

การศึกษาประสิทธิภาพระหว่างยาเวโรนิกลินและยานอร์ทริปไทลีนในการเลิกบุหรี่ระยะสั้นสำหรับ
ผู้ป่วยนอก



บทคัดย่อและแฟ้มข้อมูลฉบับเต็มของวิทยานิพนธ์ตั้งแต่ปีการศึกษา 2554 ที่ให้บริการในคลังปัญญาจุฬาฯ (CUIR)
เป็นแฟ้มข้อมูลของนิสิตเจ้าของวิทยานิพนธ์ ที่ส่งผ่านทางบัณฑิตวิทยาลัย

The abstract and full text of theses from the academic year 2011 in Chulalongkorn University Intellectual Repository (CUIR)
are the thesis authors' files submitted through the University Graduate School.

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต
สาขาวิชาอายุรศาสตร์ ภาควิชาอายุรศาสตร์
คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
ปีการศึกษา 2558
ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

COMPARISON OF EFFICACY OF VARENICLINE AND NORTRIPTYLINE
SHORT-TERM SMOKING CESSATION IN OUTPATIENT SETTING

Mr. Porames Khunrong



A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements
for the Degree of Master of Science Program in Medicine

Department of Medicine

Faculty of Medicine

Chulalongkorn University

Academic Year 2015

Copyright of Chulalongkorn University

หัวข้อวิทยานิพนธ์	การศึกษาประสิทธิภาพระหว่างยาวาเรนิคลินและยานอร์
	ทริปไทลีนในการเลิกบุหรี่ระยะสั้นสำหรับผู้ป่วยนอก
โดย	นายปรเมศร์ ชุนรงณ์
สาขาวิชา	อายุรศาสตร์
อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก	รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ ฉันทชาย สิริพิพันธุ์

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อนุมัติให้หัวข้อวิทยานิพนธ์ฉบับนี้เป็นส่วนหนึ่ง
ของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรบัณฑิต

.....คณบดีคณะแพทยศาสตร์
(ศาสตราจารย์ นายแพทย์ สุทธิพงษ์ วัชรสินธุ)

คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์

.....ประธานกรรมการ
(ศาสตราจารย์ ดร. นายแพทย์พลภัทร โรจน์นครินทร์)

.....อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก
(รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ ฉันทชาย สิริพิพันธุ์)

.....กรรมการ
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ แพทย์หญิง อรุณา ชูติเนตร)

.....กรรมการภายนอกมหาวิทยาลัย
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์ สุทัศน์ รุ่งเรืองหิรัญญา)

ปรเมศร์ ชุนรงณ์ : การศึกษาประสิทธิผลระหว่างยาวาเรนิคลินและยานอร์ทริปไทลีนในการเลิกบุหรี่ระยะสั้นสำหรับผู้ป่วยนอก (COMPARISON OF EFFICACY OF VARENICLINE AND NORTRIPTYLINE SHORT-TERM SMOKING CESSATION IN OUTPATIENT SETTING) อ.ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก: รศ. นพ. ฉันทชัย สิทธิพันธุ์, 62 หน้า.

ที่มาและวัตถุประสงค์ : ปัจจุบันมียาสำหรับช่วยเลิกบุหรี่อยู่ 5 ชนิด ได้แก่ สารทดแทนนิโคติน, บุโพรเพียน, โคลนิดีน, นอร์ทริปไทลีน และวาเรนิคลิน พบว่าวาเรนิคลินมีประสิทธิภาพที่เหนือกว่าบุโพรเพียนและสารทดแทนนิโคติน และยังพบว่าอัตราการเลิกบุหรี่ของผู้ที่ใช้บุโพรเพียนดีกว่าผู้ใช้นอร์ทริปไทลีนแต่ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ. การศึกษาในอดีตของเราพบว่าอัตราการเลิกบุหรี่ของวาเรนิคลินและนอร์ทริปไทลีนในผู้ป่วยในไม่มีความแตกต่างกัน การศึกษานี้ได้ประเมินประสิทธิผลและความปลอดภัยของยาวาเรนิคลินและยานอร์ทริปไทลีนในการเลิกบุหรี่ของผู้ป่วยนอก

วิธีการศึกษา : เป็นการศึกษาแบบสุ่ม โดยให้รับประทานยา 12 สัปดาห์และติดตามต่อจนครบ 16 สัปดาห์ เริ่มเก็บข้อมูลตั้งแต่เดือนมิถุนายน 2558 ถึง เดือนธันวาคม 2558 ณ คลินิกเลิกบุหรี่ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ซึ่งจะคัดเลือกผู้ที่สูบบุหรี่มากกว่าวันละ 10 มวน อายุ 18 ถึง 75 ปี จำนวน 60 คนเพื่อที่จะสุ่มให้รับประทานยานอร์ทริปไทลีน (10มก. ถึง 50มก.ต่อวัน)จำนวน 30 คน หรือ ยาวาเรนิคลิน (0.5มก. ถึง 2มก.ต่อวัน)จำนวน 30 คน โดยผู้ป่วยทุกคนจะได้รับการสอนการเลิกบุหรี่ด้วยทุกครั้งที่มาตามนัด ผู้ป่วยจะมีการประเมินตนเองเกี่ยวกับการเลิกบุหรี่และจะยืนยันโดยการวัดระดับคาร์บอนมอนอกไซด์ของลมหายใจออกที่คลินิกเลิกบุหรี่ วัตถุประสงค์หลักคือ อัตราการเลิกบุหรี่ 1 สัปดาห์(PAR; Point Prevalence Abstinence Rate)ก่อนการมาตรวจตามนัดที่สัปดาห์ที่ 2, 4, 8, 12 และ 16 วัตถุประสงค์รองคือ ผลข้างเคียงของการรักษาและการกลับมาสูบบุหรี่ซ้ำในระหว่างการรักษาและหลังการรักษา

ผลการศึกษา : อัตราการเลิกบุหรี่ที่ 1 สัปดาห์ก่อนการมาตรวจ ณ สัปดาห์ที่ 12 และ สัปดาห์ที่ 16 ของผู้ป่วยที่ใช้ยานอร์ทริปไทลีนคือ ร้อยละ 30 และ ยาวาเรนิคลิน ร้อยละ 56.67 ($p=0.037$) ไม่มีความแตกต่างของอาการถอนบุหรี่และการกลับไปสูบบุหรี่ซ้ำของยาทั้ง 2 กลุ่ม อาการข้างเคียงจากการใช้ยานอร์ทริปไทลีน คือ ปากแห้ง 24(80%), ง่วงนอน 16(53.3%), ใจสั่น 3(10%), ปวดศีรษะ 1(3.3%) และอาการคลื่นไส้ 1(3.3%). อาการข้างเคียงจากการใช้ยาวาเรนิคลิน คือ ปากแห้ง 9(30%), คลื่นไส้ 7(23.3%), ปัญหาเรื่องการนอน 7(23.3%) และง่วงนอน 3(10%). ไม่พบอาการข้างเคียงจากการใช้ยานอร์ทริปไทลีน 2(6.7%) และยาวาเรนิคลิน 9(30%)

สรุปผลการศึกษา : อัตราการเลิกบุหรี่ที่ 1 สัปดาห์ก่อนมาตรวจ ณ สัปดาห์ที่ 12 และ 16 ของกลุ่มที่ใช้ยาวาเรนิคลินดีกว่ากลุ่มที่ใช้ยานอร์ทริปไทลีน แต่อย่างไรก็ตามควรมีการใช้ขนาดประชากรศึกษาที่มากขึ้นและระยะเวลาในการรักษาและติดตามนานขึ้นเพื่อศึกษาประสิทธิผลของการทั้ง 2 ตัวนี้

ภาควิชา อายุรศาสตร์

ลายมือชื่อนิสิต

สาขาวิชา อายุรศาสตร์

ลายมือชื่อ อ.ที่ปรึกษาหลัก

ปีการศึกษา 2558

5774046130 : MAJOR MEDICINE

KEYWORDS: SMOKING CESSATION / OUTPATIENT / VARENICLINE / NORTRIPTYLINE

PORAMES KHUNRONG: COMPARISON OF EFFICACY OF VARENICLINE AND NORTRIPTYLINE SHORT-TERM SMOKING CESSATION IN OUTPATIENT SETTING. ADVISOR: ASSOC. PROF. CHANCHAI SITTIPUNT, M.D., 62 pp.

Background and Rationale : Current drugs used for smoking cessation 5 types; nicotine replacement therapy(NRT), bupropion, clonidine, nortriptyline and varenicline. Varenicline has more efficacy than bupropion or NRT for tobacco smoking cessation. Abstinence rates were higher with bupropion than nortriptyline but no statistical significant. Our previous study demonstrated no difference between efficacy of varenicline and nortriptyline for smoking cesstion in inpatient. This study evaluates the efficacy and safety of varenicline and nortriptyline for smoking cessation in the outpatient.

Materials and methods : Randomized, double-blind, controlled trial, 12weeks treatment and 16weeks follow-up trial was conducted during June,2015 to December,2015 at smoking cessation clinic King Chulalongkorn Memorial Hospital. We recruited active smoking,smoked more than 10 cigarettes/day and aged 18 to 75years. 60 subjects were randomized to receive nortriptyline (10 to 50 mg/day)(n=30) or varenicline (0.5 mg/day and titrated to 2 mg/day)(n=30), along with smoking-cessation counseling. Smoking status was established by self-report and confirmed at clinic visits by end expiratory carbon monoxide. The primary end point was Point Prevalence Abstinence Rate (PAR) at weeks 2, 4, 8 ,12 of treatment and 4 weeks after treatment. The secondary end point were adverse events and recurrent smoking during treatment and post treatment

Results : The PARs at week 12 and 16 were 30% with nortriptyline versus 56.7% with varenicline ($p = 0.037$). There are not statistical significant different in nicotine withdrawal symptom and the rate of recurrent smoking between patients recieved between nortriptyline or varenicline. The patients who were on nortriptyline had dry mouth 24(80%), sleepy 16(53.3%) palpitation 3(10%) headache 1(3.3%) and nausea symptom 1(3.3%). The patients who were on varenicline had dry mouth 9(30%), nausea symptom 7(23.3%),sleep disorders 7(23.3%) and sleepy 3(10%). There are no adverse effects (30% and 6.7% for varenicline and nortriptyline respectively)

Discussion : PARs tended to be greater than in varenicline compared with nortriptyline over 12 week of treatment and 16 week of follow up . Larger scale and longer duration trials are needed to verify the efficacy of nortriptyline and Varenicline

Department: Medicine

Student's Signature

Field of Study: Medicine

Advisor's Signature

Academic Year: 2015

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบพระคุณทุกท่านที่มีส่วนร่วมทำให้งานวิจัยนี้ประสบผลสำเร็จไปได้ด้วยดี

รศ.นพ. ฉันทชาย สิริพิพันธุ์ อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ ที่ให้คำปรึกษาตั้งแต่เริ่มทำวิจัย การให้คำแนะนำและกำลังใจในระหว่างการทำวิจัย

ผศ.นพ. สุทัศน์ รุ่งเรืองหิรัญญา อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์นอกสถาบัน ที่ช่วยขอทุนสนับสนุนงานวิจัย

คุณลววรรณ สรสิทธิ์รุ่งสกุล พยาบาลประจำหน่วยโรคปอด ที่ช่วยเก็บข้อมูลงานวิจัย รวมไปถึงการให้ความรู้ในการเลิกบุหรืสำหรับผู้ป่วย

คุณดาวรุ่ง ศิลาจรรย์ญ พยาบาลประจำหน่วยโรคปอด ที่ช่วยเก็บข้อมูลงานวิจัยและการรวบรวมผู้ป่วยเข้าร่วมงานวิจัย

สำนักงานกองทุนสนับสนุนการสร้างเสริมสุขภาพ (สสส) ที่ได้ให้ทุนสนับสนุนงานวิจัยในครั้งนี้

น้องๆ แพทย์ประจำบ้านอายุรศาสตร์และแพทย์ประจำบ้านต่อยอดสาขาต่างๆ ที่ช่วยส่งผู้ป่วยมาเข้างานวิจัยในครั้งนี้สุดท้าย ขอขอบคุณพ่อและแม่ ที่คอยให้กำลังใจทั้งในยามที่ท้อแท้และยามสุข

สารบัญ

หน้า

บทคัดย่อภาษาไทย.....	ง
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ.....	จ
กิตติกรรมประกาศ.....	ฉ
สารบัญ.....	ช
สารบัญตาราง.....	ญ
สารบัญรูปภาพ.....	ฎ
คำอธิบายสัญลักษณ์และคำย่อ	ฏ
บทที่ 1 บทนำ	1
1.1.ความสำคัญและที่มาของปัญหาการวิจัย.....	1
1.2 คำถามของการวิจัย	2
<u>คำถามรอง (Secondary research question).....</u>	2
1.3 วัตถุประสงค์ของการวิจัย	2
1.4 สมมุติฐาน	3
1.5 กรอบแนวความคิดในการวิจัย.....	3
1.6 การให้คำนิยามเชิงปฏิบัติที่จะใช้ในการวิจัย.....	3
1.7 รูปแบบงานวิจัย	4
1.8 วิธีดำเนินการวิจัยโดยย่อ	4
1.9 ข้อพิจารณาด้านจริยธรรม.....	5
1.10ข้อจำกัดในการวิจัย	5
1.11 ผลหรือประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากการวิจัย	6
บทที่ 2 ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง.....	7
2.1 กลไกการติดนิโคติน ⁽⁸⁾	7

2.2 เกณฑ์การวินิจฉัยการติดนิโคติน.....	8
2.3 เกณฑ์การวินิจฉัยอาการถอนนิโคติน	9
2.4 สรุปแนวทางการรักษาโรคติดบุหรี่(8).....	10
2.5 วิธีการรักษาเพื่อเลิกบุหรี่.....	12
บทที่ 3 วิธีดำเนินการวิจัย.....	19
3.1 ระเบียบวิธีวิจัย.....	19
3.2 ขั้นตอนในการดำเนินการวิจัย.....	21
บทที่ 4 ผลการวิจัย.....	25
บทที่ 5 อภิปราย สรุปผลการวิจัย ข้อเสนอแนะ	39
5.1 อภิปรายผลการวิจัย	39
5.2 สรุปผลการวิจัย.....	42
5.3 ข้อจำกัดในการทำวิจัย	42
5.4 ข้อเสนอแนะ	42
5.5 ประโยชน์ที่ได้รับจากการทำวิจัย	43
รายการอ้างอิง	44
ภาคผนวก.....	47
ภาคผนวก ก	48
ภาคผนวก ข	50
<u>เรียนผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยทุกท่าน</u>	50
ท่านได้รับเชิญให้เข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้เนื่องจากท่านเป็นกลุ่มที่ผู้ทำวิจัยให้ความสนใจ.....	50
<u>เหตุผลความเป็นมา</u>	50
<u>ข้อปฏิบัติของท่านขณะที่ร่วมในโครงการวิจัย</u>	55

อันตรายที่อาจเกิดขึ้นจากการเข้าร่วมในโครงการวิจัยและความรับผิดชอบของผู้ทำวิจัย/ ผู้สนับสนุน การวิจัย	55
หากพบอันตรายที่เกิดขึ้นจากการวิจัยท่านจะได้รับการรักษาอย่างเหมาะสมทันทีหาก.....	55
ภาคผนวก ค	59
รายการอ้างอิง	60
ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์	62



สารบัญตาราง

ตารางที่ 1 แสดงผลของสารสื่อประสาทชนิดต่างๆ ที่ถูกทำให้หลังเพิ่มขึ้น	8
ตารางที่ 2 ลักษณะพื้นฐานของผู้เข้าร่วมการวิจัย	27
ตารางที่ 3 โรคประจำตัวและผลการตรวจร่างกายเบื้องต้น	29
ตารางที่ 4 ประวัติการสูบบุหรี่.....	30
ตารางที่ 5 อัตราการเลิกบุหรี่ตลอด 1 สัปดาห์ก่อนวันประเมินผล (Point Prevalence Abstinence Rate; PAR).....	31
ตารางที่ 6 ปัจจัยพื้นฐานต่างๆที่ผลต่อการเลิกบุหรี่	32
ตารางที่ 7 ความสัมพันธ์ของประวัติการสูบบุหรี่และการเลิกบุหรี่	33
ตารางที่ 8 เปรียบเทียบอัตราการเลิกบุหรี่สำเร็จระหว่างยาทั้ง 2 ชนิด, จำแนกตามจำนวนครั้งที่พยายามเลิกบุหรี่และจำแนกตามคะแนน Fagerstrom.....	34
ตารางที่ 9 อาการถอนบุหรี่	35
ตารางที่ 10 อาการข้างเคียงที่เกิดจากการใช้ยา.....	36
ตารางที่ 11 ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการก่อนและหลังการใช้ยาNortriptyline.....	36
ตารางที่ 12 ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการก่อนและหลังการใช้ยาVarenicline	37
ตารางที่ 13 เปรียบเทียบผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการก่อนและหลังการใช้ยาNortriptyline และVarenicline.....	37
ตารางที่ 14 การกลับไปสูบบุหรี่ใหม่ในขณะที่ได้รับยา	38

สารบัญรูปภาพ

รูปภาพที่ 1 แสดงถึงแนวทางต่างๆในการรักษาโรคติดยาสูบ.....	12
รูปภาพที่ 2 แสดงขั้นตอนการศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิผลระหว่างยา Nortriptyline และยา Varenicline.....	26
รูปภาพที่ 3 อัตราการเลิกบุหรี่ตลอด 1 สัปดาห์ก่อนวันประเมินผล (Point Prevalence Abstinence Rate; PAR).....	31



คำอธิบายสัญลักษณ์และคำย่อ

SGOT	=	Serum Glutamic Oxaloacetic Transferase
SGPT	=	Serum Glutamic Pyruvate Transferase
BUN	=	Blood Urea Nitrogen
Cr	=	Creatinine
EKG	=	Electrocardiogram
FTND	=	Fagerstrom Test for Nicotine Dependence
PAR	=	Point prevalence Abstinence Rate
CAR	=	Continuous Abstinence Rate
NRT	=	Nicotine Replacement Therapy
CO	=	Carbonmonoxide
ppm	=	Part per million
ANOVA	=	Analysis Of Variance
ANCOVA	=	Analysis Of Covariance

บทที่ 1

บทนำ

1.1. ความสำคัญและที่มาของปัญหาการวิจัย

การสูบบุหรี่เป็นสาเหตุการเสียชีวิตทั่วโลกประมาณ 6 ล้านคนต่อปี โดยเป็นผู้ที่ไม่สูบบุหรี่ถึง 600,000 คนซึ่งสัมพันธ์กับควันบุหรี่ ในปี 2030 จะมีแนวโน้มผู้เสียชีวิตเพิ่มขึ้นเป็น 10 ล้านคน ซึ่งสาเหตุการเสียชีวิตที่สำคัญ คือ โรคมะเร็งปอด, โรคหัวใจและหลอดเลือด พบว่าในผู้เสียชีวิตทั่วโลกจากโรคไม่ติดต่อเรื้อรัง (Noncommunicable diseases ; NCD) เช่น มะเร็ง, เบาหวาน, โรคปอดเรื้อรัง และโรคหลอดเลือดหัวใจ เป็นผู้สูบบุหรี่ถึง 63%^(1, 2)มีการศึกษาในสหรัฐอเมริกาพบว่า 70% ของผู้สูบบุหรี่มีความต้องการที่จะหยุดสูบบุหรี่ และ โดยที่ 33%ของผู้สูบบุหรี่พยายามที่จะหยุดบุหรี่ด้วยตนเองโดยที่ประสบผลสำเร็จเพียง 5% และ 20% ของผู้ที่เลิกบุหรี่พยายามหาความช่วยเหลือจากองค์กรหรือหน่วยงานต่างๆ⁽³⁾สำหรับสถานการณ์ในประเทศไทย ข้อมูลจากสำนักงานสถิติแห่งชาติพบว่าในปี 2554 คนไทยที่อายุมากกว่า 15 ปี จำนวน 53.9 ล้านราย มีถึง 11.5 ล้านรายที่สูบบุหรี่ ในจำนวนนี้ 9.9 ล้านรายสูบบุหรี่เป็นประจำ⁽⁴⁾ข้อมูลของสำนักคณะกรรมการพัฒนาเศรษฐกิจและสังคมแห่งชาติ (สศช) รายงานค่าใช้จ่ายในการบริโภคบุหรี่ของครัวเรือนไทยเพิ่มขึ้นจาก 5,408 ล้านบาท ในไตรมาสที่หนึ่งของปี 2554 เป็น 5,613 ล้านบาทในปี 2555 หรือเพิ่มขึ้น 3.8% โดยมีข้อมูลของศูนย์ข่าวสารเวชภัณฑ์ กระทรวงสาธารณสุขปี 2552 ที่รัฐต้องเสียค่าใช้จ่ายในการรักษาโรคทั้ง 3 (โรคมะเร็งปอด, โรคมะเร็งปอด และ โรคหัวใจและหลอดเลือด) เท่ากับ 51,569 ล้านบาท แต่รายรับของรัฐจากภาษีบุหรี่เท่ากับ 43,936 ล้านบาท และจากข้อมูลการศึกษาภาวะโรคจากปัจจัยเสี่ยงของประชาชนของกระทรวงสาธารณสุข ซึ่งทำการศึกษาทุก 5 ปี พบว่าในปี 2552 การสูบบุหรี่ เป็นสาเหตุการเสียชีวิตของประชากรไทย 48,244 คนต่อปี โดยเฉลี่ยเป็นผู้ชาย 1 ใน 6 คน และผู้หญิง 1 ใน 25 คน⁽⁴⁾

ในปัจจุบันได้มีการสนับสนุนให้มีการเลิกสูบบุหรี่จากองค์กรต่างๆทั้งภาครัฐและเอกชนและได้มีการจัดตั้งคลินิกเลิกบุหรี่ขึ้นตามโรงพยาบาลต่างๆเพื่อช่วยให้ผู้ที่ต้องการเลิกสูบบุหรี่สามารถเข้าถึงบริการได้ง่ายขึ้น

