

ประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยาบำบัดโรคเสพติด

ธีระพงษ์ ศรีศิลป์

Received: 15 May 2014

Accepted: 8 December 2014

บทคัดย่อ

บทนำ: การเสพติดหรือบุหรี่ยัดเป็นโรคเรื้อรังและเป็นปัจจัยเสี่ยงหลักต่อการเกิดโรคเรื้อรังอื่นๆ แนวทางการบำบัดโรคเสพติดด้วยยาที่ได้ผลดีและเป็นปัจจุบันจึงมีความสำคัญ การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์เพื่อทบทวนประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยาบำบัดโรคเสพติด **วิธีการศึกษา:** สืบค้นข้อมูลในปี ค.ศ. 2008-2014 จากฐานข้อมูล PubMed และเว็บไซต์ที่เกี่ยวข้อง คัดเลือกการวิจัยทางคลินิกแบบ randomized controlled trial และ systematic review **ผลการวิจัย:** ข้อมูลด้านประสิทธิภาพและความปลอดภัย ได้จากแนวทางการบำบัดโรคเสพติด 2 แนวทาง การศึกษา systematic review ที่มี meta-analysis จำนวน 4 เรื่อง และ randomized controlled trial 3 เรื่อง ผลหลักได้จาก meta-analysis ขององค์การความร่วมมือ Cochrane พบว่ายาที่มีประสิทธิภาพในการบำบัดโรคเสพติดเมื่อเทียบกับยาหลอก ได้แก่ varenicline (OR=2.88, 95%CI 2.40-3.47), bupropion (OR=1.82, 95%CI 1.60-2.06), nicotine replacement therapy; NRT (OR=1.84, 95%CI 1.71-1.99), clonidine (RR=1.63, 95%CI 1.22-2.18), nortriptyline (RR=2.03, 95%CI 1.48-2.78) และ cytosine (RR 3.29, 95%CI 1.84-5.90) เมื่อเปรียบเทียบระหว่างยา พบว่า varenicline มีประสิทธิภาพสูงสุด โดยผลไม่แตกต่างกับการให้ NRT หลายรูปแบบร่วมกัน ยาที่มีประสิทธิภาพรองลงมาคือ bupropion โดยเทียบเท่ากับ NRT เดี่ยว ส่วนหญิงดกขาวมีการศึกษาขนาดเล็กในประเทศไทย พบว่ามีประสิทธิภาพดีเช่นกัน (อัตราการเลิกยาสูบร้อยละ 40.0-62.7 ภายใน 2 เดือน) ข้อมูลด้านความปลอดภัย พบว่ายาทุกชนิดไม่พบอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรง และไม่เพิ่มความเสี่ยงต่อโรคหัวใจและหลอดเลือด (major adverse cardiovascular events; MACE) อาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อยแตกต่างกันตามชนิดของยา คือ nicotine patch ระคายเคืองผิวหนัง ร้อยละ 54 ส่วน nicotine gum ทำให้ระคายเคือง ปวดศีรษะ และระคายเคืองทางเดินอาหาร bupropion ทำให้นอนไม่หลับร้อยละ 30-40 และปากแห้งร้อยละ 10 varenicline ทำให้คลื่นไส้ nortriptyline ทำให้ปากแห้ง ง่วงซึม clonidine ทำให้ง่วงซึมและความดันโลหิตต่ำขณะเปลี่ยนท่า cytosine ทำให้อาหารไม่ย่อย คลื่นไส้ และปวดหัว และหญิงดกขาวทำให้คลื่นไส้ ปวดท้อง คลื่นไส้ ปวดศีรษะ ใจสั่น และง่วงซึม **สรุปผลการวิจัย:** จากการทบทวนเป็นปัจจุบันพบว่ายาบำบัดโรคเสพติดที่มีประสิทธิภาพได้แก่ varenicline, bupropion, nicotine replacement therapy, clonidine, nortriptyline, cytosine และหญิงดกขาว โดยยาทุกชนิดไม่ทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรง

คำสำคัญ: โรคเสพติด การเลิกบุหรี่ ยาบำบัด ประสิทธิภาพ ความปลอดภัย

วารสารเภสัชศาสตร์อีสาน 2557; 10(3): 256-268

ภ.บ. (บริหารทางเภสัชกรรม) อาจารย์กลุ่มวิชาเภสัชกรรมคลินิก คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหาสารคาม ต.ขามเรียง อ.กันทรวิชัย จ.มหาสารคาม 44150

ติดต่อผู้พิมพ์: คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหาสารคาม ต.ขามเรียง อ.กันทรวิชัย จ.มหาสารคาม 44150,

Email: theerapong.s@msu.ac.th

Efficacy and Safety of Medications Use in Tobacco Dependence

Theerapong Seesin

Abstract

Introduction: Tobacco dependence is defined as a chronic disease and acts as a major risk factor for other chronic diseases. New clinical studies of the efficacy and safety of medications used in tobacco dependence are needed. This study aimed to review the efficacy and safety of such medications. **Methods:** Guidelines, articles in PubMed and other related websites were searched for randomized controlled trials and systematic reviews from 2008-2014. **Results:** Two clinical practice guidelines, four systematic reviews with meta-analysis and three clinical trials were included in this study. The main results of Cochrane Collaboration with meta-analysis compared the effectiveness of medications used for tobacco dependences with placebo including varenicline (OR=2.88, 95% CI 2.40-3.47), bupropion (OR=1.82, 95% CI 1.60-2.06), nicotine replacement therapy; NRT (OR=1.84, 95% CI 1.71-1.99), clonidine (RR=1.63, 95%CI 1.22-2.18), nortriptyline (RR=2.03, 95%CI 1.48-2.78) and cytisine (RR=3.29, 95%CI 1.84-5.90). *Vernonia cinerea* Less showed efficacy in small clinical studies (quit rate 40-62.7% within 2 months follow-up period. With regard to drug-drug comparisons, varenicline was more effective than bupropion and single NRT. There were no serious adverse events caused by medications.. The most common side effect of NRT was skin irritation associated with nicotine patch (54%). Nicotine gum caused jaw pain, hiccough and gastrointestinal disturbance. Side effects included bupropion were insomnia (30-40%) and dry mouth (10%) for bupropion, nausea (varenicline), dry mouth and drowsiness (nortriptyline, drowsiness and postural hypotension (clonidine), dyspepsia, nausea and headache (cytisine), tongue numbness, craving reduction, drowsiness and headache (*Vernonia cinerea* Less). **Conclusion:** Recent clinical studies varenicline, bupropion, nicotine replacement therapy, clonidine, nortriptyline, cytisine and *Vernonia cinerea* Less demonstrated efficacy for treatment of tobacco dependence. No medications were associated with serious adverse events.

