

Interesting Topic

เรื่อง Nicotine Dependence

วันอังคารที่ 11 มกราคม พ.ศ. 2554 เวลา 13.00-15.00 น.

ภาควิชาจิตเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ โรงพยาบาลรามาธิบดี

รศ.นพ.จักรกฤษณ์ สุขยิ่ง ประธาน

พญ.รริษฐ วัฒนาวุฒิ ผู้เสนอรายงาน

บทนำ (Introduction)

การเสพติดบุหรี่เป็นสาเหตุหนึ่งของการตายและความทุกคลาพทั้งในประเทศที่พัฒนาแล้ว และพบมากขึ้นเรื่อยๆ ในประเทศกำลังพัฒนา โดย WHO รายงานว่ามีผู้เสียชีวิตจากการสูบบุหรี่ถึง 5.4 ล้านคน ต่อปี (WHO 2008) ส่วนในประเทศไทยพบว่าคนไทยเสียชีวิตด้วยโรคที่เกิดจากการสูบบุหรี่ปีละ 42,000 คน วันละ 115 คน ชั่วโมงละ 5 คน โดย 1 ใน 4 จะเสียชีวิตในวัยกลางคน¹² ซึ่งจัดว่าเป็นปัญหาทางสาธารณสุขที่สำคัญ แต่เนื่องจากการเสพติดบุหรี่ไม่ได้ก่อให้เกิดปัญหาพฤติกรรมที่รุนแรง สามารถหาซื้อได้สะดวกและถูกกฎหมายทำให้แนวโน้มผู้เสพติดบุหรี่มากขึ้นเรื่อยๆ โดยไม่ได้ตระหนักว่าเป็นปัญหา

การสูบบุหรี่เป็นพฤติกรรมที่ซับซ้อน ผู้สูบบุหรี่มักเคยพยายามหยุดสูบบุหรี่ สามารถหยุดสูบได้ระยะหนึ่งแล้วหวนกลับไปสูบบุหรี่ใหม่กลับไปกลับมาหลายรอบการดำเนินโรคเป็นแบบเรื้อรังและก ลับเป็นซ้ำ (chronic remitting and relapsing disorder)

ระบาดวิทยา (Epidemiology)

ในประเทศไทยปี 2552 ประชากรไทยอายุ 15 ปีขึ้นไป มีจำนวน 52.69 ล้านคน ในจำนวนนี้มีผู้สูบบุหรี่ปัจจุบันจำนวน 10.9 ล้านคน (ร้อยละ 20.7)¹⁰

	หน่วย : ร้อยละ		
อัตราการสูบบุหรี่	ประชากรรวม	ประชากรชาย	ประชากรหญิง
อัตราการสูบบุหรี่ปัจจุบัน	20.70	40.47	2.01
อัตราการสูบบุหรี่เป็นประจำ	18.13	35.49	1.70
อัตราการสูบบุหรี่เป็นครั้งคราว	2.58	4.98	0.31

แหล่งข้อมูล โครงการสำรวจอนามัยและสวัสดิการ ปี พ.ศ.2552 ดำเนินการสำรวจโดยสำนักงานสถิติแห่งชาติ อ่างในศรีณญา เบญจกุล และคณะ, 2553.¹⁰

ภาควิชาจิตเวชศาสตร์ โรงพยาบาลรามาธิบดี

<http://www.ra.mahidol.ac.th/dpt/PS/home>

โดยพบว่าประชากรอายุ 15 ปีขึ้นไป ที่มีอายุ 25-40 ปี จบการศึกษาสูงสุดในระดับประถมศึกษา อาศัยอยู่ในภาคใต้และนอกเขตเทศบาล มีอัตราการสูบบุหรี่ ปัจจุบันสูงสุด¹⁰

หน่วย : ร้อยละ

ปัจจัยทางสังคมเศรษฐกิจ	ประชากรรวม	ประชากรชาย	ประชากรหญิง
1. กลุ่มอายุ			
15-18 ปี	7.62	14.36	0.63
19-24 ปี	22.19	42.96	0.41
25-40 ปี	23.05	45.42	1.2
41-59 ปี	23.04	44.74	2.85
≥ 60 ปี	16.69	32.96	3.8
2. ระดับการศึกษาที่จบสูงสุด			
ไม่เคยเรียน	17.46	39.88	7.31
ประถมศึกษา	23.73	47.18	2.53
มัธยมศึกษาตอนต้น	20.95	38.42	0.9
มัธยมศึกษาตอนปลาย	19.31	35.4	0.48
อุดมศึกษาขึ้นไป	11.25	23.77	0.6
3. ภูมิภาค			
เหนือ	19.83	36.18	4.13
อีสาน	23.79	47.15	1.02
ใต้	24.25	47.61	1.72
กลาง	18.96	36.89	2.25
กรุงเทพฯ	12.03	24.82	1.25
4. เขตการปกครอง			
นอกเขต	22.8	44.06	2.19
ในเขต	16.05	32.18	1.63

แนวโน้มสถานการณ์การบริโภคยาสูบในรอบ 18 ปีที่ผ่านมา (พ.ศ. 2534-2552) โดยรวมพบลดลงจากร้อยละ 32 (2534) เป็นร้อยละ 20.7 (2552) และพบอัตราการสูบบุหรี่ของประชากรรวมและประชากรเพศชายมีแนวโน้มลดลงอย่างช้าๆ ในช่วง 5 ปีล่าสุด (2547-2552) ขณะที่ประชากรหญิงมีแนวโน้มเพิ่มขึ้น¹⁰

การวินิจฉัยและลักษณะทางคลินิก Diagnosis and Clinical feature

DSM-IV-TR Nicotine Dependence Criteria ¹

Criteria Three or more of the following at any time in the same 12-month period

- Tolerance.
- Withdrawal.
- The substance is often taken in larger amounts or over a longer period than was intended.
- Persistent desire or unsuccessful effort to stop.
- A great deal of time is spent to obtain, to use, or to recover from the drug.
- Important activities are given up or reduced because of substance use.
- Use continues despite Knowledge of problem caused by substance.

