

## บทที่ 21

### การดูแลรักษาโรคติดบุหรี่ด้วยยาช่วยเลิกบุหรี่

สุทัศน์ รุ่งเรืองหิรัญญา

#### บทนำ

ในปัจจุบันองค์การอนามัยโลกได้จัดให้โรคติดบุหรี่ (Tobacco Dependence) เป็นโรคเรื้อรังอย่างหนึ่งที่เป็นๆหายๆ (remitting & relapsing)<sup>1-2</sup> คล้ายกับโรคทางกายอื่นๆที่ทุกคนคุ้นเคยกันดี เช่น เบาหวาน ความดันโลหิตสูง ดังนั้นผู้ป่วยที่มีโรคนี้อาจจำเป็นต้องได้รับการดูแลรักษาอย่างถูกต้องและเป็นระบบ พร้อมกับมีการประเมินผลและติดตามอาการเป็นระยะๆเฉกเช่นเดียวกับโรคอื่นๆ

โดยทั่วไป การดูแลรักษาโรคติดบุหรือนั้นแบ่งได้เป็น 2 อย่างใหญ่ๆ ได้แก่ การดูแลรักษาโดยไม่ใช้ยา แนวทางนี้จะเน้นที่การให้คำปรึกษาในรูปแบบต่างๆ ซึ่งจัดเป็นการรักษาหลักของโรคนี้ อย่างไรก็ตามบ่อยครั้งที่การดูแลรักษาด้วยแนวทางนี้เพียงอย่างเดียวได้ผลสำเร็จไม่มากนัก เพียงร้อยละ 15-20 เท่านั้น<sup>3-4</sup> ยังคงมีผู้ป่วยจำนวนมากที่ไม่สามารถเลิกบุหรี่ได้สำเร็จหรือเลิกได้เพียงระยะสั้นๆเท่านั้นแล้วก็เกิด relapse ขึ้น ดังนั้น การดูแลรักษาแบบใช้ยาช่วยเลิกบุหรี่จึงมีบทบาทสำคัญในการช่วยเสริมประสิทธิภาพการดูแลรักษาโรคติดบุหรี่นี้ให้ดียิ่งขึ้น โดยเฉพาะในรายที่มีข้อบ่งชี้ในการใช้ยา จากการศึกษาพบตรงกันว่า การใช้ยาช่วยเลิกบุหรี่ร่วมกับวิธีแรกสามารถเพิ่มอัตราความสำเร็จในการเลิกบุหรี่ได้ถึง 2 เท่า<sup>4-6</sup>

ในบทนี้ จะกล่าวถึงหลักการเบื้องต้นในการดูแลรักษาโรคติดบุหรี่ด้วยการใช้ยาและบทบาทของหลักฐานทางการแพทย์ที่เกี่ยวข้องกับยาช่วยเลิกบุหรี่ชนิดต่างๆ

#### หลักการทั่วไปในการดูแลรักษาโรคติดบุหรี่ด้วยยา

โดยทั่วไป การดูแลรักษาโรคติดบุหรี่ให้ได้ผลสูงสุดนั้นต้องอาศัยหลายๆแนวทางร่วมกัน โดยเฉพาะการให้คำปรึกษาร่วมกับการใช้ยาช่วยเลิกบุหรี่ ซึ่งมีรายงานอัตราความสำเร็จสูงสุดอยู่ที่ประมาณร้อยละ 30-40 ที่ 1 ปีหลังให้การรักษา<sup>4-8</sup> การรักษาด้วยแนวทางใดแนวทางหนึ่งเพียงอย่างเดียวนั้นมีโอกาสสำเร็จน้อยกว่าการใช้หลายๆแนวทางร่วมกันอย่างชัดเจน ซึ่งไม่แตกต่างไปจากโรคทางกายอื่นๆ ทุกท่านพึงระลึกไว้เสมอว่ายาช่วยเลิกบุหรี่ทุกชนิดไม่สามารถทำให้ผู้ป่วยที่ติดบุหรี่อยู่เปลี่ยนใจมาอยากเลิกบุหรี่เองได้ ทั้งนี้ต้องอาศัยความตั้งใจของตัวผู้ป่วยเองโดยตรง เมื่อใดที่ผู้ป่วยประสงค์อยากเลิกบุหรี่แล้ว ยาช่วยเลิกบุหรี่จึงจะเข้ามามีบทบาทได้ ดังนั้นการรักษาด้วยยาช่วยเลิกบุหรือนั้นจัดได้ว่าเป็นแนวทางเสริมเท่านั้นที่จะช่วยให้การเลิกบุหรี่สามารถเกิดขึ้นได้อย่างราบรื่น สำเร็จได้ง่ายขึ้น และผลสำเร็จก็คงอยู่ได้นานขึ้น

เพื่อให้ได้เห็นภาพได้ชัดเจนขึ้น จะขอเปรียบเทียบการเลิกบุหรี่และการใช้ยาเหล่านี้เสมือนการร่อนลงจอดของเครื่องบินลำหนึ่งบนรันเวย์ เครื่องบินที่เปรียบเสมือนอุปนิสัยในการสูบบุหรี่ กัปตันเครื่องบินก็เทียบได้กับตัวผู้ป่วยเอง การร่อนลงจอดของเครื่องบินเทียบได้กับการเลิกบุหรี่ เมื่อเครื่องบินกำลังบินอยู่นั้น หากกัปตันมิได้ตัดสินใจนำเครื่องลงจอดเอง เครื่องบินก็จะต้องบินต่อไป ก็เปรียบได้กับผู้สูบบุหรี่ที่ยังไม่ต้องการจะเลิกบุหรี่ ให้ยาไปก็คงไม่ได้ผลแต่อย่างใด แต่เมื่อใดก็ตาม กัปตันต้องการนำเครื่องลงจอด กัปตันก็สามารถเรียกใช้อุปกรณ์อำนวยความสะดวกต่างๆภายในเครื่องเพื่อเสริมความปลอดภัยและช่วยให้การร่อนลงจอดของเครื่องบินลำนี้เป็นไปอย่างนิ่มนวลและประทับใจผู้โดยสาร นี่ก็เปรียบได้กับผู้ประสพจะเลิกบุหรี่และได้รับยาช่วยเลิกบุหรี่ไป ทำให้เลิกบุหรี่ได้สำเร็จง่ายขึ้นและราบรื่นขึ้น ในขณะที่บางคนก็สามารถเลิกบุหรี่ได้โดยไม่ต้องรับยาช่วยเลิกบุหรี่ เปรียบได้กับการร่อนลงจอดของเครื่องบิน โดยไม่ได้ใช้อุปกรณ์เสริมหรืออำนวยความสะดวกแต่อย่างใด เครื่องบินลำนั้นๆก็ยังสามารถลงจอดได้เช่นกันแต่อาจไม่ราบรื่นนิ่มนวลหรือปลอดภัยเท่าเดิม อาจมีผู้โดยสารภายในเครื่องได้รับบาดเจ็บจากข่าวของภายในช่องเก็บสัมภาระเหนือศีรษะหล่นลงมากระแทก โคน หรืออาจเกิดความผิดพลาดในการลงจอดได้อย่างง่ายดาย เป็นต้น ดังนั้น จะเห็นได้ว่า การใช้ยาช่วยเลิกบุหรี่นั้นเป็นแนวทางเสริมให้การรักษานี้สัมฤทธิ์ผลได้ดีขึ้น เลิกได้ง่ายขึ้นและคงทนอยู่นานขึ้น โดยไม่กลับไปสูบบุหรี่ซ้ำอีกครั้งหนึ่งเร็วนัก

โดยทั่วไป เราอาจแบ่งยาช่วยเลิกบุหรี่ออกเป็น 2 ชนิด<sup>9-10</sup> ได้แก่ ชนิดที่มีส่วนผสมของนิโคติน และชนิดที่ไม่มีส่วนผสมของนิโคติน สำหรับกลุ่มแรกนั้น ได้แก่ ยากลุ่มนิโคตินทดแทน (Nicotine Replacement Therapy-NRT) ซึ่งมีหลายรูปแบบ ไม่ว่าจะเป็นแผ่นแปะ หมากฝรั่ง สเปรย์พ่นจมูก เม็ดอมใต้ลิ้น เม็ดอมในปาก และหลอดสูด (oral inhaler) แต่ที่มีจำหน่ายในประเทศไทยนั้นมีเพียงรูปแบบแผ่นแปะและหมากฝรั่งเท่านั้น สำหรับกลุ่มที่ไม่มีส่วนผสมของนิโคติน ได้แก่ bupropion, varenicline และ nortriptyline เป็นต้น การเลือกยาช่วยเลิกบุหรี่แต่ละชนิดมีผลต่อความสำเร็จในการเลิกบุหรี่อย่างมาก ดังที่กล่าวไว้ข้างต้นแล้วว่า ยาช่วยเลิกบุหรี่แต่ละชนิดมีคุณสมบัติแตกต่างกัน ข้อจำกัดและข้อห้ามก็ไม่เหมือนกัน (ตารางที่ 1) เพื่อจับคู่ระหว่างตัวผู้ป่วยและยาช่วยเลิกบุหรี่ให้เหมาะสมและตรงกันมากที่สุดจึงจำเป็นที่แพทย์หรือผู้ให้การรักษาต้องพิจารณาถึงปัจจัยหลายอย่าง<sup>2,9-11</sup> เช่น comorbidities ของผู้ป่วย ประสพการณ์ที่ผ่านมาและความชอบส่วนตัวของผู้ป่วย หน้าที่การงาน เศรษฐฐานะ ประวัติการเลิกบุหรี่ที่ผ่านมาในอดีต และผลแทรกซ้อนของยาที่อาจจะมีต่อผู้ป่วย เป็นต้น ผู้ป่วยบางรายอาจมีประสพการณ์ไม่ดีกับยาบางชนิดมาก่อนในอดีต การสั่งยาชนิดเดิมนั้นซ้ำอีกอาจทำให้ผลสำเร็จต่ำลง นอกจากนี้ การสั่งยาที่มีราคาแพงในผู้ป่วยที่มีเศรษฐฐานะไม่ดีพอ ก็อาจกระทบต่อ compliance ในการรักษาได้เช่นกัน ในอนาคต อาจจะต้องพิจารณาถึงปัจจัยด้าน pharmacogenetic ด้วย โดยจากการศึกษาพบว่า ผู้สูบบุหรี่ที่มี genotype CYP2B6 จะตอบสนองต่อยา bupropion ได้ดีเป็นพิเศษ<sup>12</sup> เป็นต้น ดังนั้นอาจกล่าวได้ว่า ในการรักษาโรคติดบุหรี่ด้วยยานั้น เราต้องทำหน้าที่จับคู่ตัวผู้ป่วยและยาช่วยเลิกบุหรี่ให้ถูกต้องโดยอาศัยปัจจัยต่างๆของผู้ป่วยเข้ามาร่วมพิจารณา เพื่อให้รับทราบถึงปัจจัยเหล่านี้ทำได้ไม่ยาก เพียงแค่เปิดโอกาสให้ผู้ป่วยเข้ามามีส่วนร่วมในการวางแผนการรักษา

ของตนเองด้วยเท่านั้น นอกจากนี้ พึงระลึกไว้เสมอว่าหากพิจารณาใช้ยาช่วยเลิกบุหรี่ชนิดใดแล้วก็ควรใช้ยาในขนาดที่ถูกต้องและนานเพียงพอที่จะเกิดผลสำเร็จได้ตามที่มีระบุไว้ในงานวิจัยต่างๆ

คำถามหนึ่งที่พบบ่อยในเวชปฏิบัติก็คือเมื่อใดจึงควรใช้ยาช่วยเลิกบุหรี่ หากพิจารณาจากแนวทามาตรฐานการรักษาโรคติดยาสูบหรือของต่างประเทศ ทั้งในประเทศสหรัฐอเมริกาและยุโรปต่างก็ระบุไว้ตรงกันว่าให้ใช้ยาช่วยเลิกบุหรี่ในผู้ป่วยทุกรายที่ต้องการเลิกบุหรี่และไม่มีข้อห้ามในการใช้ยา<sup>9-11</sup> อย่างไรก็ตามเป็นที่ทราบกันดีว่า ยาเหล่านี้ส่วนใหญ่มีราคาแพงเมื่อเปรียบเทียบกับรายได้เฉลี่ยของคนไทย โดยเฉพาะคนไทยในชนบทซึ่งยากจนและเป็นกลุ่มคนส่วนใหญ่ที่สูบบุหรี่ของประเทศ อีกทั้งงบประมาณทางสาธารณสุขของประเทศในแต่ละปีก็มีจำกัด ดังนั้นในทางปฏิบัติจึงเป็นการยากที่แพทย์จะส่งยาช่วยเลิกบุหรี่ให้แก่ผู้สูบบุหรี่ทุกรายในประเทศไทยได้แม้จะทราบดีว่ายาเหล่านี้มีประโยชน์ชัดเจนก็ตาม แพทย์จึงจำเป็นต้องเลือกผู้ป่วยที่เหมาะสมที่จะใช้ยาช่วยเลิกบุหรี่และเลือกใช้ขนาดยาที่ถูกต้องที่จะทำให้ได้ผลสำเร็จสูงสุดและมีผลแทรกซ้อนน้อยที่สุด โดยทั่วไป เป็นที่ยอมรับกันว่าผู้ป่วยที่มีระดับการเสพติดนิโคตินอยู่ในระดับปานกลางขึ้นไปหรือสูง (คะแนน Fagerström Test for Level of Nicotine Dependence (FTND) ตั้งแต่ 4 หรือ 5 ขึ้นไป) ควรได้รับการพิจารณาให้ยาช่วยเลิกบุหรี่ตั้งแต่เริ่มต้นการรักษาทุกราย<sup>1-3</sup> อย่างไรก็ตาม ในรายที่ไม่สามารถเลิกบุหรี่ได้ด้วยวิธีการให้คำปรึกษาแต่เพียงอย่างเดียวหรือพิจารณาแล้วว่ามีโอกาส relapse สูงหรือได้เกิด relapse ขึ้นแล้วหลังการรักษา ก็ควรได้รับยาช่วยเลิกบุหรี่ด้วยเช่นกันไม่ว่าผู้ป่วยเหล่านั้นจะมีคะแนน FTND เท่าใดก็ตาม

