

# Articles from Ramamental

## การใช้ยา Benzodiazepine

2011-12-07 10:12:24 admin

ปราโมทย์ สุขนิษฐ์

อ่าน



### ข้อบ่งชี้

- 1) ลดอาการวิตกกังวล ทั้งจากโรค จากเหตุการณ์ หรือความไม่แน่ใจ
- 2) ใช้เป็นยานอนหลับชั่วคราว
- 3) รักษาอาการชัก
- 4) คลายกล้ามเนื้อ
- 5) ช่วยในการวางยาสลบ

ข้อควรระวัง ควรหลีกเลี่ยงในผู้ตั้งครรภ์ ผู้สูงอายุ มีโรคตับ โรคทางสมอง หรือผู้ที่ติดยาได้ง่าย

ฤทธิ์ข้างเคียง ง่วงซึม อ่อนเพลีย หลงลืม ก้าวร้าว วุ่นวาย

### หลักการ用药

- 1) ใช้เมื่อมีข้อบ่งชี้เท่านั้น
- 2) ใช้ให้ถึงขนาดและระยะเวลาที่โรคจะหาย ครั้งละ 1 ขนาน
- 3) แจ้งให้ผู้ป่วยทราบถึงอาการข้างเคียงก่อนให้ยาทุกครั้ง
- 4) เมื่อจะหยุดยา ต้องลดลงอย่างช้าๆ

## Benzodiazepine

benzodiazepine เป็นยาในกลุ่มที่แพทย์นิยมใช้เป็นยาลดความกังวลหรือเป็นยานอนหลับมากที่สุด ความซับซ้อนของการใช้ยาในกลุ่มนี้นั้นวันยังมีมากขึ้น เนื่องจากมีการสังเคราะห์ยาใหม่เพิ่มขึ้นเรื่อยๆ และแต่ละขนานก็มีขนาดในการรักษาต่างกัน ในที่นี้จะทบทวนเภสัชวิทยาและเสนอความก้าวหน้าของยาเหล่านี้รวมทั้งวิธีการใช้อย่างสังเขป

### เภสัชจลนศาสตร์

benzodiazepine เกือบทุกตัวถูกดูดซึมได้ดีจากทางเดินอาหาร แต่หากฉีดเข้ากล้ามเนื้อจะถูก

ดูดซึมได้น้อยมาก (ยกเว้น lorazepam ซึ่งชนิดนี้ยังไม่มีการจำหน่ายในประเทศไทย) ดังนั้น diazepam จึงไม่เหมาะแก่การฉีดเข้ากล้ามเนื้อ หากมีความจำเป็นต้องใช้ให้ฉีดบริเวณต้นแขน (กล้ามเนื้อ deltoid) ซึ่งจะมีการดูดซึมดีกว่าบริเวณสะโพก ระยะเวลาเริ่มออกฤทธิ์ของ benzodiazepine แต่ละตัวไม่เท่ากัน โดย diazepam เป็นยาตัวที่ออกฤทธิ์เร็วที่สุด โดยทั่วไปจะออกฤทธิ์ภายใน 1 ชั่วโมงหลังจากรับประทาน จึงเหมาะแก่ผู้ป่วยที่ต้องการควบคุมอาการโดยเร็ว ยาในกลุ่มนี้ทั้งหมดละลายในไขมันได้ดี จึงผ่านสู่มองเร็ว แต่ก็อาจเพิ่มการสะสมของยาในเซลล์ไขมันของผู้ที่มีน้ำหนักมาก หรือสูงอายุ

diazepam จัดเป็น benzodiazepine ที่รู้จักกันมากที่สุด เมื่อถูกเปลี่ยนโดย hepatic oxidation จะมี active metabolites ซึ่งแต่ละตัวก็มีค่าครึ่งชีวิตยาวมากเช่นกัน ส่วน lorazepam และ temazepam มีสูตรโครงสร้างต่างจาก diazepam ถูกกำจัดโดย hepatic conjugation ไม่มี active metabolites จึงออกฤทธิ์สั้นกว่า สำหรับ alprazolam แม้จะผ่าน oxidation process แต่มี rate of elimination เร็วมากจึงไม่ค่อยสะสมในร่างกาย