DSM-IV-TR Nicotine-Related Disorders DSM-IV-TR Diagnostic Criteria for Nicotine ¹

- A. Daily use of nicotine for at least several weeks.
- B. Abrupt cessation of nicotine use, or reduction in the amount of nicotine used, followed within 24 hours by at least four of the following signs:
- (1) Dysphoric or depressed mood
 - (2) Insomnia
 - (3) Irritability, frustration, or anger
 - (4) Anxiety
 - (5) Difficulty concentrating
 - (6) Restlessness
 - (7) Decreased heart rate
 - (8) Increased appetite or weight gain
- C. The symptoms in Criterion **B** cause clinically significant distress or impairment in social, occupational, or other important areas of functioning.
- D. The symptoms are not due to a general medical condition and are not better accounted for by another mental disorder.

โดยมากอาการขาดบุหรี่เป็นมาภายใน 1-3 วันแรก และอาจนานเป็น 2-3 สัปดาห์

สาเหตุการเกิดโรค (Etiology)

สารพิษที่พบในบุหรี่

สารเคมีที่พบในควันบุหรือนั้นมีมากกว่า 4000 ชนิด¹⁰ แบ่งเป็น 5 กลุ่มใหญ่ตามโครงสร้างคือ

1. สารพิษกลุ่มคาร์บอนิล (carbonyl group) เช่น อะซีโตน อะโครลีน ฟอร์มัลดีน
2. สารพิษกลุ่มไนโตรซามีน (nitrosamine) Tobacco-specific nitrosamine (TSNA) เป็นสารที่มีความสามารถก่อมะเร็งได้สูง
3. สารพิษกลุ่มโลหะหนัก เช่น ตะกั่ว แคดเมียม สารหนู
4. สารพิษกลุ่มไฮโดรคาร์บอน (polycyclic aromatic hydrocarbon-PAH) ได้แก่ สารจำพวกฟีนอล
5. สารพิษอื่นๆที่ปะปนอยู่ในบุหรี่ ได้แก่ นิโคติน ดีดีที ไซยาไนด์

Acetone	น้ำยาล้างเล็บ
Ammonia	น้ำยาล้างห้องน้ำ
Arsenic	ยาเบื่อหนู
Benzopyrene	ควันจากเครื่องยนต์ดีเซล
Carbonmonoxide	Car exhaust
DDT	ยาฆ่าแมลง
Formaldehyde	น้ำยาตองศพ
Hydrogen cyanide	Gas chamber poison
Naphthalene	ลูกเหม็น
Nicotine	ยาฆ่าแมลง
Toluene	Industrial solvent

รูปที่ 1

การได้พิษจากการสูบบุหรี่

Side stream smoke เป็นควันที่เกิดจากส่วนปลาย ในช่วงระหว่างการสูบ และหลังสูบเสร็จ เกิดจาก slow burning และจะเข้าสู่บรรยากาศโดยตรง



Main stream smoke เป็นควันที่เกิดจากผู้สูบสูดอากาศเข้าไปผ่านบุหรี่ ผ่านกันกรองและเข้าไปในปอด ก่อนที่จะถูกปล่อยออกสู่สิ่งแวดล้อม

กลไกการเสพติดบุหรี่

คุณสมบัติของนิโคติน

นิโคตินเป็นสารเคมีในกลุ่มอัลคาลอยด์ (alkaloids) ที่พบได้ในใบและลำต้นของต้นยาสูบ โดยทั่วไปในบุหรี่ 1 ม้วนจะมีนิโคตินอยู่ประมาณ 10-15 มิลลิกรัม¹¹

นิโคตินเป็นสารที่มีคุณสมบัติเป็นเบสอ่อน มีค่า pKa ประมาณ 8.0 และสามารถละลายได้ดีในและไขมัน ดังนั้นเมื่อมีการเผาไหม้ของบุหรี่เกิดขึ้น นิโคตินจะถูกดูดซึมเข้าสู่ร่างกาย การดูดซึมของนิโคตินเข้าสู่ร่างกายจะขึ้นอยู่กับความเป็นกรดต่าง (pH) ของควันบุหรี่ที่เกิดขึ้น นิโคตินถูกดูดซึมที่กระเพาะอาหารได้น้อยเนื่องจากสภาพความเป็นกรด แต่ถูกดูดซึมได้ดีที่ลำไส้เล็กซึ่งมีสภาพเป็นเบสอ่อนๆ⁸

เมื่อนิโคตินเข้าสู่กระแสเลือดไม่ว่าจะเกิดจากการดูดซึมที่บริเวณใดก็ตาม นิโคตินจะสามารถกระจายตัวไปออกฤทธิ์ที่อวัยวะต่างๆ ได้ทั่วร่างกาย เช่น สมองทางเดินอาหาร หัวใจและหลอดเลือด เป็นต้น ทั้งนี้หากสูบบุหรี่หมดมวน ร่างกายจะได้รับนิโคตินเข้าสู่กระแสเลือดประมาณ 1-3 มิลลิกรัม โดยนิโคตินจะเข้าสู่สมองได้ภายในเวลาประมาณ 7 วินาที (รูปที่ 1) ความเข้มข้นของนิโคตินในหลอดเลือดแดงจะสูงมากกว่าที่พบในหลอดเลือดดำถึง 2-6 เท่า ซึ่งในผู้ที่สูบบุหรี่ปริมาณปานกลางจะมีระดับความเข้มข้นของนิโคตินระหว่างวันอยู่ระหว่าง 20-40 ng/mL หลังจากนั้นระดับความเข้มข้นของนิโคตินในกระแสเลือดจะลดลงอย่างรวดเร็ว เพราะเกิดการกระจายตัวเข้าไปสู่ peripheral tissues และถูกกำจัดออกจากร่างกาย นิโคตินสามารถผ่านรกและอยู่ในน้ำนมได้ โดยความเข้มข้นในน้ำนมมากกว่าในเลือดประมาณ 2 เท่า⁸