โดยมีขบวนการและวิธีการต่างๆได้ถูกนำมาใช้ เช่น พฤติกรรมบำบัด, การให้คำแนะนำและความรู้, รวมถึงการใช้ยาชนิดต่างๆ โดยในปัจจุบันมียาทั้งหมด 5 ชนิดที่นำมาใช้เลิกบุหรี่ คือ Nicotine

replacement therapy(NRT), Bupropion, Clonidine, Nortriptyline และ Varenicline⁽⁵⁾. จากการศึกษาในอดีตพบว่า Varenicline มีประสิทธิผลในการเลิกบุหรี่ดีกว่า Bupropion และ NRT โดยที่ Bupropion มีอัตราการเลิกบุหรี่ที่สูงกว่า Nortriptyline แต่ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ⁽⁶⁾. การศึกษาของวคินและคณะ⁽⁷⁾ในการเปรียบเทียบประสิทธิผลของ Varenicline และ Nortriptyline ในแผนกผู้ป่วยในพบว่าไม่มีความแตกต่างกัน

พบว่าการใช้ยาเพื่อช่วยในการเลิกสูบบุหรี่นั้นสามารถทำให้ผู้ติดบุหรี่ประสบความสำเร็จในการเลิกสูบบุหรี่ได้ดีกว่าพฤติกรรมบำบัดและการแนะนำและให้ความรู้ และพบว่ามีประสิทธิภาพดียิ่งขึ้นเมื่อใช้ร่วมกับพฤติกรรมบำบัดและการแนะนำให้ความรู้

ปัจจุบันยังไม่มีการศึกษาเปรียบเทียบถึงประสิทธิผลของ Varenicline และ Nortriptyline ในการเลิกบุหรี่ระยะสั้นในผู้ป่วยนอก

จากผลกระทบด้านสุขภาพ และ ภาวะด้านเศรษฐกิจดังกล่าว จึงนำไปสู่แนวคิดของการทำวิจัยเพื่อใช้ยา Varenicline และ Nortriptyline ในการเลิกสูบบุหรี่ระยะสั้นสำหรับผู้ป่วยนอก เพื่อจะได้ทราบถึงประสิทธิภาพของยาทั้ง 2 ตัวดังกล่าวจนถึงการนำไปใช้ในเวชปฏิบัติ อีกทั้งยังช่วยป้องกันภาวะแทรกซ้อนจากการสูบบุหรี่ รวมถึงลดค่าใช้จ่ายทางด้านสาธารณสุขด้วยเช่นกัน

1.2 คำถามของการวิจัย

คำถามหลัก (Primary research question)

อัตราการเลิกบุหรี่ตลอด 1 สัปดาห์ก่อนวันประเมินผล (PAR ; Point Prevalence Abstinence Rate) ที่สัปดาห์ที่ 2, 4, 8, 12 ของการใช้ยา Varenicline ร่วมกับการติดตามอีก 4 สัปดาห์หลังหยุดยา รวมเป็น 16 สัปดาห์ ดีกว่าการใช้ยา Nortriptyline หรือไม่

คำถามรอง (Secondary research question)

ผลข้างเคียงและอาการไม่พึงประสงค์ของยา Varenicline และ Nortriptyline รวมถึง ปัจจัยที่ทำให้ผู้ป่วยกลับมาสูบบุหรี่ใหม่ทั้งในระยะแรกและระยะหลังเป็นอย่างไร

1.3 วัตถุประสงค์ของการวิจัย

1.3.1 ประเมินประสิทธิผลระหว่างยา Varenicline และ Nortriptyline ในการเลิกสูบบุหรี่ระยะสั้น ในผู้ป่วยนอกเป็นระยะเวลาประมาณ 12 สัปดาห์ที่ใช้ยา ร่วมกับการติดตามอีก 4 สัปดาห์

หลังหยุดยา รวมเป็น 16 สัปดาห์ จะมีความแตกต่างกันหรือไม่

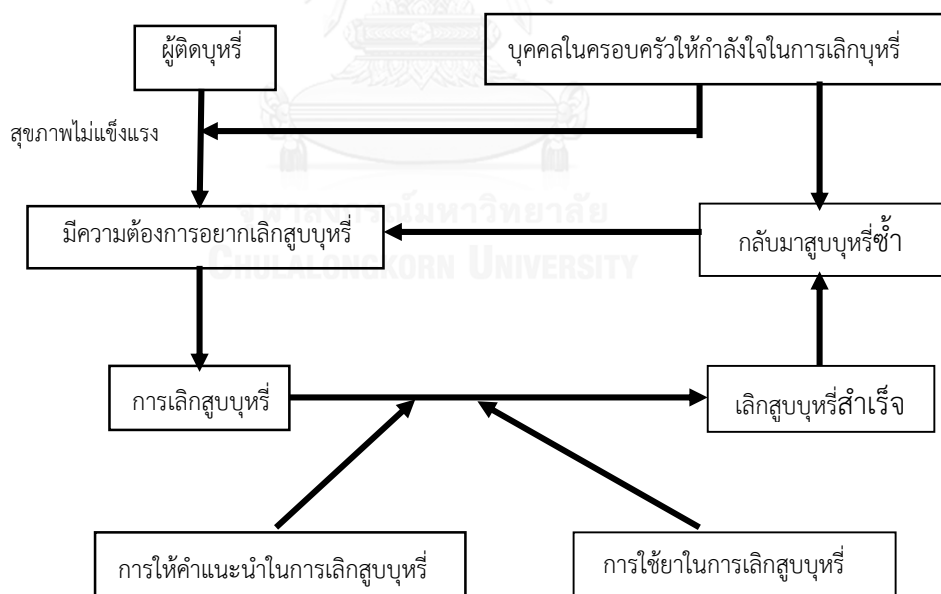
1.3.2 ศึกษาผลข้างเคียงและอาการไม่พึงประสงค์ของยา Varenicline และ Nortriptyline

1.3.3 ศึกษาปัจจัยที่ทำให้ผู้ป่วยกลับมาสูบบุหรี่ใหม่ทั้งในระยะแรกและระยะหลัง ซึ่งการกลับมาสูบบุหรี่ใหม่ในระยะแรกอาจเกิดจากภาวะการถอนบุหรี่ (nicotine dependence) ส่วนการกลับมาสูบบุหรี่ใหม่ในระยะหลัง อาจเกิดจากการความเครียด, ปัญหาในครอบครัวและทางด้านสังคม

1.4 สมมุติฐาน

การเลิกสูบบุหรี่ในกลุ่มที่ใช้ยา Varenicline ดีกว่าในกลุ่มที่ใช้ยา Nortriptyline

1.5 กรอบแนวความคิดในการวิจัย



1.6 การให้คำนิยามเชิงปฏิบัติที่จะใช้ในการวิจัย

- กำหนดวันเลิกบุหรี่ (Quit date): วันที่กำหนดให้ผู้ป่วยเริ่มหยุดบุหรี่เป็นวันที่ 14 ของการรักษา
- การวินิจฉัยว่าผู้ป่วยสามารถเลิกบุหรี่ได้สำเร็จ (Smoking cessation) คือ ผู้ป่วย

สามารถหยุดสูบบุหรี่ได้อย่างต่อเนื่องตั้งแต่สัปดาห์ที่ 12 จนถึงสัปดาห์ที่ 16 และมีผลการตรวจปริมาณก๊าซคาร์บอนมอนอกไซด์หายใจออก (Exhaled CO) น้อยกว่า 10 ppm

- **การเลิกสูบบุหรี่ตลอด 1 สัปดาห์ก่อนวันประเมินผล (PAR; Point Prevalence Abstinence Rate)** คือ ผู้ป่วยสามารถเลิกสูบบุหรี่ได้ตลอด 7 วันก่อนวันประเมินผลที่กำหนด และผลการตรวจปริมาณก๊าซคาร์บอนมอนอกไซด์หายใจออก (Exhaled CO) น้อยกว่า 10 ppm

- **การกลับมาสูบบุหรี่ใหม่ (Recurrent)** คือ ผู้ป่วยกลับมาสูบบุหรี่ใหม่อีกครั้งและผลการตรวจปริมาณก๊าซคาร์บอนมอนอกไซด์หายใจออก (Exhaled CO) มากกว่าหรือเท่ากับ 10 ppm โดยการกลับมาสูบบุหรี่ใหม่ในระยะแรก คือ เกิดในช่วงที่ยังได้รับยาเลิกสูบบุหรี่อยู่ ส่วนการกลับมาสูบบุหรี่ในระยะหลัง คือ เกิดในช่วงที่หยุดยาเลิกสูบบุหรี่ไปแล้ว

1.7 รูปแบบงานวิจัย

เป็นการศึกษาเชิงทดลอง (Double blind randomized controlled trial)

โดยที่แพทย์ผู้ทำการรักษาจะไม่ทราบว่าตนเองจ่ายยาตัวใดให้อาสาสมัคร และอาสาสมัครก็ไม่ทราบว่าตนเองได้รับยาชนิดใด

1.8 วิธีดำเนินการวิจัยโดยย่อ

ผู้ป่วยที่สูบบุหรี่มากกว่า 10 มวนต่อวันเป็นเวลาอย่างน้อย 3 เดือนที่ผ่านมา มีอายุระหว่าง 18 ถึง 75 ปี โดยมีความต้องการที่จะเลิกสูบบุหรี่ จะถูกแบ่งออกเป็น 2 กลุ่มด้วยวิธี Block randomization (Block of four) โดยจะแบ่งเป็น กลุ่มที่ได้รับยา Nortriptyline และกลุ่มที่ได้รับยา Varenicline จากนั้นจึงแบ่งผู้ที่ได้รับยาแต่ละตัวออกตามคะแนน Fagerstrom คือ น้อยกว่า 7 และมากกว่าเท่ากับ 7 โดยผู้ป่วยที่ได้รับยา Nortriptyline จะได้รับยามื้อเช้าเป็นยาหลอกและยามื้อก่อนนอนเป็น Nortriptyline โดยขนาดยาเริ่มต้นคือ 10 มก.ต่อวันและจะปรับขนาดยาขึ้นไปจนถึง 50 มก.ต่อวันและปรับขนาดยาลงจนถึงขนาด 10 มก.ต่อวันซึ่งผู้ป่วยจะได้รับยาทั้งหมด 12 สัปดาห์ ผู้ป่วยในกลุ่มที่ได้รับยา Varenicline จะได้รับยาขนาด 0.5 มก. หลังอาหารเช้า 3 วัน แล้วจึงปรับขนาดยาเป็น 0.5 มก. หลังอาหารเช้าและก่อนนอน 4 วัน และปรับขนาดยาเป็น 1 มก. หลังอาหารเช้าและก่อนนอน รวมเป็นระยะเวลา 12 สัปดาห์ ซึ่งผู้ป่วยจะถูกนัดหมายให้มาตรวจตามนัดที่สัปดาห์ที่

2, 4, 8, 12 และ 16 ของการรับยาพร้อมทั้งจะได้รับการตรวจปริมาณก๊าซคาร์บอนมอนอกไซด์ของลมหายใจออกในทุกครั้งของการมาตรวจตามนัด โดยที่ผู้ป่วยจะได้รับการตรวจทางห้องปฏิบัติการก่อนการรับยารวมถึงสัปดาห์ที่ 4, 8 และ 12 ของการรับยาด้วย และติดตามอาการถอนบุหรี่และอาการไม่พึงประสงค์ต่างๆของยาที่ใช้ในการทำวิจัยทั้ง 2 ตัว

1.9 ข้อพิจารณาด้านจริยธรรม

ใช้หลักจริยธรรมการวิจัยในคน ซึ่งแบ่งเป็น 3 ข้อ คือ

หลักความเคารพในบุคคล(Respect for person) ซึ่งผู้ทำวิจัยจะมีการให้ข้อมูลของงานวิจัยอย่างครบถ้วนจนอาสาสมัครเข้าใจเป็นอย่างดีและตัดสินใจอย่างอิสระในการให้ความยินยอมเข้าร่วมในการวิจัย ซึ่งอาสาสมัครทุกคนจะมีการเซ็นดื้อข้อยินยอมในเอกสารแสดงความยินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัยก่อนทุกครั้ง

หลักการให้ประโยชน์ ไม่ก่อให้เกิดอันตราย (Beneficence/Non-maleficence) อาสาสมัครจะได้รับยาช่วยเลิกบุหรี่(Nortriptyline หรือ Varenicline)ซึ่งจะทำให้สามารถเลิกบุหรี่ได้ โดยก่อนและหลังจากการรับยาจะมีการตรวจร่างกายและตรวจทางห้องปฏิบัติการผู้ป่วยทุกรายเพื่อความปลอดภัยจากการใช้ยา โดยที่อาสาสมัครจะได้รับข้อมูลเกี่ยวกับผลข้างเคียงของยาที่ใช้ในงานวิจัยและความผิดปกติที่ต้องมาพบแพทย์ก่อน

นัด สำหรับข้อมูลของอาสาสมัครไม่ว่าจะเป็นข้อมูลพื้นฐานและข้อมูลการติดตามการรักษาจะถูกเก็บเป็นความลับ ไม่มีการระบุจนถึงตัวได้

หลักความยุติธรรม(Justice) การวิจัยจะมีเกณฑ์การคัดเลือกเข้าและออกอย่างชัดเจนและจะแบ่งเป็น 2 กลุ่ม คือกลุ่มที่ได้รับ Nortriptyline และ ยา Varenicline โดยอาสาสมัครทุกรายมีโอกาสเท่ากันที่จะถูกสุ่มเข้ากลุ่มใดกลุ่มหนึ่ง และอาสาสมัครทั้ง 2กลุ่มจะได้รับการให้คำปรึกษาและแนะนำให้เลิกสูบบุหรี่ซึ่งเป็นแนวทางการรักษาที่ มาตรฐานในการบำบัดรักษาโรคติดบุหรี่และหากเกิดผลข้างเคียงรุนแรงจากการใช้ยาจะได้รับการดูแลตามมาตรฐานของการรักษา

1.10ข้อจำกัดในการวิจัย

เนื่องจากงานวิจัยนี้ใช้ระยะเวลาในการศึกษาค่อนข้างนานคือ 16 สัปดาห์ จึงต้องใช้ความร่วมมือจากผู้ป่วยเป็นอย่างดีในการมาตรวจตามนัด รวมถึงอาการถอนนิโคตินและผลข้างเคียงของยา

ที่อาจเกิดขึ้น อาจทำให้ผู้ป่วยไม่มีความพึงพอใจในการรักษาและอาจไม่ได้มารับการรักษาอย่างต่อเนื่อง

1.11 ผลหรือประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับการวิจัย

1.11.1 ทราบถึงประสิทธิผลระหว่างยา Nortriptyline และ Varenicline ในการเลิกสูบบุหรี่ระยะสั้น ในผู้ป่วยนอกเป็นระยะเวลาประมาณ 12 สัปดาห์ที่ใช้ยาร่วมกับการติดตามอย่างต่อเนื่อง เป็น ระยะเวลา รวม 16 สัปดาห์ จะมีความแตกต่างกันหรือไม่ ซึ่งผลการศึกษาที่ได้จะนำไปใช้ประโยชน์ในคลินิกเลิกบุหรี่ได้

1.11.2 ทราบผลข้างเคียงและอาการไม่พึงประสงค์ของยา Nortriptyline และ Varenicline

1.11.3 ทราบปัจจัยที่ทำให้ผู้ป่วยกลับมาสูบบุหรี่ใหม่ทั้งในระยะแรกและระยะหลังซึ่งการกลับมาเสพยาใหม่ในระยะแรกอาจเกิดจากภาวะการถอนบุหรี่ (nicotine withdrawal) ส่วนการกลับมาสูบบุหรี่ใหม่ในระยะหลังเกิดจากความเครียด, ปัญหาในครอบครัวและทางด้านสังคมเป็นต้น

13.อุปสรรคที่อาจเกิดขึ้นและมาตรการในการแก้ไข (Obstacles and strategies to solve the problems)

เนื่องจากการนัดผู้ป่วยมาติดตามประเมินผลนั้นค่อนข้างถี่ อาจทำให้ผู้ป่วยบางรายไม่สามารถมาตรวจตามนัดได้โดยเฉพาะผู้ที่ทำงานประจำ แก้ไขโดยมีการออกหนังสือรับรองการตรวจให้ผู้ป่วยไปยื่นกับสถานที่ทำงานเพื่อชี้แจงให้หน่วยงานที่ผู้ป่วยทำงานอยู่ได้ทราบถึงความจำเป็นที่ต้องมาตรวจตามนัด ในส่วนของผู้ป่วยที่ไม่ได้มาตรวจตามนัดเนื่องจากสาเหตุใดๆก็ตาม ทางทีมวิจัยจะมีการติดตามผู้ป่วยร่วมด้วย เช่น โทรศัพท์, ส่งจดหมายติดตาม และได้คิดเผื่อจำนวนผู้ป่วยที่อาจจะขาดหายไปร่วมด้วย

บทที่ 2

ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง

ปัจจัยหลักที่มีผลต่อการเลิกสูบบุหรี่ได้ยาก เกิดจากการติดสารนิโคตินในบุหรี่ ส่วนปัจจัยรองคือ ความเคยชิน และ ภาวะทางสังคม⁽⁴⁾

2.1 กลไกการติดนิโคติน⁽⁸⁾

เมื่อเราสูดควันบุหรี่เข้าไป สารนิโคตินจะถูกดูดซึมผ่านผนังเซลล์ทางเดินหายใจเข้าสู่กระแสโลหิต แล้วไปออกฤทธิ์ที่ส่วนต่างๆของร่างกาย เช่น สมอง ทางเดินอาหาร ระบบหัวใจและหลอดเลือด และ ระบบกล้ามเนื้อ โดยที่นิโคตินจะถูกกำจัดออกจากร่างกายในรูปของ โคตินิน (Cotinine)

นิโคตินจากควันบุหรี่จะผ่านจากกระแสโลหิตเข้าไปในระบบประสาทส่วนกลางภายในระยะเวลา 6 วินาที โดยจะไปออกฤทธิ์กระตุ้น Brain reward pathway โดยจะจับกับตัวรับนิโคติน (Nicotine receptor) ทำให้มีการหลั่งสารโดปามีน (Dopamine) ออกมามาก ทำให้ผู้สูบบุหรี่มีความสุข ความสบายใจ ความเครียดต่างๆลดลง และรู้สึกตื่นตัวมากขึ้น นอกจากนี้แล้วนิโคตินยังมีผลต่อการเพิ่มการหลั่งสารสื่อประสาท (Neurotransmitters) ตัวอื่นๆด้วย เช่น Serotonin, Norepinephrine, Vasopressin, Gamma aminobutyric acid และ Beta endorphin เป็นต้น ผลทางชีวภาพในเชิงบวกของสารสื่อประสาทต่างๆต่อระบบประสาทส่วนกลาง แสดงในตารางที่ 1

ตารางที่ 1 แสดงผลของสารสื่อประสาทชนิดต่างๆ ที่ถูกทำให้หลังเพิ่มขึ้น

สารสื่อประสาท	ผลในเชิงบวก
Dopamine	รู้สึกพึงพอใจ ลดความอยากอาหาร
Acetylcholine	ตื่นตัว มีสมาธิและความจำดีขึ้น
Serotonin	ควบคุมอารมณ์ได้ ลดความอยากอาหาร
Norepinephrine	ตื่นตัว สดชื่น ลดความอยากอาหาร
Glutamate	ความจำดีขึ้น
Vasopressin	ความจำดีขึ้น
Endorphin	คลายความวิตกกังวลและความเครียด
Aminobutyric acid	คลายความวิตกกังวล

ซึ่งการที่ผู้ที่ติดบุหรี่อย่างมาก เลิกบุหรี่อย่างเฉียบพลัน จะทำให้เกิดภาวะทางอารมณ์ต่างๆ เช่น อารมณ์ไม่ดี หงุดหงิดง่าย อ่อนเพลีย ไม่มีแรง ภาวะซึมเศร้า ซึ่งเราเรียกกลุ่มอาการดังกล่าวว่า อาการถอนนิโคติน (Nicotine withdrawal syndrome) เกิดจาก การหลังสารสื่อประสาทต่างๆ ลดลง โดยผู้ที่สูบบุหรี่ติดต่อกันเป็นเวลานานเมื่อหยุดสูบบุหรี่จะเกิดอาการ ออยากบุหรี่ (Cigarette craving) พบว่าเมื่อเกิดอาการเหล่านี้ขึ้นจะทำให้ผู้ติดบุหรี่ย้อนกลับมาสูบบุหรี่อีกครั้งเพื่อให้อาการถอน บุหรี่หรือติดบุหรี่หายไป

2.2 เกณฑ์การวินิจฉัยการติดนิโคติน

1. DSM IV (The diagnostic and statistical manual of mental disorder 4th edition) ได้กำหนดเกณฑ์การวินิจฉัยการติดนิโคติน(nicotine dependence)ดังนี้

- มีอาการติดยา ต้องการนิโคตินปริมาณมากขึ้น,มีอาการถอนนิโคติน
- ใช้นิโคตินปริมาณที่มากขึ้นหรือใช้ในระยะเวลาที่นานขึ้นกว่าที่ตั้งใจ
- มีความต้องการนิโคตินที่รุนแรงหรือมีความล้มเหลวในการพยายามหยุดนิโคติน
- มีการใช้เวลาอย่างมากไปกับกิจกรรมที่ทำให้ได้มาซึ่งสารนิโคตินหรือการเสพนิโคติน
- ลดหรือเลิกการเข้าร่วมกิจกรรมทางสังคมเนื่องจากข้อจำกัดในการเสพนิโคติน

- มีการใช้สารนิโคตินต่อไปแม้ว่าจะตระหนักถึงปัญหาสุขภาพและจิตใจที่เกิดขึ้นทั้งที่เป็นอยู่ตลอดเวลาหรือเป็นครั้งคราวว่าเกิดจากการเสพติดสารนิโคติน

2. Fagerstrom Test for Nicotine Dependence

เป็นวิธีหนึ่งที่ใช้ในการประเมินการติดยาโคติน โดยเป็นแบบสอบถามทั้งหมด 6 ข้อ คะแนนเต็ม 10 คะแนน โดยถ้าคะแนนสูงบ่งบอกว่าการติดยาโคตินมาก

