

1-1-2006

Smoking: Cause of dependence and treatment

D. Lalitanantpong

Follow this and additional works at: <https://digital.car.chula.ac.th/clmjjournal>



Part of the [Medicine and Health Sciences Commons](#)

Recommended Citation

Lalitanantpong, D. (2006) "Smoking: Cause of dependence and treatment," *Chulalongkorn Medical Journal*: Vol. 50: Iss. 1, Article 4.

Available at: <https://digital.car.chula.ac.th/clmjjournal/vol50/iss1/4>

This Review Article is brought to you for free and open access by the Chulalongkorn Journal Online (CUJO) at Chula Digital Collections. It has been accepted for inclusion in Chulalongkorn Medical Journal by an authorized editor of Chula Digital Collections. For more information, please contact ChulaDC@car.chula.ac.th.

การสูบบุหรี่ สาเหตุการเสพติด และการรักษา

เดชา ลลิตอนันต์พงศ์*

Lalitanantpong D. Smoking : Cause of dependence and treatment. Chula Med J 2006 Jan; 50(1): 29 - 41

Smoking or nicotine dependence is the most common form of substance abuse. It is one of the important factors that cause morbidity and mortality. It is estimated that about one-third of adults in the world smoke, roughly around 1.2 billion. The average age of smoking in Thai population is 18.2. The daily amount is 10.8 pieces. There were about 20.6 percent of Thai people who smoke in 2001.

The cause of nicotine dependence is multifactorial, such as biological, behavioral and psychosocial. Regarding the biological factors, nicotine affects nicotinic-cholinergic, dopamine receptors. Nicotine also affects Brain's Drug Reward Systems of the brain. Nicotine dependence can also be hereditary via genetic transmission.

The common diagnosis of the symptom is nicotine dependence and nicotine withdrawal. After a long period of use, the users develop tolerance and dependency. An abrupt stop usually causes physiological and psychological symptoms. Inability to stop smoking is a common cause of the disease. The patients usually continue smoking for years and then develop medical illness from smoking.

The management of nicotine dependence is through evaluation of the user and the choosing of the appropriate choice of treatment. Psychosocial and behavioral therapy in nicotine dependence consist of skills training and relapse prevention, stimulus control, rapid smoking, and group behavioral therapy.

Pharmacological treatment consists of nicotine replacement therapies (NRT) which have a variety of forms such as nicotine gum, nicotine patches, nicotine nasal spray and nicotine inhaler. Another form is called non-NRT, which includes Bupropion which is the drug of choice, Nortriptyline (antidepressant), Clonidine (antihypertensive drug) which can relieve the nicotine withdrawal symptoms.

Keywords: *Smoking, Nicotine, Etiology, Treatment, Nicotine replacement therapy, Psychosocial treatment, Behavioral treatment, Bupropion.*

Reprint request : Lalitanantpong D. Department of Psychiatry, Faculty of Medicine
Chulalongkorn University, Bangkok 10330, Thailand.

Received for publication. September 15,2005.

วัตถุประสงค์ :

1. ทบทวน เรื่องบุหรี่ ซึ่งเป็นสารเสพติด ที่คนไทยติดมากที่สุด
2. ทบทวน แนวทางการดูแลรักษา

เดชา ลลิตอนันต์พงศ์. การสูบบุหรี่ สาเหตุการเสพติด และการรักษา. จุฬาลงกรณ์เวชสาร 2549 ม.ค; 50(1): 29 - 41

การสูบบุหรี่ หรือ นิโคติน เป็นสารเสพติดที่มีผู้ใช้มากที่สุด และเป็นสาเหตุการเจ็บป่วย และการตาย ที่สำคัญปัจจุบันคาดว่าผู้ใหญ่นึ่งในสาม หรือประมาณ 1,200 ล้านคนเคยใช้ยาสูบ คนไทยมีอายุเฉลี่ยเมื่อเริ่มสูบบุหรี่ คือ 18.2 ปี จำนวนมวนบุหรี่โดยเฉลี่ย คือ 10.8 มวน ต่อวัน อัตราการสูบบุหรี่ในประชากรไทยในปี พ.ศ. 2544 ประมาณ ร้อยละ 20.6

การติดนิโคติน มีสาเหตุหลายด้าน ทั้งทางด้านชีวภาพ พฤติกรรม จิตสังคม สาเหตุทางด้านชีวภาพ ผลต่อสารสื่อประสาท Nicotinic-cholinergic, Dopamine สมองส่วน Brain's Drug Reward Systems และมีการถ่ายทอดทางพันธุกรรม

การวินิจฉัยโรค ที่พบบ่อยคือ ภาวะติดสารนิโคติน และภาวะถอนสารนิโคติน หลังจากการใช้นิโคตินเป็นเวลานาน ผู้ใช้จะเริ่มเคยชินและเกิดภาวะพึ่งพา การหยุดนิโคตินกะทันหัน จะทำให้เกิดอาการไม่สบายทางร่างกาย และความไม่สบายทางจิตใจ การดำเนินโรค ส่วนใหญ่ ผู้ที่ติดนิโคตินแล้วมักไม่สามารถเลิกได้ จึงมีแนวโน้ม ที่จะใช้อย่างต่อเนื่องเป็นเวลานานนับสิบปี จนเกิดโรคทางอายุรกรรมที่เกิดจากการใช้บุหรี่

ขั้นตอน การรักษาผู้ติดบุหรี่ ได้แก่ การประเมินผู้ติดบุรื้ก่อนการรักษา การเลือกวิธีการรักษา ซึ่งได้แก่การรักษาจิตสังคม พฤติกรรมบำบัด ซึ่งประกอบด้วย การฝึกทักษะการป้องกัน การกลับไปติดซ้ำ การควบคุมสิ่งเร้า การสูบปริมาณมาก ๆ และกลุ่มพฤติกรรมบำบัด

การรักษาด้วยยา การใช้นิโคตินทดแทน ซึ่งชนิดของนิโคตินทดแทนหลายรูปแบบ ได้แก่ หมากฝรั่งนิโคติน แผ่นติดนิโคติน นิโคตินพ่นจมูก และนิโคตินแบบสูดลมหายใจ ยาอีกกลุ่มคือยาที่ไม่ใช่กลุ่มนิโคตินทดแทน ได้แก่ Bupropion ซึ่งถือว่าเป็นยามาตรฐานที่ใช้ในการรักษา ยาชนิดอื่น เช่น Nortriptyline ซึ่งเป็นต้านโรคซึมเศร้า หรือ Clonidine เป็นยาลดความดันโลหิต สามารถบรรเทาภาวะถอนนิโคตินได้

คำสำคัญ : การสูบบุหรี่, นิโคติน, การติดนิโคติน, การรักษา, นิโคตินทดแทน, การรักษาจิตสังคม, พฤติกรรมบำบัด, ยาสูบไฟฟ้า.

