลดังกล่าวมาแล้ว Sir William Osler จึงเรียกมอร์ฟีนว่า "God's own medicine"

ยาที่ออกฤทธิ์ใกล้เคียงกับมอร์ฟีน เช่น ยาระงับความเจ็บปวดและสงบระงับเรียกกันว่า ยาระงับปวดชนิดเสพติด (narcotic analgesic) ซึ่งแตกต่างกับ aspirin และ acetaminophen (paracetamol) ซึ่งพวกนี้เป็นยาแก้ไข้แก้ปวด (antipyretic analgesic) คำว่า "narcotic" อาจเป็นคำที่ไม่ค่อยถูกต้องนัก เพราะ narcotic ทำให้เกิดภาวะง่วงเหงา ซึมเซา ขาดสติ แต่โอปิเอตที่ระงับความเจ็บปวดนั้น คนไข้ไม่ขาดสติ ดังนั้นจึงใช้คำว่า opiate หรือ opioid analgesic จะเป็นคำที่เหมาะสมกว่า ซึ่งปัจจุบันได้รวมทั้งสารที่ได้จากธรรมชาติหรือสารกึ่งสังเคราะห์ โดยใช้อัลคาลอยด์ที่ได้จากฝิ่น (opium) เป็นสารตั้งต้นหรือสารสังเคราะห์ที่เป็นตัวแทนของมอร์ฟีนและออกฤทธิ์จำลองฤทธิ์ของมอร์ฟีน

ประมาณ ค.ศ. 1950 ได้พบว่า nalorphine ซึ่งออกฤทธิ์ตรงข้ามกับฤทธิ์ของมอร์ฟีน (antagonist of morphine) ก็มีฤทธิ์ระงับความเจ็บปวดด้วย ในระยะหลังๆ นี้ได้มีการนำยาแก้ปวดที่เป็น antagonist กับมอร์ฟีน มาใช้ในการบำบัดรักษาแทนการใช้มอร์ฟีนอย่างแพร่หลายและจากการค้นพบ endogenous peptide ซึ่งมีคุณสมบัติระงับความเจ็บปวดในร่างกายของคนและสัตว์ได้ จึงทำให้ตั้งข้อเสนอนี้ไว้ว่าในกายหน้าสารสังเคราะห์พวก peptide ที่มีคุณสมบัติเหมือนโอปิออยด์ อาจจะนำมาไว้รวมไว้ในพวกเดียวกับ endogenous peptide ก็ได้ ดังนั้นคำว่า "narcotic analgesic" (ยาระงับปวดชนิดเสพติด) และ "opiate" (โอปิเอต) จึงเป็นคำที่ใช้กลับไปกลับมาได้ สำหรับสารที่อยู่ในพวกยาแก้ปวดชนิดเสพติดนั้นได้ถือเอามอร์ฟีนเป็นสารต้นแบบ

## เภสัชจลนศาสตร์

**ก. การดูดซึม** ส่วนใหญ่ของยาระงับปวดชนิดเสพติด (narcotic analgesic) ถูกดูดซึมได้ดีจากไตฝูหนังและจากกล้ามเนื้อ เท่ากับการดูดซึมที่เยื่อเมือกของจมูกและทางเดินอาหาร ถึงหากว่ายากลุ่มนี้จะดูดซึมได้ดีจากทางเดินอาหารก็ตาม เมื่อให้ยากลุ่มนี้โดยการกิน จะออกฤทธิ์ได้ช้าและมีความแรงน้อย ที่เป็นเช่นนี้ก็เพราะว่าหลังจากที่ร่างกายดูดซึมแล้ว ยากลุ่มนี้จะถูกเผาผลาญเป็นครั้งแรกที่ในตับ ดังนั้นการกินจึงต้องใช้ขนาดของยาสูงกว่าการให้ทางระบบอื่น มิฉะนั้นแล้วจะไม่บังเกิดผลต่อการบำบัดรักษา ยาระงับปวดที่มีหมู่ไฮดรอกซิลที่เป็นอิสระเช่น มอร์ฟีน จะถูกเผาผลาญ โดยการไปจับคู่ (conjugate) กับกรดกลูคูโรนิก (glucuronic acid) ปริมาณของเอนไซม์ ซึ่งทำหน้าที่ เกี่ยวข้องกับปฏิกิริยานี้คือ เบต้า-กลูคูโรนิเดส ( $\beta$ -glucuronidase) มีปริมาณแตกต่างกันไปตามแต่ละบุคคล ดังนั้นจึงเป็นการยากที่จะทำนายถึงผลกระทบอันเนื่องมาจากเมือกินมอร์ฟีนแล้วสารนี้จะไปจับคู่กับกรดกลูคูโรนิกและถูกเผาผลาญต่อไป

ตัวอย่างของยาในกลุ่มนี้ซึ่งมีเรโซระหว่างการกิน (oral) : การฉีด (parenteral) สูงก็คือ โคดีอีนและอ็อกซีโคโดน ยากลุ่มนี้เมื่อให้ทางปากจะมีประสิทธิภาพสูง ก็เพราะยากลุ่มนี้มีขึ้นแรกในการเผาผลาญน้อยมาก ทำให้มีการจับคู่กับกรดกลูคูโรนิกไม่สะดวก เนื่องจากหมู่เมทิลที่มีอยู่ในยาพวกนี้ป้องกันการจับคู่ของยากับกรดกลูคูโรนิก

**ข. การกระจายตัว** การรับโอปิเอตเข้าสู่อวัยวะและเนื้อเยื่อต่างๆ นั้นเป็นหน้าที่ของร่างกายและปัจจัยทางเคมี หลังจากการดูดซึมแล้วยาพวกนี้จะไปรวม (bind) กับพลาสมาโปรตีนในระดับของความแรงที่ไม่เท่ากัน แล้วยาพวกนี้จะออกไปจากกระแสโลหิตโดยเร็วและเข้าไปอยู่ที่เนื้อเยื่อของปอด ตับ ไต และม้ามในความเข้มข้นที่สูง ความเข้มข้นของยาพวกนี้ที่กล้ามเนื้อโครงร่าง (skeletal muscle) จะต่ำ แต่เนื้อเยื่อพวกนี้ก็แหล่งที่สะสมยามากเนื่องจากมีบริเวณเนื้อที่กว้าง การสะสมของยาที่ในเนื้อเยื่อไขมันมีความสำคัญ โดยเฉพาะอย่างยิ่งเมือกินยาพวกโอปิเอตที่ละลายได้ดีในไขมัน เช่น เฟนตา-นิล (fentanyl) ในขนาดสูง การเผาผลาญของยาพวกนี้ช้า ดังนั้นความเข้มข้นของยาที่ในสมองจึงต่ำเมื่อเปรียบเทียบกับอวัยวะอื่นๆ

ยาที่หมู่ไฮดรอกซิลที่ C-3 ของ aromatic ring ถูกแทนที่ด้วยหมู่อื่น เช่น เฮโรอีนและโคดีอีน ยาพวกนี้จะผ่านเข้าไปในสมองได้ยากเพราะประตูกั้นระหว่างเลือด-สมอง (blood-brain barrier) ปิดกั้นอยู่และจะผ่านเข้าไปได้ยากยิ่งขึ้น ถ้ายานั้นมีคุณสมบัติเป็นทั้งกรดและด่าง (amphotylic agent) เช่น มอร์ฟีน แต่ประตูกั้นเช่นว่านี้ไม่มีในเด็กอ่อนเนื่องจากยาพวกยาระงับปวดชนิดเสพติดสามารถผ่านรกเข้าไปได้ ดังนั้นการใช้ยาพวกนี้ในเด็กอ่อนจึงทำให้เกิดการหายใจ

**ค. การเผาผลาญ** การเผาผลาญยาพวกโอปิเอตทำให้ได้สารที่มีการละลายที่ดีและสารเหล่านี้ก็พร้อมที่จะขับถ่ายออกทางไต สารที่มีหมู่ไฮดรอกซิลอิสระก็พร้อมที่จะจับคู่กับกรดกลูคูโรนิก ตัวอย่าง ได้แก่ มอร์ฟีนและเลวอร์ฟานอล (levorphanol) กลุ่มพวกเอสเทอร์อันได้แก่ เมปเปอร์ดีน (meperidine) และเฮโรอีนจะถูกไฮโดรไลซ์อย่างรวดเร็วโดยเอนไซม์เอสเทอร์เลส (esterases) ซึ่งพบทั่วไปในเนื้อเยื่อเฮโรอีนถูกไฮโดรไลซ์เป็นโมโนเอเซทิลมอร์ฟีนและขั้นสุดท้ายเป็นมอร์ฟีน แล้วมอร์ฟีนก็จะไปจับคู่กับกรดกลูคูโรนิก ยาพวกยาระงับปวดชนิดเสพติดถูก N-demethylated โดยตับด้วย แต่วิถีทางอันนี้มีความสำคัญน้อยมาก

**ง. การขับถ่าย** สารที่ได้จากการเผาผลาญของโอปิเอตที่มีการละลายดี ส่วนใหญ่จะถูกขับถ่ายออกมาในปัสสาวะ ส่วนน้อยของยาที่ไม่ได้เปลี่ยนแปลงก็ถูกขับออกมาโดยปัสสาวะด้วยสารที่จับคู่ที่เป็นกลูคูโรนิกถูกขับถ่ายออกมาในอุจจาระ การไหลเวียนของโลหิตภายในตับมีส่วนช่วยน้อยมากในการขับถ่าย

## เภสัชพลศาสตร์

**ก. กลไกทางการออกฤทธิ์** จุดต่างๆ ในสมองที่ทำหน้าที่เกี่ยวข้องกับการส่งผ่าน (transmission) ความเจ็บปวดและความเปลี่ยนแปลงการตอบสนองต่อสิ่งที่มากระตุ้นให้เกิดความเจ็บปวด เป็นจุดที่สารโอปิเอตออกฤทธิ์ในขั้นแรก แต่ก็ยังมีแหล่งอื่นๆ อีก ที่สารโอปิเอตแสดงฤทธิ์ โดยทั่วไปแล้วจุดต่างๆ เหล่านี้มีความผูกพันสูงกับสารจำพวกกลีแคนด์ที่ได้มาจากภายนอก ร่างกาย เช่น มอร์ฟีน จุดต่างๆ เหล่านี้มีสาร peptide ซึ่งเกิดภายในร่างกาย (endogenous peptides) ที่มีความเข้มข้นสูง สาร endogenous peptide เหล่านี้มีคุณสมบัติเหมือนโอปิออยด์หรือ

เรียกว่า Endogenous opioid peptide ชื่อทั่วไปเรียกว่า endorphin เป็นคำผสมที่มาจากคำว่า endogenous และ morphine ได้มีการแยก endorphin หลายชนิดออกมาจากร่างกายและทำการตรวจสอบแล้วคือ

Enkephalins ประกอบด้วย pentapeptide 2 ชนิดคือ met-enkephalin มีลำดับของ amino acid เป็น (Tyr-Gly-Gly-Phe-Met) และ Leu-enkephalin มีลำดับของ amino acid เป็น (Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu)

Beta-endorphin ประกอบด้วย 31-residue carboxyl terminus of the pituitary protein  $\beta$ -lipotropin สารนี้เป็น endogenous opioid peptide ที่มีความแรงสูง มีคุณสมบัติทางเภสัชวิทยาคล้ายกับมอร์ฟิน แต่แรงกว่ามอร์ฟิน 5-10 เท่าเมื่อถือเอาโมลาร์เป็นหลัก Neo-endorphin เป็น 17-amino acid peptide มี leu-enkephalin อยู่ในลำดับ

พบ Endorphin ที่มีความแรงหลายชนิดใน adrenal medulla และที่ใน posterior pituitary endorphin ที่พบที่ posterior pituitary ชนิดหนึ่งมีชื่อว่า dynorphin และเป็นที่ยอมรับว่า จะแยก endorphin ชนิดอื่นได้อีกในภายหลัง การกำหนดวิถีทางและหน้าที่ของสารนี้ที่มีต่อร่างกายนั้นเป็นงานที่ย่างยากมาก