2.3 เกณฑ์การวินิจฉัยอาการถอนนิโคติน

อาการถอนนิโคตินจะเกิดขึ้นกับผู้พยายามเลิกสูบบุหรี่ภายใน 4 ชั่วโมงหลังจากสูบบุหรี่ครั้งสุดท้ายและความรุนแรงจะอยู่ในช่วง 3-5 วัน อาการต่างๆจะหายไป 2 สัปดาห์ DSM IV ได้กำหนดเกณฑ์การวินิจฉัยอาการถอนนิโคติน ดังนี้

1. มีการใช้สารนิโคตินเป็นประจำทุกวันมาเป็นเวลาไม่น้อย 2-3 สัปดาห์
2. ผู้หยุดสูบบุหรี่จะมีอาการดังต่อไปนี้ 4 ข้อ หรือมากกว่าหลังจากการหยุดใช้นิโคตินหรือลดการใช้นิโคตินทันทีภายใน 24 ชั่วโมง
 - 2.1 อารมณ์ซึมเศร้า
 - 2.2 นอนไม่หลับ
 - 2.3 หงุดหงิด ผิดหวัง หรือ โกรธเคือง อารมณ์เสียง่าย
 - 2.4 วิตกกังวล
 - 2.5 สมาธิลดลง
 - 2.6 กระวนกระวาย
 - 2.7 หัวใจเต้นช้าลง
 - 2.8 อยากรักษาอาหารมากขึ้นหรือน้ำหนักตัวเพิ่มขึ้น
3. อาการที่เกิดขึ้นในข้อ 2 ก่อให้เกิดผลกระทบต่อชีวิตประจำวัน การเข้าสังคม และอาชีพ
4. อาการที่เกิดขึ้นในข้อ 2 ไม่ได้เกิดจากภาวะเจ็บป่วยทางกายและระบบประสาท

การเลิกบุหรี่ประกอบด้วยขั้นตอนดังต่อไปนี้⁽⁸⁾

1. ประเมินสถานะของผู้สูบบุหรี่ว่ามีความเต็มใจในการเลิกสูบบุหรี่หรือไม่
2. ประเมินตัวแปรที่มีความสัมพันธ์กับอัตราการประสบความสำเร็จในการเลิกสูบบุหรี่

2.1 ตัวแปรที่มีความสัมพันธ์กับอัตราที่ผู้สูบบุหรี่จะประสบความสำเร็จสูงในการเลิกสูบบุหรี่

- ผู้ป่วยมีแรงจูงใจในการเลิกสูบบุหรี่
- ผู้ป่วยมีความพร้อมที่จะรับความเปลี่ยนแปลง (พร้อมที่จะเลิกสูบบุหรี่ภายใน 1 เดือน)
- ผู้ป่วยมีความเชื่อในความสามารถของตนเองในการที่จะเลิกสูบบุหรี่
- มีการสนับสนุนทางสังคม (ไม่มีผู้สูบบุหรี่ในบ้าน ไม่มีเพื่อนสูบบุหรี่ในช่วงเวลาที่ทำกรเลิกสูบบุหรี่)

2.2 ตัวแปรที่มีความสัมพันธ์กับอัตราที่ผู้สูบบุหรี่จะประสบความสำเร็จต่ำในการเลิกสูบบุหรี่

- ผู้ป่วยติดนิโคตินสูง (ใช้ Fagerstrom tolerance scale) เช่น สูบบุหรี่มวนแรกภายในเวลา 30 นาทีหลังจากตื่นนอนตอนเช้า, สูบบุหรี่มากกว่าวันละ 20 มวน, มีอาการถอนยารุนแรงระหว่างความพยายามเลิกสูบบุหรี่
- ผู้ป่วยมีประวัติจิตเวชร่วมด้วย (มีประวัติโรคซึมเศร้า, จิตเภท, ตีตราหรือยาเสพติดชนิดอื่นๆ)
- ผู้ป่วยที่มีระดับความเครียดสูง(กำลังอยู่ในภาวะที่มีความเครียดสูงและ/หรือ มีการเปลี่ยนแปลงในชีวิตอย่างมาก ซึ่งเพิ่งเกิดขึ้น หรือ กำลังจะเกิดขึ้น เช่น การหย่าร้าง, การเปลี่ยนงาน หรือ การแต่งงาน เป็นต้น

3. การวางแผนการรักษา

- การให้คำแนะนำและช่วยเหลือในด้านสภาพแวดล้อมและสังคมกับผู้ป่วย
- การให้ความช่วยเหลือจากการใช้ยาหยุดบุหรี่
- การแก้ไขปัญหาในขณะที่ผู้ป่วยหยุดสูบบุหรี่
-

2.4 สรุปแนวทางการรักษาโรคติดบุหรี่(8) (รูปที่ 1)

ประกอบด้วย **5A** คือ

Ask ถามสถานะภาพการสูบบุหรี่ เช่น ชนิดของบุหรี่สูบ, จำนวนบุหรี่ที่สูบ, ระยะเวลาที่สูบ และคน ใกล้ชิดที่สูบบุหรี่ เป็นต้น

Advise แนะนำให้เลิกสูบบุหรี่อย่างเด็ดขาด โดยบอกถึงผลเสียที่เกิดจากการสูบบุหรี่ เช่น โรคต่างๆ

Assess ประเมินความพร้อมและความตั้งใจในการเลิกสูบบุหรี่และประเมินความรุนแรงในการติดนิโคติน

Assist ช่วยเหลือเพื่อให้เลิกสูบบุหรี่ได้สำเร็จทั้งวิธีการให้ความรู้และการใช้ยาช่วยเลิกบุหรี่

Arrange ติดตามผลการบำบัดเพื่อช่วยเลิกบุหรี่ของผู้สูบทุกราย โดยใช้หลักการ **5R** เป็นแรงจูงใจในการเลิกสูบบุหรี่ต่อไป ประกอบด้วย

Relevance ชี้ให้เห็นว่าการสูบบุหรี่เป็นปัญหาต่อสุขภาพ

Risks เน้นย้ำถึงผลเสียจากการสูบบุหรี่ รวมถึงผลที่จะเกิดกับคนรอบข้าง

Reward เน้นย้ำถึงผลดีที่ได้จากการเลิกสูบบุหรี่

Roadblock วิเคราะห์ปัญหาและอุปสรรคที่อาจเกิดขึ้นพร้อมคิดแนวทางแก้ไข

Repetition ให้คำแนะนำซ้ำๆทุกครั้งที่ผู้ป่วยมาพบและยังคงสูบบุหรี่อยู่

คำแนะนำในการเลิกสูบบุหรี่มีหลายวิธี ได้แก่ การศึกษาข้อมูลด้วยตนเอง (Self-help) การให้คำแนะนำผ่านทางโทรศัพท์ (Proactive telephone counseling) การให้คำแนะนำแบบกลุ่ม (Group counseling) และการให้คำแนะนำรายบุคคล (Individual counseling) โดยพบว่า การให้คำแนะนำโดยแพทย์มีอัตราการเลิกบุหรี่ดีกว่าบุคลากรทางการแพทย์สาขาอื่นๆ และระยะเวลาในการให้คำแนะนำก็มีผลต่อความสำเร็จในการเลิกบุหรี่ด้วยพบว่า ถ้าใช้ระยะเวลาในการให้คำแนะนำมากขึ้น ผู้ป่วยจะประสบความสำเร็จในการเลิกสูบบุหรี่ได้มากขึ้น

2.วิธีการใช้ยา

การใช้ยาเพื่อช่วยในการเลิกบุหรี่ เป็นอีกวิธีหนึ่งที่มีความสำคัญมาก เพราะจากการศึกษาทั้งในต่างประเทศโดยเฉพาะในทวีปเอเชียและในประเทศไทยเอง พบว่า การใช้ยาสามารถช่วยให้ผู้ติดบุหรี่เลิกการสูบบุหรี่ได้มากกว่าเมื่อเทียบกับการให้คำแนะนำเพียงอย่างเดียว และถ้าใช้ทั้งการให้คำแนะนำร่วมกับการใช้ยาพบว่าอัตราการเลิกบุหรี่จะยิ่งสูงขึ้น ปัจจุบันพบว่าอัตราการเลิกสูบบุหรี่ในผู้ใช้อยู่ระหว่างร้อยละ 20 ถึง ร้อยละ 60 ขึ้นกับชนิดของยาที่ใช้ โดยที่ควรพิจารณาการใช้ยาในผู้ป่วยกลุ่มต่อไปนี้เป็น ผู้ที่มีความประสงค์จะเลิกบุหรี่อย่างแท้จริง, สูบบุหรี่ตั้งแต่ 10 มวนต่อวันขึ้นไป และ มีความต้องการที่จะใช้ยาช่วยเลิกบุหรี่

ปัจจุบันมียาหลายชนิดที่นำมาใช้ในการเลิกสูบบุหรี่ โดยแบ่งออกเป็น 2 กลุ่ม คือ

1. นิโคตินทดแทน (Nicotine Replacement Therapy; NRT)

โดยการให้นิโคตินจากยาที่มีรูปแบบต่างๆ ทดแทนนิโคตินที่ได้จากการสูบบุหรี่ เพื่อช่วยลดอาการถอนนิโคตินจากการลดหรือเลิกการสูบบุหรี่ ซึ่งในต่างประเทศมีอยู่ 6 แบบคือ nicotine gum, transdermal nicotine patch, nicotine nasal spray, nicotine inhaler, nicotine lozenges และ nicotine sublingual สำหรับในประเทศไทยมีอยู่ 2 แบบ คือ nicotine gum (หมากฝรั่ง) และ transdermal nicotine patch (แผ่นติดผิวหนัง)

1.1 หมากฝรั่งนิโคติน (Nicotine gum)

ขนาดยาที่ใช้ ผู้ที่สูบบุหรี่วันละ 10-24 มวน ใช้ขนาด 2 มก. ไม่เกินวันละ 30 ชิ้น และ ผู้ที่สูบบุหรี่วันละ 25 มวนขึ้นไป ใช้ขนาด 4 มก. ไม่เกินวันละ 15 ชิ้น โดยที่ให้ผู้ติดบุหรี่เคี้ยวเวลามีอาการอยากบุหรี่ ครั้งละ 1 ถึง 2 ชิ้น ทุก 1 ถึง 2 ชม.

วิธีการใช้ ต้องหยุดสูบบุหรี่เมื่อเริ่มใช้ยา แต่สำหรับผู้ที่ยังสูบบุหรี่จัด แนะนำให้ค่อยๆลดบุหรี่ร่วมกับการใช้หมากฝรั่ง ควรลดให้เหลือวันละ 20 มวน แล้วจึงเริ่มหยุดบุหรี่ และต้องงดรับประทานอาหารหรือเครื่องดื่มที่มีฤทธิ์เป็นกรด เช่น น้ำส้ม น้ำอัดลม กาแฟ เป็นต้น อย่างน้อย 15 นาทีก่อนการใช้ยา เนื่องจากจะลดการดูดซึมของยา วิธีการใช้ คือ ใช้หลักการ Chew and park technique คือ เคี้ยวยาให้ได้รสซ่า แล้วอมยาไว้ที่กระพุ้งแก้ม จนกระทั่งหายซ่าแล้วจึงนำออกมาเคี้ยวใหม่ สลับกันไปเรื่อยๆ ใช้เวลาประมาณ 20-60 นาที ต่อขึ้น

อาการไม่พึงประสงค์และวิธีแก้ไข ปวดกราม สะอึก ปวดท้อง แก้ไขโดยไม่เคี้ยวยาเร็วจนเกินไป และเคี้ยวให้ถูกต้องตามเทคนิค

ข้อควรระวังและข้อห้ามใช้ ห้ามใช้ในผู้ป่วยที่แพ้นิโคติน, ภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะ, ภาวะกล้ามเนื้อหัวใจตายภายใน 2 สัปดาห์ และระวังการใช้ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 1 และ ผู้ป่วย Hyperthyroidism

1.2 นิโคตินชนิดแผ่นแปะผิวหนัง (Nicotine patch)

ขนาดยาที่ใช้ ผู้ที่สูบบุหรี่น้อยกว่าวันละ 20 มวน ใช้ขนาด 20 มก. เป็นเวลา 6-8 สัปดาห์ และลดขนาดยาลงเป็น 10 มก. เป็นเวลา 3-4 สัปดาห์ รวมเป็นระยะเวลา 12 สัปดาห์

ผู้ที่สูบบุหรี่มากกว่าวันละ 20 มวน ใช้ขนาด 30 มก. เป็นเวลา 3-4 สัปดาห์ และลดขนาดยาลงเป็น 20 มก. เป็นเวลา 3-4 สัปดาห์ และลดลงเป็น 10 มก. เป็นเวลา 3-4 สัปดาห์ รวมเป็นระยะเวลา 12 สัปดาห์

วิธีการใช้ ติดแผ่นยาบริเวณ คอ สะโพก ต้นแขน หรือบริเวณที่ไม่มีขน โดยควรติดแผ่นยาในเวลาเดียวกันทุกวัน ติดไว้ 24 ชม. หรืออาจดึงออกในช่วงเวลานอนก็ได้

อาการไม่พึงประสงค์และวิธีแก้ไข ระคายเคืองผิวหนัง และ นอนไม่หลับ วิธีแก้คือ ดึงแผ่นออกช่วงนอน

ข้อควรระวังและข้อห้ามใช้ ห้ามใช้ในผู้ป่วยที่แพ้นิโคติน, ภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะ, ภาวะกล้ามเนื้อหัวใจตายภายใน 2 สัปดาห์ และระวังการใช้ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 1 และ ผู้ป่วย Hyperthyroidism

2. ยากลุ่มอื่นที่ไม่มีส่วนผสมของนิโคติน

จากหลายการศึกษาพบว่ายาในกลุ่มนี้ทำให้ผู้สูบบุหรี่ได้สำเร็จมากกว่าการใช้นิโคตินทดแทน เพราะมีกลไกการออกฤทธิ์ที่ระบบประสาทส่วนกลางที่หลากหลายกว่า ประกอบไปด้วยยา นอร์ทริปไทลีน(Nortriptyline), บูโพรเพียน(BupropionSR) และ วาเรนิคลีน(Varenicline)

2.1 วาเรนิคลีน(Varenicline)

ยาVareniclineเป็นยาที่ใช้ในการเลิกบุหรี่ตัวล่าสุด โดยได้รับการรับรองจากองค์การอาหารและยาของสหรัฐอเมริกาเมื่อปี 2549 และ องค์การอาหารและยาของประเทศไทยเมื่อปี 2551 โดยจัดเป็นยาควบคุมพิเศษ โดยการออกฤทธิ์ที่ Partial neuron $\alpha_4\beta_2$ nicotinic receptor ในสมอง โดยทำหน้าที่เป็นทั้ง partial agonist และ antagonist⁽⁹⁾เมื่อผู้ป่วยได้รับยานี้ยาจะเข้าไปออกฤทธิ์กระตุ้น receptor นี้คล้ายกับมีสารนิโคตินมาจับทำให้สามารถลดอาการอยากบุหรี่ลงได้ ในขณะที่ receptor ที่มี ในยานี้จะไม่สามารถจับกับนิโคตินที่เข้าไปจากการสูบบุหรี่ได้อีก สามารถลดทั้งอาการอยากบุหรี่ และ ทำให้ผู้ป่วยรู้สึกสุขสบาย จึงสามารถลดการสูบบุหรี่ในผู้ป่วยได้⁽¹⁰⁾

Gina และคณะ⁽¹¹⁾ได้ทำการทบทวน 8 Clinical trials แบบ Meta-analyses ถึงประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยา Varenicline, BupropionSR และยาหลอก พบว่า Varenicline มีประสิทธิภาพเหนือกว่า BupropionSR และยาหลอก หลังจากให้ยาไป 12 สัปดาห์ ผลข้างเคียงที่พบได้ คือ อาการคลื่นไส้ อาเจียน โดยขนาดยาที่ใช้ คือ 1 มก. เช้า และ เย็น

Tsai St และคณะ⁽¹²⁾ได้ทำการศึกษาประสิทธิภาพและความปลอดภัยระหว่างยา Varenicline และยาหลอก ทำการทดลองแบบ double-blinded, randomized controlled trial ในชาวเกาหลีและไต้หวัน จำนวน 126 คน โดยขนาดของยา ให้เป็น Varenicline 1 มก.เช้า-เย็น และ ยาหลอก พบว่ายา

Varenicline มีประสิทธิภาพเหนือยาหลอก ที่หลังการให้ยาไป 12 และ 24 สัปดาห์เช่นเดียวกัน

ได้มีการศึกษาถึงประสิทธิภาพของVareniclineในผู้สูบบุหรี่ชาวเอเชีย (จีน, อินเดีย, ฟิลิปปินส์, และ เกาหลีใต้) พบว่าทำมีผู้เลิกสูบบุหรี่ได้ถึง 46.4% ที่ระยะเวลา 12 สัปดาห์⁽¹³⁾

Nakamura MA⁽¹⁴⁾ และคณะได้ทำการศึกษาประสิทธิภาพและผลข้างเคียงของการใช้ยา Varenicline เปรียบเทียบกับยาหลอกในชาวญี่ปุ่นพบว่าผู้ที่ใช้ยา Varenicline 1 มก. เข้าและเย็น สามารถหยุดสูบบุหรี่ได้ระหว่างสัปดาห์ที่ 9 ถึงสัปดาห์ที่ 12 ถึง 65.4%

ควรเริ่มยา 1-2 สัปดาห์ ก่อนที่จะเลิกสูบบุหรี่ โดยเริ่มรับประทานยา 0.5 มก. วันละ 1 ครั้ง เป็นเวลา 3 วัน จึงเพิ่มเป็น 0.5 มก. เข้าและเย็น จนครบ 7 วัน และเพิ่มขนาดยาเป็น 1 มก. เข้าและเย็น โดยใช้นานต่อไปจนครบ 12 สัปดาห์

ผลข้างเคียงของยาได้แก่⁽¹⁵⁾ การมีพฤติกรรมที่เปลี่ยนแปลงไป, ภาวะซึมเศร้า, การคิดฆ่าตัวตาย, คลื่นไส้ อาเจียน, นอนไม่หลับ, จึงต้องมีการสัมภาษณ์ประวัติทางด้านจิตเวชและพฤติกรรมกับผู้ป่วยและญาติก่อนการเริ่มใช้ยา

ข้อควรระวังและข้อห้ามใช้ ได้แก่ ผู้ป่วยที่มีโรคไตระยะสุดท้าย อายุต่ำกว่า 18 ปี สตรีมีครรภ์ ผู้ที่มีประวัติลมชักหรือโรคทางจิตเวช⁽¹⁶⁾

2.2 ยานอร์ทริปไทลีน(Nortriptyline)

ยา Nortriptyline เป็นยาที่ใช้รักษาภาวะซึมเศร้า กลุ่ม Tricyclic antidepressant โดยนำมาใช้ในการช่วยเลิกสูบบุหรี่ ประสิทธิภาพของ Nortriptyline ในการช่วยเลิกสูบบุหรี่ คาดว่าเป็นผลจากการออกฤทธิ์ที่ระบบประสาทส่วนกลาง (Central Nervous System; CNS) ในการลดการถอนนิโคติน (Nicotine withdrawal symptom)⁽¹⁷⁾ แต่ผลดังกล่าวไม่ขึ้นกับฤทธิ์ในการต้านการซึมเศร้า ในปัจจุบันยังไม่ทราบถึงกลไกโดยละเอียดอย่างชัดเจนว่าประสิทธิภาพในการช่วยเลิกสูบบุหรี่เป็นผลจาก Noradrenergic หรือ Dopaminergic effect ของยา หรือเป็นผลจากฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาที่จำเพาะ (Unique pharmacology) ของตัวยาเอง

ฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา Nortriptyline มีฤทธิ์ในการยับยั้งการ reuptake ของสารสื่อประสาทที่สำคัญ ได้แก่ Norepinephrine และ Serotonin ที่ presynaptic receptor อย่างไรก็ตาม Nortriptyline ไม่มีฤทธิ์ยับยั้ง Dopamine transport แต่อาจมีผลช่วยเสริมฤทธิ์ของ Dopamine โดยอ้อมจากการยับยั้ง Dopamine transport แบบไม่จำเพาะเจาะจงที่ Noradrenergic terminals ใน cerebral cortex⁽¹⁸⁾

ขนาดและวิธีใช้ เริ่มต้นด้วยขนาดวันละ 25 มก. และค่อยๆเพิ่มขนาดยาต่ำๆ 10-25 มก.ต่อวันทุก 3-5วัน จนถึงขนาดวันละ 75-100 มก. โดยการใช้ยาควรเริ่มตั้งแต่ 10-28 วัน ก่อนวันที่จะเลิกสูบบุหรี่ และใช้ติดต่อกัน 6- 12 สัปดาห์จากการศึกษาพบว่ายานี้ให้ผลการรักษาไม่แตกต่างจากการใช้ Bupropion SR⁽¹⁸⁾

อาการอันไม่พึงประสงค์ ได้แก่ อาการที่เกิดจากฤทธิ์ Anticholinergic เช่น ปากแห้ง, ตาพร่า, หน้ามืด, มือสั่น, ปัสสาวะไม่ออกและ ท้องผูกรวมถึงยังทำให้วังงซึม และ มึนงง การแก้ไขทำได้ โดย การปรับลดขนาดของยาลงอย่างช้าๆ พร้อมติดตามอาการอย่างใกล้ชิด

ข้อควรระวังและข้อห้ามใช้ เนื่องจากยาีผลต่อระบบหัวใจและหลอดเลือดที่รุนแรงได้ เช่น ภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะ โดยคาดว่าเกี่ยวข้องกับการออกฤทธิ์ที่ Fast Na⁺ channels หรือในผู้ป่วยที่มีความดันโลหิตต่ำจากการเปลี่ยนท่า (Orthostatic Hypotension) โดยคาดว่าเป็ผลจากคุณสมบัติยับยั้ง α_1 adrenergic และยังห้ามใช้ในผู้ป่วยที่มีประวัติใช้ยาในกลุ่ม MAOI ภายใน 2 สัปดาห์ก่อนหน้า โดยที่การหยุดยา ต้องค่อยๆลดขนาดยาลงในระยะเวลา 2-4 สัปดาห์

2.3 ยาบูโพรเพียน(BupropionSR)

ขนาดยาที่ใช้ มีขนาดเดียวคือ 150 มก รับประทานวันละ 1 ครั้งเป็นเวลา 3 วัน แล้วเพิ่มเป็น 150 มก.วันละ 2 ครั้งเช้าและเย็น โดยให้หยุดบุหรี่หลังจากรับประทานยาไปแล้วประมาณ 2 สัปดาห์ โดยรับประทานยาติดต่อกันเป็นระยะเวลา 12 สัปดาห์

วิธีการใช้ ให้รับประทานทั้งเม็ด ห้ามหัก บด หรือเคี้ยว

อาการไม่พึงประสงค์ ปวดศีรษะ นอนไม่หลับ ปากแห้ง มือสั่น

อาการไม่พึงประสงค์และวิธีแก้ไข ถ้ามีอาการนอนไม่หลับ ให้ปรับเปลี่ยนเวลามา รับประทานหลังอาหารเย็นแทน หรืออาจลดขนาดยาให้เหลือเป็น 150 มก.