Key words: tobacco dependence, smoking cessation, medications, efficacy, safety

IJPS 2014; 10(3): 256-268

Pharm D. Lecturer of Clinical Pharmacy group, Faculty of Pharmacy, Mahasarakham University, Kantharawichai
Maha Sarakham, Thailand 44150

*Corresponding author: Faculty of Pharmacy, Mahasarakham University, Kantharawichai Maha Sarakham, Thailand 44150,
Email: theerapong.s@msu.ac.th

บทนำ

การเสพยาสูบหรือบุหรี่จัดเป็นโรคเรื้อรังที่มีความสำคัญเนื่องจากเป็นปัจจัยเสี่ยงหลักต่อการเกิดโรคเรื้อรังชนิดอื่นๆ จากรายงานของสำนักงานพัฒนานโยบายสุขภาพระหว่างประเทศ กระทรวงสาธารณสุข เมื่อเดือนสิงหาคม พ.ศ. 2554 พบว่าคนไทยเสียชีวิตจากการสูบบุหรี่ 48,244 คน คิดเป็นร้อยละ 17 จากผู้เสียชีวิตทั้งหมด โดยเสียชีวิตจากโรคต่างๆ ได้แก่ โรคมะเร็งปอด มะเร็งหลอดอาหาร มะเร็งชนิดอื่นๆ โรคหัวใจและหลอดเลือด โรคถุงลมโป่งพอง โรคทางเดินหายใจ และโรคอื่นๆที่ไม่ได้กล่าวถึงอีกมาก (Wateesatokit, 2011) และจากโครงการสำรวจการบริโภคยาสูบในผู้ใหญ่ระดับโลก ปี พ.ศ. 2554 (Global Adult Tobacco Survey; GATS) พบว่าในประเทศไทยยังคงมีผู้ที่สูบบุหรี่จำนวนมาก โดยประชากรอายุตั้งแต่ 15 ปีขึ้นไปสูบบุหรี่มีวันจำนวน 13 ล้านคน (Benjakul *et al.*, 2011) นับว่าเป็นปัญหาทางสาธารณสุขที่สำคัญของประเทศ

การบำบัดโรคเสพยาสูบหรือการให้บริการเลิกบุหรี่ประกอบด้วย การให้คำแนะนำที่เหมาะสมและการใช้ยา ซึ่งพบว่าการใช้สองวิธีร่วมกันจะมีความสำเร็จมากกว่าใช้วิธีใดวิธีหนึ่งเพียงอย่างเดียว (Fiore *et al.*, 2008) โดยยาที่ใช้บำบัดโรคเสพยาสูบมีหลายชนิด การเลือกใช้ยาแต่ละชนิดให้เหมาะสมกับผู้ป่วยเฉพาะรายจะต้องคำนึงถึงปัจจัยต่างๆ ได้แก่ ข้อบ่งใช้ ประสิทธิภาพ ความปลอดภัย ความร่วมมือในการใช้ยา และราคาของยา โดยแนวทางการบำบัดโรคเสพยาสูบล่าสุดของประเทศสหรัฐอเมริกาได้เผยแพร่ในปี ค.ศ. 2008 ส่วนของประเทศไทยมีการเผยแพร่แนวทางการบำบัดโรคเสพยาสูบฉบับปรับปรุงในปี พ.ศ. 2555 และจากการสืบค้นข้อมูลพบว่ามีการศึกษาด้านประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยาเพิ่มเติมในเวลาต่อมา ซึ่งในบทความนี้จะสรุปข้อมูลจากแนวทางการบำบัดและข้อมูลจากการศึกษาที่เป็นปัจจุบัน

เพิ่มเติม เพื่อเป็นข้อมูลในการใช้ยาอย่างเหมาะสมสำหรับผู้ป่วยต่อไป

ยาบำบัดโรคเสพยาสูบ

ยาบำบัดโรคเสพยาสูบส่วนใหญ่ออกฤทธิ์ที่ระบบประสาทส่วนกลาง โดยพัฒนาจากความเข้าใจเรื่องกลไกการติดนิโคตินซึ่งเป็นสารเสพติดในยาสูบ โดยเมื่อสูดควันยาสูบเข้าไป นิโคตินจะถูกดูดซึมผ่านผนังเซลล์ทางเดินหายใจเข้าสู่กระแสเลือด แล้วกระจายไปยังสมองและส่วนต่างๆของร่างกายอย่างรวดเร็ว เข้าไปจับกับตัวรับ (nicotinic cholinergic receptors; nAChRs) ส่งผลให้มีการหลั่งสารสื่อประสาทต่างๆ ออกมามากมาย โดยเฉพาะโดปามีน (dopamine)

ในระบบประสาทส่วนกลางมีส่วนที่รับรู้ความรู้สึกเป็นสุข เรียกว่า "brain rewarding pathway" โดยเริ่มจากสมองส่วนที่เรียกว่า ventral tegmental area (VTA) ซึ่งจะส่งสัญญาณประสาทไปยังสมองส่วน nucleus accumbens ผ่านโดปามีน นิโคตินจะไปกระตุ้น brain rewarding pathway โดยจับกับตัวรับคือ nAChRs ที่อยู่บนปลายประสาทของ VTA มีผลทำให้มีการหลั่งโดปามีนออกมามากขึ้น ผู้สูบบุหรี่จึงรู้สึกเป็นสุข ปลอดภัย

นอกจากเพิ่มการหลั่งโดปามีนที่ brain rewarding pathway แล้ว นิโคตินยังเพิ่มการหลั่ง acetylcholine, glutamine, serotonin, norepinephrine และ gamma-aminobutyric acid (GABA) ออกจากปลายประสาทอีกด้วย สารสื่อประสาทเหล่านี้ส่งผลในเชิงบวกต่อระบบประสาทส่วนกลางคือทำให้มีความรู้สึกพึงพอใจและเป็นสุข นอกจากนี้การสูบบุหรี่เรื้อรังยังลดการทำงานของเอนไซม์ monoamine oxidase A และ B (MAOA และ MAOB) ในสมองด้วย ทำให้สารสื่อประสาทเช่น dopamine และ norepinephrine มีปริมาณสะสมมากขึ้น การได้รับนิโคตินซ้ำๆจะทำให้เกิดการทน (tolerance) ต่อผลของนิโคติน ซึ่งเป็นการปรับตัวของระบบประสาท (neuro-

adaptation) โดยมีการเพิ่มจำนวนของบริเวณที่จับกับนิโคติน (binding site) ของตัวรับ nAChR ทำให้ต้องใช้นิโคตินปริมาณมากขึ้นในการกระตุ้น เกิดการเสพติด และเมื่อไม่ได้สูบบุหรี่ ผู้ป่วยจะมีอาการหงุดหงิด กระวนกระวาย เนื่องจากนิโคตินจะไปลดความไวของจุดกระตุ้น (threshold) ที่ทำให้เกิดความพึงพอใจด้วย เมื่อไม่ได้รับนิโคติน threshold นี้จึงสูงขึ้น เกิดอาการถอนนิโคติน (withdrawal) ที่มีความรุนแรงตามระดับการติดนิโคติน อาการถอนนิโคตินนี้เป็นอุปสรรคที่สำคัญต่อการเลิกยาสูบ (Benowitz, 2009; Suthisisang, 2003)

แนวทางการบำบัดโรคเสพติดของประเทศไทยสหรัฐอเมริกาซึ่งเผยแพร่ในเดือนพฤษภาคม ปี ค.ศ. 2008 และฉบับปรับปรุงของประเทศไทย ปี พ.ศ. 2555 ได้ระบุว่าควรมีการให้ยาแก่ผู้ป่วยที่เสพติดทุกราย เว้นแต่มีข้อห้ามใช้หรืออยู่ในประชากรกลุ่มพิเศษที่ยังขาดข้อมูลด้านประสิทธิภาพและความปลอดภัยของการใช้ยา ได้แก่กลุ่มหญิงตั้งครรภ์หรือหญิงให้นมบุตร ผู้ที่สูบบุหรี่น้อยกว่า 10 มวนต่อวัน และผู้ที่มีอายุต่ำกว่า

