



การลดลงของระดับความเครียดในผู้ป่วยจิตเวชที่ได้รับยา Diazepam ฉีดเข้ากล้ามเนื้อ ผลจากยา หรือผลยาหลอก

ศศิธร ยิงเสรี พบ.*

บทคัดย่อ

วัตถุประสงค์ เพื่อเปรียบเทียบผลการลดระดับความเครียดจากการฉีดยา diazepam เข้ากล้ามเนื้อกับยาหลอกในผู้ป่วยจิตเวช

วิธีการศึกษา เป็นการศึกษาข้ามกลุ่มแบบอำพรางสองฝ่าย (Double-blind crossover study) ในผู้ป่วยจิตเวช จำนวน 10 ราย ซึ่งมารับการรักษาต่อเนื่องแบบผู้ป่วยนอกที่แผนกจิตเวช โรงพยาบาลลำปาง และเคยได้รับยา diazepam ฉีดเข้ากล้ามเนื้อเพื่อลดอาการวิตกกังวลมาก่อน โดยผู้ป่วยแต่ละรายมีวินิจฉัยโรคจิตเวช ได้รับยาจิตเวชที่แตกต่างกันและให้ความยินยอมเข้าร่วมวิจัย ผู้ป่วยทั้ง 10 ราย จะได้รับการนัดหมายให้มาที่ห้องตรวจแผนกจิตเวช จำนวน 4 ครั้ง แต่แต่ละครั้งห่างกัน 8 สัปดาห์ แต่แต่ละครั้งที่มาจะได้รับยา diazepam 10 mg ฉีดเข้ากล้ามเนื้อ 2 ครั้ง ได้ normal saline 2 มิลลิลิตร ฉีดเข้ากล้ามเนื้อ 2 ครั้ง สลับกันแบบสุ่ม พยาบาลจิตเวชเป็นผู้วัดคะแนนความเครียด โดยใช้ Hamilton anxiety rating scale วัดก่อนฉีด และวัดอีกครั้งหลังฉีด 1 ชั่วโมง โดยผู้วัดคะแนนความเครียดจะไม่ทราบว่าผู้ป่วยได้รับการฉีดสารอะไร แล้วทำการเปรียบเทียบการลดลงของคะแนนความเครียดระหว่างการได้รับยา diazepam และ normal saline ซึ่งใช้เป็น placebo วิเคราะห์ข้อมูลทั่วไปโดยใช้สถิติ paired -t- test เปรียบเทียบคะแนนความเครียดระหว่างกลุ่มที่ได้รับยา diazepam และยาหลอก และหาปัจจัยที่สัมพันธ์กับคะแนนความเครียดหลังได้รับยา diazepam หรือยาหลอกโดยใช้ Multivariate linear regression

ผลการศึกษา จากกลุ่มตัวอย่าง 10 ราย เป็นเพศชาย 2 ราย หญิง 8 ราย มีอายุระหว่าง 43 ถึง 74 ปี อายุเฉลี่ย 55 ปี ส่วนใหญ่มีวินิจฉัยโรคจิตเวชเป็น somatoform disorder ได้รับยา fluoxetine, nortriptyline ผลการศึกษาพบว่า การฉีดยา diazepam เข้ากล้ามเนื้อลดระดับความเครียดได้ไม่ต่างจาก normal saline ซึ่งใช้เป็น placebo อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และปัจจัยที่มีผลต่อคะแนนความเครียดหลังฉีดทั้ง diazepam และ placebo มีเพียงปัจจัยเดียวคือ คะแนนความเครียดก่อนฉีด

สรุป การฉีดยา diazepam เข้ากล้ามเนื้อไม่มีประสิทธิภาพในการลดอาการเครียดในผู้ป่วยจิตเวช อาการเครียดที่ลดลงเป็นผลจาก placebo effect

คำสำคัญ การฉีด diazepam เข้ากล้ามเนื้อ ยาหลอก คะแนนความเครียด

วารสารสมาคมจิตแพทย์แห่งประเทศไทย 2555; 57(1): 89-96

* นายแพทย์ชำนาญการ กลุ่มงานจิตเวช โรงพยาบาลลำปาง จังหวัดลำปาง



The Effect of Intramuscular Diazepam Injection for Reducing Anxiety Level in Psychiatric Patients: Placebo or Drug Effect

Sasithorn Yingseree M.D.*

ABSTRACT

Objective: To compare the reduction of anxiety levels between diazepam intramuscular injections and normal saline injections in psychiatric patients.

