

การศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิผลการเลิกยาสูบโดยใช้ยาระหว่าง นอร์ทริปทีลีน (Nortriptyline) กับ โคลนิดีน (Clonidine) ที่สถาบันบำบัดรักษาและฟื้นฟูผู้ติดยาเสพติด แห่งชาติบรมราชชนนี

รณรัช กิพยวงษ์ พ.บ.

สถาบันบำบัดรักษาและฟื้นฟูผู้ติดยาเสพติดแห่งชาติบรมราชชนนี อำเภอธัญบุรี จังหวัดปทุมธานี 12130

Abstract: Comparative Effectiveness Study between Nortriptyline and Clonidine for Smoking Cessation in Patients at Princess Mother National Institute on Drug Addict Treatment

Tipyawong T

Princess Mother National Institute on Drug Addict Treatment, Thunyaburi, Pathum Thani, 12130

(E-mail: t_thayaroch@yahoo.com)

This is a comparative study: between nortriptyline and clonidine for smoking cessation in patients at Princess Mother National Institute on Drug Addict Treatment (PMNIDAT). A 6 months of randomized controlled trial open labeled was conducted in out-patient cases in smoking cessation clinic. Participants were ≥ 18 years attending PMNIDAT during April 2017 - April 2018. A total of 100 participants were randomized to receive either 12 weeks nortriptyline 50 - 75 mg/day ($n = 29$) or 12 weeks, clonidine 0.15 - 0.3 mg/day ($n = 30$). There were 41 participants leaved out. All smokers also received the same intensive cognitive behavior therapy. Follow-up visits were at week 1, 2, 4, 12, and 24. Abstinence was defined as number of continuous days of not smoking since the target-quitting day. Participants' craving intensity were measured by the Brief Questionnaire Smoking Urge (BQSU), and nicotine withdrawal intensity was evaluated by modified Minnesota Nicotine Withdrawal Scale. Statistical analysis was performed by using the Statistical Repeated Measure ANOVA. The significance level was determined at $p < 0.05$. The results showed that both drugs decreased craving symptom Factor 1 and Factor 2 in BQSU, but these were not significantly different. (Factor 1; $F = 0.574$, p -value = 0.452 Factor 2; $F = 1.344$ p -value = 0.251 and the combination factor 1 and 2; $F = 0.108$, p -value = 0.744). Both drugs also decreased all seven Nicotine withdrawal symptoms but no statistical significance was found. (symptoms 1; $F = 0.617$ p -value = 0.435, symptoms 2; $F = 0.443$ p -value = 0.508, symptoms 3; $F = 2.202$ p -value = 0.143, symptoms 4; $F = 1.059$ p -value = 0.308, symptoms 5; $F = 0.309$ p -value = 0.580, symptoms 6; $F = 1.665$ p -value = 0.202, symptoms 7; $F = 0.343$ p -value = 0.560). Continuous Abstinence Rate (CAR) by both drugs was not significantly different. There were participants from each group returned to use tobacco. Both nortriptyline and clonidine caused dry mouth. There were 2 participants who could not tolerate clonidine side effects and withdrew from the study. One had drowsiness with headache (to interfere with daily-living) and another had orthostatic hypotension. However, all the severity of side effects were only level 1.

Keywords: Nortriptyline, Clonidine, Smoking cessation, Craving symptom, Withdrawal symptom, Continuous abstinence rate

บทคัดย่อ

การศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิผลระหว่างยานอร์ทริปทีลีนกับยาโคลนิดีน ในการทำให้ผู้ป่วยที่ติดยาสูบเลิกยาสูบได้ในคลินิกเลิกบุหรี่ของสถาบันบำบัดรักษาและฟื้นฟูผู้ติดยาเสพติดแห่งชาติบรมราชชนนี ในระยะสั้นที่ 6 เดือน การศึกษานี้เป็นแบบสุ่มและเปิด (randomized controlled trial open labeled) ผู้เข้าร่วมวิจัยเป็นผู้ป่วยยาเสพติดมารับการรักษาเพื่อการหยุดเสพยาสูอายุ 18 ปีขึ้นไปในคลินิกเลิกบุหรี่ ในช่วงระหว่างเดือนเมษายน พ.ศ. 2560 ถึง เมษายน พ.ศ. 2561 ผู้เข้าร่วมวิจัย 100 ราย จะแบ่งเป็น 2 กลุ่มๆ ละ 50 ราย โดยกลุ่มหนึ่งจะได้รับการรักษาช่วยเลิกยาสูบด้วยยานอร์ทริปทีลีน ร่วมกับการให้คำปรึกษาและนัดติดตามอีกกลุ่มหนึ่งจะได้รับยาโคลนิดีน ร่วมกับการให้คำปรึกษา นัดติดตามผลการรักษาทั้ง 2 กลุ่ม สัปดาห์ที่ 1, 2, 4, 12, 24 การประเมินในแต่ละการติดตามผลการรักษา ประกอบด้วยประเมินอาการอยากเสพยาสูบ (Craving) โดยใช้

แบบประเมิน Brief Questionnaire Smoking Urge (BQSU) โดยประเมินทั้ง 2 ปัจจัย คือ ปัจจัยที่ 1 (Factor 1) และปัจจัยที่ 2 (Factor 2) รวมทั้งประเมินเป็นภาพรวมทั้งสองปัจจัย ประเมินอาการถอนนิโคติน โดยใช้ Minnesota Nicotine Withdrawal Scale (MNWS) ฉบับปรับปรุงและประเมินผลข้างเคียงยาที่เกิดขึ้นรวมถึงความรุนแรง สถิติที่ใช้คือ Repeated Measure ANOVA กำหนดค่าระดับนัยสำคัญที่ $p < 0.05$ ผลที่ได้แสดงให้เห็นว่าทั้ง 2 ชนิดช่วยลดอาการอยากเสพยาสูบ (craving) ทั้งปัจจัยที่ 1 และปัจจัยที่ 2 รวมถึงภาพรวมของทั้งสองปัจจัยได้ผลไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ (Factor 1; $F = 0.574$, p -value = 0.452 Factor 2; $F = 1.344$ p -value = 0.251 และภาพรวมทั้งสองปัจจัย; $F = 0.108$, p -value = 0.744) ยาทั้งสองชนิด ลดอาการถอนนิโคติน (Nicotinic Withdrawal) ได้ไม่แตกต่างกัน ใน 7 กลุ่มอาการตามลำดับ (กลุ่มอาการที่ 1; $F = 0.617$

