

การพัฒนาแนวทางการบำบัดผู้เสพติดสารกลุ่มโอปิออยด์ด้วยเมทาโดน

ระยะยาว

ดวงใจ ดวงฤทธิ์^{1*}, นัทชา ชีวินอภิรักษ์², รวิพร จันทรศิริยานันท์², ธนานันท์ เพ็ชรนิล²

¹หมวดวิชาเภสัชกรรมปฏิบัติทั่วไป วิทยาลัยเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยรังสิต จังหวัดปทุมธานี

²วิทยาลัยเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยรังสิต จังหวัดปทุมธานี

Improvement of Methadone Maintenance Treatment Guideline for Opioid Dependency

Duangjai Duangrithi^{1*}, Nutcha Cheewinaphirak², Rawiporn Jansiriyannan², Tananan Phetnil²

¹Division of General Pharmacy Practice, Department of Pharmaceutical Care, College of Pharmacy, Rangsit University, Pathumtani Province

²College of Pharmacy, Rangsit University, Pathumtani Province

Received: 17 August 2020

Accepted: 19 October 2020

การบำบัดด้วยเมทาโดนระยะยาว หมายถึง การรักษาแบบประคับประคองด้วยเมทาโดนระยะยาว ซึ่งเป็นการบำบัดที่มีประสิทธิภาพมากที่สุดสำหรับผู้เสพติดสารกลุ่มโอปิออยด์ การคงอยู่ในระบบการบำบัดเป็นปัจจัยสำคัญที่จะนำไปสู่ความสำเร็จในการบำบัด อัตราการคงอยู่ในระบบการบำบัดด้วยเมทาโดนระยะยาวของประเทศไทยมีค่าต่ำ การทบทวนและปรับปรุงแนวทางการบำบัดผู้เสพติดสารกลุ่มโอปิออยด์เป็นหนทางหนึ่ง ที่อาจช่วยเพิ่มอัตราการคงอยู่ในระบบได้โดยมีแนวทางการปรับปรุงดังนี้

เกณฑ์การคัดเลือกผู้ป่วยเข้ารับการรักษาบำบัดต้องกำหนดเงื่อนไขให้เข้ารับคำแนะนำปรึกษาและให้การสนับสนุนทางสังคมอย่างใกล้ชิดแก่ผู้ที่เข้ารับการรักษาบำบัดที่มีอายุน้อยกว่า 18 ปี เนื่องจากมีความเสี่ยงต่อการเข้ารับการรักษาบำบัดไม่ครบตามกำหนด และเพิ่มเกณฑ์การคัดออกซึ่งได้แก่ ผู้ป่วยที่มีข้อห้ามใช้ยาเมทาโดนหรือแพ้ยามีเมทาโดน เพื่อความปลอดภัยของผู้เข้ารับการรักษาบำบัด ในผู้ป่วยที่มีอาการอยากยาหรือถอนยาควรพิจารณาใช้ขนาดยาเมทาโดนสูงกว่าผู้ป่วยที่ไม่มีอาการ โดยที่ระยะเวลาในการบำบัดไม่ต่ำกว่า 1 ปี การติดตามผลการบำบัดในระยะเริ่มต้นของการรักษาควรประเมินประสิทธิผลและอาการไม่พึงประสงค์จากยาเมทาโดน ส่วนในระยะหลังควรประเมินความเสี่ยงในการกลับไปเสพยาและการทำหน้าที่เชิงจิตสังคม ควรเพิ่มแนวทางการบำบัดของหญิงให้นมบุตร และเพิ่มความร่วมมือในการใช้ยาด้วยวิธีการต่าง ๆ โดย พัฒนาการให้บริการของบุคลากรทางการแพทย์ กำหนดแนวทางการให้ความรู้และการให้คำแนะนำปรึกษาด้านพฤติกรรม จัดให้มีกิจกรรมที่เปิดโอกาสให้ครอบครัวมีส่วนร่วม และควรจัดให้มี

Methadone maintenance treatment (MMT) is the supportive treatment with long-term use of methadone. It is the most effective treatment for opioid dependency. The treatment retention is the important factor for treatment success. It was found that the retention rate of MMT in Thailand was low. Therefore, MMT guideline should be reviewed and improved in order to increase treatment retention.

Inclusion criteria need to be included the counseling and social support for patients less than 18 years since they are high risk of drop-out. In addition, the contraindication and allergy to methadone should be included in exclusion criteria for patient safety. The higher dose of methadone should be considered for patients with cravings for opioids and withdrawal symptoms. Treatment duration of MMT should not be less than 1 year. Furthermore, treatment monitoring for induction period should focus on effectiveness and adverse effect of methadone while the risk of relapse and psychosocial function need to be assessed in maintenance phase. Treatment guideline for breastfeeding women should be added. The strategies for improving adherence consisting of medical services improvement, education and behavioral counseling, family oriented activities, job training and recruitment should be emphasized.

*Corresponding author :Duangjai Duangrithi, Division of General Pharmacy Practice, Department of Pharmaceutical Care, College of Pharmacy, Rangsit University, Pathumtani Province. E-mail: djdr@hotmail.com

การฝึกอาชีพและจัดสรรงานเพื่อรองรับผู้เข้ารับการรักษาบำบัดเป็นต้น

คำสำคัญ: การบำบัดด้วยเมทาโดนระยะยาว; สารกลุ่มโอปิออยด์ อาการอยากยา; อาการถอนยา

ศรีนครินทร์เวชสาร 2564; 36(1): 000-000. • Srinagarind Med J 2021; 36(1): 000-000.

บทนำ

การเสพติดสารกลุ่มโอปิออยด์เป็นความเจ็บป่วยเรื้อรังที่กลับเป็นซ้ำได้บ่อย แม้ว่าจะไม่มีการรักษาเฉพาะสำหรับผู้ป่วยกลุ่มนี้ แต่การบำบัดระยะยาวและการปรับเปลี่ยนพฤติกรรมอาจจะสามารถจัดหรือลดอาการถอนยาและเพิ่มคุณภาพชีวิตที่ดีได้ การบำบัดรักษาผู้เสพติดสารกลุ่มโอปิออยด์ด้วยสารทดแทน (opioid substitution therapy, OST) เป็นวิธีที่คุ้มค่า เพิ่มอัตราการคงอยู่ในโปรแกรมการบำบัด ลดการใช้สารเสพติดซึ่งรวมถึงการใช้สารเสพติดชนิดฉีดด้วย ด้วยเหตุนี้การบำบัดด้วยวิธีนี้จึงเป็นการป้องกันการแพร่เชื้อเอชไอวีที่มีประสิทธิภาพสูงสุด อีกทั้งยังช่วยให้มีสุขภาพดีขึ้นและยังลดการก่ออาชญากรรมด้วย¹ การบำบัดด้วยเมทาโดนระยะยาว (methadone maintenance treatment; MMT) หมายถึงการรักษาแบบประคับประคองด้วยเมทาโดนระยะยาว อาจใช้เวลานานหลายเดือนถึงมากกว่า 20 ปี และมักให้ร่วมกับการรักษาอื่นด้วย เช่น จิตสังคมบำบัด² การบำบัดนี้เป็นวิธีที่มีประสิทธิภาพมากที่สุดสำหรับผู้เสพติดสารกลุ่มโอปิออยด์³ โปรแกรมการบำบัดระยะยาวยังมีการฝึกอาชีพ ช่วยให้ผู้ป่วยมีงานทำ ไม่เป็นภาระแก่ครอบครัว ชุมชน และสังคม สามารถดำรงชีวิตอยู่ในสังคมได้อย่างปกติและบรรลุเป้าหมายในระยะยาวคือการหยุดใช้ยาเสพติด⁴ การบำบัดด้วยเมทาโดนระยะยาวมีเป้าหมายดังนี้⁵