## กลไกการออกฤทธิ์

เมื่อรับประทานยา ยาจะกระจายไปจับกับ receptors ซึ่งรวมเป็น complex อยู่กับ gamma aminobutyric acid (GABA) receptors ในส่วนต่างๆ ของสมองทำให้เกิด inhibitory action ตามฤทธิ์ของ GABA จากการที่ยาออกฤทธิ์กับ receptors นี้ การหยุดยาอย่างทันทีจะทำให้เกิด withdrawal syndrome ได้แก่ มีอาการวิตกกังวลรุนแรง กระวนกระวาย โรครีจิด หรือชัก ได้ เช่นเดียวกับผู้ที่หยุดดื่มสุราทันที เนื่องจาก alcohol ออกฤทธิ์ที่ GABA receptors เช่นกัน ดังนั้นการรู้จักวิธีหยุดยาอย่างช้าๆ จึงสำคัญพอๆ กับการรู้วิธีใช้ยา

## ข้อบ่งชี้

- 1) อาการวิตกกังวลทั่วไป เช่น กังวลจากการคาดการณ์ไปล่วงหน้า (anticipatory anxiety) เช่น คืบก่อนการผ่าตัด หรือจากการที่มีเรื่องต้องตัดสินใจ
- 2) anxiety disorder และ phobic disorder บางประเภท
- 3) acute anxiety เช่น ในผู้ที่เพิ่งประสบเหตุการณ์ร้ายหรือได้รับข่าวร้าย
- 4) insomnia ควรใช้ยาเป็นครั้งคราวเท่านั้น การหาสาเหตุของการนอนไม่หลับแล้วแก้ไข จะเหมาะสมกว่า
- 5) muscle relaxants ทั้งสาเหตุจากทางร่างกายและจิตใจ
- 6) preanaesthetic เนื่องจากมีฤทธิ์ amnesia, sedate และ anxiolytic
- 7) seizure ยาสามารถหยุดการชัก แต่ไม่ป้องกันการชัก ยกเว้น clonazepam ซึ่งสามารถป้องกัน myoclonic seizure ได้
- 8) alcohol withdrawal syndrome ตั้งแต่อาการน้อยๆ จนถึง alcoholic hallucinosis หรือ alcohol withdrawal delirium (delirium tremens)

## ข้อห้ามและข้อควรระวัง

ไม่มี absolute contraindication สำหรับยาในกลุ่มนี้ แต่ควรหลีกเลี่ยงในผู้ป่วยโรค myasthenia gravis ผู้ที่มีแนวโน้มจะใช้ยาในทางผิดๆ ผู้ตั้งครุฑ ส่วนในผู้ป่วยสูงอายุและผู้ป่วยโรคตับ ควรใช้ยาที่มีค่าครึ่งชีวิตสั้น ไม่ควรใช้ยานี้พร้อมกันกับสุราหรือยาที่มี CNS depressant effects

## ฤทธิ์ข้างเคียงที่พบบ่อย

นอกจากฤทธิ์ทำให้ง่วงซึมซึ่งรู้จักกันดีแล้ว ฤทธิ์อื่นๆ ที่อาจรบกวนการใช้ชีวิตประจำวันของ benzodiazepine คือ หลงลืม (ทั้ง anterograde และ retrograde amnesia) ปฏิกริยาตอบสนองทางร่างกายซาลง, disinhibition (คืออาจพูดหรือแสดงบางอย่างออกไป ทั้งที่เดิมไม่กล้า) และสุดท้ายคือ paradoxical excitement หรือ หงุดหงิดฉุนเฉียว ซึ่งผู้ได้ยาจะมีพฤติกรรมวุ่นวายอาละวาดก้าวร้าวทำร้ายตนเองหรือผู้อื่นได้ โดยเฉพาะ ควรระวังอย่างมากในผู้สูงอายุหรือผู้ที่มีอาการทางสมอง (organic brain syndrome) อย่างไรก็ตามไม่มีหลักฐานชัดเจนว่าอาการดังกล่าวนี้มีความสัมพันธ์กับยาชนิดไหนโดยเฉพาะ