p-value = 0.435, กลุ่มอาการที่ 2; F = 0.443 p-value = 0.508, กลุ่มอาการที่ 3; F = 2.202 p-value = 0.143, กลุ่มอาการที่ 4; F = 1.059 p-value = 0.308, กลุ่มอาการที่ 5; F = 0.309 p-value = 0.580, กลุ่มอาการที่ 6; F = 1.665 p-value = 0.202, กลุ่มอาการที่ 7; F = 0.343 p-value = 0.560) อัตราการเลิกยาสูบอย่างต่อเนื่อง (CAR) จากยาทั้งสองชนิดไม่แตกต่างกัน ผู้เข้าร่วมวิจัยที่มีการกลับมาเสพยาสูบในกลุ่มยานออร์ทริปทีลีนมี 3 ราย และกลุ่มยาโคลนิติน 3 ราย รวมทั้งสิ้น 6 ราย เมื่อติดตามถึงเดือนที่ 6 ในส่วนของผลข้างเคียงจากการให้ยานออร์ทริปทีลีนและยาโคลนิติน พบว่า ทั้ง 2 กลุ่มมีผลข้างเคียงอาการปากแห้ง (dry mouth) บ่อยที่สุด ผู้เข้าร่วมวิจัย 2 รายไม่สามารถทนผลข้างเคียงของยาโคลนิตินจนต้องขอยกจากการวิจัยมี 2 ราย 1 รายเกิดอาการง่วงนอน และปวดศีรษะมากจนส่งผลต่อการดำรงชีวิตประจำวันได้ และอีก 1 รายมีอาการ orthostatic hypotension โดยสรุปความรุนแรงของผลข้างเคียงทุกคนอยู่ในระดับ 1

คำสำคัญ: นออร์ทริปทีลีน โคลนิติน การเลิกยาสูบ อาการอยากเสพยาสูบ อาการถอนนิโคติน อัตราการเลิกยาสูบอย่างต่อเนื่อง

บทนำ

ในแต่ละปีการเสพยาสูบบั่นทอนชีวิตและสุขภาพของประชากรไทยและทั่วโลกมากกว่าสี่ล้านคน ในปัจจุบันนี้การตายจากการเสพยาสูบเป็นหนึ่งในสาเหตุสำคัญของการตายก่อนวัยอันควรจากโรคไม่ติดต่อ โรคไม่ติดต่อที่เป็นโรคเรื้อรังที่ก่อให้เกิดผลกระทบต่อสุขภาพแบ่งได้ 4 กลุ่มหลักคือโรคหัวใจและหลอดเลือด (เช่น โรคหัวใจและโรคหลอดเลือดสมอง) โรคมะเร็งโรคมะเร็งทางเดินหายใจเรื้อรัง (เช่น โรคปอดอุดกั้นเรื้อรังและโรคหอบหืด) และโรคเบาหวาน ผลกระทบต่อประชากรที่มีรายได้ปานกลางถึงต่ำ เป็นสาเหตุของการเสียชีวิต หรือราว 28 ล้านคนทั่วโลก มีผู้เสพยาสูบทั่วโลกเสียชีวิตประมาณ 6 ล้านคนต่อปี (รวมถึงผลกระทบจากการสัมผัสกับควันมือสอง) และคาดว่าจะเพิ่มขึ้นเป็น 8 ล้านคนในปี 2030¹

นิโคตินในยาสูบเป็นสารเสพติดหลักที่ทำให้ผู้เสพยาสูบมีความยากลำบากในการเลิกยาสูบ เมื่อร่างกายขาดนิโคตินจะรู้สึกทรมาน มีอาการกระสับกระส่าย ง่วงเหงาหาวนอน ขาดสมาธิทำงานได้ไม่ดี กังวล หิวนอนไม่หลับ²⁻³ อาการจะเป็นมากที่สุดในวันที่สองและสามของการหยุดเสพยาสูบ และจะค่อยๆ ลดลงภายใน 7-10 วัน⁴⁻⁶ ตามแนวทางจากการรักษาของ WHO ในกระบวนการช่วยเลิกเสพยาสูบ แพทย์ผู้รักษาจะให้คำปรึกษาและเริ่มการบำบัดเพื่อเลิกเสพยาสูบโดยใช้ยาซึ่งแบ่งเป็น 2 ประเภทใหญ่ๆ คือ การใช้ยาโคตินเพื่อทดแทน (Nicotine replacement therapy หรือ NRT) อีกกลุ่มหนึ่งคือ การใช้ยาที่ไม่ใช่โคตินเพื่อทดแทน (non-Nicotine replacement therapy หรือ n-NRT) ซึ่งได้แก่ ยาบูโพรพิออน (bupropion HCL) และยาวาเรนิคลีน (varenicline)^{1,7-8} จากการศึกษาพบว่ายาทั้งสองกลุ่มช่วยให้ผู้ป่วยสามารถเลิกยาสูบได้ร้อยละ 17-30 เท่านั้น และพบว่ายามีค่าใช้จ่ายสูง ผลข้างเคียงที่ต้องระวังในการใช้กับผู้ป่วยที่มีประวัติเป็นโรคลมชัก ยารับประทานที่ไม่ใช่โคตินแต่ทดแทนการเสพยาสูบได้ ได้แก่ ยานออร์ทริปทีลีนและยาโคลนิติน⁷⁻¹⁰ ยากลุ่มนี้ได้ถูกบรรจุอยู่ในบัญชียาหลักแห่งชาติมีราคาถูก แต่มีผลข้างเคียงมาก รายงานวิจัยผลสำเร็จจากการให้ยานออร์ทริปทีลีนและยาโคลนิตินมีน้อย การศึกษานี้จึงมุ่งเปรียบเทียบประสิทธิภาพของผลการบำบัดการเลิกเสพยาสูบของผู้ป่วยที่เข้ารับการบำบัดการเลิกเสพยาสูบ ระหว่างใช้นออร์ทริปทีลีนและโคลนิตินที่ระยะเวลา 6 เดือน