1. ลดหรือจัดการใช้เฮโรอีน และ สารอื่นที่ผิดกฎหมาย
2. ส่งเสริมสุขภาพ ความเป็นอยู่ และการฟื้นฟูสมรรถภาพทางสังคม
3. ลดการแพร่ระบาดของเชื้อโรคทางเส้นเลือดจากการใช้เข็มร่วมกัน
4. ลดอัตราเสี่ยงของการเสียชีวิตจากการใช้สารกลุ่มโอปิออยด์
5. ลดความรุนแรงของอาชญากรรมอันเนื่องจากการใช้สารกลุ่มโอปิออยด์

เนื่องด้วยระยะเวลาในการบำบัดด้วยเมทาโดนระยะยาวขึ้นกับปัจจัยมากมายซึ่งแตกต่างกันไปในผู้ป่วยแต่ละราย การคงอยู่ในระบบการบำบัดเป็นปัจจัยสำคัญที่จะนำไปสู่ความสำเร็จในการบำบัด อัตราการคงอยู่ในระบบการบำบัดด้วยเมทาโดนระยะยาวมีค่าแตกต่างกันในแต่ละประเทศ และเป็นที่น่าสังเกตว่าในประเทศไทยมีรายงานว่า อัตราการคงอยู่ในระบบการบำบัดด้วยเมทาโดนระยะยาวที่เวลา 1 ปีมีค่าเพียงร้อยละ 19⁶ ในขณะที่ในประเทศอิหร่านมีอัตราการคงอยู่ในระบบการบำบัดด้วยเมทาโดนระยะยาวที่เวลา 3 เดือนและ 1 ปีมีค่าร้อยละ 66 และ 34.4 ตามลำดับ⁷ การศึกษาปัจจัยที่มีผลต่อการคงอยู่ในระบบในแต่ละประเทศพบว่ามีความคล้ายคลึงกัน เช่น อายุ รายได้ การเข้าถึงการบำบัด การใช้พฤติกรรมบำบัดร่วมด้วย แต่

Key words: Methadone maintenance treatment; opioids; cravings for opioids; withdrawal symptoms

ที่แตกต่างกันคือนโยบายการบำบัดด้วยเมทาโดนระยะยาว

แนวทางการบำบัดผู้เสพติดสารกลุ่มโอปิออยด์ด้วยเมทาโดนระยะยาว เป็นคู่มือสำหรับบุคลากรทางสาธารณสุขในการดำเนินการที่จำเป็นสำหรับการบำบัดด้วยเมทาโดนอย่างมีประสิทธิภาพและปลอดภัย ซึ่งมีความแตกต่างกันในแต่ละประเทศ ความแตกต่างดังกล่าวอาจมีผลต่อการเพิ่มอัตราการคงอยู่ในระบบการบำบัดด้วยเมทาโดนระยะยาวได้ บทความนี้ได้สืบค้นและเปรียบเทียบแนวทางการบำบัดผู้เสพติดสารกลุ่มโอปิออยด์ด้วยเมทาโดนระยะยาวของ ประเทศเมียนมา อินдия กลุ่มประเทศเอเชียใต้ กลุ่มประเทศยุโรป และองค์การอนามัยโลกกับประเทศไทย โดยมีวัตถุประสงค์เพื่อวิเคราะห์ความแตกต่างอันจะนำไปสู่โอกาสในการพัฒนาแนวทางการบำบัดผู้เสพติดสารกลุ่มโอปิออยด์ต่อไป

เกณฑ์การคัดเลือกผู้ป่วยเข้ารับการรักษาบำบัดด้วยเมทาโดนระยะยาว: ข้อเสนอแนะ

- ผู้ที่เข้ารับการรักษาบำบัดที่มีอายุน้อยกว่า 18 ปี ต้องกำหนดเงื่อนไขให้เข้ารับคำแนะนำปรึกษาและให้การสนับสนุนทางสังคมอย่างใกล้ชิด เนื่องจากมีความเสี่ยงต่อการเข้ารับการรักษาบำบัดไม่ครบตามกำหนด
- เพิ่มเกณฑ์การคัดออกซึ่งได้แก่ ผู้ป่วยที่มีโรคระบบทางเดินหายใจ โรคตับอักเสบเฉียบพลันหรือตับทำงานบกพร่องรุนแรง ภาวะเพื่อและเสพติดสารออกฤทธิ์ต่อจิตประสาทอย่างรุนแรง มีการบาดเจ็บที่ศีรษะและความดันในกะโหลกศีรษะเพิ่มขึ้น ได้รับยา MAO inhibitors มีโรคในระบบทางเดินอาหาร และไตวาย หรือแพ้ยามีทาโดน ทั้งนี้เพื่อลดโอกาสเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์หรือพิษจากยาเมทาโดนในกรณีที่มีผู้ป่วยต้องใช้ในขนาดสูง

เกณฑ์การคัดเลือกผู้ป่วยเข้ารับการรักษาบำบัดด้วยเมทาโดนระยะยาว

แนวทางการบำบัดในประเทศไทยกำหนดเกณฑ์การบำบัดด้วยเมทาโดนระยะยาวไว้ดังนี้³

- มีคุณสมบัติครบถ้วนตามเกณฑ์การวินิจฉัยการเสพติดสารกลุ่มโอปิออยด์ (ICD 10/DSM IV or DSM V)
- การประเมินทางคลินิกโดยแพทย์
- ผู้ป่วยสมัครใจ และเซ็นใบยินยอม ในกรณีที่อายุต่ำกว่า 18 ปี ควรได้รับความยินยอมจากผู้ปกครอง
- มีการยืนยันตัวตนบุคคล

แนวทางการบำบัดของประเทศแคนาดาและประเทศในยุโรปกำหนดว่า การเสพติดสารกลุ่มโอปิออยด์ต้องได้รับการวินิจฉัยตามคู่มือการวินิจฉัยและสถิติสำหรับความผิดปกติทางจิต (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders; DSM-IV) หรือเกณฑ์ระดับสากล^{13, 14} ซึ่งสอดคล้อง