## หลักการเลือกใช้ยา

ยา benzodiazepine มักถูกใช้บ่อยในกรณีผู้ป่วยมีอาการวิตกกังวล หรือนอนไม่หลับ ซึ่งควรได้กฎวินิจฉัยที่ชัดเจนก่อนให้ยา เพื่อการพิจารณาเลือกชนิดยาให้เหมาะสมกับอาการหรือโรคนั้น

ยา benzodiazepine ทุกตัวมีกลไกการออกฤทธิ์และอาการข้างเคียงไม่ต่างกัน การเลือกว่าจะใช้ยาตัวไหนนั้น ส่วนใหญ่จะพิจารณาถึงความแตกต่างทางเภสัชจลศาสตร์ เช่น การดูดซึม ระยะเวลาที่เริ่มออกฤทธิ์ และค่าครึ่งชีวิต เป็นหลัก ข้อพิจารณาในการเลือกยาอีกประการหนึ่งคือ potency ของยา พบว่าเฉพาะ benzodiazepine ที่มี potency สูง เช่น alprazolam หรือ clonazepam เท่านั้น ที่ได้ผลดีในการรักษา panic disorder หรือ โรคลมชักบางชนิด 13

1. การใช้ยาเพื่อคลายความกังวลทั่วไป ควรเลือกใช้ยาที่มีกลุ่ม long หรือ very long acting เช่น diazepam โดยให้ยาก่อนนอนวันละครั้งหรือไม่เกิน 2 มื้อ/วัน โดยยาส่วนใหญ่จะให้มื่อก่อนนอน นอกจากจะได้ผลในการรักษา anxiety disorder แล้ว benzodiazepine ยังได้ผลในการลดภาวะวิตกกังวลต่างๆ ไป เช่น ก่อนผ่าตัด ก่อนสอบ ย้ายบ้าน ยาที่ใช้มักเป็นยา low potency ขนาดต่ำๆ และควรคำนึงถึงปัญหาจากอาการข้างเคียงของยาดังกล่าว
2. การใช้เป็นยานอนหลับ ควรถามลักษณะของการนอนไม่หลับ หากเป็น initial insomnia ควรเลือกยากกลุ่ม very short acting เช่น midazolam และ triazolam หากเป็น middle หรือ terminal insomnia ควรเลือกยากกลุ่มที่ออกฤทธิ์นานขึ้นเช่น temazepam หรือ อาจเป็น flurazepam ซึ่งออกฤทธิ์เร็วกว่า temazepam แต่ฤทธิ์ของยาอยู่นาน ผู้ป่วยอาจยังง่วงซึมตอนเช้า

## แนวทางการใช้ยา

- 1) เมื่อเลือกใช้ยาตัวใดแล้ว ควรใช้ให้ถึงขนาดสูงสุดในการรักษาของยาดังนั้นก่อน เปลี่ยนยาใหม่ นอกจากผู้ป่วยทนฤทธิ์ข้างเคียงของยาไม่ได้
- 2) การใช้ benzodiazepine หลายตัวพร้อมกัน ไม่มีผลดีกว่าใช้ตัวเดียว
- 3) การ tolerance ต่อ benzodiazepine มักเกิดกับฤทธิ์ sedative ก่อน ส่วนฤทธิ์ในการคลายกังวลนั้นมักไม่พบว่ามี tolerance ดังนั้น หากใช้เพื่อรักษาอาการวิตกกังวลแล้วจะให้ได้ผลนานกว่าใช้เพื่อทำให้หลับ โดยไม่ต้องเพิ่มขนาดขึ้นเรื่อยๆ
- 4) หากยาตัวใดได้ผลให้คงยานั้นในขนาดต่ำสุดที่ควบคุมอาการได้ไประยะหนึ่งตามแต่ที่ระบบไว้ในแต่ละโรค ไม่ต้องกลัวการติดยาจนพยายามจะหยุดยาเร็วเกินไป โดยที่โรคยังไม่หาย
- 5) ให้ผู้ป่วยมีส่วนร่วมในการรักษา โดยแจ้งให้ผู้ป่วยทราบถึงผลข้างเคียงของยาก่อนใช้