18 ปี โดยยาที่ควรเลือกใช้เป็นลำดับแรก (first-line medications) ได้แก่นิโคตินทดแทน (nicotine replacement therapy; NRT) ในรูปแบบต่างๆ และยาชนิดรับประทานอีก 2 ชนิด คือ bupropion และ varenicline ส่วนยาที่ควรใช้เป็นลำดับถัดมา (second-line medications) มี 2 ชนิด ได้แก่ clonidine และ nortriptyline (Fiore *et al.*, 2008; Rungruanghiranya *et al.*, 2012) และในปี ค.ศ. 2013 องค์การความร่วมมือโคเชรน (The Cochrane Collaboration) ได้ทบทวนประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยาเลิกยาสูบอย่างเป็นระบบ โดยรวบรวมการศึกษาแบบ Randomized Controlled Trial (RCT) ที่ทำการศึกษาระหว่างปี ค.ศ. 2008 ถึง ค.ศ. 2012 จำนวน 267 การศึกษา มีกลุ่มตัวอย่างเป็นผู้ที่สูบบุหรี่รวมจำนวน 101,804 คน ผลของการศึกษานี้เป็นข้อมูลที่สำคัญต่อการพิจารณาเลือกให้ยาให้เหมาะสมกับผู้ป่วยเฉพาะราย เพิ่มเติมจากข้อมูลที่ได้จากแนวทางการบำบัดปี ค.ศ. 2008 และ พ.ศ. 2555 ที่ยังไม่ได้ปรับปรุงเพิ่มเติมให้เป็นปัจจุบัน (Cahill *et al.*, 2013)

ตารางที่ 1 การศึกษาที่นำมาสรุปเพิ่มเติมจากแนวทางการบำบัดปี ค.ศ. 2008 และ พ.ศ. 2555

ชื่อผู้ทำการศึกษา	รูปแบบการศึกษา	ชนิดของยา	จำนวนผู้ป่วย	ระยะติดตาม
Cahill <i>et al.</i> , 2013	Meta-analysis (267 studies)	1 st , 2 nd line drugs ทุกชนิด และ cytisine	101,804 คน	6-12 เดือน
Mills <i>et al.</i> , 2013	Meta-analysis (63 studies)	1 st , 2 nd line drugs ทุกชนิด	30,508 คน	6-12 เดือน
West <i>et al.</i> , 2011	Randomized control trial	Cytisine	740 คน	12 เดือน
Hajek, 2013	Systematic review and meta-analysis (8 studies)	Cytisine	4,020 คน	2 สัปดาห์-12 เดือน
Hartmann-Boyce <i>et al.</i> , 2012	Systematic review (4 studies)	Nicotine Vaccine	2,642 คน	12 เดือน
Wongwiwatthanakut, 2009	Randomized control trial	หญ้าดอกขาว	64 คน	14 วัน
Leelarungrayup, 2010	Randomized control trial	หญ้าดอกขาว	58 คน	2 เดือน

1. ยาบําบัดโรคเสพยาสูบที่ควรเลือกใช้เป็นลำดับแรก

ข้อมูลสรุปด้านประสิทธิภาพของยาบําบัดโรคเสพยาสูบที่ควรเลือกใช้เป็นลำดับแรกขององค์กรความร่วมมือคอเครอนนั้น เมื่อเปรียบเทียบกับยาหลอกพบว่าทั้ง NRT, bupropion และ varenicline ต่างก็สามารถช่วยให้ผู้ป่วยเลิกยาสูบได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่เมื่อเปรียบเทียบแบบตัวต่อตัว (head to head comparison) พบว่ายา bupropion และ NRT มีประสิทธิภาพเท่าเทียมกัน (OR 0.99, 95% CI 0.86–1.13) ส่วนยา varenicline มีประสิทธิภาพเหนือกว่า NRT เดี่ยว (OR 1.57, 95%CI 1.29–1.91) และเหนือกว่า bupropion (OR 1.59, 95%CI 1.29–1.96) แต่ไม่ได้เหนือกว่า NRT ที่ให้ร่วมกันหลายรูปแบบ (combination NRT) โดยที่ยาทุกชนิดมีอาการไม่พึงประสงค์เพียงเล็กน้อย (Cahill *et al.*, 2013)

ส่วนข้อมูลด้านอาการไม่พึงประสงค์ที่เกี่ยวข้องกับระบบหัวใจและหลอดเลือดนั้น ข้อมูลของการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบจากการศึกษาแบบ randomized control trials (RCTs) จำนวน 63 การศึกษาพบว่ายาที่ไม่เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดคือ bupropion (RR 0.98, 95%CI 0.54-1.73) และ varenicline (RR 1.30, 95%CI 0.73-2.23) ส่วน NRT นั้นมีความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดชนิดที่ไม่รุนแรง (RR 2.29, 95%CI 1.32-3.82) เช่น หัวใจเต้นเร็ว (tachycardia) แต่เมื่อแยกวิเคราะห์เฉพาะเหตุการณ์ที่รุนแรง (major adverse cardiovascular events; MACE) ซึ่งได้แก่ cardiovascular death, non-fatal myocardial infarction และ non-fatal stroke พบว่ายาทุกชนิดไม่ได้เพิ่มความเสี่ยงต่อเหตุการณ์เหล่านี้ (RR 1.38, 95%CI 0.58-3.26) อย่างไรก็ตามยังมีคำเตือนให้เฝ้าระวังการเกิดอาการไม่พึงประสงค์เหล่านี้อยู่ (Mills *et al.*, 2013) รายละเอียดข้อมูลด้านประสิทธิภาพ ความปลอดภัย และการใช้ยาแต่ละชนิดเป็นดังนี้

1.1 Nicotine Replacement Therapy (NRT)

ออกฤทธิ์โดยจับกับ nicotinic receptor กระตุ้นให้เกิดการหลั่งสารสื่อประสาทโดยเฉพาะโดปามีนในระบบประสาทส่วนกลาง สำหรับการใช้นิโคตินทดแทนในปัจจุบันมีหลายรูปแบบ ทำให้มีเภสัชจลนศาสตร์ที่แตกต่างกัน ปกตินิโคตินมีคุณสมบัติเป็นเบสอ่อน (pKa=8) ถูกดูดซึมผ่านทางเดินอาหารได้น้อยเนื่องจาก pH ที่ต่ำในทางเดินอาหารจะทำให้นิโคตินส่วนใหญ่อยู่ในรูปแตกตัว นอกจากนี้นิโคตินยังมี first-pass metabolism ที่ตับค่อนข้างสูง การให้นิโคตินจึงไม่ให้ในรูปแบบรับประทาน โดยมีการบริหารยาในรูปแบบต่างๆ ได้แก่ แบบหมากฝรั่งเคี้ยว (nicotine gum) แบบแผ่นแปะผิวหนัง (nicotine transdermal patch) แบบสูดพ่น (nicotine inhaler) แบบพ่นจมูก (nicotine nasal spray) และแบบเม็ดอม (nicotine lozenge) นอกจากนี้ยังมีการพัฒนารูปแบบใหม่ๆ ซึ่งอยู่ระหว่างการศึกษ เช่น นิโคตินวัคซีน เป็นต้น ซึ่งจากการศึกษาพบว่านิโคตินวัคซีนช่วยลดอาการอยากสูบบุหรี่และไม่มีอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรง แต่ยังไม่แน่ชัดในการช่วยเลิกยาสูบในระยะยาว โดยจากการศึกษา 2 การศึกษาพบว่า นิโคตินวัคซีนช่วยให้เลิกบุหรี่ได้ประมาณ 11% แต่จากการติดตาม 12 เดือนพบว่าไม่มีความแตกต่างกับยาหลอก (RR 1.35, 95%CI 0.82-2.22 และ RR 1.74, 95%CI 0.73 -4.18) (Hartmann-Boyce *et al.*, 2012; Esterlis, 2013)

สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาของสหรัฐอเมริกา (U.S. FDA) กำหนดให้นิโคตินรูปแบบแผ่นแปะ แบบหมากฝรั่งเคี้ยว และแบบลูกอม เป็นยาที่ผู้ป่วยสามารถหยาบเองได้ (over the counter medications) ส่วนแบบพ่นจมูกและแบบสูดพ่น เป็นยาที่ต้องใช้ใบสั่งยา ขณะที่ในประเทศไทย มีนิโคตินทดแทนขึ้นทะเบียนเป็นยารักษาโรคเสพยาสูบสองชนิดคือนิโคตินแบบแผ่นแปะผิวหนังและแบบหมากฝรั่งเคี้ยว โดยกำหนดให้เป็นยาอันตราย สามารถจ่ายได้โดยแพทย์ ทันตแพทย์ และเภสัชกร

เมื่อถูกดูดซึมเข้าสู่กระแสเลือดผ่านช่องทางต่างๆ นิโคตินจะกระจายตัวเข้าสู่เนื้อเยื่อสมองอย่าง

รวดเร็วภายใน 7-19 วินาที มีปริมาตรการกระจายตัว 2-3 ลิตร/กิโลกรัม นิโคตินสามารถผ่านสูดและน้ำนมได้ มีระดับความเข้มข้นของนิโคตินในน้ำนมต่อในเลือดเท่ากับ 2.9:1 นิโคตินส่วนใหญ่ถูกเปลี่ยนแปลงโดยกระบวนการ oxidation ที่ตับ ค่าครึ่งชีวิตของการกำจัดยาออก 1-4 ชั่วโมง (เฉลี่ย 2 ชั่วโมง)

ไม่ควรใช้ในหญิงตั้งครรภ์ (pregnancy category D) และการศึกษาการใช้ยาในหญิงให้นมบุตรยังมีจำกัด ควรใช้ด้วยความระมัดระวังในผู้ป่วยโรคหัวใจและหลอดเลือด ได้แก่ผู้ป่วยที่เพิ่งเกิดภาวะกล้ามเนื้อหัวใจตาย (post myocardial infarction) ภายในระยะเวลาไม่เกิน 2 สัปดาห์ ผู้ป่วยหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิดรุนแรง (serious arrhythmia) และผู้ป่วยที่อาจมีอาการเจ็บหน้าอกกำเริบ (unstable angina pectoris) (Chulawattanatol and Suksomboon, 2003; Fiore *et al.*, 2008)

จากการรวบรวมการศึกษาว่า 119 การศึกษาพบว่า การให้ยา nicotine replacement therapy สามารถช่วยให้เลิกยาสูบได้อย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับยาหลอก (OR=1.84, 95%CI 1.71-1.99) และมีประสิทธิภาพเท่าเทียมกันทุกรูปแบบการบริหารยา โดยมีอาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อยที่สุดคืออาการระคายเคืองผิวหนังเมื่อให้ยาแบบแผ่นแปะ (ประมาณ 54%) แต่ไม่สัมพันธ์กับการหยุดยา และไม่มีรายงานอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรง (Cahill *et al.*, 2013; Mills *et al.*, 2013)

การบริหารยาในรูปแบบหมากฝรั่งเคี้ยว ควรให้ผู้ป่วยหยุดสูบบุหรี่ทันทีเพื่อป้องกันการได้รับนิโคตินเกินขนาด และเคี้ยวหมากฝรั่งทุก 1 – 2 ชั่วโมงในช่วง 6 สัปดาห์แรกของการบำบัด แล้วให้ลดขนาดลงเรื่อยๆ เช่น เคี้ยวทุก 2-4 ชั่วโมงในสัปดาห์ที่ 7-9 และเคี้ยวทุก 4-8 ชั่วโมงในสัปดาห์ที่ 10-12 โดยทั่วไปใช้เวลาบำบัดประมาณ 12 สัปดาห์ การให้ผู้ป่วยเคี้ยวหมากฝรั่งเฉพาะเวลาที่อยากสูบบุหรี่จะมีประโยชน์น้อยกว่าการให้แบบกำหนดเวลา และไม่ควรเคี้ยวเกินวันละ 24 ชิ้น หมากฝรั่งมี 2 ขนาด โดยขนาด 2 มิลลิกรัม ใช้ใน

ผู้ป่วยที่มีการสูบบุหรี่ไม่เกิน 25 มวนต่อวัน และขนาด 4 มิลลิกรัม ใช้ในผู้ป่วยที่มีการสูบบุหรี่เกิน 25 มวนต่อวัน ก่อนเคี้ยวยาควรงดเครื่องดื่มหรืออาหารที่มีฤทธิ์เป็นกรดเช่น น้ำผลไม้ น้ำอัดลม กาแฟ เป็นเวลา 15 นาที เนื่องจากจะรบกวนการดูดซึมยา เมื่อเคี้ยวยาเสร็จแล้วควรห่อแล้วทิ้งให้มิดชิด

ยานิโคตินแบบหมากฝรั่งเคี้ยวมีอาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อยได้แก่ อาการเจ็บที่ช่องปาก สะอึก อาหารไม่ย่อย และปวดกราม ซึ่งแก้ไขได้โดยการเคี้ยวให้ถูกวิธี ซึ่งเรียกว่า “chew and park technique” โดยให้ผู้ป่วยเคี้ยวยาช้าๆจนกระทั่งเกิดรสเผ็ดซ่าของยา จากนั้นให้หยุดเคี้ยวแล้วอมยาไว้ข้างกระพุ้งแก้มจนกระทั่งรสเผ็ดซ่าหายไป ทำซ้ำๆเป็นเวลาประมาณ 30 นาที ต่อการเคี้ยวยา 1 ครั้ง การกลืนน้ำลายจะทำให้เกิดการระคายเคืองทางเดินอาหารส่วนบนได้มาก

การบริหารยานิโคตินแบบแผ่นแปะผิวหนังให้แปะบริเวณที่มีขนน้อย เช่น บริเวณคอหรือเอว และเปลี่ยนบริเวณที่แปะไปเรื่อยๆเพื่อป้องกันอาการระคายเคือง การแปะแผ่นแรกควรเริ่มต้นแปะตอนตื่นนอนของวันที่จะอดยาสูบ และให้แปะไว้ตลอด 24 ชั่วโมง เว้นแต่ผู้ป่วยจะมีอาการนอนไม่หลับหรือฝันร้าย ให้ดึงแผ่นแปะออกก่อนนอน หรือแปะยาเพียง 16 ชั่วโมง โดยแผ่นแปะจะมีขนาดต่างๆกัน ได้แก่ ขนาด 30 ตารางเซนติเมตร ปลดปล่อยนิโคติน 21 มิลลิกรัมต่อวัน ขนาด 20 ตารางเซนติเมตร ปลดปล่อยนิโคติน 14 มิลลิกรัมต่อวัน และขนาด 10 ตารางเซนติเมตร ปลดปล่อยนิโคติน 7 มิลลิกรัมต่อวัน มีการศึกษาว่าการใช้ยา 8 สัปดาห์จะมีประสิทธิภาพในการบำบัดไม่ต่างจากการให้ยานานกว่านั้น โดยตัวอย่างของการให้ยาแบบ Step-down dosage เป็นดังนี้

