

การติดยาอะมีเนปทีน : รายงานผู้ป่วย

มานอช หล่อตระกูล พ.บ.*

ปราโมทย์ สุกนิชย์ พ.บ.*

เรื่องย่อ : อะมีเนปทีนเป็นยาแก้เศร้าที่ออกฤทธิ์โดยไปเพิ่มโดปามีนในสมอง ต่างจากยาแก้เศร้าตัวอื่นๆ ซึ่งออกฤทธิ์ในการรักษาโดยไปมีผลต่อระบบนอร์อีปีเนฟรินและซีโรโตนิน ผู้รายงานนำเสนอผู้ป่วย 3 ราย ซึ่งมีการติดอะมีเนปทีนและการใช้ในทางที่ผิด โดยผู้ป่วยทั้งสามรายมีลักษณะที่เสี่ยงต่อการคิดสารเสพติด ผู้ป่วยใช้ยานาน 1.5, 4 และ 10 กรัมต่อวันตามลำดับ ผู้รายงานนำเสนอคุณสมบัติทางเภสัชวิทยาของอะมีเนปทีนเปรียบเทียบกับแอมเฟตามีน ซึ่งทั้งคู่เป็นสารที่มีผลต่อ mesolimbic dopaminergic system และเปรียบเทียบกับลักษณะอาการกับรายงานอื่นที่มีก่อนหน้า

Abstract : Amineptine Dependence: Three-Case Report and Review of The Literature

Manote Lotrakul, M.D.,* Pramote Sukanich, M.D.*

*Department of Psychiatry, Faculty of Medicine Ramathibodi Hospital, Mahidol University, Bangkok 10400, Thailand.

Siraj Hosp Gaz 1999; 51: 192-199.

Amineptine is an antidepressant acting on dopamine system instead of norepinephrine/serotonin system as other antidepressants. The author presents three cases of amineptine abuse and dependence. All had addictive potential and amineptine was taken at 1.5, 4 and 10 gm./day respectively. Information regarding pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of the drug were discussed comparing with amphetamine, the substance that acting on the same mesolimbic dopaminergic system. Recent international reports of amineptine dependence were also compared.

อะมีเนปทีนเป็นยาแก้เศร้า (antidepressant) ชนิด tricyclic รุ่นที่สอง (second generation) ซึ่งมีคุณสมบัติทางเภสัชวิทยาต่างไปจากยาแก้เศร้าชนิด

tricyclic เดิม โดยยาจะไปเพิ่มการหลั่งโดปามีนจากปลายเซลล์ประสาทและไปยับยั้งการดูดซึมของโดปามีนกลับเข้าเซลล์ประสาท ในขณะที่ยาแก้เศร้าชนิด tricyclic เดิม

หรือแม้แต่ยาแก้เศร้ากลุ่มใหม่ออกฤทธิ์ในการรักษาจากผลต่อระบบซีโรโทนิน (serotonin) หรือนอร์อีปีเนฟริน (norepinephrine)^{2,3}

ด้วยยาประกอบด้วย amineptine hydrochloride ขนาดเม็ดละ 100 มก. ขนาดในการรักษา 100-200 มก. ต่อวัน ขนาดสูงสุด 400 มก.ต่อวัน จากการที่ยามีคุณสมบัติทางคลินิกอยู่ในกลุ่มที่มีฤทธิ์กระตุ้น (activating effect) จึงให้ผู้ป่วยกินยามื้อเช้าหรือเช้า-เที่ยง ต่างจากยาแก้เศร้าชนิด tricyclic เดิมซึ่งส่วนใหญ่มีฤทธิ์ง่วงซึม (sedating) จึงต้องให้ยาตอนเย็นหรือก่อนนอน

การที่อะมิเนปทีนมีฤทธิ์เพิ่มโดปามีนในสมอง ทำให้มีความเป็นไปได้ที่จะทำให้เกิดฤทธิ์เสพติด เนื่องจากโดปามีนเป็นสารเคมีในสมองที่มีส่วนสัมพันธ์กับการคิดสารเสพติด⁴. รายงานนี้เป็นการนำเสนอผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาอะมิเนปทีน และมีการติดยาหรือมีการใช้ยาในทางที่ผิด (abuse) จำนวน 3 ราย

รายงานผู้ป่วยรายที่ 1

ผู้ป่วยชายไทยโตคออายุ 38 ปี ภูมิลำเนาจังหวัดกาฬสินธุ์ เริ่มอาการตั้งแต่เมื่อเข้าวัยรุ่น โดยรู้สึกไม่มั่นใจตนเอง คิดว่าตนเองไร้ความสามารถ ประหม่า กลัวความล้มเหลว กลัวคนวิพากษ์วิจารณ์ว่าทำไม่ดี ไม่กล้าสู้หน้าคน ผู้ป่วยรักษากับจิตแพทย์ตั้งแต่อายุ 18 ปี เนื่องจากมีอาการซึมเศร้า คิดมาก ท้อแท้ ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น avoidant personality disorder และ dysthymic disorder ได้รับการรักษาด้วยยาแก้เศร้าร่วมกับยาลดอาการกังวล มีการเปลี่ยนยามาหลายขนาน และผู้ป่วยรับการรักษาไม่ต่อเนื่อง ผู้ป่วยมีประวัติใช้สารเสพติดเช่น กัญชา แอมเฟตามีน และดื่มเหล้าเป็นช่วงๆ โดยบอกว่าเพื่อทำให้ใจกล้า

ผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วยยาอะมิเนปทีนครั้งแรกเมื่อ 1 ปีก่อน จากโรงพยาบาลแห่งหนึ่ง โดยได้ยาขนาด 200 มก. เช้า-เที่ยง. ผู้ป่วยรู้สึกอาการดีขึ้น โดยหลังกินยาแล้วรู้สึกสดชื่น กระปรี้กระเปร่า มีความมั่นใจตนเองมากขึ้น กล้าพูดกล้าคุยกับคนอื่น. ผู้ป่วยพบผู้รักษารั้งแรกเมื่อ 2 เดือนก่อน ผู้รักษาให้ยาขนาดเดิม ผู้ป่วยมาพบแพทย์

ก่อนนัดบอกว่าต้องกินยาเกินกว่าที่ตั้งเนื่องจากทำงานเป็นยาม หากไม่กินยาจะทำงานไม่ได้ กินยาแต่ละครั้งอาการจะดีประมาณ 2 ชั่วโมงเศษ หลังจากนั้นจะซึม หดหู่ หวาดๆ กลัวผู้คน จึงต้องกินยาอีก ผู้ป่วยกินยารวมประมาณ 1-1.5 กรัมต่อวัน

สี่สัปดาห์ก่อนรับไว้ในโรงพยาบาล ผู้ป่วยออกจากงานกลับไปอยู่บ้าน ไปรักษาเพิ่มที่โรงพยาบาลต่างจังหวัด. ผู้ป่วยกินยาเพิ่มขนาดขึ้น บางครั้งกินยาร่วมกับกระทิงแดง, พาราเซตามอล, clonazepam หรือ โคโคจีแอม โดยบอกว่าทำให้ฤทธิ์ยาอยู่นานขึ้น. บางวันที่ผู้ป่วยรู้สึกหดหู่จะกินยาดัง 4 กรัมต่อวัน ผู้ป่วยเริ่มมีอาการคลื่นไส้อาเจียน ใจสั่น ปวดศีรษะ น้ำหนักลด 7 กก. แต่ยังคงกินยาอยู่ ถ้าไม่กินยาก็ต้องเก็บตัวอยู่กับบ้าน ถ้ากินจะออกไปคุยกับคนอื่นได้. ประมาณ 1 สัปดาห์ก่อนพบแพทย์ครั้งสุดท้าย ผู้ป่วยกินยาเพิ่มขึ้นมาก เพราะไปจับผู้หญิงในหมู่บ้านจึงกินยาเพิ่มเวลาออกนอกบ้าน โดยกิน 2-3 เม็ดทุก 15 นาที. สองวันก่อนมาผู้ป่วยเกิดอาการไม่่วงตาแข็ง กังวลใจไปหมด ใจเต้นแรง ใจสั่น ทูรนทูลาย อาการมากขึ้น แพทย์จึงรับไว้รักษาในโรงพยาบาล แรกได้รับความดันเลือด 160/110 มม.ปรอท ชีพจร 90 ครั้งต่อนาที ตรวจสภาพจิตพบมีอาการเครียด ร่วมกับซึมเศร้าเล็กน้อย บอกมีความคิดอยากตายในบางครั้ง ไม่มีอาการประสาทหลอน ไม่มีอาการสับสน ให้การวินิจฉัยว่าเป็นภาวะเป็นพิษจากอะมิเนปทีนรักษาโดยหยุดยาอะมิเนปทีน ให้ยา moclobemide ร่วมกับ thioridazine ขนาดต่ำ ในระยะ 3 วันแรกผู้ป่วยมีอาการหงุดหงิด เครียด อ่อนเพลีย ท้องผูก หลับยากและตื่นบ่อย วันที่ 4 อาการดังกล่าวดีขึ้น เริ่มมีอาการซึมเศร้า เบื่อหน่าย ร่วมกับมีความรู้สึกไม่มั่นใจตนเองมากขึ้น. ผู้รักษาเพิ่มขนาดยาแก้เศร้า อาการซึมเศร้าดีขึ้นแต่ยังมีความไม่มั่นใจตนเองอยู่. ผู้ป่วยอยู่โรงพยาบาลนาน 2 สัปดาห์อาการดีขึ้นจึงจำหน่ายออกจากโรงพยาบาล

รายงานผู้ป่วยรายที่ 2

ผู้ป่วยหญิงไทยคู่อายุ 42 ปี อาชีพแม่บ้าน ภูมิลำเนาจังหวัดกรุงเทพฯ มีอาการทางจิตเวชครั้งแรกเมื่อ

10 ปีก่อน โดยมีเหตุเสียดคนมาพูดด้วย หงุดหงิดโมโห ร้ายกับคนในครอบครัว ได้รับการรักษาด้วยยาโรคลจิต มาตลอด ช่วงที่หายจะปกติดี มีอาการกำเริบมาทั้งหมด 4 ครั้ง ครั้งสุดท้ายเมื่อ 3 ปีก่อน ได้รับการวินิจฉัยว่าป่วยเป็น schizoaffective disorder