ข้อควรระวังและข้อห้ามใช้ ห้ามใช้ในผู้ป่วยที่มีโรคลมชัก, ห้ามใช้ยาร่วมกับกลุ่มMAOIs, ระวังการใช้ยาในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงต่อการชัก⁽¹⁹⁾

3.ยาสมุนไพรร

ชาชงหญ้าดอกขาว

ขนาดยาที่ใช้ ครั้งละ 1 ซอง วันละ 3 ครั้ง

วิธีการใช้ ชงชาหญ้าดอกขาว 1 ซอง วันละ 3 ครั้ง โดยเริ่มรับประทานยา 7 วันก่อนเลิกสูบบุหรี่ และรับประทานต่ออีก 7 วัน (รวม 14 วัน)

อาการไม่พึงประสงค์และวิธีแก้ไข ชาลิ้น ปวดท้อง คลื่นไส้ อาเจียน

ข้อควรระวังและข้อห้ามใช้ ระมัดระวังการใช้ในผู้ป่วยที่มีปัญหาเรื่องการทำงานของตับและไต



บทที่ 3 วิธีดำเนินการวิจัย

3.1 ระเบียบวิธีวิจัย

ประชากรเป้าหมาย (Target population) : ผู้ที่สูบบุหรี่อายุระหว่าง 18-75 ปี ที่สูบบุหรี่มากกว่า 10 มวนต่อวัน และมีความต้องการเลิกสูบบุหรี่

ประชากรที่ใช้ในการศึกษา (Study population) : ผู้ป่วยที่สูบบุหรี่อายุระหว่าง 18-75 ปี ที่สูบบุหรี่มากกว่า 10 มวนต่อวัน และมีความต้องการเลิกสูบบุหรี่ซึ่งมาตรวจแผนกผู้ป่วยนอกของโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

เกณฑ์ในการคัดเลือกผู้ป่วยเข้าการศึกษา(Inclusion criteria)

1. เป็นผู้ที่มีความต้องการเลิกสูบบุหรี่
2. ผู้ที่สูบบุหรี่มากกว่า 10 มวนต่อวัน อย่างน้อย 3 เดือนที่ผ่านมาก่อนเข้าร่วมงานวิจัย
3. อายุมากกว่า 18 ปี และไม่เกิน 75 ปี

เกณฑ์ในการคัดเลือกผู้ป่วยออกจากการศึกษา (Exclusion criteria)

1. ใช้ผลิตภัณฑ์ยาสูบชนิดอื่นร่วมด้วย เช่น ยาเส้นชนิดม้วนเอง หรือ บุหรี่ไฟฟ้า เป็นต้น
2. มีโรคประจำตัวที่อาจเป็นอันตรายจากการได้รับยาที่ใช้ในการวิจัยได้เช่นภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะ โรคไตวายเรื้อรัง(creatinine clearance < 30 ml/minute), มีความผิดปกติทางด้านจิตเวช เช่น มีภาวะซึมเศร้า, เป็นโรคจิตเภท หรือผู้ป่วยที่ใช้ยาเสพติดชนิดอื่นร่วมด้วยเช่น กัญชา, ยาบ้า เป็นต้น
3. ได้รับการรักษาด้วยยาที่ช่วยในการเลิกสูบบุหรี่อยู่แล้ว ได้แก่ นิโคตินทดแทน (NRT) ชนิดต่างๆ , Nortriptyline, Bupropion, Clonidine และ Varenicline
4. เคยได้รับการรักษาด้วยยา Nortriptyline และ Varenicline มาก่อน
5. สตรีตั้งครรภ์

เกณฑ์ในการให้เลิกจากการศึกษา (Discontinuation criteria)

1. มีภาวะแทรกซ้อนจากการใช้ยาในโครงการวิจัย เช่น ภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะ (Atrial หรือ Ventricular arrhythmia), ภาวะไตวายเฉียบพลัน (serum Cr เพิ่มขึ้น 1.5 ถึง 2.0

เท่าจากพื้นฐานของผู้ป่วย), ภาวะตับอักเสบรุนแรง(ค่าSGOTและ/หรือ SGPT มากกว่า 3 เท่าของค่าปกติ) เป็นต้น

2. ผู้ป่วยไม่สามารถทนต่ออาการไม่พึงประสงค์ของยาที่ใช้ในโครงการวิจัยได้ เช่น อาการคลื่นไส้ อาเจียน จากการใช้ยาVarenicline หรือมีอาการง่วงซึม วิงเวียนศีรษะจากยา Nortriptyline จนรบกวนกิจวัตรประจำวันหรือการปฏิบัติงานประจำวัน

3. ผู้ป่วยไม่สามารถมาตรวจติดตามนัดได้ตั้งแต่ 2 ครั้งขึ้นไป

การคำนวณขนาดตัวอย่าง

$$\text{จากสูตร } n = \frac{(Z_{\alpha}\sqrt{2P(1-P)} + Z_{\beta}\sqrt{P_1(1-P_1) + P_2(1-P_2)})^2}{(P_1 - P_2)^2}$$

จำนวนตัวอย่างคำนวณโดยใช้ค่า $\alpha = 0.05$ และอำนาจการทดสอบ (Power of test) = 80% และใช้อัตราเลิกบุหรี่ของกลุ่มยา Varenicline = 67.5% และอัตราเลิกบุหรี่ของกลุ่ม Nortriptyline = 32.5% จากการศึกษา (12,20)

วิธีการคำนวณ $P_1 = 0.675$, $P_2 = 0.325$, $P = (0.675 + 0.325)/2 = 0.50$ $\alpha = 0.05$,

Z ที่ one-tailed = 1.645 , $\beta = 0.20$, Z ที่ one-tailed = 0.84

n

$$= \frac{(1.645\sqrt{2(0.50)(1-0.50)} + (0.84)\sqrt{(0.675)(1-0.675) + (0.325)(1-0.325)})^2}{(0.675 - 0.325)^2}$$

$n = 24$ ดังนั้นต้องใช้ประชากรในการศึกษากลุ่มละ 24 ราย รวม 2 กลุ่ม เป็น 48 ราย

เพื่อป้องกันการสูญหายซึ่งมีประมาณ 20% (Drop out) จึงเพิ่มเป็นกลุ่มละ 30 รายต่อกลุ่ม ดังนั้นต้องใช้กลุ่มตัวอย่าง 60 ราย

เทคนิคการสุ่มตัวอย่าง

ใช้วิธีการแบ่งตัวอย่าง (Stratification) โดยผู้ป่วยจะถูกจัดเป็น 2 กลุ่มซึ่งแบ่งตามคะแนนของ Fagerstrom (น้อยกว่า 7 และมากกว่าและเท่ากับ 7)

ต่อจากนั้นผู้เข้าวิจัยจะถูกแบ่งต่อด้วยวิธี Block randomized allocation ซึ่งใช้หลัก Block of 4 โดยจะมีจำนวนของอาสาสมัครกลุ่มยา Nortriptyline และยา Varenicline อย่างละ 30 ราย

3.2 ขั้นตอนในการดำเนินการวิจัย

1. ขอใบรับรองจริยธรรมจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัย คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
2. ประชาสัมพันธ์ประกาศหาอาสาสมัครเข้าร่วมโครงการวิจัย โดยวิธีปิดประกาศ และเบอร์โทรติดต่อสำหรับผู้ที่สนใจเข้าร่วมโครงการวิจัย

การเก็บข้อมูลพื้นฐานของผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย

ผู้ป่วยทุกรายจะได้รับข้อมูลเกี่ยวกับการเข้าร่วมโครงการวิจัย ตั้งแต่ความเป็นมาของการทำวิจัย เกณฑ์การคัดเข้า คัดออก เกณฑ์ให้เลิกจากการศึกษา โดยที่ผู้ป่วยจะได้รับฟังคำอธิบายจากแพทย์ผู้ทำการวิจัยในเรื่องของขั้นตอนในการทำวิจัยตั้งแต่เริ่มต้นจนจบ รวมถึงอธิบายถึงยาที่ใช้ในการทำวิจัยในแต่ละตัวโดยบอกถึงประโยชน์จากการใช้ยาว่าจะสามารถช่วยลดหรือเลิกการสูบบุหรี่ได้ อาการข้างเคียงที่อาจจะพบได้ รวมถึงการตรวจติดตามผลการเลิกบุหรี่และประเมินอาการและผลข้างเคียงจากการใช้ยาทั้ง 2 ชนิดอย่างใกล้ชิด ซึ่งเมื่อผู้ป่วยมีความสนใจที่จะเข้าร่วมโครงการวิจัย และตัดสินใจแล้ว ทางทีมงานจะขออนุญาตให้ผู้ป่วยเซ็นต์ชื่อในหนังสือยินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัย โดยผู้ป่วยจะได้รับการทำแบบสอบถามเกี่ยวกับระดับการเสพติดนิโคติน แบบบันทึกข้อมูลส่วนบุคคล (เก็บเป็นความลับ ไม่สามารถระบุถึงตัวผู้ป่วยได้) และผู้ป่วยจะถูกแบ่งเป็น 2 กลุ่มด้วยวิธี Block randomization (Block of four) โดยจะแบ่งเป็น กลุ่มที่ได้รับยานอร์ทริปไทลีนและกลุ่มที่ได้รับยา วาเรนิคลีน จากนั้นจึงแบ่งผู้ที่ได้รับยาแต่ละชนิดออกตามคะแนน Fagerstrom (Fagerstrom Test for Nicotine Dependence) เป็นคะแนน น้อยกว่า 7 และมากกว่าเท่ากับ 7

การตรวจทางห้องปฏิบัติการ

ผู้ป่วยจะได้รับการตรวจเอกซเรย์ปอด(CXR) และ คลื่นไฟฟ้าหัวใจ(EKG)และการตรวจเลือด เพื่อประเมินการทำงานของตับและ ไต โดยวัดระดับ SGOT, SGPT, BUN, Cr ในวันแรกของการศึกษาเป็นข้อมูลพื้นฐาน และ ตรวจติดตามในสัปดาห์ที่ 4 ของการศึกษาและเมื่อได้รับยาใช้ในการวิจัยครบ 12 สัปดาห์

โดยในขณะที่อยู่ในระหว่างการวิจัยถ้าผู้ป่วยมีอาการผิดปกติต่างๆ เช่น อาการคลื่นไส้ อาเจียน ตีข่าน ผู้ป่วยสามารถมาพบแพทย์ผู้ทำวิจัยและจะได้รับการตรวจเลือดเพื่อหาความผิดปกติทันที

การนัดติดตามประเมินผลการรักษาและผลการเลิกบุหรี่

ผู้ป่วยจะได้รับการนัดหมายให้มาตรวจเพื่อประเมินอาการหลังจากการรับยา รวมถึงติดตามอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาทั้ง 2 ชนิดที่คลินิกเลิกบุหรี่ หน่วยโรคปอด ตีกสวัสดี-ล้อมชั้น 2 ใน สัปดาห์ที่ 2, 4, 8, 12 และ 16 โดยทุกครั้งที่มาตรวจตามนัด จะได้รับความรู้จากแพทย์ผู้ตรวจโดยที่ ผลการเลิกบุหรี่จะได้ข้อมูลจากตัวผู้ป่วยรวมถึงบุคคลใกล้ชิดในครอบครัวและการตรวจวัดระดับ ปริมาณก๊าซคาร์บอนมอนอกไซด์ของลมหายใจออก (Exhaled CO) ต้องมีค่าที่น้อยกว่า 10 ppm ซึ่งผู้ป่วยจะได้รับการตรวจ สัปดาห์ที่ 2, 4, 8, 12 และ 16 และจะประเมินอัตราการเลิกสูบบุหรี่ตลอด 1 สัปดาห์ก่อนวันประเมินผล(PAR)

ยาที่ใช้ในโครงการวิจัย

1. **Varenicline** ขนาดยาที่ใช้คือ รับประทานยา 0.5 มก. วันละ 1 ครั้งหลังอาหารเช้า เป็นเวลา 3 วัน แล้วจึงเพิ่มเป็น 0.5 มก. หลังอาหารเช้าและก่อนนอน จนครบ 7 วัน และเพิ่มขนาดยาเป็น 1 มก. หลังอาหารเช้าและก่อนนอน โดยใช้ยานี้ต่อไปจนครบ 12 สัปดาห์ โดยในช่วง 3 วันแรกที่ รับประทานยวันละ 1 ครั้งตอนเช้าจะมีการให้ยา placebo ในช่วงมื่อก่อนนอนด้วย เพื่อให้เหมือนกับ กลุ่มที่รับประทาน Nortriptyline

2. **Nortriptyline** ขนาดยาที่ใช้คือ วันที่ 1 ถึง 7 (10 มก.), วันที่ 8 ถึง 14 (25 มก.), วันที่ 15 ถึง 42 (50 มก.), วันที่ 43 ถึง 70 (25 มก.), วันที่ 71 ถึง 84 (10 มก.) โดยรับประทานก่อนนอนซึ่ง อาสาสมัครที่ได้รับยา กลุ่ม Nortriptyline จะได้รับยา placebo ในมือเช้าด้วยเพื่อให้เหมือนกับกลุ่ม varenicline ที่รับประทานวันละ 2 ครั้งโดยสรุป ผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่ม จะได้ยาที่มีลักษณะเม็ดเหมือนกัน และจำนวนเท่ากัน

3. การรวบรวมข้อมูล (Data collection)

รวบรวมข้อมูลจากการสัมภาษณ์ผู้ป่วยและบุคคลใกล้ชิดและทำการบันทึกข้อมูลทั้งหมดลงใน แบบสอบถามที่ได้จัดทำไว้ ซึ่งแบ่งออกเป็นส่วนต่างๆดังนี้

ข้อมูลทั่วไป : อายุ, เพศ, ระดับการศึกษา, สถานภาพสมรส, อาชีพ, รายได้เฉลี่ยต่อเดือน

ประวัติการสูบบุหรี่ : จำนวนบุหรี่ที่สูบบุหรี่ต่อวัน, อายุที่เริ่มสูบบุหรี่, จำนวนสมาชิกในบ้านที่สูบบุหรี่, ความพยายามที่เลิกสูบบุหรี่, วิธีที่เคยใช้ในการเลิกบุหรี่, ระยะเวลาที่เคยเลิกบุหรี่ได้, สาเหตุที่ต้องกลับมาสูบบุหรี่, ระดับการเสพติดนิโคติน (Fagerstorm Test for Nicotine Dependence)

ประวัติการเจ็บป่วย : โรคประจำตัว, อาการที่สัมพันธ์กับการสูบบุหรี่

ข้อมูลการตรวจร่างกายและระดับสัญญาณชีพ

การตรวจเอกซเรย์ปอด การตรวจคลื่นไฟฟ้าหัวใจ และ การตรวจทางห้องปฏิบัติการ

อาการถอนบุหรี่: อยากบุหรี่, หงุดหงิด/โมโหง่าย, วิตกกังวล, ไม่สบายตัว, นอนไม่หลับ, ซึม/ไม่ สดชื่น

วัดปริมาณก๊าซคาร์บอนมอนอกไซด์ลมหายใจออก (Exhaled Carbon monoxide) : วัดโดยเครื่อง Portable CO analyzer ที่คลินิกเลิกบุหรี่

4. การวิเคราะห์ข้อมูล (Data analysis)

ใช้สถิติเชิงพรรณนา ได้แก่ ร้อยละ(%), ค่าเฉลี่ยเลขคณิต(mean), มัชฐาน(median), ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน(SD), ค่าพิสัยควอไทล์(IQR) เพื่อแสดงผลของข้อมูลทั่วไป, ประวัติการสูบบุหรี่, อาการถอนบุหรี่ระหว่างการไ้ยา, อาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นในช่วงเวลาการไ้ยา, การเลิกบุหรี่ในแต่ละสัปดาห์ที่นับมาประเมินผล และ การกลับไปสูบบุหรี่

ใช้ Independent t-test เพื่อทดสอบหาค่า Mean และ SD ใช้Mann-Whitney U test เพื่อทดสอบหาค่า Median and IQR และใช้Chi-square(χ^2)testหรือ Fisher's exact test เพื่อเปรียบเทียบสำหรับตัวแปรข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย, ประวัติการสูบบุหรี่

ใช้ Chi-square(χ^2)test หรือ Fisher's exact testสำหรับเปรียบเทียบผลการเลิกบุหรี่ภายใน 1 สัปดาห์ก่อนการประเมินผล(PAR) ,อาการถอนบุหรี่ระหว่างการไ้ยา,การกลับไปสูบบุหรี่และอาการข้างเคียงจากการไ้ยา

ใช้ Independent t-test, Mann-Whitney U test และ Chi-square(χ^2)testหรือ Fisher's exact testในการเปรียบเทียบถึงลักษณะทั่วไปต่างๆและประวัติการสูบบุหรี่กับผลการเลิกบุหรี่ได้สำเร็จ

ใช้Chi-square(χ^2)testหรือ Fisher's exact test เปรียบเทียบถึง ค่าคะแนน Fagerstrom ที่ระดับต่างๆ รวมถึงประวัติการเลิกบุหรี่ในอดีตกับผลการเลิกบุหรี่ต่อเนื่องจากสัปดาห์ที่ 12 ถึง สัปดาห์ที่ 16 สำเร็จโดยใช้ค่าRelative risk(RR)

ใช้ Repeated measure ANOVA เปรียบเทียบผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการก่อนและหลังการไ้ยาภายในกลุ่มของยาแต่ละตัว และใช้ Repeated measure ANCOVA เปรียบเทียบผล

การตรวจทางห้องปฏิบัติการก่อนและหลังการให้ยาระหว่างยาทั้ง 2 กลุ่ม

กำหนดค่าระดับนัยสำคัญทางสถิติที่ $\alpha=0.05$ การวิเคราะห์ข้อมูลทั้งหมดทำโดยใช้โปรแกรม SPSS version 17.0



บทที่ 4

ผลการวิจัย

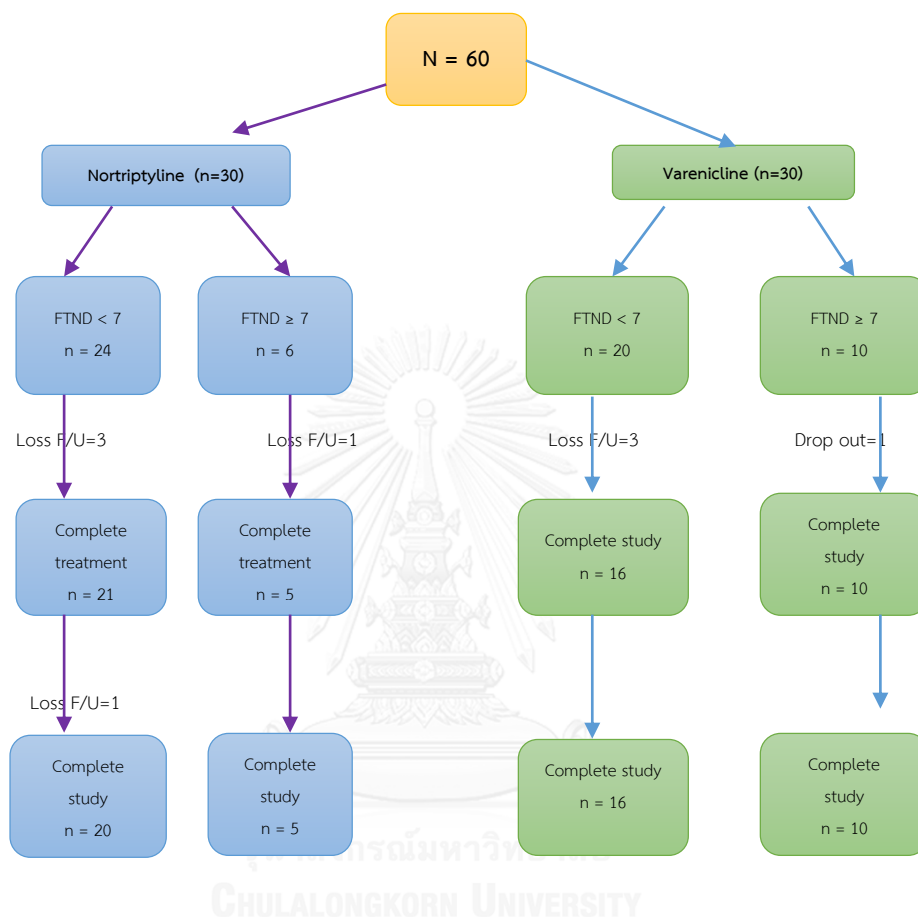
การศึกษานี้ใช้รูปแบบ Randomized, double blind, controlled trial เพื่อศึกษาประสิทธิผลของยาVareniclineเปรียบเทียบกับยาNortriptylineในการเลิกบุหรี่ระยะสั้นสำหรับผู้ป่วยนอก โดยใช้ยา 12 สัปดาห์และติดตามต่อเนื่องไปถึง 16 สัปดาห์

1. ข้อมูลทั่วไป ประวัติการสูบบุหรี่

การศึกษานี้ได้มีการคัดเลือกผู้ป่วยที่มีความต้องการเลิกบุหรี่และผ่านเกณฑ์การประเมินการคัดเลือกตามที่ได้ตั้งไว้จำนวน 60 ราย โดยการสุ่มแบบ Block randomization (Block of four) จากนั้นจึงแบ่งผู้ป่วยออกเป็น 2 กลุ่ม คือ กลุ่มที่ได้รับยาNortriptylineจำนวน 30 ราย และ กลุ่มที่ได้รับยาVareniclineจำนวน 30 ราย ซึ่งในแต่ละกลุ่มที่ได้รับยาจะมีการแบ่งออกเป็นกลุ่มย่อย 2 กลุ่ม คือ กลุ่มที่มีคะแนน Fagerstrom น้อยกว่า 7 และ กลุ่มที่มีคะแนน Fagerstrom มากกว่าเท่ากับ 7 โดยพบว่าผู้ป่วยที่เข้าร่วมการวิจัยในทั้ง 2 กลุ่มส่วนใหญ่มีคะแนน Fagerstrom น้อยกว่า 7