กับเกณฑ์ในประเทศไทย แต่แนวทางการบำบัดในหลายประเทศ มีเกณฑ์การคัดเลือกเรื่องอายุแตกต่างกับประเทศไทย กฎหมาย ในหลายๆประเทศมีบทกำหนดมาตรฐานการบำบัดผู้เสพติดสาร กลุ่มโอปิออยด์ ซึ่งกำหนดเรื่องอายุของผู้เข้ารับการบำบัด ตัวอย่างเช่น กฎหมายของประเทศสหรัฐอเมริกากำหนดให้ผู้เข้ารับการบำบัดต้องเสพยาอย่างน้อย 1 ปีและมีอายุ 18 ปีขึ้นไป¹⁵ สำหรับผู้ที่อายุต่ำกว่า 18 ปีจะต้องมีลักษณะดังนี้ มีประวัติ ไม่ประสบความสำเร็จจากการบำบัดด้วยการถอนพิษระยะสั้น 2 ครั้ง หรือได้รับการบำบัดโดยไม่ใช้ยาภายในระยะเวลา 12 เดือน ก่อนหน้า และต้องได้รับความยินยอมจากบิดา มารดา ผู้ปกครองตามกฎหมาย หรือผู้ที่รับการแต่งตั้งจากหน่วยงานของรัฐ⁸ จึงทำให้เกณฑ์เรื่องอายุถูกรับรองในแนวทางการบำบัดฯ มีการศึกษาพบว่าผู้ที่เข้ารับการบำบัดที่มีอายุน้อยต้องเข้ารับคำแนะนำปรึกษาและให้การสนับสนุนทางสังคม (social support)¹⁶ เนื่องจากความยับยั้งชั่งใจ การควบคุมอารมณ์มีน้อยกว่าผู้ใหญ่ ทำให้มีความเสี่ยงต่อการเข้ารับการบำบัดไม่ครบตามกำหนด ด้วยเหตุนี้จึงมีความจำเป็นอย่างมากที่จะให้คำแนะนำปรึกษาและดูแลผู้เสพยาเสพติดที่อายุน้อยอย่างใกล้ชิด^{17, 18} นอกจากนี้การถอนยายังเป็นเกณฑ์ข้อหนึ่งของแนวทางการบำบัดในประเทศพม่า ซึ่งกำหนดว่าผู้ป่วยที่จะเข้ารับการบำบัดด้วยวิธีนี้จะต้องเสพยาสารกลุ่มโอปิออยด์และต้องมีอาการถอนยารุนแรงอย่างน้อย 1 ครั้ง⁹

แนวทางการบำบัดของประเทศอินเดียค่อนข้างเข้มงวด โดยกำหนดเงื่อนไขเกี่ยวกับวิธีการเสพยาและการบำบัดไว้ดังนี้ หากผู้ป่วยเคยใช้สารเสพติดกลุ่มโอปิออยด์โดยการฉีด ต้องเคยฉีดสารเสพติดอย่างน้อยหนึ่งครั้งในสามเดือนที่ผ่านมา หรือหากเสพด้วยวิธีอื่นจะต้องมีประวัติไม่สามารถเลิกเสพยาได้เมื่อบำบัดด้วยวิธีดั้งเดิมอย่างน้อยสองครั้ง หรือมีประวัติเคยได้รับการบำบัดด้วย buprenorphine แต่การตอบสนองต่อการบำบัดไม่ดี¹⁰ อย่างไรก็ตามมีการศึกษาแสดงว่าการบำบัดผู้เสพติดสารกลุ่มโอปิออยด์ด้วย buprenorphine ไม่ได้ให้ประสิทธิผลเหนือกว่าการบำบัดด้วยเมทาโดน¹¹ และที่สำคัญยังมีราคาสูงกว่าด้วย¹² ดังนั้นเกณฑ์ข้อนี้อาจไม่ก่อให้เกิดประโยชน์ต่อผลการบำบัดมากนัก นอกจากนี้ผู้เข้ารับการบำบัดต้องให้การยินยอมเป็นลายลักษณ์อักษร และต้องสามารถมารับยาเมทาโดนที่คลินิกได้ทุกวัน¹⁰ อย่างไรก็ตามการให้ความยินยอมในการรักษาเป็นลายลักษณ์อักษรไม่อาจรับประกันการคงอยู่ในการบำบัดได้ ในขณะที่การสร้างแรงจูงใจมีผลต่ออาการอยากยาและทำให้ผู้เข้ารับการบำบัดสามารถคงอยู่ในระบบการบำบัดระยะยาวได้ มีเพียงกลุ่มประเทศในยุโรปเท่านั้นที่ระบุว่าผู้ที่เข้ารับการบำบัดจะต้องเสพยาสารกลุ่มโอปิออยด์เป็นระยะเวลาอย่างน้อย 5 ปี¹³ การเสพยาเสพติดเป็นระยะเวลานานจะเพิ่มความเสี่ยงต่อการกลับไปเสพยาซ้ำเนื่องจากมีความเคยชินและเจตคติต่อยาเสพติดอยู่ในเชิงบวก¹⁹ ซึ่งเสี่ยงต่อการบำบัดที่ล้มเหลวได้ แต่ปัจจัยเสี่ยงของความล้มเหลวดังกล่าวยังมีอีกหลายปัจจัย การใช้ข้อกำหนดนี้อาจทำให้ผู้เสพยาไม่สามารถเข้าถึงการบำบัดได้ส่งผลให้ไม่สามารถเลิกเสพยาได้

เกณฑ์การคัดออกจากการบำบัดด้วยเมทาโดนระยะยาว
ประเทศอินเดียมีเกณฑ์การคัดผู้ป่วยที่ไม่เหมาะสมกับการ

บำบัดด้วยเมทาโดนระยะยาว คือผู้ป่วยที่มีโรคร้ายแรง เช่น โรคระบบทางเดินหายใจ โรคตับอักเสบเฉียบพลัน ภาวะแพ้ และผู้ป่วยเสพติดสารออกฤทธิ์ต่อจิตประสาทอย่างรุนแรง (ยกเว้นนิโคติน)¹⁰ ส่วนในประเทศพม่าและกลุ่มประเทศเอเชียใต้กำหนดเป็นข้อห้ามใช้เมทาโดนดังนี้ แพ้เมทาโดน มีโรคในระบบทางเดินหายใจโดยเฉพาะผู้ที่มีภาวะ cyanosis ร่วมด้วย มีโรคพิษสุราเรื้อรังและเฉียบพลัน ตับทำงานบกพร่องรุนแรง มีการบาดเจ็บที่ศีรษะและความดันในกะโหลกศีรษะเพิ่มขึ้น ได้รับยา MAO inhibitors มีแผลในลำไส้ใหญ่หรือมีโรค Crohn ทางเดินน้ำดีทเหตุเรื้อรัง และไตวาย นอกจากนี้ทั้งสองประเทศยังกำหนดให้มีข้อควรระวังของการใช้ยานี้ในผู้สูงอายุด้วย^{9, 20} ทั้งนี้เนื่องจากเมทาโดนผ่านกระบวนการเมแทบอลิซึมที่ตับ และขับออกทางไต ผลข้างเคียงของยาเมทาโดนมีผลกดการหายใจทำให้เกิดภาวะโคมา และยาเมทาโดนเมื่อให้ร่วมกับ MAO inhibitors จะเพิ่มความเสี่ยงต่อ serotonin syndrome⁵ การกำหนดเกณฑ์การคัดออกและข้อห้ามใช้จำเป็นต้องระบุในแนวทางการรักษาเพื่อลดโอกาสเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์หรือพิษจากยาเมทาโดนโดยเฉพาะอย่างยิ่งในผู้ป่วยต้องใช้ยาเมทาโดนในขนาดสูง

ขนาดยาเมทาโดน: ข้อเสนอนะ
ในผู้ป่วยที่มีอาการอยากยาหรือถอนยาที่มีความเสี่ยงต่อการบำบัดล้มเหลวสูง จึงควรพิจารณาใช้ขนาดยาเมทาโดนสูงกว่าผู้ป่วยที่ไม่มีอาการ โดยให้ขนาด 80 มิลลิกรัมและปรับขนาดยาตามอาการอยากยาหรือถอนยาโดยมีขนาดยาสูงสุดไม่เกิน 120 มิลลิกรัม พร้อมทั้งติดตามอาการไม่พึงประสงค์อย่างใกล้ชิด

