

บทที่ 22

การใช้ยา benzodiazepine

พิเชษฐ อุดมรัตน์

Benzodiazepine (BZD) เป็นยาที่นิยมสั่งใช้กันแพร่หลายมากที่สุดในโลก บทความนี้นำเสนอแนวทางการสั่งใช้ยา (prescribing guidelines) BZD โดยยึดหลักจากรายงานของคณะทำงานที่สมาคมจิตแพทย์อเมริกันตั้งขึ้น และเพิ่มเติมข้อมูลอื่นๆ ที่รวบรวมได้ทั้งจากต่างประเทศและในประเทศไทย โดยหยิบเฉพาะประเด็นที่เกี่ยวข้องกับแพทย์ทั่วไปเท่านั้น

ข้อบ่งชี้ในการใช้ยา

1. กลุ่มโรควิตกกังวล (anxiety disorders)
2. โรคหรือภาวะจิตเวชอื่นๆ ที่มีอาการวิตกกังวลร่วมด้วย เช่น adjustment disorder, depressive disorder
3. Alcohol withdrawal syndrome และ alcohol withdrawal delirium
4. ภาวะนอนไม่หลับ ควรใช้ยา BZD เป็นครั้งคราว โดยมุ่งหาสาเหตุของอาการนอนไม่หลับ แล้วแก้ไขตามสาเหตุนั้น (ดูรายละเอียดในบทของผู้ป่วยนอนไม่หลับ)
5. ใช้เป็นยาคลายกล้ามเนื้อ
6. ใช้รักษาอาการชัก

ข้อควรระวัง

ไม่มี absolute contraindication สำหรับยากลุ่มนี้ แต่ควรหลีกเลี่ยงในผู้ป่วยโรค myasthenia gravis, ผู้มีแนวโน้มจะใช้ยาผิดวัตถุประสงค์ (abuse potential) ผู้ป่วยที่มีปัญหาของระบบทางเดินหายใจหรือมีประวัตินอนกรน ผู้ป่วยที่ทำงานเกี่ยวกับเครื่องจักร หรือต้องการสมาธิสูงในการทำงาน สตรีที่ตั้งครรภ์และสตรีที่ให้นมบุตร ส่วนในผู้สูงอายุ ผู้ป่วยโรคตับไต ควรใช้ยาที่มีค่าครึ่งชีวิตสั้น ไม่ควรใช้ยาร่วมกับแอลกอฮอล์ หรือยาที่มีฤทธิ์กดประสาทส่วนกลาง

ผลข้างเคียง

1. ง่วงซึม เป็นผลข้างเคียงที่พบได้บ่อยที่สุด มักเกิดขึ้นใน 1-2 ชั่วโมงแรกหลังจากได้รับยา อาจก่อให้เกิดอันตรายต่อคนทำงานที่ต้องใช้สมาธิมากๆ หรือขับรถ หรือทำงานเกี่ยวกับเครื่องจักร จึงควรแนะนำผู้ป่วยให้ระมัดระวัง หรือให้กินยาก่อนนอน พบว่าฤทธิ์ง่วงซึมนี้เป็น individual susceptibility ผู้ป่วยบางรายไม่ว่ากินยา BZD ชนิดใดก็ง่วง ในทางกลับกัน ผู้ป่วยบางรายก็ไม่ง่วงเลย

2. แขนงอ่อนแรง กล้ามเนื้อเปลี้ยและเดินเซ เนื่องจากฤทธิ์คลายกล้ามเนื้อของยา จึงควรระวังในผู้สูงอายุ หรือผู้ที่มีปัญหาเรื่องกล้ามเนื้อ เพราะอาจทำให้เกิดอาการแขนขาหมดแรง และเดินไม่ได้จากยา หรือเกิดอาการมีนงง เดินแล้วเซได้

3. การดื้อยา (tolerance) และภาวะพึ่งพิงยา (dependence) พบว่าผู้ป่วยบางรายเมื่อใช้ BZD ไปนานๆ อาจเกิดการดื้อยาขึ้นได้ คือ ต้องใช้ยาในปริมาณที่สูงขึ้นกว่าเดิม แต่บางรายก็เป็นแค่ psychic dependence เท่านั้น