โดยสรุป การดูแลรักษาโรคติดยาสูบด้วยยาช่วยเลิกบุหรี่ให้ประสบความสำเร็จสูงสุดนั้น ต้องพิจารณาถึง 5 องค์ประกอบร่วมกัน ได้แก่

1. ให้คำปรึกษาที่เหมาะสมในการเลิกบุหรี่ การให้ยาเพียงอย่างเดียวโดยไม่ให้คำปรึกษานั้นไม่ได้ประโยชน์และไม่คุ้มค่า
2. พิจารณาถึงความจำเป็นและข้อบ่งชี้ในการใช้ยา พร้อมทั้งเลือกใช้ยาที่เหมาะสมกับผู้ป่วย
3. อธิบายถึงข้อดีและข้อเสียของยาให้ผู้ป่วยทราบ พร้อมเปิดโอกาสให้ผู้ป่วยมีส่วนร่วมในการวางแผนการรักษา
4. ใช้ยาในขนาดที่ถูกต้องและระยะเวลาตามข้อบ่งชี้
5. มีการประเมินผลหลังการรักษา

### นิโคตินทดแทน (Nicotine Replacement Therapy)

หากพิจารณาถึงกลไกการติดยาสูบจะเห็นว่า สาเหตุหลักอย่างหนึ่งที่ทำให้คนจำนวนมากไม่สามารถเลิกบุหรี่ได้สำเร็จก็คือการเสพติดสารนิโคตินในควันบุหรี่นั่นเอง เมื่อร่างกายกำลังเลิกบุหรี่ ระดับสารนิโคตินในกระแสเลือดจะต่ำมากหรือไม่มีเลย ทำให้ผู้ที่ติดยาสูบเกิดอาการถอนนิโคตินขึ้น เช่น มีอาการกระวนกระวาย วิตกกังวลเกินกว่าเหตุ หงุดหงิดง่าย ไม่มีสมาธิ นอนไม่หลับ เจริญอาหาร เป็นต้น บุคคลที่ทนอยู่กับอาการเหล่านี้ไม่ไหวก็ต้องหวนกลับไปสูบบุหรี่ซ้ำอีกครั้ง จึงได้มีแนวคิดในการนำสารนิโคตินมา

ให้ทดแทนในรูปแบบอื่นๆในผู้ที่กำลังเลิกบุหรี่ โดยใช้นิโคตินในปริมาณต่ำ (เมื่อเปรียบเทียบกับที่ได้จากการสูบบุหรี่) ส่งผ่านเข้าสู่ร่างกายทางผิวหนัง (แผ่นแปะ), ทางเยื่อช่องปาก (หมากฝรั่ง, เม็ดอม, ยาอมใต้ลิ้น, oral inhaler), ทางเยื่อโพรงจมูก (สเปรย์พ่นจมูก), ทางเยื่อทางเดินอาหาร (ผ่านทางหลอดดูดเครื่องดื่มที่เรียกว่า nicotine STRAW<sup>®</sup>), และทางเยื่อทางเดินหายใจ (pulmonary inhaler) นิโคตินที่ได้จากการดูดซึมจะไปช่วยบรรเทาอาการถอนนิโคตินได้พอสมควร และยังช่วยให้ผู้ที่กำลังเลิกบุหรี่รู้สึกมีหลักประกันและมีความมั่นใจในการรักษามากขึ้น วิธีการเช่นนี้เรียกว่า การใช้นิโคตินทดแทน (Nicotine Replacement Therapy-NRT) ในปัจจุบัน มี NRT อยู่ทั้งสิ้น 6 ชนิด<sup>8, 13-14</sup> ได้แก่ แผ่นแปะ (nicotine patch), หมากฝรั่ง (nicotine gum), สเปรย์พ่นจมูก (nicotine nasal spray), หลอดสูดทางปาก (nicotine oral inhaler), เม็ดอม (nicotine lozenge), และยาอมใต้ลิ้น (nicotine sublingual tablet) นอกจากนี้ ยังมี NRT อีกอย่างน้อย 2 ชนิดที่กำลังอยู่ในระหว่างการพัฒนาและศึกษาประสิทธิภาพ ได้แก่ ชนิด pulmonary inhaler ซึ่งมีลักษณะคล้ายกับยาพ่นขยายหลอดลมชนิด metered-dose inhaler (MDI) ที่ผู้ป่วยโรคหลอดลมอุดกั้นเรื้อรังส่วนใหญ่ใช้กัน เชื่อว่า NRT รูปแบบนี้จะช่วยให้การดูดซึมสารนิโคตินเข้าสู่ร่างกายดีขึ้น เนื่องจากสามารถดูดซึมผ่านทางเยื่อทางเดินหายใจได้โดยตรงคล้ายกับนิโคตินที่ได้จากการสูบบุหรี่ จึงมีโอกาสที่จะให้ผลดีกว่า NRT ชนิดอื่นๆที่เคยมีมา อย่างไรก็ตาม ผู้เชี่ยวชาญส่วนใหญ่ยังกังวลว่า NRT ชนิดนี้เมื่อผลดีออกมาแล้วอาจต้องเข้าข่ายสารเสพติดควบคุมคล้าย methadone ที่ใช้รักษาภาวะติดเฮโรอีน เนื่องจากมีลักษณะทางเภสัชจลนศาสตร์ที่คล้ายคลึงกับที่ได้จากการสูบบุหรี่มากนั่นเอง อีกชนิดหนึ่ง ได้แก่ oral nicotine<sup>15-16</sup> โดยให้นิโคตินเสริมด้วยการผสมไปกับเครื่องดื่ม แล้วปล่อยให้ให้นิโคตินนี้ถูกดูดซึมผ่านทางเยื่อลำไส้แทน ในขณะที่มีอยู่ 2 แบบ ได้แก่ nicotine straw และ nicotine drops ชนิดแรกนั้นเป็นหลอดพลาสติกที่ภายในบรรจุเม็ดนิโคติน เมื่อใช้หลอดนี้ดื่มเครื่องดื่ม ผู้ดื่มก็จะได้รับเม็ดนิโคตินนี้เข้าสู่ร่างกาย ในขณะที่ nicotine drops นั้นเป็นสารละลายใช้หยดลงในเครื่องดื่มแล้วดื่มเข้าไปเหมือนชนิดแรก สำหรับ NRT ชนิดใหม่นี้ท่านสามารถศึกษารายละเอียดเพิ่มเติมได้จากบทที่ 26 ในตำราเล่มนี้

เราสามารถแบ่ง NRT ที่มีในปัจจุบันทั้ง 6 ชนิดนี้ได้เป็น 2 กลุ่มใหญ่ๆ<sup>13-14</sup> ได้แก่

- (ก) กลุ่มที่ออกฤทธิ์ยาว (Sustained-Release NRT): ได้แก่ ชนิดแผ่นแปะ กลุ่มนี้สามารถออกฤทธิ์ได้นานถึง 16-24 ชั่วโมง แต่มีข้อด้อยคือ onset ในการออกฤทธิ์ช้า ทำให้ไม่สามารถช่วยบรรเทาอาการอยากบุหรี่แบบเฉียบพลันได้
- (ข) กลุ่มที่ออกฤทธิ์เร็ว (Rapid-Acting NRT): ได้แก่ หมากฝรั่ง, สเปรย์พ่นจมูก, แบบสูดทางปาก, แบบเม็ดอม, และแบบเม็ดอมใต้ลิ้น กลุ่มนี้ออกฤทธิ์ได้เร็วในเวลาเพียงไม่กี่นาทีเท่านั้น เนื่องจากยาจะถูกดูดซึมผ่านทางเยื่อช่องปากหรือโพรงจมูกโดยตรงซึ่งมีหลอดเลือดมาเลี้ยงเป็นจำนวนมาก ดังนั้นจึงช่วยลดอาการถอนนิโคตินแบบเฉียบพลัน (breakthrough craving) ได้เป็นอย่างดี แต่มีปัญหาคือมีระยะเวลาในการออกฤทธิ์สั้นเพียงไม่กี่ชั่วโมงเท่านั้นทำให้ต้องใช้ยาบ่อยครั้งในแต่ละวัน

นิโคตินที่ได้จาก NRT ที่มีในปัจจุบันนี้ไม่ว่ารูปแบบใด เมื่อเข้าสู่ร่างกายแล้วก็จะถูกดูดซึมเข้าสู่กระแสเลือดอย่างช้าๆและมีระดับ peak concentration ต่ำกว่านิโคตินที่ได้จากการสูบบุหรี่<sup>17</sup> (รูปที่ 1) ทั้งนี้เนื่องจาก

มิได้เข้าสู่ร่างกายทางเยื่อทางเดินหายใจโดยตรงเหมือนการสูบบุหรี่ จึงทำให้ผู้ป่วยบางรายยังคงมีอาการถอนนิโคตินหลงเหลืออยู่บางส่วน ดังนั้นการใช้ NRT จำเป็นต้องคำนึงถึงขนาดยาที่เหมาะสมด้วย โดยอาศัยหลักที่ว่า บุหรี่แต่ละมวนมีนิโคตินอยู่ราว 1.5-2.0 มิลลิกรัม แต่นิโคตินที่ได้จาก NRT นี้จะสามารถดูดซึมเข้าสู่ร่างกายจริงๆ ได้เพียงแค่อ้อยละ 50 เท่านั้น ดังนั้นหากผู้ป่วยสูบบุหรี่ 10 มวนต่อวัน ในภาวะปกติผู้ป่วยรายนี้จะได้รับนิโคตินจากการสูบบุหรี่ถึงวันละ 20 มิลลิกรัม หากต้องการใช้ NRT ก็ควรพิจารณาให้ยากลุ่ม NRT ในขนาดประมาณ 40 มิลลิกรัมต่อวันจึงจะได้ผลดี

จาก meta-analysis ล่าสุดในผู้ป่วยจำนวนกว่า 40,000 ราย<sup>18</sup> พบว่า โดยภาพรวม การใช้ NRT ในขนาดที่ถูกต่อนั้นมีค่า risk ratio (RR) อยู่ที่ 1.58 (95% confidence intervals (CI): 1.50-1.66) เมื่อเปรียบเทียบกับยาหลอก แต่เมื่อแยกดู RR ของ NRT แต่ละชนิดก็จะพบว่าประสิทธิภาพแตกต่างกันเล็กน้อย เช่น หมากฝรั่งมีค่า RR อยู่ที่ 1.43 (95%CI:1.33-1.53) ในขณะที่ ชนิดแผ่นแปะมีค่า RR ที่ 1.66 (95%CI:1.53-1.81), แบบสเปรย์พ่นจมูก 2.02 (95%CI:1.49-3.73), oral inhaler 1.90 (95%CI:1.36-2.67), และชนิดเม็ดอม 2.00 (95%CI:1.63-2.45)

แพทย์หลายท่านอาจยังกังวลเกี่ยวกับความปลอดภัยของ NRT โดยเฉพาะในแง่ของโอกาสการเสพติดนิโคตินที่ได้รับจาก NRT เอง จากการศึกษาพบว่า ผู้ป่วยที่ใช้ NRT ที่ดูดซึมทางช่องปากนั้นมีโอกาสเสพติดนิโคตินจาก NRT น้อยกว่าร้อยละ 10 ในขณะที่ผู้ใช้ nasal spray จะมีโอกาสเสพติดไม่ถึงร้อยละ 15 โดยโอกาสที่จะเสพติด NRT มากหรือน้อยนั้นขึ้นอยู่กับความเร็วในการดูดซึมสารนิโคตินเข้าสู่กระแสเลือดและระดับ peak concentration หลังดูดซึม หากใช้ชนิดที่ดูดซึมได้เร็วและมี peak concentration สูงก็จะมีโอกาสเสพติดได้ง่ายกว่า อย่างไรก็ตาม ไม่ว่าจะผู้ป่วยจะเสพติด NRT หรือไม่นั้นก็ไม่ได้เป็นการติดยาเสพติดชนิดใหม่ เนื่องจากผู้ป่วยที่ติดบุหรี่ก็เสพติดสารนิโคตินในบุหรี่ยุ่ก่อนแล้ว ตรงกันข้าม การใช้ NRT จะทำให้ผู้เสพติดได้รับเฉพาะสารนิโคตินเพียงอย่างเดียว ซึ่งเป็นพิษน้อยกว่าการสูบบุหรี่โดยตรงที่มีสารพิษอื่นๆอยู่ด้วยมากมาย และหากติด NRT จริงๆก็สามารถค่อยๆลดขนาดของ NRT ลงในภายหลังจนในที่สุดก็สามารถเลิกได้

เนื่องจากในประเทศไทย มี NRT อยู่เพียง 2 ชนิดเท่านั้น ได้แก่ ชนิดแผ่นแปะและหมากฝรั่ง ในบทความนี้จึงขอกล่าวรายละเอียดเฉพาะ NRT 2 ชนิดนี้เท่านั้น