ในกลุ่มที่ได้รับยาNortriptyline ผู้ป่วยที่ไม่สามารถติดต่อได้ (Loss to follow up) 4 ราย รับประทานครบ 12 สัปดาห์ 26 ราย (ร้อยละ 86.7) และ ระหว่างสัปดาห์ที่ 12 ถึง สัปดาห์ที่ 16 ไม่สามารถติดต่อได้ 1 ราย จึงมีผู้ป่วยที่มาตรวจตามนัดจนครบ 16 สัปดาห์จำนวน 25 ราย (ร้อยละ 83.3) และเลิกบุหรี่สำเร็จ 8 ราย (ร้อยละ 26.7) ในกลุ่มที่ได้รับยาVareniclineผู้ป่วยที่ไม่สามารถติดต่อได้ (Loss to follow up) 3 รายและขอออกจากการศึกษา 1 ราย รับประทานครบ 12 สัปดาห์ 26 ราย (ร้อยละ 86.7) และมาตรวจตามนัดจนครบ 16 สัปดาห์จำนวน 26 ราย (ร้อยละ 86.9) และเลิกบุหรี่สำเร็จ 17 ราย (ร้อยละ 56.7) (รูปที่ 4.1)

รูปภาพที่ 2 แสดงขั้นตอนการศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิผลระหว่างยาNortriptylineและยาVarenicline



ลักษณะพื้นฐานของผู้ป่วยที่เข้าร่วมการวิจัยทั้ง 2 กลุ่ม ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยอายุเฉลี่ยของกลุ่มที่ได้รับยาNortriptylineคือ 46.7 ปี และกลุ่มที่ได้รับยาVareniclineคือ 50.8 ปีผู้ป่วยส่วนใหญ่เป็นเพศชาย มีเพศหญิงเพียง 2 ราย ซึ่งอยู่ในกลุ่มที่ได้รับยาNortriptyline สถานภาพสมรสแล้วเป็นส่วนใหญ่ ส่วนใหญ่เป็นพนักงานเวรเปลของโรงพยาบาลและไม่ได้ประกอบอาชีพตามลำดับ การศึกษาส่วนใหญ่อยู่ในระดับประถมศึกษา รายได้ต่อเดือนอยู่ในช่วงประมาณ 10,000 ถึง 20,000 บาท และส่วนใหญ่ไม่ดื่มแอลกอฮอล์(ตารางที่ 2)

ตารางที่ 2 ลักษณะพื้นฐานของผู้เข้าร่วมการวิจัย

ลักษณะทั่วไป	Nortriptyline(n=30) n (%)	Varenicline(n=30) n (%)	p value
อายุ, Mean (SD)	46.7 (14.4)	50.8 (13.7)	0.258
เพศ			0.492
ชาย	28 (93.3)	30 (100)	
หญิง	2 (6.7)	0 (0)	
สถานภาพ			1.000
โสด	7 (23.3)	8 (26.7)	
สมรส	22 (73.3)	21 (70)	
หย่าร้าง	1 (3.3)	1 (3.3)	
อาชีพ			0.691
รับราชการ	1 (3.3)	3 (10)	
รัฐวิสาหกิจ	0 (0)	1 (3.3)	
พนักงานบริษัท	4 (13.3)	1 (3.3)	
รับจ้าง	5 (16.7)	6 (20)	
ค้าขาย	5 (16.7)	3 (10)	
ไม่ได้ประกอบ	7 (23.3)	7 (23.3)	
อาชีพ อื่นๆ	8 (26.7)	9 (30)	
ระดับการศึกษา			0.555
ประถมศึกษา	7 (23.3)	11 (36.7)	
มัธยมศึกษา	7 (23.3)	3 (10)	
ตอนต้น	5 (16.7)	5 (16.7)	
มัธยมศึกษาตอน	5 (16.7)	4 (13.3)	
ปลาย	1 (3.3)	2 (6.7)	
อนุปริญญา	0 (0)	2 (6.7)	
ปริญญาตรี			
สูงกว่าปริญญาตรี			
ไม่ได้เรียนหนังสือ			

ลักษณะทั่วไป	Nortriptyline(n=30) n (%)	Varenicline(n=30) n (%)	p value
รายได้ต่อเดือน(บาท)			0.370
น้อยกว่า 10,000	2 (6.7)	4 (13.3)	
10,000 - 20,000	12 (40)	14 (46.7)	
20,001 - 30,000	5 (16.7)	6 (20)	
มากกว่า 30,000	5 (16.7)	5 (16.7)	
ไม่มีรายได้	6 (20)	1 (3.3)	
การดื่มแอลกอฮอล์			0.817
ดื่มประจำ	2 (6.7)	1 (3.3)	
ไม่ดื่ม	21 (70)	23 (76.7)	
ดื่มเป็นครั้งคราว	7 (23.3)	6 (20)	

ผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่มมีโรคประจำตัวที่ใกล้เคียงกัน ($p=0.781$) ซึ่งกลุ่มที่ได้รับยา Nortriptyline และยา Varenicline มีโรคประจำตัว 21 ราย (ร้อยละ 70) และ 20 ราย (ร้อยละ 66.7) ตามลำดับ ผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่มส่วนใหญ่มีโรคประจำตัวคือ HT โดยมีจำนวนใกล้เคียงกันคือ 10 ราย และ 9 ราย ตามลำดับ ($p=0.781$) และโรคประจำตัวอื่นๆ เช่น DM, CAD และ CVD ก็ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติโดยที่โรคเกี่ยวกับระบบทางเดินหายใจ คือ ถุงลมโป่งพอง โรคหืด และ วัณโรค พบน้อยมากในทั้ง 2 กลุ่ม (พบเพียง 1 รายที่เป็นถุงลมโป่งพองในกลุ่มที่ได้รับยา Varenicline)

ในส่วนของการตรวจร่างกายเบื้องต้นพบว่า ดัชนีมวลกาย และ Diastolic blood pressure (DBP) ในผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่มไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ พบแค่เพียง Systolic blood pressure (SBP) ที่มีความแตกต่างกัน โดยที่กลุ่มที่ได้รับยา Nortriptyline มีค่าเฉลี่ย SBP 130.2 mmHg ซึ่งสูงกว่ากลุ่มที่ได้รับยา Varenicline ที่มีค่าเฉลี่ย SBP 119 mmHg ($p=0.004$) (ตารางที่ 3)

ตารางที่ 3 โรคประจำตัวและผลการตรวจร่างกายเบื้องต้น

โรคประจำตัว ผลการตรวจร่างกาย	Nortriptyline(n=30) n (%)	Varenicline(n=30) n (%)	p value
โรคประจำตัว			0.781
ไม่มี	9 (30)	10 (33.3)	
มี	21 (70)	20 (66.7)	
DM	0 (0)	2 (6.7)	0.492
HT	10 (33.3)	9 (30)	0.781
CAD	3 (10)	4 (13.3)	1.000
CVD	0 (0)	2 (6.7)	0.492
COPD	0 (0)	1 (3.3)	1.000
Asthma	0 (0)	0 (0)	1.000
Malignancy	1 (3.3)	0 (0)	1.000
PAD	0 (0)	1 (3.3)	1.000
TB	0 (0)	0 (0)	1.000
Psychai	0 (0)	0 (0)	1.000
Others	15 (50)	10 (33.3)	0.190
ผลการตรวจร่างกาย			
BMI,kg/m2 (mean±SD)	23.7 ± 3.6 130.2 ± 15.1	23.8 ± 3.9 119 ± 13.5	0.856 0.004
SBP,mmHg (mean±SD)	76.2 ± 11.1	72.9 ± 10.1	0.234
DBP,mmHg (mean±SD)			

ประวัติการสูบบุหรี่ของผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่มคือกลุ่มที่ได้รับยาNortriptylineและยาVarenicline ทั้งจำนวนมวนที่สูบต่อวัน, อายุที่เริ่มสูบบุหรี่, ระยะเวลาที่สูบบุหรี่, ความพยายามในการเลิกสูบบุหรี่ และ ระยะเวลาที่นานที่สุดที่สามารถเลิกสูบบุหรี่ได้ ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยพบว่าจำนวนมวนเฉลี่ยต่อวันที่สูบ ทั้ง 2 กลุ่ม คือ 15 มวน อายุเฉลี่ยที่เริ่มสูบ คือ 17.5 ปี และ 16.5 ปี ตามลำดับ ระยะเวลาเฉลี่ยที่สูบบุหรี่ คือ 28.2ปี และ 33.27 ปีตามลำดับ โดยที่ทั้ง 2 กลุ่ม มีความพยายามในการเลิกสูบบุหรี่ 2 ครั้ง และระยะเวลาเฉลี่ยที่สามารถหยุดสูบบุหรี่ได้นานที่สุด คือ 15 วัน และ 30 วัน ตามลำดับ พบว่าคะแนน Fagerstrom(FTND) ของทั้ง 2 กลุ่ม ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p=0.243) พบว่าส่วนใหญ่แล้วผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่มมี FTND น้อยกว่า 7 โดย

ที่ผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยาNortriptylineและยาVareniclineมี FTND น้อยกว่า 7 จำนวน 24 ราย และ 20 รายตามลำดับ และวิธีการเลิกบุหรี่ในอดีตของผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่มไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.506$) โดยส่วนใหญ่พบว่าผู้ป่วยจะเลิกด้วยตนเองจำนวน 25 รายและ 28 รายตามลำดับ (ตารางที่ 4)

ตารางที่ 4 ประวัติการสูบบุหรี่

ประวัติการสูบบุหรี่	Nortriptyline(n=30) n (%)	Varenicline(n=30) n (%)	p value
จำนวนที่สูบต่อวัน;มวน (median, IQR)	15 (13, 18)	15 (12, 20)	0.858
อายุที่เริ่มสูบ;ปี (median, IQR)	17.5 (15, 20.5)	16.5 (15, 20)	0.551
ระยะเวลาสูบ;ปี (mean±SD)	28.2±14.2	33.27±14	0.169
พยายามเลิก;ครั้ง(median, IQR)	2 (1, 3)	2 (1, 3)	0.779
ระยะเวลาที่เลิกสูบนาน ที่สุด;วัน (median, IQR)	15 (7, 90)	30 (7, 180)	0.603
FTND			0.243
< 7	24 (80)	20 (66.7)	
≥ 7	6 (20)	10 (33.3)	
วิธีการเลิกบุหรี่ในอดีต			0.506
เลิกด้วยตนเอง	25 (83.3)	28 (93.3)	
พบแพทย์	2 (6.7)	1 (3.3)	
ใช้ยาช่วยเลิก	3 (10)	1 (3.3)	

2. ประสิทธิภาพของการเลิกบุหรี่ของยาNortriptylineและยาVarenicline

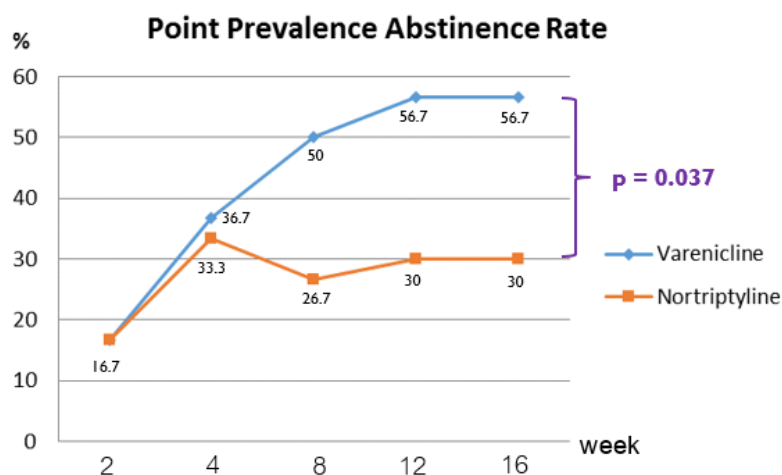
อัตราการเลิกบุหรี่ 1 สัปดาห์ก่อนวันประเมินผล (Point Prevalence Abstinence Rate ; PAR) คือ การที่ผู้ป่วยที่เข้าร่วมการวิจัยไม่สูบบุหรี่ตลอดระยะเวลา 1 สัปดาห์ก่อนวันประเมินผล พบว่า PAR ของกลุ่มที่ได้รับยาNortriptylineที่สัปดาห์ที่ 2, 4 และ 8 ไม่แตกต่างจากกลุ่มที่ได้รับยาVareniclineอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยPAR ที่สัปดาห์ที่ 2 คือ ร้อยละ 16.7 ทั้งสองกลุ่ม สัปดาห์ที่ 4 คือ ร้อยละ 33.3 และ ร้อยละ 36.7 ตามลำดับ($p=0.787$) สัปดาห์ที่ 8 คือ ร้อยละ 26.7 และ ร้อยละ 50 ตามลำดับ

($p=0.063$) โดยที่ PAR ของกลุ่มที่ได้รับยา Varenicline ดีกว่ากลุ่มที่ได้รับยา Nortriptyline อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติทั้งสัปดาห์ที่ 12 และ 16 คือ ร้อยละ 56.7 และ ร้อยละ 30 ตามลำดับ ($p=0.037$) (ตารางที่ 5) และ (รูปที่ 3)

ตารางที่ 5 อัตราการเลิกบุหรี่ตลอด 1 สัปดาห์ก่อนวันประเมินผล (Point Prevalence Abstinence Rate; PAR)

สัปดาห์ที่	Nortriptyline(n=30) n (%)	Varenicline(n=30) n (%)	p value
2	5 (16.7)	5 (16.7)	1.000
4	10 (33.3)	11 (36.7)	0.787
8	8 (26.7)	15 (50)	0.063
12	9 (30)	17 (56.7)	0.037
16	9 (30)	17 (56.7)	0.037

รูปภาพที่ 3 อัตราการเลิกบุหรี่ตลอด 1 สัปดาห์ก่อนวันประเมินผล (Point Prevalence Abstinence Rate; PAR)



3. ปัจจัยพื้นฐานต่างๆที่ผลต่อการเลิกบุหรี่

ในการศึกษานี้กำหนดให้คำว่า เลิกบุหรี่ได้ คือ การที่ผู้ป่วยสามารถหยุดบุหรี่ได้ตั้งแต่สัปดาห์ที่ 12 ต่อเนื่องไปถึงสัปดาห์ที่ 16 พบว่าอายุเฉลี่ยของกลุ่มที่เลิกบุหรี่ได้ คือ 49.2 ปีและกลุ่มที่เลิกไม่ได้ คือ 48.5 ปี ซึ่งไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.586$) สถานภาพ(โสด, สมรส และหย่าร้าง)ไม่มีผลต่อการเลิกบุหรี่ ($p=1.000$) และอาชีพต่างๆก็ไม่มีผลต่อการเลิกบุหรี่ ($p=0.691$) (ตารางที่ 4.5)

ในส่วนของการประวัติการสูบบุหรี่พบว่า จำนวนมวนของบุหรี่ที่สูบต่อวันทั้งในกลุ่มที่เลิกบุหรี่ได้ คือ 15 มวนและกลุ่มที่เลิกบุหรี่ไม่ได้ คือ 16 มวน ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.321$) อายุเฉลี่ยที่เริ่มสูบบุหรี่ครั้งแรกในกลุ่มที่เลิกบุหรี่ได้ คือ 17 ปี และในกลุ่มที่เลิกบุหรี่ไม่ได้ คือ 20 ปี ซึ่งไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.904$) ระยะเวลาที่สูบบุหรี่เฉลี่ยในกลุ่มที่เลิกบุหรี่ได้ คือ 31.68 ปี และในกลุ่มที่เลิกบุหรี่ไม่ได้ คือ 30.06 ปี ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.666$) จำนวนครั้งเฉลี่ยของความพยายามในการเลิกบุหรี่ในอดีตของกลุ่มที่เลิกบุหรี่ได้ คือ 2 ครั้ง และ กลุ่มที่เลิกไม่ได้ คือ 1 ครั้ง มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.035$) และ คะแนนFagerstrom ในทั้งสองกลุ่มไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.243$) (ตารางที่ 6และ7)

ตารางที่ 6 ปัจจัยพื้นฐานต่างๆที่ผลต่อการเลิกบุหรี่

ปัจจัยต่างๆ	เลิกบุหรี่ได้ (n=25)	เลิกบุหรี่ไม่ได้ (n=35)	p value
	n (%)	n (%)	
อายุ, mean (SD)	49.2 (14)	48.5 (14.3)	0.586
สถานภาพ			1.000
โสด	7 (28)	8 (22.9)	
สมรส	17 (68)	26 (74.3)	
หย่าร้าง	1 (4)	1 (2.8)	
อาชีพ			0.691
รับราชการ	0 (0)	4 (11.4)	
รัฐวิสาหกิจ	1 (4)	0 (0)	
พนักงานบริษัท	1 (4)	4 (11.4)	
รับจ้าง	6 (24)	5 (14.3)	
ค้าขาย	4 (16)	4 (11.4)	
ไม่ได้ประกอบอาชีพ	6 (24)	8 (22.9)	
อื่นๆ	7 (28)	10 (28.6)	

ตารางที่ 7 ความสัมพันธ์ของประวัติการสูบบุหรี่และการเลิกบุหรี่

ประวัติการสูบบุหรี่	เลิกบุหรี่ได้ (n=25) n (%)	เลิกบุหรี่ไม่ได้ (n=35) n (%)	p value
จำนวนที่สูบต่อวัน;มวน(median, IQR)	15 (12, 17)	16 (13, 20)	0.321
อายุที่เริ่มสูบ;ปี (median, IQR)	17 (15, 20)	20 (17, 27)	0.904
ระยะเวลาสูบ;ปี (mean±SD)	31.68±14.7	30.06±14	0.666
พยายามเลิก;ครั้ง(median, IQR)	2 (1, 3)	1 (1, 2)	0.035
FTND			0.243
< 7	18 (72)	26 (74.3)	
≥ 7	7 (28)	9 (25.7)	

4. เปรียบเทียบอัตราการเลิกบุหรี่สำเร็จระหว่างยาทั้ง 2 ชนิด, จำแนกตามจำนวนครั้งของความพยายามในการเลิกบุหรี่สำเร็จและจำแนกตามคะแนน Fagerstrom

พบว่าอัตราการเลิกบุหรี่สำเร็จของกลุ่มที่ได้รับยาVarenicline คือ ร้อยละ 56.7 และกลุ่มที่ได้รับยาNortriptylineคือ ร้อยละ 26.7 (p=0.018, RR 2.13, 95%CI 1.09-4.16) ความพยายามในการเลิกบุหรี่ในอดีต สำหรับกลุ่มที่เคยเลิก 1 ครั้ง พบว่าผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยาVareniclineสามารถเลิกบุหรี่ได้ดีกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาNortriptyline คือ ร้อยละ 76.9 และ ร้อยละ 35.7 ตามลำดับ (p=0.031, RR 2.16, 95%CI 1.00-4.63) แต่สำหรับกลุ่มที่เคยเลิกตั้งแต่ 2 ครั้งขึ้นไปนั้นไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติของผู้ป่วยที่ได้รับยาทั้ง 2 กลุ่มคะแนน Fagerstrom ที่น้อยกว่า 7 พบว่ากลุ่มที่ได้รับยาVareniclineสามารถเลิกบุหรี่ได้ร้อยละ 60 ส่วนกลุ่มที่ได้รับยาNortriptylineสามารถเลิกได้ร้อยละ 25 ซึ่งมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p=0.019, RR 2.40, 95%CI 1.10-5.24) ส่วนคะแนน Fagerstrom ที่มากกว่าเท่ากับ 7 นั้นยาทั้ง 2 กลุ่มสามารถเลิกบุหรี่ได้ไม่แตกต่างกัน (ตารางที่ 8)

ตารางที่ 8 เปรียบเทียบอัตราการเลิกบุหรี่สำเร็จระหว่างยาทั้ง 2 ชนิด, จำแนกตามจำนวนครั้งที่พยายามเลิกบุหรี่และจำแนกตามคะแนน Fagerstrom

การให้ยา	เลิกบุหรี่ได้ n(%)	เลิกบุหรี่ไม่ได้ n(%)	RR(95%CI)	p value
โดยรวม				
Varenicline (n=30)	17 (56.7)	13 (43.3)	2.13 (1.09-4.16)	0.018
Nortriptyline (n=30)	8 (26.7)	22 (73.3)		
พยายามเลิกบุหรี่ 1 ครั้ง	10 (76.9)	3 (23.1)	2.16 (1.00-4.63)	0.031
Varenicline (n=13)	5 (35.7)	9 (64.3)	2.20 (0.68-7.04)	0.161
Nortriptyline (n=14)	7 (41.2) 3 (18.8)	10 (58.8) 13 (81.2)		
พยายามเลิกบุหรี่ ≥2 ครั้ง				
Varenicline (n=17)				
Nortriptyline (n=16)				
FTND < 7				
Varenicline (n=20)	12 (60)	8 (40)	2.40 (1.10-5.24)	0.019
Nortriptyline (n=24)	6 (25)	18 (75)		
FTND ≥ 7	5 (50)	5 (50)	1.50 (0.41-5.46)	0.515
Varenicline (n=10)	2 (33.3)	4 (66.7)		
Nortriptyline (n=6)				

5. อาการนอนหลับ และ อาการข้างเคียงจากการใช้ยา

อาการที่พบได้บ่อยที่สุดคือ หงุดหงิดง่าย โดยพบในกลุ่มที่ได้รับยา Nortriptyline 10 ราย (ร้อยละ 33.3) และในกลุ่มที่ได้รับยา Varenicline 13 ราย (ร้อยละ 43.3) ($p=0.637$) ส่วนอาการอื่นๆที่พบเช่น อาการอยากบุหรี่, วิตกกังวล และ นอนไม่หลับ ก็ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในทั้ง 2 กลุ่ม (ตารางที่ 9)