ยาสูบ (Tobacco) ได้มีประวัติการใช้ ย้อนหลังไปถึง 600 ปีก่อนคริสตกาล เข้ามาในยุโรป ประมาณศตวรรษ ที่ 16 บุหรี่ได้รับความนิยม ในช่วงปี 1900 เนื่องจากการประดิษฐ์เครื่องจักรผลิตบุหรี่ และเทคนิคการผลิตที่ลดการระคายเคือง และทำให้นิโคตินดูดซึมได้เร็วขึ้น ผลการรายงาน ผลของบุหรี่ต่อสุขภาพ เมื่อ ค.ศ. 1964 โดย Surgeon General's Report. อย่างไรก็ตาม ในช่วงปี 1990s การใช้มีอัตราคงที่ แต่การใช้ cigars และ smokeless tobacco มีแนวโน้มเพิ่มขึ้น อัตราการใช้ในโลกตะวันตก มีแนวโน้มลดลง แต่ในประเทศกำลังพัฒนามีแนวโน้มเพิ่มขึ้น

นิโคติน เป็นสารเสพติดที่มีผู้ใช้มากที่สุด (ตารางที่ 1) ⁽¹⁾ และเป็นสาเหตุการเจ็บป่วย และการตายที่สำคัญปัจจุบันคาดว่าผู้ใหญ่นึ่งในสาม หรือประมาณ 1,200 ล้าน คนเคยใช้ยาสูบ องค์การอนามัยโลกคาดว่า ในปี ค.ศ. 2025 จำนวนอาจจะเพิ่มขึ้นเป็น 1,600 ล้านคน บุหรี่เป็นสาเหตุการตายของประชากรมากกว่า 4 ล้านคน ต่อปี ตั้งแต่ปี ค.ศ. 1998 เมื่อเปรียบเทียบกับ แอลกอฮอล์ ซึ่งคาดว่าจะมีผู้ป่วยจากการใช้ประมาณ 70 ล้าน นอกจากนี้ผู้ใช้สารเสพติด ที่ใช้ร่วมกันเช่นเฮโรอีน อาจมีความเสี่ยงของการติดเชื้อ HIV : ซึ่งเป็นปัญหาสาธารณสุขที่

สำคัญอีกด้วย ⁽²⁾

ในประเทศไทย รายงานการสำรวจเกี่ยวกับพฤติกรรมการสูบบุหรี่ของประชากร พ.ศ. 2544 สำนักงานสถิติแห่งชาติ สำนักนายกรัฐมนตรี พบว่าคนไทยมีอายุเฉลี่ยเมื่อเริ่มสูบบุหรี่ คือ 18.2 ปี จำนวนมวนบุหรี่โดยเฉลี่ยคือ 10.8 มวนต่อวัน แนวโน้มอัตราการสูบบุหรี่ในประชากรไทยระหว่างปี พ.ศ. 2519 ถึง พ.ศ. 2544 มีแนวโน้มลดลงจากร้อยละ 30.1 จนเหลือร้อยละ 20.6 โดยลดลงทั้งในเพศหญิงและชาย ⁽³⁾

1 สาเหตุการติดนิโคติน (Etiology)

การติดนิโคติน มีสาเหตุหลายด้าน ทั้งทางด้านชีวภาพ พฤติกรรม จิตสังคม

1. สาเหตุทางด้านชีวภาพ (Biology model)

1.1 ผลต่อสารสื่อประสาท และสมอง ระบบสารสื่อประสาท

Nicotinic-cholinergic receptors ทั้ง nicotine และ acetylcholine จะมีผลต่อ nicotinic-cholinergic receptors ซึ่งพบได้ทั่วไปในสมอง และปลายประสาท และพบว่า receptor เหล่านี้มักจะดื้อ (desensitize) ได้รวดเร็ว จึงทำให้ผู้ติดบุหรี่ต้องเพิ่มปริมาณการสูบ

ตารางที่ 1. ความชุกของสารเสพติด (Lifetime Prevalence of Substance Abuse-Dependence Disorders) ตามเกณฑ์การวินิจฉัยของ DSM-III R

ชนิดสารเสพติด	ความชุกร้อยละ
ยาสูบ บุหรี่	36.0
สุรา	13.8
ยาเสพติดอื่น ๆ	6.2
กัญชา	4.4
สารกระตุ้นสมอง	1.7
ยากดสมอง	1.2
ฝิ่น เฮโรอีน	0.7
ยาหลอนประสาท	0.4
โคเคน	0.2

Dopamine receptors ปริมาณของ nicotine จะถูกควบคุมด้วย dopamine เนื่องจาก nicotinic-cholinergic receptors วางอยู่บนเซลล์ประสาท dopamine จึงพบว่า nicotine จะเพิ่มการทำงานของ dopamine และ dopamine สามารถยับยั้งการใช้นิโคตินได้ (nicotine self-administration)

สารสื่อประสาทอื่นๆ nicotine ยังเพิ่มปริมาณของ norepinephrine, epinephrine และ serotonin จึงทำให้เสริมพฤติกรรมการสูบบุหรี่ (reinforcing effect)

• ระบบต่อสมอง

นิโคตินออกฤทธิ์ต่อระบบรางวัลในสมอง (Brain's Drug Reward Systems) (ตารางที่ 2) ⁽⁴⁾ ซึ่งเป็นบริเวณที่มีศูนย์ ซึ่งมีผลต่อพฤติกรรม ทำให้เกิดความสุข พอใจ ทำให้มีการกระตุ้นพฤติกรรมการใช้นิโคตินอย่างต่อเนื่อง

1.2 ผลจากพันธุกรรม (Genetic effects) พบว่าผู้ติดนิโคตินทั้งชายและหญิง ร้อยละ 44 ได้รับการถ่ายทอดทางพันธุกรรมโดยตรง ได้รับอิทธิพลจากสิ่งแวดล้อม ร้อยละ 51 และมักจะสัมพันธ์ร่วมกันภาวะติดสุรา โดยสามารถพบร่วมกันด้วย⁽⁵⁾

2. ทฤษฎีด้านพฤติกรรม (Behavioral Theory)