ประเทศไทยแนะนำให้เริ่มยาเมทาโดนในขนาด 5-10 มิลลิกรัม โดยมีขนาดยาสูงสุด 30 มิลลิกรัม ระยะเริ่มต้นใช้เวลาประมาณ 2 สัปดาห์ในการปรับขนาดเมทาโดนเข้าสู่ระดับคงที่สามารถปรับขนาดยาเมทาโดนเพิ่มได้อีก 5-10 มิลลิกรัมต่อวันใน ทุก ๆ 3-5 วัน ส่วนขนาดยาเมทาโดนสูงสุดที่ใช้ในการบำบัดต่อเนื่อง (maintenance dose) คือ 120 มิลลิกรัมต่อวัน³

ขนาดยาเมทาโดนในแต่ละประเทศมีความแตกต่างกันตรงการกำหนดขนาดยาตามความทนต่อยา และความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะยาเกินขนาด ในขณะที่ประเทศอื่นๆจะแนะนำให้เริ่มที่ 15-20 มิลลิกรัม และขนาดยาสูงสุดไม่เกิน 30 มิลลิกรัม^{9,10,14} ยกเว้นกลุ่มประเทศในยุโรปจะแนะนำขนาดยาสูงสุด 40 มิลลิกรัม¹³ ส่วนขนาดยาที่ใช้ในการบำบัดต่อเนื่อง (maintenance dose) ในแต่ละประเทศมีความคล้ายคลึงกันคือ แนะนำให้ใช้เมทาโดน 50-60 มิลลิกรัม/วัน และขนาดยาสูงสุดไม่เกิน 120 มิลลิกรัม โดยให้เพิ่มขนาดยาค้างละ 5-10 มิลลิกรัมทุก ๆ 3-4 วัน^{9, 10, 13, 14} ขนาดยาต้องสูงพอมีเข็มนั้นอาจทำให้ผู้ป่วยเกิดอาการอยากยาหรือถอนยาได้ เพิ่มความเสี่ยงต่อการบำบัดล้มเหลวได้²¹ ส่วนการรับประทานยาเมทาโดนแนะนำให้รับประทานวันละ 1 ครั้ง^{22, 23} ในขณะที่มีรายงานว่าขนาดยาเมทาโดน 80 มิลลิกรัมต่อวันขึ้นไปจะให้ผลการรักษาดีกว่า แม้ว่าการจ่ายยาในขนาดสูงนี้พบน้อยมากในเวชปฏิบัติ²⁴ ส่วนการหยุดยาเมทาโดนให้ค่อยๆลดขนาดยาลงร้อยละ 25-50 ต่อสัปดาห์เพื่อเพิ่มการคงอยู่ในระบบ²⁵

ระยะเวลาในการบำบัด: ข้อเสนอแนะ

ระยะเวลาในการบำบัดขึ้นอยู่กับอาการถอนยาของผู้ป่วยแต่ละราย การบำบัดควรใช้เวลาไม่ต่ำกว่า 1 ปี แพทย์และผู้ป่วยควรหารือและตัดสินใจร่วมกันเพื่อกำหนดระยะเวลาในการบำบัด

แนวทางของประเทศไทยกำหนดเป็นแนวทางกว้างๆว่าไม่ควรต่ำกว่า 1 ปี ทั้งนี้ขึ้นอยู่กับขนาดยาเมทาโดนที่ได้รับและการลดขนาดยา โดยทั่วไปแนวทางในประเทศต่างๆกำหนดว่า ระยะเวลาในการบำบัดขึ้นอยู่กับความสมัครใจของผู้ป่วย อาการถอนยาผู้ป่วยแต่ละราย และความพร้อมทางจิตใจและสังคม สำหรับประเทศพม่าและอินเดียแบ่งการบำบัดรักษาออกเป็น 3 ช่วงคือ induction phase, maintenance phase และ termination phase ระยะเวลาในแต่ละช่วงแตกต่างกันเล็กน้อย แต่ระยะเวลาโดยรวมไม่ต่ำกว่า 1 ปี^{9, 10}

การติดตามผลการบำบัด: ข้อเสนอแนะ

- ระยะเวลา induction phase ควรประเมินอาการถอนยา อาการอยากยา อาการไม่พึงประสงค์ของยาเมทาโดน ภาวะที่ได้ยาเมทาโดนเกินขนาด และภาวะพิษจากยาเมทาโดน
- ระยะเวลา maintenance phase ควรประเมินการกลับไปเสพยาและความพร้อมในการใช้ชีวิตในสังคม ซึ่งจะสะท้อนความสำเร็จในการรักษาได้

การกำหนดตัวแปรในการประเมินผลการบำบัดและช่วงเวลาที่แน่นอน จะช่วยให้บุคลากรทางการแพทย์สามารถติดตามผลการบำบัดได้อย่างถูกต้อง เหมาะสม สามารถตรวจพบปัญหาตั้งแต่เนิ่นๆและแก้ไขปัญหาที่พบได้ทันที

แนวทางในประเทศไทยจะประเมินอาการถอนยา ภาวะพิษจากยา ภาวะที่ได้ยาเมทาโดนเกินขนาด³ คล้ายคลึงกับแนวทางในประเทศพม่า กลุ่มประเทศเอเชียใต้ และกลุ่มประเทศยุโรป^{9, 13, 20} แต่ไม่ได้กำหนดช่วงเวลาหรือความถี่ในการประเมิน ส่วนประเทศอินเดียจะกำหนดว่าในระยะ induction phase ให้ติดตามผลการบำบัดโดยประเมินอาการอยากยา อาการถอนยา อาการข้างเคียง และพิษจากยา ส่วนการติดตามผลการบำบัดในระยะ maintenance phase จะประเมินการกลับไปเสพยา การทำหน้าที่เชิงจิตสังคม (psychosocial functioning) การรับรู้และทัศนคติต่อการบำบัดด้วยเมทาโดนระยะยาว¹⁰ แต่กลุ่มประเทศเอเชียใต้จะติดตามผลไม่พึงประสงค์ที่เกี่ยวข้องกับความผิดปกติของช่วงระยะห่างของคลื่นไฟฟ้าหัวใจช่วง Q wave ถึง T wave เพิ่มเติมด้วย²⁰

ในระยะเริ่มต้นของการรักษาควรประเมินประสิทธิผลและอาการไม่พึงประสงค์จากยาเมทาโดน ส่วนในระยะหลังควรประเมินความเสี่ยงในการกลับไปเสพยาและการทำหน้าที่เชิงจิตสังคมซึ่งจะบ่งบอกความพร้อมในการใช้ชีวิตในสังคม การกำหนดตัวแปรในการประเมินผลการบำบัดและช่วงเวลาที่แน่นอน จะช่วยให้บุคลากรสามารถติดตามผลการบำบัดได้อย่างสม่ำเสมอ สามารถตรวจพบปัญหาตั้งแต่เนิ่นๆและแก้ไขปัญหาที่พบได้ทันทีซึ่งจะนำไปสู่การบำบัดที่ประสบผลสำเร็จได้

