

การเสพติดนิโคติน (nicotine addiction)



หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่องแก่

ผู้ประกอบการวิชาชีพเภสัชกรรม

จำนวนหน่วยกิต : 2.5 หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง

วันที่รับรอง : 23 ธันวาคม 2563

วันหมดอายุ : 22 ธันวาคม 2564

ผู้เขียน : ผศ.ดร.ภญ.พยอม สุขเอนกนันท์ โอล์สัน

คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหาสารคาม

วัตถุประสงค์

1. สามารถอธิบายนิยามของการเสพติดนิโคติน
2. เข้าใจและสามารถอธิบายคุณสมบัติของนิโคตินได้
3. เข้าใจและสามารถอธิบายจลนศาสตร์และเภสัชพลศาสตร์ของผลิตภัณฑ์ที่มีนิโคตินเป็นองค์ประกอบได้

บทนำ

บุหรี่เป็นปัจจัยเสี่ยงต่อโรคเรื้อรัง (non-communicable diseases) ที่สามารถป้องกันได้ และเป็นสาเหตุของการเสียชีวิตของคนทั่วโลกปีละ 8 ล้านคน^[1] ในประเทศไทยบุหรี่ทำให้คนไทยเสียชีวิตจำนวน 72,656 คน ในปี 2560 โดยร้อยละ 49 เป็นโรคที่เกี่ยวข้องกับปอด^[2] ความรู้ทางเภสัชวิทยาในปัจจุบันช่วยอธิบายถึงการเสพติดบุหรี่ได้ 3 ประเด็นหลัก คือ บุหรี่และรูปแบบของผลิตภัณฑ์บุหรี่ สารนิโคตินในบุหรี่ และกระบวนการทางเภสัชวิทยาและทางพฤติกรรมที่ทำให้ติดบุหรี่มีลักษณะเหมือนการติดยาอื่นๆ เช่น เฮโรอีนและโคเคน^[3]

การเสพติดบุหรี่เป็นกระบวนการที่ซับซ้อนระหว่างปัจจัยทาง ความรู้ความเข้าใจ (cognition), พฤติกรรม (behavior), ชีววิทยา (biology) และ สังคม (society) ที่เกี่ยวข้องกับสุขภาพ^[4] ดังนั้นการเข้าใจการเสพติดบุหรี่ในหลายมิติจะสามารถออกแบบการรักษาการช่วยเหลืออย่างมีระบบได้ บทความนี้เน้นรวบรวมความรู้เกี่ยวข้องกับนิโคติน ซึ่งยังคงเป็นสารสำคัญในบุหรี่ทุกรูปแบบ ที่ก่อให้เกิดโรคที่สืบเนื่องจากการสูบบุหรี่ที่สำคัญ เช่น โรคหลอดเลือดหัวใจ ถุงลมโป่งพอง มะเร็ง และอื่นๆ

การเสพติดนิโคติน (nicotine addiction)

การเสพติดนิโคตินยังไม่มีเกณฑ์การวินิจฉัยที่ลงตัว 1988 Surgeon General ^[3] ได้กำหนดเกณฑ์ของการติดยาเสพติดที่รวมถึงการเสพติดนิโคตินตามเกณฑ์หลัก (primary criteria) 3 ข้อ ประกอบด้วย 1) การใช้ยามีลักษณะของการถูกควบคุมบังคับอย่างมาก 2) มีผลต่อจิตใจ และ 3) มีพฤติกรรมที่พึ่งพิงต่อการใช้ยา และมีเกณฑ์เพิ่มเติมได้แก่ 1) การติดทางพฤติกรรม ประกอบด้วย มีรูปแบบการใช้ยาเป็นรูปแบบเฉพาะ เกิดผลเสียสืบเนื่องจากการใช้ยา มีการกลับไปใช้ยาซ้ำหลังเลิกยาจากอาการอยากยาทำให้เกิดการกลับไปใช้ยาอีกครั้ง และ 2) มีการพึ่งพิงยาทางร่างกายซึ่งมักเกี่ยวข้องกับการดื้อยา (tolerance) และมีการเกิดผลที่พึงพอใจ (euphoria effects) ซึ่งสอดคล้องกับเกณฑ์การวินิจฉัยการติดยาใน the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th ed (DSM-V) ^[5] และ the International Classification of Disease, Tenth Revision (ICD-10) โดย WHO ^[6] เข้าไว้ด้วยกันและการวินิจฉัยการติดยาเสพติดขึ้นกับประสบการณ์ของแต่ละคนต่ออาการแสดงทางคลินิก ซึ่งเงื่อนไขของ DSM ยังไม่ชัดเจนสำหรับการติดยาเสพติด เนื่องจากเครื่องมือนี้ใช้สำหรับการติดยาเสพติดอื่น ๆ ด้วย เช่น อาการติดยาเสพติดที่ต้องใช้เวลาอย่างมากเพื่อให้ได้มาซึ่งสารเสพติด หรือการฟื้นตัวจากผลของสารเสพติด อาจจะไม่อธิบายต่อการติดยาเสพติด ดังแสดงในตารางที่ 1

ตารางที่ 1 เกณฑ์สำหรับการวินิจฉัยการติดยาเสพติด (นิโคติน) ^[3]

| DSM-V | ICD-10 |
|---|---|
| รูปแบบการปรับตัวที่ผิดปกติจากการติดยาเสพติด ทำให้เกิดความบกพร่องทางคลินิก พิจารณาจากเกณฑ์อย่างน้อย 2 เงื่อนไข ซึ่งเกิดในช่วงเวลาใดๆ ในกรอบเวลา 12 เดือน | |
| 1. มีอาการถอนยา (withdrawal) | ● มีอาการถอนยาทางกาย ณ เวลาใดๆ |
| 2. การดื้อยา (tolerance)–จำเป็นต้องเพิ่มปริมาณสารเสพติดเพื่อให้ได้ผลที่ต้องการ หรือผลที่ได้รับลดลงเมื่อมีการใช้อย่างต่อเนื่องในปริมาณเท่าเดิม | ● การทนต่อยาเพิ่มขึ้น (increased tolerance) |
| 3. มีการใช้สารมากกว่าที่ตั้งใจไว้ (used larger amounts/longer) | ● มีความปรารถนาอย่างมากต่อการเสพยา |
| 4. มีความต้องการเลิกอยู่ตลอด หรือเคยลองเลิกหรือลดแต่ไม่สำเร็จ (repeated attempts to quit/control use) | ● การควบคุมการใช้ยาทำได้ยาก |
| 5. การใช้เวลาอย่างมากในกิจกรรมที่จำเป็นต้องได้และการใช้สารเสพติด หรือไม่มีอาการจากผลของสารเสพติด (much time spent using) | |
| 6. การเสพติดยาทำให้ต้องลดการเข้าไปร่วมกิจกรรมอื่น (physical/psychological problems related to use) | ● ให้ความสำคัญอย่างมากต่อการเสพยามากกว่ากิจกรรมหรือความรับผิดชอบอื่นๆ |
| 7. มีการใช้สารซ้ำๆ จนทำให้เสียหน้าที่ที่รับผิดชอบประจำ (activities given up to use) | |
| 8. มีอาการอยากยาอย่างมาก (craving) | |

9. ยังคงใช้ยาทั้งที่รู้ว่ามีปัญหาทางกายหรือจิตใจจากการใช้ยา (hazardous use)
 10. มีการใช้สารอื่นๆ ในสถานการณ์ที่อาจเป็นอันตรายต่อร่างกาย (neglected major roles to use)
 11. การใช้สารเสพติดทั้งที่สารทำให้เกิดปัญหาด้านสังคมหรือความสัมพันธ์อยู่ตลอดเวลา (social/interpersonal problems related to use)
- การเสพยาอย่างต่อเนื่องถึงแม้ว่ามีผลเสียเกิดขึ้นภายหลัง

เครื่องมือที่มีการใช้อย่างแพร่หลายสำหรับการประเมินความรุนแรงของการติดยาโคตินในผู้สูบบุหรี่คือ Fagerstorm Test for Nicotine Dependence (FTND) ดังแสดงในตารางที่ 2 โดยข้อ 1 และข้อ 2 เป็นคำถามชี้วัดถึงระดับการสูบบุหรี่ที่มาก (heaviness of smoking index: HSI) และคะแนนรวมเต็ม 10 คะแนน จากข้อ 1-6 ในทางปฏิบัติทางคลินิกแบ่งระดับคะแนนเป็น 3 ระดับ คือ ต่ำเล็กน้อย (0-2 คะแนน) ปานกลาง (3-4 คะแนน) และติดยาโคตินรุนแรง (5-10 คะแนน) ^[7] เพื่อใช้ช่วยในการเลิกบุหรี่โดยการใช้ยาช่วยเลิกบุหรี่ ในทางปฏิบัติทั่วไปแนะนำการเริ่มให้ยาเมื่อระดับการติดยาโคตินอยู่ในระดับปานกลางเป็นต้นไป