วัตถุประสงค์และวิธีการ

การศึกษานี้เป็นการทดลองแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุมแบบสุ่มและเปิด (randomized controlled trial open labeled) ของผู้ป่วยที่สมัครใจเข้ารับการบำบัดเรื่องการเลิกเสพยาสูบในคลินิกเลิกบุหรี่ของสถาบันบำบัด

รักษาและฟื้นฟูผู้ติดยาเสพติดแห่งชาติบรมราชชนนีตั้งแต่เดือนเมษายน 2560 - เมษายน 2561 ผู้เข้าร่วมศึกษาจะได้รับ การคัดกรองตามเกณฑ์ การคัดเข้า/คัดออกการสุ่มเลือกอย่างไม่มีความคิด เกณฑ์การคัดเข้า ได้แก่ ผู้เข้าร่วมศึกษาอายุ 18-70 ปี ที่เสพยาสูบชนิดใดก็ได้ มากกว่า 4 มวนต่อวัน หรือต้องเสพยาสูบ ภายใน 1 ชั่วโมงหลังตื่นนอน และมีความต้องการอยากเลิกยาสูบ เกณฑ์การคัดออก ได้แก่ ปฏิเสธการสัมภาษณ์ประวัติและตรวจร่างกายเบื้องต้น มีประวัติแพ้ยานออร์ทริปทีลีนหรือยาโคลนิติน น้ำหนักตัวไม่มาตรฐานโดยค่า BMI > 38 หรือ < 15 หญิงตั้งครรภ์ หรืออยู่ระหว่างให้นมบุตร ความดันโลหิตสูงในระยะอันตรายโดย Systolic blood pressure > 150 mmHg หรือ diastolic blood pressure > 95 mmHg ผลการตรวจคลื่นไฟฟ้าหัวใจพบการเต้นผิดจังหวะของหัวใจรุนแรง โรคหลอดเลือดหัวใจชนิดรุนแรง โรคไตตั้งแต่ระยะที่ 3 ขึ้นไป โรคตับแข็ง ระยะสุดท้าย ได้รับการเปลี่ยนถ่ายอวัยวะ โรคมะเร็ง ยกเว้นมะเร็งผิวหนังที่ได้รับการรักษาแล้ว มีโรคประจำตัวรุนแรงที่คาดว่าอาการไม่คงที่ภายใน 6 เดือน หรือมีประวัติโรคทางสมอง โรคจิตเภท โรคซึมเศร้าเรื้อรัง หรือมีภาวะทางจิตอื่นๆ กลุ่มทดลอง ทั้ง 2 กลุ่ม ได้รับวิธีการมาตรฐานในการช่วยเลิกเสพยาสูบโดยใช้นออร์ทริปทีลีนและยาโคลนิตินตามแนวทางการรักษาของ A Clinical Practice Guideline for Treating Tobacco Use and Dependence: 2008 เพื่อประเมินผลลัพธ์ และผลแทรกซ้อนจากการได้รับยาทั้ง 2 กลุ่มระหว่างการทดลอง โดยที่การเลิกยาสูบได้สำเร็จ คือ ผู้เข้าร่วมศึกษาไม่เสพยาสูบเลยในช่วงระยะเวลาติดตาม คณะผู้ศึกษาร่วมกันคัดกรองผู้เสพยาสูบที่มีความประสงค์จะเลิกเสพยาสูบ ที่คลินิกเลิกบุหรี่ของสถาบันบำบัดรักษาและฟื้นฟูผู้ติดยาเสพติดแห่งชาติบรมราชชนนี และชี้แจงวัตถุประสงค์และขอความยินยอมเข้าร่วมการศึกษา โดยมีขั้นตอนดังนี้

1. เมื่อผู้ป่วยถูกคัดกรองเข้าสู่โครงการศึกษา แต่ละกลุ่มจะมีจำนวนผู้เข้าร่วมศึกษาเท่าๆ กันคือกลุ่มละ 50 ราย ในการแบ่งกลุ่มผู้เข้าร่วมวิจัยออกเป็น 2 กลุ่ม โดยมีรหัสที่บันทึกว่าได้รับยานออร์ทริปทีลีนหรือยาโคลนิติน จากนั้นรับผู้ป่วยมาเพื่อคัดกรองการเก็บข้อมูลต่างๆ ข้อมูลพื้นฐาน วัตถุประสงค์การบอมนอกไซต์ในลมหายใจออกเป็นข้อมูลพื้นฐานและติดตามการกลับไปสูบบุหรี่ พร้อมกับได้รับการบำบัดแบบ individual counseling ร่วมกับให้ยานออร์ทริปทีลีนหรือยาโคลนิติน โดยที่ผู้ป่วยจะทราบว่ายาทาที่ตนเองได้รับคือยาในกลุ่มใด ในรายที่ไม่มีข้อห้ามตามเกณฑ์คัดเข้า/คัดออกข้างต้น วิธีการประเมินระดับการติดนิโคติน Smoking urges ในปัจจุบันที่มีผลต่อความอยากยาสูบ (Craving) โดยใช้ The brief Questionnaire of smoking urges ฉบับภาษาไทยที่ผ่านการตรวจสอบแล้ว และ แบบประเมิน Assessing Nicotine Withdrawal