ตารางที่ 9 อาการนอนหลับ

อาการ	Nortriptyline(n=30) n (%)	Varenicline(n=30) n (%)	p value
อยากบุหรี่	8 (26.7)	9 (30)	0.991
หงุดหงิดง่าย	10 (33.3)	13 (43.3)	0.637
วิตกกังวล	1 (3.3)	3 (10)	0.613
ไม่สบายตัว	1 (3.3)	4 (13.3)	0.355
นอนไม่หลับ	0 (0)	2 (6.7)	0.492
ไม่สดชื่น	0 (0)	1 (3.3)	1.000

อาการข้างเคียงของการใช้ยา Nortriptyline ที่พบบ่อยกว่าการใช้ยา Varenicline คือ ปากแห้ง 24 ราย (ร้อยละ 80) ($p<0.001$), ง่วงนอน 16 ราย (ร้อยละ 53.3) ($p<0.001$), ใจสั่น 3 ราย (ร้อยละ 10) ($p=0.099$) และ ปวดศีรษะ 1 ราย (ร้อยละ 3.3) ($p=0.473$) ส่วนอาการข้างเคียงของการใช้ยา Varenicline ที่พบบ่อยกว่าการใช้ยา Nortriptyline คือ คลื่นไส้ 7 ราย (ร้อยละ 23.3) ($p=0.033$) และ ปัญหาเรื่องการนอน 7 ราย (ร้อยละ 23.3) ($p=0.007$) โดยมีผู้ป่วยที่ไม่มีอาการข้างเคียงจากการใช้ยา Varenicline 9 ราย (ร้อยละ 30) Nortriptyline 2 ราย (ร้อยละ 6.7) ($p=0.031$) (ตารางที่ 10)

ตารางที่ 10 อาการข้างเคียงที่เกิดจากการใช้ยา

อาการ	Nortriptyline(n=30) n (%)	Varenicline(n=30) n (%)	p value
ง่วงนอน	16 (53.3)	3 (10)	< 0.001
คลื่นไส้	1 (3.3)	7 (23.3)	0.033
ใจสั่น	3 (10)	0 (0)	0.099
ปัญหาเรื่องการนอน	0 (0)	7 (23.3)	0.007
ปากแห้ง	24 (80)	9 (30)	< 0.001
ปวดศีรษะ	1 (3.3)	0 (0)	0.473
ไม่มีอาการ	2 (6.7)	9 (30)	0.031

6. ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการก่อนและหลังการใช้ยา

มีการตรวจเลือดเพื่อดูการทำงานของตับและไตก่อนการเริ่มยาและมีการตรวจติดตามในสัปดาห์ที่ 4 และหลังจากการรับยาครบสัปดาห์ที่ 12 โดยถ้าเปรียบเทียบภายในกลุ่มยา Nortriptyline พบว่ามีการเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติของระดับ SGOT ก่อนเริ่มยาจนถึงสัปดาห์ที่ 12 ($p=0.026$) ส่วนระดับของ SGPT, BUN และ Cr มีการเปลี่ยนแปลงเพียงเล็กน้อย ในกลุ่มยา Varenicline ระดับ SGOT, SGPT, BUN และ Cr มีการเปลี่ยนแปลงเล็กน้อยไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อมีการเปรียบเทียบผลทางห้องปฏิบัติการทั้งหมดที่กล่าวมาข้างต้นระหว่างกลุ่มยาทั้ง 2 พบว่าไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ตารางที่ 11 ถึง ตารางที่ 13)

ตารางที่ 11 ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการก่อนและหลังการใช้ยา Nortriptyline

ผลการตรวจทาง ห้องปฏิบัติการ	สัปดาห์ที่ 0	สัปดาห์ที่ 4	สัปดาห์ที่ 12	p value
SGOT (U/L) mean±SD	24.5±11.6	28.2±14.5	31.6±18.8	0.026
SGPT (U/L) mean±SD	27.3±16.1	31.7±18.4	30.1±18.9	0.548
BUN (mg/dL) mean±SD	12.5±2.6	12.8±2.7	13.7±3.2	0.099
Cr (mg/dL) mean±SD	0.95±0.20	0.97±0.21	0.95±0.21	0.952

ตารางที่ 12 ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการก่อนและหลังการใช้ยาVarenicline

ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ	สัปดาห์ที่ 0	สัปดาห์ที่ 4	สัปดาห์ที่ 12	p value
SGOT (U/L) mean±SD	26.6±19.9	23.5±9.4	23.0±6.4	0.383
SGPT (U/L) mean±SD	26.1±21.2	25.0±12.9	25.2±10.9	0.745
BUN (mg/dL) mean±SD	12.4±3.4	12.4±3.2	13.0±3.6	0.500
Cr (mg/dL) mean±SD	0.97±0.18	0.95±0.17	0.94±0.16	0.215

ตารางที่ 13 เปรียบเทียบผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการก่อนและหลังการใช้ยาNortriptylineและVarenicline

ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ	สัปดาห์ที่	Nortriptyline	Varenicline	p value
SGOT (U/L) mean±SD	0	24.5±11.6	26.6±19.9	0.052
	4	28.2±14.5	23.5±9.4	
	12	31.6±18.8	23.0±6.4	
SGPT (U/L) mean±SD	0	27.3±16.1	26.1±21.2	0.143
	4	31.7±18.4	25.0±12.9	
	12	30.1±18.9	25.2±10.9	
BUN (mg/dL) mean±SD	0	12.5±2.6	12.4±3.4	0.503
	4	12.8±2.7	12.4±3.2	
	12	13.7±3.2	13.0±3.6	
Cr (mg/dL) mean±SD	0	0.95±0.20	0.97±0.18	0.764
	4	0.97±0.21	0.95±0.17	
	12	0.95±0.21	0.94±0.16	

7. การกลับมาสูบบุหรี่ใหม่ในช่วงที่ใช้ยาและหลังหยุดการใช้ยา

ในกลุ่มที่ใช้Nortriptylineพบว่า มีผู้ป่วย 3 ราย (ร้อยละ 10) ที่กลับมาสูบบุหรี่ใหม่ในช่วงที่ใช้ยา โดยพบสัปดาห์ที่ 8 ทั้ง 3 ราย ซึ่งเหตุผลที่กลับมาสูบบุหรี่ใหม่คือ อาการอยากบุหรี่ 1 ราย และเห็นบุคคลอื่นสูบบุหรี่จึงกลับไปสูบบุหรี่ 2 ราย ส่วนในระยะหลังการหยุดใช้ยามีผู้ป่วย 1 รายกลับไปสูบบุหรี่ใหม่

ในกลุ่มที่ใช้ยาVareniclineพบว่า มีผู้ป่วย 2 ราย (ร้อยละ 6.7) ที่กลับมาสูบบุหรี่ใหม่ในช่วงที่ใช้ยา โดยพบสัปดาห์ที่ 4 1 ราย และ สัปดาห์ที่ 8 1 ราย ซึ่งเหตุผลที่กลับไปสูบบุหรี่ใหม่คือ มีอาการอยากบุหรี่ และ มีความเครียด

ส่วนในระยะหลังการหยุดใช้ยานั้นไม่พบผู้ป่วยกลับไปสูบบุหรี่ใหม่

โดยสรุปแล้วการกลับไปสูบบุหรี่ใหม่ของทั้งสองกลุ่มในขณะที่ได้รับยาไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.659$) (ตาราง 14)

ตารางที่ 14 การกลับไปสูบบุหรี่ใหม่ในขณะที่ได้รับยา

สาเหตุ	Nortriptyline(n=30) n (%)	Varenicline(n=30) n (%)	p value
การกลับไปสูบบุหรี่			0.659
อยากบุหรี่	1 (3.3)	1 (3.3)	
เห็นบุคคลอื่นสูบบุหรี่	2 (6.7)	0 (0)	
ดื่มแอลกอฮอล์	0 (0)	0 (0)	
ภาวะเครียด	0 (0)	1 (3.3)	

บทที่ 5

อภิปราย สรุปผลการวิจัย ข้อเสนอแนะ

5.1 อภิปรายผลการวิจัย

ปัจจุบันยังมีข้อมูลที่จำกัดของการเปรียบเทียบประสิทธิภาพของยา Varenicline และยา Nortriptyline ในการเลิกบุหรี่ ได้มีการศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิผลโดยอ้อมของยาทั้งสองชนิด โดยคณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล(21) ทำการศึกษาแบบ Meta-analysis โดยนำผลจากการเปรียบเทียบยาแต่ละชนิดกับยาหลอก จำนวน 13 การศึกษาซึ่งรวบรวมผู้ป่วยจำนวน 6,183 ราย พบว่าอัตราการเลิกบุหรี่ตลอด 7 วันก่อนการประเมินผล(PAR) ที่สัปดาห์ที่ 12 ของยาทั้ง 2 กลุ่มไม่ต่างกัน (OR = 1.61; 95% CI 0.82 to 2.91)

การศึกษาก่อนหน้านี้ของวคินและคณะ⁽⁷⁾ เพื่อเปรียบเทียบประสิทธิผลระหว่างยา Varenicline และยา Nortriptyline ของแผนกผู้ป่วยในที่มีโรคประจำตัวส่วนใหญ่เป็นโรคทางระบบหัวใจและหลอดเลือดพบว่าอัตราการเลิกบุหรี่ตลอด 7 วันก่อนการประเมินผล(PAR) ที่สัปดาห์ที่ 2 ถึง สัปดาห์ที่ 16 ไม่ต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ซึ่งอาจเกิดจากการที่ผู้ป่วยมีโรคประจำตัวอยู่และมีความจำเป็นที่จะต้องเลิกสูบบุหรี่ จึงเป็นแรงจูงใจทำให้สามารถเลิกสูบบุหรี่ได้สำเร็จ ดังนั้นผลของการให้ยาทั้ง 2 กลุ่มจึงไม่ต่างกัน การศึกษานี้จึงเป็นการศึกษาแรกที่เปรียบเทียบประสิทธิภาพของยา Varenicline และยา Nortriptyline ในการเลิกบุหรี่ระยะสั้นโดยศึกษาในผู้ป่วยนอก

การศึกษานี้เป็นการศึกษาทดลองแบบสุ่ม (Randomized, double blind, controlled trial) ที่ศึกษาเปรียบเทียบถึงประสิทธิผลของยา Varenicline และยา Nortriptyline ร่วมกับคำแนะนำในการเลิกบุหรี่ระยะสั้นในผู้ป่วยนอกของโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ซึ่งได้ทำการคำนวณประชากรที่ต้องใช้ในการทำวิจัยได้จำนวนกลุ่มละ 24 ราย รวมเป็นจำนวน 48 ราย และได้คำนวณเผื่อไว้สำหรับกลุ่มที่จะขาดการติดต่ออีกร้อยละ 20 จะได้เป็น กลุ่มละ 30 ราย รวมเป็น 60 ราย จากการติดตามการมาตรวจประเมินผลตามนัดทั้งหมด 16 สัปดาห์พบว่าผู้ป่วยขาดการติดต่อจำนวน 9 ราย(ร้อยละ 15) โดยแบ่งเป็นในช่วง 12 สัปดาห์ของการรับยาและตรวจประเมินผล ในกลุ่มที่ได้รับยา Nortriptyline จำนวน 4 ราย(ไม่สามารถติดต่อได้) และในกลุ่มที่ได้รับยา Varenicline จำนวน 4 ราย(ไม่สามารถติดต่อได้) 3 รายและขอยกจากการศึกษา 1 รายเนื่องจากคิดว่าไม่สามารถเลิกสูบบุหรี่ได้ ส่วนในช่วงหลังการหยุดยาพบว่ากลุ่มที่ได้รับยา Nortriptyline ขาดการติดต่อจำนวน 1 ราย จึงมีผู้ป่วยจำนวน 25 ราย(ร้อยละ 83.3)ของกลุ่มที่ได้รับยา Nortriptyline และจำนวน 26 ราย(ร้อยละ 86.7)ของกลุ่มที่ได้รับยา Varenicline ที่มารับยาและตรวจประเมินผลจนครบ 16 สัปดาห์

จากข้อมูลพื้นฐานพบว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่ที่มาเข้าร่วมงานวิจัยเป็นเพศชาย มีเพศหญิงเพียง 2 ราย (ร้อยละ 3.3)เท่านั้นเมื่อเทียบกับการศึกษาในต่างประเทศพบว่า มีเพศหญิงเข้าร่วมการศึกษาสูงกว่า คือ ประมาณร้อยละ 15 ถึง ร้อยละ 50^(12,22) สาเหตุอาจเกิดจากจำนวนเพศหญิงในประเทศไทยมีการสูบบุหรี่น้อยเมื่อเทียบกับเพศหญิงที่สูบบุหรี่จำนวนมากในต่างประเทศดังนั้นเพื่อลดปัจจัยของเพศที่อาจมีผลต่อการศึกษาเรื่องการเลิกบุหรี่ จึงอาจมีการคัดเลือกเพศหญิงให้มีจำนวนมากกว่านี้เพื่อเข้าร่วมการศึกษาในอนาคต

ในส่วนของข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยที่ได้รับยาทั้ง 2 กลุ่ม ได้แก่ อายุ, เพศ, สถานะภาพ, อาชีพ, การศึกษา, รายได้, การดื่มแอลกอฮอล์, โรคประจำตัว, การตรวจร่างกาย และประวัติการสูบบุหรี่พบว่าไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ ยกเว้นแค่ Systolic blood pressure อัตราการเลิกบุหรี่ตลอด 1 สัปดาห์ก่อนวันประเมินผล(PAR; Point Prevalence Abstinence Rate) ณ สัปดาห์ที่ 2, 4 และ 8 ของกลุ่มที่ใช้ยาVareniclineมีแนวโน้มที่ดีกว่ากลุ่มที่ใช้ยาNortriptyline แต่ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และพบว่าเมื่อติดตามไปถึงสัปดาห์ที่ 12 และ 16 PARของกลุ่มที่ใช้ยาVareniclineดีกว่ากลุ่มที่ใช้ยาNortriptylineอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ร้อยละ 56.7 กับ ร้อยละ 30 ; $p=0.037$) โดยพบว่าผู้ป่วยในกลุ่มที่สามารถหยุดบุหรี่ได้ในสัปดาห์แรกๆของการรักษาเป็นกลุ่มเดียวกันกับผู้ป่วยที่สามารถหยุดบุหรี่ได้ในสัปดาห์หลังๆ สรุปคือ ผู้ป่วยสามารถหยุดบุหรี่ได้อย่างต่อเนื่องเป็นส่วนใหญ่ แต่ในการศึกษานี้ไม่ได้นำข้อมูลมาคำนวณอัตราการเลิกบุหรี่อย่างต่อเนื่องตั้งแต่สัปดาห์ที่ 2(CAR; Continuous Abstinence Rate) เนื่องจากพบว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่ไม่สามารถเลิกบุหรี่ได้ตั้งแต่สัปดาห์ที่ 2 ของการให้ยา แต่อย่างไรก็ตาม จากการติดตามพบว่าผู้ป่วยเหล่านี้สามารถเลิกบุหรี่ได้มากขึ้นในสัปดาห์ที่ 8 ของการให้ยาจนประสบผลสำเร็จในสัปดาห์ที่ 12 ซึ่งแสดงให้เห็นว่าการประสบผลสำเร็จในการเลิกบุหรี่ยังไม่จำเป็นต้องเลิกให้ได้ในช่วง 2 สัปดาห์หลังการเริ่มให้ยา แต่การที่ผู้ป่วยค่อยๆเลิกบุหรี่ซึ่งใช้ระยะเวลามากกว่า 2 สัปดาห์ก็สามารถทำให้ผู้ป่วยประสบผลสำเร็จได้ดีเช่นกัน

การติดตามผลของการเลิกบุหรี่อย่างต่อเนื่องหลังหยุดใช้ยาพบว่าระยะเวลาที่น้อยที่สุดที่สามารถใช้ในการประเมินถึงประสิทธิผลของยา คือ 4 สัปดาห์หลังหยุดยา ในการศึกษาในอดีตหลายๆการศึกษาจึงมักจะประเมินผลที่สัปดาห์ที่ 16, 24, 32 และ 52 (4, 12, 20 และ 40 สัปดาห์หลังจากหยุดการใช้ยา) จากการเก็บข้อมูลพบว่าอัตราการเลิกบุหรี่อย่างต่อเนื่องหลังจากการหยุดการใช้ยา 4 สัปดาห์(สัปดาห์ที่ 12 ถึง สัปดาห์ที่ 16) พบว่าผู้ป่วยที่ใช้ยาVareniclineมีอัตราการเลิกบุหรี่ที่ต่อเนื่องในช่วงระยะเวลา 4 สัปดาห์ดังกล่าวดีกว่าผู้ป่วยที่ใช้ยาNortriptyline (ร้อยละ 56.7 กับ ร้อยละ 26.7, RR 2.13(1.09-4.16), $p=0.018$)

เมื่อมาพิจารณาถึงปัจจัยพื้นฐานและประวัติการสูบบุหรี่ที่ผลต่อการเลิกบุหรี่สำเร็จ พบว่าผู้ป่วยที่เคยมีประวัติการเลิกบุหรี่ตั้งแต่ 2 ครั้งขึ้นไปมีโอกาสที่จะเลิกบุหรี่สำเร็จสูงกว่าผู้ป่วยที่เคยเลิกบุหรี่เพียง 1 ครั้ง (ร้อยละ 76.9 กับ ร้อยละ 35.7, RR 2.16(1.00-4.63) $p=0.035$) แสดงถึงว่าผู้ป่วยที่

มีความตั้งใจและความพยายามในการเลิกบุหรี่ในอดีตจะสามารถเลิกบุหรี่ในปัจจุบันได้ดีกว่าผู้ป่วยที่มีความพยายามในอดีตน้อยกว่า

การยืนยันประสิทธิผลของยาVareniclineที่ดีกว่ายาNortriptyline อีกอย่างหนึ่งคือ ในกลุ่มที่มีคะแนน Fagerstrom น้อยกว่า 7 คะแนน จะพบว่ายาVareniclineจะสามารถทำให้ผู้ป่วยเลิกบุหรี่ได้สำเร็จดีกว่ากลุ่มที่ใช้ยาNortriptylineอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ร้อยละ 60 กับ ร้อยละ 25, RR 2.40(1.10-5.24), $p=0.019$) เพราะถ้าดูจากจำนวนของผู้ป่วยในกลุ่มVareniclineถึงแม้จะมีจำนวนที่น้อยกว่าNortriptyline แต่จำนวนผู้ที่เลิกบุหรี่สำเร็จมีมากกว่า

จากการเปรียบเทียบอาการถอนบุหรี่ของผู้ป่วยที่ได้รับยาทั้ง 2 กลุ่มไม่พบความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในแต่ละอาการแสดง โดยอาการที่พบบ่อยที่สุด คือ อาการหงุดหงิดง่ายโดยพบได้ร้อยละ 33.3 และร้อยละ 43.3 ในกลุ่มที่ใช้ยาNortriptylineและVareniclineตามลำดับ อาการข้างเคียงจากการใช้ยาNortriptylineที่น้อยกว่ายาVarenicline คือ อาการปากแห้ง 24 ราย(ร้อยละ 80)($p<0.001$) และง่วงนอน 16 ราย(ร้อยละ 53.3)($p<0.001$) ส่วนอาการข้างเคียงจากการใช้ยาVareniclineที่พบบ่อยกว่า คือ อาการคลื่นไส้ 7 ราย(ร้อยละ 23.3)($p=0.033$) ปัญหาเรื่องการนอน 7 ราย(ร้อยละ 23.3)($p=0.007$) ซึ่งอาการข้างเคียงดังกล่าวก็พบได้เหมือนกับการศึกษาต่างๆที่ผ่านมาในอดีต⁽¹⁴⁾ และยังพบว่าผู้ป่วยที่ใช้ยาVareniclineบางส่วนไม่พบอาการข้างเคียงมากกว่าผู้ป่วยที่ใช้ยาNortriptyline (ร้อยละ 30 และ ร้อยละ 6.7 ตามลำดับ) ($p=0.031$) โดยวิธีแก้ไขอาการข้างเคียงที่เกิดขึ้น เช่น การให้กำลังใจและบอกถึงผลดีของการเลิกบุหรี่ทั้งยังถามความสมัครใจที่จะรับยาต่อเนื่อง และการให้ยาบรรเทาอาการ เช่น ยาแก้คลื่นไส้อาเจียน เป็นต้น

ในส่วนของการตรวจทางห้องปฏิบัติการก่อนและหลังการใช้ยาพบว่า ถ้าเปรียบเทียบกันในกลุ่มของยาแต่ละตัวพบว่าในกลุ่มที่ใช้ยาNortriptylineมีการเพิ่มขึ้นของ SGOTและSGPT โดยที่ระดับSGOTเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.026$)ซึ่งอาจเกิดจากทั้งผลของการใช้ยาเองหรือการที่ผู้ป่วยยังสูบบุหรี่อยู่และมีการดื่มสุราร่วมด้วยแต่เมื่อมาพิจารณาของกลุ่มที่ใช้ยาVareniclineพบว่าทั้งระดับของ SGOTและSGPTมีแนวโน้มที่ลดลงซึ่งอาจเกิดจากการที่ผู้ป่วยในกลุ่มนี้สามารถลดหรือเลิกการสูบบุหรี่ได้มากขึ้นจึงทำให้ผลการตรวจนี้ดีขึ้น แต่ถ้ามีการเปรียบเทียบกันระหว่างกลุ่มยาทั้ง 2 นั้นไม่พบความแตกต่างของผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ การเปรียบเทียบเรื่องการกลับไปสูบบุหรี่ของผู้ป่วยที่ได้รับยาทั้ง 2 กลุ่มพบว่า ในช่วงที่ได้รับยามีการกลับไปสูบบุหรี่ จำนวน 3 ราย(ร้อยละ 10) และจำนวน 2 ราย(ร้อยละ 6.7) ในกลุ่มที่ได้รับยาNortriptylineและVareniclineตามลำดับ ซึ่งไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และมีผู้ป่วย 1 รายในกลุ่มที่ใช้ยาNortriptylineกลับไปสูบบุหรี่ในช่วงการหยุดยา(ผู้ป่วย 1 รายนี้มาตรวจตามนัดจนถึงสัปดาห์ที่ 12 และขาดการติดต่อในสัปดาห์ที่ 16 ดังนั้นในการประเมินจึงต้องสรุปว่าผู้ป่วยรายนี้กลับไปสูบบุหรี่)