ตารางที่ 2 แบบทดสอบฟาเกอร์สตรอมวัดระดับการเสพยาโคติน (Fagerstrom Test for Nicotine Dependence: FTND) ^[7]

| คำถาม | คำตอบ | คะแนน |
|--|-----------------------------|-------|
| 1. ท่านต้องสูบบุหรี่มวนแรกหลังตื่นนอนตอนเช้านานแค่ไหน | ภายใน 5 นาที หลังตื่นนอน | 3 |
| | 6-30 นาที หลังตื่นนอน | 2 |
| | 31-60 นาที หลังตื่นนอน | 1 |
| | มากกว่า 60 นาที หลังตื่นนอน | 0 |
| 2. ท่านสูบบุหรี่กี่มวนต่อวัน | น้อยกว่าหรือเท่ากับ 10 มวน | 0 |
| | 11-20 มวน | 1 |
| | 21-30 มวน | 2 |
| | ตั้งแต่ 31 มวน ขึ้นไป | 3 |
| 3. ท่านสูบบุหรี่จัดในช่วงเช้าหลังตื่นนอนหรือไม่ | ใช่ | 1 |
| | ไม่ใช่ | 0 |
| 4. บุหรี่มวนไหนที่ท่านคิดว่าเลิกลายที่สุด | มวนแรกในตอนเช้า | 1 |
| | มวนอื่นๆ ระหว่างวัน | 0 |
| 5. ท่านรู้สึกอึดอัด กระวนกระวาย หรือลำบากใจไหมที่ต้องอยู่ในเขตปลอดบุหรี่ เช่น โรงภาพยนตร์ รถโดยสาร | รู้สึก | 1 |
| | ไม่รู้สึก | 0 |
| 6. ท่านคิดว่าท่านยังต้องสูบบุหรี่ แม้จะป่วยนอนพักตลอดในโรงพยาบาล | ใช่ | 1 |
| | ไม่ใช่ | 0 |

ปัจจัยที่มีผลต่อการเสพติดนิโคตินหรือการติดยาสูบ ประกอบด้วย ผลจากตัวผลิตภัณฑ์บุหรี่ ที่มีส่วนประกอบให้เสพติด กลไกด้านเภสัชจลศาสตร์ เภสัชพลศาสตร์ และรูปแบบการส่งสารเสพติด การตอบสนองของแต่ละบุคคล รวมถึงการมีนิสัยที่ไวต่อการตอบสนองทางกาย และสิ่งแวดล้อม รวมถึงแต่การมีจำหน่าย การเข้าถึงและขนบธรรมเนียมของสังคม ในบทความนี้จะกล่าวถึงเฉพาะสารเสพติดนิโคติน

พยาธิสรีรวิทยาของการเสพติดนิโคติน

นิโคตินเป็นสารสำคัญในบุหรี่ที่ทำให้เกิดการเสพติด การศึกษาทางประสาทชีววิทยา (neurobiology) ของกลไกที่ทำให้เกิดการเสพติดนิโคติน พบว่ามีการมีพฤติกรรมการสูบบุหรี่อย่างต่อเนื่องและการเกิดอาการถอนเมื่อกมีการหยุดสูบบุหรี่ (craving หรือ withdrawal symptoms) นั้นเกี่ยวข้องกับสารสื่อประสาท (neurotransmitters) ที่ส่งผลการเสริมพฤติกรรมการสูบบุหรี่ (reinforcing effect) หลังจากได้รับนิโคตินในทันที (acute administration) และหากไม่ได้เสพจะมีผลต่ออาการถอนนิโคติน ซึ่งเป็นกระบวนการที่นำไปสู่การเสพติดนิโคตินซ้ำ^[3]

นิโคตินเป็นสารอัลคาลอยด์ (alkaloid) ที่พบในใบยาสูบมีความเข้มข้นประมาณ 1 ใน 3 ของใบยาสูบ^[8] ออกฤทธิ์กระตุ้น nicotinic acetylcholine receptors (nAChRs) ที่พบทั้งในระบบประสาทส่วนกลางและระบบประสาทส่วนปลาย โดยสมองส่วน mesocorticolimbic brain system เป็นสมองส่วนกลางซึ่งเป็นบริเวณที่เชื่อมต่อของสมองแต่ละส่วน (interconnected brain structure) ทำหน้าที่เกี่ยวข้องกับอารมณ์ (emotions) โดยบทบาทหลักของ nAChRs ในสมองทำหน้าที่ควบคุมการหลั่งสารสื่อประสาทที่ส่วนต้นของ presynaptic terminals เมื่อมีการกระตุ้นโดยนิโคตินจะทำให้เกิดการหลั่งของสารสื่อประสาทที่ส่วนต้นของ presynaptic terminals ตัวที่เกี่ยวข้องกับ rewarding effects ที่เกิดจากการได้รับนิโคติน มีหลายการศึกษาแสดงให้เห็นว่า cannabinoid และ opioid มีผลควบคุมร่างกายผ่าน reward circuitry เหมือนกับนิโคติน

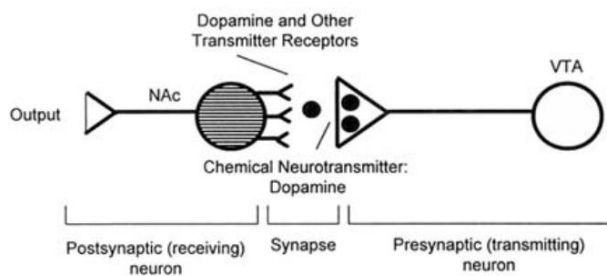
นิโคตินเป็นตัวออกฤทธิ์ที่แรงกับระบบประสาท (potent modulator) โดยออกฤทธิ์จับกับ nicotinic acetylcholine receptors (nAChRs) โดยเฉพาะ $\alpha 4\beta 2$ และ $\alpha 7$ subtypes ที่อยู่บน dopaminergic, glutamatergic และ GABA-nergic neurons ที่ ventral tegmental area (VTA) ของสมองส่วนกลาง ทำให้เกิดการหลั่ง dopamine และสารสื่อประสาทอื่นๆ ได้แก่ acetylcholine (ACh), noradrenaline (NA), serotonin (5-HT), **gamma-amino butyric acid (GABA)** และ **glutamate** ส่วนแรกของสมองที่เกี่ยวข้องกับ nicotine reinforcement เริ่มต้นจาก dopaminergic neurons ที่ VTA ส่งสารสื่อประสาทไปยัง nucleus accumbens (NAc) และ frontal cortex สารสื่อประสาท โดปามีน (dopamine) ซึ่งเป็นสารสื่อประสาท 1 ใน 100 ตัวของสารสื่อประสาทของร่างกายถูกสร้างและเก็บที่เซลล์ประสาท (presynaptic neurons) เพื่อใช้สื่อสาร เมื่อมีการถูกกระตุ้นจากการเสพยาสูบจะทำให้เกิดการหลั่งสารสื่อประสาทไปจับกับตัวรับที่ postsynaptic neurons (ดังภาพที่ 1 และ 2)^[8] นอกจากนี้สารสื่อประสาทที่ทำหน้าที่ควบคุมสมองในส่วน mesolimbic system ได้แก่ gamma-aminobutyric acid (GABA) ทำหน้าที่ยับยั้ง ที่พบในส่วน VTA และ nucleus accumbens (NAc) และ endogenous acetylcholine จาก brainstem nuclei ไป VTA ที่ออกฤทธิ์กระตุ้น nAChRs ที่อยู่ที่

glutamate และ GABA neuronal terminals ที่ VTA โดยผลรวมทำให้ระดับของ dopamine เพิ่มขึ้น^[9] (ดังภาพที่ 2)

