

นอร์ทริปไทลีนสำหรับการเลิกบุหรี่

ธีรพล ทิพย์พยอม, ชวนชม ธนานิธิศักดิ์

หน่วยวิจัยการบริบาลทางเภสัชกรรม คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยนเรศวร

Nortriptyline for Smoking Cessation

Teerapon Dhippayom, Chuanchom Thananithisak

Pharmaceutical Care Research Unit, Faculty of Pharmaceutical Sciences Naresuan University

นอร์ทริปไทลีนจัดเป็นยาในกลุ่มยาทางเลือก (second line therapy) ที่แนะนำให้เลือกใช้ในผู้ต้องการเลิกบุหรี่ที่ไม่ตอบสนองต่อยาอันดับแรก (first line therapy) ซึ่งได้แก่ นิโคตินทดแทน และบรูโพรไพออน สาเหตุที่นอร์ทริปไทลีนไม่ถูกจัดอยู่ในกลุ่มยาอันดับแรกแม้จะมีราคาที่ถูกมาก เนื่องจากความกังวลเกี่ยวกับอาการอื่นไม่พึงประสงค์จากยา เมื่อพิจารณาประสิทธิภาพในการช่วยเลิกบุหรี่ของนอร์ทริปไทลีนพบว่าผู้ที่ได้รับนอร์ทริปไทลีนสามารถเลิกบุหรี่ในระยะยาวได้ดีกว่าผู้ที่ได้รับยาหลอก ส่วนประสิทธิภาพในการช่วยเลิกบุหรี่ของนอร์ทริปไทลีนและบรูโพรไพออนนั้น ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ อีกทั้งไม่พบรายงานเหตุการณ์ที่เป็นอันตรายร้ายแรงจากการใช้นอร์ทริปไทลีนเพื่อช่วยเลิกบุหรี่ ผลต่อระบบหัวใจและหลอดเลือดที่พบว่ามีนัยสำคัญในผู้ที่ได้รับนอร์ทริปไทลีนในขนาดที่ใช้สำหรับช่วยเลิกบุหรี่ (75-100 มก.ต่อวัน) คือ ทำให้ความดันโลหิตต่ำจากการเปลี่ยนท่า (orthostatic hypotension) เมื่อพิจารณาถึงประสิทธิภาพ ความปลอดภัย และราคาขายด้วยแล้ว นอร์ทริปไทลีนถือเป็นตัวเลือกที่ดีตัวหนึ่งหากต้องการพิจารณาช่วยเลิกบุหรี่ที่ไม่ใช่ นิโคติน

Nortriptyline is suggested as a second line therapy for smoking cessation for those who are not response to first line regimen, i.e. nicotine replacement therapy (NRT) and bupropion. Nortriptyline is not justified as a first line medicine, despite the very low cost of the generic drug, because of the concern over its adverse outcomes, particularly cardiovascular detrimental effects. Current evidences revealed that nortriptyline was significantly increased the long term abstinence rate. The efficacy between nortriptyline and bupropion was also not statistically different. There is no report on severe adverse events associated with nortriptyline when used as smoking cessation aid. The only significant cardiovascular adverse outcome from nortriptyline at the equivalent therapeutic dose for smoking cessation (75-100 mg/day) is orthostatic hypotension. According to its efficacy, safety, and cost, nortriptyline should be considered as one of the recommended medication for smoking cessation when non-nicotine therapy is required.

สรินครินทร์เวชสาร 2553; 25(2): 147-55 • Srinagarind Med J 2010; 25(2): 147-55.

บทนำ

การสูบบุหรี่เป็นปัญหาด้านสุขภาพที่สำคัญอันดับต้นๆ ของโลก ในปัจจุบันพบผู้สูบบุหรี่มากกว่าหนึ่งพันล้านคนทั่วโลก และมีผู้เสียชีวิตจากการสูบบุหรี่ประมาณ 5.4 ล้านคนต่อปี หรือ 1 คนในทุก 6 วินาที บุหรี่เป็นปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญที่ทำให้ผู้สูบบุหรี่เสียชีวิตก่อนวัยอันควร จากการประมาณการณ

ในปี พ.ศ. 2573 จะมีผู้เสียชีวิตจากการสูบบุหรี่เพิ่มขึ้นมากกว่า 8 ล้านคนต่อปี และประมาณร้อยละ 80 ของผู้เสียชีวิตเป็นผู้ที่สูบบุหรี่อยู่ในขณะนี้¹ ในประเทศไทยจากการสำรวจโดยสำนักงานสถิติแห่งชาติ พบว่าในปี พ.ศ. 2549 ประชากรไทยที่มีอายุตั้งแต่ 15 ปีขึ้นไปมีจำนวนประมาณ 50.3 ล้านคน เป็นผู้สูบบุหรี่จำนวน 11.0 ล้านคนหรือคิดเป็นร้อยละ 21.9²

การสูบบุหรี่ทำให้เกิดโรคที่เป็นอันตรายต่อร่างกายหลายโรค เช่น โรคมะเร็งปอด โรคหลอดเลือดหัวใจ โรคหลอดเลือดสมอง และโรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง ผู้สูบบุหรี่จึงสมควรได้รับคำแนะนำให้เลิกสูบบุหรี่โดยพบว่าผู้สูบบุหรี่ส่วนใหญ่ต้องการหยุดสูบบุหรี่และประมาณสองในสามมีความพยายามในการหยุดสูบบุหรี่ อย่างไรก็ตามมีเพียงผู้สูบบุหรี่ส่วนน้อยที่สามารถเลิกบุหรี่ได้สำเร็จ³ ทั้งนี้มีสาเหตุจากหลายปัจจัย โดยปัจจัยหนึ่งที่สำคัญคือ ผู้ที่สมควรได้รับยาช่วยเลิกบุหรี่ไม่ได้รับยาหรือไม่มีโอกาสเข้าถึงยาที่เหมาะสม⁴ ยาที่ใช้ช่วยในการเลิกสูบบุหรี่นั้นมีทั้งชนิดที่เป็นนิโคติน (nicotine replacement therapy: NRT) และยาที่ไม่ใช่โคติน ซึ่งแนวทางในการช่วยเลิกบุหรี่หลายแนวทาง ทั้งขององค์การอนามัยโลก (World Health Organization: WHO)⁵ ประเทศสหราชอาณาจักร⁶ และประเทศสหรัฐอเมริกา⁷ ได้แนะนำว่าในการเลิกบุหรี่สามารถเลือกใช้โคตินทดแทนในรูปแบบที่เป็นหมากฝรั่ง แผ่นแปะ สเปรย์ และแบบสูดพ่น รวมทั้งบуп्रोไพออน (bupropion) เป็นยาอันดับแรก (first line therapy) สำหรับใช้ในการช่วยเลิกบุหรี่ (แนวทางของประเทศสหรัฐอเมริกา⁶ ยังได้แนะนำให้ วาเรนิคลีน (varenicline) จัดอยู่ในกลุ่มยาอันดับแรกสำหรับช่วยเลิกบุหรี่ด้วย)⁷ ส่วนโคลนิดีน (clonidine) และนอร์ทริปไทลีน (nortriptyline) เป็นยาในกลุ่มยาทางเลือก (second line therapy) ที่แนะนำให้ใช้ในผู้ที่ไม่ตอบสนองต่อยาอันดับแรก ซึ่งต้องพิจารณาในผู้ป่วยเป็นรายๆ ไป