### แผ่นแปะนิโคติน (Nicotine Patch)

ในปัจจุบันมีแผ่นแปะทั้งชนิดออกฤทธิ์ 24 ชั่วโมงและชนิดออกฤทธิ์ 16 ชั่วโมง แต่ชนิดแรกจะให้ระดับยาที่คงที่และสูงกว่าทั้งช่วงกลางวันและกลางคืน อีกทั้งยังช่วยลดอาการถอนนิโคตินที่อาจมีขึ้นในช่วงต้นนอนตอนเช้าวันรุ่งขึ้นได้ดีกว่า<sup>19</sup> ส่วนชนิดหลังนั้นไม่มีจำหน่ายในประเทศไทย วิธีการใช้ให้แปะลงบนผิวหนังบริเวณที่สะอาดและไม่มีขน เช่น ที่หัวไหล่หรือเอว เมื่อแปะแล้วนิโคตินจากแผ่นแปะจะค่อยๆถูกดูดซึมผ่านทางผิวหนัง โดยระดับนิโคตินในเลือดจะถึงจุดสูงสุดภายใน 4-9 ชั่วโมง หลังจากนั้นระดับยาจะค่อนข้างคงที่ตลอด จึงไม่อาจใช้บรรเทาอาการถอนนิโคตินแบบเฉียบพลัน (breakthrough craving) ได้ดีนัก

การเลือกใช้แผ่นแปะก็ไม่ต่างไปจากการใช้ยาชนิดอื่นๆ กล่าวคือ ผู้ใช้ต้องพิจารณาเลือกขนาดยาให้เหมาะสมถูกต้องกับสภาวะของผู้ป่วย โดยทั่วไป อาจพิจารณาได้ง่ายๆจากจำนวนบุหรี่ที่ผู้ป่วยสูบในแต่ละวัน หากสูบบุหรี่วันละ 20 มวนขึ้นไป ให้เริ่มต้นด้วยขนาด 21 มิลลิกรัม/วัน ก่อนเป็นเวลา 4 สัปดาห์จากนั้นค่อยลดลง เป็นขนาด 14 มิลลิกรัม/วันและ 7 มิลลิกรัม/วัน ทุกๆ 4 สัปดาห์จนหยุดใช้ได้ แต่หากสูบน้อยกว่า 20 มวนต่อวันก็ให้เริ่มด้วยขนาด 14 มิลลิกรัม/วันแทนแล้วใช้ติดต่อกัน เป็นเวลาทั้งสิ้น 8 สัปดาห์ จากนั้นลดขนาดลง เป็น 7 มิลลิกรัม/วัน ต่อไปอีก 4 สัปดาห์จากนั้นก็พิจารณาหยุดใช้ได้

จากผลการวิจัยพบว่า ผู้ที่ใช้แผ่นแปะนิโคตินจะมีอัตราการเลิกบุหรี่สำเร็จที่ 1 ปีร้อยละ 19 ซึ่ง สูงกว่ากลุ่มที่ใช้ยาหลอกซึ่งเลิกได้เพียงร้อยละ 12 อย่างมีนัยสำคัญ<sup>20</sup> นอกจากนี้ในการศึกษาแบบ meta-analysis ของ Michael Fiore และคณะ<sup>21</sup> ซึ่งรวบรวมรายงานวิจัย 17 ชิ้นที่ศึกษาประสิทธิภาพของแผ่นแปะนิโคติน ก็ช่วยยืนยันว่าแผ่นแปะนิโคตินนี้ช่วยในการเลิกบุหรี่ได้จริง โดยพบว่าที่ 6 เดือนหลังใช้ยา กลุ่มที่ใช้แผ่นแปะนิโคตินจะสามารถเลิกบุหรี่ได้ร้อยละ 22 ในขณะที่กลุ่มที่ได้ยาหลอกนั้นเลิกได้เพียงร้อยละ 9 เท่านั้น และที่น่าสนใจไปกว่านั้นได้มีผู้ทดลองใช้แผ่นแปะนิโคตินขนาดสูง (44 มิลลิกรัม/วัน) ในผู้ที่มีอาการถอนนิโคตินอย่างรุนแรงพบว่า การใช้แผ่นแปะในขนาดสูงสามารถช่วยลดอาการได้ดีขึ้นและปลอดภัย แต่ไม่เพิ่มอัตราการเลิกบุหรี่สำเร็จ<sup>8, 22-23</sup> สำหรับในคนไทยนั้น สว่าง แสงหิรัญวัฒนาและคณะ<sup>24</sup> ได้ทำการศึกษาในผู้ป่วยจำนวน 37 คนพบว่าแผ่นแปะนิโคตินใช้ได้ผลดีเช่นกันกล่าวคือมีอัตราการเลิกบุหรี่สำเร็จถึงร้อยละ 21.6 ที่ 3 เดือน และหากนำมาใช้ร่วมกับแนวทางการรักษาอื่นๆก็จะมีอัตราความสำเร็จสูงขึ้นถึงร้อยละ 42.5 ที่เดียว อย่างไรก็ตาม ในการศึกษาประสิทธิภาพของยาชนิดนี้ที่ผ่านมาส่วนใหญ่จะทำการเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ใช้ยาหลอกเป็นสำคัญ<sup>20-24</sup> หากจะเปรียบเทียบกับ bupropion<sup>18</sup> ก็พบว่าแผ่นแปะนั้นมีประสิทธิภาพต่ำกว่าโดยมี risk ratio เท่ากับ 0.53 (95%CI 0.34-0.85) เท่านั้นแต่หากนำยาทั้งสองชนิดนี้มาใช้ร่วมกันเปรียบเทียบกับผู้ป่วยอีกกลุ่มหนึ่งที่รับประทานหลอกก็พบว่า กลุ่มที่ได้รับยา รวมทั้งแผ่นแปะนิโคตินและ bupropion มีอัตราความสำเร็จสูงขึ้นมา โดย risk ratio เท่ากับ 3.99 (95%CI 2.03-7.85) แต่หากจะเปรียบเทียบกับการใช้แผ่นแปะเพียงอย่างเดียว พบว่าการเพิ่มยา bupropion เข้าไปใน regimen ของการรักษาโดยใช้ร่วมกับแผ่นแปะช่วยทำให้มีโอกาสเลิกบุหรี่สำเร็จได้สูงขึ้น กล่าวคือ มี risk ratio เท่ากับ 2.28 (95%CI 1.46-3.56)

ในประเทศไทย ปัญหาที่สำคัญอย่างหนึ่งในการใช้ยาชนิดนี้ก็คือ สภาพอากาศที่ร้อน ส่งผลให้ผิวหนังเปียกชื้นจากเหงื่ออยู่ตลอดเวลา แผ่นแปะอาจเสื่อมสภาพและหลุดลอกได้ง่าย ทำให้ไม่ได้ผลดีเท่าที่ควร นอกจากนี้ ควรแนะนำให้ผู้ป่วยเปลี่ยนตำแหน่งที่แปะแผ่นยาทุกวัน โดยไม่ให้แปะบริเวณใดบริเวณหนึ่งซ้ำภายใน 1 สัปดาห์ เนื่องจากอาจก่อให้เกิดผื่นแพ้และผิวหนังอักเสบขึ้นได้ โดยมีรายงานว่าพบได้มากถึงร้อยละ 50<sup>10</sup> ด้วยเหตุนี้จึงแนะนำให้ไม่ควรใช้ในผู้ป่วยที่มีโรคทางผิวหนังที่รุนแรงหรือที่ยังควบคุมไม่ได้ เช่น eczema, psoriasis เป็นต้น อย่างไรก็ตาม ส่วนใหญ่มักเป็นเพียงเล็กน้อย ไม่รุนแรงและหายเองได้ มีเพียงไม่ถึงร้อยละ 5 เท่านั้นที่มีอาการมากจนต้องพิจารณาหยุดยา อาการผื่นแพ้และผิวหนังอักเสบนี้มักตอบสนองดีต่อยาทากลุ่มสเตียรอยด์ นอกจากนี้ผู้ป่วยหลายรายอาจเกิดอาการนอนไม่หลับ ซึ่งสามารถแก้ไข

ได้โดยให้ลอกแผ่นยาออกก่อนเข้านอน สำหรับในสตรีตั้งครรภ์หรือให้นมบุตรนั้นควรหลีกเลี่ยงยา กลุ่มนี้ เนื่องจากอาจก่ออันตรายต่อทารกในครรภ์ได้<sup>10,13-14</sup>

### หมากฝรั่งนิโคติน (Nicotine Gum)

เมื่อเปรียบเทียบกับแผ่นแปะนั้น หมากฝรั่งนิโคตินมีข้อดี คือสามารถออกฤทธิ์ได้เร็วกว่า โดยหลังจากเคี้ยวหมากฝรั่งเม็ดแรก ระดับนิโคตินในเลือดจะเพิ่มสูงขึ้นราว 6-7 ng/mL และถึงระดับสูงสุดได้ภายใน 20-30 นาที ซึ่งระดับของนิโคตินที่ได้นี้คิดเป็นประมาณ 2 ใน 3 ส่วนของนิโคตินที่จะได้จากการสูบบุหรี่แต่ละมวน<sup>6,13</sup> ซึ่งถือว่าเป็นปริมาณที่ค่อนข้างสูงเมื่อเทียบกับ NRT ชนิดอื่นๆ ในปัจจุบันหมากฝรั่งนิโคตินมี 2 ขนาดได้แก่ 2 และ 4 มิลลิกรัมต่อเม็ด ควรเลือกขนาดของหมากฝรั่งให้เหมาะสมกับผู้ป่วยแต่ละราย โดยดูจากจำนวนของบุหรี่ที่ผู้ป่วยสูบบุหรี่ในแต่ละวัน หากสูบบุหรี่วันละ 20 มวนก็ให้เริ่มต้นด้วยขนาด 4 มิลลิกรัม แต่หากสูบบุหรี่น้อยกว่า 20 มวนต่อวันให้เริ่มต้นด้วยขนาด 2 มิลลิกรัม โดยในช่วง 6 สัปดาห์แรกของการรักษา ให้เคี้ยวอย่างน้อย 1 ชิ้นทุก 1-2 ชั่วโมง (แต่ไม่เกิน 24 ชิ้นต่อวัน) จากนั้นให้ลดจำนวนลงเป็น 1 ชิ้นทุก 2-4 ชั่วโมงเป็นเวลาอีก 3 สัปดาห์ แล้วจึงลดเป็น 1 ชิ้นทุก 4-8 ชั่วโมงไปอีก 3 สัปดาห์แล้วจึงให้หยุดใช้<sup>3,6,9</sup> ผู้ป่วยทุกรายต้องได้รับการสอนวิธีเคี้ยวหมากฝรั่งอย่างถูกต้องด้วยโดยขั้นแรกให้เริ่มต้นเคี้ยวอย่างช้าๆ จนกระทั่งเม็ดหมากฝรั่งแตกได้รสเผ็ด (คล้ายมินท์) ของนิโคติน เมื่อได้รสเผ็ดก็ให้หยุดเคี้ยวแล้วเก็บหมากฝรั่งไว้ที่ซอกกระพุ้งแก้มจนกระทั่งรสเผ็ดในปากหมดไปจึงเริ่มเคี้ยวใหม่อีก (chewed & parked technique) ทำอย่างนี้เรื่อยไปราว ½ -1 ชั่วโมงก็ให้คายหมากฝรั่งออกได้แล้วจึงเคี้ยวเม็ดต่อไปหากยังคงมีอาการถอนนิโคตินอยู่ก็ อดใจไว้สักพัก ในระยะหลังเริ่มมีข้อมูลมากขึ้นว่า ควรพิจารณาสั่งหมากฝรั่งเหล่านี้ให้ผู้ป่วยใช้ตามกำหนดเวลาที่ชัดเจน (fixed schedule) เช่น ทุก 1-2 ชั่วโมงแทนที่จะให้เคี้ยวเฉพาะเมื่อมีอาการเท่านั้น (as needed) เนื่องจากมีประสิทธิภาพสูงกว่า โดยมี risk ratio เท่ากับ 1.22 (95% CI 0.92-1.61)<sup>18</sup> นอกจากนี้ควรแนะนำให้ผู้ป่วยหลีกเลี่ยงเครื่องดื่มที่มีความเป็นกรดสูง เช่น น้ำอัดลม, ชา, กาแฟ, น้ำผลไม้ เป็นเวลาอย่างน้อย 15 นาทีก่อนและระหว่างใช้ยา เพราะเครื่องดื่มเหล่านี้อาจลดการดูดซึมของยาผ่านเซลล์เยื่อช่องปากได้ นอกจากนี้ผู้ป่วยไม่ควรกลืนน้ำลายบ่อยขณะเคี้ยวหมากฝรั่ง เนื่องจากอาจเกิดการท้องอืดท้องเฟ้อจากฤทธิ์ของนิโคตินที่กลืนลงไปในกระเพาะอาหารได้

จากการศึกษาของ Garvey AJ และคณะ<sup>25</sup> ซึ่งวิจัยประสิทธิภาพของหมากฝรั่งนิโคตินในผู้ป่วยจำนวน 608 ราย โดยใช้แบบประเมิน Fagerström Test มาวัดระดับความรุนแรงในการเสพติดนิโคตินแล้วแบ่งผู้ป่วยด้วยวิธีสุ่มออกเป็น 3 กลุ่ม กลุ่มแรกได้รับหมากฝรั่งนิโคตินขนาด 2 มิลลิกรัม กลุ่มที่สองได้รับหมากฝรั่งนิโคตินขนาด 4 มิลลิกรัม และกลุ่มที่สามได้รับยาหลอก พบว่าที่ 1 ปี อัตราการเลิกบุหรี่สำเร็จในผู้ป่วยที่มีระดับการเสพติดนิโคตินต่ำเท่ากับร้อยละ 11 สำหรับกลุ่มยาหลอก, ร้อยละ 18 สำหรับผู้ที่ได้รับหมากฝรั่งขนาด 2 มิลลิกรัม, และร้อยละ 17 สำหรับผู้ที่ได้รับหมากฝรั่งขนาด 4 มิลลิกรัม ส่วนผู้ป่วยที่ติดนิโคตินในระดับสูงมีอัตราการเลิกบุหรี่สำเร็จที่สูงกว่าโดยประสบความสำเร็จถึงร้อยละ 8 สำหรับกลุ่มยาหลอก, ร้อยละ 20 สำหรับผู้ที่ได้รับหมากฝรั่งขนาด 2 มิลลิกรัม, และร้อยละ 26 สำหรับผู้ที่ได้รับหมากฝรั่งขนาด 4 มิลลิกรัม จากการศึกษาชี้ให้เห็นว่าหมากฝรั่งนิโคตินนั้นใช้ได้ผลจริงและหากผู้ป่วยติดบุหรี่อย่าง