ผู้ป่วยได้รับยาอะมิเนปทีนจากแพทย์ผู้รักษา เมื่อ 3 ปีก่อน เนื่องจากมีอาการซึมเศร้าร่วมกับหงุดหงิด เป็นบางช่วง การรักษาระยะ 1 ปีหลังได้รับการรักษาโรคลจิต ร่วมกับยาอะมิเนปทีน ขนาด 300 มก.ต่อวัน และ lorazepam ขนาด 0.5 มก. เช้า-เย็น โดยให้กินช่วงที่รู้สึกเครียด. สี่เดือนก่อนผู้ป่วยกินยาอะมิเนปทีนเพิ่มมากขึ้น จะกิน เวลาต้องการทำงานบ้าน บางวันกิน 1-1.5 กรัม แพทย์ผู้รักษา สังเกตว่าผู้ป่วยชอบบ่นยิ่งขึ้น ทั้งอะมิเนปทีนและ lorazepam มาพบแพทย์ก่อนนัดหลายครั้ง พยายามให้ลดยา แต่ผู้ป่วยไม่ร่วมมือ จึงส่งมารับการรักษาในโรงพยาบาล

การตรวจสภาพจิตแรกพบผู้ป่วยมีลักษณะ อารมณ์และความคิดอยู่ในเกณฑ์ปกติ ไม่มีอาการหลงคิด หรือประสาทหลอน ไม่มีความคิดอยากตาย ผู้ป่วยให้เหตุผล ที่กินอะมิเนปทีนมากกว่าเพราะ "ทำให้จิตใจสบาย มีความกระตือรือร้น ทำงาน ได้ ถ้าไม่กินจะไม่ค่อยสบายใจเหมือน หลบๆ ทำงานไม่ได้" กินยาครั้งละ 2 เม็ดทุก 1.5-2 ชั่วโมง เวลาจะทำงาน บอกต้องการแก้พ้อให้กินแล้วทำงานได้ ไม่มีอาการคลื่นไส้ อาเจียน เหงื่อออก ใจสั่น หลังกินยา มาก. แพทย์รักษาโดยลดยาอะมิเนปทีนลงเหลือ 200 มก.ต่อวันและหยุดใน 3 วัน ร่วมกับให้ clonazepam ก่อนนอน. ระยะ 1-3 วันแรกผู้ป่วยมีอาการหงุดหงิดมาก กระสับกระส่าย กลางคืนนอนไม่หลับ หมกมุ่นกังวลใจ เรื่องแพทย์จะหยุดยาอะมิเนปทีน ไม่พอใจที่แพทย์จะหยุดยา รู้สึกว่าตัวเองคงเป็นภาระของคนอื่น ถ้ากลับบ้าน แล้วไม่ได้กินอะมิเนปทีน ก็คงไม่ได้ทำอะไร. วันที่ 3 ผู้ป่วย เริ่มมีอาการพูดมาก เดินไปมาตลอด หงุดหงิดมากขึ้น จึง ให้ยา sodium valproate เพื่อควบคุมอาการ hypomania. ประมาณ 1 สัปดาห์หลังอยู่โรงพยาบาลผู้ป่วยอาการดีขึ้น มาก ไม่มีอารมณ์หงุดหงิด พฤติกรรมการพูดปกติ พอยอมรับเรื่องการหยุดยาได้บ้าง จึงจำหน่ายออกจากโรงพยาบาล

รายงานผู้ป่วยรายที่ 3

ผู้ป่วยชายชาวอังกฤษ อายุ 43 ปี ทำงานสอน หนังสือในประเทศไทย ตั้งแต่เลิกครอบครัวแตกแยก ผู้ป่วยรู้สึกซึมเศร้าเรื้อรัง และมีการเสพติดสุราตั้งแต่วัยรุ่น แต่หยุดดื่ม ได้เป็นพักๆ เมื่อมีงานทำหรือชีวิต ไม่มีปัญหา

เมื่อทำงานในไทยและประสบปัญหาการสื่อสาร กับคู่สมรสชาวไทย ผู้ป่วยเริ่มรู้สึกซึมเศร้าและกลับไปดื่ม สุราอย่างหนักจนเกิดผลเสียกับงาน และได้ขอรับการรักษา อาการถอนสุรา แพทย์ผู้รักษาได้ให้ amineptine 200 มก.ต่อวัน รักษาอาการซึมเศร้าร่วมกับยาอื่นๆ อาการดีขึ้น มาก ผู้ป่วยขาดการติดต่อรักษาไป 8 เดือน จึงกลับมาตรวจ อีกครั้ง เนื่องจากต้องการหยุดยา amineptine ที่ผู้ป่วยใช้ มากกว่า 4,000 มก.ต่อวัน โดยซื้อจากร้านขายยากินเอง จนเริ่มมีอาการนอนไม่หลับ เนื้ออาหาร น้ำหนักลด ปวด ตามตัว อ่อนเพลีย มีเม็ดตุ่มนูนใหญ่ตามตัวทั้งในและ นอกร่มผ้า มี hyperreflexia และ hyperesthesia. แพทย์ ได้รับไว้ในโรงพยาบาล และทำ skin biopsy ตุ่มนูน ได้ผล เป็น milia ผลการตรวจเลือดพบว่าการทำงานของตับ อยู่ในเกณฑ์ปกติ. แพทย์เปลี่ยนยาเป็น amitriptyline ซึ่งทำให้ผู้ป่วยพอพักผ่อนได้. หลังจากผู้ป่วยกลับบ้าน ได้ เพียงไม่กี่วัน ก็กลับไปใช้ amineptine อีก โดยใช้มากกว่า 10,000 มก.ต่อวัน (100 เม็ด). ผู้ป่วยเล่าว่าเมื่อกินยาจะช่วยให้รู้สึก lift, สมองคิดได้ดีมาก, เป็นเหมือน cognitive booster หรือ enhancer, แต่งหนังสือได้ มีสมาธิ แต่ยา หมดฤทธิ์ใน 1-2 ชั่วโมง จึงต้องกินยาอีก 2-4 เม็ดไป เรื่อย ๆ ผู้ป่วยเกรงงานจะไม่เสร็จและรู้สึกทรมานจาก การหยุด amineptine โดยเฉพาะอาการซึมเศร้ามาก อ่อนเพลียจนไม่กล้าหยุด อย่างไรก็ตามผู้ป่วยใช้วิธีหยุด ทันทีทุกครั้ง ไม่เคยลองค่อยๆ ลดยาลง