ผลของ dopamine ที่เพิ่มขึ้นนี้ทำให้เกิดความพึงพอใจซึ่งกระตุ้นให้สมองเชื่อว่าต้องการการกระตุ้นมากขึ้นเพื่อให้เกิดผลพึงพอใจเท่าเดิม อาการเชิงบวก (positive factors) ประกอบด้วย รู้สึกผ่อนคลาย (relaxation) ลดความเครียด (reduced stress) ความตื่นตัว (increased vigilance) และการเพิ่มความคิดความจำ (cognition) นำไปสู่การติดยาโคติน โดยหลักการ 3 ข้อที่ใช้อธิบายการติดยาโคตินทางพฤติกรรม คือ 1) การปรับตัวของระบบประสาท (neuroadaptation) เช่น การดื้อ (tolerance) ที่เกิดขึ้นเมื่อได้รับนิโคตินอย่างต่อเนื่อง, 2) การพึ่งพา (dependence) และ 3) อาการถอนที่เกิดจากการหยุดการเสพนิโคติน การได้รับนิโคตินอย่างต่อเนื่องทำให้เกิดการปรับตัวของเซลล์ประสาท (neuroadaptation) ทำให้จำนวนของตัวรับที่ nAChR ที่สมองที่เพิ่มขึ้น และอาจมีความไวต่อนิโคตินลดลง (desensitization) กระบวนการนี้อาจจะเกิดจากการดื้อและมีส่วนอธิบายอาการถอนนิโคติน^[9]

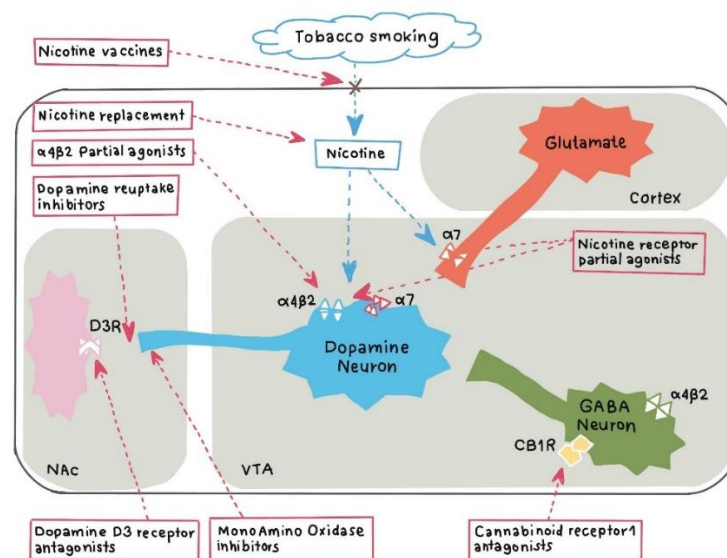
การสูบบุหรี่อาจจะไปยับยั้ง monoamine oxidase ซึ่งเป็นเอนไซม์ที่กำจัด dopamine ทำให้มีระดับ dopamine คงอยู่นานขึ้น ส่งผลให้เกิดความพึงพอใจต่อเนื่องเป็นระยะเวลานาน เนื่องด้วยการเกิดความพึงพอใจนี้เกิดชั่วคราว ทำให้ผู้สูบบุหรี่มีความต้องการสูบอย่างต่อเนื่อง^[9]

ภาพที่ 1 แผนภาพของ reward circuitry^[8]



NAc=nucleus accumbens; VTA = ventral tegmental area

ภาพที่ 2 แผนภาพ dopamine ในสมองส่วน mesolimbic เมื่อได้รับนิโคตินมีผลต่อ extracellular dopamine, glutamate และ GABA ในสมองส่วน ventral tegmental area และจุดการออกฤทธิ์ของยารักษาโรคเสพติด นิโคติน [9]



ข้อมูลทั่วไปของนิโคติน

นิโคติน เป็นสารที่ได้จากธรรมชาติจากใบยาสูบ มีฤทธิ์ในการฆ่าแมลงได้ จัดเป็นอัลคาลอยด์ (alkaloid) ที่ มีองค์ประกอบร้อยละ 1.5 โดยน้ำหนัก ในบุหรี่ยี่ห้อต่าง ๆ และเป็นองค์ประกอบร้อยละ 95 ของอัลคาลอยด์ ทั้งหมด ในรูปแบบบุหรี่ยี่ห้อ oral snuff และ pipe มีความเข้มข้นของนิโคตินเหมือนกับบุหรี่ยี่ห้ออื่น แต่ cigar และ chewing tobacco มีระดับความเข้มข้นของนิโคตินเพียงครึ่งหนึ่ง โดยทั่วไปบุหรี่ยี่ห้อจะมีนิโคติน 10-14 มก. ต่อมวน และประมาณ 1-1.5 มก. ที่จะถูกดูดซึมเข้าร่างกายระหว่างการสูบบุหรี่ [10]

นิโคตินเป็นสารหลักที่ทำให้เกิดการเสพติด นิโคติน หรือ 3-(1-methyl-2-pyrrolidinyl) pyridine เป็น สารอัลคาลอยด์ที่ระเหยได้ (pKa =8.5) มีน้ำหนักโมเลกุล 162.23 สูตรโมเลกุลคือ C₁₀H₁₄N₂ [3] นิโคตินมีค่า pH 10.2 กลิ่นเหมือนคาวปลา (fish-like odour) มีรสชาติแฉะ (acid) ร้อน (burning) จุดเดือด 247 °C (125 degree at 18 mmHg หรือ 745 mmHg) จุดหลอมเหลว -79 °C นิโคตินละลายในน้ำในอุณหภูมิต่ำกว่า 60 °C ละลายได้ดีมากในแอลกอฮอล์ คลอโรฟอร์ม อีเทอร์ ปีโตเลียม น้ำมัน นิโคตินมีคุณสมบัติไวต่อแสง และเปลี่ยนเป็น สีน้ำตาลเมื่อสัมผัสกับแสงและอากาศ ควรเก็บในที่อุณหภูมิต่ำกว่า 30 °C นิโคตินผ่านกระบวนการเมแทบอลิซึม ผ่าน CYP2A6 [11]

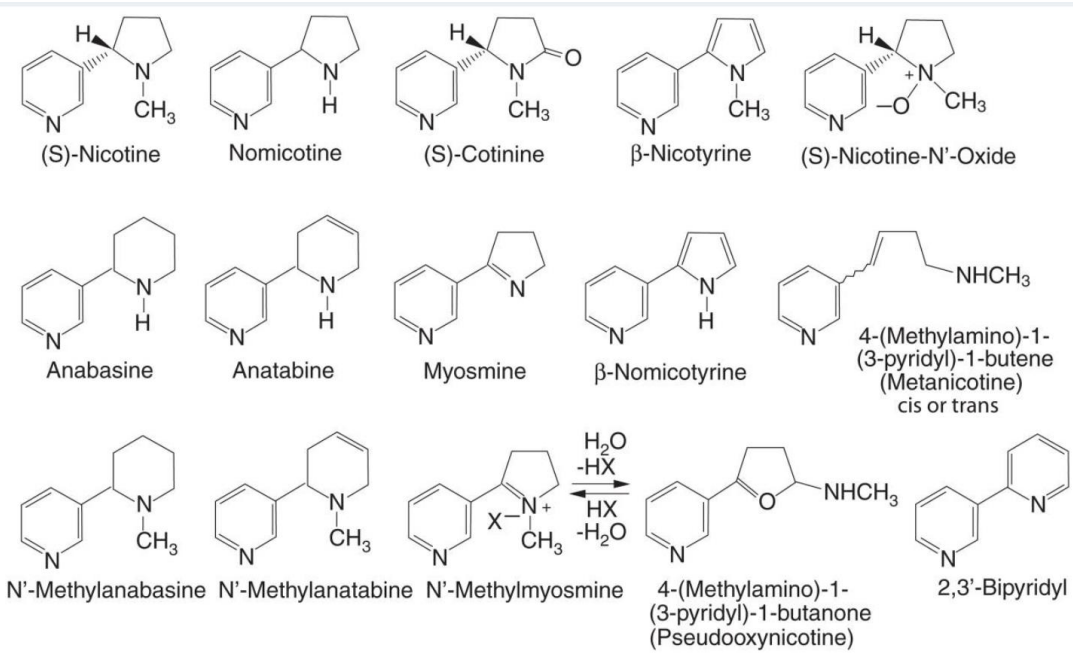
ใบยาสูบมีอัลคาลอยด์ที่มีปริมาณน้อย (minor alkaloids) หลายตัว เช่น normicotine ที่พบมากในบุหรี่ยี่ห้อ cigar และมีหลายตัวที่เพิ่มขึ้นจากกระบวนการของแบคทีเรียหรือกระบวนการ oxidation ระหว่างการผลิตบุหรี่ยี่ห้อ