ผู้ใช้สาร nicotine จะรู้สึกว่าร่างกายสดชื่นขึ้น หายอ่อนเพลีย หรือทนทำงานที่นาเบื่อได้ ลดความโกรธ และทำให้อารมณ์คงที่ ซึ่งจะเกิดภาวะตรงกันข้าม เมื่อหยุดสูบทำให้อึดอัดต้องสูบบุหรี่ เพื่อบรรเทาอาการถอนนิโคติน จนทำให้เกิดภาวะเสพติด

2.1 Classical Conditioning : ทำให้เกิดการเสพติดครั้งแรก และครั้งต่อมา

การใช้นิโคตินครั้งแรกจะไม่เป็นเงื่อนไข แต่เมื่อใช้แล้วสบาย การใช้ครั้งต่อ ๆ ไปผู้ใช้จะหวังเงื่อนไขความสบาย และความพอใจ

2.2 Operant Conditioning : ทำให้พฤติกรรมเสพติดคงอยู่

การสูบบุหรี่ใช้แล้วมีความสุขเกิด เสริมพฤติกรรมทำให้ใช้ครั้งต่อไป (Positive Reinforcement) สูบบุหรี่แล้วคลายเครียด สัมความทุกข์ ทำให้ใช้ครั้งต่อไป (Negative Reinforcement) และเมื่อหยุดใช้เกิดอาการถอนยา ทำให้ไม่กล้าหยุด (Punishment)

3. ทฤษฎีด้านสังคม (Social Theory)

ผลของสังคม ผู้ใช้ nicotine อาจได้รับอิทธิพลจากสังคม (social reinforcement) จากการเลียนแบบเพื่อน ผู้ปกครอง ดารา นักแสดงวัยรุ่นมักจะเริ่มต้นใช้ เนื่องจากมีการเปลี่ยนแปลงของร่างกายและความอยากลอง นักเรียนหลายคนใช้บุหรี่ เนื่องจากความเครียดจากผลการเรียนไม่ดี ภาวะซึมเศร้า หรือ ขาดความมั่นใจในตนเอง

II. การวินิจฉัยโรค

การวินิจฉัย อาศัยเกณฑ์ของสมาคมจิตแพทย์อเมริกัน DSM-IV nicotine-Related Disorders ⁽⁶⁾ แบ่งได้ดังต่อไปนี้

ตารางที่ 2. ระบบรางวัลในสมอง (The Brain's Drug Reward Systems)

-
1. The cocaine and amphetamine reward system : ได้แก่ เซลล์ประสาท ชนิด dopamine พบบริเวณ ventral tegmental area, เชื่อมต่อกับ nucleus accumbens และบริเวณอื่น เช่น prefrontal cortex. บริเวณนี้เป็นบริเวณที่มี Nicotine Receptor ด้วย จึงเป็นบริเวณที่ทำให้ติดบุหรี่
 2. The opiate reward system : เป็นบริเวณที่มี การใช้ endogenous opioids neurotransmitters เช่น arcuate nucleus, amygdala, locus ceruleus และ periaqueductal gray
 3. The alcohol reward system: เป็นบริเวณที่มี เซลล์ประสาท ที่ใช้ GABA (gamma-aminobutyric acid) เป็น neurotransmitter, เช่น cortex, cerebellum, hippocampus, superior และ inferior colliculi, amygdala และ nucleus accumbens
-

1. กลุ่มที่เกิดปัญหาจากการใช้ (Nicotine use disorder)

- โรคติดนิโคติน (Nicotine dependence)

2. กลุ่มที่เกิดโรคจากการใช้ (Nicotine-induced disorder)

- โรคถอนนิโคติน (Nicotine withdrawal)
- โรคอื่น ๆ ที่สัมพันธ์กับนิโคติน (Nicotine-related disorder not otherwise specified)

1. โรคติดนิโคติน (Nicotine dependence) และโรคถอนนิโคติน (Nicotine Withdrawal)

หลังจากการใช้นิโคตินเป็นเวลานาน ผู้ใช้จะเริ่มเคยชินและพึ่งพา (Nicotine Dependence) การหยุดนิโคตินกะทันหัน จะทำให้เกิดอาการไม่สบายทางร่างกาย (Physiological effects) และความไม่สบายทางจิตใจ (Psychological effects) ดังตารางที่ 3⁽⁶⁾

การวินิจฉัยแยกโรค (Differential diagnosis)

Nicotine withdrawal อาจจะมีอาการคล้าย หรือ บดบังอาการของปัญหาทางสุขภาพจิตได้ หรือสามารถกระตุ้นอาการทางสุขภาพจิตได้ เช่น ภาวะ akathisia ที่เกิดจากผลข้างเคียงจากการใช้ยากกลุ่ม antipsychotic

drug อาการกังวลในโรควิตกกังวล อาการซึมเศร้าในโรคซึมเศร้า หรือการสูบบุหรี่ เพื่อแก้ปัญหาคารนอนไม่หลับ หรือเพื่อลดน้ำหนัก

2. นิโคตินเป็นพิษ (Nicotine intoxication) ภาวะ Intoxication พบได้น้อย

เนื่องจากจะลดปริมาณการสูบเอง เมื่อรู้สึกไม่สบาย อย่างไรก็ตาม ภาวะนี้มักเกิดจากการได้รับการรักษาโดยใช้นิโคตินทดแทน เช่น แบบแผ่นติดนิโคติน (Nicotine patches)⁽⁷⁾ การรักษาเพียงระดับประคอง ผู้ป่วยมักมีอาการ ปวดท้อง มึนงง ปวดศีรษะ คลื่นไส้ หน้าซีด ใจสั่น เหงื่อออกมาก อาเจียน และไม่มีแรง

III. การดำเนินโรค (Course and prognosis)

ส่วนใหญ่ผู้ที่ติดนิโคตินแล้ว มักไม่สามารถเลิกได้ (ตารางที่ 4)⁽⁸⁾ โดยโอกาสเลิกได้เองประมาณร้อยละ 5 เท่านั้น จึงมีแนวโน้มที่จะใช้อย่างต่อเนื่องเป็นเวลานานนับสิบปี จนเกิดโรคทางอายุรกรรม ที่เกิดจากการใช้บุหรี่ เช่น โรคหัวใจ หรือ โรคถุงลมโป่งพอง ทำให้ประมาณครึ่งหนึ่งของผู้สูบบุหรี่ จะหยุดในที่สุด และร้อยละ 20 ของ