รุนแรงก็ควรเลือกใช้ขนาด 4 มิลลิกรัมจะได้ผลดีกว่า ผลดังกล่าวนี้ได้รับการยืนยันจากการศึกษาแบบ meta-analysis เมื่อเร็วๆ นี้ โดย Stead LF และคณะ<sup>18</sup>ซึ่งพบว่า ในผู้ป่วยที่ติดนิโคตินในระดับสูงนั้น หากมียาขนาด 4 มิลลิกรัมมีประสิทธิภาพสูงกว่าขนาด 2 มิลลิกรัมอย่างชัดเจน โดยมี risk ratio เท่ากับ 1.85 (95% CI 1.36-2.50) ส่วนผู้ที่ติดนิโคตินไม่มากนัก หากมียาขนาด 2 และ 4 มิลลิกรัมไม่แตกต่างกัน โดยมี risk ratio เท่ากับ 0.77 (95% CI 0.49-1.21) ดังนั้นในกรณีนี้จึงแนะนำให้ใช้ยาขนาด 2 มิลลิกรัมแทน สำหรับข้อมูลในประเทศไทยนั้น ปัจจุบันเราสามารถผลิตยาหมากฝรั่งนิโคตินได้เองสำเร็จเป็นครั้งแรกด้วยต้นทุนที่ต่ำกว่าของต่างประเทศมาก โดยยาหมากฝรั่งชนิดนี้ใช้เรซินที่แตกต่างจากของต่างประเทศซึ่งใช้เรซินที่เรียกว่า polacrilex แต่สำหรับของประเทศไทยนั้นใช้เรซินในตระกูล polybutadiene styrene และส่วนผสมของ glycerol ester ของกรดไขมัน แทน กลุ่มผู้วิจัยและผลิตจึงเรียกยาหมากฝรั่งชนิดนี้ว่า ยาหมากฝรั่ง nicotine polyestex<sup>26</sup> ซึ่งจากการศึกษาทางห้องปฏิบัติการ<sup>26-28</sup> พบว่ายาหมากฝรั่ง nicotine polyestex นี้มีคุณสมบัติทางเคมีและเภสัชวิทยาทัดเทียมกับของต่างประเทศ จากการศึกษาแบบ randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial ของ สุทัศน์ รุ่งเรืองหิรัญญาและคณะ<sup>29</sup> ในอาสาสมัครจำนวนทั้งสิ้น 43 ราย เปรียบเทียบระหว่างผู้ที่ได้รับยาหมากฝรั่งนิโคตินชนิดนี้และยาหลอก พบว่า ยาหมากฝรั่ง nicotine polyestex ที่ผลิตได้เองในประเทศไทยมีประสิทธิภาพดีกว่ายาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p=0.003) โดยกลุ่มที่ได้รับยาหมากฝรั่งนิโคตินมีอัตราการเลิกบุหรี่สำเร็จร้อยละ 50 ที่เวลา 3 เดือนหลังการรักษา ในขณะที่กลุ่มยาหลอกเลิกบุหรี่ได้เพียงร้อยละ 9 เท่านั้น

สำหรับผลข้างเคียงที่พบบ่อย ได้แก่ แผลในปาก สะอึก ปวดคราม และ dyspepsia แพทย์ควรหลีกเลี่ยงการใช้ยานี้ในผู้ที่มีประวัติโรคแผลในกระเพาะอาหารเนื่องจากนิโคตินอาจระคายเคืองต่อเยื่อกระเพาะอาหารได้<sup>30</sup> ทำให้อาการแย่ลง นอกจากนี้ยังควรหลีกเลี่ยงในสตรีที่ตั้งครรภ์หรือกำลังให้นมบุตร เช่นเดียวกันกับนิโคตินทดแทนชนิดอื่นๆ แต่หากจำเป็นให้พิจารณาถึงความเหมาะสมเป็นรายๆ ไป พร้อมกับประเมินประโยชน์และโทษอันอาจเกิดแก่ทารกในครรภ์อย่างถี่ถ้วนด้วย

### ยาที่ไม่มีส่วนผสมของนิโคติน (Non-Nicotine Therapy)

ยากลุ่มนี้แม้จะไม่มีส่วนผสมของนิโคตินอยู่เลย แต่ก็สามารถใช้รักษาโรคติดบุหรี่ได้ผลดี ในปัจจุบันนี้มียาหลายชนิดที่ได้รับการศึกษาประเมินประสิทธิภาพในการช่วยเลิกบุหรี่ (ตารางที่ 2) แต่ที่ได้รับการยอมรับและนำมาใช้กันเป็นมาตรฐาน ได้แก่ bupropion, varenicline, และ nortriptyline สำหรับ clonidine นั้นมีข้อมูลว่าสามารถใช้ได้ผลแต่มีผลข้างเคียงมาก จึงไม่เป็นที่นิยมนัก ส่วนยาที่ยังคงอยู่ในระหว่างการวิจัย ได้แก่ rimonabant ในบทความนี้จะขอกล่าวเฉพาะยาช่วยเลิกบุหรี่ที่ใช้กันอย่างกว้างขวางและมีหลักฐานว่าใช้ได้ผลอย่างชัดเจนเท่านั้น

### Bupropion SR



เริ่มแรกเมื่อปี ค.ศ. 1989 ยานี้ถูกผลิตออกมาเป็นยาต้านภาวะซึมเศร้า แต่พบว่ามีประสิทธิภาพช่วยในการเลิกบุหรี่โดยบังเอิญ จึงได้นำมาใช้รักษาโรคติดยาสูบกันอย่างกว้างขวางจนถึงปัจจุบัน เป็นยาเม็ดรับประทานขนาด 150 มิลลิกรัม วิธีใช้ให้ผู้ป่วยเริ่มยานี้เป็นเวลาอย่างน้อย 1-2 สัปดาห์ก่อนถึงกำหนดวันเลิกบุหรี่ (target quit date) โดยให้รับประทาน 1 เม็ด วันละ 1 ครั้งตอนเช้า ใน 3 วันแรก หลังจากนั้นให้เพิ่มขนาดเป็น 1 เม็ด วันละ 2 ครั้ง ตั้งแต่วันที่ 8 ของการใช้ยาและให้ผู้ป่วยเลิกบุหรี่โดยเด็ดขาดทันทีหลังจากนั้น อย่างไรก็ตาม ในปัจจุบันมีข้อมูลมากขึ้นเรื่อยๆ ที่บ่งชี้ว่า bupropion SR ขนาดเพียงวันละ 150 มิลลิกรัม (รับประทาน 1 เม็ด วันละ 1 ครั้งตลอดการรักษา) ก็ได้ผลดีไม่แตกต่างจาก 300 มิลลิกรัมต่อวัน (ตาม regimen ข้างต้น) โดยมี OR เท่ากับ 1.07 (95%CI 0.87-1.32)<sup>31</sup>

จากการศึกษาของ Richard Hurt และคณะ<sup>32</sup> พบว่า ยานี้มีอัตราการเลิกบุหรี่สำเร็จสูงถึงร้อยละ 44 ที่ 7 สัปดาห์หลังเริ่มยา และเมื่อเปรียบเทียบกับยาหลอกนั้น bupropion SR ก็สามารถเพิ่มโอกาสในการเลิกบุหรี่ได้สำเร็จถึงเกือบ 2 เท่า<sup>5, 33-34</sup> นอกจากนี้ เมื่อเปรียบเทียบกับยาช่วยเลิกบุหรี่ชนิดอื่นๆ เช่น NRT ก็พบว่า ยานี้มีประสิทธิภาพไม่ด้อยไปกว่ายาในกลุ่ม NRT เลย ดังในการศึกษาของ Jorenby และคณะ<sup>33</sup> ซึ่งเปรียบเทียบประสิทธิภาพของยานี้กับแผ่นแปะนิโคตินพบว่า ผู้ป่วยที่ได้รับยา bupropion SR สามารถเลิกบุหรี่ได้สำเร็จอย่างต่อเนื่องตลอด 1 ปีเต็มได้ร้อยละ 18.4 ในขณะที่กลุ่มที่ใช้แผ่นแปะนิโคตินได้ผลสำเร็จในช่วงเวลาเดียวกันเพียงร้อยละ 9.8 เท่านั้น (p<0.001) หากให้ทั้ง NRT และ bupropion SR ร่วมกันจะเพิ่มอัตราการเลิกบุหรี่ได้สำเร็จสูงขึ้นเป็นร้อยละ 22.5 (p<0.001 เมื่อเทียบกับยาหลอกและแผ่นแปะนิโคติน) อย่างไรก็ตาม จาก meta-analysis เมื่อไม่นานมานี้<sup>31</sup> พบว่าอันที่จริงแล้ว bupropion SR และ NRT นั้นมีประสิทธิภาพไม่แตกต่างกัน โดยมี OR 1.37 (95%CI 0.65-2.91) นอกจากนี้ เมื่อเปรียบเทียบกับยา nortriptyline ก็ไม่พบความแตกต่างเช่นกัน กล่าวคือ มี OR 1.43 (95%CI 0.90-2.27)

ยานี้จะมีประโยชน์มากสำหรับผู้ป่วยที่มีภาวะซึมเศร้า เนื่องจากสามารถลดอัตราการเกิดภาวะซึมเศร้าและอาการหงุดหงิดหลังการอดบุหรี่ได้เป็นอย่างดีดังที่แสดงไว้ในการศึกษาของ Shiffman S และคณะ<sup>34</sup> นอกจากนี้ ระยะหลังเริ่มมีข้อมูลการใช้ bupropion SR ได้ผลในกลุ่มวัยรุ่นซึ่งมักจะสูบบุหรี่ต่อวันไม่บ่อยมากนักแต่มีความอยากลงและศึกษาระดับสูง โดยในการศึกษาของ Muramoto ML และคณะ<sup>35</sup> ซึ่งได้ใช้ยา bupropion SR นี้ในผู้ป่วยอายุ 14-17 ปีที่เคยเลิกบุหรี่มาแล้วอย่างน้อย 2 ครั้งแต่ไม่สำเร็จจำนวนกว่า 300 รายมาแบ่งเป็น 3 กลุ่ม กลุ่มแรกได้รับยา bupropion SR ในขนาด 150 มิลลิกรัมต่อวัน กลุ่มที่สองได้รับ bupropion SR ขนาด 300 มิลลิกรัมต่อวันและกลุ่มควบคุมที่ได้รับเพียงยาหลอก พบว่า กลุ่มแรกมีอัตราการเลิกบุหรี่สำเร็จร้อยละ 10.7 ในขณะที่กลุ่มที่สองเลิกได้ร้อยละ 14.5 (p=0.03) ส่วนกลุ่มควบคุมนั้นมียาความสำเร็จเพียงร้อยละ 5.6 เท่านั้น นั่นย่อมแสดงว่า bupropion SR นั้นสามารถใช้ในผู้ป่วยกลุ่มวัยรุ่นได้เช่นกันแม้อัตราการเลิกบุหรี่สำเร็จจะไม่สูงเท่าในกลุ่มผู้ใหญ่ นอกจากนี้ ยังเชื่อกันว่ายานี้สามารถช่วยลดการกลับมาสูบบุหรี่ซ้ำ (relapse) ของผู้ป่วยได้<sup>33</sup> แม้ว่ายังมีข้อมูลจากการศึกษาบางชิ้นที่ไม่สนับสนุนก็ตาม เช่น การศึกษาแบบ meta-analysis ล่าสุด<sup>31</sup> ที่พบว่ายานี้มี OR เท่ากับ 1.19 (95%CI 0.89-1.60)

สำหรับระยะเวลาการใช้ยาที่เหมาะสม ส่วนใหญ่แนะนำว่าควรให้ยานานประมาณไม่ต่ำกว่า 3-6 เดือน โดยเฉพาะในรายที่มีอาการถอนนิโคตินอย่างรุนแรง, สูบบุหรี่จัด, หรือมีแนวโน้มในการกลับมาสูบบุหรี่ซ้ำได้สูงก็อาจพิจารณาใช้ยาต่อเนื่องเป็นเวลาถึง 6 เดือนได้<sup>30</sup>

ผลข้างเคียงที่พบบ่อย<sup>32-34</sup> ได้แก่ อาการนอนไม่หลับ ซึ่งพบได้ถึงร้อยละ 35-40 ปากและคอแห้ง (พบได้ราร้อยละ 10-71) ท้องผูก (ร้อยละ 9) คลื่นไส้ (ร้อยละ 6) และอาการชัก (ร้อยละ 0.1) หรือประมาณ 1:1,000 ราย สำหรับผู้ป่วยที่มีปัญหาอนาไมหลับจากการใช้ยา อาจแนะนำให้ผู้ป่วยเลื่อนเวลาในการรับประทานยามื้อเย็นให้เร็วขึ้นกว่าเดิม เช่น ให้รับประทานยาตอนบ่ายแทน แต่ก็ต้องให้ห่างจากยามื้อเช้าอย่างน้อย 8 ชั่วโมงด้วย ยาที่มีข้อห้ามใช้ในผู้ที่มีประวัติเคยชักหรือเป็นโรคลมชักมาก่อน, eating disorders (bulimia และ anorexia nervosa), หรือใช้ยากลุ่ม monoamine oxidase inhibitors (MAOI) ภายใน 2 สัปดาห์ที่ผ่านมา ส่วนในสตรีตั้งครรภ์หรือให้นมบุตรนั้นยังไม่มีรายงานเกี่ยวกับพิษของยานี้ต่อทารกในครรภ์แต่ก็แนะนำให้หลีกเลี่ยงหากไม่จำเป็น (Pregnancy class C)