นอร์ทริปไทลีน (Nortriptyline)

นอร์ทริปไทลีนเป็นยาต้านการซึมเศร้ากลุ่มไตรไซคลิก (tricyclic antidepressant) ที่ถูกนำมาใช้ในการช่วยเลิกบุหรี่ ประสิทธิภาพของนอร์ทริปไทลีนในการช่วยเลิกบุหรี่คาดว่า เป็นผลจากการออกฤทธิ์ที่ระบบประสาทส่วนกลาง (central nervous system: CNS) ในการลดอาการถอนนิโคติน (nicotine withdrawal symptoms)⁸ แต่ผลดังกล่าวไม่ขึ้นกับฤทธิ์ในการต้านการซึมเศร้า ในปัจจุบันยังไม่ทราบถึงกลไกโดยละเอียดอย่างชัดเจนว่าประสิทธิภาพในการช่วยเลิกบุหรี่เป็นผลจาก noradrenergic หรือ dopaminergic effects ของยา หรือเป็นผลจากฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาที่จำเพาะ (unique pharmacology) ของยาเอง⁹

ฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา

นอร์ทริปไทลีนมีฤทธิ์ยับยั้งการเก็บกลับสารสื่อประสาทที่สำคัญได้แก่ นอร์อิพิเนฟริน (norepinephrine) และเซโรโทนิน (serotonin) ที่ presynaptic receptor อย่างไรก็ตามนอร์ทริปไทลีนไม่มีฤทธิ์ยับยั้งการขนส่งโดปามีน (dopamine transport) แต่อาจมีผลช่วยเสริมฤทธิ์ของโดปามีนโดยอ้อมจากการยับยั้งการขนส่งโดปามีนแบบไม่จำเพาะเจาะจงที่ noradrenergic terminals ใน cerebral cortex¹⁰

คุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์

นอร์ทริปไทลีนถูกดูดซึมได้ดีภายหลังการรับประทาน มีค่าชีวประสิทธิผล (bioavailability) ร้อยละ 65 มีปริมาตรการกระจายตัว 15-27 ลิตร/กิโลกรัม สามารถกระจายผ่านรก และขับออกทางน้ำนมได้ โดยมีระดับยาในน้ำนมเท่ากับหรือมากกว่าในเลือดของมารดา ยานี้ถูกเปลี่ยนแปลงที่ตับโดยเอนไซม์ cytochrome P450 โดยเฉพาะ CYP2D6 และขับออกทางปัสสาวะและอุจจาระ มีค่าครึ่งชีวิต 15-36 ชั่วโมง และอาจจะมากกว่า 90 ชั่วโมงในคนสูงอายุ โดยจะพบการตอบสนองต่อการรักษาภายใน 2 สัปดาห์ เมื่อระดับความเข้มข้นของนอร์ทริปไทลีนมีค่าระหว่าง 50-150 นาโนกรัม/มิลลิลิตร¹¹

ขนาดและวิธีใช้

เริ่มด้วยขนาดวันละ 25 มิลลิกรัม และค่อยๆ เพิ่มขนาดขึ้นจนถึงวันละ 75-100 มิลลิกรัม การใช้ยาควรเริ่มตั้งแต่ 10-28 วัน ก่อนวันที่จะเลิกบุหรี่ และใช้ติดต่อกัน 6-12 สัปดาห์⁹

อาการอันไม่พึงประสงค์

อาการอันไม่พึงประสงค์ที่สำคัญและพบบ่อย ได้แก่ อาการที่เกิดจากฤทธิ์ anticholinergics เช่น ปากแห้ง ตาพร่า หน้ามืด มือสั่น ปัสสาวะคั่ง ท้องผูก และอาการอื่นเช่น ง่วงซึม มึนงง รบกวนระบบทางเดินอาหาร นอกจากนี้ นอร์ทริปไทลีนยังสามารถก่อให้เกิดอาการอันไม่พึงประสงค์ต่อระบบหัวใจและหลอดเลือดที่รุนแรงได้ เช่น หัวใจเต้นไม่เป็นจังหวะ ความดันโลหิตสูง และความดันโลหิตต่ำจากการเปลี่ยนท่า (orthostatic hypotension)¹¹ โดยคาดว่าอาการ ความดันโลหิตต่ำจากการเปลี่ยนท่าน่าจะเป็นผลจากคุณสมบัติยับยั้งฤทธิ์ α_1 adrenergic ส่วนผลทำให้หัวใจเต้นไม่เป็นจังหวะคาดว่าเกี่ยวข้องกับการออกฤทธิ์ที่ fast Na⁺ channels จึงทำให้ยามีคุณสมบัติคล้ายยาต้านการเต้นผิดจังหวะของหัวใจกลุ่ม 1 (class I antiarrhythmics)¹⁰

ผลลัพธ์จากงานวิจัยทางคลินิก

การสืบค้นข้อมูลงานวิจัยที่ตีพิมพ์ในวารสารวิชาการ จากฐานข้อมูล Pubmed ย้อนหลังถึงเดือนมกราคม พ.ศ. 2553 พบงานวิจัยทางคลินิก (clinical trials) ที่ศึกษาการใช้ นอร์ทริปไทลีนสำหรับการเลิกบุหรืรวมทั้งสิ้น 9 งานวิจัย¹²⁻²⁰

ประสิทธิภาพ

งานวิจัยทางคลินิกทั้ง 9 งานวิจัย ศึกษาผลของนอร์ทริปไทลีนในขนาด 75-100 มก. ต่อวัน หรือในขนาดที่ปรับเปลี่ยนตามระดับยาในกระแสเลือดให้อยู่ในช่วงที่แนะนำ (50-150 นาโนกรัม/มิลลิลิตร) (ตารางที่ 1) รูปแบบการวิจัยเป็นการศึกษา ประสิทธิภาพของนอร์ทริปไทลีนเปรียบเทียบกับยาหลอก (placebo) หรือ บุป्रोไพออน (bupropion) หรือเป็นการศึกษา

ประสิทธิภาพของนอร์ทริปไทลีนเปรียบเทียบกับยาหลอกกรณีให้ร่วมกับนิโคตินทดแทน (NRT)

ประสิทธิภาพของนอร์ทริปไทลีนเปรียบเทียบกับยาหลอก

งานวิจัยทางคลินิก 6 งานวิจัย¹²⁻¹⁷ ที่ศึกษาประสิทธิภาพของนอร์ทริปไทลีนเปรียบเทียบกับยาหลอกมีการออกแบบการวิจัยที่ค่อนข้างดี โดยพิจารณาจากการประเมินคุณภาพงานวิจัยโดยใช้ค่า Jadad score ซึ่งพบว่าทั้ง 6 งานวิจัยมีค่า Jadad score มากกว่า 3 (จากคะแนนเต็ม 5) และเป็นการศึกษาในกลุ่มตัวอย่างที่มากกว่า 100 รายในทุกงานวิจัย ระยะเวลาที่ได้รับนอร์ทริปไทลีนอยู่ในช่วง 6-12 สัปดาห์ และมีการติดตามวัดผล (monitor) เป็นระยะเวลาอย่างน้อย 6 เดือนในทุกการศึกษา โดยผู้วิจัยจะได้รับคำปรึกษาแนะนำ (counseling) หรือการปรับพฤติกรรม (behavioral intervention) หรือการบำบัดทางจิตวิทยา (psychological intervention) ร่วมด้วย

ผลการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบและการวิเคราะห์อภิมาน (meta-analysis) ล่าสุดโดย Hughes และคณะ⁹ ซึ่งเป็นการวิเคราะห์ผลรวมของทั้ง 6 งานวิจัยข้างต้นแสดงให้เห็นว่า ผู้ได้รับนอร์ทริปไทลีนมีโอกาสที่จะเลิกบุหรี่ในช่วงระยะยาว (long term abstinence) มากกว่าผู้ที่ได้รับยาหลอกถึง 2.3 เท่า [relative risk (RR) 2.3; ที่ช่วงเชื่อมั่น (confidence interval: CI) 95%, 1.6-3.4] อย่างไรก็ตามพบว่ามีข้อมูลที่ผิดพลาดอย่างน้อยจากการศึกษาที่ผู้วิจัยนำผลมาวิเคราะห์รวมกัน (pool analysis) โดยผลที่ใช้สำหรับนำมาวิเคราะห์ดังกล่าวไม่ตรงกับผลลัพธ์ที่แสดงในต้นฉบับงานวิจัยที่ตีพิมพ์⁵ ดังนั้นจึงควรระมัดระวังการนำผลลัพธ์ที่ได้จากการวิเคราะห์อภิมานนี้มาประยุกต์ใช้

ถึงกระนั้นเมื่อพิจารณาประสิทธิภาพในการเลิกบุหรี่ของแต่ละงานวิจัย พบว่ามี 3 งานวิจัย¹²⁻¹⁴ ที่แสดงให้เห็นว่า ผู้ที่ได้รับนอร์ทริปไทลีนสามารถเลิกบุหรี่ในช่วงระยะยาวได้ดีกว่าผู้ที่ได้รับยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญ แม้ผลลัพธ์จากอีก 3 งานวิจัยที่เหลือ¹⁵⁻¹⁷ จะไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ แต่ก็เป็นไปได้ที่ทิศทางเดียวกันว่าผู้ที่ได้รับนอร์ทริปไทลีนมีแนวโน้มที่จะเลิกบุหรี่ในระยะยาวได้ดีกว่าที่ไม่ได้รับยา การที่ไม่พบความแตกต่างระหว่างกลุ่มที่ได้รับนอร์ทริปไทลีนและกลุ่มที่ได้รับยาหลอกอาจเกิดจากปัจจัยหลายอย่าง ยกตัวอย่างเช่นในงานวิจัยของ Haggstrom และคณะ¹⁷ ได้คัดเลือกผู้เข้าร่วมงานวิจัยจากอาสาสมัครที่มีความประสงค์จะเลิกบุหรี่ และยังได้รับการบำบัดโดยการปรับความคิดและพฤติกรรม (cognitive behavior therapy) อย่างเข้มข้นร่วมด้วย ซึ่งอาจส่งผลให้อัตราการเลิกบุหรี่สำเร็จสูงในผู้เข้ารับการทดลองแม้ในกลุ่มที่ได้รับยาหลอก ประกอบกับขนาดตัวอย่างที่ทำการศึกษาไม่สูงมากนัก จึงอาจทำให้ไม่สามารถแสดงให้เห็นถึง

ความแตกต่างระหว่างกลุ่มที่ได้รับนอร์ทริปไทลีนกับกลุ่มที่ได้รับยาหลอกได้อย่างชัดเจน

ประสิทธิภาพของนอร์ทริปไทลีนเปรียบเทียบกับบูโพรไพออน

การวิเคราะห์งานวิจัยทางคลินิก 3 งานวิจัย¹⁵⁻¹⁷ ที่ศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิภาพของนอร์ทริปไทลีนกับบูโพรไพออนและยาหลอก โดยผลของนอร์ทริปไทลีนเปรียบเทียบกับยาหลอกได้แสดงไปแล้วในหัวข้อที่ผ่านมา ประสิทธิภาพของนอร์ทริปไทลีนกรณีเปรียบเทียบกับบูโพรไพออนจากทั้ง 3 งานวิจัย เป็นไปในทิศทางเดียวกัน คือพบว่านอร์ทริปไทลีนมีประสิทธิภาพในการช่วยเลิกบุหรี่ในระยะยาวดีกว่าบูโพรไพออนเล็กน้อย แต่ผลดังกล่าวไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ซึ่งอาจเป็นไปได้ว่าสิ่งที่พบเกิดจากประสิทธิภาพที่ไม่แตกต่างกันจริงของยาทั้งสองตัว หรือเป็นผลจากการออกแบบงานวิจัยหรือคัดเลือกกลุ่มตัวอย่าง ยกตัวอย่างเช่นงานวิจัยของ Hall และคณะ¹⁵ ไม่ได้มีวัตถุประสงค์เพื่อเปรียบเทียบประสิทธิภาพระหว่างนอร์ทริปไทลีนและบูโพรไพออน แต่เป็นการศึกษาเปรียบเทียบผลของ psychological intervention กับ medication management ในผู้ที่ได้รับการรักษาด้วยยาต้านการซึมเศร้า (antidepressants) ไม่ว่าจะเป็นนอร์ทริปไทลีนหรือบูโพรไพออน นอกจากนี้ในการศึกษาของ Wagena และคณะ¹⁶ ซึ่งศึกษาผลของยาในกลุ่มตัวอย่างที่เป็นโรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง (chronic obstructive pulmonary disease: COPD) พบว่าสัดส่วนของผู้ป่วย COPD ที่ระดับความรุนแรงต่างๆ ในกลุ่มที่ได้รับนอร์ทริปไทลีนมีความแตกต่างกับกลุ่มที่ได้รับบูโพรไพออน เช่น กลุ่มที่ได้รับบูโพรไพออนมีผู้ป่วยที่อยู่ในระดับเสี่ยงต่อการเกิด COPD และเป็น COPD ระดับเล็กน้อยคิดเป็นร้อยละ 49 และร้อยละ 17 ในขณะที่กลุ่มที่ได้รับนอร์ทริปไทลีนมีผู้ป่วยกลุ่มดังกล่าวคิดเป็นร้อยละ 35 และร้อยละ 28 ตามลำดับ

ประสิทธิภาพของนอร์ทริปไทลีนเปรียบเทียบกับยาหลอก กรณีให้ร่วมกับนิโคตินทดแทน

พบงานวิจัยทางคลินิก 3 งานวิจัย¹⁸⁻²⁰ ที่ศึกษาประสิทธิภาพของนอร์ทริปไทลีนเมื่อให้ร่วมกับนิโคตินทดแทนเทียบกับยาหลอกที่ให้ร่วมกับนิโคตินทดแทน แต่เนื่องจากการศึกษาของ Hall และคณะ¹⁸ เป็นการเปรียบเทียบผลระหว่างการให้การรักษาด้วยนอร์ทริปไทลีนในระยะสั้น (12 สัปดาห์) กับการให้ในระยะยาว (52 สัปดาห์) จึงได้นำเสนอผลของทั้งสองกลุ่มแยกกัน (ตารางที่ 1) ผลที่ได้จากทั้งสามงานวิจัยมีความหลากหลาย โดยการศึกษาของ Prochazka และคณะ¹⁹ แสดงให้เห็นว่าผู้ที่ได้รับนอร์ทริปไทลีนร่วมกับนิโคตินทดแทนสามารถเลิกบุหรี่ได้ดีกว่าผู้ที่ได้รับนิโคตินทดแทนเพียงอย่างเดียว (RR 2.6; 95%CI, 1.1-6.4) ซึ่งส่วนหนึ่งอาจเป็นเพราะระยะเวลาติดตามผลที่ค่อนข้างสั้น (6 เดือน) เมื่อเปรียบเทียบ