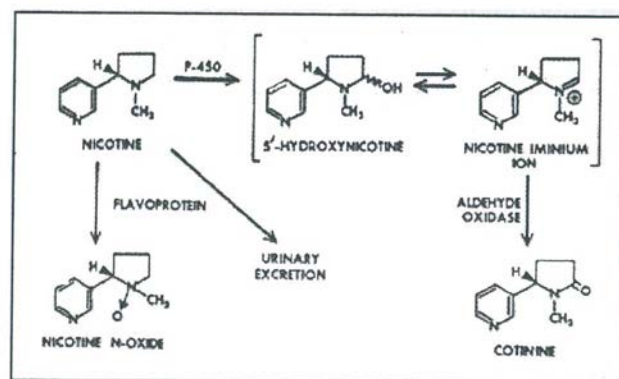
นิโคตินมีค่าครึ่งชีวิตโดยเฉลี่ยประมาณ 2-3 ชั่วโมง โดยนิโคตินจะถูกเปลี่ยนสภาพที่ตับเป็นส่วนใหญ่โดยใช้เอนไซม์ cytochrome P450 2A6 และยังคงถูกเปลี่ยนสภาพที่ปอดและสมองได้เล็กน้อย นิโคตินจะถูกเปลี่ยนสภาพเป็น cotinine ซึ่งมีฤทธิ์น้อยกว่านิโคตินมาก โดยผ่านทางกรเกิด intermediate metabolite คือ 5'-hydroxynicotine และ nicotine iminium ion แล้วถูกเอนไซม์ aldehyde oxidase เปลี่ยนเป็น cotinine ในที่สุด หลังจากนั้น cotinine จะถูกเปลี่ยนสภาพต่อไปเป็น trans-3'-hydroxycotinine และขับออกจากร่างกายทางปัสสาวะต่อไป (รูปที่ 2)

รูปที่ 2 การเมตาบอลิซึมของ

นิโคติน (Zevin S, Gourlay

SG, Benowitz NL. Clin Dermatol

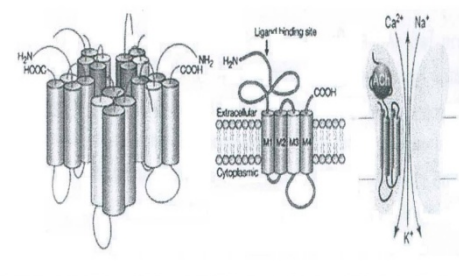
1998;16:557-64



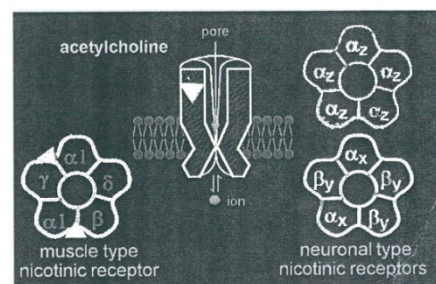
โดย cotinine เป็นสารที่มีค่าครึ่งชีวิตยาวนานกว่านิโคติน คือ 16-18 ชั่วโมงและจะมีระดับความเข้มข้นในกระแสเลือดสูงมากว่านิโคติน 10-15 เท่า ดังนั้นในทางการศึกษาวิจัยเกี่ยวกับการเลิกบุหรี่จึงนิยมใช้การตรวจวัดปริมาณ cotinine ในกระแสเลือดหรือน้ำลายหรือปัสสาวะ เพื่อใช้ยืนยันการได้รับนิโคติน

ผลของนิโคตินต่อระบบประสาท

เมื่อนิโคตินเข้าสู่สมอง นิโคตินจะเข้าไปจับกับ nicotinic acetylcholine receptor (nAChR) ที่กระจายอยู่ในระบบประสาทส่วนกลางและระบบประสาทส่วนปลาย โดย nAChR เป็น pentameric receptor complex ซึ่งจัดเป็น receptor ประเภท ligand-gated cationic channel (รูปที่ 3)



รูปที่ 3 โครงสร้างของ nicotinic acetylcholine receptor complex



รูปที่ 4 หน่วยย่อย (polypeptide subunit) ของ nicotinic acetylcholine receptor complex ที่พบบริเวณกล้ามเนื้อและระบบประสาทส่วนกลาง

กล่าวคือ nAChR ประกอบไปด้วย polypeptide subunit จำนวน 5 หน่วยมาประกอบกัน โดย nAChR ในระบบประสาทส่วนกลางจะเป็นการประกอบขึ้นจาก alpha-subunit กับ beta-subunit ซึ่งแตกต่างจาก nAChR อยู่บริเวณกล้ามเนื้อที่จะประกอบด้วย subunit เป็นต้น (รูปที่ 4)

สำหรับ nAChR ระบบประสาทส่วนกลาง พบว่าความแตกต่างของ polypeptide subunit ที่ประกอบขึ้นเป็น nAChR นี้ทำให้ nAChR พบได้มากถึง 12 subtype คือ $\alpha 2 - \alpha 10$ และ $\beta 2 - \beta 4$ โดย ที่บริเวณของ brain reward system จะพบชนิด $\alpha 4 \beta 2$ มากที่สุดและ $\alpha 7$ homopentamer จะพบมากที่ hippocampus