ตารางที่ 3. เกณฑ์การวินิจฉัยโรคถอนนิโคติน (Nicotine Withdrawal) ของ DSM-IV

Diagnostic Criteria

- ใช้นิโคตินอย่างต่อเนื่องหลายสัปดาห์
- มีการหยุดการใช้นิโคตินอย่างเฉียบพลัน หรือ ลดปริมาณการใช้ ภายในเวลา 24 ชั่วโมง และมีอาการอย่างน้อย 4 อย่างดังต่อไปนี้
 - (1) รู้สึกไม่สบาย (dysphoric) หรือ อารมณ์ซึมเศร้า (depressed mood)
 - (2) นอนไม่หลับ (insomnia)
 - (3) หงุดหงิดง่าย (irritability), กระทบกระสาย (frustration) หรือโมโห (anger)
 - (4) วิตกกังวล (anxiety)
 - (5) ไม่มีสมาธิ (difficulty concentrating)
 - (6) นิ่งอยู่ไม่สุข (restlessness)
 - (7) อัตราการเต้นของหัวใจช้าลง (decreased heart rate)
 - (8) เพิ่มความอยากอาหาร (increased appetite) หรือ น้ำหนักตัวเพิ่ม (weight gain)
- อาการดังกล่าวในข้อ B ทำให้รู้สึกไม่สบาย หรือ สูญเสียหน้าที่ในสังคม งาน หรือ หน้าที่สำคัญอื่น ๆ
- อาการดังกล่าวไม่ได้เกิดจากโรคทางกาย หรือ โรคทางสุขภาพจิตอื่น ๆ

ตารางที่ 4. โอกาสการหยุดบุหรี่ ในวิธีการรักษาต่าง ๆ

วิธีการรักษา	อัตรา (%)
1. หยุดเอง (Self-quit)	5
2. คู่มือหยุด(Self-help books)	10
3. แพทย์แนะนำ (Physician advice)	10
4. ซ้ำยาทานเอง เช่น patch หรือ gum	15
5. แพทย์จ่ายยา บวกคำแนะนำ	20
6. พฤติกรรมบำบัดอย่างเดียว	20
7. แพทย์จ่ายยา พร้อมกับทำกลุ่มบำบัด	30

อัตราการตายในสหรัฐ ฯ เกิดจากการสูบบุหรี่ร้อยละ 45 จะเสียชีวิตจากโรคที่สัมพันธ์กับการสูบบุหรี่ ประมาณกว่า 410,000 รายต่อปีการสูบบุหรี่ยังเพิ่มความเสี่ยงของมะเร็งปอด (ร้อยละ 90 เสียชีวิต) เพิ่มโอกาสเสี่ยงโรคหลอดเลือดหัวใจเป็นสองเท่า โรคอื่น ๆ ที่สัมพันธ์กับการสูบบุหรี่ที่พบบ่อย ได้แก่ โรคถุงลมโป่งพอง ทารกแรกคลอดน้ำหนักน้อย โรคแทรกซ้อนระหว่างการคลอดบุตร มะเร็งอื่น ๆ เช่น คอเต้านม และตับอ่อน แผลในกระเพาะอาหาร นอกจากนี้ ผู้ได้รับควันบุหรี่ (Passive smoker) เพิ่มความเสี่ยงของการเกิดมะเร็งและโรคหัวใจ เช่น ในคู่สมรสของผู้สูบบุหรี่ และปัญหาโรคทางเดินหายใจในเด็กเล็กได้ ⁽⁹⁾

IV ขั้นตอน การรักษาผู้ติดบุหรี่

1. การประเมินผู้ติดบุหรี่ ก่อนการรักษา (Pretreatment evaluation)

ผู้ป่วยทุกราย ควรได้รับการประเมินก่อนการรักษา

- **ระดับการสูบบุหรี่ในปัจจุบัน (Smoking status):** ปัจจุบันสูบบุหรี่หรือไม่ สูบเฉพาะนอกบ้าน ชนิดของยาสูบที่ใช้ ความถี่ในการใช้ เป็นต้น

- **ความตั้งใจในการหยุด (Motivation to quit):** การคำนึงถึงสุขภาพ ผลของบุหรี่ต่อบุคคลอื่น และแรงกดดันทางสังคม ประเมินแผนการที่จะหยุด เช่น 1. ไม่มีแผนที่จะหยุดขณะนี้ 2. คิดว่าจะหยุดขณะนี้ แต่ยังไม่มีความตั้งใจที่จะหยุด 3. มีแผนที่จะหยุดในอนาคต

- **อุปสรรคในการหยุด (Barriers to cessation):** ปัญหาการถอนนิโคติน กลัวล้มเหลว กลัวน้ำหนักเพิ่ม

- **กำหนด วันหยุดบุหรี่ (Quit date)** การกำหนดวันหยุดบุหรี่ มีความจำเป็น และการหยุดควรเป็นการหยุดโดยทันที (ไม่มีข้อมูลสนับสนุนว่า หยุดทันทีดีกว่าค่อย ๆ หยุด) สามารถค่อย ๆ หยุดก็ได้ หากผู้ป่วยเลือก คำแนะนำจะเน้นถึงควรจำเป็นในการรับประทานยา กลุ่มบำบัด การควบคุมน้ำหนัก สถานการณ์ที่เสี่ยง และทิ้งบุหรี่และอุปกรณ์การสูบทั้งหมด

- **การป้องกันการกลับไปสูบบุหรี่ (Relapse Prevention)** เนื่องจาก relapse เกิดได้รวดเร็วมากการนัดหมายครั้งแรก ควรนัดค่อนข้างเร็ว เพียง 2 ถึง 3 วันหลังหยุด

2. เลือกวิธีการรักษา (Treatment choices)

การรักษาผู้ติดบุหรี่ มีหลายวิธี เป็นการเลือกเอง การรักษาโดยการใช้ยาสมุนไพร หมอพื้นบ้าน ส่วนการรักษาที่ได้รับการยอมรับ ได้แก่ การรักษาจิตสังคม (Psychosocial Therapy) พฤติกรรมบำบัด (Behavior therapy) และการรักษาด้วยยา (Psychopharmacological) ตามตารางที่ 5 ⁽¹⁰⁾

V. การรักษาจิตสังคม (Psychosocial) และ พฤติกรรมบำบัด (Behavior therapy)

เป็นการรักษาโดยใช้ทฤษฎีทางด้านพฤติกรรม โดยอาศัยหลักที่ว่า พฤติกรรมสามารถปรับเปลี่ยนได้ โดย