4. ปฏิกริยาตรงข้ามกับฤทธิ์ของยา (paradoxical reaction) พบได้เป็นครั้งคราว มักแสดงออกโดยเกิดอาการตื่นเต้น (paradoxical excitement) กังวล นอนไม่หลับ และในบางรายอาจถึงขั้นแสดงพฤติกรรมก้าวร้าว วุ่นวาย อาละวาด ทำร้ายตนเองหรือผู้อื่นได้ จึงควรระมัดระวังเป็นพิเศษกับการให้ยา BZD ในผู้ที่มีอาการทางสมอง (organic mental disorder หรือ organic brain syndrome) ผู้สูงอายุหรือผู้ที่มีบุคลิกภาพแปรปรวน (personality disorder) อยู่ก่อน

การจำแนกชนิดของยา BZD

สามารถจำแนกได้หลายแบบ แต่ในทางคลินิกนิยมแบ่งเป็น 2 แบบ คือ

1. แบ่งตามกระบวนการ biotransformation หรือตามค่าครึ่งชีวิตของยา จะแบ่งออกได้เป็น 2 กลุ่มใหญ่ คือ

1.1 กลุ่มที่มีค่าครึ่งชีวิตยาว (มากกว่า 20 ชั่วโมง) จะผ่าน metabolic transformation หลายขั้นตอน แต่ละขั้นก็จะทำให้เกิด active metabolite ทำให้มียาสะสมอยู่ในร่างกายได้นาน เมื่อเกิดหยุดยากระทันหันจึงมักจะไม่เกิด discontinuation syndrome ตัวอย่างของยากลุ่มนี้ เช่น diazepam, clonazepam

1.2 กลุ่มที่มีค่าครึ่งชีวิตสั้น (น้อยกว่า 20 ชั่วโมง) จะไม่ทำให้เกิด active metabolite ตัวยาจะไป conjugate กับ glucuronic acid แล้วถูกขับถ่ายออกมาเลย เช่น lorazepam, temazepam ส่วนยา alprazolam และ triazolam นั้น แม้จะให้ active metabolite แต่ก็ไม่มีผลทางคลินิกจึงถูกจัดไว้ในกลุ่มนี้ด้วย

2. แบ่งตามความแรง (potency) ของยา จะแบ่งออกได้เป็น

2.1 high therapeutic potency กลุ่มนี้จะใช้ยาขนาดมิลลิกรัมน้อยๆ ก็ออกฤทธิ์ได้พอๆ กับยาในกลุ่ม low therapeutic potency ในขนาดสูง ตัวอย่างของยาในกลุ่มนี้ได้แก่ alprazolam, lorazepam, triazolam และ clonazepam เป็นต้น

2.2 low therapeutic potency กลุ่มนี้จะใช้ยาในขนาดมิลลิกรัมที่สูงกว่ากลุ่มแรกได้แก่ diazepam, prazepam, clorazepate, และ temazepam เป็นต้น

ความจริงยาทั้ง 2 กลุ่ม (2.1 และ 2.2) นี้ต่างก็มีฤทธิ์ในการรักษาเท่าๆ กัน ถ้านำไปเปรียบเทียบในขนาดที่ equivalent กัน เช่น diazepam 10 มก. มีความแรงเท่ากับ alprazolam 1 มก. เป็นต้น ได้แสดงเปรียบเทียบ equivalent potency ของยากับการแบ่งยาทั้งตามค่าครึ่งชีวิตและตามความแรง (potency) ไว้ในตารางที่ 1

ตารางที่ 1 รายชื่อยา benzodiazepine โดยแบ่งตามค่าครึ่งชีวิต (half life) และความแรง (potency) และเปรียบเทียบ dose equivalent โดยประมาณและขนาดยาที่ใช้