Brain reward system

ในสมองส่วนที่อยู่ชั้นใน (limbic system) เป็นสมองส่วนที่ควบคุมอารมณ์และพฤติกรรมของมนุษย์ จะมีบริเวณที่ทำหน้าที่รับรู้เกี่ยวกับอารมณ์ และความรู้สึกสุขใจ หรือเรียกบริเวณนี้ว่า *brain reward pathway* ซึ่งเป็นบริเวณที่เป็นศูนย์กลางของการคิดหาเสพติดทุกชนิด รวมถึงบุหรี่ด้วย

กระบวนการทำงานของ brain reward pathway เริ่มจากสมองบริเวณที่เรียกว่า ventral tegmental area (VTA) ส่งสัญญาณประสาทในรูปของสารสื่อประสาท dopamine ไปยังสมองส่วนที่ชื่อว่า nucleus

accumbens (NAc) แล้วส่งสัญญาณต่อไปยังสมองชั้นนอก (prefrontal cortex; PFC) เพื่อให้ร่างกายรู้สึกมีความสุข อิ่มเอิบใจ มีแรงจูงใจเกิดขึ้น นอกจากนี้ VTA ยังส่งสัญญาณไปยัง tegmental pedunclopontine nucleus (TPP) ซึ่งเป็น non-dopamine mediated reward signaling pathway ทำให้เกิด reward effect

ในสภาวะปกติ (ไม่มีการใช้สารเสพติด) brain reward pathway สามารถถูกกระตุ้นได้จากสภาวะต่างๆ ที่ทำให้เกิดความสุขได้ด้วย เช่น ถูกหวย สอบได้อันดับหนึ่ง สอบเข้ามหาวิทยาลัยได้ เลื่อนตำแหน่ง ได้รางวัล เป็นต้น สำหรับสภาวะที่ได้รับนิโคติน เมื่อนิโคตินจากบุหรี่เข้าสู่ร่างกาย จะถูกส่งต่อเข้าไปยังระบบประสาทส่วนกลาง แล้วนิโคตินจะออกฤทธิ์โดยการจับกับ $\alpha 4\beta 2$ subunit

ผลที่เกิดขึ้นเมื่อมีการจับของนิโคตินกับ nAChR คือ เกิดการเปลี่ยนแปลงทางไฟฟ้าที่เยื่อหุ้มเซลล์ (depolarization)⁶ ทำให้มีการหลั่งของโดปามีนออกมาจากปลายประสาท VTA มากขึ้น ทำให้ผู้สูบบุหรี่มีความรู้สึกสุขใจสบายใจขึ้น มีอารมณ์เป็นสุข มีแรงจูงใจ และมีผลในการลดความอยากอาหารด้วยนอกจากนิโคตินจะมีผลเพิ่มการหลั่งของโดปามีนที่ brain reward pathway แล้วนิโคตินยังมีผลเพิ่มการหลั่งของสารสื่อประสาทชนิดอื่นๆ ออกมาจากปลายประสาทอีกด้วย เช่น acetylcholine, serotonin, norepinephrine, glutamate และ GABA เป็นต้น

นอกจากนี้มียางานว่ามีการหลั่งของ opioid peptide ในสมองหนู และ striatum และมีการทดลองพบว่า การให้นิโคตินในหนูทำให้มีการหลั่งของ corticosterone, adrenocorticotropin hormone, prolactin, ADH, GH, นอกจากนี้มีการกระตุ้นการสร้าง nerve growth factor ด้วย⁶

ผลทางชีวภาพของสารสื่อประสาทชนิดต่างๆ ที่เพิ่มขึ้นด้วยฤทธิ์ของนิโคติน

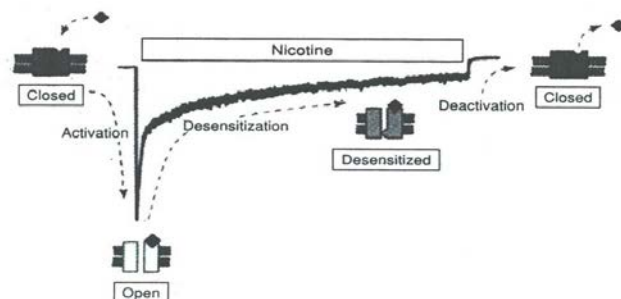
สารสื่อประสาท	ผลทางชีวภาพ
Dopamine	ทำให้รู้สึกพึงพอใจ สุขใจ ลดความอยากอาหาร
Acetylcholine	ทำให้ตื่นตัว ความจำดีขึ้น สมาธิดีขึ้น
Glutamate	ทำให้เกิดการเรียนรู้ เพิ่มความจำ
Serotonin	รักษาระดับอารมณ์ ลดความอยากอาหาร
Norepinephrine	ทำให้ตื่นตัว มีแรงจูงใจ สดชื่น ลดความอยากอาหาร
GABA	ลดความเครียด และความวิตกกังวล
Beta-endorphin	ลดความเครียด และความวิตกกังวล

การเสพติดสารนิโคติน

การได้รับนิโคตินซึ่งออกฤทธิ์เป็น full agonist ที่ $\alpha 4\beta 2$ nAChR จะทำให้เกิด receptor desensitized ดังนั้นจึงทำให้ nAChR ตัวนี้ไม่สามารถทำงานต่อไปได้ ต้องอาศัยเวลาระยะหนึ่งจึงจะกลับเข้าสู่ activated state ตามเดิมได้ (รูปที่ 5) ด้วยเหตุผลนี้จึงทำให้เกิดการเพิ่มขึ้นของ nAChR ขึ้น (up-regulation) เพื่อเป็นการทดแทนให้ cell membrane มี nAChR ในปริมาณเท่าเดิม