เมื่อพบผู้ป่วยก็ถามถึงอาการของโรคและผลข้างเคียงของยาเสมอ การมีความสัมพันธ์ที่ดีกับผู้ป่วยจะช่วยให้การรักษาได้ผลดีขึ้น

6) การลดยา เพื่อหยุดเมื่อครบกำหนดรักษา ควรค่อยๆ ปรับลดลงทีละน้อย มักลดขนาดยาลงร้อยละ 25 ของขนาดสูงสุดที่เคยใช้ทุก 1-2 สัปดาห์ จนหยุดยาได้หมดใน 4-8 สัปดาห์ 4, 12

สิ่งที่อาจพบในขณะลดยา คือ ผู้ป่วยมีอาการวิตกกังวลขึ้นอีก ซึ่งอาจเกิดจากโรคเดิมยังไม่หายขาดจริง (relapse) หรือ เกิดอาการเหมือนโรคเดิมแต่รุนแรงกว่า เป็นช่วงสั้นๆ (rebound) โดยต้องแยกจากอาการขาดยา (withdrawal symptoms) จริงๆ ของผู้ป่วย ซึ่งอาการจะค่อยลดลงเองได้เมื่อหยุดยาได้ระยะหนึ่ง 4, 13

7) ในผู้ป่วยที่มีโรคทางกายอยู่ หรือมีอายุมาก ควรเลือกใช้ยาที่ไม่มี active metabolites ซึ่งได้แก่ temazepam, lorazepam 12

8) benzodiazepine ที่มีค่าครึ่งชีวิตสั้นมาก เช่น midazolam หรือ triazolam หากใช้ติดต่อกันระยะหนึ่ง จะทำให้เกิดอาการติดยาได้ง่ายกว่ายาที่มีค่าครึ่งชีวิตยาว

ตารางที่ 1 แสดงข้อมูลทั่วไปของ benzodiazepine ชนิดต่างๆ

Drug Generic Name (Trade Name)	Dosage Forms	Rate of Absorption	Average half-life of metabolites(hr.)	Duration of Action ( group )	Usual Adult Dosage Range (mg per day)
Alprazolam (Xanax)	0.25, 0.5, 1.0	medium	12	short	0.5-6
Chlordiazepoxide (Librium)	5, 10, 25	medium	100	very long	15-100
Clonazepam (Rivotril)	0.5, 2	medium	34	long	0.5-10
Clorazepate (Tranxene)	5, 10	rapid	100	very long	7.5-60
Diazepam (Valium)	2, 5, 10	rapid	100	very long	2-60
Flurazepam (Dalmadorm)	15, 30	rapid	100	very long	15-30
Lorazepam (Ativan)	0.5, 1, 2	medium	15	short	2-6
Midazolam (Dormicum)	15	rapid	2.5	very short	15
Prazepam (Prazepine)	10	slow	100	very long	20-60
Temazepam (Restoril, Euhypnos)	15, 30, 20	medium	11	short	15-30
Triazolam	0.125, 0.25	rapid	2	very short	0.125-0.25

(Halcion)



**Ramamenthal**  
*Ramathibodi Mental Health Homepage*



ภาควิชาจิตเวชศาสตร์  
คณะแพทยศาสตร์ โรงพยาบาลรามาธิบดี



คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล  
*Faculty of Medicine Ramathibodi Hospital, Mahidol University.*

Tweet

tumblr

my

Share



Email