กลุ่มยา, ชื่อสามัญ	ชื่อการค้าของยาต้นแบบ	Dose equivalent โดยประมาณ (มก.)	ขนาดยา (มก./วัน)
Long half-life, high therapeutic potency			
Clonazepam	Rivotril	0.25	0.5-4
Long half-life, low therapeutic potency			
Chlordiazepoxide	Librium	10	15-40
Diazepam	Valium	5	5-40
Prazepam	Prasepine	10	20-60
Clorazepate	Tranxene	7.5	15-60
Flurazepam *	Dalmadorm	5	15-30
Short half-life, high therapeutic potency			
Lorazepam	Ativan	1	1-6
Alprazolam	Xanax	0.5	0.75-4
Triazolam *	Halcion	0.1-0.03	0.125-0.5
Midazolam *	Dormicum	1.25-1.7	7.5-15
Short half-life, low therapeutic potency			
Temazepam *	Euhypnos	5	15-30

* ใช้เป็นยานอนหลับ

หลัก "7 ถูก" ของการใช้ยา BZD ที่เหมาะสม

ผู้เขียนขอเสนอหลัก "7 ถูก" ซึ่งเป็นแนวทางที่ผู้เขียนรวบรวมและเสนอไว้กับการใช้ยาจิตเวชในทุกๆ กลุ่ม ซึ่งสามารถนำมาใช้กับการเลือกยา BZD ได้ดังนี้

1. **ถูกโรค (right diagnosis)** ควรวินิจฉัยโรคหรือภาวะของผู้ป่วยให้ชัดเจนก่อนการให้ยา เช่น ถ้าวินิจฉัยว่าผู้ป่วยเป็น major depression แต่มีอาการวิตกกังวลร่วมด้วย การให้ยา BZD จึงเป็นการให้ร่วมไปกับยาหลักคือยาแก้ซึมเศร้า หรืออาจเลือกให้แต่ยาแก้ซึมเศร้าที่มีฤทธิ์คลายกังวลร่วมด้วย เพื่อจะได้ไม่ต้องให้ยา BZD

2. **ถูกชนิด (right drug)** หากวินิจฉัยโรคนไข้อย่าง 1 ได้ถูก ก็จะทำให้เลือกยา BZD ได้ถูกชนิดด้วย เช่น ถ้าวินิจฉัยว่าเป็น nocturnal myoclonus (periodic limb movement syndrome, PLMS) ก็ควรเลือกยา clonazepam หรือ temazepam แต่ไม่ควรให้ยา BZD 2 ชนิดในผู้ป่วยคนเดียวกัน

3. **ถูกขนาด (right dose)** เช่น เมื่อวินิจฉัยว่าเป็นโรคแพนิก ถ้าจะให้ alprazolam ควรให้ตั้งต้นอย่างต่ำ 0.75 มก./วัน (ให้ขนาด 0.25 มก. วันละ 3 ครั้ง) ไม่ใช่ให้กินแค่ 0.25 มก. 1 เม็ดก่อนนอน

4. **ถูกทาง (right route of administration)** เช่น ไม่ควรฉีด diazepam เข้ากล้ามเนื้อ เพราะการฉีดเข้ากล้ามเนื้อต้องใช้เวลา 10-12 ชั่วโมง กว่าที่จะถึงระดับยาสูงสุด ขณะที่การกินยาจะได้ระดับยาสูงสุดในเลือดอย่างช้าเพียง 2 ชั่วโมงเท่านั้น และระดับยาสูงสุดจากการฉีดเข้ากล้ามเนื้อยังต่ำกว่าระดับของยาที่ให้ทางปากอีกด้วย หากอยากใช้ยา BZD ฉีดเข้ากล้ามเนื้อ แนะนำให้ใช้ clonazepam หรือ lorazepam ฉีดเข้ากล้ามเนื้อแทน (ยา lorazepam ชนิดฉีดจะเข้ามาจำหน่ายในประเทศไทยราวปี พ.ศ.2544)