เมื่อได้รับนิโคตินต่อเนื่องต่อไป จะทำให้เกิดภาวะคือต่อนิโคติน (nicotine tolerance) ขึ้นได้ nAChR จำนวนนี้ไม่ได้เป็น activated receptor ทั้งหมด เพราะมีบางส่วนที่อยู่ใน desensitized state หรือ deactivated state จึงทำให้การสร้างและการทำลาย nAChR ผิดปกติไป ทำให้ผู้เสพนิโคตินต้องเพิ่มปริมาณการใช้นิโคตินให้มากขึ้น เพื่อให้ได้ผลการกระตุ้น nAChR เท่าเดิม

ผู้ที่ต้องการได้รับผลทางชีวภาพจากนิโคติน ทำให้ผู้สูบบุหรี่หลงใหลในผลดังกล่าวเป็นอย่างมาก และต้องกลับไปสูบบุหรี่เพื่อให้มีนิโคตินในสมองอยู่ตลอดเวลาอีกประการหนึ่งที่ทำให้ผู้สูบบุหรี่ไม่สามารถเลิกสูบได้ คือเมื่อเลิกบุหรี่อย่างเฉียบพลันจะทำให้เกิดอาการถอนนิโคติน (nicotine withdrawal symptoms)

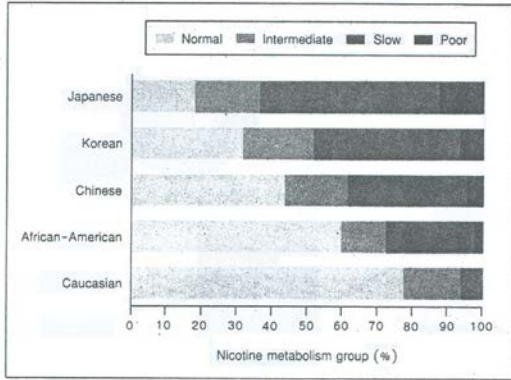


รูปที่ 5 การเปลี่ยนแปลงสถานะของ nAChR ภายหลังจากได้รับการกระตุ้นโดยนิโคติน

พันธุกรรมกับการเสพติดนิโคติน

เอนไซม์ CYP2A6 ที่ใช้ในการเมตาบอลิสมนิโคตินเป็นเอนไซม์ที่มีความแปรผันทางพันธุกรรม หรือมี genetic polymorphism จึงทำให้อัตราเร็วของการกำจัดนิโคตินออกจากร่างกายในแต่ละบุคคลไม่เท่ากัน (interindividual variation) จึงทำให้ส่งผลต่อพฤติกรรมการสูบบุหรี่ และจำนวนของบุหรี่ที่สูบ ซึ่งความแปรผันทางพันธุกรรมนี้จะแตกต่างกันตามเชื้อชาติอีกด้วย

นอกจากนี้พบความแตกต่าง (variants) ของยีนที่สร้าง nAChR subunit เช่น ยีน CHRN4, CHRN5 ยีนที่สร้าง Dopamine receptors, Dopamine transporters, GABA receptors, opiate and cannabinoid receptor ซึ่งต่างก็มีผลต่อการเสพติดบุหรี่ด้วย^{1,7}



รูปที่ 6สัดส่วนของผู้ที่มีอัตราการเมตาบอ

ลิสมนิโคตินปกติ ปานกลาง ช้า และแย

มาก จำแนกตามการแปรผันทาง

พันธุกรรมของ CYP2A6 และเชื้อชาติ

(Mwenifumbo JC, and Tyndale

RF. Pharmacogenomics. 2007; 8: 1385-402

กลไกการเสพติดทางอารมณ์ และพฤติกรรมความเคยชิน¹⁰

ผู้สูบบุหรี่มักเชื่อมโยงการสูบบุหรี่กับสถานการณ์ในชีวิตประจำวันจนเกิดความเคยชินและคิดว่าเป็นเหตุผลของการสูบบุหรี่ เช่น การทำงาน การเข้าห้องน้ำ หรือเมื่อพบเห็นผู้สูบบุหรี่ ก็จะกระตุ้นความต้องการสูบบุหรี่ ถ้าไม่สามารถหยุดยั้งความคิดถึงบุหรี่ได้ ความต้องการจะมากขึ้นเรื่อยๆ จนทำให้ต้องหยิบบุหรี่ขึ้นมาสูบ (snowball effect)

นอกจากนี้ยังพบว่าปัจจัยอื่นๆก็อาจมีผลต่อการเสพติดบุหรี่ เช่น ปัจจัยทางสังคม สิ่งแวดล้อม บุคลิกภาพ ปัจจัยทางพันธุกรรม

Epidemiological Evidence of the Relationship Between Tobacco Smoke and Brain outcome⁵

1. Silent Brain Infarct, WMHI, Leukoariosis, other Volumetric Measures.

1.1 การสูบบุหรี่เป็นปัจจัยเสี่ยงของโรคเส้นเลือดในสมอง (stroke) จากการศึกษา Kubota et al. 1987 ศึกษาในผู้ใหญ่ อายุ 40-69 ปีพบว่าคนสูบบุหรี่มีสมองฝ่อมากกว่าคนไม่สูบบุหรี่ โดยดูจาก CT scan นอกจากนี้ Howard et al 1998 รายงานว่าผู้ที่สูบบุหรี่มี silent cerebral infraction มากกว่าผู้ไม่สูบบุหรี่ 1.8 เท่า

1.2 White matter hyperintensities and subcortical atrophy ซึ่งสัมพันธ์กับ executive function และ global cognitive ที่แย่ลง จากการศึกษา Cardiovascular Health Study ในคน 1,919 คน อายุ ≥ 65 ปี โดยติดตาม MRI 2 ครั้งห่างกัน 5 ปี พบว่าการสูบบุหรี่เป็นปัจจัยเสี่ยงทำให้ White matter เสื่อมลง