กับอีกสองงานวิจัย^{18, 20} ที่เหลือ (1 ปี) โดยการศึกษาของ Hall และคณะ¹⁸ พบว่าการให้นอร์ทริปไทลีนทั้งในระยะสั้นและระยะยาวร่วมกับนิโคตินทดแทน (เป็นเวลา 8 สัปดาห์) ไม่มีผลต่อการเลิกบุหรี่ในระยะยาวอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเปรียบเทียบกับผู้ที่ได้รับยาหลอกร่วมกับนิโคตินทดแทน ซึ่งสอดคล้องกับผลการศึกษาของ Aveyard และคณะ²⁰ ที่แสดงให้เห็นว่าแม้การให้นอร์ทริปไทลีนเป็นเวลา 8 สัปดาห์ร่วมกับนิโคตินทดแทนจะทำให้ผลการเลิกบุหรี่ในระยะยาวสูงกว่าผู้ที่ได้รับนิโคตินทดแทนเดี่ยวๆ เล็กน้อย แต่ผลดังกล่าวไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ (RR 1.3; 95%CI, 0.8-1.9) โดยงานวิจัยของ Aveyard และคณะ²⁰ นั้นถือเป็นงานวิจัยชิ้นล่าสุดที่มีการออกแบบการศึกษาที่ดี และมีขนาดของผู้เข้าร่วมงานวิจัยค่อนข้างสูงโดยสูงเป็นสามเท่าของจำนวนผู้ร่วมงานวิจัยจากทั้งสองงานวิจัยก่อนหน้านี้^{18, 19} รวมกัน ผู้วิจัยให้ความเห็นว่าการที่นอร์ทริปไทลีนไม่ได้ช่วยเสริมประสิทธิภาพกับนิโคตินทดแทนมากนักอาจเป็นเพราะกลไกการออกฤทธิ์ของนอร์ทริปไทลีนในการช่วยเลิกบุหรี่บางส่วนซ้อนทับกับกลไกของนิโคตินทดแทน

เหตุการณ์อันไม่พึงประสงค์

หากพิจารณาอาการข้างเคียงของยาจากฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาพบว่า นอร์ทริปไทลีนสามารถทำให้เกิดอาการข้างเคียงต่อระบบต่างๆ ของร่างกายสูงกว่านอร์โทรไพออน (ตารางที่ 2) เหตุการณ์อันไม่พึงประสงค์จากนอร์ทริปไทลีนถือได้ว่าเป็นปัจจัยสำคัญประการหนึ่งที่ทุกแนวทางการรักษาให้ความสำคัญ และเป็นสาเหตุที่ผู้เชี่ยวชาญไม่แนะนำนอร์ทริปไทลีนเป็นยาอันดับแรกสำหรับใช้ในการช่วยเลิกบุหรี่⁹ แม้จะมีหลักฐานจากหลายงานวิจัยที่ระบุว่านอร์ทริปไทลีนมีประสิทธิภาพในการช่วยเลิกบุหรี่ และผลดังกล่าวไม่แตกต่างจากผลของนอร์โทรไพออนดังแสดงข้างต้น ความกังวลเกี่ยวกับความปลอดภัยของนอร์ทริปไทลีนเป็นผลสืบเนื่องจากข้อมูลเกี่ยวกับอาการอันไม่พึงประสงค์ที่ร้ายแรงของยาจากการใช้ในขนาดสูงสำหรับรักษาโรคซึมเศร้า^{21, 22} และหากพิจารณาผลต่อระบบหัวใจและหลอดเลือดของนอร์ทริปไทลีนจะพบว่าสัมพันธ์กับขนาดยาที่ได้รับ (dose-related)¹⁰ ซึ่งขนาดนอร์ทริปไทลีนสำหรับช่วยเลิกบุหรี่ที่อยู่ในช่วง 75-100 มก.ต่อวันนั้นถือว่าอยู่ในช่วงขนาดที่ไม่สูงนัก

จำนวนผู้เข้าร่วมในการศึกษานอร์ทริปไทลีนสำหรับการเลิกบุหรี่ทั้ง 9 การศึกษารวมกันคือประมาณหนึ่งพันกว่ารายถือได้ว่าค่อนข้างน้อยเมื่อเทียบกับการศึกษานอร์โทรไพออน รายงานเหตุการณ์อันไม่พึงประสงค์จากงานวิจัยที่มีจำนวนผู้เข้าร่วมจำกัดดังกล่าวจึงอาจไม่เพียงพอที่จะพิสูจน์ได้ว่านอร์ทริปไทลีนมีความปลอดภัยจริงในการใช้เลิกบุหรี่ ดังนั้น

จึงมีความพยายามที่จะศึกษาเหตุการณ์อันไม่พึงประสงค์จากนอร์ทริปไทลีนในทุกข้อบ่งใช้จากการใช้ยาในขนาดที่ใช้สำหรับช่วยเลิกบุหรี่²³ ซึ่งจะได้นำเสนอโดยละเอียดในหัวข้อถัดไป

ผลจากงานวิจัยทางคลินิกที่ศึกษานอร์ทริปไทลีนสำหรับการเลิกบุหรี่

รายงานเหตุการณ์อันไม่พึงประสงค์จากการศึกษานอร์ทริปไทลีนสำหรับการเลิกบุหรี่ทั้ง 9 การศึกษา¹²⁻²⁰ พบมีอัตราการเกิดที่แตกต่างกันไปในแต่ละการศึกษาแต่ไม่พบการศึกษาใดรายงานเหตุการณ์อันไม่พึงประสงค์ที่เป็นอันตรายถึงชีวิตจากนอร์ทริปไทลีน เมื่อพิจารณาอุบัติการณ์ในการเกิดเหตุการณ์อันไม่พึงประสงค์ใดๆ จากนอร์ทริปไทลีนทั้ง 9 การศึกษาพบมีรายงานมากที่สุดร้อยละ 85 ในขณะที่รายงานเหตุการณ์อันไม่พึงประสงค์ใดๆ จากนอร์โทรไพออนพบมากที่สุดถึงร้อยละ 90⁹ มีรายงานการถอนตัวจากการศึกษาเนื่องจากอาการอันไม่พึงประสงค์จากยาในกลุ่มที่ได้รับนอร์ทริปไทลีนและนอร์โทรไพออนร้อยละ 4 ถึงร้อยละ 13 และร้อยละ 7 ถึงร้อยละ 15 ตามลำดับ⁹

ผลจากการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบที่ศึกษานอร์ทริปไทลีนในขนาดที่ใช้สำหรับการเลิกบุหรี่

การทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบที่ดีพิมพ์จนถึงเดือนพฤศจิกายน พ.ศ. 2552 พบงานวิจัยทางคลินิกที่ศึกษาผลของนอร์ทริปไทลีนขนาด 75-100 มก. ในทุกข้อบ่งใช้รวม 16 งานวิจัย โดยมีผู้เข้าร่วมงานวิจัยทั้งสิ้น 2,832 ราย และระยะเวลาที่ได้รับนอร์ทริปไทลีนของงานวิจัยดังกล่าวส่วนใหญ่อยู่ในช่วง 4-12 สัปดาห์²³ จากทั้ง 16 งานวิจัยไม่พบรายงานเหตุการณ์อันไม่พึงประสงค์ที่เป็นอันตรายถึงชีวิตจากนอร์ทริปไทลีน อย่างไรก็ตามมีรายงานการเกิดอาการอันไม่พึงประสงค์ต่อระบบหัวใจและหลอดเลือดในผู้ที่ได้รับนอร์ทริปไทลีน โดยพบว่าทำให้ความดันโลหิตต่ำจากการเปลี่ยนท่า ซึ่งมีค่าสัดส่วนความเสี่ยงในกลุ่มที่ได้รับนอร์ทริปไทลีนเป็น 2.8 เท่าเมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม (95% CI, 1.4-5.3) เหตุการณ์อันไม่พึงประสงค์อื่นที่พบจากการวิเคราะห์ห่อภิมาณได้แก่ ง่วงซึม (drowsiness) มึนศีรษะ (dizziness) รบกวนระบบทางเดินอาหาร (GI disturbance) และการรับรสเปลี่ยนแปลงไป (dysgeusia)

ต้นทุน-ประสิทธิผล

นอร์ทริปไทลีนได้รับการยืนยันถึงประสิทธิผลในการช่วยเลิกบุหรี่ดังได้กล่าวไว้ข้างต้น จุดเด่นหนึ่งของนอร์ทริปไทลีนที่เห็นได้ชัดคือราคาต้นทุนต่อเม็ด เพียงไม่ถึง 1 บาท ซึ่งจะช่วยให้ประหยัดค่าใช้จ่ายในการรักษาด้วยยาอย่างมากเมื่อเทียบกับยาช่วยเลิกบุหรี่ตัวอื่นอย่างไรก็ตามยังไม่มีข้อมูลการศึกษาด้านทุนประสิทธิผลของนอร์ทริปไทลีนในการช่วยเลิกบุหรี่ใน

ตารางที่ 1 สรุปข้อมูลการศึกษาทางคลินิกและผลลัพธ์ในการเลิกบุหรี่ของนอร์โทรปีไทลีน

งานวิจัย	ระยะเวลาที่ได้รับยา	ขนาดของนอร์โทรปีไทลีน (ต่อวัน)	ชนิดของนอร์โทรปีไทลีน (comparators)	จำนวนผู้เข้าร่วมการศึกษาในแต่ละกลุ่ม (อายุเฉลี่ยเป็นปี)	ผลลัพธ์ในการเลิกบุหรี่		Jadad score		
					กลุ่มที่ได้นอร์โทรปีไทลีน	กลุ่มควบคุม			
ประสิทธิภาพของนอร์โทรปีไทลีนเปรียบเทียบกับยาหลอก									
Hall และคณะ, ¹² 1998	12 สัปดาห์	75-100 มก. [#]	ยาหลอก	99 (42, 41) [§]	100 (40, 39) [§]	24/99 (24.2), สัปดาห์ที่ 64	12/100 (12), สัปดาห์ที่ 64	2.4 [1.1-5.0]	3
Prochazka และคณะ, ¹³ 1998	8 สัปดาห์	75 มก.	ยาหลอก	108 (47)	106 (47)	15/108 (13.9), สัปดาห์ที่ 26	3/106 (2.8), สัปดาห์ที่ 26	5.5 [1.6-19.7]	3
da Costa และคณะ, ¹⁴ 2002	6 สัปดาห์	75 มก.	ยาหลอก	68 (n/a)	76 (n/a)	14/68 (20.6), สัปดาห์ที่ 26	4/76 (5.3), สัปดาห์ที่ 26	4.7 [1.4-15.0]	3
Hall และคณะ, ¹⁵ 2002	12 สัปดาห์	75-100 มก. [#]	ยาหลอก	73 (38, 41)*	73 (43, 40)*	13/73 (17.8), สัปดาห์ที่ 52	10/73 (13.7), สัปดาห์ที่ 52	1.2 [0.6-2.7]	4
Wagena และคณะ, ¹⁶ 2005	12 สัปดาห์	75 มก.	ยาหลอก	80 (51)	89 (51)	20/80 (25.0), สัปดาห์ที่ 26	13/89 (14.6), สัปดาห์ที่ 26	2.0 [0.9-4.2]	5
Haggstrom และคณะ, ¹⁷ 2006	9 สัปดาห์	75 มก.	ยาหลอก	52 (44)	51 (42)	16/52 (30.8), สัปดาห์ที่ 26	11/51 (21.6), สัปดาห์ที่ 26	1.6 [0.7-3.9]	4

*ปรับขนาดยาเพื่อให้ระดับยาในเลือดตามที่กำหนด; [§]แบ่งกลุ่มที่ศึกษาเป็น 2 กลุ่ม: กลุ่มที่ได้รับ cognitive-behavioral intervention และกลุ่มที่ได้รับ health education intervention; *แบ่งกลุ่มที่ศึกษาเป็น 2 กลุ่ม: กลุ่มที่ได้รับ medical management และกลุ่มที่ได้รับ psychological intervention; n/a: ไม่มีข้อมูล (not available); n/N: จำนวนผู้ที่มีผลลัพธ์เป็นบวกต่อจำนวนตัวอย่างในกลุ่ม; CI: ค่าความเชื่อมั่น (confidence interval)

ตารางที่ 1 สรุปข้อมูลการศึกษาทางคลินิกและผลลัพธ์ในการเลิกบุหรี่ของนอร์ทริปไลน์ (ต่อ)