### Varenicline

ยานี้มีความแตกต่างจากยาช่วยเลิกบุหรี่ทุกชนิดที่กล่าวมาข้างต้น เนื่องจากเป็นยาชนิดเดี่ยวในปัจจุบันที่ออกฤทธิ์โดยจับกับ alpha-4 beta-2 nicotinic receptor โดยตรงซึ่งเป็น receptor หลักที่คอยจับกับนิโคตินที่เข้ามาสู่สมองจนส่งผลให้มีการหลั่งสารโดปามีนในสมองและเกิด reward effects จากการสูบบุหรี่ขึ้นในท้ายที่สุด เมื่อยานี้จับเข้ากับ receptor ดังกล่าวแล้ว ยาจะการทำงานเป็น dual action กล่าวคือเป็นทั้ง partial agonist และ antagonist ต่อ receptor โดยด้านหนึ่งการที่ยาจับกับ receptor จะสามารถกระตุ้น receptor นี้ได้ในลักษณะเดียวกันกับฤทธิ์ของนิโคตินแต่มีระดับการกระตุ้นที่ต่ำกว่า โดยยาจะกระตุ้นให้เกิดกระแสประสาทขึ้นที่สมองส่วน ventral tegmental area (VTA) แล้วส่งผลให้มีการหลั่งสาร dopamine ออกมาในสมองส่วน nucleus accumbens ในปริมาณราวกึ่งหนึ่งของที่เคยได้จากการสูบบุหรี่ ระดับของสาร dopamine ที่ได้จากการกระตุ้นของยาชนิดนี้จะไม่ก่อให้เกิดการเสพติดแบบนิโคติน เนื่องจากมีรูปแบบการหลั่งที่แตกต่างกัน นิโคตินจากการสูบบุหรี่จะกระตุ้นให้มีการหลั่งสาร dopamine ออกมาในระดับสูงอย่างรวดเร็วจากนั้นก็ลดลงอย่างรวดเร็วเช่นกันเมื่อหยุดสูบบุหรี่ ทำให้ผู้สูบบุหรี่รู้สึกเป็นสุขอย่างมากเมื่อสูบบุหรี่และต้องรืหาหมวนต่อไปมาสูบเพื่อคงระดับของสาร dopamine ไว้ ในขณะที่สาร dopamine ที่เกิดจากการกระตุ้นของยาชนิดนี้จะหลั่งออกมาในระดับปานกลางและไม่รวดเร็วอย่างที่เกิดจากการสูบบุหรี่ และเมื่อหลั่งออกมาแล้วจะลดลงอย่างช้าๆ ทำให้ผู้ที่กำลังอดบุหรี่และใช้ยานี้มีอาการถอนนิโคตินน้อยลง โดยเฉพาะเมื่อเทียบกับการเลิกบุหรี่ด้วยตนเองแบบหักดิบ อีกด้านหนึ่ง ยาจะออกฤทธิ์เป็น antagonist ต่อ receptor ด้วย กล่าวคือ ยาจะจับอยู่กับ receptor ไปตลอด ทำให้จำนวนของ receptor ที่ว่างพร้อมที่จะจับกับนิโคตินที่ได้จากการสูบบุหรี่มีจำนวนลดลงไปมีน้อยลงเรื่อยๆ หรือไม่มีเลย ส่งผลให้ reward effects จากการสูบบุหรี่มีจำนวนต่อไปลดน้อยลง ผู้ป่วยก็จะรู้สึกว่าการสูบบุหรี่แล้วไม่มีรสชาติและจะสามารถตัดใจเลิกบุหรี่ได้ง่ายขึ้น<sup>36</sup>

ด้วยกลไกการทำงานดังกล่าวข้างต้น หากเปรียบเทียบผู้สูบบุหรี่เสมือนกับคนที่นั่งอยู่ในห้องที่ปิดทึบไม่มีหน้าต่าง แต่ภายในห้องมีแค่หลอดไฟขนาด 60 วัตต์เพียงหลอดเดียวเปิดให้ความสว่างไสวอยู่เท่านั้น เมื่อเลิกบุหรี่โดยเฉพาะด้วยวิธีการหักดิบที่หลายๆคนนิยมทำกันก็เสมือนกับการดับไฟ 60 วัตต์ดังกล่าวดวงนั้นทิ้ง ทำให้คนที่กำลังเลิกบุหรี่ต้องอาศัยอยู่ในห้องเดิมท่ามกลางความมืดมิด ก่อให้เกิดความกังวลใจและวิตกกังวลต้องอยู่ในห้องเดิมมืดๆดังกล่าวนั้นต่อไปอีก ทั้งยังอาจเกิดอุบัติเหตุได้จากการเดินชนข้าวของต่างๆภายในห้องเพราะความมืดมิด แต่เมื่อผู้เลิกบุหรี่ใช้ยาชนิดนี้ก็เปรียบเสมือนกับการเปิดไฟในห้องดังกล่าวนั้นด้วยหลอดไฟขนาด 20 วัตต์ ทำให้ห้องที่อาศัยอยู่นั้นพอมีแสงสว่างอยู่บ้าง พอมองเห็น ไม่สว่างเท่าเดิมแต่ก็ไม่ถึงกับมืดสนิทเสียทีเดียว ทำให้ผู้ที่ต้องการจะเลิกบุหรี่รู้สึกผ่อนคลายมากขึ้น ไม่ต้องทนวิตกกังวล ไม่ต้องกลัวความมืดอย่างตอนเลิกด้วยวิธีการหักดิบ ด้วยแนวทางนี้ก็จะทำให้การเลิกบุหรี่ยุ่งนั้นทำได้ง่ายขึ้น

เมื่อไม่นานมานี้ มีการศึกษา 2 ชิ้นที่เป็น randomized controlled trial และมี design คล้ายคลึงกันมาก<sup>37-38</sup> เปรียบเทียบประสิทธิภาพของยา varenicline นี้กับยา bupropion และยาหลอกในผู้ป่วยจำนวนทั้งสิ้น 2,052 ราย ผลการศึกษาพบว่า varenicline สามารถช่วยในการเลิกบุหรี่ได้อย่างมีประสิทธิภาพ โดยมีอัตราการเลิกบุหรี่ที่ 3 เดือนนั้นสูงที่สุด จากทั้งสองการศึกษาพบว่ามี 7-day point-prevalence abstinence rate (อัตราการเลิกบุหรี่เมื่อสำรวจย้อนหลังไปในรอบ 7 วันที่ผ่านมา) ที่ 3 เดือนสูงถึงร้อยละ 50 ในกลุ่มที่ได้รับ varenicline ขนาด 1 มิลลิกรัม รับประทานวันละ 2 ครั้ง เช้า-เย็น เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยา bupropion นั้นมีอัตราการเลิกบุหรี่อยู่ที่ร้อยละ 36 ในขณะที่กลุ่มยาหลอกนั้นเลิกได้เพียงร้อยละ 21 เท่านั้น อย่างไรก็ตาม เมื่อติดตามผู้ป่วยไปจนครบ 1 ปี (9 เดือนหลังจากที่ได้รับยาจนครบสูตร 3 เดือนเต็ม) ก็พบว่าอัตราการเลิกบุหรี่สำเร็จอย่างต่อเนื่องของทั้ง 3 กลุ่มต่างก็ลดลง โดยที่ 1 ปี กลุ่มที่ได้รับยา varenicline นั้นมีอัตราการเลิกบุหรี่สำเร็จ (7-day point-prevalence abstinence rate) ที่ร้อยละ 29 ในขณะที่กลุ่มที่ได้รับยา bupropion นั้นทำได้เพียงร้อยละ 23 เท่านั้น ส่วนกลุ่มที่ได้ยาหลอกนั้นเลิกได้ร้อยละ 15 ทั้งหมดนี้แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยหากเปรียบเทียบ varenicline กับกลุ่มยาหลอกจะมี OR 2.82 ( $p < 0.0001$ ; 95%CI 2.06-3.86) เมื่อเปรียบเทียบ varenicline กับกลุ่ม bupropion จะมี OR 1.56 ( $p < 0.0013$ ; 95%CI 1.19-2.06) และหากเปรียบเทียบกลุ่ม bupropion กับยาหลอกก็จะมี OR 1.80 ( $p < 0.0004$ ; 95%CI 1.29-2.51) นอกจากนี้ ในช่วงปีเดียวกันก็มีการศึกษา

การศึกษาทั้งสองที่กล่าวข้างต้นนั้นล้วนทำในผู้ป่วยชาวตะวันตกทั้งสิ้น ทำให้เกิดคำถามว่ายาเหล่านี้จะมีประสิทธิภาพดีในคนเอเชียแบบเดียวกับที่ได้จากการศึกษาในชาวตะวันตกหรือไม่ เมื่อเร็ว ๆ นี้ ได้มีการศึกษาวิจัยประสิทธิภาพของยานี้ในชาวเอเชียจำนวนกว่า 200 ราย<sup>39-40</sup> โดยเป็นการศึกษาแบบ randomized controlled trial เปรียบเทียบยา varenicline กับยาหลอก พบว่า ยา varenicline ก็มีประสิทธิภาพดีในผู้ป่วยชาวเอเชียเช่นกัน โดยกลุ่มที่ได้รับยา varenicline มี 7-day point-prevalence abstinence rate ที่ 12 สัปดาห์อยู่ที่ร้อยละ 67.5 ในขณะที่กลุ่มที่ได้รับยาหลอกมีอัตราความสำเร็จอยู่ที่ร้อยละ 36.3 หรือคิดเป็น OR เท่ากับ 3.8 (95%CI 2.2-6.5;  $p < 0.0001$ ) เมื่อติดตามไปถึง 6 เดือนก็พบว่าอัตราความสำเร็จลดลงทั้งสองกลุ่ม โดยกลุ่มที่

ได้รับ varenicline มี 7-day point-prevalence abstinence rate ที่ 6 เดือนลดลงมาอยู่ที่ร้อยละ 57.1 แต่ก็ยังคงสูงกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอกซึ่งทำได้ร้อยละ 29.0 เท่านั้น คิดเป็น OR เท่ากับ 3.4 (95%CI 2.0-5.8;  $p < 0.0001$ )

นอกจากนี้ ยังได้มีการศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิภาพของยานี้กับยากลับ NRT ในผู้ป่วยชาวอังกฤษกว่า 400 รายพบว่า ที่ 4 สัปดาห์ กลุ่มที่ได้รับ varenicline มีอัตราการเลิกบุหรี่สำเร็จสูงกว่ากลุ่มที่ได้รับ NRT อย่างมีนัยสำคัญ โดยมี adjusted OR เท่ากับ 1.70 (95%CI 1.09-2.67)<sup>41</sup> ผลที่ได้คล้ายคลึงกับอีกการศึกษาหนึ่งซึ่งทำโดย Aubin HJ และคณะ<sup>42</sup> ซึ่งเปรียบเทียบประสิทธิภาพของยานี้กับกลุ่มที่ได้รับแผ่นแปะนิโคตินก็พบว่า varenicline มีอัตราการเลิกบุหรี่สำเร็จที่ร้อยละ 55.9 ในขณะที่อีกกลุ่มหนึ่งประสบความสำเร็จที่ร้อยละ 43.2 โดยมีค่า  $p < 0.001$  อย่างไรก็ตาม พึงระลึกไว้ว่า การศึกษาทั้งสองนี้มิได้เป็น randomized, placebo-controlled, double-blind study อย่างที่ควรจะเป็น ดังนั้นผลที่ได้อาจมีอคติปะปนอยู่ คงต้องรอผลการศึกษาที่ชัดเจนกว่านี้จึงจะสรุปได้อย่างชัดเจน

วิธีการใช้ยานี้ ให้เริ่มยาประมาณ 1-2 สัปดาห์ก่อนถึงกำหนดวันเลิกบุหรี่ โดยในช่วง 3 วันแรกให้ยาในขนาด 0.5 มิลลิกรัม รับประทานวันละ 1 ครั้ง จากนั้นเพิ่มเป็น 0.5 มิลลิกรัม 2 เวลาไปอีก 4 วัน จนครบ 1 สัปดาห์แรก เมื่อถึงวันที่ 8 ของการใช้ยา ก็ให้เพิ่มขนาดยาเป็น 1 มิลลิกรัม วันละ 2 เวลาไปจนครบ 12 สัปดาห์ และให้ผู้ป่วยงดบุหรี่โดยเด็ดขาดนับตั้งแต่นั้น ในกรณีที่ผู้ป่วยไม่งดบุหรี่ตามที่กำหนดไว้ข้างต้น อาจทำให้เกิด upregulation ของ nicotine receptors ซึ่งจะส่งผลให้ยามีประสิทธิภาพลดลงได้ โดยทั่วไปแนะนำให้ใช้ยาอย่างต่อเนื่องกันเป็นเวลาทั้งสิ้น 3 เดือน อย่างไรก็ตาม เมื่อไม่นานมานี้ มีการศึกษาของ Tonstad S และคณะ<sup>43</sup> ที่ให้ยานี้ติดต่อกันเป็นเวลา 6 เดือนเต็มเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาจริงเพียง 3 เดือนแรกและได้รับยาหลอกในช่วง 3 เดือนหลัง แล้ววัดอัตราการเลิกบุหรี่สำเร็จที่ 1 ปีเปรียบเทียบกันทั้งสองกลุ่ม พบว่า กลุ่มที่ได้รับยา varenicline ติดต่อกันเป็นเวลา 6 เดือนมีโอกาสเลิกบุหรี่สำเร็จที่ 1 ปีสูงกว่ากลุ่มที่ได้ยาเพียง 3 เดือนเท่านั้น โดยมี OR เท่ากับ 1.34 (95% CI 1.06-1.69;  $p = 0.02$ ) ดังนั้นในรายที่จำเป็นหรือมีโอกาส relapse สูงก็อาจพิจารณาให้ยานี้ยาวนานขึ้นเป็น 6 เดือนแทนที่จะเป็น 3 เดือนตามที่เคยแนะนำก็ได้