4 สัปดาห์แรก ให้ยาขนาด 21 มิลลิกรัมต่อวัน

2 สัปดาห์ต่อมา ให้ยาขนาด 14 มิลลิกรัมต่อวัน

2 สัปดาห์ต่อมา ให้ยาขนาด 7 มิลลิกรัมต่อวัน

ยาทำให้เกิดอาการระคายเคืองผิวหนังได้มาก แต่ผู้ป่วยส่วนใหญ่มีอาการเพียงเล็กน้อยและหายได้เอง การเปลี่ยนบริเวณที่แปะแผ่นยาไปเรื่อยๆจะช่วย

ลดอาการได้ และสามารถให้ยา topical corticosteroids รักษาอาการทางผิวหนังได้ จากการศึกษาพบว่าผู้ป่วย 5% ที่พบอาการทางผิวหนังแล้วหยุดการบำบัด (Fiore *et al.*, 2008; Rungruanghiranya *et al.*, 2012)

1.2 Bupropion SR

ออกฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ monoamine oxidase ที่ใช้ในการ uptake norepinephrine และ dopamine และไม่ยับยั้งการ reuptake serotonin ยาถูกดูดซึมได้ดีผ่านทางเดินอาหาร มี peak plasma concentration ภายใน 3 ชั่วโมง ถูกเปลี่ยนแปลงที่ตับและขับออกทางไตเป็นหลัก

U.S. FDA กำหนดให้ bupropion เป็นยาที่ต้องใช้ใบสั่งยาจากแพทย์ในการสั่งจ่าย ส่วนในประเทศไทยกำหนดให้ยา bupropion เป็นยาอันตราย สามารถจ่ายได้โดยแพทย์ ทันตแพทย์ และเภสัชกร

ยามีข้อห้ามใช้ในผู้ป่วยที่มีประวัติชักหรือมีโรคเกี่ยวกับการรับประทานอาหารบกพร่อง (eating disorders ซึ่งหมายถึง anorexia และ bulimia nervosa) หรือผู้ป่วยที่ได้รับยากลุ่ม MAO inhibitors ภายในระยะเวลา 14 วันที่ผ่านมา ไม่ควรใช้ยากับหญิงตั้งครรภ์ (pregnancy category C) และการศึกษาการใช้ยาในหญิงให้นมบุตรยังมีจำกัด ผู้ป่วยโรคหลอดเลือดหัวใจสามารถทนต่อยาได้ดี แต่มีรายงานของการเกิดความดันโลหิตสูงอยู่บ้าง ผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับและไตบกพร่องควรใช้ bupropion อย่างระมัดระวัง (Chulawattanatol and Suksomboon, 2003; Fiore *et al.*, 2008)

จากการศึกษา 36 การศึกษา พบว่าการให้ยา bupropion SR สามารถช่วยให้เลิกยาสูบได้อย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับยาหลอก (OR=1.82, 95%CI 1.60–2.06) โดยมีอาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อยได้แก่ อาการนอนไม่หลับ ร้อยละ 30-40 และอาการปากแห้ง ร้อยละ 10 อาการชักเกิดขึ้นได้ในอัตราส่วนประมาณ 1:1,000 คน โดยความเสี่ยงจะลดลงหากใช้ยาใน

รูปแบบ sustained-release ในขนาดน้อยกว่า 300 มิลลิกรัมต่อวัน และผู้ป่วยไม่มีประวัติชัก ไม่เป็น eating disorders และไม่เป็นโรคลมชัก (Mills *et al.*, 2013)

การทดลองแบบ *in vitro* พบว่ายาคือ CYP2D6 isoenzyme inhibitor ดังนั้นจึงควรระวังการให้ยาร่วมกับยาที่เปลี่ยนแปลงผ่าน CYP2D6 isoenzymes ได้แก่ ยาในกลุ่ม antidepressants (เช่น nortriptyline, imipramine, fluoxetine, sertraline) ยากลุ่ม antipsychotics (เช่น haloperidol, risperidone, thioridazine) ยากลุ่ม beta blockers (เช่น metoprolol) และ type 1C antiarrhythmics (flecainide) และควรระวังการใช้ยา bupropion ร่วมกับยาที่เป็น enzyme inducers ได้แก่ carbamazepine, phenobarbital, phenytoin หรือยาที่เป็น enzyme inhibitors เช่น cimetidine

ผู้ป่วยควรได้รับยาเป็นเวลา 1-2 สัปดาห์ก่อนหยุดสูบบุหรี่ โดยให้รับประทานขนาดเริ่มต้น 150 มิลลิกรัม วันละครั้งในตอนเช้า เป็นเวลา 3 วัน จากนั้นเพิ่มขนาดเป็น 150 มิลลิกรัม วันละสองครั้ง เป็นเวลา 7–12 สัปดาห์ สำหรับการบำบัดในระยะยาวนั้น อาจให้ยาได้เป็นเวลาถึง 6 เดือน การรับประทานยาให้รับประทานทั้งเม็ด ห้ามหัก บด หรือเคี้ยวเม็ดยา หากผู้ป่วยเกิดอาการนอนไม่หลับอาจเลื่อนเวลาให้ตอนเย็นเป็นช่วงบ่าย แต่ต้องให้ยาห่างกันอย่างน้อย 8 ชั่วโมง (Chulawattanatol and Suksomboon, 2003; Fiore *et al.*, 2008; Rungruanghiranya *et al.*, 2012)

1.3 Varenicline

ออกฤทธิ์โดยจับกับ $\alpha_4\beta_2$ neuronal nicotinic acetylcholine receptors อย่างจำเพาะเจาะจง ซึ่งทำหน้าที่คล้ายกับนิโคติน (เป็น partial agonist) ส่งผลให้เกิดความรู้สึกเป็นสุขเช่นเดียวกับการสูบบุหรี่ ทำให้อาการถอนนิโคตินมีน้อย และมีผลปิดกั้นไม่ให้นิโคตินเข้ากับกับตัวรับได้ จึงป้องกันการกระตุ้นให้เกิดความรู้สึกเป็นสุขจากนิโคตินด้วย จากการศึกษาลึก

15 การศึกษา พบว่าการให้ยา varenicline สามารถช่วยให้เลิกยาสูบได้อย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับยาหลอก (OR=2.88, 95% CI 2.40-3.47) โดยมีอาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อยคืออาการคลื่นไส้ (Mills *et al.*, 2013)

ในเดือนกุมภาพันธ์ปี 2008 U.S. FDA ได้ออกคำเตือนเกี่ยวกับการใช้ยา varenicline ว่ายาอาจทำให้เกิดอารมณ์เศร้าซึม (depressed mood) กระสับกระส่าย (agitation) มีความคิดจะฆ่าตัวตาย (suicidal ideation) และมีรายงานการฆ่าตัวตายของผู้ป่วยที่ใช้ยานี้ด้วย ดังนั้นควรประเมินภาวะทางจิตของผู้ป่วยก่อนได้รับยานี้ และควรมีการติดตามอย่างใกล้ชิด