สี่เดือนต่อมาผู้ป่วยมีอาการปวดข้อ ได้รับการ วินิจฉัยสุดท้ายว่าเป็น well-differentiated mucin producing adenocarcinoma ของลำไส้ใหญ่ได้มารับ การผ่าตัด เมื่อออกจากโรงพยาบาลก็ใช้ amineptine อีก แพทย์พยายามให้ยาแก้เศร้าในกลุ่ม selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI) ทดแทนและให้ยานอนหลับ เพื่อช่วยการนอนเป็นระยะๆ แต่ผู้ป่วยยังคงใช้ aminep-

line อยู่ บางช่วงผู้ป่วยจะดื่มเหล้าอย่างหนักร่วมด้วย. ผู้ป่วยเดินทางไปอยู่กับพระภิกษุฝรั่งในวัดไทยที่ต่าง-จังหวัดเพื่อหยุดยาครั้งละ 2-3 สัปดาห์ ซึ่งก็มักสำเร็จ

ชั่วคราว เมื่อเดินทางกลับมากรุงเทพฯ ก็มีพฤติกรรมเช่นเดิมอีก ต่อมาภรรยาได้งานในต่างประเทศผู้ป่วยจึงหยุดการรักษา

ตารางที่ 1. ลักษณะของผู้ป่วยที่มีรายงานการใช้อะมิเนปทีนในทางที่ผิด

การวินิจฉัย	เหตุผลที่ใช้จ่ายเกินขนาด	ปริมาณยา (มก./วัน)	ภาวะเป็นพิษ	ภาวะถอนยา	
Ahmed และ Haq (1994) ⁶	ชาย, 50 ปี Bipolar disorder	รู้สึกมีพลังมากขึ้น มีความสุขมากขึ้น	3,500	โรคจิตเฉียบพลัน	ไม่ได้กล่าวถึง
Ahmed และ Haq (1994) ⁶	ชาย, 41 ปี Major depressive disorder	ทำให้ทำงานได้มากขึ้น จับใจขึ้น	3,000	โรคจิตเฉียบพลัน (ก้าวร้าว, มีอาการหูแว่วและภาพหลอน)	ไม่ได้กล่าวถึง
Prieto และคณะ (1994) ⁷	หญิง, 38 ปี Paranoid schizophrenia, amphetamine dependence	ทำให้มีพลัง, เข้าสังคมมากขึ้น, ลดความคิดในทางลบ	3,000	โรคจิตเฉียบพลัน (กระสับกระส่าย, ก้าวร้าว, หูแว่ว, อารมณ์เปลี่ยนแปลงง่าย, ชูดเร็ว)	ไม่มี
Biondi และคณะ (1990) ⁸	ชาย, 50 ปี Dysthymia, avoidant personality disorder, Alcohol abuse	ช่วยแก้ความรู้สึกไม่มั่นคงใจ, ช่วยทำให้ทำอะไรดีขึ้น	2,000	หัวใจเต้นเร็ว, เบื่ออาหาร, ผอมลง, ไม่มีความคิดที่ผิดปกติ	นอนไม่หลับ, อารมณ์ขุ่นมัว, วิตกกังวล, กระสับกระส่าย, อ่อนเพลีย
Biondi และคณะ (1990) ⁸	ชาย 48 ปี Borderline personality disorder, depressive disorder NOS	ช่วยลดความรู้สึกว่างเปล่า, ทำให้การทำกิจกรรมต่าง ๆ ดีดั้งเดิม	2,000	ใจสั่น, มือสั่น, นอนไม่หลับ, เบื่ออาหาร, รับประทานอาหาร, ปวดศีรษะมาก, คลื่นไส้	กระสับกระส่าย, อารมณ์ขุ่นมัว, นอนไม่หลับ

วิจารณ์

ผู้ป่วยทั้งสามรายมีอาการเข้าได้กับ substance dependence¹ กล่าวคือ มีอาการขาดยาหลังจากหยุดยา, มีการใช้สารในปริมาณมากหรือยาวนานกว่าที่ตั้งใจ และมีความต้องการสารนั้นอยู่ตลอดเวลาหรือไม่สามารถควบคุมการใช้ได้. ผู้ป่วยรายที่หนึ่งและสามมีลักษณะของการคือยา คือต้องใช้อย่างขนาดเพิ่มขึ้นและได้รับผลจากยาลดลง ส่วนผู้ป่วยรายที่สองนั้น ไม่พบลักษณะของการคือยา