ระบบของร่างกายที่สามารถปลดปล่อย endorphin มาทำหน้าที่รับรู้ความเจ็บปวดหรือจากแรงกระตุ้นต่างๆ endorphin เหล่านี้ซึ่งเป็น opioid peptide ก็จะมาจับกับ opiate receptor เพื่อจะส่งผ่านความเจ็บปวดและความรู้สึกที่ได้รับไปตามวิถีทางที่พาความเจ็บปวด (pain pathway) มอร์ฟินและยาระงับปวดชนิดเสพติดตัวอื่นๆ นั้น เลียนแบบฤทธิ์ของ endogenous ligand เหล่านี้ โดยการจับกับ opiate receptor ซึ่งมีอยู่ทั่วไปตลอดทางร่างกาย ปฏิกริยาที่มาจับกันระหว่างยา opiate receptor ทำให้เกิดฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา

**1. ชนิดของรีเซปเตอร์** มีรีเซปเตอร์หลายชนิดที่พบอยู่ตามส่วนต่างๆ ของระบบประสาทส่วนกลางและระบบประสาทส่วนปลาย สารลิแกนด์จากภายในและภายนอกจะมาจับกันที่ตำแหน่งเหล่านี้ในความแรงที่แตกต่างกัน แล้วแต่ธรรมชาติและปริมาณของสารที่มารวมและคุณสมบัติเฉพาะของรีเซปเตอร์ ทำให้เห็นคุณสมบัติของยา

เมื่อมอร์ฟินหรือยาพวกโอปิเอตมาจับกับ  $\mu$ -receptor ทำให้ไม่รู้สึกเจ็บปวด (analgesic) ที่ระดับเหนือไขสันหลัง (supra spinal level) รู้สึกเป็นสุข กดการหายใจและการติดยา

เมื่อยาเหล่านี้มาจับกับ K-receptor ทำให้ไม่รู้สึกเจ็บปวดที่ระดับไขสันหลัง (spinal level) ม่านตาหรี (miosis) และสงบ (sedation) กับ  $\sigma$ -receptor ทำให้รู้สึกไม่มีความสุข ละเหี่ยใจ (dysphoric) อารมณ์เคลิ้มฝัน (hallucinogenic) กระตุ้นศูนย์ควบคุมการหายใจ

นอกจากนี้ยังมีรีเซปเตอร์อื่นๆ อีก แต่หน้าที่ที่มีต่อร่างกายยังไม่กระจ่าง

**2. การกระจายของรีเซปเตอร์** ตำแหน่งที่ยาระงับปวดชนิดเสพติดมาจับกับรีเซปเตอร์อย่างหนาแน่นก็คือ dorsal horn ของเส้นประสาทไขสันหลังและที่บางจุดของ subcortical ของสมอง ตำแหน่งของสมองที่ทำหน้าที่เกี่ยวกับการส่งผ่านความเจ็บปวดคือ nucleus raphe magnus และ locus ceruleus ของ brain stem ที่ midbrain periaqueductal gray area และที่ hypothalamic และ thalamic nuclei หลายที่ การจับกันระหว่างโอปิเอตกับรีเซปเตอร์ที่เหนือไขสันหลังจะไปช่วยเพิ่มฤทธิ์ของโอปิเอตที่ระดับไขสันหลัง ทำให้รู้สึกเจ็บปวดน้อยลงและเพิ่มขีดรับความเจ็บปวด (raise the pain threshold) เซลล์ของ spinal cord บางเซลล์ซึ่งเป็นที่ยาระงับปวดชนิดเสพติดมาจับกับรีเซปเตอร์นั้น เป็น inter neuron ที่สั้น ทำหน้าที่ส่งผ่านความเจ็บปวดไปยังศูนย์กลางที่มีสาร P (สาร P เป็น peptide ที่ทำส่งผ่าน) ได้มีการตั้งสมมติฐานไว้ว่าที่สาร P มีประสาทที่ทำหน้าที่ส่งผ่านความเจ็บปวดและพบว่าโอปิเอตและ endorphin ยับยั้งการปลดปล่อยสาร P

ตำแหน่งของสมองที่ทำหน้าที่เกี่ยวข้องกับการเปลี่ยนแปลงการตอบโต้ของความเจ็บปวดยังไม่ทราบกันดีนัก แต่ได้ตั้งข้อเสนอแนะไว้ว่าวิถีทางระหว่าง diencephalons และ frontal cortex มีส่วนเกี่ยวข้อง ทั้งนี้เนื่องจากยาระงับปวดชนิดเสพติดให้ผลกระทบบางประการเหมือนกับเมื่อมีการตัด prefrontal lobe ออกไป โดยแต่ละบุคคลรู้สึกเจ็บปวดแต่ก็ไม่ใช่ความเจ็บปวดจะหายไป ข้อเสนอแนะบางข้อสำหรับข้อกล่าวอ้างได้รับการยืนยันว่า nucleus หลายๆ nucleus ของ thalamus



และ hypothalamus นั้น เป็นที่ๆ มีการจับกันของโอปิเอตกับรีเซปเตอร์อย่างหนาแน่น

**3. ผลกระทบของ neurochemical** อำนาจของกระแสไฟฟ้าที่มีอยู่ในพื้นที่เฉพาะของระบบประสาทถูกยับยั้งโดยการระงับปวดชนิดเสพติดและการลดลงของ neuronal firing เกิดพร้อมกับการลดการปลดปล่อยตัวส่งผ่านระบบประสาทบางชนิด เป็นที่รู้กันว่า สารที่ทำหน้าที่ส่งผ่านที่ถูกปลดปล่อยออกมานั้น จะมาคู่ควบกับแคลเซียมที่ผ่านเข้ามาในเซลล์ประสาท ได้ตั้งข้อเสนอนี้ไว้ว่า ฤทธิ์ของโอปิเอตนั้นขึ้นอยู่กับความสามารถที่จะเลือกขัดขวางต่อแคลเซียมที่ไหลเข้าเข้ามา ทำให้แคลเซียมที่สมองลดลง การลดลงของแคลเซียมภายในเซลล์ประสาทเฉพาะเซลล์ที่โอปิเอตแสดงฤทธิ์ ทำให้ขาดการปลดปล่อยตัวส่งกระแสประสาท ทำให้ลดการปลุกฤทธิ์ที่ postsynaptic site

ในทางตรงกันข้ามการยับยั้งมิให้แคลเซียมเข้ามาที่เซลล์ประสาทที่เกิดขึ้นโดยการได้รับโอปิเอตเพียงครั้งเดียวหรือได้รับอย่างเรื้อรัง ที่เกิดการทนยาและติดยา ยังผลให้มีปริมาณของแคลเซียมเพิ่มขึ้นในเซลล์ประสาท

สมมติฐานอีกข้อหนึ่งพยายามจะหาความเกี่ยวข้องระหว่างผลกระทบของยาระงับปวดชนิดเสพติดกับการยับยั้งฤทธิ์ของ adenylate cyclase สมมติฐานอันนี้เนื่องผลกระทบของโอปิเอตที่มีต่อสายพันธุ์ neuro-blastoma cell ที่เพาะเลี้ยงเป็นหลัก แต่ก็ยังไม่ปรากฏผลเป็นที่ยอมรับกันเมื่อทำการทดลองในสัตว์ทดลอง (intact animal) ผลกระทบของโอปิเอตที่มีต่อแคลเซียมและ adenylate cyclase อาจมีความสัมพันธ์ต่อกันอย่างใกล้ชิด แต่การทดลองที่จะพิสูจน์ถึงความสัมพันธ์ยังไม่ปรากฏ

ยาระงับปวดชนิดเสพติดยับยั้งการปลดปล่อยสารที่ทำหน้าที่ส่งผ่านหลายชนิด สารที่ทำหน้าที่ส่งผ่านเหล่านี้ได้แก่ acetylcholine, norepinephrine, dopamine, 5-hydroxytryptamine และสาร P ในสมัยก่อนๆ ได้มีความพยายามที่จะอธิบายถึงฤทธิ์ของโอปิเอตที่เกี่ยวข้องกับสารที่ทำหน้าที่ส่งผ่านเพียงชนิดใดชนิดหนึ่ง แต่ไม่ประสบผลสำเร็จ เพราะว่าสารที่ทำหน้าที่ส่งผ่านชนิดเดียวไม่สามารถที่จะรับผิดชอบต่อผลกระทบต่างๆ ของยาระงับปวดชนิดเสพติดได้

**4. การทนต่อยาและการพึ่งยาทางกาย** เมื่อใช้มอร์ฟินหรือตัวแทนของสารนี้ในขนาดที่ใช้ในการรักษาติดต่อกันเรื่อยๆ จะทำให้ประสิทธิภาพของยาลดลง ซึ่งเรียกว่าการทนยา (tolerance) ถ้าต้องการใช้ยาที่มีประสิทธิภาพดั้งเดิมจำเป็นที่จะต้องให้ยาในขนาดที่สูงขึ้น เมื่อมีการทนยาเกิดขึ้นทำให้เกิดการพึ่งยาทางกาย (physical dependence) ติดตามมา ถ้ายังใช้ยาติดต่อกันเรื่อยไป ก็จะไม่ทำให้เกิดอาการเพิกถอนหรือบ้ำคลั่ง (with drawl or abstinence syndrome)

กลไกของการเกิดการทนยาและพึ่งยาทางกายนั้นไม่มีความสัมพันธ์กับปัจจัยของเภสัชจลนศาสตร์ แต่เป็นการปรับตัวของเซลล์เพื่อให้เหมาะสมกับการตอบรับ ได้มีการตั้งข้อเสนอนี้ไว้ว่า การสะสมของแคลเซียมที่เซลล์ประสาทและติดตามด้วยการใช้โอปิเอตบ่อยๆ อาจเป็นส่วนหนึ่งของการตอบรับ ตั้งแต่ความสามารถที่จะแยกได้ว่าแคลเซียมเพิ่มเพราะมีการใช้โอปิเอตเรื้อรังและแคลเซียมก็พร้อมที่จะออกฤทธิ์ต้าน (antagonize) ต่อผลกระทบของโอปิเอต การหยุดใช้ยาเสพติดยังผลให้เสียความสามารถในการแยกกว่าเป็นเพราะแคลเซียมหรือเพราะการเพิ่มปลดปล่อยสารที่ทำหน้าที่ส่งผ่านการเพิ่มการปลดปล่อยของสารที่ทำหน้าที่ส่งผ่านทำให้เกิดการบ้ำคลั่งในทันที

**ข. ผลกระทบของมอร์ฟินและตัวแทนของมอร์ฟินที่มีต่อระบบของอวัยวะ** มอร์ฟินเป็นสารต้นแบบของ opiate agonist เมื่อให้ยาที่เป็นทั้ง agonist-antagonist ต่อคนไข้ซึ่งไม่ได้รับยา agonist มาก่อน คนไข้จะเกิดอาการระงับปวดได้แตกต่างกันเล็กน้อยในแต่ละบุคคล

เมื่อให้ยาพวก antagonist และ agonist-antagonist ต่อบุคคลที่ได้รับพวก agonist มาก่อน บุคคลเหล่านี้จะได้รับผลกระทบที่แตกต่างกัน

### 1. ผลกระทบต่อระบบประสาทส่วนกลาง

ผลกระทบหลักของยาระงับปวดชนิดเสพติดต่อประสาทส่วนกลางที่สำคัญก็คือ การระงับปวด การรู้สึกเป็นสุข สงบระงับ และกตการหายใจเมื่อใช้ยาพวกนี้ติดต่อกันเป็นเวลานานจะทำให้เกิดการทนยา

1.1 การระงับปวด ลักษณะที่เห็นได้ชัดของการระงับปวดอันเนื่องมาจากการใช้มอร์ฟินก็คือ คนไข้ไม่เสียสติสัมปชัญญะ เมื่อให้มอร์ฟินแก่คนไข้ที่มีความเจ็บปวดในขนาด