แนวทางการบำบัดกลุ่มประชากรพิเศษ: ข้อเสนอแนะ

เพิ่มแนวทางการบำบัดของหญิงให้นมบุตร หญิงให้นมบุตรสามารถเข้ารับการบำบัดได้โดยไม่จำเป็นต้องหยุดให้นมบุตรทั้งนี้เนื่องจากเมทาโดนสามารถลดอาการถอนยาของทารกได้ และยังได้ประโยชน์จากสารอาหารในน้ำนมด้วย การให้ความรู้แก่ผู้เข้ารับการบำบัดที่ต้องให้นมบุตร จะทำให้มีความเข้าใจที่ถูกต้องและนำไปสู่การเพิ่มอัตราการคงอยู่ในระบบได้ แต่การให้นมบุตรมีข้อห้ามในมารดาที่ใช้ยากลุ่ม benzodiazepines ในขนาดสูง หรือยั้งเสพสารกลุ่มโอปิออยด์อยู่

ประชากรกลุ่มพิเศษที่เสพติดยาเสพติดกลุ่มโอปิออยด์ อาทิเช่น หญิงตั้งครรภ์ หญิงให้นมบุตร ทารก ผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบี มีปัญหาสุขภาพจิต ผู้ที่ใช้สารเสพติดยาหลายชนิด ผู้ต้องขัง และนักเดินทาง มีเพียงประเทศไทย พม่า กลุ่มประเทศยุโรป และกลุ่มประเทศเอเชียใต้ ที่กำหนดแนวทางการบำบัดในกลุ่มดังกล่าว โดยที่แนวทางการบำบัดในแต่ละประเทศมีความแตกต่างกัน^{3, 9, 13, 20}

หญิงตั้งครรภ์

เภสัชจลนศาสตร์ของยาเมทาโดนในหญิงตั้งครรภ์เปลี่ยนแปลงไปเนื่องจากการเปลี่ยนแปลงของการดูดซึม และการกระจายตัวของยา ซึ่งมีสาเหตุมาจากการเปลี่ยนแปลงของการดูดซึมยาจากทางเดินอาหาร ปริมาณของเหลว ปริมาตรเลือด และปริมาณไขมันในร่างกาย รวมทั้งการที่ยาจับกับโปรตีน นอกจากนั้นกระบวนการเมแทบอลิซึมของยาเร็วขึ้นเนื่องจากการเหนี่ยวนำ CYP3A4 isozyme ทำให้ระดับยาเมทาโดนในเลือดเปลี่ยนแปลงไป การขับออกของยาที่เพิ่มขึ้นตามอายุครรภ์ จะไปลดระดับยาเมทาโดน ณ เวลาที่มีความเข้มข้นในเลือดต่ำที่สุดก่อนให้ยาครั้งถัดไป (trough concentrations) การแก้ปัญหาดังกล่าวอาจทำได้โดยการเพิ่มขนาดยาหรือการแบ่งยาให้รับประทานหลายครั้ง แม้ว่าจะยังไม่มีความชัดเจนว่าวิธีใดจะมีความเหมาะสมมากกว่า แต่มีความเชื่อว่าวิธีการแบ่งยาให้รับประทานหลายครั้งจะสามารถเพิ่มระดับยาเมทาโดนในเลือด อีกทั้งยังเพิ่มความพร้อมมือของผู้ป่วยด้วย²⁶ ในประเทศไทย หญิงวัยเจริญพันธุ์ควรได้รับการตรวจการตั้งครรภ์ก่อนเริ่มการบำบัด หญิงตั้งครรภ์จะได้รับการบำบัดด้วยเมทาโดนระยะยาวจนคลอด เนื่องจากวิธีนี้เหมาะสมที่สุดสำหรับหญิงตั้งครรภ์ ควรเพิ่มขนาดยาเมทาโดนเนื่องจากผู้ป่วยมีน้ำหนักตัวเพิ่มขึ้นและมีการกำจัดยาสูงกว่าคนปกติ โดยให้แบ่งรับประทานยาหลายครั้งต่อวันโดยเฉพาะในไตรมาสที่ 2-3 และให้ปรับลดขนาดยาหลังคลอด ซึ่งสอดคล้องกับประเทศพม่าและกลุ่มประเทศยุโรป^{3, 9, 13} แต่แนวทางของกลุ่มประเทศยุโรปไม่แนะนำให้ใช้ขึ้นตอนถอนพิษยาก่อนสัปดาห์ที่ 12 ของการตั้งครรภ์ หรือหลังจากสัปดาห์ที่ 32 ของการตั้งครรภ์ จึงต้องระมัดระวังอาการถอนยาในช่วงไตรมาสแรกเนื่องจากมีความเสี่ยงต่อการคลอดก่อนกำหนด การลดขนาดยาในไตรมาสที่ 3 ให้ลดครั้งละ 2.5-10 มิลลิกรัมทุกๆ 1-2 สัปดาห์หรือทุกเดือนขึ้นอยู่กับอาการตอบสนองและผลกระทบต่อทารกในครรภ์²⁰ ดังนั้นการเพิ่มขนาดยาเมทาโดนโดยให้แบ่งรับประทานยาหลายครั้งต่อวันเป็นแนวทางที่มีประสิทธิภาพในการบำบัดผู้ป่วยกลุ่มนี้

เนื่องจากทารกแรกคลอดจากมารดาที่เสพติดยาเสพติดกลุ่มโอปิออยด์กว่าร้อยละ 60 จะเกิดอาการขาดยา ภายใน 24-74 ชั่วโมง

หลังคลอด ทารกจะมีอาการดังต่อไปนี้ ร้องไห้เสียงแหลมสูง หายใจเร็ว หัวแต่ดูดนมไม่ได้ มีความตื่นตัวมากเกินไป ความดันโลหิตสูง และอาจชักได้ ประเทศไทย กลุ่มประเทศยุโรป และกลุ่มประเทศเอเชียใต้ กำหนดให้ตรวจคัดกรองอาการขาดยาในทารกแรกคลอด (neonatal abstinence syndrome: NAS) จากมารดาเหล่านี้เพื่อให้การรักษา^{3, 13, 20}

หญิงให้นมบุตร

มีเพียงกลุ่มประเทศในยุโรปเท่านั้นที่มีแนวทางในผู้ป่วยกลุ่มนี้ แม้พบว่ายาเมทาโดนผ่านทางน้ำนมได้ในปริมาณต่ำมาก แต่สามารถลดอาการถอนยาของทารกได้ จึงสนับสนุนการให้นมมารดาเนื่องจากจะได้ประโยชน์จากสารอาหารในน้ำนมด้วย แต่การให้นมบุตรมีข้อห้ามในมารดาที่ติดเชื้อเอชไอวีหรือเป็นโรคเอดส์ ใช้น้ำยาในกลุ่ม benzodiazepines ในปริมาณสูง หรือยังเสพยาสารกลุ่มโอปิออยด์อยู่ สำหรับมารดาที่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี ควรพิจารณาการให้นมบุตรตามปริมาณไวรัสในร่างกายของมารดา¹³

ควรให้ความรู้แก่ผู้เข้ารับการรักษาที่จำเป็นต้องให้นมบุตรว่าไม่จำเป็นต้องหยุดให้นมบุตรทั้งนี้เนื่องจากเมทาโดนสามารถลดอาการถอนยาของทารกได้ และยังได้ประโยชน์จากสารอาหารในน้ำนมด้วย หญิงให้นมบุตรจะมีความเข้าใจที่ถูกต้องและนำไปสู่การเพิ่มอัตราการคงอยู่ในระบบได้