จากตารางที่ 1 ซึ่งแสดงลักษณะของผู้ป่วยที่มีรายงานการใช้อะมิเนปทีนในทางที่ผิด จะพบว่าผู้ป่วยให้เหตุผลในการใช้ยาขนาดสูงคล้ายคลึงกัน และคล้ายคลึงกับรายงานนี้ กล่าวคือ ใช้เพื่อทำให้รู้สึกมันใจมากขึ้น มีพลังมากขึ้น และสามารถทำกิจกรรมต่างๆ ได้ดีขึ้น. ขนาดยาที่ใช้มีตั้งแต่ 2 กรัมต่อวันถึง 3.5 กรัมต่อวัน

ผู้ป่วยรายที่สองมีอาการ hypomania ซึ่งเป็นอาการที่ไม่เคยมีรายงานมาก่อน. แม้ผู้ป่วยจะป่วยด้วยโรค schizoaffective disorder ซึ่งอาจพบอาการ mania และ hypomania ได้ แต่อาการ hypomania ในผู้ป่วยรายนี้น่าจะเป็นจากการหยุดยาอะมิเนปทีนมากกว่าเป็นจากตัวโรคเนื่องจากพบอาการในระยะหลังหยุดยา และมีอาการเพียงระยะสั้นๆ ดีขึ้นเร็วภายในเวลาไม่ถึงสัปดาห์. มีรายงานการพบภาวะ hypomania หลังการหยุดยาแก่สรีรากลุ่มอื่นๆ เช่นกัน โดยอาการจะเกิดภายใน 12-48 ชั่วโมงหลังยามีสอดท้าย ซึ่งสาเหตุยังไม่ทราบแน่ชัด^{10,11} เชื่อว่าอาจเป็นการ rebound ของ cholinergic activity จากการที่ยาแก้สรีรภาพไปมีผลต้าน anticholinergic ต่อ cholinergic receptors เป็นเวลานาน¹². อย่างไรก็ตาม อะมิเนปทีนเป็นยาที่ไม่มีฤทธิ์ต้าน anticholinergic¹³ ดังนั้นการเกิด hypomania จากการหยุดอะมิเนปทีน น่าจะเป็นจากกลไกอื่นมากกว่า

ผู้ป่วยรายที่สามมีการใช้ยาอะมิเนปทีนในขนาดสูงมาก โกล้เคียงกับรายงานจากประเทศบราซิลที่มีผู้ป่วยใช้ยานี้ในขนาดถึง 12 กรัมต่อวัน⁹. เป็นที่น่าสังเกตว่าแม้ผู้ป่วยจะใช้ยาจำนวนมาก แต่ยังไม่เคยมีรายงานผู้ป่วยเสียชีวิตหรือมีภาวะแทรกซ้อนรุนแรงจากอะมิเนปทีน.

ที่น่าสนใจอีกประการหนึ่งคือการเกิดคุ่มขนตามผิวหนังซึ่งเท่าที่มีรายงานมักมีลักษณะเป็น acne-like ที่มีขนาดใหญ่ โดยอธิบายว่าเป็นจากยาทำให้มีการอักเสบของต่อมต่างๆ ในผิวหนังชั้น adnexa หรือเป็น adnexal toxic drug eruption แต่ในผู้ป่วยรายนี้ผลข้างเคียงกลับเป็น milia ซึ่งมีลักษณะทางพยาธิวิทยาต่างจากที่มีรายงาน. milia ที่พบในผู้ป่วยรายที่สามนี้ไม่น่าจะเป็นภาวะที่พบได้ตามปกติ เนื่องจากเกิดขณะมีอายุมาก เป็นทั่วตัวทั้งในและนอกร่มผ้า และก่อนหน้านั้นผู้ป่วยไม่เคยเป็นมาก่อน

โดยรวมแล้วผู้ป่วยทั้งสามรายมีความเสี่ยงที่จะคิดสารเสพติดต่างๆ อยู่แล้ว ด้วยลักษณะบุคลิกภาพที่มีความกังวลสูง ขาดความมั่นใจในตนเองในรายแรก และแบบบุคลิกภาพแบบ borderline และมีแนวโน้มที่จะคิดสารเสพติด เช่น สุราหรือเบนโซโคอะเซปีนในรายที่สองและสาม.

ภาวะเป็นพิษและการขาดยาจากอะมิเนปทีนนั้น มีลักษณะอาการคล้ายคลึงกับผลจากแอมเฟตามีน กล่าวคือในภาวะเป็นพิษ มีอารมณ์และพฤติกรรมตื่นตัวอยู่ตลอดเวลา มีอาการที่บ่งถึงการที่ระบบประสาทอิสระถูกเร้ามาก พบมีตั้งแต่อาการใจสั่น นอนไม่หลับ ไปจนถึงมีอาการโรคจิตเฉียบพลัน ส่วนในระยะขาดยาจะมีอาการอ่อนเพลีย นอนไม่หลับ ผื่นร่าย อารมณ์ขุ่นมัว เป็นต้น. ทั้งนี้เป็นเนื่องจากยาทั้งสองชนิดต่างก็ไปมีผลต่อระบบสารสื่อประสาทในสมองคล้ายคลึงกัน โดยกลไกการออกฤทธิ์ที่สำคัญของอะมิเนปทีนได้แก่การไปยับยั้งการดูดซึมของโดปามีนกลับเข้าเซลล์ประสาทส่วนแอมเฟตามีนไปกระตุ้นให้มีการหลั่งโดปามีนและนอร์อีปีเนฟรินจากปลายประสาท อย่างไรก็ตามแอมเฟตามีนน่าจะมีผลต่อระบบประสาทอิสระมากกว่าอะมิเนปทีน เนื่องจากแอมเฟตามีนไปเพิ่มการหลั่งของนอร์อีปีเนฟรินด้วย¹⁴