5. **ถูกเวลา (right time, right duration)** คือ ให้ยาจนครบ course ตามระยะเวลาที่กำหนด เช่น ถ้าวินิจฉัยว่าเป็นโรคแพนิกก็ควรให้ยานานประมาณ 8-12 เดือน แล้วจึงค่อยๆ ลดขนาดยาลง (ดูรายละเอียดในบทของผู้ป่วยวิตกกังวล) ความล้มเหลวในการรักษาส่วนหนึ่งพบว่า แพทย์ทั่วไปให้ยาไม่ครบตามระยะเวลาที่กำหนด หากเปรียบเทียบกับโรคทางอายุรกรรม ก็คือ ผู้ป่วยเป็นวัณโรคปอด แต่แพทย์กลับให้ยาแค่ 7 วัน เหมือนรักษาผู้ป่วยเป็นไข้หวัด จึงทำให้ไม่หาย

6. **ถูกใจ (right choice for patient, right preference)** เนื่องจากโรควิตกกังวลส่วนใหญ่ต้องกินยาติดต่อกันเป็นระยะเวลานาน หากสามารถเลือกยา BZD ที่ผู้ป่วยชอบ เช่น บางรายชอบกินยาแค่ครึ่งเม็ด เพราะให้ความรู้สึกว่ามีอาการไม่รุนแรง กินยานิดเดียว ในกรณีนี้แพทย์อาจเลือกยาเม็ดที่มีมิลลิกรัมสูงแล้วให้ผู้ป่วยหักกินครึ่งเม็ดแทน การเลือกยาให้ถูกใจผู้ป่วยนี้ จะทำให้ได้รับความร่วมมือจากผู้ป่วยมากขึ้นในการกินยาอย่างสม่ำเสมอ (compliance)

7. **ถูกเงิน (right for economic reason)** ยา BZD ส่วนใหญ่ในขณะนี้ มีทั้งยาต้นแบบ (original) และยาในประเทศ และเมื่อเทียบกับยาแก้อาการวิตกกังวลชนิดใหม่ๆ แล้ว จะเห็นว่ามียาถูกกว่ามาก อย่างไรก็ตาม สำหรับ BZD คงไม่ได้พิจารณาปัจจัยเรื่องเงินเพียงอย่างเดียว แต่แพทย์จะต้องพิจารณาเป็นระยะๆ ถึง risk and benefit ratio ที่ผู้ป่วยจะได้รับจากการกินยา BZD

และอย่าลืมเตือนเภสัชกรให้ระวังเรื่องการจ่ายยาให้ "ถูกคน" ด้วย

อีกประการหนึ่งคือ อย่าลืมให้คำอธิบาย (patient education) กับผู้ป่วย เพราะผู้ป่วยบางรายเข้าใจผิดว่า ยาที่กินอยู่นี้เป็นยานอนหลับ และกลัวว่าตัวเองจะติดยาเมื่อเห็นว่าหลับได้แล้ว จึงลองหยุดยาเอง ดังนั้นจึงควรบอกผู้ป่วยเสมอว่า "อย่าหยุดยาเอง เมื่ออาการดีขึ้น หมอจะค่อยๆ ลดขนาดยาให้เรื่อยๆ จนหยุดยาได้ในที่สุด" หลักทั่วๆ ไปในการลดยาก็คือ ควรลดยาลงประมาณร้อยละ 10 ของขนาดยาเดิมทุกๆ 3-7 วัน

แนวทางในการสั่งยา BZD

1. ก่อนสั่งยา แพทย์ควรชั่งน้ำหนักถึงประโยชน์ที่ผู้ป่วยจะได้รับจากการรักษาด้วยยา BZD กับความเสี่ยงในระยะยาวที่จะเกิดภาวะพึ่งพิงยา BZD ไปด้วยเสมอ แต่เมื่อมีข้อบ่งชี้ทางคลินิกที่ชัดเจน แพทย์ควรสั่งยา BZD โดยไม่ลังเล เพราะส่วนมากแล้วผู้ป่วยที่ได้รับยา BZD ในช่วงสั้นๆ มักจะได้รับประโยชน์จากยามากกว่าโทษ แต่แพทย์ควรสอบถามถึงประวัติการป่วยเป็นโรคพิษสุราหรือประวัติการใช้สารเสพติด รวมทั้งประเมินถึงภาวะดังกล่าวในปัจจุบันด้วยว่ามีอยู่หรือไม่
2. ให้พิจารณาว่าจะเลือกยา BZD ที่มีค่าครึ่งชีวิตสั้นหรือยาที่มีค่าครึ่งชีวิตยาว เพราะยาแต่ละกลุ่มต่างก็มีข้อเด่นข้อด้อยที่ต่างกัน (ดูตารางที่ 2)