ได้แก่ myosmine, N'-methylmyosmine, cotinine, nicotryne, nornicotryne, nicotine N'-oxide, 2,3'-bipyridyl และ metanicotine อัลคาลอยด์ myosamine พบในอาหารอื่นด้วย ได้แก่ ถั่ว เมล็ดธัญพืช นม และมะเขือเทศ และนิโคตินยังพบในปริมาณน้อยในผัก เช่น มะเขือเทศ มันฝรั่ง และมะเขือยาว^[10]

เภสัชจลนศาสตร์

การดูดซึมนิโคตินขึ้นกับปริมาณและวิธีการที่ได้รับ การได้รับอย่างรวดเร็ว การดูดซึมที่รวดเร็ว และการถึงระดับความเข้มข้นในเลือดที่สูง มีโอกาสติดได้มากกว่า นิโคตินพร้อมดูดซึมผ่านปอด เยื่อในปาก จมูก และผิวหนัง ตารางที่ 3 แสดงค่าชีวประสิทธิผล (bioavailability) และจำนวนการถูกดูดซึมต่อหน่วยของผลิตภัณฑ์ของนิโคติน และเวลาถึงระดับยาสูงสุดในเลือด (Tmax)^[3] หลังจากการสูดควันบุหรี่ นิโคตินจะผ่านเข้าไปยังกระแสเลือดและผ่านเยื่อหุ้มสมอง (blood-brain barrier) ระดับสูงสุดในสมองใช้เวลา 3-5 นาที และสะสมในร่างกายผู้สูบ เชื่อว่า cytochrome P450 2A6 (CYP2A6) เป็นตัวหลักที่ทำหน้าที่ขับนิโคตินออก ซึ่งแต่ละบุคคลมีเอนไซม์ที่ควบคุม CYP2A6 แตกต่างกันไป^[9] ยีนนี้จึงมีส่วนช่วยในการป้องกันในการเสพติดนิโคตินในบางคน

ภาพที่ 3 โครงสร้างของอัลคาลอยด์จากใบยาสูบ (tobacco alkaloids)^[11]



การดูดซึมและการขับออกทางไตของนิโคตินขึ้นกับความเป็นกรดต่างเป็นหลัก ในภาวะความเป็นต่างสูง นิโคตินจะอยู่ในสภาพไม่แตกตัว (nonionized state) ทำให้ผ่านชั้นไลโปโปรตีน (lipoprotein) ได้ดี นิโคตินในรูป ควันบุหรี่ถูกดูดซึมผ่านถุงลมและท่อลมเล็ก ได้อย่างรวดเร็ว เนื่องจากมีพื้นที่ผิวมากและละลายได้ในสารคัดหลั่งที่

ปอด (pulmonary fluid) ซึ่งมี pH เหมาะสมสำหรับการดูดซึม สำหรับผลิตภัณฑ์นิโคตินที่ใช้ในปากนั้นสามารถดูดซึมผ่านชั้นเยื่อภายในปากได้โดยค่อนๆ ดูดซึมผ่านทีละนิด ในลำไส้เล็กมี pH เป็นต่างและมีพื้นที่ผิวมากนิโคตินสามารถดูดซึมผ่านได้ดี โดยกระบวนการดูดซึมพบได้น้อยในกระเพราะเนื่องจากมีความเป็นกรดซึ่งทำให้นิโคตินแตกตัว ปริมาณนิโคตินเข้าสู่กระแสเลือดได้มาก โดยผ่านทางปอดและเป็อบุในช่องปาก ก่อนที่จะผ่านตับ (first-pass metabolism) ^[3]

นิโคตินเป็นส่วนประกอบที่สำคัญที่สุดที่มีผลต่อการเสริมพฤติกรรมการสูบบุหรี่อย่างต่อเนื่อง (reinforcing effect) นักวิจัยยังได้ศึกษาองค์ประกอบอื่นที่มีผล เช่น โคตินินซึ่งเป็นอนุพันธ์หลักของนิโคติน, acetaldehyde ซึ่งเป็นองค์ประกอบในควันบุหรี่จากการเผาไหม้น้ำตาลและสารประกอบอื่นในใบยาสูบ เป็นต้น เพื่ออธิบายผลโดยตรงหรือมีผลชักนำพฤติกรรมให้เกิดการเข้ายาสูบอย่างต่อเนื่อง อย่างไรก็ตามยังเป็นการศึกษาในสัตว์ทดลอง ^[3]

นิโคตินที่ได้จากการจุดบุหรี่ยังจะเกิดการกลั่นตัวและมีของเหลวทาร์เป็นตัวนำพาไปกับลมหายใจเข้า การดูดซึมขึ้นกับความเป็นกรดต่าง เนื่องด้วยนิโคตินมีความเป็นต่าง pKa 8.0 ซึ่งจะเกิดการแตกตัวเมื่อสิ่งแวดล้อมเป็นกรด ควันบุหรี่จากใบยาสูบที่ผ่านกระบวนการ flue-cured tobaccos (กระบวนการตากใบยาสูบโดยใช้ความร้อนทำให้แห้ง ในห้องอบ ใช้เวลา 1 สัปดาห์) ซึ่งเป็นกระบวนการผลิตของบุหรี่ยุคใหม่จะทำให้มีความเป็นกรด (pH 5.5-6.0) ซึ่งสถานะนี้ทำให้นิโคตินแตกตัว ผลตามมาคือการดูดซึมได้เล็กน้อยที่เยื่อช่องปาก ถึงแม้ว่าจะอมไว้ในปากนาน หากเป็นกระบวนการผลิตแบบ air-cured tobaccos (การตากใบยาสูบในห้องที่การหมุนเวียนอากาศดีนาน 4-8 สัปดาห์ เป็นกระบวนการสำหรับการผลิต pipes, cigars หรือบุหรี่ยุโรป) จะมีสภาพเป็นต่าง (pH 6.5 หรือมากกว่า) นิโคตินจะไม่แตกตัว ควันบุหรี่ยุคใหม่จะดูดซึมผ่านช่องปากได้ดี เมื่อควันบุหรี่ยุคใหม่เข้าไปถึงถุงลม (aveoli) ซึ่งมี pH 7.4 ทำให้เกิดการแลกเปลี่ยนในเยื่อ การสูดควัน 1 สูดจะทำให้นิโคตินเข้าสมองได้เร็วภายใน 10-20 วินาที ซึ่งเร็วกว่าการฉีดยาเข้าหลอดเลือด ทำให้เกิด behavioral reinforcement อย่างรวดเร็ว ^[11]

การดูดซึมนิโคตินในบุหรี่ยุคใหม่ (chewing tobacco) หรือแบบสูด (snuff) ได้มีการทำให้เป็นต่างเพื่อการดูดซึมที่ดี อย่างไรก็ตามจะทำให้การเพิ่มระดับของนิโคตินในเลือดและในสมองช้ากว่าการสูดควันบุหรี่ยุคใหม่ ซึ่งระดับนิโคตินจะค่อยๆ เพิ่มขึ้นและคงที่จะใช้เวลา 30 นาที และคงอยู่ต่อเนื่องจนลดลงอย่างช้าๆ ในเวลาอย่างน้อย 2 ชั่วโมง ยาช่วยเลิกบุหรี่ยุคใหม่ (nicotine replacement therapy, NRT) เช่น nicotine gum, transdermal patch, nasal spray, inhaler, sublingual tablets, และ lozenges ต่างถูกทำให้เป็นต่างเพื่อเพิ่มการดูดซึมผ่านผนังเซลล์ การดูดซึมของ NRTs ช้าและค่อนๆ เพิ่มระดับนิโคตินในเลือด ซึ่งการเพิ่มระดับนิโคตินในเลือดและสมองอย่างช้าๆ มีผลทำให้ลดการเกิดการใช้ที่ผิด (low abuse liability) มีเพียงรูปแบบ nasal spray รูปแบบเดียวที่ให้ระดับนิโคตินในเลือดอย่างรวดเร็วใกล้เคียงกับการสูบบุหรี่ ขนาดของนิโคตินที่ได้เข้าสู่กระแสเลือดของยา NRTs, inhaler, sublingual tablets, nasal spray และ lozenges จะน้อยกว่าขนาดยาที่ระบุเนื่องจากยาที่ถูกกลืนจะผ่านกระบวนการ first-pass metabolism โดยมีค่าชีวประสิทธิผล (bioavailability) ของรูปแบบผลิตภัณฑ์ในการดูดซึมหลักผ่านผนังเยื่อในช่องปาก และสัดส่วนของการกลืนประมาณ ร้อยละ 50-80 นิโคตินยังสามารถดูดซึมผ่านผิวหนังได้ ซึ่งผู้ที่ทำงานกับต้นยาสูบที่ได้สัมผัสใบยาสูบเป็อบุอาจทำให้เกิดพิษของนิโคติน เรียกว่า green tobacco sickness ในปัจจุบันได้นำความรู้มาพัฒนา transdermal delivery technology โดยการควบคุมการ