ที่ใช้ในการรักษา คนไข้จะมีความรู้สึกว่าการปวดบรรเทาลง และรู้สึกสบายขึ้นหรือไม่รู้สึกเจ็บปวดเลยก็ได้ อาการมึนงงเป็นของธรรมดาที่เกิดขึ้นทั้งในอาสาสมัครและในคนไข้ที่มีความเจ็บปวด อาการที่เป็นมากก็คือ รู้สึกร้อน คันตามใบหน้าโดยเฉพาะที่จมูกและปากแห้ง คนไข้บางคนความกลักรวมจะบรรเทาและรู้สึกเป็นสุข ถ้าสิ่งแวดล้อมเหมาะสม คนไข้ก็จะหลับ

แต่ถ้านำมอร์ฟีนในขนาดเดียวกันนี้มาให้กับคนปกติที่ไม่รู้สึกเจ็บปวด ก็จะไม่ทำให้รู้สึกเป็นสุข แต่จะมีอาการคลื่นไส้และอาเจียนเกิดขึ้น รู้สึกมึนงง หหมดความสามารถ เฉื่อยชา เกียจคร้าน ในอาสาสมัครที่เคยติดยามาแล้ว อารมณ์ขุ่นมัวจะเกิดขึ้นน้อยกว่าอาสาสมัครปกติ แต่ในผู้ที่เคยติดยามาแล้วจะมีอาการรู้สึกเป็นสุขอย่างเห็นได้ชัด

เมื่อเพิ่มขนาดของยาให้สูงขึ้น ผู้ที่ถูกทดลองจะได้รับผลกระทบเพิ่มขึ้น กล่าวคือ อาการมึนงง เพิ่มขึ้นจนกระทั่งหลับ ในคนที่ติดยาอาการรู้สึกเป็นสุขเป็นอาการที่เห็นได้ชัด คนไข้ที่ได้รับการรักษาด้วยยาอย่างรุนแรงเมื่อได้รับมอร์ฟีนในขนาดที่ต่ำจะไม่สามารถระงับอาการได้ ต้องให้ยาในขนาดที่สูงขึ้นคือ 15-20 มก. จึงจะระงับได้ อาการเป็นพิษของมอร์ฟีนหรือยาอื่นๆ ที่อยู่ในกลุ่มเดียวกัน คือ คลื่นไส้ อาเจียน กัดกราดหัวใจ แต่ถึงจะใช้ยาพวกนี้ในขนาดสูงก็ไม่สามารถระงับการชักกระตุกได้ ยาพวกนี้ไม่ทำให้พูดอ้อแอ้ หรือทำให้เกิดการเคลื่อนไหวที่ไม่สัมพันธ์กัน

การระงับปวดของมอร์ฟีนและตัวแทนของมันนั้นเลือกจะรับเป็นแห่งๆ ไปคนไข้ยังมีความรู้สึกเจ็บปวดอยู่แต่รู้สึกสบายขึ้น มอร์ฟีนระงับการปวดคือๆ ที่ติดต่อกันไปได้ดีกว่าการปวดจี๊ดๆ เป็นระยะๆ แต่เมื่อใช้ในขนาดที่เหมาะสมมอร์ฟีนก็สามารถระงับอาการปวดที่รุนแรงที่เกิดขึ้นเนื่องจากการปวดไตหรือน้ำดีได้ คุณสมบัติในการระงับปวดของยาพวกโอปิออยด์คือ ไปเพิ่มขีดรับทราบความเจ็บปวด (pain threshold) ให้สูงขึ้นและลดปฏิกิริยาตอบสนองต่อความเจ็บปวดลง

1.2 การรู้สึกเป็นสุข หลังจากที่ได้รับมอร์ฟีน 1 ขนาดของยา คนไข้หรือผู้เสพติดจะรู้สึกพึงพอใจเหมือนตัวลอยได้ ปราศจากความกังวลและความทุกข์ แต่ในคนปกติที่ไม่มีความเจ็บปวดจะรู้สึกหงุดหงิดไม่สบายใจมากกว่าความพึงพอใจ ความไม่สบายใจจะเกิดพร้อมกับการรู้สึกตื่นเต้นเหมือนไม่มีการพักผ่อนและรู้สึกไม่สบาย

1.3 การระงับ อาการมึนงงและอาการขุ่นมัวเป็นฤทธิ์ของโอปิออยด์ที่เห็นเป็นประจำและมักจะมีอาการที่ปราศจากเหตุผลตามมาด้วย ความจำอาจจะสูญเสียไปบ้างเล็กน้อยหรือไม่เสียเลยก็ได้ การนอนหลับที่เกิดขึ้นเพราะการใช้โอปิออยด์พบเสมอๆ ในคนสูงอายุ แต่ในคนอายุน้อยที่มีสุขภาพดีมักไม่ค่อยพบ แต่การหลับโดยใช้โอปิออยด์ปลุกให้ตื่นได้ง่าย การใช้มอร์ฟีนร่วมกับยาที่กดประสาทส่วนกลางชนิดอื่นๆ เช่น ยาระงับ-นอนหลับ (sedative-hypnotic) ทำให้เกิดการกดประสาทเพิ่มขึ้น การระงับอย่างรุนแรงจะเกิดขึ้นกับสารที่มีความใกล้เคียงกับอนุพันธ์ของ phenanthrene และ ความรุนแรงจะลดลงในพวกสารสังเคราะห์ เช่น meperidine และ fentanyl แต่ฤทธิ์ที่กล่าวมาแล้วเกิดเฉพาะในคนเท่านั้น ในสัตว์บางชนิด เช่น แมว ม้า วัว หมู จะให้ผลกระทบบนทางตรงกันข้าม กล่าวคือ เกิดอาการตื่นเต้นมากกว่าอาการระงับ

1.4 การกดการหายใจ ยาระงับปวดชนิดเสพติดทุกชนิดกดการหายใจโดยไปยับยั้งศูนย์ควบคุมการหายใจที่ brain stem การตายอันเนื่องมาจากการเป็นพิษโดยเฉียบพลันของยาพวกนี้ก็เพราะการหายใจหยุด คาร์บอนไดออกไซด์ที่ถูกลดของปอด (Pco<sub>2</sub>) และ [H]<sup>+</sup> เพิ่มขึ้น ออกซิเจนซึ่งเป็นสารหลักในการกระตุ้นการหายใจมีปริมาณลดลง คนไข้ที่ได้รับมอร์ฟีนในขนาดสูงมีการหายใจในอัตราปกติ ถ้ายังมีการควบคุมการหายใจอยู่ แต่ถ้าปล่อยให้หายใจเองตามลำพัง จะหายใจช้าลงทำให้ขาดออกซิเจน การกดการหายใจของมอร์ฟีนมีประโยชน์ในการบรรเทาการหายใจลำบาก (dyspnoea) ที่เกิดขึ้นในคนไข้ที่ปอดมีน้ำมาคั่งหรือคนไข้ที่ห้องล่างหัวใจข้างซ้าย (left ventricle) ล้มเหลวใช้การไม่ได้ เพราะคนไข้พวกนี้มีความพยายามที่จะหายใจ ซึ่งจะทำการของโรคที่เป็นอยู่แล้วกลับทรุดลงอีก

1.5 ระงับการไอ การระงับการไอของยาระงับปวดชนิดเสพติดที่ยอมรับกันโดยเฉพาะโคดีอินใช้บำบัดการไอที่เกิดขึ้นเนื่องจากเป็นโรคและกับคนไข้ที่ใช้หลอด endotracheal ในการถ่ายเทอากาศ ยาแก้ไอที่มีพวกโอปิออยด์อยู่ด้วยทำให้เกิดการระงับของเสมหะซึ่งทำให้เกิดการอุดตันทางผ่านของอากาศที่ปอด ทำให้หายใจไม่สะดวก ปอดไม่ขยายตัว

1.6 ม่านตาหรี่ ม่านตาหรี่เป็นผลที่เกิดขึ้นเนื่องจากการใช้ narcotic agonist ทุกชนิด บุคคลที่เข้ายาพวกนี้มีม่านตาหรี่ที่

มองเห็นได้ชัด แม้แต่บุคคลที่ยังไม่ปรากฏอาการทนายาก็มีอาการนี้ปรากฏ ม่านตาหรีมีประโยชน์ในการวินิจฉัยอาการสำหรับผู้ที่ใช้โอปิเอตเกินขนาด ผู้ที่มีอาการทนายอย่างสูงก็จะมีอาการม่านตาหรี อาการนี้จะหายไปเมื่อใช้ atropine หรือ ยาพวก narcotic antagonist

1.7 ลำตัวแข็ง ยาพวกโอปิเอตทำให้กล้ามเนื้อลำตัวไม่ยืดหยุ่น เชื่อกันว่าเป็นผลจากยาพวกนี้ที่ไปออกฤทธิ์ที่ spinal cord การที่มีลำตัวแข็งทำให้กล้ามเนื้อที่บริเวณหน้าอกไม่ยืดหยุ่น ทำให้การหายใจไม่สะดวก อาการจะกลับเป็นปกติโดยการได้รับยาพวก narcotic antagonist

1.8 การอาเจียน การคลื่นไส้และอาเจียนที่เกิดขึ้นเนื่องจากมอร์ฟินและอนุพันธ์ของสารนี้ ก็เพราะยาจำพวกนี้ไปกระตุ้นโดยตรงต่อ chemoreceptor trigger zone (CTZ) ที่หน้าทีควบคุมการอาเจียน ศูนย์ควบคุมการอาเจียนนี้อยู่ที่ postrema ของ medulla Apomor-phine ที่ทำให้เกิดอาเจียนก็เพราะไปกระตุ้น CTZ เช่นกัน อนุพันธ์ของ phenothiazine สามารถระงับการอาเจียนที่เกิดจากมอร์ฟินได้ โดยเฉพาะพวกที่สามารถสกัดกันฤทธิ์ของ dopamine ได้ การอาเจียนที่เกิดขึ้นภายหลังการได้รับมอร์ฟินนั้นเป็นเฉพาะบางคนเท่านั้น บางคนอาจไม่เกิดอาการเช่นนี้ก็ได้

คนที่ได้รับมอร์ฟินในขนาดที่ใช้ในการรักษาแล้วถ้าอนึ่งๆ จะไม่ค่อยเกิดอาการคลื่นไส้และอาเจียน อาการคลื่นไส้จะปรากฏขึ้นประมาณร้อยละ 40 และอาเจียนร้อยละ 15 ในคนไข้ที่ฉีดมอร์ฟิน 15 มก. เข้าใต้ผิวหนัง ทั้งนี้เนื่องจากยาไปกระตุ้นที่ vestibular ทำให้ vestibular มีความไวเพิ่มขึ้น ยาที่ใช้บำบัดอาการเมารถ เมารถ อาจบรรเทาอาการอาเจียนได้

## 2. ผลกระทบต่อประสาทส่วนปลาย

2.1 ระบบหัวใจและหลอดเลือด ยาระงับปวดชนิดเสพติดไม่มีผลกระทบโดยตรงต่อหัวใจ ยาพวกนี้ไม่ได้ส่งผลกระทบต่อส่วนใหญ่ไปที่อัตราการเต้นหรือจังหวะการเต้นของหัวใจหรือที่ความดันโลหิต ในบุคคลที่ได้รับยาพวกโอปิเอต ความดันโลหิตมักเป็นปกติดี ยกเว้นแต่ในบุคคลที่ระบบหัวใจและหลอดเลือดถูกกดเท่านั้น ในกรณีเช่นนี้ทำให้ความดันโลหิตต่ำลง การที่มีความดันโลหิตต่ำเนื่องจากหลอดเลือดแดงและดำที่อยู่รอบนอกขยายตัว ซึ่งเกิดขึ้นเนื่องจากการปลดปล่อย histamine ออกมา