ในปี ค.ศ. 2011 มี meta-analysis ซึ่งรวบรวมข้อมูลจากการศึกษา 14 การศึกษา พบว่า varenicline เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดเหตุการณ์ทางโรคหลอดเลือดหัวใจที่รุนแรง (serious cardiovascular event) โดยมี Peto odds ratio 1.72, 95%CI 1.09–2.71 แต่การศึกษามีข้อจำกัดทำให้การสรุปผลไม่ชัดเจน ในปี ค.ศ. 2012 มีการทำ systematic review และ meta-analysis เพิ่มเติม จาก 22 การศึกษา พบว่ายาไม่ได้ทำให้เกิดเหตุการณ์เหล่านั้นอย่างมีนัยสำคัญ อย่างไรก็ตามจากการติดตามผู้ป่วยที่ใช้ยาจำนวน 16,000 คนในประเทศนิวซีแลนด์ ระหว่างปี ค.ศ. 2007–2010 พบว่าเกิด cardiovascular event 172 เหตุการณ์ เช่น myocardial ischemic events และ hypotensive events เป็นต้น ดังนั้น U.S. FDA จึงยังคงมีคำเตือนให้ระวังการใช้ยา varenicline โดยเฉพาะในผู้ที่มีโรคประจำตัวด้านหลอดเลือดหัวใจไว้เช่นเดิม

U.S. FDA กำหนดให้ยา varenicline เป็นยาที่ต้องใช้ใบสั่งยาจากแพทย์ในการสั่งจ่าย เช่นเดียวกับประเทศไทยที่กำหนดให้ยา varenicline เป็นยาควบคุมพิเศษ

การบริหารยาให้เริ่มให้ยา varenicline ก่อนวันอดยาสูบเป็นเวลา 1 สัปดาห์ โดยเริ่มให้ขนาด 0.5 มิลลิกรัม วันละครั้ง เป็นเวลา 3 วัน จากนั้นให้ขนาด

0.5 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง เป็นเวลา 4 วัน และให้ขนาด 1 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง เป็นเวลา 3 เดือน ผู้ป่วยควรหยุดสูบบุหรี่ในวันที่ 8 หลังจากเริ่มใช้ยา เมื่อมีการเพิ่มขนาดยาเป็น 1 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง หากผู้ป่วยมีอาการคลื่นไส้ อาจแก้ไขโดยการรับประทานยาหลังอาหารทันที และหากมีอาการนอนไม่หลับ ควรรับประทานยาเม็ดที่สองก่อนเวลานอนพอสมควร

ยานี้จัดอยู่ใน pregnancy category C ดังนั้นจึงไม่แนะนำให้ใช้ในหญิงตั้งครรภ์ และยังขาดข้อมูลการศึกษาการใช้ยาในหญิงให้นมบุตร ควรใช้ยาอย่างระมัดระวังในผู้ป่วยโรคไต (creatinine clearance < 30 mL/min) หรือในผู้ป่วยที่กำลังทำการบำบัดด้วยการฟอกไต (dialysis) (Chulawattanatol and Suksomboon, 2003; Fiore *et al.*, 2008; Rungruanghiranya *et al.*, 2012)

2.ยาบ้ำบัตโรคเสพยาสูบที่ควรเลือกใช้เป็นลำดับที่สอง

2.1 Clonidine

ออกฤทธิ์โดยกระตุ้น alpha adrenergic receptors ในระบบประสาทส่วนกลาง ส่งผลให้มีการลด sympathetic outflow จากการศึกษาศึกษา 6 การศึกษา พบว่ายามีประสิทธิภาพในการช่วยเลิกยาสูบอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (RR=1.63, 95%CI 1.22-2.18) แต่เนื่องจากยาทำให้เกิดอาการง่วงซึมและเกิดอาการความดันโลหิตต่ำขณะเปลี่ยนท่าทาง (postural hypotension) ได้ ดังนั้นจึงแนะนำให้ใช้ยาเป็นทางเลือกลำดับที่สอง และให้มีการติดตามการใช้ยาอย่างใกล้ชิด รวมถึงการค่อยๆเพิ่มขนาดยาเพื่อป้องกันการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ (Mills *et al.*, 2013)

U.S. FDA ไม่ได้รับรองข้อบ่งใช้ในการเลิกยาสูบสำหรับยา clonidine เช่นเดียวกับประเทศไทย (unlabeled indication) โดยรับรองข้อบ่งใช้เฉพาะสำหรับการรักษาโรคความดันโลหิตสูง

ไม่แนะนำให้ใช้ยาในหญิงตั้งครรภ์ (pregnancy category C) และยังขาดข้อมูลการศึกษาการใช้ยาในหญิงให้นมบุตร

ขนาดยาเริ่มต้นให้รับประทานขนาด 0.1 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง หรือแบบแผ่นแปะ 0.1 มิลลิกรัมต่อวัน เพิ่มขนาดยาที่ให้ต่อวันอีก 0.1 มิลลิกรัม ได้สัปดาห์ละครั้ง และควรให้ยานาน 1-3 สัปดาห์ ขนาดยาโดยทั่วไปคือ แบบรับประทาน 0.15-0.75 มิลลิกรัม ต่อวัน หรือแบบแผ่นแปะ 0.1-0.2 มิลลิกรัม ต่อวัน

การแปะยาให้แปะในบริเวณที่มีขนน้อย ระหว่างคอและเอว โดยเปลี่ยนแผ่นแปะทุกวัน เมื่อผู้ป่วยเลิกสูบบุหรี่ได้แล้ว ให้ค่อยๆลดขนาดยาลง (Chulawattanatol and Suksomboon, 2003; Fiore *et al.*, 2008; Rungruanghiranya *et al.*, 2012)

2.2 Nortriptyline

เป็นยารักษาโรคซึมเศร้าในกลุ่ม tricyclic antidepressants ซึ่งมีกลไกการออกฤทธิ์ช่วยเลิกยาสูบไม่ชัดเจน โดยเชื่อว่าจะไปยับยั้งฤทธิ์ของ histamine, acetylcholine และ 5-hydroxy - tryptamine จากการศึกษา 6 การศึกษาพบว่า เมื่อเปรียบเทียบกับยาหลอก nortriptyline สามารถช่วยให้ผู้ป่วยเลิกยาสูบได้ (RR = 2.03, 95%CI 1.48-2.78) แต่เมื่อใช้เป็นยาเสริมในการบำบัดด้วย nicotine replacement therapy พบว่าไม่เพิ่มประโยชน์ (RR=1.29, 95%CI 0.97-1.72) (Mills *et al.*, 2013)

U.S. FDA ไม่ได้รับรองการใช้ nortriptyline สำหรับข้อบ่งชี้ในการช่วยเลิกสูบบุหรี่ โดยรับรองข้อบ่งชี้สำหรับโรคซึมเศร้า ขณะที่ประเทศไทยบรรจุยาชนิดนี้เข้าในบัญชียาหลักแห่งชาติ สำหรับการช่วยเลิกยาสูบ และจัดเป็นยาอันตราย ไม่ควรใช้ในหญิงตั้งครรภ์ (pregnancy category D) ส่วนหญิงให้นมบุตรยังขาดข้อมูลการศึกษาการใช้ยา นอกจากนี้ควรใช้ยาอย่างระมัดระวังในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดหัวใจ เนื่องจากมีความเสี่ยงต่อการเกิดหัวใจเต้นผิดจังหวะ

หรือมีการบีบตัวผิดปกติ และไม่ควรใช้ยาร่วมกับยาในกลุ่ม monoamine oxidase inhibitors

อาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อยได้แก่ อาการง่วงซึม ปากแห้ง (64-78%) ตาพร่า (16%) ปัสสาวะคั่ง เบาหิว (49%) และมือสั่น (23%)