5.2 สรุปผลการวิจัย

อัตราการเลิกบุหรี่ตลอด 1 สัปดาห์ก่อนวันประเมินผล(PAR) ณ สัปดาห์ที่ 2, 4 และ 8 ของกลุ่มที่ใช้ยาVareniclineมีแนวโน้มที่ดีกว่ากลุ่มที่ใช้ยาNortriptyline แต่ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และเมื่อติดตามต่อไปพบว่า PAR ณ สัปดาห์ที่ 12 และ 16 และอัตราการเลิกบุหรี่ต่อเนื่องจากสัปดาห์ที่ 12 ไปจนถึงสัปดาห์ที่ 16 ของกลุ่มที่ใช้ยาVareniclineดีกว่ากลุ่มที่ใช้ยาNortriptylineอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ไม่มีความแตกต่างกันในเรื่องของอาการถอนบุหรี่และการกลับมาสูบบุหรี่ใหม่ โดยอาการข้างเคียงที่พบได้บ่อยในกลุ่มที่ใช้ยาNortriptyline คือ ง่วงนอนและปากแห้ง และอาการข้างเคียงที่พบได้บ่อยกว่าในกลุ่มที่ใช้ยาVarenicline คือ อาการคลื่นไส้และปัญหาเรื่องการนอน โดยที่ไม่พบอาการข้างเคียงที่รุนแรงจากการใช้ยาทั้ง 2 ชนิด

5.3 ข้อจำกัดในการทำวิจัย

1. การศึกษานี้เป็นการศึกษาในสถานที่เดียว(Single center study) คือ ภายในคลินิกเลิกบุหรี่ของโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ซึ่งอาจทำให้ได้ข้อมูลที่ไม่หลากหลาย และจำนวนของผู้เข้าร่วมการศึกษายังมีจำนวนน้อยเมื่อเทียบกับการศึกษาในต่างประเทศทำให้ยังอาจไม่สามารถนำไปอ้างอิงในประชากรโดยทั่วไปได้
2. ระยะเวลาที่ใช้ในการศึกษายังอาจสั้นเกินไป ถึงแม้ว่าการติดตามต่อเนื่อง 4 สัปดาห์หลังการหยุดยาจะพอสามารถที่จะบอกถึงประสิทธิผลของยาในการเลิกบุหรี่ได้ แต่การติดตามต่อเนื่องเป็นระยะเวลาที่นานกว่านี้จะช่วยเป็นการยืนยันถึงประสิทธิผลได้ดียิ่งขึ้น
3. เนื่องจากเป็นการศึกษาแบบสุ่มและปกปิด(Randomized, double blind) ดังนั้นจึงต้องมีการปกปิดชนิดของยาที่ใช้รวมไปถึงขนาดยาที่ใช้แก่แพทย์และผู้ป่วย จึงไม่สามารถที่จะปรับขนาดยาได้ตามอาการและผลการหยุดบุหรี่โดยเฉพาะNortriptyline

5.4 ข้อเสนอแนะ

1. ควรเพิ่มจำนวนของสถาบันที่เข้าร่วมงานวิจัยและจำนวนผู้เข้าร่วมการศึกษาให้มากขึ้น เพื่อให้เกิดความน่าเชื่อถือและสามารถนำไปเป็นข้อมูลอ้างอิงในกลุ่มประชากรส่วนใหญ่ได้
2. เพิ่มระยะเวลาในการศึกษาโดยเฉพาะการเพิ่มระยะเวลาในการติดตามต่อเนื่องหลังจากหยุดยา เพื่อให้ทราบถึงประสิทธิผลของยาเลิกบุหรี่ที่ชัดเจนมากยิ่งขึ้นรวมถึงยังสามารถช่วยเหลือผู้ป่วยในกรณีที่กลับมาสูบบุหรี่ใหม่ในขณะที่ติดตามหลังการหยุดยาได้อย่างมีประสิทธิภาพ

3. มีการกำหนดแบบแผนการปรับขนาดของยาให้เหมาะสมกับอาการของผู้ป่วยโดยเฉพาะผู้ที่ได้รับยาNortriptyline โดยให้พยาบาลผู้ช่วยวิจัยมีส่วนร่วมในการปรับขนาดของยาและยังคงปกปิดแพทย์และผู้ป่วยได้

5.5 ประโยชน์ที่ได้รับจากการทำวิจัย

ปัจจุบันมีการใช้ยาNortriptylineในการช่วยเลิกบุหรี่ในโรงพยาบาลต่างๆอย่างแพร่หลาย เนื่องจากเป็นยาในบัญชียาหลักแห่งชาติและมีราคาถูก แต่อาการข้างเคียงที่พบได้บ่อยคือ ง่วงนอน ซึ่งอาจทำให้ผู้ป่วยไม่สามารถทนอาการดังกล่าวและอาจหยุดการรักษาได้ นอกจากนี้ประสิทธิผลในการเลิกบุหรี่ยังไม่สูงมากนัก ซึ่งจากการศึกษาครั้งนี้ทำให้เราทราบว่ายาVareniclineสามารถช่วยเลิกบุหรี่ได้ดีกว่ายาNortriptylineทั้งในช่วงที่ขณะรับยาและหลังหยุดยาจึงอาจนำยาVareniclineมาใช้ในกรณี que ผู้ป่วยมีความล้มเหลวจากการใช้ยาNortriptyline หรือใช้เป็นยาทดแทนในกรณีที่มีข้อห้ามในการใช้ Nortriptyline ได้ ซึ่งในอนาคตถ้ามีการศึกษาที่มากขึ้นเกี่ยวกับประสิทธิผลของยาVareniclineในผู้สูบบุหรี่ชาวไทย อาจทำให้ยาดังกล่าวเข้าเป็นยาในบัญชียาหลักแห่งชาติและสามารถใช้เพื่อให้เกิดประโยชน์กับประชากรส่วนใหญ่ของประเทศได้

รายการอ้างอิง

1. World Health Organization. Report on the global tobacco epidemic, 2011: warning about the dangers of tobacco. Geneva: WHO; 2011.
2. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Smoking-attributable mortality, years of potential life lost, and productivity losses--United States, 2000-2004. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2008;57:1226-8.
3. Rigotti NA. Clinical practice. Treatment of tobacco use and dependence. *N Engl J Med* 2002;346:506-12.
4. National Statistic Office. Major finding the smoking and drinking behavior survey 2011 [Internet]. 2012 [cited 2014 Apr 16]. Available from: service.nso.go.th/nso/nsopublish/themes/files/smokeRep54.pdf.
5. 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(3): 205-9
6. Nides Mitchell, Glover Elbert D, Reus Victor I, Christen Arden G, Make Barry J, Billing, Clare B. Varenicline Versus Bupropion SR or Placebo for Smoking Cessation: A Pooled Analysis. *American Journal of Health Behavior* 2008; 32: 664-675
7. Jirisant Wasin. Comparison of efficacy in varenicline and nortriptyline short-term treating smoking cessation in the inpatient setting [A Thesis Submitted For the Degree of Master of Science Program in Medicine. Department of Medicine, Faculty of Medicine]. Bangkok: Chulalongkorn University; 2012.
8. Pumsawad W. et al. Clinical practice guideline in smoking cessation. Medical department Ministry of health. 2003.
9. Hays JT, Ebbert JO. Varenicline for tobacco dependence. *N Engl J Med* 2008;359:2018-24.
10. Coe JW, Brooks PR, Vetelino MG, Wirtz MC, Arnold EP, Huang J, et al. Varenicline: an alpha4beta2 nicotinic receptor partial agonist for smoking cessation. *J Med Chem* 2005;48:3474-7.

11. Garrison GD, Dugan SE. Varenicline: a first-line treatment option for smoking cessation. *Clin Ther* 2009;31:463-91.
12. Tsai ST, Cho HJ, Cheng HS, Kim CH, Hsueh KC, Billing CB, Jr., et al. A randomized, placebo-controlled trial of varenicline, a selective alpha4beta2 nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, as a new therapy for smoking cessation in Asian smokers. *Clin Ther* 2007;29:1027-39.
13. Wang C, Cho B, Xiao D, Wajsbrot D, Park PW. Effectiveness and safety of varenicline as an aid to smoking cessation: results of an inter-Asian observational study in real-world clinical practice. *Int J Clin Pract* 2013;67:469-76.
14. Nakamura M, Oshima A, Fujimoto Y, Maruyama N, Ishibashi T, Reeves KR. Efficacy and tolerability of varenicline, an alpha4beta2 nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, in a 12-week, randomized, placebo-controlled, dose-response study with 40-week follow-up for smoking cessation in Japanese smokers. *Clin Ther* 2007;29:1040-56.
15. Varenicline (Chantix) warnings: risk versus benefit. *Med Lett Drugs Ther* 2008;50:53.
16. Buchhalter AR, Fant RV, Henningfield JE. Novel pharmacological approaches for treating tobacco dependence and withdrawal: current status. *Drugs* 2008;68:1067-88.
17. Hughes JR, Stead LF, Lancaster T. Antidepressants for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2007:CD000031.
18. 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.
19. U.S. Department of Health and Human Services. Clinical practice guideline : Treating tobacco use & dependence : 2008 update. Public Health Service, May 2008; 73-142
20. Wagena EJ, Knipschild PG, Huibers MJ, et al. 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.

- 21 Khairod P. Efficacy of Varenicline and Nortriptyline in Smoking Cessation : Indirect Comparison of Randomized Controlled Trials.Mahidol University Journal of Pharmaceutical Sciences 2003;40(4),31-9.
- 22 Prochazka AV, Weaver MJ, Keller RT, Flyer E, Licari PA, Lofaso D. A randomized trial of nortriptyline for smoking cessation. Arch Intern Med 1998;158:2035-39.



ภาคผนวก



จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

ภาคผนวก ก

**แบบประเมินระดับความรุนแรงของการเสพติดนิโคติน
(Fagerstrom Test for Nicotine Dependence)**

คุณสูบบุหรี่มานานแรกหลังตื่นนอนตอนเช้าเมื่อใด

- สูบทันทีหลังตื่นนอนหรือภายในไม่เกิน 5 นาที (3 คะแนน)
- สูบหลังตื่นนอนเกิน 5 นาที แต่ไม่เกินครึ่งชั่วโมง (2 คะแนน)
- สูบหลังตื่นนอนเกินครึ่งชั่วโมงแต่ไม่เกิน 1 ชั่วโมง (1 คะแนน)
- สูบหลังตื่นนอนเกิน 1 ชั่วโมง (0 คะแนน)

คุณรู้สึกอย่างไร หากไม่สามารถสูบบุหรี่ได้ในพื้นที่ที่ห้ามสูบ เช่น ห้องสมุด หรือ โรง

ภาพยนตร์

- หงุดหงิด อึดอัด (1 คะแนน)
- เฉยๆ (0 คะแนน)

ในแต่ละวัน บุหรี่มวนใดที่คุณคิดว่า ถ้าไม่ได้สูบแล้วจะหงุดหงิดมากที่สุด

- มวนแรกที่สูบในตอนเช้า (1 คะแนน)
- มวนไหนๆก็เหมือนกัน (0 คะแนน)

โดยปกติคุณสูบบุหรี่วันละกี่มวน

- มากกว่า 31 มวนขึ้นไป (3 คะแนน)
- 21-30 มวน (2 คะแนน)
- 11-20 มวน (1 คะแนน)
- ไม่เกิน 10 มวน (0 คะแนน)

โดยเฉลี่ยคุณสูบบุหรี่มากที่สุดในช่วง 2-3 ชั่วโมงแรกหลังตื่นนอนมากกว่าช่วงอื่นๆของวันหรือไม่

- ใช่ (1 คะแนน)
- ไม่ใช่ (0 คะแนน)

ขณะที่คุณป่วยต้องนอนอยู่บนเตียงเกือบตลอดเวลา คุณต้องการสูบบุหรี่หรือไม่

ต้องการ (1 คะแนน)

ไม่ต้องการ (0 คะแนน)

คะแนนรวมทั้งหมด

การแปลผล 7-10 คะแนน ตัดนิโคตินมาก

4-6 คะแนน ตัดนิโคตินปานกลาง

น้อยกว่า 4 คะแนน ตัดนิโคตินต่ำ



ภาคผนวก ข

ข้อมูลสำหรับผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย

ชื่อโครงการวิจัย การศึกษาประสิทธิผลระหว่าง ยาวาเรนิคลิน และ ยานอร์ทริปไทลีน ในการเลิก
บุหรี่ระยะสั้นสำหรับผู้ป่วยนอก

แพทย์ผู้ทำวิจัย

นพ.ปรเมศร์ ชุนรงณ์

ที่อยู่ หน่วยโรคปอด ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

เบอร์โทรศัพท์(ที่ทำงานและมือถือ) 02-2564252, 081-8884536

แพทย์ผู้ร่วมในโครงการวิจัย

ชื่อ รองศาสตราจารย์นายแพทย์ฉันทชาย สิริพิพันธุ์

ที่อยู่ หน่วยโรคปอด ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

เบอร์โทรศัพท์ (ที่ทำงานและมือถือ) 02-2564252, 081-6462929

เรียนผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยทุกท่าน

ท่านได้รับเชิญให้เข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้เนื่องจากท่านเป็นกลุ่มที่ผู้ทำวิจัยให้ความสนใจ
เพื่อต้องการช่วยให้ท่านเลิกสูบบุหรี่ก่อนที่ท่านตกลงเข้าร่วมการศึกษาดังกล่าวขอให้ท่านอ่าน
เอกสารฉบับนี้ออย่างละเอียดเพื่อให้ท่านได้ทราบถึงเหตุผลและรายละเอียดของการศึกษาวิจัยใน ครั้ง
นี้หากท่านมีข้อสงสัยใดๆเพิ่มเติมกรุณาซักถามจากทีมงานของแพทย์ผู้ทำวิจัยหรือแพทย์ผู้เข้าร่วมใน
โครงการวิจัยซึ่งจะเป็นผู้สามารถให้ความกระจ่างแก่ท่านได้ท่านสามารถขอคำแนะนำ ในการเข้าร่วม
โครงการวิจัยนี้จากครอบครัวเพื่อนหรือแพทย์ประจำตัวของท่านได้ถ้าท่าน ตัดสินใจแล้วว่าจะเข้าร่วม
โครงการวิจัยนี้ขอให้ท่านเซ็นต์ชื่อยินยอมในหนังสือแสดงความยินยอม การเข้าร่วมในโครงการวิจัย

เหตุผลความเป็นมา

การสูบบุหรี่เป็นสาเหตุการเสียชีวิตทั่วโลกประมาณ 6 ล้านคนต่อปีโดยเป็นผู้ที่ไม่สูบบุหรี่ถึง
600,000 คนซึ่งสัมพันธ์กับควันบุหรี่ ในปี 2030 จะมีแนวโน้มผู้เสียชีวิตเพิ่มขึ้นเป็น 10 ล้านคน ซึ่ง
สาเหตุการเสียชีวิตที่สำคัญ คือ โรคถุงลมโป่งพอง, โรคมะเร็งปอด และ โรคหัวใจและหลอดเลือด

พบว่าในผู้ที่เสียชีวิตทั่วโลกจากโรคไม่ติดต่อเรื้อรัง (Noncommunicable diseases ; NCD) เช่น มะเร็ง, เบาหวาน, โรคปอดเรื้อรัง และโรคหลอดเลือดหัวใจ เป็นผู้สูบบุหรี่ถึง 63%มีการศึกษาใน สหรัฐอเมริกาพบว่า 70% ของผู้สูบบุหรี่มีความต้องการที่จะหยุดสูบบุหรี่ และ โดยที่ 33% ของผู้สูบบุหรี่พยายามที่จะหยุดบุหรี่ด้วยตนเอง โดยที่ประสบผลสำเร็จเพียง 5% และ 20% ของผู้ที่เลิกบุหรี่ พยายามหาความช่วยเหลือจากองค์กรหรือหน่วยงานต่างๆ สำหรับสถานการณ์ในประเทศไทย ข้อมูลจากสำนักงานสถิติแห่งชาติพบว่าในปี 2554 คนไทยที่อายุมากกว่า 15 ปี จำนวน 53.9 ล้านราย มีถึง 11.5 ล้านรายที่สูบบุหรี่ ในจำนวนนี้ 9.9 ล้านรายสูบบุหรี่เป็นประจำ ข้อมูลของสำนัก คณะกรรมการพัฒนาเศรษฐกิจและสังคมแห่งชาติ (สศช) รายงานค่าใช้จ่ายในการบริโภคบุหรี่ของครัวเรือนไทยเพิ่มขึ้นจาก 5,408 ล้านบาท ในไตรมาสที่หนึ่งของปี 2554 เป็น 5,613 ล้านบาทในปี 2555 หรือเพิ่มขึ้น 3.8% โดยมีข้อมูลของศูนย์ข่าวสารเวชภัณฑ์ กระทรวงสาธารณสุขปี 2552 ที่รัฐต้องเสียค่าใช้จ่ายในการรักษาโรคทั้ง 3 (โรคมะเร็งปอด, โรคถุงลมโป่งพอง และ โรคหัวใจและหลอดเลือด) เท่ากับ 51,569 ล้านบาท แต่รายรับของรัฐจากภาษีบุหรี่เท่ากับ 43,936 ล้านบาท และจาก ข้อมูลการศึกษาภาวะโรคจากปัจจัยเสี่ยงของประชาชนของกระทรวงสาธารณสุข ซึ่งทำการศึกษาทุก 5 ปี พบว่าในปี 2552 การสูบบุหรี่ เป็นสาเหตุการเสียชีวิตของประชากรไทย 48,244 คนต่อปี โดยเฉลี่ยเป็นผู้ชาย 1 ใน 6 คน และผู้หญิง 1 ใน 25 คนในปัจจุบันได้มีการสนับสนุนให้มีการเลิกสูบบุหรี่ จากองค์กรต่างๆทั้งภาครัฐและเอกชนและได้มีการจัดตั้งคลินิกเลิกบุหรี่ขึ้นตามโรงพยาบาลต่างๆเพื่อช่วยให้ผู้ที่ต้องการเลิกสูบบุหรี่สามารถเข้าถึงบริการได้ง่ายขึ้น โดยมีขบวนการและวิธีการต่างๆได้ถูกนำมาใช้ เช่น พฤติกรรมบำบัด, การให้คำแนะนำและความรู้, รวมถึงการใช้ยาชนิดต่างๆ

ซึ่งพบว่าการใช้ยาเพื่อช่วยในการสูบบุหรี่นั้นสามารถทำให้ผู้ติดบุหรี่ประสบความสำเร็จในการเลิกสูบบุหรี่ได้ดีกว่าพฤติกรรมบำบัดและการแนะนำและให้ความรู้ โดยที่ปัจจุบันในประเทศไทย ได้มียาช่วยเลิกบุหรี่อยู่หลายชนิด ทั้งที่เป็นสารทดแทนนิโคติน และ ที่ไม่ใช่สารทดแทนนิโคติน รวมไปถึงสมุนไพรต่าง เช่น

หญ้าดอกขาว กานพลู และรางจืด เป็นต้น และพบว่ามีประสิทธิภาพดียิ่งขึ้นเมื่อใช้ร่วมกับ พฤติกรรมบำบัดและการแนะนำให้ความรู้

ปัจจุบันพบว่ายา Nortriptyline(นอร์ทริปไทลีน) เป็นยาที่ได้รับความนิยมนำมาใช้ในการช่วยเลิกสูบบุหรี่เนื่องจากใช้ง่าย ราคาถูก และสามารถใช้ได้กับทุกสิทธิการรักษาแต่ประสิทธิภาพในการเลิก

สูบบุหรี่ยังไม่เป็นที่น่าพอใจมากนัก จึงได้เริ่มมีการนำยาช่วยเลิกสูบบุหรี่ตัวใหม่คือ Varenicline(วาเรนิคลิน)มาใช้ทดแทนแต่ยังอยู่ในวงจำกัดเนื่องจากราคาค่อนข้างสูง

จากผลกระทบด้านสุขภาพ และ ภาวะด้านเศรษฐกิจดังกล่าว จึงนำไปสู่แนวคิดของการทำวิจัยเพื่อใช้ยา Varenicline(วาเรนิคลิน) และ Nortriptyline(นอร์ทริปไทลีน) ในการเลิกสูบบุหรี่ระยะสั้นสำหรับผู้ป่วยนอก เพื่อจะได้ทราบถึงประสิทธิภาพของยาทั้ง 2 ตัวดังกล่าวจนถึงการนำไปใช้ในเวชปฏิบัติ อีกทั้งยังช่วยป้องกันภาวะแทรกซ้อนจากการสูบบุหรี่ รวมถึงลดค่าใช้จ่ายทางด้านสาธารณสุขด้วยเช่นกัน

จำนวนผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัยคือ 60 คน

วิธีการที่เกี่ยวข้องกับการวิจัย

หลังจากท่านให้ความยินยอมที่จะเข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้ท่านจะได้รับการตรวจคลื่นไฟฟ้าหัวใจ ตรวจสมรรถภาพทางปอด และเจาะเลือด 7 ซีซี เพื่อตรวจดูการทำงานของตับและไตเพื่อคัดกรองว่าท่านมีคุณสมบัติที่เหมาะสมที่จะเข้าร่วมในการวิจัยและผู้วิจัยจะขอให้ท่านทำแบบสอบถามซึ่งมี 6 ข้อเพื่อประเมินระดับการติดยาหรือสูบบุหรี่ของท่าน หากท่านมีคุณสมบัติตามเกณฑ์คัดเข้าโดยการศึกษาก็จะแบ่งเป็น 2 กลุ่มคือกลุ่มที่ได้รับยา Varenicline(วาเรนิคลิน) และได้รับยา Nortriptyline(นอร์ทริปไทลีน) โดยท่านมีโอกาสเท่าๆกันที่จะถูกสุ่มเข้ากลุ่มใดกลุ่มหนึ่งและขอให้ท่านรับประทานยาติดต่อกันเป็นเวลา 12 สัปดาห์และกำหนดวันเลิกบุหรี่คือวันที่ 14 ของการรับประทานยาท่านจะได้รับการนัดหมายให้มาพบแพทย์ตามวันเวลาที่ผู้ทำวิจัยนัดหมายเพื่อตรวจการติดตามผลการเลิกสูบบุหรี่และจะได้รับการร่างกายอย่างละเอียดและเจาะเลือด 7 ซีซี อีกครั้งในสัปดาห์ที่ 4 และหลังจากรับประทานยาครบ 12 สัปดาห์เพื่อดูการทำงานของตับและไต โดยเลือดที่เหลือจากการตรวจจะถูกทำลายโดยวิธีมาตรฐานและได้รับการตรวจปริมาณก๊าซคาร์บอนมอนอกไซด์ของลมหายใจใน