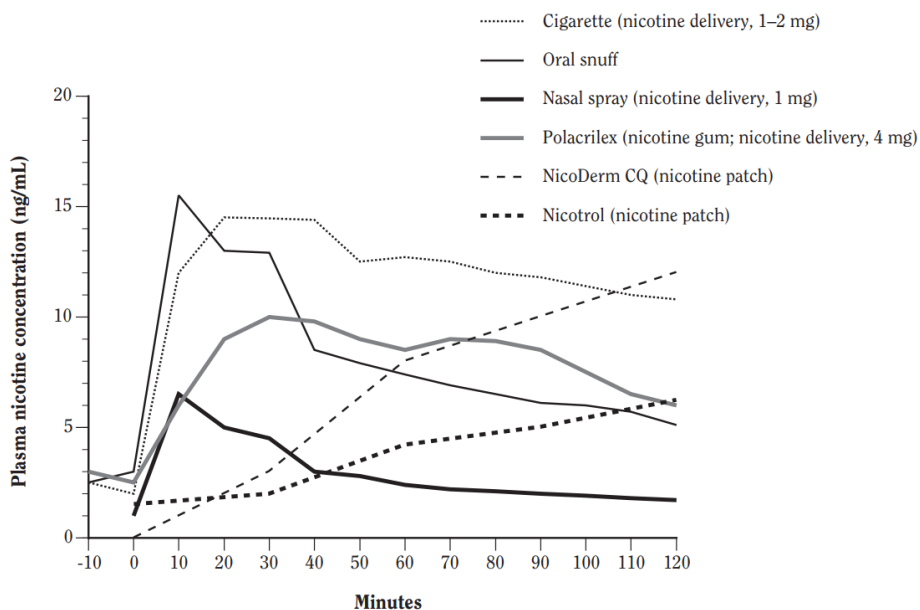
ปล่อยนิโคตินผ่านผิวหนังเกี่ยวข้องกับ permeability ของผิวหนัง อัตราการซึมผ่าน polymer matrix และอัตราการผ่านเยื่อของแผ่นแปะ โดยทั่วไปแผ่นแปะจะมี lag time 1 ชั่วโมง ก่อนที่จะมีระดับนิโคตินในเลือด และมีการดูดซึมเข้าร่างกาย (ประมาณร้อยละ 10 ของขนาดยาทั้งหมด) และหลังจากแกะแผ่นออกแล้ว ยังมีการดูดซึมเข้ากระแสเลือดต่อเนื่องจากการที่ยังมีนิโคตินตกค้างในผิวหนัง^[11]

ตารางที่ 3 ค่า bioavailability จำนวนนิโคตินที่ถูกดูดซึมต่อหน่วย และเวลาถึงระดับความเข้มข้นสูงสุดในหลอดเลือดดำ ของผลิตภัณฑ์ที่มีนิโคตินเป็นองค์ประกอบ^[3]

| ผลิตภัณฑ์ | Bioavailability per dose | Time to maximum concentration (Tmax) |
|---------------------------|-----------------------------|--------------------------------------|
| บุหรี่ (cigarette) | 1-2 mg | ภายใน 5 นาที |
| Nicotine gum (2 mg, 4 mg) | 1 mg, 2 mg | 30 นาที |
| Nicotine inhaler | 2 mg/cartridge | 20-30 นาที |
| Nicotine nasal spray | 0.5 mg | 10 นาที |
| Nicotine patch | 15-22 mg (ระหว่าง 16-24 ชม) | 4-9 ชั่วโมง |
| Smokeless tobacco | 3.6-4.5 mg | 20-30 นาที |

ภาพที่ 4 แสดงให้เห็นระดับความเข้มข้นของนิโคตินในเลือด และระดับความเข้มข้นสูงสุดของผลิตภัณฑ์ที่มีนิโคตินเป็นองค์ประกอบ จะเห็นได้ว่าระดับความเข้มข้นของนิโคตินเฉลี่ยในบุหรี่สูงกว่าผลิตภัณฑ์นิโคตินช่วยเลิกบุหรี่ และการสูบบุหรี่ได้ระดับความเข้มข้นสูงที่สุดและเร็วที่สุดเมื่อเปรียบเทียบกับผลิตภัณฑ์อื่น การใช้ผลิตภัณฑ์นิโคตินไร้ควัน (smokeless nicotine) สำหรับช่องปาก มีผลทำให้ระดับนิโคตินในเลือดต่ำสูงเท่ากับการสูบบุหรี่ ถึงแม้ว่า Tmax ของ nasal spray ต่ำกว่า (เร็วกว่า) ผลิตภัณฑ์นิโคตินไร้ควัน การติดนิโคตินอาจมีแนวโน้มพบมากกว่าในนิโคตินไร้ควันเมื่อเปรียบเทียบกับ nasal spray เพราะอัตราการดูดซึมของผลิตภัณฑ์นิโคตินไร้ควันเร็วกว่าแบบ nasal spray 2-3 เท่า ผลิตภัณฑ์นิโคตินไร้ควันมีเภสัชจลนศาสตร์ใกล้เคียงกับยาช่วยเลิกบุหรี่ อย่างไรก็ตามยาช่วยเลิกบุหรี่ดูดซึมได้ช้ากว่า ปริมาณที่ถูกดูดซึมน้อยกว่าผลิตภัณฑ์นิโคตินไร้ควัน โดยยาช่วยเลิกบุหรี่ที่ดูดซึมได้เร็วที่สุดคือ nasal spray, nicotine gum, nicotine lozenge, nicotine patch ตามลำดับ รูปแบบเภสัชจลนศาสตร์ของยาช่วยเลิกบุหรี่แสดงให้เห็นว่ามีโอกาสการติดนิโคตินจากการใช้ยาก่อนข้างน้อย^[3]

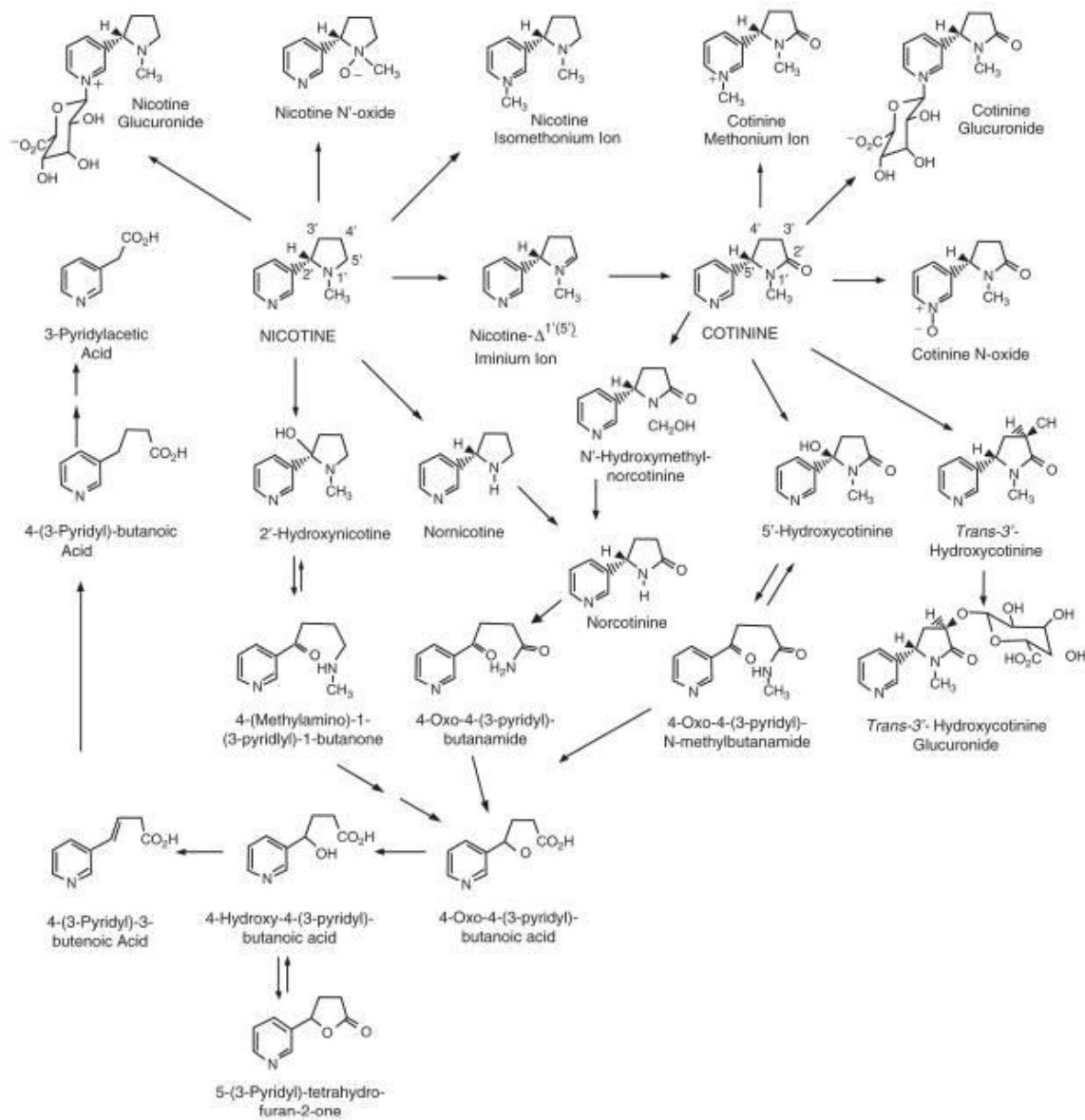
ภาพที่ 4 ระดับนิโคตินในเลือดดำ แยกตามผลิตภัณฑ์ที่มีนิโคตินเป็นองค์ประกอบ [3]