Method: A double blind cross-over study was conducted in the psychiatric out-patient department in Lamphang regional hospital. We conducted the study on ten cases long term out-patient who regularly visited the hospital. The study was conducted over four different visits, eight weeks apart, with a total of six months per patient. On each visit each patient would get either an injection of 10 mg. diazepam for two visits or normal saline for two visits. The injection alternated randomly between diazepam and normal saline, and injection used was unknown to both the patients and the nurse who interviewed for anxiety level. The Hamilton anxiety rating scale was used to measures anxiety level before injection and an hour after injection. Paired t- test was used for statistical analysis.

Result: The study comprised 2 males and 8 females. They were 43-74 years old. The largest diagnosis in psychiatric illness was somatoform disorder. The psychotropic agents taken were fluoxetine and nortriptyline. The study showed that there was no significant difference between intramuscular injection of diazepam and normal saline in reducing anxiety. The only factor that determined the anxiety score after intervention was the anxiety score before intervention.

Conclusion: Intramuscular injection of diazepam is not effective in reducing anxiety in psychiatric patients.

Keywords: intramuscular diazepam, placebo, anxiety score

J Psychiatr Assoc Thailand 2012; 57(1): 89-96

* Psychiatrist, Department of Psychiatry, Lamphang Hospital, Lamphang, Thailand

บทนำ

Diazepam เป็นยากลุ่ม antianxiety มีชื่อทางเคมีคือ 7-chloro-1, 3 dihydro-1-methyl-5-phenyl-2H-1, 4-benzodiazepine-2-one สังเคราะห์ขึ้นครั้งแรกเมื่อปี ค.ศ. 1963 diazepam มีการดูดซึมดีโดยการกิน และระดับยาในเลือดสูงสุด ในเวลา 30 นาที - 2 ชั่วโมง¹ และเนื่องจาก diazepam มีคุณสมบัติละลายได้ดีในไขมันสูง ทำให้มีผลต่อระบบประสาทส่วนกลางอย่างรวดเร็ว² diazepam เมื่อฉีดเข้ากล้ามเนื้อจะถูกดูดซึมต่ำกว่าการกิน¹ และการฉีด diazepam เข้ากล้ามเนื้อ มี bioavailability ไม่แน่นอน² diazepam จับกับ GABA_A receptor ซึ่งอยู่บริเวณผิวเซลล์ประสาทในระบบประสาทส่วนกลาง ซึ่งทำหน้าที่เป็น chloride ion channel² ทำให้ chloride ion channel เปิด และ chloride ion เข้าสู่ cell ทำให้เกิดภาวะ hyperpolarization (เกิดการยับยั้งเซลล์ประสาททำงาน) ดังนั้นจึงทำให้เกิด inhibitory reaction of GABA³

Diazepam มีข้อบ่งชี้ในการใช้หลายประการ ประกอบด้วย generalized anxiety disorder, panic disorder, other anxiety disorder, major depressive disorder, insomnia, bipolar disorder, schizophrenia, catatonia, seizure disorder, acute agitation, alcohol withdrawal, addiction, neuroleptic side effects, anesthesia and conscious sedation, antispasmodic, chronic pain and tinnitus¹

Diazepam ออกฤทธิ์โดยตรงที่ระบบประสาทส่วนกลางซึ่งทำให้เกิดฤทธิ์ยากันชักและคลายกล้ามเนื้อ นอกจากนี้ยังทำให้เกิดการคลายกล้ามเนื้อและกดระบบประสาทส่วนกลาง การลด depolarization ของ neuron ใน brain stem ทำให้เกิด respiratory depression ยังพบว่า diazepam ออกฤทธิ์ต่อ peripheral nervous system ซึ่งจะทำให้เกิดการ stabilized mitochondrial ion channel ซึ่งจะมีผลลด neurotoxicity ใน degenerative disorder บางอย่าง¹