และมีการกดที่กลไกที่ส่วนกลางของ vasomotor-stabilizing การหายใจออกไม่สม่ำเสมอและ ECG ไม่ถูกเปลี่ยนแปลงอย่างเห็นได้ชัด ควรระวังรักษาและเฝ้าดูอาการของคนไข้อย่างใกล้ชิด เพราะกลไกต่างๆ ที่กล่าวมาแล้ว อาจทำให้คนไข้ได้รับอันตรายเนื่องจากปริมาณของโลหิตลดลงและความดันโลหิตลดลง ยาระงับปวดชนิดเสพติดมีผลกระทบต่อหัวใจของโลหิตในสมองน้อยมาก ยกเว้นแต่เมื่อ Pco<sub>2</sub> ขึ้นสูง ซึ่งเนื่องจากการหายใจถูกกด การเพิ่ม Pco<sub>2</sub> ทำให้เส้นเลือดที่สมองขยายตัวพร้อมกับลดความต้านทานลง เพิ่มการไหลเวียนของโลหิตที่สมองและเพิ่มความดันของน้ำไขสันหลัง

2.2 ทางเดินอาหาร ยาระงับปวดชนิดเสพติดทำให้ท้องผูก ยาพวกนี้โดยทั่วไปแล้วกระตุ้นกล้ามเนื้อเรียบ (smooth muscle) ของทางเดินอาหาร ระดับต่างๆ ของทางเดินอาหารได้รับผลกระทบจากยาพวกนี้ไม่เท่ากัน ที่กระเพาะอาหารมีการเคลื่อนไหวลดลง แต่กำลังในการบีบตัวเพิ่มขึ้น โดยเฉพาะที่ตรงกลางของกระเพาะ การหลังกรดเกลือลดลง ที่ลำไส้เล็กแรงดึงขณะพักเพิ่มขึ้นพร้อมกับการเกร็งเป็นระยะๆ แต่ช่วงของการบีบตัวที่ไม่เป็นคลื่นติดต่อกันมีช่วงกว้างอย่างเห็นได้ชัดที่ลำไส้ใหญ่การบีบรัดแบบลูกคลื่น (propulsive peristaltic wave) จะหายไปแต่จะมีแรงดึงเพิ่มขึ้น ทำให้อาการเคลื่อนไหวไปช้า น้ำถูกดูดซึมกลับจากลำไส้เพิ่มขึ้น ทำให้ท้องผูก ดังนั้นจึงใช้ยาพวกนี้ในคนที่ท้องร่วงและ ก็พบว่ายาพวก benzomorphans คือ pentazocine ทำให้เกิดท้องผูกลดกว่ายาพวกโอปิเอตชนิดอื่นๆ

2.3 ทางเดินน้ำดี ยาพวกโอปิเอตทำให้กล้ามเนื้อเรียบที่บุทางเดินของน้ำดีบีบตัวทำให้เกิดการปวดที่ถุงน้ำดี หูรูดของ Oddi ซึ่งเป็นกล้ามเนื้อหูรูดที่อยู่ปลายล่างสุดของ common bile duct บีบตัวทำให้ความดันภายในท้องสูงขึ้น ทำให้เกิดการไหลกลับของน้ำดีและน้ำที่ตับอ่อนหลังออกมาระดับของ plasma amylase และ lipase สูงขึ้น

2.4 อวัยวะสืบพันธุ์และอวัยวะขับปัสสาวะ ยาพวกโอปิเอตกดหน้าที่ของไตในคน การที่หน้าที่ของไตถูกกดก็เพราะการไหลเวียนของ plasma ที่ต่ำลง ซึ่งตรงกันข้ามกับสัตว์ จากการศึกษาพบว่า การลดลงการถ่ายปัสสาวะในสัตว์ เนื่องมาจากเพิ่มการหลั่งของ antidiuretic ฮอร์โมนและการหลั่งจากไตลดลง

หลอดไตและกระเพาะปัสสาวะจะมีความตึงเพิ่มขึ้น โดยการได้รับยาระงับปวดชนิดเสพติดในขนาดที่ใช้ในการรักษา การเพิ่มกำลังของหลอดที่หลอดปัสสาวะอาจทำให้ปัสสาวะที่มีอยู่ตกตะกอน โดยเฉพาะในคนไข้หลังการผ่าตัด ในบางโอกาสการปวดที่หลอดไต เนื่องมาจากไตเป็นนิ้วจะมีอาการเลวลง ถ้าหลอดไตมีแรงตึงเพิ่มขึ้น

2.5 มดลูก จากการศึกษาถึงผลกระทบของมอร์ฟินในขนาดที่ใช้ในการรักษาต่อสตรีที่กำลังคลอดบุตร พบว่ามอร์ฟินยืดระยะเวลาของการคลอดออกไป แต่กลไกที่ทำให้เกิดภาวะเช่นนี้ยังไม่กระจ่าง อย่างไรก็ตามการตั้งข้อสังเกตว่า การที่ประสิทธิภาพของมดลูกเพิ่มขึ้นอันเนื่องมาจากการใช้ยาบีบมดลูก (oxytocic) มอร์ฟินจะไปช่วยซ่อมแซมความตึง (tone) ความถี่ (frequency) และช่วง (amplitude) ในการบีบตัวของมดลูก เพื่อให้กลับคืนสู่สภาพปกติ มอร์ฟินออกฤทธิ์ที่ประสาทส่วนกลางด้วยจึงทำให้ผู้ที่กำลังคลอด (parturient) สามารถที่จะคลอดทารกออกมาได้ การขาดความรอบคอบในการใช้ยาพวกโอปิออยด์ขณะคลอด ทำให้อัตราตายของทารกแรกเกิดสูงขึ้น การตายของทารกแรกเกิดก็เพราะยาไปกดการหายใจ

2.6 ฮอรโมนของระบบประสาท (neuro-endocrine) ยาระงับปวดชนิดเสพติด กระตุ้นการปลดปล่อยฮอรโมนที่ยับยั้งการถ่ายปัสสาวะ (antidiuretic hormone) ฮอรโมนของต่อมพิทูอิทารีด้านหน้าซึ่งกระตุ้นการหลั่งน้ำนม (prolactin) และฮอรโมนที่เกี่ยวข้องกับการเจริญเติบโต (somatotropin) แต่ยับยั้งการปลดปล่อยฮอรโมนไนรั้งไข่ (lutinizing hormone) ผลกระทบต่อระบบต่างๆ ดังกล่าวมาแล้วมีความสำคัญ กล่าวคือ จะส่งผลกระทบต่อหน้าไปทำให้สารพวก endogenous peptide ช่วยจัดระเบียบให้ดำเนินไปด้วยดีและบาที่อาจเป็นเพราะผลกระทบใน hypothalamus ที่ทำหน้าที่เป็นสื่อ

2.7 อื่นๆ ขนาดที่ใช้ในการรักษาของยาระงับปวดชนิดเสพติด ทำให้หน้าแดงและรู้สึกร้อนที่ผิวหนังพร้อมกันในบางขณะ มีเหงื่อออกมากและเกิดการคัน ทั้งนี้เนื่องจากฤทธิ์ของยานี้ที่มีต่อประสาทส่วนกลางและการปลดปล่อยฮีสตามีนออกมา

**ค. ผลกระทบของ Agonist–Antagonist Pentazocine และยาพวก agonist–antagonist ชนิดอื่น ๆ** มักจะทำให้เกิดการไร้ความรู้สึกเจ็บ (analgesia) และภาวะสงบ (sedation) ในขณะที่ใช้ในการรักษา แต่ถ้าให้ในขนาดที่สูงขึ้นจะมีเหงื่อออกมึนงงและคลื่นไส้ ซึ่งเป็นอาการธรรมดาที่พบเสมอ แต่การกดการหายใจอย่างรุนแรงพบน้อยมากกับยาที่เป็น agonist naloxone ซึ่งเป็น antagonist อย่างสมบูรณ์ช่วยทำให้การกดการหายใจลดลง แต่ยาพวก agonist–antagonist เช่น nalorphine ไม่ทำให้การกดการหายใจลดลง มีรายงานว่าหลังจากการใช้ยาพวก agonist–antagonist ทำให้เกิดอาการผิดปกติทางจิตควบคุมกับอาการเคลิ้มฝัน ฝันร้ายและกระวนกระวาย

#### เภสัชวิทยาคลินิกของยาระงับปวดชนิดเสพติด

การควบคุมการเจ็บปวดเป็นสิ่งสำคัญต่อการบำบัดรักษาและต้องการการวินิจฉัยที่รอบคอบและถูกต้องต่อขนาดของยาที่ใช้ ชนิดของยาและโรคที่ต้องการบำบัดมีหลายกรณีที่มีความจำเป็นที่จะต้องให้ยาระงับความเจ็บปวดก่อนที่จะทำการวินิจฉัยโรค การให้ยาระงับปวดโดยฉับพลันจะช่วยทำให้การวินิจฉัยโรคไปได้ด้วยดี

การใช้ยาเพื่อระงับความเจ็บปวดที่เกิดขึ้นโดยฉับพลันแตกต่างกับการให้ยาระงับอาการปวดเรื้อรัง เพราะมีปัจจัยหลายอย่างเข้ามาเกี่ยวข้องกับตัว โดยเฉพาะการถอนยาและการติดยา ปัจจัยที่มีส่วนเกี่ยวข้องในการตัดสินใจเพื่อใช้ยา คือ

- คนไข้ต้องการระงับอาการปวดหรือ
- ยาระงับปวดชนิดเสพติด สามารถบรรเทาอาการเจ็บปวดที่เป็นอยู่หรือเปลี่ยนแปลงไปได้หรือไม่
- ยาพวกโอปิเอตที่นำมาใช้จะทำให้มีอาการที่เป็นอยู่แล้วเลวลงหรือไม่ เช่น ไปเพิ่มความกดดันของ cerebrospinal fluid หรือเพิ่มความกดดันต่อการหายใจ
- ยาเสพติดทำให้เกิดผลที่ไม่พึงปรารถนาและเกิดอันตรายอย่างมาก หรือ
- จะเกิดผลกระทบซึ่งกันและกันระหว่างยาเสพติดกับยาอื่นๆ ที่นำมาใช้บำบัดหรือไม่
- การถอนยาและการติดยาจะเกิดขึ้นหรือไม่



ยาระงับปวดชนิดเสพติดที่มีประโยชน์

Generic Name	ชื่อทางการค้า	ขนาดที่ใช้อย่าง ใกล้เคียง (มก.)	เรโซของการ ให้กิน: การให้ ทางอื่น	ระยะเวลาของ การไร้ความรู้สึก (ชม.)	ประสิทธิภาพสูงสุด	การติดยา/ ผล อันไม่พึง ปรารถนา
Morphine		10	ต่ำ	4 - 5	สูง	สูง
Hydromorphone	Dilaudid	1.5	ต่ำ	4 - 5	สูง	สูง
Oxymorphone	Numorphan	1.5	ต่ำ	3 - 4	สูง	สูง
Methadone	Dolophine	10	สูง	4 - 6	สูง	สูง
Meperidine	Demerol	60 - 100	ปานกลาง	2 - 4	สูง	สูง
Alphaprodine	Nisentil	30 - 50	ใช้เฉพาะฉีด เท่านั้น	1 - 2	สูง	สูง
Fentanyl	Sublimaze	0.2	ใช้เฉพาะฉีด เท่านั้น	1 - 1 ½	สูง	สูง
Levorphanol	Levo - Dumoran	1.5 - 1.2	สูง	4 - 5	สูง	สูง
Codeine		30 - 60 <sup>+</sup>	สูง	3 - 4	ต่ำ	ปานกลาง
Oxycodone *	Percodan	4.5 <sup>+</sup>	ปานกลาง	3 - 4	ไม่รุนแรง	ปานกลาง
Dihydrocodeine *	Drocode	16 <sup>+</sup>	ปานกลาง	3 - 4	ไม่รุนแรง	ปานกลาง
Propoxyphene	Darvon	60 - 120 <sup>+</sup>	ใช้กินเท่านั้น	4 - 5	ต่ำมาก	ต่ำ
Pentazocine	Talwin	30 - 50	ปานกลาง	3 - 4	ไม่รุนแรง	ต่ำ
Nalbuphine	Nubain	0.5 - 1	ใช้เฉพาะฉีด เท่านั้น	3 - 6	สูง	ต่ำ
Buprenorphine	Temgesic	0.3	ใช้เฉพาะฉีด เท่านั้น	4 - 8	สูง	ต่ำ
Butorphanol	Stadol	2	ใช้เฉพาะฉีด เท่านั้น	3 - 4	สูง	ต่ำ