ผู้ติดเชื้อเอชไอวี

มีเพียงประเทศไทยเท่านั้นที่กำหนดแนวทางการบำบัดผู้ป่วยกลุ่มนี้ที่เสพยาเสพติดสารกลุ่มโอปิออยด์ เนื่องจากยาต้านไวรัสในกลุ่ม nonnucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTIs) เช่น efavirenz และ nevirapine สามารถลดระดับยาเมทาโดนในเลือดประมาณร้อยละ 50 ดังนั้นเมื่อเริ่มยาเมทาโดนในผู้ป่วยที่รับประทานยากกลุ่มดังกล่าว จำเป็นต้องให้ในขนาดสูงกว่าผู้ป่วยปกติเพื่อป้องกันอาการถอนยา และต้องติดตามพิษจากยาเมทาโดนควบคู่ไปด้วย ในทางตรงข้ามยาเมทาโดนทำให้ยาด้านไวรัสในกลุ่ม nucleoside analog reverse transcriptase inhibitors (NRTIs) โดยเฉพาะยา zidovudine (AZT) มีระดับยาในเลือดสูงขึ้น อาจทำให้เกิดพิษจากยาด้านไวรัสกลุ่มนี้ได้ จึงต้องติดตามอาการอย่างใกล้ชิด³ สำหรับกลุ่มประเทศในยุโรปบอกเป็นแนวทางกว้างๆ ให้ปรึกษาแพทย์ผู้ดูแลผู้ติดเชื้อเอชไอวีและเอดส์¹³ แนวทางการบำบัดผู้ป่วยกลุ่มนี้เป็นสิ่งจำเป็นทั้งนี้เนื่องจากเกิดอันตรกิริยาของยาเมทาโดนกับยาด้านไวรัส

การจัดการผลข้างเคียง

มีเพียงประเทศไทยเท่านั้นที่ระบุการจัดการผลข้างเคียงของยาเมทาโดนในแนวทางการบำบัดด้วยเมทาโดนระยะยาว เนื่องจากผลข้างเคียงมีผลกระทบต่อความร่วมมือในการใช้ยา²¹ ยาเมทาโดนเป็นยาในกลุ่มโอปิออยด์ ผลข้างเคียงของยาจึงเหมือนกับผลข้างเคียงทั่วไปของยาในกลุ่มนี้ อาการที่พบบ่อย เช่น กัดกราดหายใจ มีนงง ง่วงซึม หลับลึก คลื่นไส้ อาเจียน เหงื่อไหล ต้องแนะนำให้ผู้ป่วยหลีกเลี่ยงยาหรือสารที่กดประสาท หากมี

อาการท้องผูก แนะนำให้ดื่มน้ำเพิ่มขึ้น รับประทานอาหารที่มีกากใย ออกกำลังกายสม่ำเสมอ อาจให้ยาาระบาย เช่น แลคทูโลส นอกจากนั้นผู้ป่วยควรได้รับการตรวจสุขภาพช่องปากอย่างสม่ำเสมอ เนื่องจากยาเมทาโดนทำให้การหลั่งน้ำลายลดลง มีผลให้ฟันผุ แนะนำให้ผู้ป่วยดื่มน้ำสม่ำเสมอและแปรงฟันวันละ 2 ครั้ง³

การเพิ่มความร่วมมือในการใช้ยา: ข้อเสนอแนะ

- ควรกำหนดให้มีการประเมินการใช้ยาเสพติดอื่นร่วมด้วยหรือการใช้ยาในทางที่ผิด
- ควรกำหนดแนวทางการพัฒนาการให้บริการของบุคลากรทางการแพทย์
- ควรกำหนดแนวทางการให้ความรู้และการให้คำแนะนำปรึกษา ด้านพฤติกรรม โดยใช้เทคนิคการสื่อสารที่เหมาะสมกับผู้เข้ารับการรักษาบำบัดแต่ละราย
- ควรให้ยาบรรเทาอาการขาดยาที่เกิดขึ้น
- ควรจัดให้มีกิจกรรมที่เปิดโอกาสให้ครอบครัวมีส่วนร่วม
- ควรจัดให้มีการฝึกอาชีพและจัดสรรงานเพื่อรองรับผู้เข้ารับการรักษาบำบัด

การบำบัดด้วยเมทาโดนระยะยาวจำเป็นต้องมีกลยุทธ์เพื่อเพิ่มความร่วมมือในการใช้ยาของผู้ป่วย เนื่องจากระยะเวลาการบำบัดที่ยาวนานจะลดความร่วมมือในการใช้ยาของผู้ป่วย และการเพิ่มความร่วมมือในการใช้ยาของผู้ป่วยเป็นสิ่งสำคัญต่อความสำเร็จในการรักษา²¹ องค์การอนามัยโลกแนะนำมาตรการเพื่อเพิ่มความร่วมมือในการใช้ยาของผู้ป่วยดังนี้¹

- เพิ่มโอกาสในการเข้าถึงกระบวนการบำบัด โดยเฉพาะอย่างยิ่งผู้ติดยาเสพติดเข้าหลอดเลือดดำ ผู้ต้องขัง ผู้ป่วยโรคจิตเภท
 - พัฒนาแผนการบำบัดโดยสหสาขาวิชาชีพ
 - ให้บริการอย่างเป็นมิตร ส่งเสริมให้มีการสื่อสารระหว่างเจ้าหน้าที่และผู้ป่วย ผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาบำบัดยาเสพติดด้วยสารทดแทนอนุพันธ์ฝิ่นมักจะมีประวัติอาชญากรรมและส่วนมากจะอยู่ในเรือนจำ ผู้ป่วยบางคนอาจมีสภาพจิตใจที่ผิดปกติ เช่น บุคลิกภาพต่อต้านสังคม โรคจิตเภท โรคซึมเศร้าและความวิตกกังวล แรงจูงใจในการบำบัดและทัศนคติต่อการใช้สารเสพติดชนิดผิด มักผันผวนและไม่คงที่ บุคลากรทางการแพทย์มีอิทธิพลอย่างมากในการเพิ่มความร่วมมือในการใช้ยาของผู้ป่วย
 - การบำบัดนอกสถานบำบัด กรณีนี้ต้องมีมาตรการที่รัดกุม เนื่องด้วยยาเมทาโดนเป็นยาเสพติดประเภท 2 กฎหมายกำหนดให้ผู้ครอบครองต้องได้รับอนุญาตเท่านั้น²⁷ จึงมีผลให้วิธีนี้ไม่สามารถทำได้ในประเทศไทย การบำบัดด้วยเมทาโดนระยะยาวในประเทศไทยทำได้เฉพาะในโรงพยาบาลเท่านั้น
 - สร้างระบบการบำบัดที่เอื้อต่อการเดินทางของผู้ป่วยทั้งในและนอกประเทศ
 - สืบหาความคิดเห็นของผู้ป่วยเกี่ยวกับความพึงพอใจต่อการรับบริการเพื่อปรับปรุงการให้บริการ
 - ส่งเสริมในการสร้างกลุ่มผู้ป่วยให้ช่วยเหลือตนเอง