Diazepam มีผลทางยาหลายอย่างแตกต่างกัน เช่น hypnotic, anxiolytic, anticonvulsant, amnesic, myorelaxant เป็นผลเนื่องมาจากตำแหน่งของ GABA receptor ในสมองส่วนต่างๆ และ subtypes ชนิดต่างๆ ของ GABA³ เช่น ฤทธิ์ของ diazepam ต่อ cortex ทำให้เกิด cognitive และ psychomotor impairment ฤทธิ์ต่อ pyramidal ทำให้เกิดผลเป็น anticonvulsant, muscle relaxation และ incoordination ได้ ส่วนฤทธิ์ของ diazepam ที่ทำให้หลับนั้นเกิดจากผลต่อสมองส่วน reticular activating system¹

จากการสำรวจการใช้ยาทางจิตเวชของแพทย์ในโรงพยาบาลชุมชน ของ รัตนา สายพานิชย์⁴ พบว่าแพทย์ในโรงพยาบาลชุมชน มีการใช้ยาคลายกังวลสูงที่สุดยาที่นิยมใช้ในกลุ่มนี้คือ diazepam คิดเป็นร้อยละ 93.8

ผู้วิจัยได้ทำการสัมภาษณ์แพทย์โรงพยาบาลชุมชน ในจังหวัดลำปาง จำนวน 12 ราย พบว่า 9 ราย คิดเป็นร้อยละ 75 มีการใช้ diazepam ฉีดเข้ากล้ามเนื้อในเวชปฏิบัติทั่วไป เหตุผลในการใช้ส่วนใหญ่เป็นภาวะฉุกเฉินไม่สามารถฉีดยาเข้าเส้นเลือดได้ ภาวะการเจ็บป่วยที่ใช้ส่วนใหญ่เป็น ชัก ก้าวร้าว วิตกกังวล ในแพทย์ 9 ราย ที่ใช้ diazepam ฉีดเข้ากล้ามเนื้อ พบว่าทั้ง 9 ราย คิดเป็นร้อยละ 100 สรุปว่า การฉีด diazepam เข้ากล้ามเนื้อ ให้ผลการรักษาดี

จากการศึกษาของ Marcia Divoll⁵ พบว่า intramuscular diazepam มี rapid และ complete absorption และถึง peak plasma concentration ภายใน 1 ชั่วโมง โดยทำการศึกษาในคนปกติ 22 ราย อายุระหว่าง 20-78 ปี เป็นชาย 10 ราย หญิง 12 ราย โดยแต่ละคนได้รับ diazepam 5 มิลลิกรัม ฉีดเข้าเส้น diazepam 5 mg ฉีดเข้ากล้ามเนื้อ diazepam 5 มิลลิกรัม รับประทาน แต่ละครั้งห่างกัน 3 สัปดาห์ การฉีดเข้าเส้นจะฉีดเข้า antecubital vein การฉีดเข้ากล้ามเนื้อจะฉีดเข้ากล้ามเนื้อ deltoid การรับประทานจะให้รับประทาน

หลังจากงดน้ำ งดอาหารหลังเที่ยงคืนในคืนก่อนทำการ
ศึกษา และยังคงงดน้ำงดอาหารต่ออีก 3 ชั่วโมง หลังจาก
รับประทาน diazepam 5 มิลลิกรัม หลังจากนั้นทำการ
เจาะเลือด เพื่อบันทึกระดับ plasma concentration
หน่วยเป็น nanogram/ml ของ diazepam และ desmethyl
diazepam ซึ่งเป็น active metabolite โดยเจาะเลือด
ที่เวลา 0, 2, 4, 6, 8, 10, 12 วัน สำหรับ intravenous
injection และที่ 0, 2, 4, 6, 8 วัน สำหรับ intramuscular
และ oral diazepam แล้วทำการวิเคราะห์โดย
Weighted iterative nonlinear least-squares
regression techniques และได้ให้ความเห็นใน
บทวิจารณ์ว่า การที่การศึกษาก่อนๆ พบว่า การฉีด
diazepam เข้ากล้ามเนื้อ มี absorption ที่ไม่ดี หรือมี
bioavailability ที่ไม่แน่นอนนั้น เป็นผลมาจาก การเจาะ
ดูระดับ plasma concentration ที่ห่างเกินไป และไม่ได้
ระบุตำแหน่งของกล้ามเนื้อที่ฉีดยา ซึ่งกล้ามเนื้อ deltoid
น่าจะมีการดูดซึมดีกว่ากล้ามเนื้อ vastus lateralis
หรือ gluteal site เนื่องจากกล้ามเนื้อ deltoid มี blood
flow ต่อ gram ของเนื้อเยื่อมากกว่า