สัปดาห์ที่ 2, 4, 8, 12 และ 16 เพื่อเป็นการประเมินว่าผู้เข้าร่วมโครงการยังสูบบุหรี่อยู่หรือไม่ โดยตลอดระยะเวลาที่ท่านอยู่ในโครงการวิจัยคือ 16 สัปดาห์และมาพบผู้วิจัยหรือผู้ร่วมทำวิจัยทั้งสิ้น 6 ครั้ง

ตารางนัดหมายผู้ป่วยในการเข้าร่วมโครงการวิจัย

สัปดาห์ที่	ตรวจเลือด การทำงาน ตับ ไต	คลื่นไฟฟ้าหัวใจ เอ็กซเรย์ปอด	ตรวจคาร์บอนมอน นอกไซด์ของลมหายใจ	ได้รับสุขศึกษา จากแพทย์และ พยาบาล
ครั้งแรก	/	/		/
2			/	/
4	/		/	/
8			/	/
12	/		/	/
16			/	/

ความรับผิดชอบของอาสาสมัครผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัย

เพื่อให้งานวิจัยนี้ประสบความสำเร็จผู้ทำวิจัยใคร่ขอความร่วมมือจากท่านโดยจะขอให้ท่านปฏิบัติตามคำแนะนำของผู้ทำวิจัยอย่างเคร่งครัดรวมทั้งแจ้งอาการผิดปกติต่างๆที่เกิดขึ้นกับท่านระหว่างที่ท่านเข้าร่วมในโครงการวิจัยให้ผู้ทำวิจัยได้รับทราบเพื่อความปลอดภัยท่านไม่ควรรับประทานยาอื่นจากการจ่ายยาโดยแพทย์ท่านอื่นหรือซื้อยาจากร้านขายยา ขอให้ท่านปรึกษาผู้ทำวิจัยทั้งนี้เนื่องจากยาดังกล่าวอาจมีผลต่อยาที่ท่านได้รับจากผู้ทำวิจัย ดังนั้นขอให้ท่านแจ้งผู้ทำวิจัยเกี่ยวกับยาที่ท่านได้รับในระหว่างที่ท่านอยู่ในโครงการวิจัย

ความเสี่ยงที่อาจได้รับ

การรับประทานยาทุกชนิดอาจทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ได้ แพทย์ผู้ทำการวิจัยขอชี้แจงถึงความเสี่ยงที่อาจเกิดขึ้นจากยาที่ใช้ในการศึกษาดังต่อไปนี้

ผลข้างเคียงของยา Varenicline (วาเรนิคลิน) คือ อาการคลื่นไส้ อาเจียน นอนไม่หลับ ผื่นแปลกๆ ซึ่งวิธีที่จะลดอาการคลื่นไส้ อาเจียน คือ การรับประทานพร้อมกับอาหาร และอาการดังกล่าวจะค่อยๆ ดีขึ้นเมื่อรับประทานยาไปสักระยะหนึ่ง

ผลข้างเคียงของยาNortriptyline(นอร์ทริปไทลีน) คือ อาการง่วงนอน ปากแห้ง คอแห้ง ใจสั่น หัวใจเต้นผิดจังหวะ ซึ่งสามารถแก้ไขได้โดย การปรับเพิ่ม หรือ ลดขนาดยาอย่างช้าๆและติดตามอาการอย่างใกล้ชิด

ดังนั้นระหว่างที่ท่านอยู่ในโครงการวิจัยจะมีการติดตามดูแลสุขภาพของท่านอย่างใกล้ชิด กรุณาแจ้งผู้ทำวิจัยในกรณีที่พบอาการผิดปกติดังกล่าวข้างต้นหรืออาการอื่นๆที่พบร่วมด้วยระหว่างที่อยู่ในโครงการวิจัยถ้ามีการเปลี่ยนแปลงเกี่ยวกับสุขภาพของท่านขอให้ท่านแจ้งให้ผู้ทำวิจัยทราบโดยเร็ว

ความเสี่ยงที่อาจได้รับการเจาะเลือด

ท่านมีโอกาสที่จะเกิดอาการเจ็บ เลือดออก ข้าจากการเจาะเลือด อาการบวมบริเวณที่เจาะเลือดหรือหน้ามืด และโอกาสที่จะเกิดการติดเชื้อบริเวณที่เจาะเลือดพบได้น้อยมาก ตัวอย่างเลือดที่เหลือจากการวิจัยจะถูกทิ้งและทำลาย

ความเสี่ยงที่ไม่ทราบแน่นอน

ท่านอาจเกิดอาการข้างเคียง หรือความไม่สบาย นอกเหนือจากที่ได้แสดงในเอกสารฉบับนี้ ซึ่งอาการข้างเคียงเหล่านี้เป็นอาการที่ไม่เคยพบมาก่อน เพื่อความปลอดภัยของท่าน ควรแจ้งผู้ทำวิจัยให้ทราบทันทีเมื่อเกิดความผิดปกติใดๆ เกิดขึ้น หากท่านมีข้อสงสัยใดๆ เกี่ยวกับความเสี่ยงที่อาจได้รับจากการเข้าร่วมในโครงการวิจัย ท่านสามารถสอบถามจากผู้ทำวิจัยได้ตลอดเวลา

หากมีการค้นพบข้อมูลใหม่ ๆ ที่อาจมีผลต่อความปลอดภัยของท่านในระหว่างที่ท่านเข้าร่วมโครงการวิจัย ผู้ทำวิจัยจะแจ้งให้ท่านทราบทันที เพื่อให้ท่านตัดสินใจว่าจะอยู่ใน โครงการวิจัยต่อไป หรือจะขอลถอนตัวออกจากการวิจัย

ประโยชน์ที่อาจได้รับ

การเข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้อาจจะทำให้ท่านสามารถที่จะเลิกสูบบุหรี่หรือลดการสูบบุหรี่ได้มากขึ้นซึ่งจะทำให้สุขภาพของท่านรวมถึงบุคคลใกล้ชิดจะดีขึ้นและยังเป็นการลดค่าใช้จ่ายในครัวเรือนอีกด้วย

วิธีการและรูปแบบการรักษาอื่น ๆ ซึ่งมีอยู่สำหรับอาสาสมัคร

ท่านไม่จำเป็นต้องเข้าร่วมโครงการวิจัยนี้เพื่อประโยชน์ในการรักษาโรคที่ท่านเป็นอยู่ เนื่องจากมีแนวทางการรักษาอื่น ๆ หลายแบบสำหรับรักษาโรคของท่านได้ ดังนั้นจึงควรปรึกษาแนวทางการรักษาวิธีอื่นๆ กับแพทย์ผู้ให้การรักษาท่านก่อนตัดสินใจเข้าร่วมในการวิจัย

ข้อปฏิบัติของท่านขณะที่ร่วมในโครงการวิจัย

ขอให้ท่านปฏิบัติดังนี้

- ขอให้ท่านให้ข้อมูลทางการแพทย์ของท่านทั้งในอดีตและปัจจุบันแก่ผู้ทำวิจัยด้วยความสัตย์จริง
- ขอให้ท่านแจ้งให้ผู้ทำวิจัยทราบความผิดปกติที่เกิดขึ้นระหว่างที่ท่านร่วมในโครงการวิจัย
- ขอให้ท่านงดการใช้ยาอื่นนอกเหนือจากที่ผู้ทำวิจัยได้จัดให้รวมถึงการรักษาอื่นๆ เช่นการรักษาด้วยสมุนไพรหรือการซื้อยาจากร้านขายยา
- ขอให้ท่านแจ้งให้ผู้ทำวิจัยทราบทันทีหากท่านได้รับยาอื่นนอกเหนือจากยาที่ใช้ในการศึกษาตลอดระยะเวลาที่ท่านอยู่ในโครงการวิจัย
- ขอให้ท่านนำยาที่ใช้ในการศึกษาของท่านทั้งหมดที่เหลือจากการรับประทานมาให้ผู้ทำวิจัยทุกครั้งที่นัดหมายให้มาพบ

อันตรายที่อาจเกิดขึ้นจากการเข้าร่วมในโครงการวิจัยและความรับผิดชอบของผู้ทำวิจัย/ผู้สนับสนุน การวิจัย

หากพบอันตรายที่เกิดขึ้นจากการวิจัยท่านจะได้รับการรักษาอย่างเหมาะสมทันทีหากพิสูจน์ได้ว่าท่านปฏิบัติตามคำแนะนำของทีมผู้ทำวิจัยแล้วผู้ทำวิจัย/ผู้สนับสนุนการวิจัยยินดีจะรับผิดชอบค่าใช้จ่ายในการรักษาพยาบาลของท่านและการลงนามในเอกสารให้ความยินยอมไม่ได้หมายความว่าท่านได้สละสิทธิ์ทางกฎหมายตามปกติที่ท่านพึงมี

ในกรณีที่ท่านได้รับอันตรายใดๆ หรือต้องการข้อมูลเพิ่มเติมที่เกี่ยวข้องกับโครงการวิจัย ท่านสามารถติดต่อกับแพทย์ผู้ทำวิจัยคือ นพ.ประเมศร์ ชูณรงค์ ได้ตลอด 24 ชั่วโมง ดังรายละเอียดข้างต้น

ค่าใช้จ่ายของท่านในการเข้าร่วมการวิจัย

ท่านจะได้รับยา Varenicline (วาเรนิคลิน) หรือ Nortriptyline (นอร์ทริปไทลีน) ในโครงการวิจัยจากผู้สนับสนุนการวิจัยโดยไม่ต้องเสียค่าใช้จ่าย (ค่าใช้จ่ายอื่นที่เกี่ยวข้องกับโครงการวิจัย เช่น ค่าธรรมเนียมทางการแพทย์ และค่าวิเคราะห์ทางห้องปฏิบัติการจากผู้สนับสนุนการวิจัยจะเป็นผู้รับผิดชอบทั้งหมด)

ค่าตอบแทนสำหรับผู้เข้าร่วมวิจัย

ท่านจะไม่ได้รับค่าตอบแทนในการเข้าร่วมการวิจัยแต่ท่านจะได้รับเงินค่าเดินทางค่าเสียเวลาและค่าชดเชยการสูญเสียรายได้ที่มาพบแพทย์ตามนัดครั้งละ 200 บาท รวม 5 ครั้งจากทั้งหมด 6 ครั้ง โดยจะเริ่มได้รับตั้งแต่การมาตรวจตามนัดที่สัปดาห์ที่ 2, 4, 8, 12 และ 16 รวมเป็นเงิน 1,000 บาท

การเข้าร่วมและการสิ้นสุดการเข้าร่วมโครงการวิจัย

การเข้าร่วมในโครงการวิจัยครั้งนี้เป็นไปโดยความสมัครใจหากท่านไม่สมัครใจจะเข้าร่วมการศึกษาแล้วท่านสามารถถอนตัวได้ตลอดเวลาการขอลถอนตัวออกจากโครงการวิจัยจะไม่มีผลต่อการดูแลรักษาโรคของท่านแต่อย่างใด ผู้ทำวิจัยอาจถอนท่านออกจากการเข้าร่วมการวิจัยเพื่อเหตุผลด้านความปลอดภัยของท่าน

หรือเมื่อผู้สนับสนุนการวิจัยยุติการดำเนินงานวิจัยหรือในกรณีดังต่อไปนี้

- ท่านไม่สามารถปฏิบัติตามคำแนะนำของผู้ทำวิจัย
- ท่านรับประทานยาที่ไม่อนุญาตให้ใช้ในการศึกษา
- ท่านตั้งครรภ์ระหว่างที่เข้าร่วมโครงการวิจัย
- ท่านเกิดอาการข้างเคียงหรือความผิดปกติของผลทางห้องปฏิบัติการจากการได้รับยาที่ใช้ในการศึกษา
- ท่านแพ้ยาที่ใช้ในการศึกษา
- ท่านต้องการปรับเปลี่ยนการรักษาด้วยยาตัวที่ไม่ได้รับอนุญาตจากการวิจัยครั้งนี้

การปกป้องรักษาข้อมูลความลับของอาสาสมัคร

ข้อมูลนี้อาจนำไปสู่การเปิดเผยตัวท่านจะได้รับการปกปิดและจะไม่เปิดเผยแก่สาธารณชน ในกรณีที่ผลการวิจัยได้รับการตีพิมพ์ชื่อและที่อยู่ของท่านจะต้องได้รับการปกปิดอยู่เสมอโดยจะ ใช้เฉพาะรหัสประจำโครงการวิจัยของท่านจากการลงนามยินยอมของท่านผู้ทำวิจัยและ ผู้สนับสนุนการวิจัยสามารถเข้าไปตรวจสอบบันทึกข้อมูลทางการแพทย์ของท่านได้แม้จะสิ้นสุด โครงการวิจัยแล้วก็ตามหากท่านต้องการยกเลิกการให้สิทธิ์ดังกล่าวท่านสามารถแจ้งหรือเขียนบันทึกขอยกเลิกการให้คำยินยอมโดยส่งไปที่หน่วยโรคปอด ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ถนนพระราม4 ปทุมวันกรุงเทพฯ10330 หากท่านขอยกเลิกการให้คำยินยอมหลังจากที่ท่านได้เข้าร่วมโครงการวิจัยแล้วข้อมูลส่วนตัวของท่านจะไม่ถูกบันทึกเพิ่มเติมอย่างไรก็ตามข้อมูลอื่นๆของท่านอาจถูกนำมาใช้เพื่อ ประเมินผลการวิจัยและท่านจะไม่สามารถกลับมาเข้าร่วมในโครงการนี้ได้อีกทั้งนี้เนื่องจากข้อมูล ของท่านที่จำเป็นสำหรับใช้เพื่อการวิจัยไม่ได้ถูกบันทึกจากการลงนามยินยอมของท่านแพทย์ผู้ทำวิจัยสามารถบอกรายละเอียดของท่านที่เกี่ยวกับการเข้าร่วมโครงการวิจัยนี้ให้แก่แพทย์ผู้รักษาท่านได้

การจัดการกับตัวอย่างชีวภาพที่เหลือ

ตัวอย่างชีวภาพที่ได้จากอาสาสมัคร เช่น เลือดที่เหลือจากการวิจัย ผู้วิจัยอาจจะจัดการ โดยทำลายตามวิธีมาตรฐานทันทีที่เสร็จสิ้นการวิจัย

สิทธิของผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัย

ในฐานะที่ท่านเป็นผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัยท่านจะมีสิทธิดังต่อไปนี้

1. ท่านจะได้รับทราบถึงลักษณะและวัตถุประสงค์ของการวิจัยในครั้งนี้
2. ท่านจะได้รับการอธิบายเกี่ยวกับระเบียบวิธีการของการวิจัยทางการแพทย์รวมทั้งยาและอุปกรณ์ ที่ใช้ในการวิจัยครั้งนี้
3. ท่านจะได้รับการอธิบายถึงความเสี่ยงและความไม่สบายที่จะได้รับจากการวิจัย
4. ท่านจะได้รับการอธิบายถึงประโยชน์ที่ท่านอาจจะได้รับจากการวิจัย
5. ท่านจะได้รับการเปิดเผยถึงทางเลือกในการรักษาด้วยวิธีอื่นยาหรืออุปกรณ์ซึ่งมีผลดีต่อท่านรวมทั้งประโยชน์และความเสี่ยงที่ท่านอาจได้รับ
6. ท่านจะได้รับทราบแนวทางในการรักษาในกรณีที่พบโรคแทรกซ้อนภายหลังการเข้าร่วมในโครงการวิจัย
7. ท่านจะมีโอกาสได้ซักถามเกี่ยวกับงานวิจัยหรือขั้นตอนที่เกี่ยวข้องกับงานวิจัย
8. ท่านจะได้รับทราบว่าการยินยอมเข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้ท่านสามารถถอนตัวจากโครงการ เมื่อใดก็ได้โดยผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัยสามารถขอถอนตัวจากโครงการโดยไม่ได้รับผลกระทบใดๆทั้งสิ้น
9. ท่านจะได้รับสำเนาเอกสารใบยินยอมที่มีทั้งลายเซ็นและวันที่

10.ท่านมีสิทธิ์ในการตัดสินใจว่าจะเข้าร่วมในโครงการวิจัยหรือไม่ก็ได้โดยปราศจากการใช้ อิทธิพล บังคับข่มขู่หรือการหลอกลวงหากท่านไม่ได้รับการชดเชยอันควรต่อการบาดเจ็บหรือเจ็บป่วยที่เกิดขึ้น โดยตรงจากการวิจัยหรือท่านไม่ได้รับการปฏิบัติตามที่ปรากฏในเอกสารข้อมูลคำ อธิบายสำหรับผู้เข้าร่วมในการ วิจัย

ท่านสามารถร้องเรียนได้ที่คณะกรรมการจริยธรรมการวิจัย คณะแพทยศาสตร์จุฬาลงกรณ์ มหาวิทยาลัยตึกอำนวยการชั้น3โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ถนนพระราม4ปทุมวันกรุงเทพฯ 10330 โทร0-2256-4455ต่อ14, 15ในเวลาราชการ

ขอขอบคุณในการร่วมมือของท่านมา ณ ที่นี้



ภาคผนวก ค

หนังสือแสดงความยินยอมการเข้าร่วมในโครงการวิจัย

การวิจัยเรื่อง การศึกษาประสิทธิภาพระหว่าง ยาวาเรนิคลิน และ ยานอ์ทริปไทลีน ในการเลิก
 บุหรี่ระยะสั้น สำหรับผู้ป่วยนอก (Comparison of efficacy of varenicline and nortriptyline
 short-term smoking cessation in outpatient setting)

ข้าพเจ้า นาย นาง/นางสาว.....ได้อ่านรายละเอียดจาก
 เอกสารข้อมูลสำหรับผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยวิจัยที่แนบมา และข้าพเจ้ายินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัย
 โดยสมัครใจ ข้าพเจ้าได้รับการอธิบายจากผู้วิจัยถึงวัตถุประสงค์ของการวิจัย ระยะเวลาของการทำ
 วิจัย วิธีการวิจัย อันตราย หรืออาการที่อาจเกิดขึ้นจากการวิจัย หรือจากยาที่ใช้ รวมทั้งประโยชน์ที่
 จะ เกิดขึ้นจากการวิจัย และแนวทางการรักษาโดยวิธีอื่นอย่างละเอียด โดยผู้วิจัยได้ตอบคำถามต่าง ๆ
 ด้วย ความเต็มใจไม่ปิดบังซ่อนเร้นจนข้าพเจ้าพอใจ ข้าพเจ้ารับทราบจากผู้วิจัยว่าหากเกิดอันตราย
 ใด ๆ จากการวิจัยดังกล่าว ผู้เข้าร่วมวิจัยจะ ได้รับการรักษาพยาบาลโดยไม่เสียค่าใช้จ่าย ข้าพเจ้ามี
 สิทธิที่จะบอกเลิกเข้าร่วมในโครงการวิจัย เมื่อใดก็ได้ โดยไม่จำเป็นต้องแจ้งเหตุผล และการบอกเลิก
 การเข้าร่วมการวิจัยนี้ จะไม่มีผลต่อการ รักษาโรคหรือสิทธิอื่นๆ ที่ข้าพเจ้าจะพึงได้รับต่อไป ข้าพเจ้า
 ได้ตระหนักว่าข้อมูลในการวิจัยรวมถึงข้อมูลทางการแพทย์ที่ไม่มีการเปิดเผยชื่อ จะ ผ่าน
 กระบวนการต่างๆ เช่น การเก็บข้อมูล การบันทึกข้อมูลในคอมพิวเตอร์ การตรวจสอบ การ
 วิเคราะห์ และการรายงานเพื่อวัตถุประสงค์ทางวิทยาศาสตร์ รวมทั้งการใช้ข้อมูลทางการแพทย์ใน
 อนาคตหรือการวิจัยทางด้านเภสัชภัณฑ์ เท่านั้น ข้าพเจ้ายินดีลงนามในใบยินยอมนี้เพื่อเข้าร่วมการ
 วิจัยด้วยความเต็มใจ

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
 CHULALONGKORN UNIVERSITY

..... ลงนามผู้

ยินยอม

(.....) ชื่อผู้ยินยอมตัวบรรจง
 วันที่เดือน.....พ.ศ.....

..... ลงนามผู้ทำวิจัย

(.....) ชื่อผู้ทำวิจัย ตัวบรรจง
 วันที่.....เดือน.....พ.ศ.....

..... ลงนามพยาน

(.....) ชื่อพยาน ตัวบรรจง
 วันที่.....เดือน.....พ.ศ.....

...

รายการอ้างอิง





ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์

ชื่อ นายปรเมศร์ ชุนรงณ์

วันเดือนปีเกิด วันที่ 24 เมษายน พ.ศ. 2522 ที่จังหวัดชัยนาท

การศึกษา

พ.ศ. 2546 แพทยศาสตร์บัณฑิต คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

พ.ศ. 2553 วุฒิบัตรอายุรศาสตร์ ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

พ.ศ. 2557-2559 แพทย์ประจำบ้านต่อยอดและนิติตปริญาโท สาขาโรคระบบการ
หายใจและภาวะวิกฤตโรคระบบการหายใจ ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์
มหาวิทยาลัย

การทำงาน

พ.ศ. 2546-2547 แพทย์ใช้ทุนปีที่ 1 โรงพยาบาลอุทัยธานี จ.อุทัยธานี

พ.ศ. 2548-2550 แพทย์ใช้ทุนปีที่ 2-4 โรงพยาบาลบ้านไร่ จ.อุทัยธานี

พ.ศ. 2553-2557 แพทย์ประจำและหัวหน้าแผนกอายุรกรรม โรงพยาบาลอินทร์บุรี

จ.สิงห์บุรี