\* ที่มีขายกันทำเป็นยาเม็ดแบนที่มี aspirin อยู่ด้วย \* ประสิทธิภาพในการระงับปวดตามขนาดที่อยู่ในตารางไม่เท่ากับ 10 มก. ของมอร์ฟีน

## พิษของยาพวกโอปิเอต

แสดงพฤติกรรมของการหยุดหายใจ กระวนกระวาย ตัวสั่น อยู่ไม่สุข กตการหายใจ คลื่นไส้และอาเจียน ความดันที่ intracranial เพิ่มขึ้น การทรงตัวเสียไป (Postural hypotension) เน้นหนักโดยการขาดเลือดบำรุง (hypovolemia) ท้องผูก ถ่ายปัสสาวะน้อย ค้นตามบริเวณรอบจมูก เหงื่อตามผิวหนัง (มักพบเสมอเมื่อฉีดยาพวกนี้)

## ผลกระทบซึ่งกันและกันระหว่างยาเสพติดกับยาอื่น ๆ

**Sedative-hypnotics:** เพิ่มการกดต่อระบบประสาทส่วนกลาง โดยเฉพาะการกดการหายใจ

**Antipsychotic tranquillizer:** เพิ่มภาวะสงบ ผลกระทบต่อการกดการหายใจมีได้ต่าง ๆ กัน ผลกระทบต่อระบบหัวใจและหลอดเลือดมีมาก (ฤทธิ์ต่อ anticholinergic และ  $\alpha$  - blocking)

**MAO inhibitors:** ห้ามใช้กับยาแก้ปวดชนิดเสพติดทุกชนิด เพราะมีรายงานว่าทำให้เกิดอาการใช้ขึ้นสูงแล้วหมดสติในอัตราที่สูงมาก

ประสิทธิภาพในการเป็น agonist ของยาเสพติดชนิดต่าง ๆ มีไม่เท่ากัน ดังนั้นจึงมีความจำเป็นที่จะเลือกยาให้พอเหมาะพอดีกับความเจ็บปวดที่เกิดขึ้นแก่คนไข้ เพื่อที่จะบรรเทาความเจ็บปวดได้ ระดับของความเจ็บปวดที่บังเกิดแก่คนไข้มีไม่เท่ากัน การเจ็บปวดที่ได้รับหลังการผ่าตัดเพราะแขนท่อนต้นหักควรให้โคดีอิน แต่ความเจ็บปวดเนื่องจากไตมีก้อนนี้ไม่ควรให้โคดีอิน ยาทุกชนิดมีความเหมาะสมเฉพาะตัว การให้ยาสูงเกินขนาด ทำให้เกิดอาการข้างเคียงและทำให้การบำบัดต้องล้มเหลว

## การใช้ยาแก้ปวดชนิดเสพติดทางคลินิก

**ก. การระงับปวด** การปวดที่มีการปวดอย่างรุนแรงติดต่อกันเรื่อย ๆ ยาแก้ปวดชนิดเสพติดบรรเทาอาการได้ดี แต่การปวดที่ปวดอย่างเฉียบแต่เป็นพัก ๆ ไม่ติดต่อกัน ยาแก้ปวดชนิดเสพติดให้ผลไม่ชะงักในการบำบัด แพทย์จึงจำเป็นที่จะต้องพิจารณา ดู เพื่อเลือกให้ยาให้เหมาะสมตลอดจนวิถีทางของการใช้ยา (โดยการฉีดหรือให้กิน) และความถี่ของการใช้ยา เพื่อให้ได้ผลในการบำบัดที่ดีที่สุด ประสพการณ์ที่มีอยู่เป็นปัจจัยสำคัญ

ความเจ็บปวดที่เกิดขึ้นเพราะการเป็นมะเร็งและจากการเป็นโรคอื่น ๆ ต้องการการบำบัดรักษาที่ถูกต้องและควรคำนึงถึงการทนยาและการติดยาที่จะตามมาด้วย ทั้งนี้เพื่อให้บังเกิดผลดี และคนไข้ได้รับความสบายจากการบำบัด จากการวิจัยของหลายสถาบันพบว่า การกำหนดขนาดของยาและระยะเวลาที่ให้ จะให้ผลในการรักษาดีกว่าการให้ตามขนาดของความต้อการ ยาบางชนิด เช่น amphetamine นั้นช่วยเพิ่มฤทธิ์ของยาเสพติด ดังนั้นจึงควรให้ amphetamine เพื่อเสริมฤทธิ์ของยาแก้ปวดชนิดเสพติดในคนไข้ที่มีอาการปวดเรื้อรัง

มักใช้ยาแก้ปวดชนิดเสพติดแก่สตรีขณะกำลังคลอด ซึ่งผู้ให้ควรระมัดระวังเป็นพิเศษ เพราะยาประเภทนี้ผ่านรกไปถึงทารกได้ ทำให้ทารกแรกเกิดมีอาการติดยาเสพติดด้วย เพื่อการแก้ไขสภาพนี้ ควรฉีด naloxone ให้แก่ทารกนั้นโดยทันที ถ้าจำเป็นที่ต่อให้ยาในกลุ่มแก้ปวดชนิดเสพติดแก่มารดา ควรเลือกให้ยาพวก phenylpiperidine เช่น meperidine จะดีกว่า เพราะทารกที่เกิดมาจะไม่ติดยาเหมือนกับเมื่อใช้มอร์ฟีน

การปวดอย่างรุนแรงและเฉียบพลันที่ไตหรือที่ถุงน้ำดี มักใช้ยาพวก agonist opiate ที่มีความแรงสูงเพื่อบรรเทาอาการ ถึงหากว่ายาพวกนี้จะไปเพิ่มความตึงของกล้ามเนื้อเรียบ ทำให้เพิ่มความเจ็บปวดขึ้นและไปเพิ่มอาการเกร็งรอบ ๆ ก้อนนี้ก็ตาม การเพิ่มขนาดที่ใช้ของยาพวกโอปิเอตได้ผลในการระงับปวด ยาอื่น ๆ เช่น ยาพวก anticholinergic และ nitrate เกิดประโยชน์น้อยมากสำหรับสภาพเช่นนี้

**ข. ปอดมีน้ำมาค้างอย่างเฉียบพลัน** การหายใจลำบากเนื่องจากมีน้ำมาค้างที่ปอดจะบรรเทาลงได้ก็โดยการฉีดมอร์ฟีนเข้าทางหลอดเลือด กลไกที่มอร์ฟีนไปออกฤทธิ์ยังไม่ทราบแน่ชัด แต่อาจจะเป็นไปได้ว่าไปลดความรู้สึกวิตกกังวลและการหายใจตื้นพร้อมกับการลดความตึงของหลอดเลือดดำ (venous tone) และลดความต้านทานส่วนปลาย (decreased peripheral resistance) คือ ลดการแบกภาระของหัวใจ

**ค. การไอ** การระงับการไอใช้ยาพวกระงับปวดชนิดเสพติดในขนาดที่น้อยกว่าที่ใช้ในการระงับปวดชนิดเสพติดได้ แต่ในระยะหลัง ๆ นี้การใช้ยาระงับปวดชนิดเสพติดเพื่อระงับการไอได้ลดน้อยลง เพราะมียาสังเคราะห์ที่มีประสิทธิภาพดีกว่าเข้ามา

แทนที่และยาสังเคราะห์เหล่านี้ไม่ออกฤทธิ์ระงับปวดและไม่เสพติดด้วย

**ง. ท้องเสีย** อาการท้องเสียไม่ว่าจะเกิดขึ้นเพราะเหตุใดๆ สามารถระงับด้วยยาระงับปวดชนิดเสพติดได้ แต่ถ้าท้องเสียเนื่องจากการติดเชื้อการใช้ยาประเภทนี้บ่งชี้เป็นการที่ไม่เหมาะสม ยาเตรียมจากฝิ่น (pariortic) ใช้บำบัดอาการท้องเสียมานานแล้ว แต่ปัจจุบันนี้มียาพวกโอปิเอตหลายชนิดที่ใช้บำบัดรักษาโรคที่เกี่ยวกับทางเดินอาหารได้ผลดีเกิดขึ้นหลายชนิด เช่น diphenoxylate

**จ. การนำมาใช้เป็นยาชา** ยาเสพติดมักนำมาใช้เป็นยานำก่อนการใช้ยาชาเพื่อการผ่าตัด ทั้งนี้เพราะยาเสพติดมีคุณสมบัติทำให้เกิดการสงบ ระงับการกระวนกระวายและระงับการเจ็บปวด ยาเสพติดยังนำมาใช้ในระหว่างการผ่าตัดเพื่อเป็นยาสำหรับเสริมยาชาชนิดอื่น หรือทำให้ชาในขั้นแรก โดยใช้ในขนาดที่สูงมาก มอร์ฟีนใช้ในขนาด 1–3 มก./กก. Fentanyl 0.02–0.075 มก./กก. ซึ่งมักนิยมใช้ในการผ่าตัดอื่นๆ ที่มีการเสี่ยงต่ออันตรายมาก โดยมีจุดประสงค์ที่จะลดการกดที่หัวใจและหลอดเลือดในกรณีเช่นนี้ควรมีเครื่องช่วยการหายใจด้วย

เมื่อไม่นานมานี้ได้มีความสนใจที่จะใช้โอปิเอตเป็นยาชาโดยการให้ยาพวกนี้ไปที่ส่วนที่อยู่เหนือไขสันหลัง (epidura) หรือที่ subarachnoid space ของไขสันหลัง โดยถือตามหลักที่พบในห้องปฏิบัติการว่า Opiate ออกฤทธิ์ที่ไขสันหลังและมีโอปิเอตรีเซปเตอร์เป็นจำนวนมากที่ dorsalateral horn ของไขสันหลัง ตามทฤษฎีแล้วการให้โอปิเอตที่ epidural อาจทำให้เกิดการชาโดยปราศจากการทำให้หน้าที่ของศูนย์กลางที่ทำให้เกิดการเคลื่อนไหว (mortor) หน้าที่ซึ่งควบคุมตัวเอง (auto-nomic) ความรู้สึกอื่นๆ นอกเหนือจากการรู้สึกเจ็บปวด เสียหาย มีข้อสนับสนุนจากการศึกษาที่เห็นด้วยกับทฤษฎีนี้ การชาจะอยู่ได้เป็นเวลานาน (6–30 ชม.) โดยมีอาการข้างเคียงน้อยมากเมื่อให้มอร์ฟีน 3–5 มก. เป็นที่สังเกตว่าการกดการหายใจจะเกิดขึ้นเป็นชั่วโมงภายหลังจากการฉีดมอร์ฟีน

### พิษและผลกระทบที่ไม่พึงปรารถนา

พิษที่เป็นผลกระทบโดยตรง จากยาแก้ปวดชนิดเสพติดที่เกิดขึ้นโดยเฉียบพลันและไม่พึงปรารถนาคือ คลื่นไส้ อาเจียน