เนื่องจากกว่าร้อยละ 80 ของยานี้ถูกร่างกายขับออกโดยไม่เปลี่ยนรูปทางใด ดังนั้น ในรายที่ไตเสื่อมสมรรถภาพหรือมี creatinine clearance ต่ำกว่า 30 มิลลิลิตรต่อนาที ควรพิจารณาลดขนาดยาลงเป็น 0.5 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง ก็เพียงพอ<sup>5,6,9</sup> ส่วนในรายที่มี end-stage renal disease (ESRD), อายุน้อยกว่า 18 ปี และสตรีตั้งครรภ์ (Pregnancy Class C) ควรหลีกเลี่ยงการใช้ยานี้ สำหรับผู้ที่มีโรคลมชักหรือโรคทางจิตเวชยังสามารถใช้ยานี้ได้แต่ต้องใช้ด้วยความระมัดระวัง และติดตามผลอย่างใกล้ชิดโดยแพทย์ เนื่องจากมีรายงานว่าผู้ป่วยบางรายเกิด suicidal ideation และมีพฤติกรรมผิดปกติได้<sup>44</sup>

ผลข้างเคียงของยานี้ ได้แก่ อาการคลื่นไส้ ปวดศีรษะ นอนไม่หลับ ผื่นแปลกๆ ท้องอืด และท้องผูก ส่วนใหญ่อาการเหล่านี้จะเป็นเพียงเล็กน้อย ไม่รุนแรง มีเพียงส่วนน้อย (ร้อยละ 7-14) เท่านั้นที่เป็นมากจนกระทั่งต้องหยุดยา<sup>37-38</sup> สำหรับอาการคลื่นไส้ นั้นพบได้บ่อยถึงเกือบ 1 ใน 3 ของผู้ที่ใช้ยานี้ แต่ส่วนใหญ่ราวร้อยละ 70 มีอาการในระดับเล็กน้อยเท่านั้น และมักจะเกิดขึ้นเฉพาะช่วง 1-2 สัปดาห์แรกของการเริ่มใช้

ยานั้น เมื่อใช้ยาต่อไปอาการจะค่อยๆลดลงจนหายไปเองได้ในที่สุด มีเพียงร้อยละ 2-5 เท่านั้นที่พบอาการคลื่นไส้อย่างรุนแรง<sup>37-39,44</sup> อาการนี้สามารถบรรเทาได้ง่ายๆด้วยการรับประทานยาหรืออาหารหรือดื่มน้ำปริมาณมากร่วมกับ ผู้เชี่ยวชาญบางท่านแนะนำให้จ่ายยา domperidone ไปรับประทานร่วมกับยาด้วยก็ได้ ส่วนอาการนอนไม่หลับนั้นพบได้ประมาณร้อยละ 14 ต่ำกว่า bupropion อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่หากเกิดขึ้นก็สามารถแก้ไขได้โดยเลื่อนเวลาของการรับประทานยามื้อที่สองของแต่ละวันมาให้เร็วขึ้นเป็นพร้อมอาหารเย็นแทนเวลาเดิม ผลข้างเคียงอื่นๆได้แก่ อาการปวดศีรษะ (ร้อยละ 12-15) ฝันแปลกๆหรือฝันที่ดูเสมือนจริง (ร้อยละ 10-13) ท้องอืด (ร้อยละ 5-6) และท้องผูก (ร้อยละ 5-9)

### Nortriptyline

เป็นยาต้านซึมเศร้าในกลุ่ม tricyclic antidepressant มีฤทธิ์ในการยับยั้งการ reuptake ของ norepinephrine และ 5-hydroxytryptamine ที่ปลายประสาท ทำให้มีสารสื่อประสาทเหล่านี้หลงเหลืออยู่ในปริมาณมากขึ้นจนสามารถก่อให้เกิด reward effects ได้บ้างจึงช่วยลดอาการอยากบุหรี่ได้ ส่งผลให้เลิกบุหรี่ได้ง่ายขึ้น ขนาดที่ใช้เริ่มต้นที่ 25 มิลลิกรัม/วัน โดยให้วันละ 1 ครั้งในตอนเย็น แล้วค่อยๆเพิ่มขนาดอย่างช้าๆทุก 3-5 วันจนถึง 75-100 มิลลิกรัม/วัน สิ่งสำคัญคือให้เริ่มยานี้อย่างน้อย 10-28 วันก่อนถึงวันเป้าหมายในการเลิกบุหรี่ แล้วใช้ไปอย่างต่อเนื่องจนครบ 12 สัปดาห์<sup>5,9,30-31</sup>

จาก Cochrane review ล่าสุดที่ได้รวบรวมข้อมูลจากงานวิจัยเกี่ยวกับประสิทธิภาพของยานี้ จำนวน 8 ชิ้น<sup>31</sup> พบว่ายานี้มีประสิทธิภาพดี ทดเทียบกับ bupropion กล่าวคือ มี OR ในการช่วยเลิกบุหรี่สำเร็จถึง 2.34 (95%CI 1.61-3.41) ในขณะที่ bupropion มี OR เท่ากับ 1.94 (95%CI 1.72-2.19) สำหรับผลข้างเคียงที่พบได้นั้นมีหลายอย่างประกอบด้วย อาการง่วงนอน ปากแห้ง ตาพร่า ปัสสาวะคั่ง ท้องผูก หน้ามืด ความดันโลหิตต่ำ มือสั่น ใจสั่น ภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะ นอกจากนี้ ในขณะที่ใช้ยานี้ควรเน้นย้ำให้ผู้ป่วยทราบว่าไม่ควรหยุดยาในทันทีเนื่องจากอาจเกิดอาการถอนยาได้ ยานี้ยังมี drug interaction กับยาที่ออกฤทธิ์ต่อจิตประสาทชนิดอื่นๆได้ง่ายจนอาจเกิดภาวะพิษจากยาได้ โดยเฉพาะกับยากกลุ่ม monoamine oxidase inhibitors (MAOI) ยานี้จึงมีข้อห้ามใช้ในผู้ป่วยที่มีโรคหัวใจและหลอดเลือด โรคลมชักและโรคทางจิตประสาทต่างๆ รวมไปถึงผู้ที่เคยใช้ยากกลุ่ม MAOI ภายใน 2 สัปดาห์ก่อนหน้า นอกจากนี้ ยังควรหลีกเลี่ยงยานี้ในผู้ป่วยที่มีปัญหาต่อมลูกหมากโต เพราะจะทำให้เกิดอาการปัสสาวะไม่ออกได้ และผู้ป่วยโรคตับชนิดต่างๆเนื่องจากยานี้ต้องอาศัยตับในการ metabolized และทำลายยา

จากการศึกษาที่จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัยพบว่า ยานี้สามารถช่วยให้เลิกบุหรี่ได้ดีกว่ายาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ 3 เดือนหลังเริ่มรักษา แต่มีผลข้างเคียงมากพอสมควร เช่น ปากแห้งคอแห้ง พบได้มากกว่าร้อยละ 30 ในขณะที่ภาวะง่วงนอนพบได้ถึงร้อยละ 29 จึงทำให้ยานี้ได้รับความนิยมไม่มากนัก อย่างไรก็ตาม ยานี้เป็นยาช่วยเลิกบุหรี่ที่มีประสิทธิภาพดี ราคาถูกเมื่อเทียบกับยาช่วยเลิกบุหรี่ชนิดอื่นๆ หากเลือกใช้อย่างถูกต้องในผู้ป่วยที่เหมาะสมก็จะได้ประโยชน์อย่างมากทั้งต่อผู้ป่วยเองและต่อเศรษฐกิจของ

ประเทศ จึงอาจพิจารณาเลือกใช้ยานี้ในผู้ป่วยที่ไม่มีข้อห้ามและปรับขนาดยาให้เหมาะสมกับผู้ป่วยแต่ละราย โดยพิจารณาจากประสิทธิภาพและผลข้างเคียงของยาที่เกิดขึ้นเป็นหลัก

## ยาชนิดอื่น ๆ ที่มีผลในการช่วยเลิกบุหรี่

### Clonidine

เป็นยาในกลุ่ม alpha2-adrenoreceptor agonist ใช้ในการรักษาโรคความดันโลหิตสูง ภายหลังได้ถูกนำมาใช้ในการรักษาภาวะติดสารเสพติดหลายชนิดรวมทั้งบุหรี่ จากการศึกษา<sup>45</sup> พบว่าได้ผลดีกว่ายาหลอก แนะนำให้เริ่มยานี้ประมาณ 2-3 วันก่อนถึงวันเป้าหมายในการเลิกบุหรี่ โดยขนาดเริ่มต้นที่ 0.1 มิลลิกรัม รับประทานวันละ 2 ครั้ง หรือใช้แบบแผ่นแปะขนาด 0.1 มิลลิกรัม/วัน แล้วเพิ่มขนาดขึ้น 0.1 มิลลิกรัม ทุกๆ 1 สัปดาห์หากจำเป็น แล้วให้ยาต่อเนื่องเป็นเวลาทั้งสิ้น 3-10 สัปดาห์ เนื่องจากมีผลข้างเคียงค่อนข้างมาก ได้แก่ ความดันโลหิตต่ำ ปากแห้ง ง่วงซึม เวียนศีรษะ ท้องผูก นอกจากนี้หากหยุดยาในทันทีอาจเกิดภาวะ rebound hypertension ได้ การใช้ยานี้จึงต้องกระทำด้วยความระมัดระวัง ปัจจุบันยานี้ได้รับความนิยมลดลง

นอกจากนี้ ยังมียาอีกหลายชนิดที่ได้รับการศึกษาวิจัยประสิทธิภาพในการช่วยเลิกบุหรี่ในมนุษย์ (ตารางที่ 2)

## การใช้ยาช่วยเลิกบุหรี่มากกว่า 1 ชนิดร่วมกัน

ในขณะที่ประสิทธิภาพของยาช่วยเลิกบุหรี่แต่ละชนิดในปัจจุบันมีอยู่จำกัด จึงได้มีผู้พยายามคิดเพิ่มประสิทธิภาพของยาช่วยเลิกบุหรี่โดยนำยามาใช้ร่วมกันมากกว่า 1 ชนิด (ตารางที่ 3) โดยมีความเชื่อว่าเมื่อใช้ยาที่มีกลไกการออกฤทธิ์แตกต่างกันร่วมกันน่าจะเสริมฤทธิ์กันได้ ทำให้มีประสิทธิภาพในการช่วยเลิกบุหรี่ได้ดีขึ้น แต่ในความเป็นจริงแล้วกลับพบว่า อัตราการเลิกบุหรี่สำเร็จกลับไม่ได้เพิ่มขึ้นแบบทวีคูณอย่างที่หลายๆคนคาดหวังไว้ นอกจากนี้ ยาหลายๆคู่ที่นำมาใช้ร่วมกันกลับมีประสิทธิภาพไม่ดีกว่าการใช้ยาชนิดเดียวเพียงลำพังเลย ตรงกันข้าม กลับกลายเป็นการเพิ่มผลข้างเคียงให้แก่ผู้ป่วยโดยไม่จำเป็น

การใช้ยาาร่วมกันที่นับว่าได้ผลดีก็คือ การนำเอา NRT แบบออกฤทธิ์ช้า (แผ่นแปะ) มาใช้ร่วมกับ NRT ชนิดออกฤทธิ์เร็ว (เช่น หมากฝรั่ง สเปรย์พ่นจมูก) ทั้งนี้โคตินที่ได้จากแผ่นแปะนั้นออกฤทธิ์ช้าแต่อยู่ได้นาน ทำให้ระดับนิโคตินในกระแสเลือดของผู้ป่วยเพิ่มขึ้นอย่างค่อยเป็นค่อยไปจนคงที่ในระดับที่ไม่สูงนัก จึงช่วยลดความอยากบุหรี่ได้ในระดับหนึ่งแต่ยังไม่เพียงพอที่จะบรรเทาอาการอยากบุหรี่แบบเฉียบพลัน (breakthrough cravings) ที่มีมักจะเกิดขึ้นเป็นระยะๆได้ การนำยาแบบออกฤทธิ์เร็ว เช่น หมากฝรั่งหรือสเปรย์พ่นจมูก มาให้ผู้ป่วยใช้ร่วมด้วยเฉพาะเมื่อเกิดอาการแบบเฉียบพลันขึ้น และหยุดใช้เมื่ออาการหายไป ก็จะช่วยลดอาการถอนนิโคตินได้อย่างสมบูรณ์ Blondal T และคณะ<sup>46</sup>ได้ทำการศึกษาในผู้สูบบุหรี่จำนวน 237 ราย โดยสุ่มแบ่งผู้ป่วยออกเป็น 2 กลุ่ม กลุ่มหนึ่งได้รับนิโคตินแบบแผ่นแปะร่วมกับสเปรย์พ่นจมูก ในขณะที่อีกกลุ่มหนึ่งได้รับเฉพาะนิโคตินแบบแผ่นแปะร่วมกับยาหลอก พบว่ากลุ่มที่ได้ยาสองชนิดร่วมกันได้ผลดีกว่าอย่างมีนัยสำคัญ โดยมีอัตราการเลิกบุหรี่สำเร็จที่ 1 ปีอยู่ที่ 27% และ 11% ตามลำดับ (odds ratio 3.03,