โดปามีนเป็นสารเคมีในสมองที่ปัจจุบันเชื่อกันว่ามีส่วนสัมพันธ์กับการคิดสารเสพติด¹. การศึกษาในระยะหลังพบว่าสมองส่วนที่เกี่ยวข้องกับการเสพติดคือ mesolimbic dopamine system ซึ่งประกอบด้วย nuclei และ neural fibers (projections) ที่เชื่อมระหว่าง brain

stem กับ cortex ได้แก่ ventral tegmental area, nucleus accumbens, prefrontal cortex เป็นต้น ซึ่งรวมเรียกสมองส่วนนี้ว่า brain reward circuit หรือ pleasure centers โดยมีโดปามีนเป็นส่วนในกลไกการทำงานที่สำคัญ^{15, 16}. brain reward circuit นี้เป็นส่วนหนึ่งของสมองที่มีหน้าที่เกี่ยวข้องกับ reinforcing property ของสารเสพติด ซึ่งทำให้ผู้เสพเกิดความพอใจ หรือภาวะ "high" และมีความต้องการใช้สารนั้นซ้ำอีกเรื่อยๆ^{15, 17}

อย่างไรก็ตาม ฤทธิ์ในการเสพติดยังขึ้นอยู่กับคุณสมบัติอื่นๆ ของสารด้วย เช่น โคลเคนมีฤทธิ์เสพติดรุนแรงกว่าแอมเฟตามีน ซึ่งการศึกษาโดย Positron-Emission Tomography พบว่าคุณสมบัตินี้ไม่ได้ขึ้นอยู่กับการจับตัวของยากับ dopamine transporter เท่านั้น แต่ยังขึ้นอยู่กับคุณสมบัติทางเภสัชศาสตร์ด้วย โดยที่โคลเคนมี uptake และ clearance ออกจากสมองเร็วกว่าเมื่อเทียบกับแอมเฟตามีน¹⁸. นอกจากนี้แล้วการติดสารเสพติดต่างๆ ยังขึ้นอยู่กับปัจจัยอื่นๆ ด้วย ทั้งในทางชีวภาพและทางจิตสังคม นอกเหนือไปจากการที่ขามีฤทธิ์ต่อระบบโดปามีน

ตัวอย่างผู้ป่วยในรายงานนี้บ่งว่าฤทธิ์ในการกระตุ้นอารมณ์และพฤติกรรมของยานั้นสัมพันธ์กับฤทธิ์ทางเภสัชศาสตร์ของยา. ผู้ป่วยทั้ง 3 รายรายงานว่าฤทธิ์ของยาในการกระตุ้นอยู่นานประมาณ 2 ชั่วโมง และช่วงหลังๆ ฤทธิ์ของยาอยู่ได้นานน้อยลง ซึ่งเป็นเช่นเดียวกับรายงานผู้ป่วยจากปากีสถาน⁶ และเข้าได้กับคุณสมบัติทางเภสัชศาสตร์ของยาที่อาจจะถูกดูดซึมอย่างรวดเร็วหลังกินยาโดยมีระดับยาสูงสุดในเลือดหลังกินยา 1 ชั่วโมง และมีค่าครึ่งชีวิตระยะแรกนานประมาณ 2 ชั่วโมง¹. ซื่อนำสังเกตคือผู้ป่วยรายแรกรายงานว่าเมื่อกินกับยาบางขนาน เช่น พาราเซตามอล, clonazepam และ ไดอะซีแพม ฤทธิ์ของยาจะอยู่นานขึ้น ซึ่งยากแก่การบอกว่าเป็นจากผลทางเภสัชวิทยาหรือผลทางจิตใจ

ลักษณะเช่นนี้ทำให้ผู้ตั้งข้อสงสัยว่าผลในการรักษาโรคซึมเศร้าของอะมิเนปิตินอาจมิใช่จากการที่ขามีฤทธิ์แก้เศร้า หากแต่เป็นจากการที่ขามีฤทธิ์กระตุ้น¹⁹ อย่างไรก็ตาม ในการรักษาผู้ป่วยโรคซึมเศร้าด้วยอะมิเนป-