1.3 ความสัมพันธ์ระหว่างการสูบบุหรี่กับปริมาตรสมอง (brain volume) Swan et al 2000 พบว่าจำนวนปีที่สูบบุหรี่มีความสัมพันธ์ ทำให้ brain volume ลดลง และมี WMHI มากขึ้น

2. Cognition

2.1 Effects of nicotine มีการศึกษาพบว่าผลนิโคติน ในช่วงแรกกระตุ้นให้มีสมาธิเพิ่มความจำ ทำให้มีการแสดงออกที่ดี (Brody 2006; Ilan and Polich 2001; Rezvani and Levin 2001) แต่การศึกษาของ Jacobsen et al 2006 พบว่านิโคตินทำให้ verbal working memory แย่ลง

2.2 Effects of smoking จากการศึกษาพบว่าการสูบบุหรี่ติดต่อกันจะเพิ่มปัจจัยเสี่ยงของ cognitive impairment และMMSE Score ลดลง

3.Cognitive decline

พบว่าการสูบบุหรี่ทำให้ verbal memory และ processing speed แย่ลงโดยความสัมพันธ์ขึ้นอยู่กับ อายุและgenotype ของAPOE (Wang et al.2002, Atkinson et al.2005)

4.Dementia

มีการศึกษาจำนวนมากที่รายงานถึงความสัมพันธ์ของการสูบบุหรี่และปัจจัยกระตุ้นให้เกิดโรคสมองเสื่อม เช่นการศึกษาของ Tyas et al.2003 ศึกษาใน 3,734 คนติดตามภาวะ dementia จากปี1991-1996 (อายุเฉลี่ย 78 ปี) พบว่าผู้ที่สูบบุหรี่ในระดับปานกลางและมากจะเป็นปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดอัลไซเมอร์

แนวทางการดูแลรักษา (Treatment of smoking cessation)

ผู้สูบบุหรี่ส่วนมากมักจะลองหยุดสูบบุหรี่เองไม่ได้มาพบแพทย์ ซึ่งพบว่าอัตราความล้มเหลวสูงกว่าผู้ที่มาพบแพทย์ (Fiore et al ,2008)

เมื่อผู้ป่วยที่สูบบุหรี่มาพบแพทย์ แพทย์ควรประเมินการสูบบุหรี่ของผู้ป่วย (smoking status) ซึ่งสามารถแบ่งผู้ป่วยออกได้เป็น 3 กลุ่ม คือ ผู้สูบบุหรี่ (current smoker) ผู้ไม่สูบบุหรี่ (never smoker) และผู้เลิกบุหรี่แล้ว (ex-smoker) ชนิดของบุหรี่ที่สูบ ความถี่ในการสูบ ปริมาณที่สูบ ประเมินแรงจูงใจในการเลิกบุหรี่ ประเมินความรุนแรงของการเสพติดนิโคติน แบบประเมินที่นิยมใช้คือ

Fagerstrom Tolerance Questionnaire(Answers and Points)¹²

คำถาม	0	1	2	3
1. โดยปกติคุณสูบบุหรี่วันละกี่มวนต่อวัน	<10	11-20	21-30	31
2. หลังตื่นนอนตอนเช้าคุณสูบบุหรี่มวนแรกเมื่อใด	>60 นาที	31-60	6-30	ภายใน5นาที
3. คุณสูบบุหรี่จัดในช่วงโมงแรกหลังตื่นนอนโดยสูบบุหรี่มากกว่าในช่วงอื่นของวัน	ไม่ใช่	ใช่		
4. การสูบบุหรี่มวนไหนที่คุณไม่อยากจะเลิกมากที่สุด	มวนอื่น	มวนแรกในตอนเช้า		
5. คุณรู้สึกลำบากหรือยุ่งยากไหมที่ต้องอยู่ในเขตปลอดบุหรี่ เช่น โรงพยาบาล รถเมล์ ร้านอาหาร	ไม่	ใช่		
6. คุณยังต้องสูบบุหรี่ แม้จะเจ็บป่วยนอนพักตลอดในรพ.	ไม่ใช่	ใช่		

การบำบัดทางยา (Pharmacotherapy)

ยาที่ได้รับการยืนยันจาก FDA ในการใช้เพื่อช่วยในการเลิกบุหรี่

First line drug

1. NRT (nicotine replacement therapy)

เป็นการให้ nicotine เสริมในผู้ป่วยเพื่อลดอาการของ nicotine withdrawal ได้แก่ Nicotine patch , nicotine gum ,nicotine lozenges, nicotine nasal spray, nicotine inhaler

2. Nicotine partial antagonist : varenicline

3. Non-nicotine preparation : Bupropion HCL sustained release

Second line drug²

1. **Clonidine** เป็น α_2 adrenergic agonist ควรเริ่มกินยาล่วงหน้าก่อนหยุดสูบบุหรี่อย่างน้อย 3 วัน ขึ้นไปขนาดยาที่ใช้คือ 0.15 – 0.75 มก./วัน โดยเริ่มต้นกินยา 0.1 มก./วัน และค่อยๆ เพิ่มขนาดยาขึ้น 0.1 มก./สัปดาห์ ผลข้างเคียงที่ควรระมัดระวัง คือ ปากแห้ง ความดันโลหิตต่ำ มึนงง ง่วงซึม ท้องผูก เวลาหยุดยา ควรค่อยๆ ลดขนาดยาลงเพื่อป้องกัน Rebound Hypertension

2. **Nortriptyline** ขนาดยาที่ใช้เริ่มต้นที่ 25 มก./วัน ค่อยๆ เพิ่มขึ้นจนถึง 75-100 มก./วัน เริ่มต้นให้ยาก่อนหยุดบุหรี่ประมาณ 10-28 วัน ผลข้างเคียงที่พบบ่อยได้แก่ ง่วงซึม ปากแห้ง ตาพร่ามัว ปัสสาวะคั่ง และหัวใจเต้นผิดจังหวะ