ตารางที่ 5. การรักษาผู้ติดยา

1. การรักษาจิตสังคม (Psychosocial therapy) และพฤติกรรมบำบัด (Behavior therapy)
2. การรักษาด้วยยา (Psychopharmacological)
 1. Nicotine gum
 2. Nicotine patch
 3. Nicotine gum + patch
 4. Nicotine nasal spray
 5. Nicotine inhaler
 6. Bupropion
 7. Bupropion + nicotine patch
 8. Clonidine
 9. Nortryptiline
 10. Others

การให้รางวัล (Reward) จะเสริมแรง พฤติกรรม และการลงโทษ (Punishment) จะลดพฤติกรรม พฤติกรรมบำบัดผู้ติดยาเป็นวิธีที่ได้รับการยอมรับมากที่สุด ในการรักษาผู้ติดยา ข้อควรระวังในการเลือกวิธีการรักษา คือ ผู้ป่วยที่ร่วมมือ และไม่ใจร้อนรักษาจนเกินไป เนื่องจากมักจะเกิด Relapse ได้สูง⁽¹¹⁾ ตัวอย่างพฤติกรรมบำบัด ได้แก่

1. การฝึกทักษะการป้องกันการกลับไปติดซ้ำ (Skills training and relapse prevention) ในกลุ่มเสี่ยง โดยการวางแผน การฝึกหัดทางพฤติกรรม และปรับทักษะวิธีคิด (cognitive coping skills)⁽¹²⁾
2. การควบคุมสิ่งเร้า (Stimulus control) เป็นการกำจัดตัวกระตุ้นในสิ่งแวดล้อมที่ทำให้สูบบุหรี่
3. การสูบบุหรี่ปริมาณมากๆ (Rapid smoking) ให้ผู้สูบ ๗ มาก ๗ ติดกัน จนเกิดอาการคลื่นไส้ อาเจียน เพื่อสร้างเงื่อนไขการสูบบุหรี่ ที่ทำให้ไม่สบาย
4. กลุ่มพฤติกรรมบำบัด (Group behaviour therapy) ใช้กลไกของกลุ่มในการกระตุ้น และให้กำลังใจผู้ติดยาด้วยกัน พบว่ามีผลดีกว่าพฤติกรรมบำบัดแบบคนเดียวถึงสองเท่า⁽¹³⁾

VI. การรักษาด้วยยา (Psychopharmacological)

แนวทางรักษาของกระทรวงสาธารณสุข และสมาคมจิตแพทย์อเมริกัน ได้แนะนำให้ผู้ติดยาทุกรายได้รับยาเพื่อที่จะช่วยในการหยุดสูบบุหรี่⁽¹⁴⁾ ยาทุกชนิดที่ได้รับ การยอมรับ มีประสิทธิภาพไม่แตกต่างกัน สามารถเพิ่มอัตราการหยุดได้เป็นสองเท่า เช่นเดียวกับกับการใช้พฤติกรรมบำบัด ยาส่วนใหญ่มีผลข้างเคียงต่ำ จึงมีผู้ป่วยน้อยกว่าร้อยละ 5 ที่หยุดยาเนื่องจากผลข้างเคียง ผู้ป่วยควรได้รับคำแนะนำถึงวิธีการรักษาหลาย ๆ วิธี และมีส่วนร่วมในการตัดสินใจรักษา และควรเสริมการรักษาทางจิตสังคมด้วย โดยถือว่าการรักษาที่มีประสิทธิภาพสูงสุด ในปัจจุบัน คือ การใช้ยารักษา ร่วมกับการรักษาทางจิตสังคม⁽¹⁵⁾

1. การใช้นิโคตินทดแทน (Nicotine Replacement Therapies, NRT)

การใช้ nicotine ทดแทน สามารถเพิ่มอัตราการหยุดสูบบุหรี่ได้เป็นสองเท่า เนื่องจากสามารถลดความไม่สบายจากการถอนยา (nicotine withdrawal) ยังสามารถใช้ได้ดี ในกรณีที่ผู้ป่วยไม่สามารถสูบบุหรี่ได้ในเขตปลอดบุหรี่ เช่น ในโรงพยาบาล รูปแบบนิโคตินที่ใช้ได้แก่ หมากฝรั่งนิโคติน (Nicotine gum) แผ่นติดนิโคติน (Nicotine patches) นิโคตินพ่นจมูก (Nicotine nasal spray) นิโคตินแบบสูดลมหายใจ (Nicotine inhaler) หลักการใช้ยากลุ่มนี้

- ช่วงแรกจะใช้ปริมาณคงที่ (Period of maintenance) (6 ถึง 12 สัปดาห์) เป็นการทดแทนความต้องการนิโคตินของร่างกาย

- ช่วงที่ 2 ค่อย ๆ ลดลง (Gradual reduction period) (6 ถึง 12 สัปดาห์) เป็นการเตรียมความพร้อมของร่างกายในการหยุดนิโคติน โดยการค่อย ๆ ลดปริมาณลง

1.1 ชนิดของนิโคตินทดแทน

- หมากฝรั่งนิโคติน Nicotine gum (Nicorette) การเคี้ยวจะดูดซึม nicotine ได้ในเยื่อช่องปาก โดยมีสองขนาด คือ ขนาด 2 mg สำหรับผู้สูบบุหรี่น้อยกว่า 25 มวนต่อวัน และ 4 mg สำหรับผู้สูบบุหรี่มากกว่า 25 มวน

ต่อวันใช้เคี้ยวประมาณ 1 ถึง 2 ชิ้นต่อชั่วโมง หลังจากหยุดสูบบุหรี่ ซึ่งจะได้ระดับนิโคตินในเลือดประมาณร้อยละ 30 - 50 การใช้ให้เลียงเครื่องตีบางชนิด เช่น น้ำชา กาแฟ โขดน้ำผลไม้ ก่อนเคี้ยวเนื่องจากทำให้การดูดซึมไม่ดี ผลการรักษาและ Compliance มักไม่ค่อยดี แม้ว่าผลข้างเคียงจะมีน้อย เช่น ทำให้ปวดกราม หรือ ลิ้นรับรสไม่ดี ผู้อดบุหรี่ เพียงร้อยละ 20 ที่สามารถใช้ได้ในระยะยาว มีเพียง ร้อยละ 2 ที่ใช้ได้ถึงหนึ่งปี แม้ว่าไม่อันตราย มีรายงานการถึงประสิทธิภาพดี เมื่อใช้ร่วมกับการรักษาวิธีอื่น ๆ ⁽¹⁶⁾