2. ขนาดยา

- (1) ขนาดยานออร์ทริปทีลีนนี้เริ่มต้นจากขนาดต่ำที่สุดคือ 25 มิลลิกรัมต่อวัน แล้วเพิ่มขนาดขึ้นทุกๆ 7 วันจนถึงเป้าหมายที่ 50-75 มิลลิกรัมต่อวัน รับประทาน วันละ 1 ครั้ง ก่อนนอน ภายใน 2 สัปดาห์แรก และกำหนดวันเลิกยาสูบเด็ดขาดหลังจากเริ่มยานออร์ทริปทีลีนไปแล้ว 2 สัปดาห์ ต่อไปจะให้รับประทานยาต่อเนื่องในขนาด 50-75 มิลลิกรัมต่อวัน นาน 6 สัปดาห์ หลังจากนั้นประเมินผลการใช้ยา ณ จุดเวลาดังกล่าว ให้ลดขนาดยาลงเหลือ 50 มิลลิกรัมต่อวัน นาน 7 วัน จากนั้นลดลงเหลือ 25 มิลลิกรัมต่อวันอีก 7 วัน แล้วให้หยุดการใช้ ยานออร์ทริปทีลีนทันที จากนั้นผู้เข้าร่วมวิจัยจะได้รับการติดตามผล 6 เดือน โดยระยะเวลาที่ติดตามผลสามารถยืดหยุ่นได้ภายใน 1 สัปดาห์ หลังได้รับยานออร์ทริปทีลีน ดังนั้นจะได้รับการติดตามผลในสัปดาห์ที่ 1, 2, 4, 12, 24 ตามลำดับ

- (2) ขนาดยาโคลนิติน คือขนาดเริ่มต้นรับประทาน ขนาด รับประทาน 0.15 mg วันละ 2 ครั้ง เช้า - เย็น หรือเริ่มที่ขนาด 0.3 mg ต่อวัน จนครบ 12 สัปดาห์ ทั้งนี้สามารถเพิ่มขนาดรับประทานสูงสุดได้ถึง 0.45 mg/วัน โดยมีการประเมินผลการใช้ยา ติดตามผลที่ระยะ 1 และ 2 สัปดาห์ โดยระยะเวลาที่ติดตามผลสามารถยืดหยุ่นได้ภายใน 1 สัปดาห์ หลังได้รับยาโคลนิตินและติดตามผลในสัปดาห์ที่ 1, 2, 4, 12, 24 ตามลำดับ

การวิเคราะห์ข้อมูล แบบ Intention to treat ใช้สถิติเชิงพรรณนา มีการวิเคราะห์ระหว่างการใช้ยาทั้ง 2 กลุ่ม คือ นอร์ทริปทีลีนหรือโคลนิติน ใช้ Repeated Measure ANOVA กำหนดค่า ระดับนัยสำคัญทางสถิติที่ $p = 0.05$

ผล

ผู้เข้าร่วมศึกษามีทั้งหมด 100 ราย เป็นเพศชาย 61 ราย และหญิง 39 ราย อายุเฉลี่ย ($\bar{x} \pm SD$) ที่ 33.74 (± 9.31) ปี เพศชาย อายุ 34.31 (± 10.62) ปี เพศหญิง 32.85 (± 6.67) ปี ในจำนวนผู้เข้ารับการวิจัย 100 ราย 96 ราย ให้ประวัติว่าไม่เคยเข้ารับการเข้าบำบัดเลิกเสพยาสูบ 4 รายที่เคยเข้าบำบัดเลิกเสพยาสูบ โดยมีผู้ใช้ชาสมุนไพรรักษา 1 ราย เข้ารับคำปรึกษาการเลิกเสพยาสูบจากสถานบำบัด 1 ราย บำบัดด้วยหมากฝรั่งนิโคติน 2 ราย ผู้เข้าร่วมศึกษา มีจำนวน 50 ราย ได้เริ่มสูบบุหรี่ครั้งแรกน้อยกว่า 15 ปี ที่เหลือ อายุที่เริ่มเสพยาสูบ ครั้งแรกมากกว่า 15 ปี (ตารางที่ 1)

ตารางที่ 1 ประวัติการเข้าบำบัดเลิกเสพยาสูบ

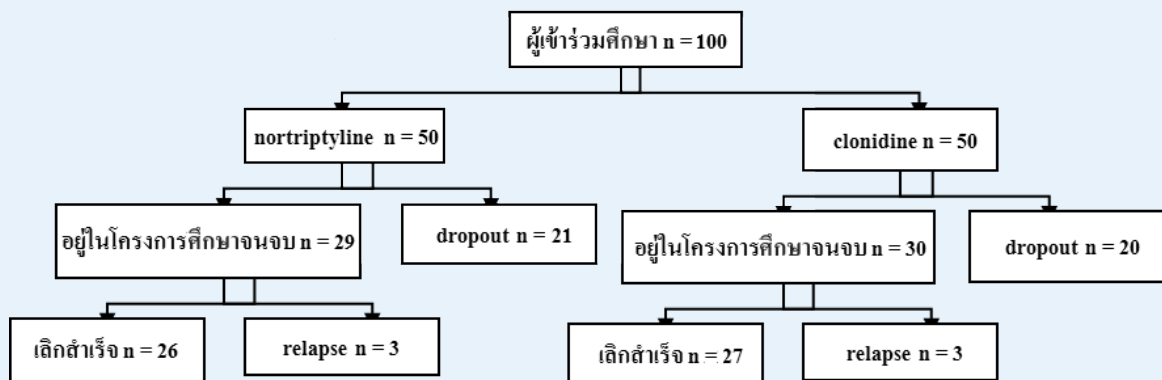
อายุที่เริ่มเสพยาสูบ ครั้งแรก	จำนวน
อายุที่เริ่มเสพยาสูบ ครั้งแรกน้อยกว่าหรือเท่ากับ 15 ปี	50
อายุที่เริ่มเสพยาสูบ ครั้งแรกมากกว่า 15 ปี	50