จากการศึกษาของ Baird และ Hailey⁶ พบว่า
การฉีด diazepam เข้ากล้ามเนื้อสามารถตรวจพบ
plasma level ของ diazepam และ active metabolite
แต่การศึกษาที่ไม่ได้ทำการเปรียบเทียบ plasma level
ของ diazepam กับ oral หรือ intravenous route

จากการศึกษาของ Langsam และ Yedidyah⁷
พบว่าการฉีด diazepam เข้ากล้ามมี onset of action
ใน 15-30 นาที มี peak pharmacological effects
15-60 นาที

จากการศึกษาของ Ananth⁸ พบว่าการฉีด
diazepam เข้ากล้ามเนื้อในผู้ป่วย neurotic มีผลลด
ความเครียดได้ดี และได้มีการศึกษาการฉีด diazepam
เข้ากล้ามเนื้อในผู้หญิงที่ได้รับการขูดมดลูกพบว่าสามารถ
ลดความเครียดได้ดี⁹

จากการทบทวนวรรณกรรมข้างต้น ซึ่งข้อมูล
มีทั้งด้านสนับสนุนและคัดค้านประสิทธิภาพของการฉีด
diazepam เข้ากล้ามเนื้อ ทำให้ผู้วิจัยต้องการทราบว่า
การฉีด diazepam เข้ากล้ามเนื้อสามารถลดระดับ
ความเครียดได้แตกต่างจาก placebo หรือไม่

วัตถุประสงค์

เพื่อศึกษาผลการลดระดับความเครียดจาก
การฉีดยา diazepam เข้ากล้ามเนื้อเปรียบเทียบกับยาหลอก
ในผู้ป่วยจิตเวช

วิธีการศึกษา

Double-blind crossover clinical trial study

เกณฑ์การคัดเลือกกลุ่มตัวอย่าง

กลุ่มตัวอย่างคัดเลือกจากผู้ป่วยนอกแผนกจิตเวช
โรงพยาบาลลำปางซึ่งมารับบริการตามนัด ระหว่าง
เดือนกันยายน 2552 ถึง กันยายน 2553 ทั้งเพศชาย
และหญิง ผู้ป่วยป่วยด้วยโรคทางจิตเวชที่แตกต่างกัน
ได้รับยาประจำสำหรับโรคทางจิตเวชและโรคทางกาย
ที่แตกต่างกัน และได้รับการฉีดยา diazepam 10
มิลลิกรัม เข้ากล้ามเนื้อเป็นระยะเพื่อลดความเครียด

โดยผู้ป่วยทุกรายที่เข้าร่วมการศึกษาจะได้รับ
การอธิบายถึงการได้รับยา diazepam หรือยาหลอก
ในแต่ละครั้งที่มารับบริการ และจะต้องให้ความยินยอม
โดยการลงลายมือชื่อในเอกสารให้ความยินยอมเข้าร่วม
การศึกษา การศึกษานี้ได้ผ่านความเห็นชอบของ
คณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยโรงพยาบาลลำปาง
เป็นที่เรียบร้อยแล้ว ผู้วิจัยได้ให้ข้อมูล และจัดเตรียม
การอำนวยความสะดวกในการมาพบแพทย์ก่อนนัด
หรือมาที่แผนกฉุกเฉิน หากมีอาการเครียดกำเริบ
อันเนื่องมาจากยาหลอก

เนื่องจากไม่มีการศึกษาก่อนหน้านี้แสดง ความแตกต่างระหว่างระดับความเครียดของการใช้ยา diazepam ฉีดเข้ากล้ามเนื้อ จึงไม่สามารถคำนวณขนาดตัวอย่างได้ จึงใช้จำนวนผู้ป่วยที่มารับบริการในช่วงเวลา 1 ปี มีจำนวนอาสาสมัครทั้งหมด 10 คน