งานวิจัย	ระยะเวลาที่ได้รับยา	ขนาดของนอร์ทริปไลน์ (ต่อวัน)	ชนิดเปรียบเทียบ (comparators)	จำนวนผู้เข้าร่วมการศึกษา		ผลลัพธ์ในการเลิกบุหรี่		Jadad score	
				ขนาดของนอร์ทริปไลน์ (ต่อวัน)	ตัวเปรียบเทียบ (comparators)	ในแต่ละกลุ่ม (อายุเฉลี่ยเป็นปี)	ระยะเวลาที่ติดตาม		สัดส่วนความเสี่ยง (risk ratio) [95% CI]
ประสิทธิภาพของนอร์ทริปไลน์เปรียบเทียบกับบูโพรไพออน									
Hall และคณะ, ¹⁵ 2002	12 สัปดาห์	75-100 มก. [#]	บูโพรไพออน 300 มก.ต่อวัน	73 (38, 41)*	73 (37, 38)*	13/73 (17.8), สัปดาห์ที่ 52	18/73 (24.6), สัปดาห์ที่ 52	0.8 [0.4-1.5]	4
Wagena และคณะ, ¹⁶ 2005	12 สัปดาห์	75 มก.	บูโพรไพออน 150 มก.เช้า-เย็น	80 (51)	86 (51)	20/80 (25.0), สัปดาห์ที่ 26	24/86 (27.9), สัปดาห์ที่ 26	0.9 [0.5-1.6]	5
Haggstram และคณะ, ¹⁷ 2006	9 สัปดาห์	75 มก.	บูโพรไพออน 150 มก. เช้า-เย็น	52 (44)	53 (46)	16/52 (30.8), สัปดาห์ที่ 26	22/53 (41.5), สัปดาห์ที่ 26	0.8 [0.5-1.4]	4
ประสิทธิภาพของนอร์ทริปไลน์เปรียบเทียบกับยาหลอก กรณีให้ร่วมกับนิโคตินทดแทน[‡]									
Hall และคณะ, ¹⁸ 2004	12 สัปดาห์	75-100 มก. [#]	ยาหลอก	39 (36)	40 (39)	6/39 (15.4), สัปดาห์ที่ 52	10/40 (25.0), สัปดาห์ที่ 52	0.6 [0.2-1.7]	2
Hall และคณะ, ¹⁸ 2004	52 สัปดาห์	75-100 มก. [#]	ยาหลอก	40 (40)	41 (39)	17/40 (42.5), สัปดาห์ที่ 52	13/41 (31.7), สัปดาห์ที่ 52	1.6 [0.6-4.0]	2
Prochazka และคณะ, ¹⁹ 2004	12 สัปดาห์	75 มก.	ยาหลอก	79 (44)	79 (45)	18/79 (22.8), สัปดาห์ที่ 26	8/79 (10.1), สัปดาห์ที่ 26	2.6 [1.1-6.4]	3
Aveyard และคณะ, ²⁰ 2008	8 สัปดาห์	75 มก.	ยาหลอก	445 (43)	456 (44)	49/445 (10.7), สัปดาห์ที่ 52	40/456 (8.8), สัปดาห์ที่ 52	1.3 [0.8-1.9]	4

[#]ปรับขนาดยาเพื่อให้ได้ระดับยาในเลือดตามที่กำหนด, *แบ่งกลุ่มที่ศึกษาเป็น 2 กลุ่ม: กลุ่มที่ได้รับ medical management และกลุ่มที่ได้รับ psychological intervention; [‡]ได้รับนิโคตินทดแทนเป็นระยะเวลา 8 สัปดาห์, [†]แบ่งกลุ่มที่ศึกษาเป็น 2 กลุ่ม: ได้รับยาในระยะสั้น (12 สัปดาห์) และได้รับยาเป็นระยะเวลานาน (จนถึง 52 สัปดาห์); n/a: ไม่มีข้อมูล (not available); n/N: จำนวนผู้ที่มีผลลัพธ์เป็นบวกต่อจำนวนตัวอย่างในกลุ่ม; CI: ค่าความเชื่อมั่น (confidence interval)

ตารางที่ 2 อาการข้างเคียงของนอร์ทริปไทลีนเทียบกับนูโพรไพออน¹⁰

อาการข้างเคียง	นอร์ทริปไทลีน	นูโพรไพออน
กระสับกระส่าย	0	+++
ชัก	+	++++
ง่วงซึม	+	0
ภาวะความดันโลหิตต่ำ	+	0
ผลจากฤทธิ์ anticholinergics*	+	0
ผลต่อระบบทางเดินอาหาร†	0/+	++
น้ำหนักขึ้น	+	0
ผลลดสมรรถภาพทางเพศ	++	0
ผลต่อระบบหัวใจ‡	++	0

*ได้แก่ ปากแห้ง ตาพร่า หน้ามืด มือสั่น ปัสสาวะคั่ง ท้องผูก; †ได้แก่ คลื่นไส้ อาเจียน ท้องเสีย; ‡ได้แก่ ภาวะหัวใจเต้นเร็วที่มีจังหวะสม่ำเสมอ (sinus tachycardia) หรือหัวใจเต้นผิดจังหวะ (arrhythmia); 0 เกือบไม่พบ (negligible); 0/+ น้อยมาก (minimal); + เล็กน้อย (mild); ++ ปานกลาง (moderate); +++ รุนแรงปานกลาง (moderately severe); ++++ รุนแรง (severe)

ตารางที่ 3 สรุปข้อมูลการศึกษาต้นทุน-ประสิทธิผลในการช่วยเลิกบุหรี่ของนอร์ทริปไทลีน

งานวิจัย	Van Schayck และคณะ, ²⁴ 2009	Hall และคณะ, ²⁵ 2005
ผู้เข้าร่วมการศึกษา	ผู้สูบบุหรี่ที่เป็นโรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง 255 ราย อายุ 30-70 ปี สูบบุหรี่ ≥ 10 มวน/วัน	ผู้สูบบุหรี่ 220 ราย อายุ >18 ปี สูบบุหรี่ ≥ 10 มวน/วัน
วิธีการศึกษา	สุ่มผู้สูบบุหรี่เป็น 3 กลุ่ม กลุ่ม 1: ยาหลอก กลุ่ม 2: นอร์ทริปไทลีน (75 มก./วัน) กลุ่ม 3: นูโพรไพออน (150 มก./วัน)	สุ่มผู้สูบบุหรี่เป็น 4 กลุ่ม กลุ่ม 1: ยาหลอก กลุ่ม 2: การบำบัดทางจิตวิทยา กลุ่ม 3: นอร์ทริปไทลีน (ปรับขนาดไม่เกิน 100 มก./วัน)* กลุ่ม 4: นูโพรไพออน (300 มก./วัน)
การศึกษาต้นทุน	ต้นทุนที่เกี่ยวข้องจากมุมมองทางสังคมได้แก่ 1. ต้นทุนทางตรงทางการแพทย์: ค่ายาตามใบสั่งยา ค่ายาอื่นๆ นอกเหนือใบสั่งยา ค่าตรวจรักษา ค่าบริการ 2. ต้นทุนทางอ้อม: ค่าเสียโอกาสจากการทำงาน 3. ต้นทุนของการให้บริการเลิกบุหรี่: ค่าบริการ ให้คำปรึกษา ค่าเดินทางและค่ายาเลิกบุหรี่	ศึกษาเฉพาะต้นทุนทางตรงทางการแพทย์จากมุมมอง ผู้ให้บริการ ได้แก่ ค่ายา ค่าเจาะวัดระดับนอร์ทริปไทลีน ในเลือด ค่าบริการของแพทย์ ค่าบริการให้คำปรึกษา ค่าเข้าสถานที่ ค่าวัสดุอุปกรณ์ และค่าตรวจ baseline electrocardiography (ECG) ในรายที่มีอายุมากกว่า 50 ปี
ผลการศึกษา	<ul style="list-style-type: none"> สัดส่วนของผู้ที่เลิกบุหรี่สำเร็จคิดเป็น 0.14, 0.20, และ 0.21 ตามลำดับกลุ่ม ค่าใช้จ่ายเฉลี่ยคือ $\approx 1,212$ (55,616 บาท), $\approx 1,906$ (87,432 บาท) และ $\approx 1,368$ (62,757 บาท) ตามลำดับกลุ่ม ค่า ICER เฉลี่ยของนอร์ทริปไทลีนเทียบกับยาหลอกคือ $\approx 10,640$ (489,110 บาท) ค่า ICER เฉลี่ยของนูโพรไพออนเทียบกับยาหลอกคือ $\approx 2,097$ (96,409 บาท) 	<ul style="list-style-type: none"> สัดส่วนของผู้ที่เลิกบุหรี่สำเร็จคิดเป็น 0.13, 0.21, 0.23 และ 0.29 ตามลำดับกลุ่ม ค่าใช้จ่ายเฉลี่ยคือ \$40 (1,324 บาท), \$75 (2,483 บาท), \$119 (3,940 บาท) และ \$227 (7,515 บาท) ตามลำดับกลุ่ม ค่า ICER เฉลี่ยของการบำบัดทางจิตวิทยาเทียบกับยาหลอกคือ \$440 (14,538 บาท) ค่า ICER เฉลี่ยของนอร์ทริปไทลีนเทียบกับ ยาหลอกคือ \$741 (24,530 บาท) ค่า ICER เฉลี่ยของนูโพรไพออนเทียบกับ ยาหลอกคือ \$1,509 (49,954 บาท)