95% CI 1.50 to 6.14; P=0.001) อันที่จริงไม่เพียงแค่นิโคตินสเปรย์เท่านั้นที่ได้ผล Fagerström KO และคณะ<sup>47</sup> ได้ทดลองใช้หมากฝรั่งนิโคตินร่วมกับแบบแผ่นแปะเปรียบเทียบกับยาหลอก ก็พบว่าได้ผลดีกว่าการใช้ยาชนิดใดชนิดหนึ่งเพียงลำพังเช่นกัน

หลังจากนั้นไม่นาน Jorenby DE และคณะ<sup>48</sup> ก็ได้ทำการศึกษาในผู้ป่วย 893 ราย โดยแบ่งผู้ป่วยออกเป็น 4 กลุ่ม กลุ่มที่หนึ่งได้ทั้ง bupropion SR เป็นเวลา 9 สัปดาห์พร้อมกับแผ่นแปะนิโคตินเป็นเวลา 8 สัปดาห์ กลุ่มที่สองได้รับยา bupropion SR อย่างเดียว 9 สัปดาห์ กลุ่มที่สามได้รับแผ่นแปะนิโคตินอย่างเดียวเป็นเวลา 8 สัปดาห์ และกลุ่มที่สี่ได้ยาหลอกทั้ง 2 ชนิด พบว่ากลุ่มที่ได้ยาทั้งสองชนิดมีอาการอยากบุหรี่น้อยกว่ากลุ่มที่ได้ยาชนิดใดชนิดหนึ่งเพียงลำพังและสามารถควบคุมอาการอยากบุหรี่ได้ดีกว่า แต่เมื่อติดตามผลการรักษาไปเป็นเวลา 1 ปี ก็พบว่าอัตราการเลิกบุหรี่ของกลุ่มที่ได้ยาอย่างไม่แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญจากกลุ่มที่ได้ bupropion SR ตามลำพังแต่มีแนวโน้มที่จะให้ผลดีกว่า (35.5% VS 30.3%; p = 0.61)

สำหรับการใช้ยาร่วมกันของกลุ่มอื่นๆ นอกเหนือจากการใช้ NRT ชนิดแผ่นแปะร่วมกับหมากฝรั่ง และแผ่นแปะนิโคตินร่วมกับ bupropion SR แล้ว ยังมีผู้ทดลองใช้ แผ่นแปะนิโคตินร่วมกับยาด้านซึมเศร้าชนิดอื่นๆ เช่น nortriptyline, ยาด้านซึมเศร้ากลุ่ม second generation (paroxetine, venlafaxine) ก็พบว่าได้ผลดีเมื่อเปรียบเทียบกับยาหลอก (ตารางที่ 3) แต่เมื่อเปรียบเทียบกับการใช้แผ่นแปะเพียงอย่างเดียวแล้ว กลับพบว่าประสิทธิภาพในการช่วยเลิกบุหรี่กลับไม่แตกต่างกับการใช้แผ่นแปะเพียงอย่างเดียว กล่าวคือ มี OR เท่ากับ 0.9 (95%CI 0.6-1.4) และ 1.0 (95%CI 0.6-1.7) สำหรับการใช้แผ่นแปะนิโคตินร่วมกับ nortriptyline และแผ่นแปะนิโคตินร่วมกับยาด้านซึมเศร้ากลุ่ม second generation ตามลำดับ ส่วนการใช้ยา varenicline ร่วมกับยากกลุ่มอื่นๆ นั้นขณะนี้ยังมีข้อมูลจำกัดมาก คงต้องรอผลการศึกษาเพิ่มเติมก่อน

โดยสรุปแล้วการใช้ยาเลิกบุหรี่ร่วมกันสองชนิดที่มีข้อมูลชัดเจนว่าได้ผลดีมีอยู่เพียง 2 ขนานเท่านั้น ได้แก่ การใช้ยาร่วมกันภายในกลุ่มของ NRT เอง (แผ่นแปะ + หมากฝรั่ง) และการใช้แผ่นแปะร่วมกับ bupropion SR นั้น ส่วนขนานอื่นๆ นั้นยังไม่มีหลักฐานที่ชัดเจน แต่เนื่องจากการใช้ยาร่วมกันสองชนิดก็ต้องแลกมาด้วยค่าใช้จ่ายที่เพิ่มสูงขึ้นเป็นเงาตามตัวจากค่ายาและผลข้างเคียงที่มากขึ้น ผู้เชี่ยวชาญส่วนใหญ่จึงยังคงแนะนำให้เริ่มต้นด้วยยาชนิดเดียวไปก่อนในผู้ป่วยทั่วไป และพิจารณาใช้ยาสองชนิดร่วมกันเฉพาะในรายที่เสพติดนิโคตินในระดับสูงหรือในกรณีที่ไม่ประสบความสำเร็จจากการรักษาด้วยยาชนิดเดียวเท่านั้น<sup>1,3,9</sup>

นอกจากนี้ ผู้ป่วยทุกรายที่ได้รับยาร่วมกันมากกว่า 1 ชนิดควรได้รับการให้คำปรึกษาและพฤติกรรมบำบัดอย่างเหมาะสมจากผู้เชี่ยวชาญร่วมไปกับการใช้ยา ซึ่งจะช่วยให้เพิ่มโอกาสเลิกบุหรี่สำเร็จได้มากขึ้น อีกทั้งช่วยให้ผู้ป่วยได้เกิดกระบวนการเรียนรู้ที่จะจัดการกับอาการอยากบุหรี่ได้ดียิ่งขึ้น คู่มากับการที่ต้องใช้ยาหลายชนิดร่วมกัน

## บทสรุป

หัวใจหลักในการช่วยเลิกบุหรี่ให้เกิดผลสำเร็จก็คือ ความตั้งใจของตัวผู้ป่วยเอง ยาช่วยเลิกบุหรี่นั้นไม่ว่าจะเป็นยาชนิดใดก็ตามเป็นเพียงปัจจัยสนับสนุนให้การเลิกบุหรี่มีโอกาสสำเร็จสูงขึ้นและทำได้ง่ายขึ้น

เท่านั้น ยาช่วยเลิกบุหรี่ในปัจจุบันมีหลายชนิดซึ่งก็มีกลไกการออกฤทธิ์ที่แตกต่างกันไป แพทย์ควรเลือกใช้ยาช่วยเลิกบุหรี่ให้เหมาะสมกับผู้ป่วยแต่ละรายเพื่อให้ได้ผลสำเร็จสูงสุด การใช้ยาร่วมกันมากกว่า 1 ชนิดนั้นก็ยังสามารถทำได้โดยพิจารณาเป็นรายๆไป อย่างไรก็ตาม ไม่ว่าผู้ป่วยจะได้รับยาช่วยเลิกบุหรี่ชนิดใดก็ตาม แพทย์ควรเน้นย้ำกับผู้ป่วยทุกรายว่ายาเหล่านั้นจะไม่ทดแทนความตั้งใจที่มุ่งมั่นในการเลิกบุหรี่ของตัวเอง และแพทย์ต้องไม่ลืมที่จะอธิบายถึงวิธีใช้ยาอย่างถูกต้อง รวมไปถึงการให้คำปรึกษาและพฤติกรรมบำบัดอย่างเหมาะสมด้วย



## เอกสารอ้างอิง

1. The Tobacco Use and Dependence Clinical Practice Guideline Panel, Staff, and Consortium Representatives. A Clinical Practice Guideline for treating tobacco use and dependence. JAMA 2000; 283:3244-54.
2. Swartz SH, Hays JT. Office-based intervention for tobacco dependence. Med Clin North Am 2004; 88(6):1623-41.
3. Anderson JE, Jorenby DE, Scott WJ, Fiore MC. Treating tobacco use and dependence. An evidence-based clinical practice guideline for tobacco cessation. Chest 2002; 121:932-41.
4. Hughes JR. New treatment for smoking cessation. CA Cancer J Clin 2000;50:143-151.
5. Eisenberg MJ, Filion KB, Yavin D, et al. Pharmacotherapies for smoking cessation: a meta-analysis of randomized controlled trials. CMAJ 2008;179:135-44.
6. Nides M. Update on pharmacologic options for smoking cessation treatment. Am J Med 2008; 121 (4A): S20-S31.
7. Tonnesen P, Norregaard J, Sawe U. Two-year outcome in a smoking cessation trial with a nicotine patch. J Smok Relat Disord 1992; 3: 241-8.
8. Silagy C, Lancaster T, Stead L, Mant D, Fowler G. Nicotine replacement therapy for smoking cessation. Cochrane Database of Syst Rev. 2004; (3):CD000146.
9. U.S Department of Health and Human Services. Clinical Practice Guideline: Treating tobacco use & dependence: 2008 update. Public Health Service, May 2008; page 73-142.
10. Frishman WH. Smoking cessation pharmacotherapy--nicotine and non-nicotine preparations. Prev Cardiol 2007;10(2 Suppl 1):10-22.
11. National Institute for Health and Clinical Excellence. NICE Public health guidance 10: Smoking cessation services in primary care, pharmacies, local authorities and workplaces, particularly for manual working groups, pregnant women and hard to reach communities. London, February 2008.
12. Lerman C, et al. Pharmacogenetic investigation of smoking cessation treatment. Pharmacogenetics 2002;12:627-34.
13. Fagerström K. Nicotine replacement in smoking cessation. Breathe 2005; 2:66-68.
14. Okuyemi KS, Ahluwalia JS, Harris KJ. Pharmacotherapy of smoking cessation. Arch Fam Med 2000; 9:270-81.

15. D'Orlando KJ, Fox BS. Tolerability and pharmacokinetics of single and repeated doses of nicotine with The Straw, a novel nicotine replacement product. *Nicotine Tob Res* 2004; 6(1):63-70.
16. Westman EC, Tomlin KF, Perkins CE, et al. Oral nicotine solution for smoking cessation : a pilot tolerability study. *Nicotine Tob Res* 2001;3:391-6.
17. Balfour DJ, Fagerström KO. Pharmacology of nicotine and its therapeutic use in smoking cessation and neurodegenerative disorders. *Pharmacol Ther* 1996;72:51-81.
18. Stead LF, Perera R, Bullen C, et al. Nicotine replacement therapy for smoking cessation. *Cochrane Database of Systematic Review* 2008, Issue 1. Art.No.:CD000146.
19. Shiffman S, Elash CA, Paton SM, et al. Comparative efficacy of 24-hour and 16-hour transdermal nicotine patches for relief of morning craving. *Addiction* 2000;95:1185-95.
20. ICRF General Practice Research Group. Randomized trial of nicotine patches in general practice: results at one year. *BMJ* 1994;308:1476-77.
21. Fiore MC, Smith SS, Jorenby DE, Baker TB. The effectiveness of the nicotine patch for smoking cessation: a meta-analysis. *JAMA* 1994; 271:1940-7.
22. Dale LC, Hurt RD, Offord KP, et al. High-dose nicotine patch therapy. Percentage of replacement and smoking cessation. *JAMA* 1995;274:1353-8.
23. Fredrickson PA, Hurt RD, Lee GM, et al. High-dose transdermal nicotine therapy for heavy smokers: safety, tolerability and measurement of nicotine and cotinine levels. *Psychopharmacology* 1995;122:215-22.
24. Saenghirunvattana S. Trial of transdermal nicotine patch in smoking cessation. *Ramathibodi Med J*1993; 16:146-9.
25. Garvey AJ, Kinnunen T, Nordstrom BL, et al. Effects of nicotine gum dose by level of nicotine dependence. *Nicotine Tob Res* 2000; 2:53-63.
26. ยงยุทธ ตันกุลเวสส, วราคุณ นัทรทอง, สุนทร เลิศศรีสุขสันต์. การพัฒนาและผลิตหมากฝรั่งผสมนิโคตินสำหรับใช้บำบัดผู้ติดยาสูบ เอกสารประกอบการประชุมสัมมนาวิชาการประจำปี พ.ศ. 2548ของที่ประชุมสภาคณาจารย์มหาวิทยาลัยแห่งประเทศไทย (ปอมท) ณ โรงแรมเซ็นทรัลคองคเววัน เชียงใหม่ 29-30 สิงหาคม พ.ศ. 2548. มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ 2548.
27. สุนทร เลิศศรีสุขสันต์. การวิเคราะห์ในเชิงปริมาณของนิโคตินในโลหิตของอาสาสมัครและหมากฝรั่งผสมนิโคตินโดยเทคนิคโครมาโทกราฟี ปริญญาณีพนธ์ วท.ม. (เคมีชีวภาพ). กรุงเทพฯ: บัณฑิตวิทยาลัย มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ ฉบับอัดสำเนา.