การให้ยาควรให้ก่อนวันที่หยุดสูบบุหรี่ 10-28 วัน เพื่อให้ระดับยาถึง steady state โดยขนาดยาที่ให้เริ่มแรกคือ 25 มิลลิกรัม ต่อวัน และเพิ่มขึ้นเป็น 75-100 มิลลิกรัม ต่อวัน ใช้เวลาบำบัดนานประมาณ 12 สัปดาห์ แต่ก็อาจยืดระยะเวลาออกไปได้ถึง 6 เดือน การหยุดยาควรค่อยๆ ลดขนาดยาลงเพื่อป้องกันการเกิดอาการถอนยา (Chulawattanatol and Suksomboon, 2003; Fiore *et al.*, 2008; Rungruanghiranya *et al.*, 2012)

3. ยาบำบัดโรคเสพติดยาสูบทางเลือกอื่นๆที่ไม่ได้แนะนำในแนวทางการบำบัด

3.1 Cytisine

เป็นยาที่มีการใช้บำบัดโรคเสพติดยาสูบในหลายประเทศมาเป็นเวลานาน โดยเริ่มที่ประเทศบัลแกเรียในปี ค.ศ. 1964 และมีการใช้ในหลายประเทศในยุโรป ก่อนที่จะถูกถอนทะเบียนไป ยาออกฤทธิ์โดยจับกับ $\alpha_4\beta_2$ neuronal nicotinic acetylcholine receptors ซึ่งเป็นตำแหน่งเดียวกับการออกฤทธิ์ของยา varenicline แต่จากการทดลองในสัตว์พบว่าในขนาดที่ทำการบำบัดไม่ผ่าน blood brain barrier ในอดีตจึงเป็นที่ถกเถียงกันว่าอาจไม่มีประสิทธิภาพที่เพียงพอในการบำบัดโรคเสพติดยาสูบ และข้อมูลการศึกษาถึงประสิทธิภาพและความปลอดภัยยังมีไม่มากนัก แต่ข้อดีคือยามีราคาถูก

ปัจจุบัน cytisine ยังไม่ได้ถูกขึ้นทะเบียนเป็นยาบำบัดโรคเสพติดยาสูบโดย U.S. FDA และสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาของไทย

จากการศึกษาแบบ randomized control trial ในปี ค.ศ. 2011 พบว่า cytisine ช่วยให้เลิกยาสูบได้ 8.4% โดยใช้การบำบัดระยะสั้นคือรับประทานยา 25

วัน และมีอาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อยคือ อาการทางระบบทางเดินอาหาร (ร้อยละ 13.8) ได้แก่ อาการปวดท้อง คลื่นไส้ อาหารไม่ย่อย และปากแห้ง จึงอาจเป็นทางเลือกหนึ่งในการบำบัดโรคเสพยาสูบได้ (West *et al*, 2011) และยืนยันโดยข้อมูลจากการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบล่าสุดที่พบว่า cytisine มีประสิทธิภาพในการบำบัดโรคเสพยาสูบ (RR 3.29; CI 1.84–5.90) โดยมีอาการไม่พึงประสงค์หลักเป็นอาการทางระบบทางเดินอาหาร (Hajek, 2013)

ขนาดยาที่ใช้คือเม็ดละ 1.5 มิลลิกรัมรับประทานครั้งละ 1 เม็ด ทุก 2 ชั่วโมง จำนวน 6 เม็ดใน 3 วันแรก (วันที่ 1-3) จากนั้นวันละ 5 เม็ดเป็นเวลา 9 วัน (วันที่ 4-12) วันละ 4 เม็ดเป็นเวลา 4 วัน (วันที่ 13-16) วันละ 3 เม็ด เป็นเวลา 4 วัน (วันที่ 17-20) และวันละ 2 เม็ด ใน 5 วันสุดท้าย (วันที่ 21-25) โดยกำหนดวันเลิกสูบบุหรี่เป็นวันที่ 5 หลังจากเริ่มรับประทานยา (West *et al*, 2011)

3.2 หนัาดอกขาว

หนัาดอกขาว (*Vernonia cinerea* Less.) เป็นสมุนไพรที่พบในแถบเอเชียตะวันออกเฉียงใต้และฮาวาย สารสำคัญเป็นกลุ่ม flavonoids และ terpenoids ซึ่งมีฤทธิ์ต้านอนุมูลอิสระและลดการอักเสบ จากการทดลองในหนูพบว่า มีฤทธิ์ต้านการอักเสบ แก้ปวด และลดไข้ ในการแพทย์แผนไทยใช้เป็นยาบำบัดโรคเสพยาสูบ บรรเทาอาการไอ ไข้ หอบหืด ปวดข้อ และลดนิ่วในทางเดินปัสสาวะ

ในการใช้หนัาดอกขาวเป็นยาบำบัดโรคเสพยาสูบนั้น ผลการศึกษาของสถาบันรัฐรักษ์ในปี พ.ศ. 2552 พบว่าการใช้หนัาดอกขาวแบบชาชงเป็นเวลา 14 วัน สามารถช่วยให้ผู้ป่วยเลิกยาสูบได้ร้อยละ 28.1 (กลุ่มตัวอย่าง 64 คน) อาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อย ได้แก่ อาการปากและลิ้นชา ปวดศีรษะ ง่วงซึม คลื่นไส้ ปวดท้อง และในปี พ.ศ. 2553 มีผลการศึกษาเพิ่มเติมว่าการใช้ชาชงหนัาดอกขาวเพียงอย่างเดียว (กลุ่มตัวอย่าง 30 คน) หรือควบคู่กับการออกกำลังกาย (กลุ่มตัวอย่าง 28 คน) สามารถช่วยลดอัตราการสูบบุหรี่ลงได้ โดยผู้สูบบุหรี่มีการสูบบุหรี่ลดลงร้อยละ 40-62.7 เมื่อสิ้นสุดการศึกษาซึ่งมีการติดตามเป็นระยะเวลา 2 เดือน และมีการหลังสารที่มีคุณสมบัติเป็น oxidative stress biomarkers และ beta-endorphine ลดลง อย่างไรก็ตามทั้งสองการศึกษายังมีขนาดเล็ก จึงยังต้องการการศึกษาเพิ่มเติมเพื่อยืนยันถึงประสิทธิภาพและความปลอดภัยของหนัาดอกขาวในการใช้ เป็น ยา บำ บั ด โร ค เ ส พ ยา สู บ (Wongwiwatthananukit, 2009; Leelarungrayup, 2010)

ขนาดยาที่ใช้ในการศึกษาคือ ชาหนัาดอกขาว 3 กรัม ชงในน้ำร้อน 150 มิลลิลิตร ดื่มวันละ 3 ครั้ง

U.S. FDA ไม่ได้รับขึ้นทะเบียนหนัาดอกขาว ขณะที่การขึ้นทะเบียนในประเทศไทยมียาอมหนัาดอกขาวที่จัดเป็นยาสามัญประจำบ้าน มีข้อบ่งใช้สำหรับอาการไอ เจ็บคอ ส่วนการใช้เลกบูหรี่เป็นข้อบ่งใช้ที่ยังไม่ได้รับรอง นอกจากนี้ยังมีหนัาดอกขาวชนิดชาชงเป็นผลิตภัณฑ์ที่ไม่ได้ขึ้นทะเบียนเป็นยาด้วย