*ปรับขนาดตามระดับยาในเลือด; ICER: incremental cost-effectiveness ratio คือค่าต้นทุน-ประสิทธิผล ซึ่งพิจารณาจากค่าใช้จ่ายที่ต้องจ่ายเพิ่มขึ้นเพื่อให้มีผู้เลิกบุหรี่สำเร็จ 1 ราย

ประเทศไทย ข้อมูลที่นำเสนอต่อไปนี้เป็นการรวบรวมข้อมูลจากการศึกษาในต่างประเทศที่ศึกษาความคุ้มค่าของการใช้นอร์ทริปไทลีนในการช่วยเลิกบุหรี่ ซึ่งพบมี 2 งานวิจัย ที่ศึกษาถึงต้นทุน-ประสิทธิผลของการใช้นอร์ทริปไทลีนในการช่วยเลิกบุหรี่เปรียบเทียบกับบупโรไพออน (ตารางที่ 3)

ทั้งสองงานวิจัยมีการให้คำปรึกษาเพื่อช่วยเลิกบุหรี่ร่วมกับการรักษาด้วยยา โดยใช้ระยะเวลาในการรักษาเท่ากันคือ 12 สัปดาห์ ซึ่งเป็นไปตามแนวทางในการช่วยให้ผู้สูบบุหรี่เลิกสูบบุหรี่ มีการประเมินประสิทธิผลในการเลิกบุหรี่สำเร็จที่ 1 ปี (52 สัปดาห์) โดยมีการยืนยันด้วยผลการวัดโคตินิน (cotinine) ในปัสสาวะ Van Schayck และคณะ²⁴ พิจารณาค่าใช้จ่ายในการรักษาตามมุมมองทางสังคม (societal perspective) ส่วน Hall และคณะ²⁵ คำนวณค่าใช้จ่ายจากมุมมองของผู้ให้บริการ (provider perspective) ต้นทุน-ประสิทธิผลประเมินจากอัตราส่วนต้นทุน-ประสิทธิผลการให้บริการเลิกบุหรี่ต่อการเลิกบุหรี่สำเร็จ

เมื่อพิจารณาถึงต้นทุน-ประสิทธิผลจากทั้งสองงานวิจัยพบว่าผลที่ได้ยังขาดความสอดคล้องกัน โดย Van Schayck และคณะ²⁴ แสดงให้เห็นว่าบупโรไพออนมีต้นทุน-ประสิทธิผลเหนือกว่านอร์ทริปไทลีน ทั้งนี้มีข้อสังเกตว่าขนาดยาบупโรไพออนที่ใช้ในการศึกษามีขนาดต่ำกว่าขนาดที่แนะนำไว้ตามแนวทางในการช่วยให้ผู้สูบบุหรี่เลิกสูบบุหรี่ และผู้เข้าร่วมการทดลองจำกัดอยู่เพียงผู้ป่วยโรคปอดอุดกั้นเรื้อรังเท่านั้นค่าใช้จ่ายของกลุ่มที่ได้รับนอร์ทริปไทลีนที่ต่ำกว่ากลุ่มที่ได้รับบупโรไพออนนั้นมาจากค่าใช้จ่ายในการเข้าพบบุคลากรทางการแพทย์และการคำนวณการสูญเสียรายได้จากการขาดงาน ซึ่งพบว่ากลุ่มที่ได้รับนอร์ทริปไทลีนมีอัตราการเข้าพบแพทย์และอัตราการขาดงานสูงกว่ากลุ่มที่ได้รับบупโรไพออน โดยผู้วิจัยระบุว่าเหตุผลหนึ่งที่เป็นไปได้คือเนื่องจากกลุ่มที่ได้รับนอร์ทริปไทลีนเกิดอาการอื่นไม่พึงประสงค์จากยามากกว่ากลุ่มที่ได้รับบупโรไพออน อย่างไรก็ตามเมื่อพิจารณาระเบียบวิธีวิจัยและการรายงานผลพบว่า Van Schayck และคณะ²⁴ ไม่ได้ออกแบบการวิจัยและรายงานอย่างชัดเจนถึงสาเหตุในการเข้าพบบุคลากรทางการแพทย์และการขาดงาน อีกทั้งรายงานงานดังกล่าวยังเป็นผลรวมตลอดช่วงเวลาวิจัยคือ 12 เดือน ในขณะที่ผู้ร่วมการทดลองได้รับยาเพียงช่วง 3 เดือนแรกเท่านั้น นอกจากนี้ยังพบลักษณะทางประชากรที่แตกต่างกันระหว่างสองกลุ่มโดยกลุ่มที่ได้รับนอร์ทริปไทลีนมีสัดส่วนเพศชายร้อยละ 55 ในขณะที่กลุ่มที่ได้รับบупโรไพออนมีสัดส่วนเพศชายร้อยละ 40 และยังไม่มียารายงานโรคร่วมอื่นในผู้ร่วมการทดลองแต่ละกลุ่มอีกด้วย

ส่วนการศึกษาของ Hall และคณะ²⁵ แม้จะพบว่าการบำบัดทางจิตวิทยามีค่าใช้จ่ายน้อยที่สุด แต่หากพิจารณา

เปรียบเทียบเฉพาะการใช้จ่ายช่วยเลิกบุหรี่พบว่านอร์ทริปไทลีนมีต้นทุน-ประสิทธิผลเหนือกว่าบупโรไพออน แม้ไม่พบว่าแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ อย่างไรก็ตามทั้งสองงานวิจัยยังมีข้อจำกัดหลายด้านได้แก่ การไม่พิจารณาถึงค่าใช้จ่ายด้านอื่นๆ เช่น ค่าใช้จ่ายในการรักษาโรคที่เกิดจากบุหรี่ จึงทำให้ขาดข้อมูลการวัดถึงผลลัพธ์สุดท้าย เช่น อัตราการเสียชีวิต คุณภาพชีวิต หรือปัญหาภาวะ หรือการดำเนินการที่ไม่สอดคล้องกับแนวทางที่แนะนำ หรือมีการดำเนินการที่ไม่สามารถปฏิบัติได้จริงในทุกที่ เช่น การตรวจวัดระดับนอร์ทริปไทลีนในเลือด เป็นต้น ดังนั้นจึงควรมีงานวิจัยที่ออกแบบการศึกษาเป็นองค์รวมและครอบคลุม อีกทั้งมีการประเมินผลจากต้นทุนที่เกิดขึ้นจากการดำเนินงานจริงในทางปฏิบัติ โดยเฉพาะในบริบทของประเทศไทย เพื่อให้ได้ข้อมูลเกี่ยวกับต้นทุน-ประสิทธิผลที่แท้จริงของยาช่วยเลิกบุหรี่