หลังกระบวนการดูดซึมที่ pH 7.4 พบนิโคตินร้อยละ 69 ที่อยู่ในรูปแตกตัว (ionized) และร้อยละ 31 อยู่ในรูปไม่แตกตัว (unionized) นิโคตินจับกับโปรตีนในเลือดได้น้อยกว่าร้อยละ 5 ค่าปริมาตรการกระจายตัวอยู่ที่ 2.6 ลิตร/กิโลกรัม จากผล human autopsy ของผู้สูบบุหรี่พบว่านิโคตินกระจายทั่วไปที่ ตับ ไต ม้าม ปอด ได้ และกระจายตัวไปที่เนื้อเยื่อไขมันน้อยที่สุดในกล้ามเนื้อละลายพบระดับความเข้มข้นเท่ากับระดับในเลือด นิโคตินชอบจับกับเนื้อเยื่อในสมองเมื่อเทียบกับผู้ไม่สูบบุหรี่ นิโคตินมีการสะสมอย่างชัดเจนที่ gastric juice และน้ำลาย โดยสัดส่วนพบ 61 ต่อ 11 เมื่อให้ยาในรูปแบบแผ่นแปะ และพบสัดส่วน 53 ต่อ 87 เมื่อได้รับด้วยการสูบบุหรี่ การสะสม เกี่ยวกับการจับกับเหล็ก gastric juice และน้ำลาย นิโคตินซึบผ่านน้ำนม (อัตราน้ำนม/เลือด เท่ากับ 2.9) และซึบผ่านรก มีการศึกษาพบว่าระดับนิโคตินในเลือดและน้ำคร่ำของทารกสูงกว่าในเลือดของมารดา [11]

นิโคตินถูกเมแทบอลิซึมที่ตับได้อนุพันธ์หลายตัว ตัวที่สำคัญในสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนมคือ cotinine (lactam derivative) ซึ่งร้อยละ 70-80 ของนิโคตินเปลี่ยนเป็น cotinine และอนุพันธ์หลักอีก 1 ตัวคือ Nicotine *N'*-oxide ซึ่งร้อยละ 4-7 ของนิโคตินที่ได้จากการสูดควันบุหรี่ [12] ถูกเปลี่ยนมาเป็นอนุพันธ์นี้ ดังภาพที่ 5 ประมาณร้อยละ 70-80 นิโคตินถูกเมแทบอลิซึมผ่านทาง cotinine pathway โดยพบเพียงร้อยละ 10-15 ของนิโคตินที่ถูกดูดซึมปรากฏในปัสสาวะในรูป unchanged cotinine อนุพันธ์ของ cotinine ในมนุษย์พบจำนวน 6 ตัว ประกอบด้วย 3'-hydroxycotinine, 5'-hydroxycotinine (หรือเรียกว่า allohydroxycotinine), cotinine *N*-oxide, cotinine methonium ion, cotinine glucuronide และ nocotinine (หรือเรียกว่า demethylcotinine) โดย 3'-hydroxycotinine เป็นอนุพันธ์หลักที่พบในปัสสาวะ ซึ่งสามารถขับออกในรูป glucuronide conjugate ซึ่งขับออกทางปัสสาวะประมาณร้อยละ 40-60 ของขนาดนิโคตินที่ได้รับ [12]

ภาพที่ 5 Pathways of nicotine metabolism [12]



กระบวนการเมแทบอลิซึมผ่านขั้นตอน oxidation ของ pyrrolidine ring ของนิโคติน แล้วยังผ่านขั้นตอนของ two nonoxidative pathways ได้แก่ methylation ของ pyridine nitrogen (*N*-methylnicotinium ion) และ glucuronidation ผลของ nicotine glucuronidation ได้ *N*-quaternary glucuronide ในคนประมาณร้อยละ 3-5 นิโคตินเปลี่ยนไปเป็น nicotine glucuronide และขับออกทางปัสสาวะ ส่วน oxidative *N*-demethylation เป็นกระบวนการที่สำคัญของเมแทบอลิซึม xenobiotics อย่างไรก็ตามขั้นตอนนี้เป็น minor

pathway สำหรับนิโคตินเมแทบอลิซึม ได้อนุพันธ์ชื่อ nornicotine ขับออกทางปัสสาวะ พบว่า nornicotine เป็นองค์ประกอบในใบยาสูบ และมีการสร้างในกระบวนการเมแทบอลิซึม nornicotine ได้มาจากกระบวนการเมแทบอลิซึม และพบร้อยละ 40 มาจากองค์ประกอบของใบยาสูบ (เป็นการประมาณการจากความแตกต่างของการขับออก nornicotine ทางปัสสาวะจากผู้สูบบุหรี่ (0.65%) และผู้ได้รับแผ่นแปะนิโคติน (0.41%)) ได้มีการพบเมแทบอลิซึมนิโคตินแบบใหม่ผ่าน cytochrome P450 เริ่มต้นจาก 2'-hydroxylation ทำให้เกิดอนุพันธ์หลายชนิดทำให้เกิด 4-(methylamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone (NNK) ซึ่งกระบวนการเมแทบอลิซึมให้เกิด อนุพันธ์อีก 2 ชนิด คือ 4-oxo-4-(3-pyridyl)butanoic acid และ 4-hydroxy-4-(3-pyridyl)butanoic acid ดังภาพ 5 โดยกระบวนการนี้สำคัญเนื่องด้วย 4-(methylamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone สามารถเกิด carcinogenic NNK โดยเชื่อว่าเป็นสาเหตุสำคัญของการเกิดมะเร็งปอด^[13] โดยในการทดลองในหนูพบว่าทำให้เกิด adenocarcinoma โดยขึ้นกับวิธีการให้^[13] โดยร่างกายของคนและหนูมีวิถีสลายพิษของ NNK โดยกระบวนการเมแทบอลิซึมเปลี่ยนไปเป็น NNAL (ซึ่งเป็นสารก่อมะเร็งเช่นกัน) โดยต้องถูก O-glucoronidated ได้ NNAL-Gluc จึงขับออกทางปัสสาวะได้^[13] NNAL และ NNAL-Gluc เป็น excellent biomarker สำหรับ NNK ในผู้สูบบุหรี่และผู้อยู่ในสถานที่ที่มีควันบุหรี่ อย่างไรก็ตามยังไม่พบ endogenous production NNK จากนิโคตินในคนหรือหนู การศึกษาพบการขับออกอย่างช้าๆ ของ NNAL และ NNAL-Gluc ทางปัสสาวะหลังการเลิกสูบบุหรี่^[14]