- ให้ความรู้เกี่ยวกับผลเสียของเมทาโดนและการบำบัด
 อย่างไรก็ตามพบว่าผู้ที่มีระดับการศึกษาสูงจะมีความเสี่ยง
 ที่จะกลับไปเสพยาซ้ำได้อีกทั้งนี้เนื่องจากมีความเชื่อว่าสามารถ
 ควบคุมตนเองได้ และไม่เต็มใจจะเข้ารับฟังวิธีการป้องกันการ
 หวนกลับไปเสพยาซ้ำ ดังนั้นบุคลากรที่เกี่ยวข้องควรใช้เทคนิค
 การสื่อสารที่เหมาะสมเพื่อให้ผู้เข้ารับการบำบัดให้ความร่วมมือ¹⁷ มีการศึกษาในประเทศจีนเกี่ยวกับการให้ความรู้เกี่ยวกับ
 ผลเสียต่อสุขภาพจากการเสพติดสารกลุ่มโอปิออยด์ การติดเชื้อ
 เอชไอวี โรคเอดส์ โรคไวรัสตับอักเสบบีและซี รวมทั้งการป้องกัน
 โรคดังกล่าว และการให้คำแนะนำปรึกษาด้านพฤติกรรม อาติ
 เช่น ทักษะในการป้องกันไม่ให้หวนกลับไปเสพยา การจัดการ
 เมื่อถูกชักชวนให้เสพยา การเสริมสร้างความมุ่งมั่นในการเลิก
 เสพยา หลีกเลี่ยงพฤติกรรมเสี่ยงต่อการใช้ยาเสพติดชนิดฉีดเข้า
 เส้นและพฤติกรรมที่มีเพศสัมพันธ์ที่ไม่ปลอดภัย โดยการให้
 คำแนะนำปรึกษาต้องเน้นผลดีที่เกิดจากการเปลี่ยนแปลง
 พฤติกรรมดังกล่าว โดยที่กิจกรรมทั้งสองใช้เวลาอย่างละ 8
 สัปดาห์ พบว่าผู้ป่วยกลุ่มที่เข้าร่วมกิจกรรมดังกล่าวมีความร่วมมือ
 ในการใช้ยาสูงขึ้นและทำให้การบำบัดประสบความสำเร็จ²⁸
 นอกจากนี้ยังพบว่าการใช้ยาเสพติดอื่นร่วมด้วยหรือการใช้ยา
 ในทางที่ผิดโดยเฉพาะยากลุ่ม benzodiazepines และ
 cocaine มีผลต่อการเลิกเสพติดสารกลุ่มโอปิออยด์²⁹ อาการขาด
 ยาที่เกิดขึ้นขณะบำบัดอาจจะลดความร่วมมือในการใช้ยาได้ จึง
 ควรให้การรักษา อาการขาดยาที่อาจพบได้ เช่น นอนไม่หลับ
 วิดกกังวล อาเจียน ท้องเดิน ปวดท้องเกร็ง ปวดกล้ามเนื้อ ปวด
 ข้อ ปวดกระดูก ควรให้ยาช่วยบรรเทาตามอาการ เช่น ให้
 benzodiazepines เพื่อคลายกังวล หรือให้ยาด้านอาเจียน
 metoclopramide⁵ การทำครอบครัวบำบัด (family therapy)
 ควบคู่ไปด้วยในโปรแกรมการบำบัดด้วยเมทาโดนระยะยาว วิธี
 การนี้เป็นรูปแบบหนึ่งของการบำบัดที่คำนึงถึงระบบของ
 ครอบครัวเป็นสำคัญในการรักษา ทั้งนี้มีจุดมุ่งหมายที่นำเอา
 สมาชิกของครอบครัวมาพบบุคลากรที่ให้การบำบัดเพื่อขอความ
 ร่วมมือในการหาแนวทางการบำบัดพร้อมทั้งปรับปรุงบทบาท
 หน้าที่และปฏิสัมพันธ์ของสมาชิกในครอบครัวให้ดีขึ้น เนื่องจาก
 ครอบครัวเป็นแรงขับเคลื่อนการเพิ่มแรงจูงใจในการบำบัดจนครบ
 กำหนด^{17,30} การมีอาชีพทำให้มีสถานะทางสังคมที่ดีและมีความ
 มั่นใจในตัวเอง ทำให้สภาพจิตใจเหมาะสมทำให้ผู้เข้ารับการ
 บำบัดคงอยู่ในการบำบัดจนครบกำหนด ภายหลังจากการบำบัด
 สามารถประกอบอาชีพอย่างเป็นรูปธรรมและยั่งยืน^{17, 31}

สรุป

แนวทางการบำบัดด้วยเมทาโดนระยะยาวเป็นคู่มือในการ
 ดูแลผู้ป่วยที่เสพติดสารกลุ่มโอปิออยด์ แนวทางดังกล่าวมีผลต่อ
 ความสำเร็จของการบำบัด ปัจจัยต่างๆที่มีผลต่อความสำเร็จของ
 การบำบัดจะเป็นองค์ความรู้ในการปรับปรุงแนวทางการบำบัด
 ผู้เสพยาเสพติดกลุ่มโอปิออยด์ให้มีประสิทธิภาพและเพิ่มความสำเร็จ
 ในการบำบัดต่อไป

เอกสารอ้างอิง

1. Subata E. Practical Guidance Toolkit How to implement and scale up opioid substitution therapy (OST). World Health Organization. Available from: https://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0005/183380/Practical-Guidance-Toolkit-How-to-implement-and-scale-up-opioid-substitution-therapy-OST.pdf
2. พันธุ์ภา กิตติรัตนไพบูลย์, สุจีระ ปรึชาวิทย์. แนวปฏิบัติการตรวจ
 ค้นหาและดูแลรักษาหญิงตั้งครรภ์
 ที่ใช้สารเสพติดหรือมีความผิดปกติพฤติกรรมใช้สารเสพติด:
 ศูนย์วิจัยปัญหาสุรา. [อินเทอร์เน็ต]. เข้าถึงเมื่อ 28 เม.ย. 2563].
 เข้าถึงได้จาก:http://www.who.int/substance_abuse/publications/pregnancy_guidelines/en/.
3. อังกร ภัทรารกร, วรพงษ์ สำราญทิวารีย์, สราวุธ บุญชัยพานิช
 ชวัฒนา, ธวัช ลาพิณี, อติศักดิ์ งามขจรวิวัฒน์, วีรวัต อัครานันท์
 และคณะ. มาตรฐานการบำบัดด้วยเมทาโดนระยะยาวของ
 ประเทศไทย. พิมพ์ครั้งที่ 1. กรุงเทพมหานคร: โรงพิมพ์แห่ง
 จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย, 2556.
4. อภิศักดิ์ วิทยานุกุลลักษณ์, ชีวนันท์ เลิศพิริยสุวัฒน์, อภิชาติ เรณู
 วัฒนานนท์, ชัยสิริ อังกรวรรณนท์ พิทักษ์ สุริยะใจ. แนวทางการ
 บำบัดรักษาด้วยเมทาโดนระยะยาวและการถอนพิษยา. พิมพ์ครั้งที่
 1. กรุงเทพมหานคร: โรงพิมพ์สำนักงานพระพุทธศาสนาแห่ง
 ชาติ, 2552.
5. สถาบันธัญญารักษ์ กรมการแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข. หลักสูตร
 การบริการเมทาโดนระยะยาว (Methadone Maintenance
 Treatment). พิมพ์ครั้งที่ 1. กรุงเทพมหานคร: โรงพิมพ์แห่ง
 จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย, 2553.
6. สมพร สุวรรณมาโจ, ดวงใจ ดวงฤทธิ์, ณัฐธินิชา คมกล้า, วราพร
 พัฒนะโชติ, อุไรวรรณ สถาพร. ปัจจัยทำนายในการคงอยู่ในระบบ
 ระยะยาว 1 ปี ของผู้บำบัดด้วยเมทาโดนระยะยาวในคลินิกเมทา
 โดน ณ สถาบันบำบัดรักษาและฟื้นฟูผู้ติดยาเสพติดแห่งชาติบรม
 ราชชนนี. วารสารกรมการแพทย์ 2562; 44: 119-124.
7. Navidian A, Kermansaravi F, Tabas EE, Saedinezhad F. Efficacy of group motivational interviewing in the degree of drug craving in the addicts under the methadone maintenance treatment (MMT) in South East of Iran. Arch Psychiatr Nurs 2016; 30: 144-149.
8. Federal opioid treatment standards. [monograph on the Internet]. [cited April 20, 2020]. Available from: <https://www.law.cornell.edu/cfr/text/42/8.12>.
9. Department of Health, Ministry of Health, The Republic of the Union of Myanmar, guidelines on methadone therapy and treatment of drug dependence in Myanmar. World Health Organization; 2012. [cited April 20, 2020]. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/205183>.
10. Dhawan A, Rao R, Ambekar A, Chopra A, Jain R, Yadav D, et al. Methadone maintenance treatment in India: A feasibility and effectiveness report. UNODC (ROSA) and NDDTC (AIIMS). New Delhi, India. 2014. [internet]. [cited May 10, 2020]. Available from: https://www.unodc.org/documents/southasia/publications/research-studies/MMT_REPORT_final.pdf.