สรุป

นอร์ทริปไทลีนเป็นยาต้านการซึมเศร้าที่มีประสิทธิภาพดีในการช่วยเลิกบุหรี่ และมีประสิทธิภาพไม่แตกต่างจากบупโรไพออน ซึ่งเป็นยาต้านการซึมเศร้าอีกตัวหนึ่งที่ถูกจัดอยู่ในกลุ่มยาอันดับแรกสำหรับใช้ในการช่วยเลิกบุหรี่ เมื่อพิจารณาถึงความปลอดภัยของยาซึ่งถือเป็นข้อจำกัดที่สำคัญที่ทำให้ นอร์ทริปไทลีนไม่ถูกจัดเป็นยาอันดับแรกนั้น ไม่พบว่ามีรายงานเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่เป็นอันตรายร้ายแรง ทั้งจากงานวิจัยที่ศึกษาการใช้นอร์ทริปไทลีนในการช่วยเลิกบุหรี่ และจากการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบที่ศึกษาเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ในผู้ที่ได้รับนอร์ทริปไทลีนในขนาดที่ใช้สำหรับช่วยเลิกบุหรี่ ผลต่อระบบหัวใจและหลอดเลือดเพียงอย่างเดียวที่พบว่ามีนัยสำคัญในผู้ที่ได้รับนอร์ทริปไทลีนคือ ผลทำให้ความดันโลหิตต่ำจากการเปลี่ยนท่า ดังนั้นเมื่อพิจารณาถึงประสิทธิภาพ ความปลอดภัย และราคาขายด้วยแล้ว นอร์ทริปไทลีนถือเป็นตัวเลือกที่ดีตัวหนึ่งหากต้องการพิจารณาช่วยเลิกบุหรี่ที่ไม่ใช่โคตินิน

เอกสารอ้างอิง

1. World Health Organization. WHO report on the global tobacco epidemic: The MPOWER Package 2008. [Online]. 2008 [cited Jun 23, 2009]; Available from: www.who.int/tobacco/mpower/tobacco_facts/en/index.html.
2. สำนักงานสถิติแห่งชาติ กระทรวงเทคโนโลยีสารสนเทศและการสื่อสาร. สถานการณ์การสูบบุหรี่ของประเทศไทย. [Online]. 2008 [cited Oct, 2008]; Available from: <http://service.nso.go.th/nso/nsopublish/service/analyze/smoke50.pdf>.

3. Giovino GA, Shelton DM, Sehooley MW. Trends in cigarette smoking cessation in the United States. *Tob Control* 1993; 2(suppl):S3-10.
4. Hatsukami DK, Stead LF, Gupta PC. Tobacco addiction. *Lancet* 2008;371:2027-38.
5. Raw M, Anderson P, Batra A, Dubois G, Harrington P, Hirsch A, et al. WHO Europe evidence based recommendations on the treatment of tobacco dependence. *Tob Control* 2002; 11:44-6.
6. West R, McNeill A, Raw M. Smoking cessation guidelines for health professionals: an update. *Thorax* 2000; 55:987-99.
7. The Clinical Practice Guideline Treating Tobacco Use and Dependence 2008 Update Panel L and Staff. 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. Buchhalter AR, Fant RV, Henningfield JE. Novel pharmacological approaches for treating tobacco dependence and withdrawal. *Drugs* 2008; 68:1067-88.
9. Hughes JR, Stead LF, Lancaster T. Antidepressants for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; 1:CD000031.
10. Baldessarini RJ. Drug therapy of depression and anxiety disorders. In: Brunton LL, ed. *Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics*. 11th ed. New York: McGraw-Hill; 2006: 429-59.
11. Klasco RK (Ed): Nortriptyline monograph DRUGDEX System (electronic version). Thomson Micromedex, Greenwood Village, Colorado, USA. [Online]. 2008 [cited Dec 25, 2005]; Available from: <http://www.thomsonhc.com>.
12. Hall SM, Reus VI, Munoz RF, Sees KL, Humfleet G, Hartz DT, et al. Nortriptyline and cognitive-behavioral therapy in the treatment of cigarette smoking. *Arch Gen Psychiatry* 1998; 55:683-90.
13. 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.
14. da Costa CL, Younes RN, Lourenco MT. Stopping smoking: a prospective, randomized, double-blind study comparing nortriptyline to placebo. *Chest* 2002; 122:403-8.
15. Hall SM, Humfleet GL, Reus VI, Munoz RF, Hartz DT, Maude-Griffin R. Psychological intervention and antidepressant treatment in smoking cessation. *Arch Gen Psychiatry* 2002; 59:930-6.
16. Wagena EJ, Knipschild PG, Huibers MJ, Wouters EF, van Schayck CP. Efficacy of bupropion and nortriptyline for smoking cessation among people at risk for or with chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Intern Med* 2005; 165:2286-92.
17. Haggstram FM, Chatkin JM, Sussenbach-Vaz E, Cesari DH, Fam CF, Fritscher CC. A controlled trial of nortriptyline, sustained-release bupropion and placebo for smoking cessation: preliminary results. *Pulm Pharmacol Ther* 2006; 19:205-9.
18. Hall SM, Humfleet GL, Reus VI, Munoz RF, Cullen J. Extended nortriptyline and psychological treatment for cigarette smoking. *Am J Psychiatry* 2004; 161:2100-7.
19. Prochazka AV, Kick S, Steinbrunn C, Miyoshi T, Fryer GE. A randomized trial of nortriptyline combined with transdermal nicotine for smoking cessation. *Arch Intern Med* 2004; 164:2229-33.
20. Aveyard P, Johnson C, Fillingham S, Parsons A, Murphy M. Nortriptyline plus nicotine replacement versus placebo plus nicotine replacement for smoking cessation: pragmatic randomised controlled trial. *BMJ* 2008; 336:1223-7.
21. Hughes JR, Stead LF, Lancaster T. Nortriptyline for smoking cessation: a review. *Nicotine Tob Res* 2005; 7:491-9.
22. Otsubo T, Akimoto Y, Yamada H, Koda R, Aoyama H, Tanaka K, et al. A comparative study of the efficacy and safety profiles between fluvoxamine and nortriptyline in Japanese patients with major depression. *Pharmacopsychiatry* 2005; 38:30-5.
23. ณธรร ชัยญาคุณาพฤกษ์, ธีรพล ทิพย์พยอม, ธิติมา จงชาญสิทธิโธ. การทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ในผู้ป่วยที่ได้รับยานอร์ทริปไทลีนในขนาดที่ใช้สำหรับการเลิกสูบบุหรี่. กรุงเทพมหานคร: เครือข่ายวิชาชีพเภสัชกรรมเพื่อความคุ้มครองยาสูบ; 2552.
24. Van Schayck CP, Kaper J, Wagena EJ, Wouters EFM, Severens JL. The cost-effectiveness of antidepressants for smoking cessation in chronic obstructive pulmonary disease (COPD) patients. *Addiction* 2009; 104:2110-7.
25. Hall SM, Lightwood JM, Humfleet GL, Bostrom A, Reus VI, Munoz R. Cost-effectiveness of bupropion, nortriptyline, and psychological intervention in smoking cessation. *J Behav Health Serv Res* 2005; 32:381-92.