ิตินนั้น ลักษณะการตอบสนองต่อยาของผู้ป่วยไม่ต่างไปจากยาแก้เศร้าตัวอื่นๆ กล่าวคืออาการจะดีขึ้นโดยภาพรวม ได้แก่ อารมณ์แจ่มใสขึ้น หงุดหงิดน้อยลง กินอาหารได้น้ำหนักเพิ่ม นอนหลับได้ดี และความกลอยตาขาลดลง เป็นต้น มิได้ดีขึ้นเพียงเฉพาะในด้านอารมณ์เท่านั้น, และอาการที่ดีขึ้นนี้เป็นตลอดวัน มิได้เป็นเฉพาะช่วง 2-3 ชั่วโมงหลังกินยาเท่านั้น, อีกทั้งการศึกษาผลของอะมิเนปิตินเมื่อให้เป็นระยะเวลาหนึ่งพบว่าทำให้ dopamine D₂, beta และ alpha-2 adrenergic receptor มีปริมาณลดลงต่างจากแอมเฟตามีนซึ่งไม่มีผลต่อปริมาณ receptor ของระบบสารสื่อประสาทใดๆ²⁰ ซึ่งสอดคล้องกับการพบว่าฤทธิ์ของยาแก้เศร้าส่วนใหญ่ประการหนึ่งคือเมื่อให้ไประยะเวลาหนึ่งจะทำให้ beta-adrenergic receptor มีปริมาณลดลงซึ่งเราเรียกว่าเป็น down-regulation และจะไปส่งผลกระทบต่อระบบ cAMP ในเซลล์ประสาทซึ่งสันนิษฐานกันว่ามีส่วนสำคัญในการออกฤทธิ์ในการรักษาของยาแก้เศร้า^{17, 21, 22} ดังนั้นผลในการรักษาโรคซึมเศร้าของอะมิเนปิตินจึงเป็นจากฤทธิ์แก้เศร้ามากกว่าฤทธิ์กระตุ้น

ในทางคลินิกนั้น ยาอะมิเนปิตินเป็นยาแก้เศร้าตัวหนึ่งที่เป็นที่นิยมใช้กันเนื่องจากมีอุบัติการณ์อาการอื่นไม่พึงประสงค์จากยาดำและไม่รุนแรง แม้จะได้ยาในขนาดที่สูง, และจากการที่ขายาออกฤทธิ์ต่อระบบโดปามีนจึงอาจทำให้ได้ผลในการรักษาอาการซึมเศร้าเร็วกว่ายาแก้เศร้าทั่วไป และมีฤทธิ์แก้อาการ psychomotor retardation ได้ดี^{23, 24, 25}. จากคุณสมบัติของยาดังกล่าวจึงอาจทำให้ผู้ที่มิแน่วโน้มที่จะคิดสารต่างๆ ง่าย เช่น ผู้ที่มีปัญหาทางบุคลิกภาพเช่น บุคลิกภาพแบบ dependent, antisocial, หรือ borderline^{26, 27} อีกทั้งผู้ที่ติดสารเสพติด คิดสุรา มีการนำขามาใช้ในทางที่ผิด เช่น ใช้เพื่อทำให้มีความเชื่อมั่นในตนเอง หรือเพื่อทำให้หายซึมเศร้า เป็นต้น

เมื่อเร็วๆ นี้มีการศึกษาการใช้อะมิเนปิตินเป็นยาช่วยในผู้ป่วยที่มีอาการถอนยาหลังเลิกเสพยาแอมเฟตามีน ซึ่งตามทฤษฎีแล้วน่าจะได้ผลดีในการถอนฤทธิ์แอมเฟตามีนเนื่องจากเป็นยาที่ออกฤทธิ์ต่อสารสื่อประสาทระบบเดียวกัน ผู้ศึกษาทดลองโดยวิธี placebo-controlled,

randomised, double-blind, parallel group ศึกษาในระยะ 14 วัน พบว่าอะมีเนปทีนช่วยลดอาการซึมเศร้าในสัปดาห์แรก และช่วยให้สภาพของผู้ป่วยโดยทั่วไปดีขึ้นในช่วง 1-2 สัปดาห์หลังรักษา²³ ซึ่งเป็นการศึกษาที่น่าสนใจเนื่องจากระยะเวลานี้เป็นช่วงที่ผู้ป่วยมีความเสี่ยงสูงต่อการกลับไปเสพยาซ้ำอีก. อย่างไรก็ตามในทางปฏิบัติแล้วแพทย์พึงระมัดระวังในการใช้อะมีเนปทีนรักษาผู้ติดสารเสพติด เนื่องจากผู้ป่วยเป็นกลุ่มเสี่ยงต่อการติดอะมีเนปทีน ผู้ป่วยอาจนำไปใช้ในทางที่ผิดโดยที่แพทย์ไม่ได้ตระหนัก โดยมีวิธีการที่จะได้ยาในรูปแบบต่างๆ เช่น บอกว่ายาหาย, ไปปรับยาจากหลาย ๆ ที่, กินยามากเป็นช่วงๆ หรือกินยาร่วมกับสารเสพติดอื่นเป็นต้น. ทั้งนี้หากแพทย์คอยหมั่นสอบถามควบคุมปริมาณยาที่สั่งจ่าย หรือสอบถามอาการและพฤติกรรมจากญาติก็จะทำให้การให้ยาเป็นไปอย่างเหมาะสม และเป็นประโยชน์สูงสุดต่อผู้ป่วย

เอกสารอ้างอิง

1. Mocaer E. Neurochemical and pharmacokinetic profile of a new tricyclic derivative: amineptine. *J Psychiat Biol Ther* 1984; **7**(Suppl17): 12-7.
2. Rudorfer MV, Potter WZ. The role of metabolites of antidepressants in the treatment of depression. *CNS Drugs* 1997; **7**: 273-312.
3. Delgado PL, Price LH, Heninger GR, Charney DS. Neurochemistry of affective disorders. In: Paykel ES, ed. *Handbook of affective disorders*. New York: Churchill Livingstone, 1992: 219-23.
4. นันทน์ พงวรินทร์. (โดปามีนและสารเสพติด (บทบรรณาธิการ)). *สารศิริราช* 2540; **49**: 690-2.
5. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 4th edition. Washington, DC: American Psychiatric Association, 1994.
6. Ahmad SH, Haq I. Amineptine dependence. *J Pak Med Assoc* 1994; **9**: 222-3.
7. Prieto JM, Gost A, Obiols J, Caycedo N. Amineptine dependence and schizophrenia. *Biol Psychiatry* 1994; **36**: 266-8.
8. Biondi F, Rubbo RD, Faravelli C, Mannaioni PF. Chronic amineptine abuse. *Biol Psychiatry* 1990; **28**: 1004-6.
9. Beylot BM, Boisseau GAM, Ly S, Doutre MS, Beylot C. Monstrous acne due to amineptine. Four observations. *Eur J Dermatol* 1996; **6**: 97-100.