ยาสูบ ที่สูบในปัจจุบัน เป็นยาสูบมวนสำเร็จ 90 ราย และเป็นบุหรี่มวนเองหรือชนิดอื่นๆ 10 ราย จากแบบประเมินแบบทดสอบการติดยาสูบหรือแบบทดสอบฟาเกอร์สตรอม(Fagerstrom Test of Nicotine Dependence (FTND)) เพื่อวัดระดับการติดสารนิโคตินได้ผลดังนี้ ผู้เข้าร่วมศึกษามีการติดนิโคตินระดับเล็กน้อยร้อยละ 39 ระดับปานกลางร้อยละ 32 และระดับรุนแรงร้อยละ 29 (ตารางที่ 2)

ตารางที่ 2 wa Fagerstrom Test of Nicotine Dependence (FTND) score

คะแนน	ระดับ	จำนวน (ร้อยละ)
0, 1, 2, 3	mild	39 (39.0)
4,5	moderate	32 (32.0)
>6	severe	29 (29.0)

ผู้เข้าร่วมศึกษามีภาวะเสพติดยาสูบทั้ง 3 อย่าง คือภาวะเสพติดนิโคติน ภาวะเสพติดทางจิตใจ และภาวะเสพติดทางสังคมหรือนิสัยความเคยชิน¹¹ มีทั้งสิ้น 89 ราย มีภาวะเสพติดนิโคตินและภาวะเสพติดทางจิตใจ 1 ราย มีภาวะเสพติดนิโคตินและภาวะเสพติดทางสังคมหรือนิสัยความเคยชิน มี 4 ราย และ ภาวะเสพติดทางจิตใจ และภาวะเสพติดทางสังคมหรือนิสัยความเคยชิน มี 6 ราย ในระหว่างดำเนินโครงการฯ ได้มีผู้เข้าร่วมศึกษาออกจากการศึกษาตั้งแต่สัปดาห์แรกโดยผู้ศึกษาได้พยายามติดตามจนดำเนินโครงการได้สำเร็จตามรูปที่ 1 ทั้งนี้ในกลุ่มผู้ออกจากการศึกษาที่มิได้ติดตามกลุ่มดังกล่าว พบว่าส่วนใหญ่กลับไปสูบบุหรี่ และบางรายไม่สามารถติดตามได้ ในระหว่างการติดตามทั้ง 5 ครั้งภายใน 6 เดือน พบว่ามีผู้เข้าร่วมศึกษาที่ในระหว่างวันติดตามการรักษา มีการกลับมาเสพยาสูบเวลา รวม 6 ราย เป็นกลุ่มที่ใช้ยานอร์ทริปทีลีน 3 ราย และกลุ่มที่ใช้ยาโคลนิติน 3 ราย ในกลุ่มผู้เข้าร่วมการศึกษาที่สามารถเลิกเสพยาสูบได้สำเร็จอย่างต่อเนื่อง (continuous abstinence rate, CAR) คือ นับตั้งแต่วันที่กำหนดให้เลิกเสพ ในแต่ละสัปดาห์ตามกำหนดนัดหมาย เมื่อครบ 24 สัปดาห์ กลุ่มยานอร์ทริปทีลีน 26 ราย ยาโคลนิติน 27 ราย



รูปที่ 1 จำนวนผู้เข้าร่วมศึกษาอยู่ในโครงการศึกษาจนจบ และจำนวนผู้ออกจากการศึกษา

BQSU แสดงให้เห็นถึงปัจจัยที่มีผลต่อความอยากยาสูบ (Craving) โดยคิดเป็นค่าเฉลี่ยแยกเป็นรายปัจจัย คือ ปัจจัยที่ 1 (Factor 1) เป็นการแสดงความปรารถนาและความตั้งใจที่จะสูบบุหรี่และมองว่าเป็นรางวัล หรือ Positive Reinforcement (ข้อที่ 1, 3, 6, 7, 10) ปัจจัยที่ 2 (Factor 2) เป็นตัวแทนของการสูบบุหรี่เพื่อบรรเทาอาการถอนนิโคตินหรืออาการไม่พึงประสงค์ หรือ Relief Negative Symptom (ข้อที่ 2, 4, 5, 8, 9) การเปรียบเทียบด้วยวิธี repeated measures ANOVA พบว่าการลดอาการความอยากยาสูบ (Craving) ในกลุ่มยานอร์ทริปทีลีน (nortriptyline) และยาโคลนิติน (clonidine) ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ตารางที่ 3)

ตารางที่ 3 เปรียบเทียบอาการ smoking urges ระหว่างกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยยานอร์ทริปิกซิน กับกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยยาโคลนิดีน

ปัจจัย	เวลา	Nortriptyline n = 29	Clonidine n = 30	F	p-value
		($\bar{x} \pm SD$)	($\bar{x} \pm SD$)		
ปัจจัยที่ 1 (Factor 1)	สัปดาห์ที่ 1	8.21±4.17	9.00±4.08	1.344	0.251
	สัปดาห์ที่ 2	6.90±3.18	8.10±3.92		
	สัปดาห์ที่ 4	6.38±3.66	7.27±3.83		
	สัปดาห์ที่ 12	6.31±2.66	6.13±2.21		
	สัปดาห์ที่ 24	6.72±3.22	7.90±3.98		
ปัจจัยที่ 2 (Factor 2)	สัปดาห์ที่ 1	8.07±4.46	8.23±4.05	0.108	0.744
	สัปดาห์ที่ 2	7.72±4.00	8.23±4.42		
	สัปดาห์ที่ 4	6.55±3.56	7.20±3.67		
	สัปดาห์ที่ 12	6.55±3.52	5.87±2.16		
	สัปดาห์ที่ 24	7.55±4.22	8.07±4.93		
รวมปัจจัยทั้ง 2	สัปดาห์ที่ 1	16.28±8.12	17.23±7.61	0.574	0.452
	สัปดาห์ที่ 2	14.62±6.84	16.33±7.98		
	สัปดาห์ที่ 4	12.93±6.75	14.47±7.19		
	สัปดาห์ที่ 12	12.86±6.02	12.00±4.15		
	สัปดาห์ที่ 24	14.28±7.31	15.97±8.27		