ตารางที่ 2 เปรียบเทียบข้อเด่น ข้อด้อยของยา BZD สองกลุ่ม คือ กลุ่มที่มีค่าครึ่งชีวิตสั้นกับกลุ่มที่มีค่าครึ่งชีวิตยาว

	กลุ่มค่าครึ่งชีวิตสั้น	กลุ่มค่าครึ่งชีวิตยาว
ข้อเด่น	<ul style="list-style-type: none"> ● ไม่เกิดการสะสมยา ● ทำให้ง่วงตอนกลางวันได้น้อยกว่า 	<ul style="list-style-type: none"> ● ไม่ต้องให้ยาหลายมื้อ ● ระดับยาในพลาสมาแปรปรวนน้อยกว่า ● เกิดอาการ severe withdrawal syndrome ได้น้อยกว่า
ข้อด้อย	<ul style="list-style-type: none"> ● ต้องให้ยาหลายมื้อ ● เกิดอาการ severe withdrawal syndrome ได้มากกว่า ● เกิด rebound insomnia และ anterograde amnesia ได้น้อยกว่า 	<ul style="list-style-type: none"> ● เกิดการสะสมยา ● มีความเสี่ยงที่จะเกิด psychomotor impairment ช่วงกลางวันได้มากกว่า ● ทำให้ง่วงตอนกลางวันได้มากกว่า

3. ให้พิจารณาว่าจะเลือกยาที่ออกฤทธิ์เร็ว หรือออกฤทธิ์ช้า เพราะถ้าอยากได้ยาที่ออกฤทธิ์เร็วก็ต้องเลือกยาที่ละลายตัวในไขมันได้สูง เช่น diazepam, midazolam แต่ถ้าอยากได้ยาที่ออกฤทธิ์ช้าก็ต้องเลือกยาที่ละลายตัวในไขมันได้ต่ำ เช่น clobazam

แม้ยา BZD จะมีหลายชนิด แต่ผู้เชี่ยวชาญแนะนำให้แพทย์ทั่วไปเลือกใช้ยาในแต่ละกลุ่มเพียงอย่างละชนิดก็พอ แต่หัดใช้ให้ชำนาญ สามารถปรับเพิ่มหรือลดขนาดยาชนิดนั้นได้อย่างมั่นใจ เช่น เลือกยา diazepam เป็นตัวแทนยาในกลุ่มที่มีค่าครึ่งชีวิตยาว และเลือก lorazepam เป็นตัวแทนยาในกลุ่มที่มีค่าครึ่งชีวิตสั้น เป็นต้น

เอกสารอ้างอิง

1. พิเชฐ อุดมรัตน์. ความวิตกกังวลในผู้สูงอายุ. ใน : ภาควิชาจิตเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์. จิตเวชผู้สูงอายุ : สูสหัสวรรษใหม่. เล่มที่ 1. สงขลา : ภาควิชาจิตเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์, 2542:21-39.
2. พิเชฐ อุดมรัตน์. การใช้ยาคลายกังวลและยารักษาอาการซึมเศร้าในเวชปฏิบัติทั่วไป. ใน : สุเทพ จารุรัตนศิริ กุล, บรรณาธิการ. การใช้ยาอย่างสมเหตุสมผล. สงขลา : ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์, 2543:21-9.
3. A Task Force Report of the American Psychiatric Association. Benzodiazepine dependence, toxicity, and abuse. Washington, DC : American Psychiatric Association, 1990:1-60.
4. Kaplan HI, Sadock BJ. Synopsis of psychiatry : Behavioral sciences/clinical psychiatry. 8th ed. Baltimore : Williams & Wilkins, 1998:989-99.
5. Lawlor BA, Sunderland T. Use of benzodiazepines in the elderly. In : Roy-Byrne PP, Cowley DS, eds. Benzodiazepines in clinical practice : risks and benefits. Washington, DC : American Psychiatric Press, 1991:215-25.