• แผ่นติดนิโคติน Nicotine patches (Habitrol, Nicoderm CQ)

มีสองขนาด คือแบบ 16-hour no-taper preparation (Habitrol) ใช้ได้ 16 ชั่วโมง และแบบ 24- or 16-hour tapering preparation (Nicoderm CQ) ซึ่งใช้ได้ 16 และ 24 ชั่วโมง ใช้ติดลำตัวในนอนเช้า ซึ่งจะได้ระดับนิโคตินในเลือดประมาณครึ่งหนึ่ง ใช้ง่าย Compliance ค่อนข้างดี ผลข้างเคียง มีผื่นคันบริเวณที่ติด หรือ นอนหลับยาก การใช้หมากฝรั่ง และแผ่นติดนิโคติน ร่วมกับวิธีอื่น สามารถเพิ่มโอกาสหยุดได้อีก ร้อยละ 5 - 10

การติดตามผลการรักษา 5 ปี เมื่อใช้ร่วมกับการรักษาแบบ cognitive-behavioral สามารถลดอัตราการติดซ้ำได้ถึง 7 เท่า ⁽¹⁷⁾

• นิโคตินพ่นจมูก Nicotine nasal spray (Nicotrol)

ได้ผลดี ในผู้ติดบุหรี่อย่างหนัก ผู้ป่วยมักจะพบบ่อยเกินความจำเป็น ทำให้เกิดจุกอึกเสบ น้ำตาไหลมาก ในผู้ใช้ร้อยละ 70 ปัจจุบันมีการใช้เครื่องมือ microchip วัดจำนวนการใช้ เพื่อควบคุมการใช้มากเกินไป พบว่ามีประสิทธิภาพในการลดการติดบุหรี่ร้อยละ 17.4 ในเวลา 12 เดือน และ ร้อยละ 9.8 ในเวลา 24 เดือน ⁽¹⁸⁾

• นิโคตินแบบสูดลมหายใจ (Nicotine inhaler) ช่วยเพิ่มระดับ nicotine สูบอด (nicotine ถูกดูดซึมได้ตั้งแต่ในลำคอ) ทำให้ความรู้สึททดแทนการสูบบุหรี่เพิ่มโอกาสหยุดได้สองเท่า แต่ต้องพบบ่อย ซึ่งทำให้เกิด

หลอดลมระคายเคือง และเยื่อจมูกอักเสบได้การสูด 1 ครั้ง จะได้นิโคติน ปริมาณ 10 mg ซึ่งร่างกายจะได้รับนิโคตินประมาณ 2mg เข้าสู่กระแสโลหิต ⁽¹⁹⁾

1.2 การรักษาโดยการใช้นิโคติน Replacement Therapies ในผู้ป่วยเฉพาะ

• ผู้ป่วยระหว่างตั้งครรภ์ - nicotine ทำให้เกิดภาวะ low-birth-weight และเกิดภาวะเสียชีวิตแรกคลอด (sudden infant death syndrome) ดังนั้น สตรีมีครรภ์ไม่ควรสูบบุหรี่ หรือ ได้รับการรักษาด้วยนิโคตินทดแทน ⁽²⁰⁾

• อายุ โดยทั่วไปผู้ป่วย ที่ใช้ Bupropion ร่วมกับ NRT จะมีผลข้างเคียงมากกว่า ใช้ NRT อย่างเดียว ผู้สูงอายุค่อนข้างปลอดภัย ไม่มี complications ระวังผลข้างเคียงของนิโคตินที่อาจมากเกินไป แล้วมีผลต่อหัวใจ เด็ก ไม่การศึกษาผลในเด็กอายุน้อยกว่า 18 ปี ⁽²¹⁾

• ผู้ป่วยจิตเวช มีปัญหาจากอาการถอนนิโคตินมาก และมักเลิกไม่ค่อยได้ ผู้ป่วยโรคจิตเภท อาจใช้นิโคตินเพื่อบรรเทาความเครียดของตนเอง (Self Medication) การรักษาต้องอาศัยทั้ง psychosocial และ pharmacological therapies การนัดติดตามการรักษาอย่างน้อยสัปดาห์ละครั้ง เนื่องจากการอดบุหรี่อาจกระตุ้นอาการเจ็บป่วยทางจิตเวชได้ ⁽²²⁾

• ผู้ป่วยติดสุรา ผู้ป่วยติดบุหรี่ที่ติดสุราร่วมด้วย มักจะมีอาการถอนบุหรี่ มากกว่า มีภาวะอารมณ์เศร้า มีปัญหาเรื่องการนอนหลับมากกว่า ต้องการรักษาอย่างเฝ้าระวัง เป็นพิเศษ การหยุดสูบบุหรี่ ไม่ได้ทำให้ ต้องกลับไปดื่มสุราใหม่ ผู้ติดบุหรี่ ที่ป่วยเป็นโรคมะเร็ง หรือโรคหัวใจ มักจะหยุดได้เอง เนื่องจากภาวะสุขภาพ ⁽²³⁾

2. ยาที่ไม่ใช่กลุ่มนิโคตินทดแทน (Non-nicotine Medications)

2.1 Bupropion (Quomem)

Bupropion เป็นยาในกลุ่ม atypical antidepressant ปัจจุบันถือได้ว่า เป็นยาที่ได้รับการรับรองในการรักษา ผู้ติดบุหรี่ โดยหลักการที่เลือกใช้ยากกลุ่ม antidepressants เนื่องจากว่าพฤติกรรมกรรมการติดบุหรี่ มักจะสัมพันธ์กับภาวะ

ซิมเคร้า และมีอุบัติการณ์ของพฤติกรรมการติดบุหรี่สูงในกลุ่มผู้ป่วยโรคซิมเคร้า⁽²⁴⁾ และผู้ติดบุหรี่ที่มีอาการซิมเคร้า มักเป็นกลุ่มที่รักษายากมาก และผู้ติดบุหรี่ที่ไม่มีประวัติซิมเคร้ามาก่อน อาจมีอาการซิมเคร้า ขณะหยุดสูบ เรียกว่าภาวะ post-cessation depression ซึ่งสัมพันธ์กับภาวะกลับไปติดซ้ำ (relapse)⁽²⁵⁾