MNSW ฉบับปรับปรุงมีการประเมินรายข้อดังนี้

1. ความโกรธ / หงุดหงิด / กระทบกระชวย/โหยหา
2. ความวิตกกังวล / ความกังวลใจ/ หงุดหงิด/ โหม่งง่าย
3. ความยากลำบากในการทำสมาธิหรือทำงานให้สำเร็จ
4. ความร้อนรน/ไม่สามารถทำจิตใจให้สงบได้/กระสับกระส่าย
5. นอนไม่หลับ / นอนหลับๆตื่นๆ/หลับยาก / ตื่นในเวลากลางคืน
6. ความอยากอาหารเพิ่มขึ้น / น้ำหนักตัวเพิ่มขึ้น
7. อารมณ์ซึมเศร้า

ตารางที่ 4 สรุปผลค่าเฉลี่ยและค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน ($\bar{x} \pm SD$) ของแบบสอบถามอาการถอนนิโคติน (Nicotine withdrawal symptoms)

Nicotine withdrawal symptoms	Group	ระยะเวลา				
		สัปดาห์ที่ 1 ($\bar{x} \pm SD$)	สัปดาห์ที่ 2 ($\bar{x} \pm SD$)	เดือนที่ 1 ($\bar{x} \pm SD$)	เดือนที่ 3 ($\bar{x} \pm SD$)	เดือนที่ 6 ($\bar{x} \pm SD$)
Desire/cravings Anger/irritability/ frustration	Nortriptyline	2.17±1.10	1.66±0.90	1.66±1.05	1.38±0.78	1.69±1.00
	Clonidine	2.07±1.17	2.10±1.24	1.87±1.22	1.67±1.16	1.53±0.78
Anxiety/nervousness	Nortriptyline	2.31±1.31	1.97±1.18	1.66±0.97	1.59±1.09	1.93±1.25
	Clonidine	2.43±1.25	2.10±1.27	1.93±1.26	1.77±1.14	1.83±1.15
Difficulty concentrating	Nortriptyline	2.28±1.36	1.59±1.02	1.83±1.42	1.41±0.78	1.55±0.99
	Clonidine	2.73±1.39	1.90±1.19	2.07±1.23	1.50±0.94	1.87±1.17
Restlessness	Nortriptyline	1.86±1.16	1.62±0.98	1.83±1.28	1.41±0.78	1.55±1.09
	Clonidine	2.43±1.25	1.80±1.00	1.67±0.96	1.67±1.32	1.60±0.93
Insomnia/sleep problems/waking at night	Nortriptyline	2.14±1.33	2.00±1.17	1.90±1.35	1.66±1.05	1.45±0.63
	Clonidine	2.23±1.19	1.97±1.10	2.10±1.19	1.63±0.96	1.73±1.31
Weight Gain/ Increase on Appetite	Nortriptyline	2.72±1.51	2.52±1.12	2.76±1.50	2.69±1.51	1.93±1.00
	Clonidine	2.43±0.94	2.43±1.25	2.17±1.12	2.23±1.22	2.10±0.96
Feeling depressed	Nortriptyline	2.00±1.10	1.55±0.95	1.45±0.87	1.21±0.49	1.59±1.30
	Clonidine	1.73±1.02	1.43±0.63	1.40±0.77	1.50±0.90	1.27±0.58

Nortriptyline n = 29 Clonidine n = 30

ตารางที่ 5 สรุปผลตาม Nicotine withdrawal symptoms ทั้งหมดตามรายชื่อ

Nicotine withdrawal symptoms	แหล่งความแปรปรวน	Type III Sum of Squares	df	Mean Square	F	p-value
Desire/cravings Anger/irritability/frustration	Intercept	932.841	1	932.841	420.306	0.000
	group	1.370	1	1.370	0.617	0.435
	Error	126.508	57	2.219		
Anxiety/nervousness	Intercept	1123.135	1	1123.135	441.484	0.000
	group	1.128	1	1.128	0.443	0.508
	Error	145.008	57	2.544		
Difficulty concentrating	Intercept	1033.699	1	1033.699	387.424	0.000
	group	5.876	1	5.876	2.202	0.143
	Error	152.084	57	2.668		
Restlessness	Intercept	897.256	1	897.256	405.927	0.000
	group	2.340	1	2.340	1.059	0.308
	Error	125.992	57	2.210		
Insomnia/sleep problems/waking at night	Intercept	1042.858	1	1042.858	391.013	0.000
	group	0.824	1	0.824	0.309	0.580
	Error	152.023	57	2.667		
Weight Gain/Increase on Appetite	Intercept	1696.923	1	1696.923	609.255	0.000
	group	4.638	1	4.638	1.665	0.202
	Error	158.759	57	2.785		
Feeling depressed	Intercept	674.793	1	674.793	371.679	0.000
	group	0.623	1	0.623	0.343	0.560
	Error	103.485	57	1.816		

ในกลุ่มอาการถอนนิโคตินกลุ่มอาการความโกรธ / หงุดหงิด / กระวนกระวาย / โหยหา ความวิตกกังวล / ความกังวลใจ / หงุดหงิด / โมโหง่าย ความยากลำบากในการทำสมาธิหรือทำงานให้สำเร็จ ความร้อนรน / ไม่สามารถทำจิตใจให้สงบได้ / กระสับกระส่าย พบว่าในกลุ่มที่ให้ยานอร์ทริปทีลีนลดอาการถอนนิโคตินได้ดีกว่ากลุ่มที่ให้ยาโคลนิติน แต่เมื่อติดตามจนถึงเดือนที่ 6 สามารถลดอาการถอนนิโคตินได้พอกัน (ตารางที่ 4) เฉลี่ยของอาการถอนนิโคตินด้วยการทดสอบค่าความแปรปรวน ทั้ง 2 กลุ่มยา 7 กลุ่มอาการ พบว่ามีผลไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยทางสถิติ ($p > 0.05$) (ตารางที่ 5)