ท้องผูกและกดการหายใจ นอกจากนี้แล้วก็ยังมีสิ่งที่พึงระวังเพิ่มเติมอีก คือ

**ก. การทนยาและการติดยา** การติดยาพวกโอปิเอตที่เห็นได้ชัดก็คือ มีการทนยา อาการเพิกถอนหรืออาการบ้าคลั่งและมีอาการอยากยาหรือการติดทางจิต ยาเสพติดชนิดต่างๆ มีฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาที่ต่างกัน การนำมาใช้ในทางที่ผิดก็มีการใช้ที่ไม่เหมือนกัน ความรุนแรงของอาการเพิกถอนที่เกิดขึ้นก็ไม่เท่ากัน ตัวอย่างเช่น การให้ narcotic antagonist ในคนที่ติดยาโธนาจะทำให้เกิดอาการเพิกถอนอย่างรุนแรง Propoxyphine ซึ่งเป็นสารที่ใกล้เคียงกับเมธาโดน แต่เป็นสารที่เสพติดยาก อาการการเพิกถอนที่เกิดขึ้นเนื่องจากการใช้สารนี้ไม่รุนแรงเท่ากับการเสพติดที่เกิดจากยาพวก agonist คนที่ติดยาเฮโรอีนเมื่อหายยาพวก agonist ไม่ได้ มักหันมาใช้แต่ penta-zocine เท่านั้น

การทนยา ดังได้กล่าวมาแล้วว่า การใช้ยาพวกโอปิเอตทุกชนิดติดต่อกันเรื่อยๆ จะทำให้ประสิทธิภาพของยาเหล่านั้นลดลงถึงหากว่าจะมีการทนยาเกิดขึ้นเมื่อใช้ยาพวกโอปิเอตในครั้งแรกก็ตาม แต่อาการที่ปรากฏเห็นได้ชัดยังไม่เกิดขึ้นที่ อาการจะแสดงให้เห็นเด่นชัดต่อเมื่อใช้ในการบำบัดรักษาติดต่อกันไป 2–3 สัปดาห์ การทนยาจะเกิดขึ้นได้ง่ายเมื่อให้ในขนาดที่สูงและให้ในระยะถี่ แต่ถ้าให้ในขนาดที่ต่ำและเว้นระยะให้ห่างกัน โอกาสที่จะเกิดการทนยามีได้น้อยกว่า การใช้ยาพวกโอปิเอตโดยมีแรงจูงใจในทางที่ผิด ทำให้เกิดการทนยาขึ้นอย่างรวดเร็ว

การทนยาที่เกิดขึ้นจะมากหรือน้อยแล้วแต่ชนิดของยาที่นำมาใช้และวิธีการที่ใช้ในการวัด ซึ่งอาจทำให้ยาชนิดหนึ่งมีความแรงมากกว่ายาอีกชนิดหนึ่งถึง 35 เท่าก็ได้ อาการทนยาที่ปรากฏให้เห็นเด่นชัดก็คือ การระงับปวด รู้สึกเป็นสุขและกดการหายใจ การให้มอร์ฟีนในขนาด 60 มก. อาจมีความเป็นไปได้ที่จะทำให้คนที่ไม่มีอาการทนยา (คนไม่ติดยา) เกิดการหายใจหยุดเต้นได้ ในคนที่ติดยาอาจทนต่อยาพวกโอปิเอตได้มากกว่า กล่าวคือ เมื่อให้มอร์ฟีนในขนาด 2000 มก. ในระยะ 2 หรือ 3 ชั่วโมง ก็จะไม่ปรากฏอาการกดการหายใจ อาการทนยาที่เกิดขึ้นอีกก็คือ ไม่ถ่ายปัสสาวะ อาเจียนและความดันโลหิตต่ำ แต่มาหน้าไม่หรี ไม่ชักกระตุกและท้องไม่ผูก



การรู้สึกเป็นสุขและการกดการหายใจจะหายไปภายใน 2-3 วันหลังจากการเลิกใช้ยาเสพติด แต่การอาเจียนเป็นอาการที่อยู่คงทนไปได้หลายเดือนหลังจากที่ได้มีการเพิกถอนแล้ว อาการต้านทานที่ปรากฏช้าหรือเร็วและความรุนแรงที่ปรากฏนั้นมีความแตกต่างกันตามแต่ชนิดของยา การทนยาที่เกิดจากเมธาโดนเกิดขึ้นช้ากว่าและความรุนแรงน้อยกว่ามอร์ฟีน

ยาเสพติดมีคุณสมบัติที่จะทำให้เกิดความทนข้ามชนิด (cross-tolerance) ในบรรดา ยาเสพติดทั้งหลายด้วยกันได้ คนใช้ที่มีอาการทนต่อมอร์ฟีนก็จะแสดงอาการทนต่อยาพวก agonist opiate ชนิดอื่นๆ ด้วย มอร์ฟีน meperidin เมธาโดนและยาอื่นๆ ที่เป็น congener จะข้ามการเสพติดกันได้ ซึ่งมีได้เป็นเพียงแต่ฤทธิ์ในการระงับปวดเท่านั้น แต่จะรวมถึงการรู้สึกเป็นสุข อาการสงบระงับและต่อการหายใจด้วย

การทนยาจะเกิดขึ้นต่อยาพวก agonist-antagonist ด้วย แต่มีความรุนแรงน้อยกว่าและเกิดขึ้นได้ช้ากว่ายาพวก agonist เช่น อารมณเคลิ้มฝัน อาการสงบระงับ อุดนมพิษของร่างกายลดต่ำลง การกดการหายใจจะมีความรุนแรงน้อยกว่ายาพวก agonist มาก อย่างไรก็ตามการทนยาที่มีต่อยาจำพวก agonist-antagonist โดยทั่วไปแล้วจะไม่รวมการข้ามการทนยากับพวก agonist opiate ไว้ด้วย สิ่งสำคัญที่พึงสังเกตไว้ก็คือ การทนยาจะไม่บังเกิดต่อฤทธิ์ของ antagonist ที่มีอยู่ในยาจำพวก agonist-antagonist หรือในยาที่เป็น antagonist แท้ๆ

การติดยา การติดยาพวกโอปิเอตที่เกิดขึ้นหลังจากการใช้ยาติดต่อกันนั้นจะเกิดขึ้นพร้อมๆ กับการทนยา การเลิกใช้ยา ยังผลให้เกิดอาการเพิกถอนหรืออาการบ้ำคั้งที่ส่งผลสะท้อนให้เห็นภาพสะท้อนที่เกินความเป็นจริงในฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาของโอปิเอตที่เกิดขึ้นโดยเฉียบพลัน อาการที่เพิกถอนที่เกิดขึ้นมี น้ำมูกไหล น้ำตาไหล หาว หนาวสั่น ชนลุก การหายใจลึกและถี่ อุดนมพิษของร่างกายสูง ม่านตาขยาย ปวดเมื่อยตามกล้ามเนื้อ อาเจียน ท้องร่วง กระวนกระวายและเกิดความไม่เป็นมิตร ความรุนแรงของอาการเหล่านี้ที่เกิดขึ้น ขึ้นอยู่กับการติดยาว่าติดมากน้อยเพียงใด การให้ยาพวกโอปิเอตแก่คนติดยา อาการเพิกถอนและอาการบ้ำคั้งที่เกิดขึ้นจะบรรเทาลงในทันที เวลาที่ใช้เพื่อการเสพติดและความรุนแรงของอาการและระยะเวลาที่เกิดการบ้ำคั้งขึ้นอยู่กับชนิดของยาเสพติดและครึ่งชีวิตของยาที่นำมาใช้

มอร์ฟีนหรือเฮโรอีนจะเกิดอาการเพิกถอนหลังจากใช้ยาครั้งสุดท้ายแล้ว 6-10 ชั่วโมง อาการถึงขีดสูงสุดใน 36-48 ชั่วโมง หลังจากนั้นแล้วอาการต่างๆ บรรเทาลง อาการเกือบทั้งหมดจะหายไปภายใน 5 วัน แต่มีบางอาการที่คงมีอยู่ต่อไปอีกเป็นเวลาหลายเดือน ในกรณีที่ใช้ meperidine อาการเพิกถอนที่เกิดขึ้นส่วนใหญ่จะทุเลาภายใน 24 ชั่วโมง แต่เมธาโดนนั้นใช้เวลาหลายวันกว่าอาการจะถึงขีดสูงสุดและอาการบ้ำคั้งจะอยู่ได้นานถึง 2 สัปดาห์ เมธาโดนออกฤทธิ์ช้าและเกิดอาการที่ไม่รุนแรง ดังนั้นจึงนิยมใช้เมธาโดนถอนพิษในคนที่ติดเฮโรอีน

อาการบ้ำคั้งชั่วคราว (antagonist-ถอนพิษการเพิกถอน) สามารถทำทำให้เกิดขึ้นได้ในคนไข้พวกติดยาพวกโอปิเอต โดยการให้ naloxone หรือยาพวก antagonist ชนิดอื่นๆ หลังจากฉีดยาพวก antagonist แล้วประมาณ 5 นาที จะเกิดอาการเหมือนกับการหยุดใช้ยาเสพติดขึ้นในทันที อาการจะถึงขีดสูงสุดใน 10-20 นาที และค่อยๆ ทุเลาไปเมื่อหลัง 1 ชั่วโมงแล้วในทางตรงกันข้ามยาที่ทำให้เกิดอาการเพิกถอนและบ้ำคั้งที่ไม่รุนแรง เช่น เมธาโดนเมื่อหยุดใช้เมธาโดนและให้ยาพวก antagonist เพื่อถอนพิษ จะทำให้เกิดอาการบ้ำคั้งอย่างรุนแรง

ในยาพวก agonist-antagonist อาการเพิกถอนจะเกิดขึ้นเมื่อใช้ยาพวกนี้ติดต่อกันช้าๆ และหยุดใช้ในทันที ยาในพวกนี้ได้แก่ pentazocine, cyclazocine หรือ nalorphine แต่อาการเพิกถอนก่อนข้างจะแตกต่างไปจากมอร์ฟีนและพวก agonist ชนิดอื่นๆ อาการที่เกิดขึ้นมีความกระวนกระวาย เบื่ออาหารและน้ำหนักลด หัวใจเต้นเร็วผิดปกติ หนาวสั่น อุดนมพิษเพิ่มสูงขึ้นเป็นตะคริวที่ท้องน้อย อาการบรรเทาลงโดยการให้ naloxone ในคนที่ติดยาแต่ต้องให้ในขนาดที่สูง

การติดยาทางจิต การรู้สึกเป็นสุข การสงบระงับที่เกิดขึ้นเมื่อมีการใช้ยาเสพติดชนิดเสพติด โดยเฉพาะการฉีดเข้าหลอดเลือดมีแนวโน้มกระตุ้น ทำให้ผู้ใช้เกิดความจำเป็นที่จะต้องใช้ยาพวกนี้ต่อไปอีก ผู้เสพติดได้รับผลกระทบบริเวณท้องน้อย คล้ายๆ กับมีความรู้สึกทางเพศถึงขีดสูงสุด ปัจจัยเหล่านี้ก่อให้เกิดเหตุผลขั้นแรกเพื่อการใช้โอปิเอตในทางที่ไม่ถูกต้อง ผู้ติดยามักอ้างว่าต้องเสพยาต่อไปอีกเพื่อป้องกันมิให้เกิดอาการบ้ำคั้ง เพื่อให้ร่างกายอยู่ในสภาพปกติ พึงหลีกเลี่ยงการใช้ยาประเภทระงับปวดชนิดเสพติดแก่คนไข้ ทั้งนี้เพราะยาประเภทนี้มี

ทางที่จะทำให้คนไข้ติดยาได้ง่ายและมีความยุ่งยากทางกฎหมาย ในทางที่จะจ่ายยาประเภทนี้แก่คนไข้ แพทย์ควรหลีกเลี่ยง ปัญหาการทนายและการติดยา เมื่อจำเป็นที่จะต้องให้ยาแก้ปวด ชนิดเสพติด ควรให้หลักว่า

- ตั้งวัตถุประสงค์หรือเป้าหมายของการรักษาไว้ก่อนที่จะให้ยาพวกโอปิเอต เพื่อป้องกันมิให้คนไข้ติดยา