Bupropion เป็นยาต้านซิมเคร้าที่มีฤทธิ์เพิ่มทั้งระบบ dopaminergic และ adrenergic ขนาด 300 mg ต่อวัน ในเวลา 6 สัปดาห์ กลไกในการรักษาผู้ติดบุหรี่ไม่ทราบแน่ชัด คาดว่าระบบ dopaminergic จะช่วยในพฤติกรรมติด (Dependence) ส่วนระบบ adrenergic จะช่วยบรรเทาอาการถอนเมื่อยุติ (Withdrawal) การใช้สามารถเพิ่มอัตราการหยุดได้เป็นสองเท่า ไม่ว่าจะมียุติโรคซิมเคร้าหรือไม่ และการใช้ bupropion ร่วมกับ nicotine patch ยิ่งทำให้เพิ่มโอกาสหยุดบุหรี่ได้มากขึ้น⁽²⁶⁾

การศึกษาเปรียบเทียบการรักษาด้วย bupropion เมื่อเปรียบเทียบกับยาหลอก พบว่าอัตราการหยุดได้ต่อเดือนใน 1 ปี คือร้อยละ 22 เปรียบเทียบกับร้อยละ 9 ในยาหลอก พบผลข้างเคียง ทำให้อ่อนเพลีย และคลื่นไส้อาเจียน แต่ค่อนข้างปลอดภัยในการรักษาผู้ติดบุหรี่ ที่มีโรคหัวใจและหลอดเลือดที่มีอาการคงที่ โดยไม่มีผลต่อความดันโลหิต และ อัตราการเต้นของหัวใจ⁽²⁷⁾

2.2 Nortriptyline (nortilen)

Nortriptyline เป็นยาต้านเศร้ากลุ่ม tricyclic antidepressant ซึ่งมีกลไกออกฤทธิ์โดยการยับยั้งการดูดซึ่มกลับของสารสื่อประสาท noradrenaline และ serotonin โดยมีกลไกยับยั้ง ระบบ noradrenergic จึงสามารถลดความรุนแรงของการถอนนิโคตินได้ นอกจากนี้ยังมีฤทธิ์คลายกังวล และมีผลข้างเคียงคือ ปากแห้ง ทำให้ผู้สูบบุหรี่ รู้สึกไม่สบายขณะสูบบุหรี่มากขึ้น⁽²⁸⁾

2.3 Clonidine (catapres)

Clonidine เป็นยาลดความดันโลหิต กลุ่ม alpha-2 adrenoceptor agonist ลดการทำงานของระบบ sympathetic บริเวณก้านสมองส่วน (locus ceruleus)

ปกติ สามารถใช้รักษา ผู้ป่วยถอนพิษ opioid หรือ alcohol⁽²⁹⁾ และยังสามารถบรรเทาอาการถอนนิโคตินได้ (nicotine withdrawal symptoms) ขนาดที่ใช้ ประมาณ 0.2 ถึง 0.4 มก. ต่อวัน ช่วยอัตราการเลิกได้เป็นสองเท่า มีผลข้างเคียงทำให้ง่วงซึม และความดันโลหิตต่ำ⁽³⁰⁾

2.4 ยาอื่น ๆ (Others)

- ยาต้านซิมเคร้าอื่น ๆ แม้ว่าผู้ติดบุหรี่จะมีภาวะซิมเคร้าร่วมด้วย แต่ยาต้านเศร้าอื่น ๆ ก็ไม่สามารถช่วยรักษาผู้ติดบุหรี่ได้ เช่น imipramine มีรายงานว่าได้ผลเฉพาะในระยะสั้น เช่นเดียวกับยาต้านเศร้ากลุ่ม selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) เช่น fluoxetine paroxetine และ sertraline ไม่สามารถมีประสิทธิภาพในการป้องกันการติดซ้ำ⁽³¹⁾

- nicotine antagonist เช่น Mecamylamine ซึ่งเป็นยาลดความดันโลหิต มีรายงานว่าสามารถลดความรู้สึกอยากสูบบุหรี่ได้ โดยออกฤทธิ์ทาง cholinergic activity และยับยั้ง rewarding effect ของนิโคติน กำลังศึกษาผลการรักษาที่ควบคุมมากขึ้น⁽³²⁾

- อื่น ๆ เช่น ยากลุ่ม Benzodiazepine แม้ว่า จะช่วยคลายกังวล แต่ไม่มีศึกษาที่ยืนยันถึงประสิทธิภาพการรักษา⁽³³⁾ เช่นเดียวกับ Opioid antagonists ซึ่งน่าจะช่วยยับยั้ง rewarding effect ของนิโคติน⁽³⁴⁾

สรุป

นิโคติน เป็นสารเสพติดที่ถูกกฎหมาย ที่มีผู้เสพมากที่สุด และทำให้ผลกระทบต่อสุขภาพทั้งตนเองและผู้อื่น ผลการรักษา ผู้ติดนิโคติน ยังได้ผลไม่น่าเป็นที่พอใจ การรักษาที่ได้รับการยอมรับในปัจจุบัน คือ การรักษาจิตสังคม และพฤติกรรมบำบัด และการรักษาด้วยยา ทั้งยา กลุ่ม นิโคตินทดแทน หรือยาอื่น ๆ การใช้ยาถือว่าเป็นข้อแนะนำ ที่จะช่วยเพิ่มอัตราการเลิกสูบบุหรี่ได้มากขึ้น การศึกษาวิจัย เรื่องพันธุศาสตร์ของผู้ติดบุหรี่ อิทธิพลทางสิ่งแวดล้อมและวัฒนธรรม จะทำให้ผลการรักษาของผู้ติดนิโคตินในอนาคตได้ดีขึ้น⁽³⁵⁾