เครื่องมือในการศึกษา

1. แบบเก็บข้อมูลทั่วไปประกอบด้วย อายุ เพศ โรคทางจิตเวช โรคทางกาย ยาจิตเวชที่ใช้เป็นประจำ บัญชีทางจิตสังคมที่อาจก่อให้เกิดอาการเครียด
2. แบบวัดระดับความเครียดใช้ Hamilton Anxiety Rating Scale ซึ่งเป็นแบบประเมินระดับอาการเครียด ประกอบด้วย 14 อาการ ให้คะแนนจาก 0 ซึ่งเป็นคะแนนต่ำสุด จนถึง 4 ซึ่งเป็นคะแนนสูงสุด คะแนนสูง แปลผลเป็นระดับอาการเครียดสูง

การเก็บรวบรวมข้อมูล

ผู้ป่วยที่เข้าร่วมวิจัยสุ่มเลือก ถูกแบ่ง 2 กลุ่มๆ ละ 5 คน นัดให้ทุก 8 สัปดาห์ เป็นจำนวน 4 ครั้ง โดยกลุ่มแรกได้รับการฉีดยา diazepam 10 มิลลิกรัม เข้ากล้ามเนื้อ กลุ่มที่ 2 ได้รับการฉีด normal saline 2 ml เข้ากล้ามเนื้อ 2 ครั้ง ตามด้วย diazepam 10 mg เข้ากล้ามเนื้อ 2 ครั้ง โดยที่ผู้ป่วยและผู้วัดระดับความเครียด ไม่ทราบว่าแต่ละครั้งได้รับการฉีดสารอะไร วัดระดับความเครียดด้วย Hamilton Anxiety Rating Scale ก่อนการฉีดและหลังฉีด 1 ชั่วโมง

การวิเคราะห์ข้อมูล

1. ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วยวิเคราะห์โดยใช้สถิติเชิงพรรณนา รายงานเป็นความถี่ร้อยละ ค่าเฉลี่ย ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน

2. เปรียบเทียบคะแนนเฉลี่ยของระดับความเครียดที่ลดลงระหว่างกลุ่มทดลองและกลุ่มควบคุม โดยใช้สถิติ paired t test

3. หาปัจจัยที่สัมพันธ์กับคะแนนความเครียดหลังได้รับยา diazepam หรือยาหลอกโดยใช้ multivariate linear regression

ผลการศึกษา

จากการศึกษาพบว่าตลอดระยะเวลาที่ทำการเก็บข้อมูล มีกลุ่มตัวอย่างเข้าสู่กระบวนการศึกษาทั้งหมด 10 คน เป็นเพศชาย 2 คน เพศหญิง 8 คน มีอายุระหว่าง 43-74 ปี อายุเฉลี่ย 55 ปี ส่วนมากอายุอยู่ช่วง 40-49 ปี มีจำนวน 5 คน

ได้รับการวินิจฉัยโรคเป็น somatoform disorder มากที่สุด 4 คน รองลงมาได้แก่ minor depressive disorder 2 คน และที่เหลือ คือ schizophrenia, major depressive disorder, panic disorder, other anxiety disorder อย่างละ 1 คน

ผู้ป่วยส่วนใหญ่ได้รับยาจิตเวช 3-4 ชนิด และมีการปรับชนิดของยา และขนาดยา ตามอาการในแต่ละครั้งที่มาพบแพทย์ ยาที่ใช้เป็นส่วนใหญ่ ได้แก่ fluoxetine, nortriptyline, amitriptyline, trazodone, alprazolam, clonazepam

จากกลุ่มตัวอย่างที่ศึกษา ผู้ป่วย 2 คน มีการวินิจฉัยโรคทางกายร่วมด้วย คือ COPD 1 คน และ thyrotoxicosis 1 คน และมีผู้ป่วย 6 คน มีปัจจัยทางจิตสังคมเปลี่ยนแปลงในช่วงที่ทำการศึกษา ประกอบด้วย ตกงาน คนรู้จักเสียชีวิต บุตรต้องคดี ขายของไม่ได้ เงินไม่พอใช้ แม่ป่วย ต้องเฝ้าไข้ เหนื่อย ไม่ได้พัก และเลี้ยงหลาน ซึ่งเป็นเด็กอ่อน รู้สึกเป็นภาระ