สรุป

อะมีเนปทีนเป็นยาแก้เศร้าที่มีกลไกในการออกฤทธิ์ต่างจากยาแก้เศร้าตัวอื่น โดยไปเพิ่มการหลั่งโดปามีนจากปลายเซลล์ประสาทและไปยับยั้งการดูดซึมของโดปามีนกลับเข้าเซลล์ประสาท. การที่ยาออกฤทธิ์เพิ่มโดปามีนใน mesolimbic dopamine system จึงทำให้อาจมีฤทธิ์ reinforcing ใน brain reward circuit คล้ายคลึงกับแอมเฟตามีน. อย่างไรก็ตามการที่อะมีเนปทีนมีฤทธิ์ในการรักษาโรคซึมเศร้านั้นเป็นจากกลไกอื่นมากกว่าผลต่อระบบโดปามีนโดยตรง. การใช้ยาควรระมัดระวังการใช้ยาในทางที่ผิดในผู้ที่มีแนวโน้มจะติดสารต่างๆ ได้ง่าย เช่น ผู้ที่ปัญหาทางบุคลิกภาพหรือผู้ที่มีประวัติติดสุราหรือสารเสพติดต่างๆ

10. Lejoyeux M, Ades J, Mourad I, Solomon J, Dilsaver S. Antidepressant withdrawal syndrome: recognition, prevention and management. *CNS Drugs* 1996; **5**: 278-92.
11. Garner EM, Kelly MW, Thompson DF. Tricyclic antidepressant withdrawal syndrome. *Ann Pharmacother* 1993; **27**: 1068-72.
12. Wolfe RM. Antidepressant withdrawal reactions. *Am Fam Phys* 1997; **56**: 455-62.
13. Van Amerogen P. Double-blind clinical trial of antidepressant action of amineptine. *Curr Med Res Opin* 1979; **6**: 93-100.
14. Seiden LS, Sabol KE, Ricaurte. Amphetamine: Effects on catecholamine system and behavior. In: Cho AK, Blaschke TF, Loh HH, eds. *Annual review of pharmacology and toxicology*, Vol 33. Palo Alto: Annual Reviews, 1993: 639.
15. ภาณุพงศ์ จิตะสมบัติ. กลไกการทำงานของสมองที่เกี่ยวข้องกับการติดสารเสพติด. *วารสารสมาคมจิตแพทย์แห่งประเทศไทย* 2541; **43**: 150-8.
16. Kuhar MJ, Ritz MC, Boja JW. The dopamine hypothesis of the reinforcing properties of cocaine. *Trends Neurosci* 1991; **14**: 299-302.
17. Hyman SE, Nestler EJ. Initiation and adaptation: A paradigm for understanding psychotropic drug action. *Am J Psychiatry* 1996; **153**: 151-62.

18. Volkow ND, Ding YS, Fowler JS, Wang GJ. Cocaine addiction: hypothesis derived from imaging studies with PET. *J Addict Dis* 1996; **15**: 55-71.
19. Bellantuono C, Stomp D, Vampini C. Amineptine: A benefit-risk evaluation. *Ric Prat* 1994; **60**: 180-6 (abstract).
20. Garattini S. Pharmacology of amineptine, an antidepressant agent acting on the dopaminergic system: a review. *Int Clin Psychopharmacol* 1997; **12**(Suppl3): S15-9.
21. Manji HK. G Proteins: Implications for psychiatry. *Am J Psychiatry* 1992; **149**: 746-60.
22. Shelton RC, Manier H, Sulser F. cAMP-dependent protein kinase activity in major depression. *Am J Psychiatry* 1996; **153**: 1037-42.
23. Dalery J, Rochat C, Peyron E, Bernard G. Comparative study of the efficacy and the acceptability of amineptine versus fluoxetine in major depressive episodes. *Encephale* 1992; **18**: 257-62.
24. Rampello L, Nicoletti G, Raffaele R. Dopaminergic hypothesis for retarded depression: a symptom profile for predicting therapeutic responses. *Acta Psychiatr Scand* 1991; **84**: 552-4.
25. Freeman H. Early onset of action of amineptine. *Int Clin Psychopharmacol* 1997; **12**(Suppl3): S29-33.
26. Gorton GE, Akhtar S. The relationship between addiction and personality disorder: reappraisal and reflections. *Integr Psychiatry* 1994; **10**: 185-98.
27. Cancrini L. The psychopathology of drug addiction: A review. *J Drug Issues* 1994; **24**: 597-622.
28. Jittiwutikan J, Srisurapanont M, Jarusuraisin N. Amineptine in the treatment of amphetamine withdrawal: A placebo-controlled, randomised, double blind study. *J Med Assoc Thailand* 1997; **80**: 587-92.