3. **SSRI** ใช้รักษาภาวะซึมเศร้า ความวิตกกังวลและควบคุมอารมณ์ ซึ่งอาจพบได้หลังหยุดสูบบุหรี่ Doxepine สามารถลดอาการอยากสูบบุหรี่ได้ อย่างไรก็ตามมีการศึกษาอื่นๆ อีกมากที่คัดค้าน โดยสรุปยังไม่แนะนำให้ใช้

4. **Monoamine oxidase inhibitor** จากการศึกษา พบว่าการสูบบุหรี่จะลดระดับ monoamine oxidase (MAO) ในสมอง (Fowler et al 2003) การให้ reversible MAO type A inhibitor moclobemide สามารถช่วยในการหยุดบุหรี่ได้ อย่างไรก็ตามมักมีผลข้างเคียงเรื่อง นอนไม่หลับ และปากแห้ง ส่วน MAO type B inhibitor selegiline ยังอยู่ในช่วงทดลองอยู่

5. **Bromocriptine** จากงานวิจัยต่างๆ มีข้อสมมติฐานว่าภาวะเสพติดเกี่ยวข้องกับโดปามีน (Dopamine) ดังนั้น การให้ dopamine antagonist สามารถเพิ่มการสูบบุหรี่ได้ในขณะเดียวกันการให้ dopamine agonist น่าจะสามารถลดการสูบลงได้

6. **Anxiolytics** ไม่แนะนำให้ใช้เนื่องจากทำให้เสพติดได้ และยังไม่มีการศึกษาที่ยืนยันว่ามีประโยชน์ในการรักษา

7. **Glucose** มีสมมติฐานว่านิโคตินจะลดอาการหิวในผู้สูบบุหรี่ดังนั้นเมื่อหยุดบุหรี่จะมีภาวะหิวมีการศึกษาพบว่าการได้ glucose ชนิดเม็ดมาเคี้ยวจะช่วยลดความต้องการสูบบุหรี่ลงได้แต่ยังไม่มีการสรุปสุดท้ายที่แน่ชัด (West, 2001)

การรักษาอื่นๆที่อยู่ในชั้นทดลอง²

(Experimental formulations which can affect nicotine)

1. Inhibition of the hepatic cytochrome P450 system 80% ของนิโคติน ถูกเมตาบอลิซึมให้เป็น cotinine ที่ตับโดยผ่านทาง C-oxidation และ CYP2A6 เป็นตัวหลักในกระบวนการนี้ และในแต่ละคนมีประสิทธิภาพการทำงานของเอนไซม์แตกต่างกัน ซึ่งส่งผลต่อพฤติกรรมกาสูบบุหรี่ยุติ เช่นพบว่าคนที่ขาดเอนไซม์นี้มักจะ ไม่สูบบุหรี่หรือสูบน้อย

นักวิจัยต่างตั้งสมมติฐานว่า ถ้ายับยั้งการผลิตหรือการทำงานของเอนไซม์นี้ได้ ก็จะช่วยลดความอยากสูบบุหรี่ลงได้ โดยพบว่า methoxsalen สามารถยับยั้งเมตาบอลิซึมของ นิโคตินได้ ทำให้นิโคตินออกจากร่างกายได้ช้า (Seller et al, 2003)

2. Nicotine vaccine

วัตถุประสงค์หลัก คือ ลดปริมาณสารนิโคตินที่จะไปถึงสมอง โดยพบว่าปริมาณนิโคตินที่สูงกว่า และการส่งไปถึงสมองที่เร็วกว่า มีผลต่อการติดบุหรี่ได้มากกว่า (Lauro and Paxeras, 2004)

วัคซีนนิโคตินจะกระตุ้นให้เกิด antibodies ที่จะเพราะซึ่ง Ab จะไปจับกับนิโคตินในร่างกายและ กลายเป็นโมเลกุลที่ใหญ่ขึ้น ซึ่งไม่สามารถผ่าน blood-brain barrier ได้ ทำให้เข้า CNS ไม่ได้ (Lauro and Paxeras, 2004)

จากการทดลองในสัตว์พบว่าวัคซีนสามารถลดนิโคตินที่ไปถึงสมองได้ 60 % (Malin et al 2002; Pentel and Malin, 2002) นอกจากนี้วัคซีนสามารถใช้ในขณะที่สูบบุหรี่อยู่ด้วยได้และปลอดภัยสำหรับหญิง ตั้งครรภ์ ซึ่งช่วยลดนิโคตินที่ไปถึง Fetus วัคซีนมีผลข้างเคียงน้อยเนื่องจาก antibody ไม่ได้เข้าสมอง

ยาอื่นที่อยู่ในระหว่างการวิจัย²

1. Rimonabant Endocannabinoid receptor มีส่วนส่งเสริมให้เกิดภาวะเสพติดนิโคติน (Gonzalez et al,2002) ซึ่ง Rimonabant เป็น selective cannabinoid-1 receptor blocker(CB1) ในสัตว์พบว่า rimonabant ช่วยลดการใช้บุหรี่และลดการปล่อย dopamine ใน nucleus accumbens (Cohen et al, 2005) อย่างไรก็ตามใน ยุโรป พบว่า rimonabant เพิ่มอาการไม่พึงประสงค์ทางจิตและยังไม่ได้รับการยืนยันจากอเมริกา

2. Reboxetine เป็น selective inhibitor ของ norepinephrine transports และเป็น noncompetitive antagonist of nAChRs. จากการศึกษาในหนู reboxetine สามารถลดการใช้บุหรี่ลงได้ (Rauhut et al 2002)

3. Naltrexone ในการศึกษาในห้องทดลองพบว่า naltrexone สามารถลดปริมาณบุหรี่ยุติที่ใช้ได้ แต่มีผลข้างเคียงมาก โดยเฉพาะง่วงนอน (Epstein and King, 2004)