กระบวนการเมแทบอลิซึมอาจจะมีบทบาทสำคัญในการทำให้เกิดพฤติกรรมการใช้บุหรี่อย่างต่อเนื่อง นักวิจัยมีสมมติฐานว่าการมีเมแทบอลิซึมเร็วและการขับออกเร็ว จะทำให้สูบบุหรี่มากและโอกาสติดบุหรี่มาก อย่างไรก็ตามการศึกษาหลายการศึกษาไม่อธิบายสมมติฐานนี้ เนื่องจากมีหลายปัจจัยที่มีผลทำให้เกิดการติดบุหรี่^[3]

อาการถอนนิโคติน

อาการถอนนิโคติน (craving) ได้แก่ความวิตกกังวล ภาวะซึมเศร้า หรือภาวะเครียด หรืออาการเชิงลบ อื่น ได้แก่ การไม่อยู่กับที่ (restlessness) ความหงุดหงิด (irritability) ความกังวล (anxiety) และสมาธิสั้นหรือความคิดความจำบกพร่อง (impaired concentration and cognition) เป็นต้น เป็นภาวะที่ยากต่อการข้ามผ่านได้ ซึ่งอาการถอนนี้สืบเนื่องจากการมี nAChRs โดยเฉพาะ beta2 nAChRs ที่เพิ่มขึ้นและเชื่อว่า สืบเนื่องจากระดับของ dopamine ลดลงที่ NAc นอกจากนี้ยังเกี่ยวข้องกับ serotonin (5-HT) และ norepinephrine (NE) ซึ่งเป็นตัวกลางให้เกิดอาการถอนนิโคติน ยังพบหลักฐานแสดงให้เห็นว่า extrahypothalamic corticotropin-releasing factor (CRF)-CRF 1 receptor system (ที่หลั่งจากสมองของหนูในส่วน amygdala และ NAc) มีส่วนทำให้เกิดอาการแสดง negative affect ระหว่างอาการถอน^[9]

ยาช่วยเลิกบุหรี่

นิโคตินเป็นสารเสพติด และการเลิกเสพติดนั้นยากเนื่องด้วยเกี่ยวข้องกับหลายปัจจัย การเลิกสูบแล้วกลับมาสูบซ้ำเป็นเรื่องที่พบได้บ่อย ดังนั้นการป้องกันการเสพติดนิโคตินเป็นการรักษาที่ดีที่สุด ในปัจจุบันใช้การรักษาหลายแบบซึ่งประสบความสำเร็จในผู้ป่วยบางคน การให้คำปรึกษาและการให้ยาจึงมีความสำคัญที่จะช่วยลดอาการถอนการเสพติดนิโคตินได้ในระหว่างการเลิกบุหรี่ โดยยาที่ผ่านการรับรองของ US FDA ได้แก่ nicotine

replacement therapy (NRT), bupropion, atypical antidepressants และ varenicline, a partial agonist of $\alpha 4\beta 2$ nAChRs โดย varenicline เป็นตัวที่มีประสิทธิภาพในการรักษามากที่สุด โดยยาทั้งหมดเน้นไปที่ 1) ลดอาการไม่สบายตัวในระหว่างการถอนนิโคติน 2) ลดอาการอยากเสพ 3) ลด rewarding effects และ 4) รักษาภาวะร่วมของการถอนนิโคตินคือภาวะซึมเศร้า ในปัจจุบันแนะนำให้มีการให้ยาแบบร่วมกัน ระหว่าง NRT และ non-nicotine medications (เช่น bupropion, varenicline) ที่แสดงให้เห็นประสิทธิภาพของการรักษาภาวะเสพติดนิโคติน

ยาในกลุ่ม NRT (ประกอบด้วยนิโคตินชนิด เม็ดอม หมากฝรั่ง แผ่นแปะ สเปรย์จุ่ม และการสูด) เป็นยาทางเลือกแรกที่ได้รับการรับรองจาก FDA ซึ่งยาจะช่วยผู้สูบในการลดระดับการพึ่งพิงนิโคตินอย่างช้าๆ แต่ว่าอาจมีความเสี่ยงต่อการใช้ในทางที่ผิด (misuse) และไวต่อยา (hypersensitivity) ยาในกลุ่มนี้ปลอดภัยในผู้ป่วยส่วนใหญ่รวมถึงในผู้ที่มีอาการทางหลอดเลือดหัวใจ เมื่อหยุดใช้ยาจะมีอาการถอนเล็กน้อยหรือไม่พบอาการเลย กลไกออกฤทธิ์หลักคือการไปทดแทนนิโคตินที่ได้จากการสูบบุหรี่ ทำให้ลดอาการถอนบุหรี่ โดยแต่ละรูปแบบมีการศึกษาแสดงให้เห็นว่าไม่แตกต่างกันในการเลิกบุหรี่^[9]

อีกกลุ่มคือ non-nicotine therapy ได้แก่ bupropion เป็นยาต้านเศร้า ที่ได้รับการรับรองจาก FDA ให้เป็นยาช่วยเลิกบุหรี่ ภาวะซึมเศร้าเป็นอาการแสดงที่พบบ่อยในช่วงระยะถอนยา กลไกการออกฤทธิ์ยังไม่ทราบชัดเจน แต่อาจจะทำหน้าที่เป็น nonselective inhibitor ของ dopamine transporter และ norepinephrine transporter ซึ่งอาจจะมีผลลดอาการถอนบุหรี่ และยังเป็น partial antagonist ต่อ nAChRs ที่อาจไปเปลี่ยนแปลง monoamine transporter function ทำให้กระตุ้น rewarding effects การศึกษาได้แสดงให้เห็นว่า bupropion ได้ช่วยทำให้เลิกบุหรี่ได้ในคนส่วนใหญ่ แต่ยังไม่ได้แสดงผลต่อเนื่องในระยะยาว^[9]

Varenicline^[9] เป็น partial agonist ที่ $\alpha 4\beta 2$ nAChRs ได้รับการรับรองจาก FDA ในการรักษาโรคเสพติดนิโคติน นอกจากนี้ varenicline ยังมีฤทธิ์เป็น full $\alpha 7$ nAChR agonist ซึ่งมีประสิทธิผลในการรักษาโรคเสพติดนิโคตินมากกว่า NRT และ bupropion เมื่อร่างกายได้รับนิโคติน จะไปกระตุ้น $\alpha 4\beta 2$ nAChRs ทำให้เกิดการหลั่ง dopamine ใน reward pathway ยา varenicline จะลดระดับของ dopamine ในระดับปานกลางและให้มีการหลั่ง dopamine อย่างต่อเนื่องในระหว่างการอดบุหรี่ และในเวลาเดียวกันยังยับยั้งฤทธิ์ของนิโคตินโดยแย่งจับ $\alpha 4\beta 2$ nAChRs ทำให้ลดการหลั่ง dopamine จากการกระตุ้นของนิโคติน โดยออกฤทธิ์เป็น dose-dependent เนื่องด้วยฤทธิ์ dual action ทำให้เกิดระดับเพดานของการหลั่ง dopamine ใน mesolimbic pathway ทั้งในสถานะที่ได้รับหรือไม่ได้รับนิโคตินจากการสูบบุหรี่ การรับยา varenicline ต่อเนื่องลดการกลับมาสูดซ้ำได้ ยาค่อนข้างปลอดภัย มีผลข้างเคียงเล็กน้อย ได้แก่ คลื่นไส้ ง่วงนอน และปวดศีรษะ อย่างไรก็ตาม FDA มีคำเตือนพิเศษในการใช้ในผู้ที่มีโรคจิตเภท (pre-existing psychiatric illness)

วัคซีนนิโคติน^[9] เป็นกลยุทธ์ใหม่ที่กำลังศึกษาวิจัยสำหรับการเลิกบุหรี่ โดยหลักคือการป้องกันนิโคตินเข้าสู่สมอง โดยวัคซีนถูกออกแบบให้จับกับนิโคตินและชะลอการเข้าสู่สมอง ทำให้ลด reinforcing effect วัคซีนมีข้อดีสำหรับผู้ที่ต้องการเลิกบุหรี่ ประกอบด้วย 1) ปลอดภัยเพราะมีผลการแพ้ข้ามกลุ่มสารอื่นที่ไม่ใช่นิโคตินต่ำ และใช้