อาการไม่พึงประสงค์จากยาของผู้เข้าร่วมวิจัยกลุ่มที่ใช้ยานอร์ทริปทีลีนและยาโคลนิตินพบว่า ยานอร์ทริปทีลีนและยาโคลนิติน มีอาการไม่พึงประสงค์จากยาเป็นอาการปากแห้งพบบ่อยที่สุด ทั้งสองกลุ่ม โดยเป็นมากในระยะแรกในช่วงที่ให้ยาเพื่อลดการเสพยาสูบ (ตารางที่ 6 และ 7)

ตารางที่ 6 สรุปอาการแทรกซ้อนยานอร์ทริปทีลีน

อาการแทรกซ้อน (Side Effect)	ยานอร์ทริปทีลีน (Nortriptyline) (ราย)				
	สัปดาห์ที่ 1	สัปดาห์ที่ 2	เดือนที่ 1	เดือนที่ 3	เดือนที่ 6
มือสั่น	3	4	5	4	3
มีนศีรษะ	8	3	5	4	1
ปวดศีรษะ	4	5	2	1	2
ปากแห้ง	22	22	22	13	8
ท้องผูก	9	10	13	10	4
คลื่นไส้	2	2	2	1	1
หัวใจเต้นผิดจังหวะ	3	2	3	2	0
ความดันโลหิตต่ำโดยเฉพาะตอนเปลี่ยนท่าทาง	4	5	5	3	2
เป็นลม	0	1	1	0	0
อื่นๆ	0	0	0	0	0

อาการแทรกซ้อน (Side Effect)	ยาโคลนิดีน (Clonidine) (ราย)				
	สัปดาห์ที่ 1	สัปดาห์ที่ 2	เดือนที่ 1	เดือนที่ 3	เดือนที่ 6
ปากแห้ง	26	24	19	13	7
ความดันโลหิตต่ำโดยเฉพาะตอนเปลี่ยนท่าทาง	4	7	2	4	2
ความดันโลหิตต่ำ	7	4	4	2	1
ปวดท้องส่วนบน	3	2	0	1	0
คลื่นไส้	4	0	1	0	0
อาเจียน	0	0	0	0	0
ท้องผูก	7	7	8	6	2
ปวดคราม	1	3	1	0	0
ผื่นลักษณะเป็นปื้นที่ผิวหนัง	0	0	1	0	0
เจ็บหน้าอก	0	0	0	0	0
หัวใจเต้นเร็ว	2	3	1	0	0
อื่นๆ	0	0	0	0	0

วิจารณ์

การบำบัดโรคเสพติดเป็นที่ยอมรับว่า การนิเทศ ทั้งแบบ Brief Intervention หรือแบบ Intensive Counseling รวมกับการใช้ยา (Medication) ตามข้อบ่งชี้จัดได้ว่าเป็นการรักษาหลักที่มีประสิทธิภาพสูงสุดสำหรับผู้ที่มีประวัติการติดสุรา¹² ตามทฤษฎีขั้นตอนการเปลี่ยนแปลงพฤติกรรม ทั้งนี้ ผู้เข้าร่วมศึกษาจะได้รับคำปรึกษาจนสามารถเปลี่ยนแปลงตนเองเข้าสู่ขั้นตัดสิ้นใจหยุดใช้ยาเสพติดอย่างจริงจัง ขั้นตอนนี้ผู้เข้าร่วมศึกษาได้รับรู้ถึงโทษและพิษภัยของการเสพติดยาสูบ ตระหนักถึงปัญหาที่เกิดขึ้น และต้องการเลิกเสพ โดยมีการให้ข้อมูลที่จำเป็นต่อการตัดสินใจ ทั้งจะให้ความมั่นใจว่าจะประสบความสำเร็จ บอกถึงสิ่งที่เป็นอุปสรรคต่อการเปลี่ยนแปลง ในที่สุดผู้เข้าร่วมศึกษา ได้ตัดสินใจที่จะลงมือปฏิบัติ มีการให้คำแนะนำเข้ารับยาและติดตามอย่างต่อเนื่อง ทั้งนี้ให้แรงเสริมโดยเน้นให้ผู้ป่วยมีเป้าหมายและเชื่อมั่นในการตัดสินใจ ขณะเดียวกันให้ครอบครัวมีส่วนร่วมในการจำกัดสิ่งแวดล้อมและกำจัดตัวกระตุ้น รวมถึงการให้ความสำคัญในพาผู้เข้าร่วมวิจัยมาพบแพทย์ จึงทำให้อัตราการเลิกยาสูบสำเร็จสูง จากการศึกษาพบว่าอัตราการสำเร็จในกลุ่มที่ใช้ยานอร์ทริปทีลีนและโคลนิดีน ร้อยละ 52 และ 54 สอดคล้องกับการศึกษาของ Hall¹² พบว่าการให้ยานอร์ทริปทีลีน ในระยะสั้น 12 สัปดาห์สามารถหยุดเสพติดได้ร้อยละ 50

การเสพติดมีความสัมพันธ์กับอาการซึมเศร้า ดังนั้น ยาต้านซึมเศร้าจึงมีบทบาทนำมารักษาช่วยเลิกยาสูบ เช่น นอร์ทริปทีลีนและบูโพรไพออน (Bupropion) และจะช่วยลดอาการถอนนิโคตินที่เกิดขึ้นหลังจากหยุดหรือลดปริมาณการเสพติด นอร์ทริปทีลีนมีฤทธิ์ยับยั้ง reuptake ของ norepinephrine และ serotonin มีผลต่อ central noradrenergic systems ทำให้ผู้ป่วยมีอาการเคลิ้มสุขทำให้ลดอาการอยากเสพติด หรืออาการถอนนิโคตินขณะที่หยุดสูบบุหรี่¹³⁻¹⁴ จะสอดคล้องกับผลการศึกษาที่สามารถลดอาการอยากเสพติดของ Factor 1 และ Factor 2 รวมถึงลดอาการถอนนิโคติน