4. Vinyl GABA เป็นยากันชัก ซึ่งช่วยเพิ่มการหลั่ง dopamine ในสมองส่วน reward centers และสามารถลดอาการอยากยาในหนูได้ (Wickelgren, 1998)

5. **Mecamylamine** เป็น antihypertensive and nicotine receptor antagonist. จากการศึกษาพบว่าเมื่อใช้ร่วมกับ NRT สามารถช่วยในการเลิกบุหรี่แต่ยังต้องการการศึกษาเพิ่มเติมต่อไป

6. **GTS-21** (DMXB-A, anabasin) GTS-21 เป็น moderately potent antagonist ที่ $\alpha_4 \beta_2$ receptor ซึ่งในการทดลองในสัตว์พบว่าสามารถลดการหลั่ง dopamine ได้ (Cohen et al, 2003)

Psychosocial Therapies¹²

แนวทางจิตสังคมบำบัดที่ได้ผลดีในการบำบัดรักษาผู้ป่วยติดบุหรี่ ได้แก่ การบำบัดอย่างย่อ (brief intervention) แนวทางการเสริมสร้างแรงจูงใจ (motivation interviewing) และการบำบัดเพื่อปรับเปลี่ยนความคิดและพฤติกรรม (cognitive behavioral therapy) โดยสามารถกระทำในรูปแบบกลุ่มบำบัด (group therapy) การให้คำปรึกษารายบุคคล (individual counseling) หรือการให้คำปรึกษาทางโทรศัพท์ (telephone counseling)

Brief Intervention

แนวทางการบำบัดผู้ติดบุหรี่ที่เป็นสากลในปัจจุบัน ได้นำเสนอการบำบัดอย่างย่อเพื่อเสริมสร้างแรงจูงใจ โดยใช้หลัก 5A ดังต่อไปนี้

1. Ask about tobacco เป็นการถามเกี่ยวกับการสูบบุหรี่กับผู้ป่วยทุกคนและทุกครั้งที่พบ
2. Advise smokers to quit เป็นการแนะนำผู้สูบบุหรี่ให้เลิกสูบบุหรี่
3. Assess willingness to quit เป็นการประเมินความปรารถนาที่จะเลิกสูบบุหรี่
4. Assist with quitting เป็นการช่วยเหลือให้เลิกสูบบุหรี่ได้สำเร็จ โดยให้คำปรึกษา (counseling) และการบำบัดทางยา (pharmacotherapy) ; STAR

-Set a quit date : กำหนดวันเลิกบุหรี่ ควรอยู่ภายใน 1-2 สัปดาห์

- Tell family and others : บอกคนในครอบครัว เพื่อนๆ และผู้ร่วมงานเกี่ยวกับการหยุดสูบบุหรี่และขอการสนับสนุนจากทุกคน

- Anticipate challenges to planned quit attempt : คาดการณ์สิ่งที่อาจต้องประสบใน 2-3 สัปดาห์แรก หลังการหยุดสูบบุหรี่ เพื่อวางแผนการรับมือ ได้แก่ อาการถอนบุหรี่ สถานที่เสี่ยง เป็นต้น

-Remove tobacco products : กำจัดบุหรี่และอุปกรณ์ที่เกี่ยวข้องกับการสูบบุหรี่ และอุปกรณ์ที่เกี่ยวข้องกับการสูบบุหรี่ หลีกเลี่ยงสถานที่ที่เคยสูบบุหรี่

5. Arrange follow-up เป็นกาติดตามผลภายใน 1 สัปดาห์ หลังจากวันเลิกบุหรี่ (quit date)

Reference

- 1) Sadock BJ., Sadock VA. Comprehensive Textbook of psychiatry, 9th ed. Wolter Kluwer; Lippincott Williams & Wilkins, 2008 : 1353-60
- 2) Ray R, Schnoll RA, Lerman C. Nicotine Dependence: Biology, Behavior, and Treatment. *Annu, Rev.Med.* 2009. 60 : 247-60
- 3) William H.Frushman. Smoking cessation pharmacotherapy. *Ther Adv Cardiovasc Dis.*2009.3:287
- 4) Karen SH, Robin LC and Alexander VP. Current approaches to pharmacotherapy for smoking cessation. *Ther Adv Respir Dis* . 2010. 4 : 35
- 5) Gary ES. Christina NL. The Effects of Tobacco Smoke and Nicotine on Cognition and the Brain. *Neuropsychol Rev.* 2007. 17: 259-273.
- 6) Magdalena Z, Edmund P and Malgorzata F . Nicotine dependence-human and animal studies, current pharmacotherapies and future perspectives. *Pharmacological Reports.* 2009. 61 957-965
- 7) Neal LB. Nicotine Addiction. *N Engl J Med.* 2010 June 17 ; 362 (24): 2295-2303
- 8) John AD, Thomas RK. , Neal LB. The Pharmacology of Nicotine and Tobacco. Principle of addictive medicine. 4th ed.
- 9) John Britton. ABC of smoking cessation. 1st ed. Blackwell., 2004.
- 10) ศรีธัญญา เบญจกุล และคณะ. สถานการณ์ของการบริโภคยาสูบในประเทศไทย.คู่มือบำบัดผู้ติดบุหรี่.(Manual of Tobacco Dependence Treatment), พิมพ์ครั้งที่ 1. สสส. 2552, 1-19
- 11) ชนรัตน์ สรวลเสน่ห์. กลไกการเสพติดนิโคติน.
- 12) พ.อ.นพ.พิชัย แสงชาอุชัย. คลินิกเลิกบุหรี่ต้นแบบ, พิมพ์ครั้งที่1 . ธนาพรส จำกัด, มี.ค.2552