ตารางที่ 2 สรุปข้อมูลของยาบำบัดโรคเสพติด

ชื่อยา	กลุ่มยา	Pregnancy category	อาการไม่พึงประสงค์ที่สำคัญ / ข้อห้ามใช้/ข้อควรระวัง
First line drugs			
Nicotine replacement therapy	Nicotinic receptor agonists	D	แบบหมากฝรั่งเคี้ยวทำให้ระคายเคืองทางเดินอาหารได้มาก แบบแผ่นแปะผิวหนังทำให้ระคายเคืองผิวหนังและผื่นร้าย ระวังการใช้ในผู้ป่วยโรคหัวใจและหลอดเลือด
Bupropion	Monoamine oxidase inhibitors	C	นอนไม่หลับ ปากแห้งคอแห้ง ห้ามใช้ในผู้ป่วยมีประวัติชักและ eating disorders
Varenicline	$\alpha_4\beta_2$ neuronal nicotinic acetylcholine receptor agonists	C	คลื่นไส้ และซึมเศร้า ระวังการใช้ในผู้มีโรคประจำตัวเกี่ยวกับหัวใจและหลอดเลือด
Second line drugs			
Clonidine	Centrally acting alpha adrenergic receptor agonists	C	ง่วงซึม ความดันโลหิตต่ำขณะเปลี่ยนท่าทาง
Nortriptyline	Tricyclic antidepressants	D	ง่วงซึม ปากแห้ง ตาพร่า ปัสสาวะคั่ง มือสั่น ระวังการใช้ในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดหัวใจเนื่องจากเสี่ยงต่อการเกิด arrhythmia
ยาทางเลือกอื่น ๆ			
Cytisine	$\alpha_4\beta_2$ neuronal nicotinic acetylcholine receptors	ไม่มีข้อมูล	ปวดท้อง คลื่นไส้ อาหารไม่ย่อย ปากแห้ง
หญ้าดอกขาว	สมุนไพร	ไม่มีข้อมูล	ปากและลิ้นชาปวดศีรษะง่วงซึมคลื่นไส้ปวดท้อง

สรุป

ยาที่ใช้บำบัดโรคเสพติดที่มีประสิทธิภาพที่ถูกระบุให้เป็นทางเลือกแรกในการบำบัดได้แก่ยา nicotine replacement therapy (NRT), bupropion และ varenicline โดย varenicline เป็นยาที่มีประสิทธิภาพมากที่สุด เมื่อเปรียบเทียบกับ bupropion และ NRT ซึ่งมีประสิทธิภาพเท่าเทียมกัน แต่ varenicline ก็ไม่ได้มีประสิทธิภาพเหนือกว่าการให้ NRT รวมกันหลายรูปแบบ ส่วนยาที่ถูกระบุเป็นทางเลือกที่สองได้แก่ยา clonidine และ nortriptyline

สำหรับยา cytisine เป็นยาที่เริ่มนำกลับมาทบทวนอีกครั้ง พบว่ามีประสิทธิภาพในการบำบัดโรคเสพติดเช่นกัน นอกจากนี้ในประเทศไทยยังมีการใช้สมุนไพรเป็นทางเลือก คือหญ้าดอกขาว จากการศึกษาค้นคว้าพบว่ามีประสิทธิภาพ แต่ยังเป็นการศึกษาขนาดเล็ก

จากข้อมูลสรุปด้านความปลอดภัยพบว่ายาทุกชนิดมีอาการไม่พึงประสงค์ที่ไม่รุนแรง แต่มีข้อควรระวังในผู้ป่วยบางกลุ่มที่แตกต่างกันในแต่ละชนิดของยา ดังนั้นการเลือกใช้ยาจึงควรพิจารณาถึงปัจจัยของ

ผู้ป่วยเฉพาะรายร่วมด้วย เช่น โรคประจำตัวและยาที่ใช้ การตั้งครรภ์หรือให้นมบุตร เป็นต้น

References

- Benjakul S, Kengganpanich M, Termsirikulchai L, et al. Global adult tobacco survey 2011; GATS Thailand. [online] 2012 May 28 [cited 2014 May 10]. Available from: <http://documents.scribd.com/s3.amazonaws.com/docs/ida1sq0jk1n7l3d.pdf>.
- Benowitz NL. Pharmacology of nicotine: addiction, smoking-induced disease, and therapeutics. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2009;49: 57-71.
- Cahill K, Stevens S, Perera R, Lancaster T. Pharmacological interventions for smoking cessation: an overview and network meta-analysis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. [online] 2013 May 31 [cited 2014 May 10]. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD009329.pub2/full>
- Chulawattanatol S, Suksomboon N. Tobacco dependence pharmacotherapy. [online] 2003 [cited 2014 May 10]. Available from: <http://dpc9.ddc.moph.go.th/group/ncd/RESEARCH/smoking-cessation1.pdf>
- Esterlis I, Hanestad JO, Perkins E. Effect of a nicotine vaccine on nicotine binding to $\beta 2^*$ -nicotinic acetylcholine receptors in vivo in human tobacco smokers. *Am J Psychiatry* 2013 Apr 1;170(4): 399-407.
- Fiore MC, Jaen CR, Baker TB, et al. Treating Tobacco Use and Dependence: Update 2008. U.S. Department of Health and Human Services. [online] 2008 [cited 2013 May 10]. Available from: http://www.ahrq.gov/professionals/clinicians-providers/guidelines recommendations/tobacco/clinicians/treating_tobacco_use08.pdf
- Hajek P, McRobbie H, Myers K. Efficacy of cytosine in helping smokers quit: systematic review and meta-analysis. *Thorax* 2013 Nov;68(11): 1037-42.
- Hartmann-Boyce J, Cahill K, Hatsukami D, Cornuz J. Nicotine vaccines for smoking cessation. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. [online] 2012 Aug 15 [cited 2014 May 10]. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD007072.pub2/full>
- Leelarungrayub D, Pratanaphon S, Pothongsunun P, Sriboonreung T, Yankai A, Bloomer RJ. *Vernonia cinerea* Less. Supplementation and strenuous reduce smoking rate: relation to oxidative stress status and beta-endophin release in active smokers. *Int J Sport Nutr* 2010; 7(21)
- Mills EJ, Thorlund K, Eapen S, Wu P, Prochaska JJ. Cardiovascular events associated with smoking cessation pharmacotherapies: a network meta-analysis. *Circulation* 2014 Jan 7;129(1): 28-41.
- Rungruanghiranya S. Treatment of tobacco dependence in patient who ready to quit. In: Rungruanghiranya S, Soonthorntham S, editors. *Evidence based treatment of tobacco dependence in Thailand*. Nakorn

- Pathom: Sinthaweeekij Printing; 2012. 28-57.
- Suthisisang C. Mechanism of nicotine dependence. [online] 2003 [cited 2014 May 10]. Available from: <http://dpc9.ddc.moph.go.th/group/ncd/RESEARCH/smokingcessation1.pdf/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction>
- Thai Food and Drug Administration. Health Products e-Logistics and Lodgement Organize [online]. 2014 Aug 7 [cited 2014 Aug 7]. Available from: <http://fdaolap.fda.moph.go.th/logistics/drgdrug/DSerch.asp>
- U.S. Food and Drug Administration. FDA Approved Drug Products [online]. 2014 Aug [cited 2014 Aug 7]. Available from: http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/search/ndc/Search_Drug_Name
- Wateesatokit P. Death of Thai people cause by smoking [online]. 2011 Oct [cited 2014 May 10]. Available from: http://www.ashthailand.or.th/content_attachment/attach/5511234prk.pdf
- West R, Zatonski W, Cedzynska M, *et al.* Placebo-Controlled Trial of Cytisine for Smoking Cessation. *N Engl J Med* 2011; 365: 1193-1200.
- Wongwiwatthananut S, Benjanakaskul P, Songsak T, Suwanamajo S, Verachai V. Efficacy of *Vernonia cinerea* for smoking cessation. *J Health Res* 2009; 23(1): 31-36.