- เมื่อจำเป็นที่จะต้องให้ยาที่มีความติดเทียมกับมอร์ฟีน ควรจำกัดขนาดที่ใช้และความถี่ของการใช้ยา  
- ในคนไข้ที่เป็นโรคเรื้อรัง ควรให้ยาที่เสพติดได้ยากและเกิดอาการเพิกถอนที่น้อยที่สุด เมื่อหยุดการให้ยานั้น

### อาการทนายที่เกิดขึ้นเนื่องจากผลกระทบของโอปิเอต

อาการทนายอย่างรุนแรง	อาการทนายอย่างปานกลาง	อาการทนายอย่างอ่อนหรือไม่มีอาการ
ไร้ความเจ็บปวด	หัวใจเต้นช้ากว่าปกติ	ม่านตาหรี่
รู้สึกเป็นสุข		ท้องผูก
อารมณ์ขุ่นมัว		ชักกระตุก
สงบระงับ		
กตการหายใจ		ออกฤทธิ์ antagonist
ถ่ายปัสสาวะไม่ออก		
คลื่นไส้และอาเจียน		
ระงับอาการไอ		

**ข. การวินิจฉัยและการบำบัดผู้ที่ใช้อปิเอตเกินขนาด**  
การวินิจฉัยผู้ที่ใช้อปิเอตเกินขนาดอาจเป็นเรื่องที่ง่ายมาก ถ้าผู้เสพติดเป็นผู้ที่รู้จัก มีรอยแผลเป็นของเข็มฉีดยา ถูกพามายังสถานบำบัดโดยเพื่อนซึ่งเป็นผู้ที่เคยใช้ยาเสพติดมาก่อน หรืออาจจะเป็นของยากมาก ถ้าไม่รู้ประวัติของผู้ที่เข้ามารับการบำบัดมาก่อนเลย การฉีด naloxone เขหลอดเลือดในขนาด 0.1–0.2 มก. ทำให้ทราบได้ว่าการหมดสติที่เกิดกับคนไข้ นั้นเนื่องมาจากการใช้ยาเสพติดเกินขนาดหรือไม่ การบำบัดด้วย naloxone 0.4–0.8 มก. โดยการฉีดเข้าหลอดเลือดและให้ซ้ำอีกทุกๆ 2–3 นาที ใน 2–3 ครั้ง ในการใช้ naloxone ในทารกแรกเกิดที่ได้รับการกดการหายใจอย่างรุนแรง สมควรที่จะเริ่มต้นด้วยขนาดของยา 5–10 ug/กก. และให้ในครั้งที่ 2 อีกในขนาดรวมกันเป็น 25 ug/กก. หลังจากให้ยาในครั้งที่ 2 แล้วถ้าอาการไม่ดีขึ้น ไม่ควรให้ antagonist อีก เพราะทำให้การวัดผลการรักษา ยืดเยื้อ

### ค. ข้อห้ามใช้และข้อควรระวังในการบำบัดรักษา

การใช้ agonist ควบคู่กับการใช้ agonist-antagonist เมื่อนายาที่เป็น agonist-antagonist เช่น penta-zocine มา

ให้กับคนไข้ซึ่งได้รับ agonist มาแล้ว (มอร์ฟีน หรือ meperidine) จะทำให้อาการไร้ความเจ็บปวดหายไปและเกิดอาการเพิกถอนยาขึ้นมาแทน การใช้ agonist ร่วมกับโอปิเอตที่เป็น agonist-antagonist จึงพึงกระทำด้วยความระมัดระวัง

การใช้ยาพวกโอปิเอตในสตรีที่กำลังตั้งครรภ์ ถ้าใช้ติดต่อกันเป็นการเรื้อรัง ทำให้ทารกในครรภ์เกิดการเสพติดและเมื่อทารกนั้นเกิดมาใหม่ๆ ก็แสดงอาการเพิกถอนยา การที่มารดาได้รับเฮโรอีนในขนาดน้อยเพียง 6 มก. / วัน (หรือเทียบเท่า) ก็ทำให้ทารกที่คลอดออกมาเกิดอาการเพิกถอนยาอย่างอ่อนๆ อาการรุนแรงที่เกิดขึ้นต่อทารกก็คือ หงุดหงิด ร้องไห้ หนาวสั่น ท้องร่วง หรือแม้แต่ออาการชักเช่นเดียวกับลมบ้าหมู การแก้ปัญหาที่เกิดขึ้นแก่ทารก มีความจำเป็นที่จะต้องทราบประวัติและตรวจสุขภาพของทารก การบำบัดในขั้นแรกต่อทารกแรกเกิดก็โดยการให้ทารกกินทิงเจอร์พีนการบูน (parigoric) ขนาด 0.12–0.24 มล./ก.ก. (1 มล. ของ parigoric เท่ากับมอร์ฟีน 0.4 มก.) หรือให้กินเมธาโดน 0.1–0.5 มก./กก. ควรหลีกเลี่ยงการให้ออกฤทธิ์ของ piperidine โดยการฉีดเข้าหลอดเลือด (ซึ่งได้แก่ meperidine, fentanyl & อื่นๆ เพราะยาเหล่านี้ไปกระตุ้นที่

ระบบประสาทส่วนกลางโดยเฉพาะในทารก & เด็ก) เมื่อไม่นานมานี้มีการใช้ diazepam ในขนาด 0.1 มก./กก. ฉีดเข้าหลอดเลือดดำ บำบัดอาการเพิกถอนยาที่เกิดขึ้นในทารกแรกเกิด แต่ฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาที่ได้รับยังไม่กระจ่าง

การใช้ในคนไข้ที่หน้าท้องของปอดชำรุดเสียหาย ในคนไข้ที่มีเส้นกั้นที่อวัยวะเกี่ยวกับการหายใจไว้ ฤทธิ์กดที่ได้รับจากยาระงับปวดชนิดเสพติดอาจนำไปให้เกิดภาวะล้มเหลวของการหายใจอย่างเฉียบพลัน นอกจากนี้คาร์บอนไดออกไซด์ที่ตกค้างอยู่เนื่องจากการหายใจถูกกดจะทำให้เกิดการขยายตัวของหลอดเลือดที่สมอง ทำให้ความดันที่ intracranial สูงขึ้น ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงในหน้าที่ของสมอง

การใช้ในคนไข้ที่หน้าท้องของตับชำรุดเสียหาย เนื่องมาจากมอร์ฟีนและสารในกลุ่มนี้ถูกเผาผลาญครั้งแรกในตับ โดยการจับคู่กับกลูคูโรนินด์ที่มีอยู่ในตับ ดังนั้นการใช้ในคนไข้ที่ตับชำรุดเสียหายจึงควรระวัง

การใช้ในคนไข้ที่ต่อมไร้ท่อเป็นโรค เช่น เป็นโรค Addison's disease และคนที่เป็น hypothyroid (myxedema) ทำให้ยาพวกโอปิเอตออกฤทธิ์ได้นานกว่าปกติและแรงกว่าที่ควรจะเป็น

**ยาเฉพาะ (ยาระงับปวดชนิดเสพติดที่ใช้กันอย่างกว้างขวาง)**

### 1. Agonist ที่ออกฤทธิ์รุนแรง

1.1 กลุ่ม Phenanthrene ได้แก่ มอร์ฟีน hydro-morphone และ Oxymorphone ยาพวกนี้เป็น agonist ที่แรง ใช้ระงับอาการปวดที่เกิดขึ้นอย่างรุนแรง เฮโรอีนเป็นยาเสพติดที่ออกฤทธิ์เร็วและมีความรุนแรงมาก แต่ปัจจุบันห้ามใช้ยานี้ในการบำบัดโรค

1.2 กลุ่ม Phenylheptylamines เมธาโดนออกฤทธิ์คล้ายกับมอร์ฟีน แต่ฤทธิ์อยู่ได้นานกว่า ฤทธิ์ในการระงับความเจ็บปวดมีประสิทธิภาพเท่ากับมอร์ฟีน เมธาโดนเมื่อให้กินก็ออกฤทธิ์ที่แน่นอน การทนยาและการติดยาเกิดขึ้นช้ากว่ามอร์ฟีน อาการเพิกถอนยาที่เกิดขึ้นเนื่องจากการหยุดใช้เมธาโดนโดยทันทีนั้นไม่รุนแรง ถ้าหากว่าจะออกฤทธิ์นานกว่ามอร์ฟีน คุณสมบัติเช่นนี้จึงทำให้เหมาะแก่การนำเมธาโดนมาใช้เป็นยาถอนพิษ และคงสภาพในคนไข้ที่ติดเฮโรอีนเรื้อรัง ในการใช้

เมธาโดนถอนพิษในคนไข้ที่ติดเฮโรอีน ให้กินเมธาโดนในขนาดที่ต่ำ 5-10 มก. โดยให้วันละ 2-3 ครั้ง ให้เป็นเวลา 2 หรือ 3 วัน เมื่อหยุดใช้เมธาโดนอาการเพิกถอนที่เกิดขึ้นไม่รุนแรงแต่อาการจะเป็นอยู่ยาวนาน ในการใช้เมธาโดนเพื่อคงสภาพ (maintenance) ในผู้ติดยา อาการทนยาจะเกิดขึ้นเมื่อให้กินเมธาโดน 50-100 มก./วัน ในสภาวะเช่นนี้ผู้ติดยาจะเกิดการทนยาข้ามกับเฮโรอีนด้วย เป็นการป้องกันมิให้ผู้ติดยาได้รับผลกระทบเสริมจากเฮโรอีน เหตุผลในการคงสภาพก็เพื่อสกัดกั้นมิให้เกิดการเสริมการนำยาเสพติดมาใช้ในทางที่ผิด ลดการเกิดอาชญากรรมและทำให้ผู้ติดยาได้รับการฟื้นฟูสุขภาพจิต การใช้เมธาโดนคงสภาพผู้ติดยาเป็นที่ยอมรับของสังคม แต่ในบางโปรแกรมทำแล้วไม่ได้ผลดีเท่าที่ควร เนื่องจากการวางแผนในการใช้ยานี้ยังขาดความเหมาะสม

1.3 กลุ่ม Phenylpiperidines ยาที่อยู่ในกลุ่มนี้ทำนำมาใช้กันมากก็คือ meperidine และ fentanyl สำหรับ fentanyl มักใช้ร่วมกับยาสลบในการผ่าตัด meperidine มีฤทธิ์เป็น anticholinergic ห้ามใช้กับคนที่หัวใจเต้นเร็วผิดปกติ มีรายงานว่ามี meperidine ทำให้แรงบีบตัวของกล้ามเนื้อหัวใจลดลง

1.4 กลุ่ม Morphinans levorphanol เป็นยาที่อยู่ในกลุ่มนี้ เป็นยาสังเคราะห์ที่นำมาใช้เป็นยาระงับปวดชนิดเสพติด มีฤทธิ์คล้ายคลึงกับมอร์ฟีน

### 2. Agonist ที่ออกฤทธิ์อ่อน-ไม่รุนแรง

2.1 กลุ่ม Phenanthrines ยาที่อยู่ในกลุ่มนี้คือ codeine, oxycodone, dihydrocodeine และ hydrocodone ยาเหล่านี้มีความรุนแรงต่ำหรือทำให้เกิดอาการข้างเคียงน้อยกว่ามอร์ฟีน ต้องใช้ยาพวกนี้ในขนาดสูงกว่ามอร์ฟีนถึงจะทำให้เกิดการทนยาและระงับความเจ็บปวดได้ ยาเหล่านี้ไม่ค่อยใช้เดี่ยวมักใช้ร่วมกับยาชนิดอื่นๆ โดยทำเป็นตำรับยาซึ่งในตำรับยามักมี aspirin หรือ acetaminophen หรือยาชนิดอื่นๆ ผสมอยู่ด้วย