ส่วนยาโคลนิดีน เป็นยา antihypertensive drug กลุ่ม alpha-2-noradrenergic agonist มีฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของ noradrenergic

activity¹⁵ ทำให้ลดอาการถอนนิโคติน ในการศึกษาครั้งนี้พบว่าเมื่อนำยาโคลนิดีน สามารถช่วยลดอาการอยากเสพติด ช่วยลดอาการถอนนิโคติน และมีความสำเร็จในการหยุดเสพติดได้ ไม่แตกต่างกับกลุ่มที่ใช้ยานอร์ทริปทีลีน

ทั้งยานอร์ทริปทีลีนและยาโคลนิดีนถูกบรรจุอยู่ในบัญชียาหลักแห่งชาติมีราคาถูกเพื่อทดแทนยารับประทานที่ไม่ใช้นิโคตินทดแทน

การศึกษานี้รายงานผลสำเร็จจากการใช้ยานอร์ทริปทีลีนและยาโคลนิดีนจะทำให้เพิ่มทางเลือกในการใช้ยาช่วยเลิกและลดต้นทุนที่เกิดขึ้นจากการรักษาผู้ที่ต้องการเลิกยาสูบ อีกทั้งยังเพิ่มช่องทางการเข้าถึงยาที่ง่ายและมีราคาถูกอีกด้วย อาจจะเป็นทางเลือกใหม่ของยาช่วยเลิกยาสูบในประเทศไทยต่อไปในอนาคต

สรุป

จากผลการเปรียบเทียบประสิทธิภาพการช่วยเลิกยาสูบ ในการลดอาการอยากเสพติด และอาการถอนนิโคติน (Nicotinic Withdrawal) ระหว่างยานอร์ทริปทีลีนและยาโคลนิดีน มีผลไม่แตกต่างกัน ยาทั้งสองกลุ่มจึงเพิ่มทางเลือกในการใช้ยาและลดต้นทุนที่เกิดขึ้นจากการรักษาผู้ที่ต้องการเลิกยาสูบ อีกทั้งยังเพิ่มช่องทางการเข้าถึงยาช่วยเลิกยาสูบที่ง่ายและมีราคาถูกอีกด้วย อาจจะเป็นทางเลือกใหม่ของยาช่วยเลิกยาสูบในประเทศไทยต่อไปในอนาคต

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบพระคุณศาสตราจารย์เกียรติคุณแพทย์หญิงสมศรี เผ่าสวัสดิ์ ประธานเครือข่ายวิชาชีพสุขภาพเพื่อสังคมไทยปลอดบุหรี่ ขอขอบคุณเครือข่ายวิชาชีพสุขภาพเพื่อสังคมไทยปลอดบุหรี่และขอขอบคุณสำนักงานกองทุนสนับสนุนการสร้างเสริมสุขภาพ (สสส.) ในการสนับสนุนทุนในการดำเนินงานการศึกษา ขอขอบคุณบริษัทเซ็นทรัลโพลิเทรตติ้ง จำกัด ที่ได้อนุเคราะห์สนับสนุนยานอร์ทริปทีลีน (Nortriptyline) และโคลนิดีน (Clonidine) ใช้ในการศึกษา

References

1. Rungruanghiranya S, Kongsakon R, editors. Tobacco: toxicity, therapy, and prevention 2013. Bangkok: 2011, p115-9.
2. Benowitz NL. Pharmacology of nicotine: addiction, smoking-induced disease, and therapeutics. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2009; 49: 57-71.
3. O. George, G.F. Koob. CHAPTER 1 Overview of Nicotine Withdrawal and Negative Reinforcement (Preclinical). In: F.Scott Hall, Jared W.Young, Andre Der-Avakian. *Negative Affective States and Cognitive Impairments in Nicotine Dependence*. United Kingdom. Academic Press. 2017. P 2-4.
4. Hughes JR, Higgins ST, Hatsukami D. Effects of abstinence from tobacco. In: Kozlowski LT, Annis HM, Cappell HD, et al, eds. *Research advances in alcohol and drug problems*. New York: Plenum Press, 1990:317-98.
5. Hughes JR, Gulliver SB, Fenwick JW, Valliere WA, Cruser K, Pepper S, et al. Smoking cessation among self-quitters. *Health Psychol* 1992; 11:331-4.
6. Benowitz NL. Neurobiology of nicotine addiction: implication for smoking cessation treatment. *Am J med* 2008;121:S3-10.
7. A clinical practice guideline for treating tobacco use and dependence: 2008 update. A U.S. Public Health Service report. *Am J Prev Med* 2008; 35: 158-76.
8. Treating tobacco use and dependence: 2008 update U.S. Public Health Service Clinical Practice Guideline executive summary. 2008 PHS Guideline Update Panel, *Respir Care* 2008;53:1217-22.
9. Casella G, Caponnetto P, Polosa R. Therapeutic advances in the treatment of nicotine addiction: present and future. *Ther Adv Chronic Dis* 2010; 1: 95-106.
10. Cahill K, Stevens S, Perera R, Lancaster T. Pharmacological interventions for smoking cessation: an overview and network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 31:CD009329.
11. Carmody TP. Affect regulation, nicotine addiction, and smoking cessation. *J Psychoactive Drugs* 1989;21:331-42.
12. Hall SM, Humfleet GL, Reus VI, Muñoz RF, Cullen J. Extended nortriptyline and psychological treatment for cigarette smoking. *Am J Psychiatry* 2004; 161:2100-7.
13. Zvolensky MJ, Gonzalez A, Bonn-Miller MO, Bernstein A, Goodwin RD. Negative reinforcement/negative affect reduction cigarette smoking outcome expectancies: incremental validity for anxiety focused on bodily sensations and panic attack symptoms among daily smokers. *Exp Clin Psychopharmacol* 2008; 16:66-76.
14. Prochazka AV, Weaver MJ, Keller RT, Fryer GE, Licari PA, Lofaso D. A randomized trial of nortriptyline for smoking cessation. *Arch Intern Med* 1998; 158:2035-9.
15. Nides M. Update on pharmacologic options for smoking cessation treatment. *Am J Med* 2008;121: S20-31.