11. Wright NM, Sheard L, Adams CE, Rushforth BJ, Harrison W, Bound N, et al. Comparison of methadone and buprenorphine for opiate detoxification (LEEDS trial): a randomised controlled trial. *Br J Gen Pract* 2011; 61: e772-80.
12. Gasior M, Bond M, Malamut R. Routes of abuse of prescription opioid analgesics: a review and assessment of the potential impact of abuse-deterrent formulations. *Postgrad Med* 2016; 128: 85-96.
13. Verster A, Buning E. Methadone Guidelines. 2000. [internet]. [cited June 2, 2020]. Available from: https://www.drugsandalcohol.ie/5933/1/methadone_guidelines_Verster_Buning.pdf.
14. The College of Physicians of Ontario, the Centre for Addiction and Mental Health and the Ontario College of Pharmacists. Methadone maintenance guidelines. Toronto, Ontario: The College of Physicians of Ontario; 2001. [internet]. [cited June 17, 2020]. Available from: <http://www.dldocs.stir.ac.uk/documents/methguide.pdf>.
15. Krambeer LL, von McKnelly W Jr, Gabrielli WF Jr, Penick EC. Methadone therapy for opioid dependence. *Am Fam Physician* 2001; 63: 2404-10.
16. Lee J-F, Lo S, Chang Y, Chang Y-C, Lee S, Lu R. Factors associated with retention in a methadone maintenance treatment program in heroin-dependent Han Chinese in Taiwan. *Neuropsychiatry* 2017; 07: 204-11.
17. Farmani F, Farhadi H, Mohammadi Y. Associated factors of maintenance in patients under treatment with methadone: A comprehensive systematic review and meta-analysis. *Addict Health* 2018; 10: 41-51.
18. Nosyk B, Marsh CD, Sun H, Schechter M, Anis A. Trends in methadone maintenance treatment participation, retention, and compliance to dosing guidelines in British Columbia, Canada: 1996-2006. *J Subst Abuse Treat* 2010; 39: 22-31.
19. ศิริลักษณ์ ปัญญา. ศึกษาปัจจัยเสี่ยงของการกลับไปใช้ยาเสพติดซ้ำของผู้รับการบำบัดยาเสพติดในศูนย์ฟื้นฟูสมรรถภาพผู้ติดยาเสพติดแห่งหนึ่งในภาคตะวันออกเฉียงเหนือ. การประชุมวิชาการและนำเสนอผลงานวิจัยระดับชาติราชธานีวิชาการ ครั้งที่ 2 “การวิจัย 40 เพื่อการพัฒนาประเทศสู่ความมั่นคง มั่งคั่ง และยั่งยืน” 2559; อุบลราชธานี ประเทศไทย.
20. Kumar MS. Methadone maintenance treatment intervention toolkit. United Nations Office on drugs and crime, Regional Office for South Asia; 2012. [internet]. [cited May 20, 2020]. Available from: https://www.unodc.org/documents/southasia/Trainingmanuals/Methadone_Low_res_09-06-12.pdf.
21. Hong NA, Nam V, editors. Factors influencing drop out from treatment among methadone maintenance therapy clients in can tho province, viet nam, in 2015. 51st International Course in Health Development; 2015; Royal tropical institute, Vrije Universiteit Amsterdam, Amsterdam, The Netherlands. [cited May 22, 2020]. Available from: <https://www.semanticscholar.org/paper/Factors-Influencing-Drop-Out-from-Treatment-among-Hong/0d6cc461955ff16dc0972e8ad-97d7650c669e584>.
22. Darker CD, Ho J, Kelly G, Whiston L, Barry J. Demographic and clinical factors predicting retention in methadone maintenance: results from an Irish cohort. *Irish J Med Sci* 2016; 185: 433-441.
23. Zhou K, Zhuang G. Retention in methadone maintenance treatment in mainland China, 2004-2012: a literature review. *Addict Behav* 2014; 39: 22-29.
24. Mohamad N, Abu Bakar N, Musa N, Talib N, Ismail R. Better retention of Malaysian opiate dependents treated with high dose methadone in methadone maintenance therapy. *Harm Reduct J* 2010; 7: 30.
25. Bohdan Nosyk , Huiying Sun, Elizabeth Evans, David C Marsh, M Douglas Anglin, Yih-Ing Hser, et al. Defining dosing pattern characteristics of successful tapers following methadone maintenance treatment: results from a population-based retrospective cohort study. *Addiction* 2012; 107: 1621-1629.
26. Shiu JR, Ensom MH. Dosing and monitoring of methadone in pregnancy: literature review. *Can J Hosp Pharm* 2012; 65: 380-386.
27. พระราชบัญญัติวัตถุที่ออกฤทธิ์ต่อจิตและประสาท พ.ศ. ๒๕๕๙. ราชกิจจานุเบกษา เล่ม ๑๓๓ ตอนที่ ๑๐๗ ก หน้า ๔. ๒๐ ธันวาคม ๒๕๕๙.
28. Liu P, Song R, Zhang Y, Liu C, Cai B, Liu X, et al. Educational and Behavioral Counseling in a Methadone Maintenance Treatment Program in China: A Randomized Controlled Trial. *Front Psychiatry* 2018; 9: 113.
29. Kamal F, Flavin S, Campbell F, Behan C, Fagan J, Smyth R. Factors affecting the outcome of methadone maintenance treatment in opiate dependence. *Ir Med J* 2007; 100: 393-397.
30. วัจนินทร์ โรหิตสุข, ศิริรัตน์ คุปติวุฒิ, สมร อริยานุชิตกุล. ครอบครัวยุติยาเสพติด : มุมมองของทีมผู้รักษาและสมาชิกในครอบครัวต่อปัญหาครอบครัว. วารสารสมาคมจิตแพทย์แห่งประเทศไทย. [อินเทอร์เน็ต]. [เข้าถึงเมื่อ 28 เม.ย. 2563]. เข้าถึงได้จาก: <http://www.psychiatry.or.th/JOURNAL/v4436.html>
31. Moran L, Keenan E, Elmusharaf K. Barriers to progressing through a methadone maintenance treatment programme: perspectives of the clients in the Mid-West of Ireland's drug and alcohol services. *BMC Health Serv Res* 2018; 18: 911.