28. ขงยุทธ ตันกุลเวสส, วราคุณ นัทรทอง, อนุอมสิน ดิสถาพร, สุนทรี เลิศศรีสุขสันต์, พจวรรณ ฉันทอานนท์, เสวิตา อินทพิชัย การศึกษาค่าแฟกเตอร์การปลดปล่อยสารนิโคตินในสารพอลิเมอร์หมากฝรั่ง วารสารวิทยาศาสตร์ มศว ปีที่ 22 ฉบับที่ 1 (2549) หน้า 21-33
29. Rungruanghiranya S, Ekpanyaskul C, Hattapornsawan Y, et al. Effect of nicotine polyestex gum on smoking cessation and quality of life. *J Med Assoc Thai* 2008; 91:1656-62.
30. Talwar A, Jain M, Vijayan VK. Pharmacotherapy of tobacco dependence. *Med Clin N Am* 2004; 88:1517-34.
31. Hughes JR, Stead LF, Lancaster T. Antidepressants for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2007, Issue 1. Art. No.:CD000031. DOI: 10.1002/14651858. CD000031.pub3.
32. Hurt RD, Sachs DP, Glover ED, et al. A comparison of sustained-release bupropion and placebo for smoking cessation. *N Engl J Med* 1997;337:1195-202.
33. Jorenby DE, Leischow SJ, Nides MA, et al. A controlled trial of sustained-release bupropion, a nicotine patch, or both for smoking cessation. *N Engl J Med* 1999;340:685-91.
34. Shiffman S, Johnston JA, Khayrallah M, et al. The effect of bupropion on nicotine craving and withdrawal. *Psychopharmacology* 2000; 148:33-40.
35. Muramoto ML, Lesichow SJ, Shemil D, et al. Randomized, double-blind placebo-controlled trial of 2 dosages of sustained-release bupropion for adolescent smoking cessation. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2007; 161:1068-74.
36. Coe JW, Brooks PR, Vetelino MG, et al. Varenicline: an alpha4beta2 nicotinic receptor partial agonist for smoking cessation. *J Med Chem.* 2005 May 19;48(10):3474-7
37. Jorenby DE, Hays JT, Riigotti NA, et al. Efficacy of varenicline, an  $\alpha 4\beta 2$  nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, VS placebo or sustained-release bupropion for smoking cessation. *JAMA* 2006; 296: 56-63.
38. Gonzales D, Rennard SI, Nides M, et al. Varenicline, an alpha4beta2 nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, vs sustained re-lease bupropion and placebo for smoking cessation : a randomized controlled trial. *JAMA.* 2006; 296:47-55
39. Tsai St, Cho HJ, Vheng HS, et al. A randomized, placebo-controlled trial of varenicline, a selective alpha4beta2 nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, as a new therapy for smoking cessation in Asian smokers. *Clin Ther* 2007; 29:1027-39.

40. Nakamura M, Oshima A, Fujimoto Y, et al. Efficacy and tolerability of varenicline, an alpha4beta2 nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, in a 12-week, randomized, placebo-controlled, dose-response study with 40-week follow-up for smoking cessation in Japanese smokers. *Clin Ther* 2007; 29:1040-56.
41. Stapleton JA, Watson L, Spirling Li, et al. Varenicline in the routine treatment of tobacco dependence: a pre-post comparison with nicotine replacement therapy and an evaluation in those with mental illness. *Addiction* 2008;103:146-54.
42. Aubin HJ, Bobak A, Britton JR, et al. Varenicline versus transdermal nicotine patch for smoking cessation: results from a randomized open-label trial. *Thorax* 2008; 63:717-24.
43. Tonstad S, Tonnesen P, Hajek P, et al. Effect of maintenance therapy with varenicline on smoking cessation: a randomized controlled-trial. *JAMA* 2006; 296:64-71.
44. Rollema H, Chambers LK, Coe JW, et al. Pharmacological profile of the alpha4beta2 nicotinic acetylcholine receptor partial agonist varenicline, an effective smoking cessation aid. *Neuropharmacology* 2007; 52:985-994.
45. Glassman AH, Stetner F, Walsh BT, et al. Heavy smokers, smoking cessation, and clonidine: results of a double-blind, randomized trial. *JAMA* 1988; 259:2863-66.
46. Blondal T, Gudmundsson LJ, Olafsdottir I, Gustavsson G, Westin A. Nicotine nasal spray with nicotine patch for smoking cessation: randomised trial with six year follow up. *BMJ* 1999; 318:285-9.
47. Fagerström KO, Schneider NG, Lunell E. Effectiveness of nicotine patch and nicotine gum as individual versus combined treatments for tobacco withdrawal symptoms. *Psychopharmacology* 1993; 111:271-7.
48. Jorenby DE, Leischow SJ, Nides MA, et al. A controlled trial of sustained-release bupropion, a nicotine patch, or both for smoking cessation. *N Engl J Med* 1999;340(9):685-91.

ตารางที่ 1: แสดงคุณลักษณะและข้อควรระวังของยาช่วยเลิกบุหรี่แต่ละชนิด<sup>2-6, 9-11</sup>

ยาช่วยเลิกบุหรี่	ขนาดยา	ระยะเวลา (สัปดาห์)	Estimated Odds Ratio (95%CI)	ข้อดี	ข้อเสีย	ข้อควรระวัง
นิโคตินชนิดแผ่นแปะ (Nicotine patch)	>10cigarettes/day: 21mg/24hr x 6-8 wk; จากนั้นลดเป็น 14mg/24hr & 7mg/24hr ทุกๆ 2-4 wk  ≤10cigarettes/day: 14mg/24hr x 6wk; แล้วลดเป็น 7mg/24 hr x 2-4 wk	6-16	1.9 (1.7-2.2)	ออกฤทธิ์ยาว	onset ช้า ไม่ เหมาะกับ breakthrough craving; ผิวหนัง อักเสบ (50%)	หลีกเลี่ยงใน สตรีตั้งครรภ์ (Pregnancy category D) หรือให้นมบุตร อีกเสบ (50%)
หมากฝรั่งนิโคติน	≥25 cigarettes/day: ใช้ 4 mg โดย week 0-6 ให้ 1 ชิ้น ทุก 1-2 hr (อย่างน้อย 9 ชิ้น/ วัน); week 7-9 ให้ 1 ชิ้น ทุก 2-4 hr; week 10-12 ให้ 1 ชิ้น ทุก 4-8 hr  < 25 cigarettes/day: ใช้ 2 mg ด้วย schedule เดียวกัน	6-14	1.5 (1.2-1.7)	ใช้ง่าย ลด อาการถอนนิ โคตินแบบ breakthrough craving ได้ดี; ชะลอ weight gain ได้	ต้องเคี้ยวให้ ถูกวิธี (Chew and Park technique) เพื่อลด ผลข้างเคียง	ผู้ที่ม Temporomandi bular joint (TMJ) disease หรือใช้ฟัน ปลอม; ในสตรี ตั้งครรภ์ (Pregnancy category C)
Bupropion-SR	เริ่มยาอย่างน้อย 1-2 สัปดาห์ก่อนหยุด บุหรี่ โดยให้ขนาด 150 mg po QD x 3 วัน แล้วเพิ่มเป็น 150 mg BID	12-24	2.0 (1.8-2.2)	ใช้ในผู้ป่วย cardiovascula r disease ได้; ชะลอ weight gain ได้; ใช้ได้ดีใน	Seizure (1:1,000); eating disorders; นอนไม่หลับ (35-40%)	ผู้ป่วยโรค ลมชัก; ผู้ป่วย ใช้หรือเคยใช้ ยากุ่ม MAOI; สตรีตั้งครรภ์ (Pregnancy

				ผู้ป่วยที่มี depression ด้วย		category C)
Varenicline	เริ่มยาอย่างน้อย 1-2 สัปดาห์ก่อนหยุด บุหรี่ โดยให้ขนาด 0.5 mg po QD x 3 วัน จากนั้น 0.5 mg BID ในวันที่ 4-7 และ 1mg BID หลังจากนั้น	12-24	3.1 (2.5-3.8)	ได้ผลสูงสุด; ลด positive reinforcement ได้; .ใช้ได้ในผู้ป่วย cardiovascular disease	Nausea (30%); abnormal dreams (5%)	สตรีตั้งครรภ์ (Pregnancy category C); ผู้ป่วย end-stage renal disease; ผู้ป่วยโรคลมชักหรือมี psychiatric disorders ต้องติดตามอย่างใกล้ชิด
Nortriptyline	เริ่มยาอย่างน้อย 10-28 วันก่อนหยุดบุหรี่ โดยให้ขนาด 25 mg po QD แล้วเพิ่มขนาดขึ้นเรื่อยๆทุก 3-5 วัน จนถึง 75-100 mg QD	12	1.8 (1.3-2.6)	ประสิทธิภาพดี; ราคาถูกมาก; มีใช้กว้างขวาง	ปากแห้ง คอแห้ง ง่วงนอน	สตรีตั้งครรภ์ (Pregnancy category D); หลีกเลี่ยงในผู้ป่วยโรคหัวใจทุกประเภท และผู้ที่เคยใช้ยากุ่ม MAOI ภายใน 2 สัปดาห์

ตารางที่ 2: แสดงยาต่างๆที่ได้รับการศึกษาถึงประสิทธิภาพในการช่วยเลิกบุหรี่

ยา	กลไกการออกฤทธิ์	ประสิทธิภาพ*	ข้อสังเกต
Naloxone	Opioid antagonists	0	
Naltrexone	Opioid antagonists	0	
Gabapentin	Modify GABA system	0	
Lobeline	Partial nicotinic agonist	0	
Tiagabine	↑GABA activity	±	อาจลดความอยากบุหรี่ได้ เพิ่ม cognitive performance
Mecamylamine	Nicotinic receptor antagonist	±	รอข้อมูลเพิ่มเติม
Atropine	Muscarinic receptor antagonist	0	
Chlorpromazine	Muscarinic receptor antagonist	0	
Venlafaxine	Selective serotonin reuptake inhibitor	±	รอข้อมูลเพิ่มเติม
Fluoxetine	Selective serotonin reuptake inhibitor	±	รอข้อมูลเพิ่มเติม
Cytisine	Alpha4beta2 nicotinic receptor agonist	±	รอข้อมูลเพิ่มเติม น่าจะมีประสิทธิภาพดี ใช้กันเฉพาะในยุโรปตะวันออกมาราว 40 ปีแล้ว OR 1.93 (95%CI 1.21-3.06)
ชาหญ้าดอกขาว ( <i>Vernonia cinerea</i> (L.) Less)	ยังไม่ชัดเจน อาจเกิดจาก ↑expression of dopamine receptor type 1	±	รอข้อมูลเพิ่มเติม อาจช่วยลดความอยากบุหรี่ได้

\*0 = ไม่มีประสิทธิภาพ; ± = ยังสรุปไม่ได้ อาจใช้ได้ผลแต่ต้องมีการศึกษาเพิ่มเติม

ตารางที่ 3: แสดงประสิทธิภาพของการใช้ยาช่วยเลิกบุหรี่ชนิดต่างๆร่วมกันมากกว่า 1 ชนิด\*

ยาที่ใช้ร่วมกัน	Odds Ratio <sup>†</sup> (95%CI)	Odds Ratio <sup>‡</sup> (95%CI)	อัตราการเลิกบุหรี่สำเร็จ* (95%CI)
แผ่นแปะนิโคติน + หมากฝรั่งนิโคติน (เกี่ยวข้องกับเวลาออกฤทธิ์)	3.6 (2.5-5.2)	1.9 (1.3-2.7)	36.5 (28.6-45.3)
แผ่นแปะนิโคติน + Bupropion SR	2.5 (1.9-3.4)	1.3 (1.2-1.8)	28.9 (23.5-35.1)
แผ่นแปะนิโคติน + Nortriptyline	2.3 (1.3-4.2)	0.9 (0.6-1.4)	27.3 (17.2-40.4)
แผ่นแปะนิโคติน + ยาด้านซึมเศร้ากลุ่ม second generation (paroxetine, venlafaxine)	2.0 (1.2-3.4)	1.0 (0.6-1.7)	24.3 (16.1-35.0)

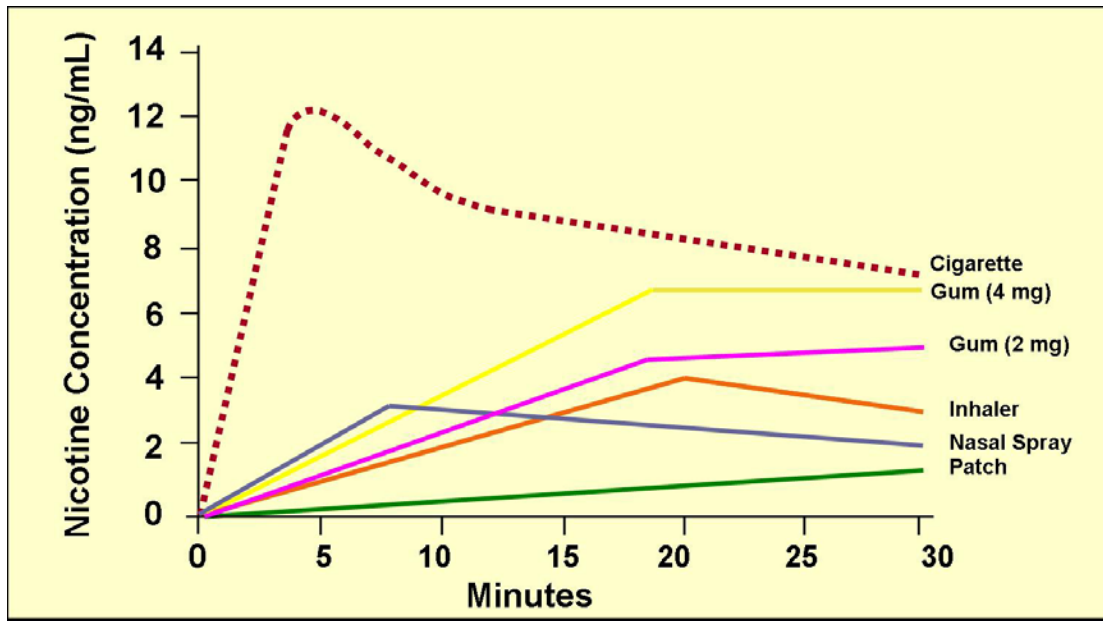
\*ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 9

<sup>†</sup>เมื่อเปรียบเทียบกับ placebo

<sup>‡</sup>เมื่อเปรียบเทียบกับแผ่นแปะนิโคตินเพียงอย่างเดียว



รูปที่ 1: แสดงระดับของนิโคตินในกระแสเลือดที่ได้จากการสูบบุหรี่เปรียบเทียบกับที่ได้จากยาช่วยเลิกบุหรี่กลุ่ม NRT (แผ่นแปะและหมากฝรั่ง)



\*ดัดแปลงมาจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 10 และ 13