อ้างอิง

1. Kessler RC, McGonagle KA, Zhao S, Nelson CB, Hughes M, Eshleman S, Wittchen HU, Kendler KS. Lifetime and 12-month prevalence of DSM-III-R psychiatric disorders in the United States. Results from the National Comorbidity Survey. *Arch Gen Psychiatry* 1994 Jan;51(1): 8-19
2. World Health Organization. Tobacco Control Country Profiles [online]. 2nd ed. 2003 [cited 2005 Sep 16]. Available from: URL: http://www.who.int/tobacco/global_data/country_profiles/en/index.html
3. สำนักงานสถิติแห่งชาติ กระทรวงเทคโนโลยีสารสนเทศและการสื่อสาร. สถิติสุขภาพ ด้านพฤติกรรม การเสี่ยง [ออนไลน์]. [วันที่เข้าถึง 16 ก.ย. 2548]. เข้าถึงได้จาก: URL: http://service.nso.go.th/nso/data/data23/data23_4.html
4. The National Institute on Drug Abuse (NIDA). The brain's drug reward system. NIDA Notes [online] 1996 Sep-Oct [cited 2005 Sep 16]; 11(4):[3 screens]. Available from: URL: http://drugabuse.gov/NIDA_Notes/NNVol11N4/Brain.html
5. Vink JM, Willemsen G, Boomsma DI. Heritability of smoking initiation and nicotine dependence. *Behav Genet* 2005 Jul;35(4):397-406
6. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder. 4th ed. Washigton: American Psychaitric Association, 1994
7. Wain AA, Martin J. Can transdermal nicotine patch cause acute intoxication in a child? A case report and review of literature. *Ulster Med J* 2004 May;73(1):65-6
8. Hughes JR, Goldstein MG, Hurt RD, Shiffman S. Recent advances in pharmacotherapy of smoking. *JAMA* 1999 Jan 6;281(1):72-6
9. Nelson E. The miseries of passive smoking. *Hum Exp Toxicol* 2001 Feb;20(2):61-83
10. Hughes JR, Fiester S, Goldstein MG, Resnick MP, Rock N, Ziedonis D. Practice guidelines for the treatment of patients with nicotine dependence. *Am J Psychiatry* 1996 Oct;153 (10 Suppl):1-31
11. Doran N, Spring B, McChargue D, Pergadia M, Richmond M. Impulsivity and smoking relapse. *Nicotine Tob Res* 2004 Aug;6(4): 641-7
12. Hajek P, Stead LF, West R, Jarvis M. Relapse prevention interventions for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2005 Jan 25;(1):CD003999
13. Stead LF, Lancaster T. Group behaviour therapy programmes for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2005 Apr 18;(2):CD001007
14. The Tobacco Use and Dependence Clinical Practice Guideline Panel, Staff, and Consortium Representatives: A clinical practice guideline for treating tobacco use and dependence: a US Public Health Service report. *JAMA* 2000 Jun;283(24):3244-54
15. McRobbie H, Lee M, Juniper Z. Non-nicotine pharmacotherapies for smoking cessation. *Respir Med* 2005 Oct;99(10):1203-12
16. Cooper TV, Klesges RC, Debon MW, Zbikowski SM, Johnson KC, Clemens LH. A placebo controlled randomized trial of the effects of phenylpropanolamine and nicotine gum on cessation rates and postcessation weight

- gain in women. *Addict Behav* 2005 Jan;30(1): 61-75
17. Garcia-Vera MP. Clinical utility of the combination of cognitive-behavioral techniques with nicotine patches as a smoking-cessation treatment: five-year results of the "Ex-Moker" program. *J Subst Abuse Treat* 2004 Dec;27(4): 325-33
 18. Schneider MP, van Melle G, Uldry C, Huynh-Ba M, Fallab Stubi CL, Iorillo D, Burnier M, Zellweger JP. Electronic monitoring of long-term use of the nicotine nasal spray and predictors of success in a smoking cessation program. *Nicotine Tob Res* 2003 Oct ;5(5): 719-27
 19. Schneider NG, Olmstead RE, Franzon MA, Lunell E. The nicotine inhaler: clinical pharmacokinetics and comparison with other nicotine treatments. *Clin Pharmacokinet* 2001;40(9):661-84
 20. Huizink AC, Mulder EJ. Maternal smoking, drinking or cannabis use during pregnancy and neurobehavioral and cognitive functioning in human offspring. *Neurosci Biobehav Rev* 2005 Aug 8; [Epub ahead of print]
 21. Barrueco M, Otero MJ, Palomo L, Jimenez-Ruiz C, Torrecilla M, Romero P, Riesco JA. Adverse effects of pharmacological therapy for nicotine addiction in smokers following a smoking cessation program. *Nicotine Tob Res* 2005 Jun;7(3):335-42
 22. Kumari V, Postma P. Nicotine use in schizophrenia: The self medication hypotheses. *Neurosci Biobehav Rev* 2005;29(6):1021-34
 23. Hertling I, Ramskogler K, Dvorak A, Klingler A, Saletu-Zyhlarz G, Schoberberger R, Walter H, Kunze M, Lesch OM. Craving and other characteristics of the comorbidity of alcohol and nicotine dependence. *Eur Psychiatry* 2005 Aug 8; [Epub ahead of print]
 24. Glassman AH, Helzer JE, Covey LS, Cottler LB, Stetner F, Tipp JE, Johnson J. Smoking, smoking cessation, and major depression. *JAMA* 1990 Sep 26;264 (12):1546-9
 25. West RJ, Hajek P, Belcher M. Severity of withdrawal symptoms as a predictor of outcome of an attempt to quit smoking. *Psychol Med* 1989 Nov;19(4):981-5
 26. Richmond R, Zwar N. Review of bupropion for smoking cessation. *Drug Alcohol Rev* 2003 Jun;22(2):203-20
 27. Tonstad S, Farsang C, Klaene G, Lewis K, Manolis A, Perruchoud AP, Silagy C, van Spiegel PI, Astbury C, Hider A, et al. Bupropion SR for smoking cessation in smokers with cardiovascular disease: a multicentre, randomised study. *Eur Heart J* 2003 May; 24(10):946-55
 28. Prochazka AV, Weaver MJ, Keller RT, Fryer GE, Licari PA, Lofaso D. A randomized trial of nortriptyline for smoking cessation. *Arch Intern Med* 1998 Oct 12;158(18):2035-9
 29. BNF44 British National Formulary. British Medical Association and Royal Pharmaceutical Society of Great Britain. London: British Medical Association, 2002
 30. Gourlay SG, Stead LF, Benowitz NL. Clonidine for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;(2):CD000058
 31. Hughes J, Stead L, Lancaster T. Antidepressants for smoking cessation. *Cochrane Database*

- Syst Rev 2004 Oct 18;(4):CD000031
32. Lancaster T, Stead LF. Mecamylamine (a nicotine antagonist) for smoking cessation. Cochrane Database Syst Rev 2000;(2):CD001009
33. Hughes JR, Stead LF, Lancaster T. Anxiolytics and antidepressants for smoking cessation. Cochrane Database Syst Rev 2000;(4):CD000031
34. David S, Lancaster T, Stead LF. Opioid antagonists for smoking cessation. Cochrane Database Syst Rev 2001;(3):CD003086
35. Munafò MR, Shields AE, Berrettini WH, Patterson F, Lerman C. Pharmacogenetics and nicotine addiction treatment. Pharmacogenomics 2005Apr; 6(3):211-23