การฉีดเดือนละครั้ง เพื่อให้ antibody titer ยังคงในระดับที่ต้องการ 2) ไม่พบอาการข้างเคียงที่รุนแรง และใช้ขนาดยาในระดับต่ำ ซึ่งเพิ่มความร่วมมือของผู้ป่วยในการใช้ยา 3) มีกลไกการออกฤทธิ์เฉพาะ สามารถให้ร่วมกับการรับประทานยาได้ การศึกษาในปัจจุบันชี้ให้เห็นยาผู้ใช้วัคซีนทนต่อยาได้ดี และสามารถเพิ่มการตอบสนองทางภูมิคุ้มกัน อย่างไรก็ตามการศึกษาประสิทธิภาพของการเลิกบุหรี่ยังไม่ชัดเจน ^[15]

ทิศทางของการพัฒนายาที่ช่วยรักษาการเสพติดนิโคติน เนื่องด้วยการเอาชนะภาวะนี้ยังเป็นเรื่องที่ยาก และการเลิกบุหรี่ทำให้เกิดอาการถอนที่ไม่พึงประสงค์คือภาวะซึมเศร้า ทำให้กลับไปสูบบุหรี่ซ้ำ มีหลายกระบวนการของการพัฒนาและการค้นคว้า ซึ่งในปัจจุบันพบยีนเฉพาะ (neurexin-1) ในเลือดของผู้สูบบุหรี่ที่เป็นกระบวนการสำคัญของการเสพติดนิโคติน การพบยีนที่เกี่ยวข้องกับกระบวนการเมแทบอลิซึมให้นิโคตินหมดฤทธิ์ผ่าน CYP2A6 พบว่าผู้ที่มีกระบวนการเมแทบอลิซึมที่บกพร่องจากยีนนี้มีแนวโน้มที่เสพติดนิโคตินมากกว่า การพบ γ -Vinyl GABA (GVG, vigabatrin) ซึ่งเป็นตัวที่ยับยั้ง GABA-transaminase แบบถาวร มีผลทำให้ระดับ GABA ในสมองเพิ่มขึ้น จึงมีฤทธิ์ลดการกระตุ้นของนิโคตินต่อ extracellular DA แต่ยังมีเป็นการศึกษาในหลอดทดลอง ซึ่งผลอาจมีโอกาพัฒนาเป็นยาด้านนิโคติน นอกจากนี้การเสพติดนิโคตินได้รับกวน endocannabinoid system ในสมองด้วย มีงานวิจัยที่แสดงให้เห็นการใช้ CBR1 antagonist ในการรักษาโรคเสพติดนิโคตินแต่ยังไม่ได้รับการรับรองจาก FDA เนื่องด้วยผลอันไม่พึงประสงค์ด้าน neuropsychiatric และอีกทางเลือกที่เป็นไปได้คือยากลุ่ม MAO inhibitors ที่มีฤทธิ์ยับยั้งกระบวนการเมแทบอลิซึมของ dopamine ซึ่งเพิ่มระดับของ dopamine ในสมอง และมีผลต่อ D3 antagonist ซึ่งมีผลควบคุมการทำงานของ receptors ในการต้องการยา (drug-seeking behaviors)

สรุป

เกณฑ์การวินิจฉัยการเสพติดสารนิโคตินในปัจจุบันยังไม่มีเกณฑ์ที่ชัดเจนสำหรับนิโคติน อย่างไรก็ตามการประเมินอาการตามเกณฑ์ของ DSM-V และ ICD-10 และการประเมินระดับการติดนิโคตินในทางปฏิบัติใช้เครื่องมือ FTND เพื่อช่วยในการพิจารณาการเริ่มต้นให้ยาช่วยเลิกบุหรี่ นิโคตินเป็นสารที่ทำให้เสพติดโดยกลไกที่นิโคตินจับกับ nAChRs กระตุ้นสารสื่อประสาทหลายชนิดในสมอง โดยเฉพาะ dopamine ที่อธิบายถึงการถอนนิโคติน และการเกิดการเสพติด นิโคตินมีฤทธิ์เป็นต่างดูดซึมได้ดีในสภาวะต่าง รสชาติไม่ตีระคายเคือง เสื่อมสภาพเมื่ออุณหภูมิสูง นิโคตินในควันบุหรี่เข้าสู่สมองได้เร็ว 10-20 วินาทีซึ่งเร็วกว่าการฉีดยาเข้าหลอดเลือด และเวลาที่มีระดับนิโคตินสูงสุด 3-5 นาที ยาช่วยเลิกบุหรี่มีโอกาสติดได้น้อยเนื่องด้วยอัตราการดูดซึมช้าและปริมาณที่ถูกดูดซึมเข้ากระแสเลือดน้อย กระบวนการเมแทบอลิซึม ผ่าน CYP 2A6 และยังมีเมแทบอลิท์หลายตัวที่ยังต้องการการศึกษาเพิ่มเติม วัคซีนนิโคตินและยาใหม่ในระดับยีนและระบบสารสื่อประสาทในสมองยังอยู่ในระหว่างการศึกษาและการพัฒนายา โดยสรุปการเสพติดนิโคตินอาจเกี่ยวข้องกับหลายปัจจัยทั้งกระบวนการทางเภสัชจลนศาสตร์ของนิโคติน ผลิตภัณฑ์บุหรี่ รูปแบบการส่งสารเสพติด สิ่งแวดล้อม และการตอบสนองของแต่ละบุคคล

เอกสารอ้างอิง

1. GBD 2017 Risk Factor Collaborators. Global, regional, and national comparative risk assessment of 84 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *The Lancet*. 8 Nov 2018;392:1923-94.
2. กรมสุขภาพจิต. แฉ บุหรี่เผาปอดคนไทยเสียชีวิตกว่า 4 หมื่นคน. ข่าวจากหนังสือพิมพ์ที่เกี่ยวข้องกับสุขภาพจิต. 2562. <https://www.dmh.go.th/news-dmh/view.asp?id=29726>
3. U.S. Department of health and human services. How tobacco smoke causes disease: the biology and behavioral basis for smoking-attributable disease: a report of the surgeon general. Rockville, MD, 2010.
Sama L, Bialous SA. Annual review of nursing research: advancing nursing science in tobacco control.2009. eBook. MSU library.
4. Sama L, Bialous SA. Annual review of nursing research: advancing nursing science in tobacco control.2009. eBook. MSU library.
5. Hasin DS, O'Brien CP, Auriacombe M, et al. DSM-5 criteria for substance use disorders: recommendations and rationale. *Am J Psychiatry*. 2013; 170(8): 834-851.
6. World Health Organization. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Tenth Revision. Geneva: World Health Organization, 1992.
7. สุทัศน์รุ่งเรืองหิรัญญา. สุรจิต สุนทรธรรม. แนวทางเวชปฏิบัติสำหรับการบำบัดโรคเสพติดใน ประเทศไทย (ฉบับปรับปรุง พ.ศ.๒๕๕๙) สำหรับแพทย์และบุคลากรวิชาชีพสุขภาพ.กรุงเทพฯ: เครือข่ายวิชาชีพสุขภาพเพื่อสังคมไทยปลอดบุหรี่;2559 .
8. Committee to identify strategies to raise the profile of substance abuse and alcoholism research, Institute of Medicine. Dispelling the myths about addiction: strategies to increase understanding and strengthen research. 1997. eBook.
9. Jamal M, Ameno K, Tanaka N, et al. Nicotine addiction and treatment: recent advances. In Giovanni GD editor. Nicotine addiction, prevention, health effects and treatment options. 2012. eBook.
10. Benowitz NL, Hukkanen J, Jacob P. Nicotine chemistry, metabolism, kinetics and biomarkers. *Handb Exp Pharmacol*. 2009. 192: 29-60.
11. PubChem [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US), National Center for Biotechnology Information; 2004-. PubChem Compound Summary for CID 89594,

Nicotine; [cited 2020 Aug. 12]. Available
from: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Nicotine>

12. Hukkanen J, Jacob P 3rd, Benowitz NL. Metabolism and disposition kinetics of nicotine. *Pharmacol Rev.* 2005 Mar; 57(1):79-115.
13. Hecht S. S. Biochemistry, biology, and carcinogenicity of tobacco-specific N-nitrosamines. *Chem. Res. Toxicol.*, **11**: 559-603, 1998.
14. Hecht SS, Carmella SG, Chen M, et al. Quantitation of urinary metabolites of a tobacco-specific lung carcinogen after smoking cessation. *Cancer Res.* 1999;59(3):590-596.
15. Goniewicz ML, Delijewski M. Nicotine vaccines to treat tobacco dependence. *Hum Vaccin Immunother.* 2013;9(1): 13-25.