2.2 กลุ่ม Phenylheptylamines ได้แก่ propoxyphene ซึ่งเป็นยาที่มีสูตรโครงสร้างคล้ายกับเมธาโดน แต่มีประสิทธิภาพในการระงับความเจ็บปวดต่ำกว่า รายงานจากการศึกษาของยานี้พบว่า propoxyphene มีความแรงเพียงครึ่งหนึ่งของ codeine กล่าวคือ propoxyphene 120 มก. เท่ากับ codeine 60 มก. Aspirin ในขนาดที่พอเหมาะเติมฤทธิ์ (additive)



ในการแก้ปวดของ propoxyphene เนื่องจากมีประสิทธิภาพต่ำจึงไม่ค่อยใช้กันในการระงับอาการปวดอย่างรุนแรง ถึงหากว่าจะใช้ร่วมกับ aspirin มีรายงานของการใช้ยานี้ไม่ถูกต้อง (misuse) ที่ทำให้ผู้ใช้ได้รับอันตรายถึงแก่ชีวิตเกิดขึ้น จึงสมควรที่จะมีการควบคุม

2.3 กลุ่ม Phenylpiperidines ได้แก่ diphe-noxylate ไม่ใช้ระงับปวด แต่ใช้ในการบำบัดโรคท้องร่วง ยานี้ไม่อยู่ในบัญชีของการควบคุมเป็นยาที่มีการละลายไม่ได้ จึงไม่ใช่เตรียมเป็นยาฉีด ในการใช้เป็นยาบำบัดโรคท้องร่วงมักใช้ร่วมกับ atropine (Lomotil หรือชื่ออื่นๆ)

Loperamide (Imodium) เป็นอนุพันธ์ของ diphenoxylate อีกชนิดหนึ่งที่ใช้บำบัดโรคท้องร่วง โอกาสที่จะเกิดการเสพติดจากยานี้มีน้อยมาก เพราะมีขีดความสามารถที่จะเข้าไปสู่สมองได้จำกัด ขนาดใช้ปกติ 4 มก. เมื่อกินครั้งแรกและ 2 มก. หลังจากการถ่ายอุจจาระแต่ละครั้ง

### 3. Mixed Agonist-Antagonist

3.1 กลุ่ม Phenanthrines ยาในกลุ่มนี้ Nalbuphine และ buprenorphine เป็นยาที่มีความแรงและให้โดยการฉีด เมื่อให้ในขนาดที่สูงกว่าปกติยานี้มีความแรงสูงสุดที่จำกัดซึ่งแตกต่างกับมอร์ฟีน เช่น การกดการหายใจก็มีขีดจำกัด เมื่อมีการกดการหายใจเกิดขึ้นเนื่องจากยาในกลุ่มนี้ จะทำให้เกิดการต้านทานต่อ naloxone

3.2 กลุ่ม Morphinans Butorphanol เหมือนกับ nalbuphine และ buprenorphine แต่ในขนาดที่เท่ากับ butorphanol ทำให้เกิดการสงบระงับมากกว่า

3.3 กลุ่ม Benzomorphans Pentazocine เป็น agonist-antagonist ที่เก่าแก่ที่สุด ยานี้กินหรือฉีดก็ได้ ควรระวังในการใช้ ไม่ควรให้ pentazocine แก่คนไข้ที่ได้รับยา pure agonist มาแล้ว เพราะอาจทำให้คนไข้ได้รับผลกระทบอย่างไม่คาดคิดมาก่อนก็ได้

3.4 กลุ่มที่นำมาใช้เป็นยาแก้ไอ ได้มีการนำยาระงับปวดชนิดเสพติดหลายชนิดมาใช้เป็นยาแก้ไอ โดยใช้ในขนาดที่ต่ำกว่าการใช้ยาระงับปวด สารที่เป็น stereoisomer ของ opiate molecule มีฤทธิ์ระงับการไอ ซึ่งจะปราศจากการระงับปวดและการเสพติด

กลไกของการไอเป็นกลไกที่ยู่ยากและสลับซับซ้อน ความรู้เกี่ยวกับกลไกในการออกฤทธิ์ของยาแก้ไอมีน้อยมาก แต่ดูเหมือนว่ายาออกฤทธิ์ทั้งที่ประสาทส่วนกลางและส่วนปลาย

อนุพันธ์ของโอปิเอตที่นำมาใช้เป็นยาแก้ไอกันมากก็คือ dextromethorphan, codeine, levopropoxyphene และ noscapine ยกเว้น codeine ยานิดอื่นๆ ที่กล่าวมาไม่เกิดอาการข้างเคียง แต่ยาเหล่านี้ทุกชนิดไม่ควรใช้ในคนไข้ที่ได้รับ MAO inhibitors มาแล้ว

Dextromethorphan เป็นอนุพันธ์ของ levorphanol ที่ปราศจากฤทธิ์ในการระงับปวดและเสพติดและทำให้ท้องผูกน้อยกว่าโคดีน

Codeine ใช้ระงับการไอได้ดี โดยใช้ขนาดที่ต่ำกว่าที่ใช้ในการระงับความเจ็บปวด

Levopropoxyphene เป็น stereoisomer ของ dextropropoxyphene ซึ่งเป็น opiate agonist ที่อ่อนมาก levopropoxyphene ไม่มีฤทธิ์ของโอปิเอต แต่มีฤทธิ์ข้างเคียงสงบระงับ

Noscapine เป็นอัลคาลอยด์จากฝิ่นที่อยู่ในพวก benzylisoquinoline เช่นเดียวกับ papaverine ใช้ระงับการไอและเชื่อกันว่ามีประสิทธิภาพในการระงับการไอดีเทียบเท่ากับโคดีน

4. Opiate antagonist ยาที่เป็น opiate antagonist อย่างแท้จริง

ก็คือ naloxone และ naltrexone ทั้ง 2 ชนิดเป็นอนุพันธ์ของมอร์ฟีนซึ่งมีการแทนที่ตำแหน่งของ N ด้วยสารที่มีโมเลกุลใหญ่กว่าของมอร์ฟีน สารทั้งสองชนิดมีความสัมพันธ์สูง ในการจับกับ  $\mu$  รีเซปเตอร์ แต่กับ  $\kappa$  รีเซปเตอร์มีความสัมพันธ์เพียง 1/20 ของ  $\mu$  รีเซปเตอร์น้อยกว่า  $\delta$  รีเซปเตอร์

Naloxone เมื่อให้กินมีประสิทธิผลต่ำ ดังนั้นจึงต้องใช้ฉีด ฤทธิ์ของ naloxone สั้นมาก ฤทธิ์อยู่ได้นาน 1-4 ชั่วโมง ยานี้เมื่อถูกเผาผลาญแล้วจะไปจับคู่กับกรดกลูคิวโรนิกเป็นกลูคิวโรนิกเหมือนกับโอปิเอต agonist

Naltrexone มีประสิทธิภาพสูงเมื่อให้กิน เพราะทางเดินอาหารดูดซึมยานี้ได้ดี แต่จะผ่านการเผาผลาญในชั้นแรกอย่างรวดเร็ว มีครึ่งชีวิต 10 ชั่วโมง การให้ครั้งเดียวในขนาด 100 มก. จะไปสกัดกั้นผลกระทบที่ได้รับจากการฉีดเฮโรอีนได้นานกว่า 48 ชั่วโมง

เมื่อให้ยาพวก antagonist ในขณะที่ปราศจากยาพวก agonist ยาพวก antagonist จะเฉื่อย (inert) ไม่ว่องไว (active) การได้รับ naloxone ในขนาดสูงทำให้เกิดอาการสงบระงับเล็กน้อย

ในทางตรงกันข้าม เมื่อให้ antagonist แก่คนได้รับมอร์ฟินมา ยาพวก antagonist จะทำหน้าที่ลบล้างฤทธิ์ของโอปิเอตได้อย่างสมบูรณ์ภายใน 1-2 นาที ในบุคคลแต่ละบุคคลที่เกิดการกดโดยเฉียบพลันอันเนื่องมาจากการได้รับโอปิเอตที่เกินขนาด ยาพวก antagonist จะช่วยปรับการหายใจ การหมดสติ ขนาดของลูกตาดำ การถ่ายอุจจาระให้คืนสู่สภาพปกติ ทั้ง naloxone และ naltrexone จะถอนพิษอาการบ้าคลั่งให้หมดไป antagonist ทั้งสองชนิดไม่ทำให้เกิดอาการทรมานและอาการเพิกถอน ถึงหากว่า จะใช้ยาทั้ง 2 ชนิด ติดต่อกันเป็นเวลานานในการถอนพิษยา

#### การใช้ทางคลินิก

Naloxone เป็น antagonist ที่แท้จริง ดังนั้นจึงมีผู้นิยมใช้ naloxone มากกว่าการใช้ agonist-antagonist ที่มีฤทธิ์อ่อน แต่นำมาใช้เสมือนเป็น antagonist ใช้ naloxone แทน nalorphine และ levallorphan

Naloxone ใช้ถอนพิษของโอปิเอตที่ใช้เกินขนาด แต่ในการใช้ naloxone เป็นยาถอนพิษ ฟังก์ชันอยู่เสมอว่า naloxone ออกฤทธิ์ไม่นาน เมื่อหมดฤทธิ์ของ naloxone แล้ว คนไข้อาจกลับมามีอาการกดเหมือนเดิมอีก การถูกกดอย่างแรงอาจถูกเพิกถอนไปได้ คนไข้กลับสู่สภาพปกติ เมื่อได้รับ naloxone เพียงขนาดเดียว แต่หลังจากนั้นแล้วอีก 1-2 ชั่วโมง คนไข้กลับหมดสติ ขนาดใช้ตามปกติของ naloxone ฉีดเข้าหลอดเลือดครั้งละ 0.1-0.4 มก.

เนื่องจาก naltrexone ออกฤทธิ์ได้นาน จึงมีการนำยานี้มาใช้ในการคงสภาพสำหรับคนติดยา การให้ naltrexone แก่คนไข้ให้วันเว้นวันก็สามารถที่จะสกัดกั้นฤทธิ์ของเฮโรอีนที่คนไข้ได้รับไป 1 ขนาดได้ แต่ยานี้ก็ไม่ค่อยเป็นที่นิยมแพร่หลายกันในหมู่ผู้ใช้ เพราะคนติดยาจะเริ่มใช้ naltrexone ได้ก็ต่อเมื่อในร่างกายของผู้ติดยาได้ปราศจากยาเสพติดแล้ว

จากการทดลองเมื่อไม่นานมานี้ได้มีผู้เสนอแนะให้ใช้ naloxone บำบัดอาการช็อกในสัตว์ทดลองที่มีการตกเลือด มี

สารพิษที่เกิดขึ้นในตัวเอง ทำให้มีการช็อกเกิดขึ้นที่ส่วนขวางของไขสันหลัง (spinal transection shock) เมื่อได้รับ naloxone ทำให้ความดันโลหิตสูงขึ้นและทำให้มีโอกาสที่จะรอดชีวิตได้มาก กลไกของการส่งผลกระทบต่อในครั้งนี้ยังไม่ทราบแน่ชัด แต่ในสัตว์ที่ช็อกเมื่อนำโลหิตมาตรวจดูพบว่า มีความเข้มข้นของ endorphin ในโลหิตสูงขึ้น

#### เอกสารอ้างอิง

1. Kratzung, B.G. (1982). "Basic and Clinical Pharmacology" Printed in Singapore by Huntsmen Offset Printing Ltd.
2. Jaffe, J.H. and Martin, W.R. (1985). "Opioid Analgesics and Antagonist" In Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics 7<sup>th</sup> Edition. Mc millan Publishing Company, New York.
3. Bowman, W.C. and Rand, M.J. (1980) "Textbook of Pharmacology" Blackwell Scientific Publications, Oxford, London, Edinburgh, Melbourne.
4. Andres Goth (1978) "Medical Pharmacology" 9<sup>th</sup> Edition. The C.V. Mosby Company, Saint Louis.