เมื่อวิเคราะห์ผลของยา diazepam ฉีดเข้ากล้ามเนื้อ เทียบกับยาหลอก normal saline พบว่า ยา diazepam ฉีดเข้ากล้ามเนื้อให้ผลลดความเครียดได้ไม่แตกต่างจาก ยาหลอก (ตารางที่ 1)

ปัจจัยที่มีผลต่อคะแนนความเครียดที่เปลี่ยนแปลง หลังจากฉีด diazepam หรือ Placebo โดย Linear regression พบว่าระดับคะแนนความเครียดก่อนฉีด diazepam หรือ Placebo เป็นเพียงปัจจัยเดียวที่มีผล ต่อคะแนนความเครียดหลังฉีด (ตารางที่ 2)

ตารางที่ 1 แสดงค่าคะแนนความเครียดจาก HAM-A เปรียบเทียบ 2 กลุ่ม

	ค่าคะแนนเฉลี่ย HAM-A (S.D.)		ค่าเฉลี่ยที่แตกต่างระหว่างกลุ่ม		ค่าเฉลี่ยที่แตกต่างภายในกลุ่ม				
	Baseline (Wo)	Endpoint (W32)	Baseline	Endpoint	ค่า t	p-value	Wo - W32	ค่า t	p-value
กลุ่มที่ 1 5 คน									
Diazepam 10 mg IM q 8 wk x 2	23.15 (11.35)	10.95 (10.31)	-1.20 (10.65)		-0.50	> 0.05	12.20 (7.45)	7.32	< 0.05
then Normal saline 2 ml IM q 8 wk x 2									
กลุ่มที่ 2 5 คน									
Normal saline 2 ml IM q 8 wk x 2	24.35 (11.23)	12.35 (10.51)		-1.40 (9.37)	-0.67	> 0.05	12.00 (8.14)	6.59	≤ 0.05
then DZP 10 mg IM q 8 wk x 2									

ตารางที่ 2 ปัจจัยที่มีผลต่อคะแนนความเครียดหลังฉีด diazepam หรือ placebo

ปัจจัย	Coef	95% CI	p-value
การได้ diazepam หรือ placebo	- 0.534	-3.351 - 2.284	0.678
ลำดับก่อนหลังของการได้ diazepam หรือ placebo	4.366	-0.067 - 8.799	0.053
อายุ	- 0.086	-0.448 - 0.276	0.604
เพศ	4.447	-2.885 - 11.779	0.203
ระดับคะแนนความเครียดก่อนฉีด	0.722	0.392 - 1.051	0.001*

วิจารณ์

กลุ่มตัวอย่างมี 10 คน มีอายุเฉลี่ย 55 ปี สูงสุด 74 ปี อยู่ในวัยกลางคน และสูงอายุ ซึ่งได้รับการฉีด diazepam เข้ากล้ามเนื้อเป็นระยะเพื่อลดอาการเครียดมาช่วงหนึ่ง ก่อนเข้าสู่วัยกลางคน มีความเป็นไปได้ว่าผู้ป่วยกลุ่มนี้มีความเชื่อมั่นต่อประสิทธิภาพของยาฉีด

มากกว่ายารับประทาน ซึ่งแตกต่างจากผู้ป่วยวัยหนุ่มสาวที่สามารถอธิบายให้เข้าใจ และเชื่อมั่นต่อประสิทธิภาพของยารับประทานได้มากกว่า และมีแนวโน้มที่จะยอมรับประทานยาโดยไม่ขอให้แพทย์ฉีดยาให้ง่ายกว่าคนรุ่นก่อนๆ ซึ่งปัจจัยด้านระดับการศึกษาน่าจะมีความเกี่ยวข้องต่อความเชื่อมั่น

กลุ่มตัวอย่าง ส่วนใหญ่ป่วยเป็นโรค somatoform disorder ซึ่งผู้ป่วยมีอาการทางกายเป็นหลัก อาการทางกายเหล่านี้อาจทำให้ผู้ป่วยมีความต้องการและขอให้แพทย์ฉีดยาให้มากกว่าผู้ป่วยที่มีอาการทางอารมณ์ และความคิด จึงทำให้ผู้ป่วยเหล่านี้ได้ยา diazepam ฉีดเข้ากล้ามเนื้อเป็นระยะอยู่ก่อน

เมื่อพิจารณายาทางจิตเวช ที่ผู้ป่วยได้รับพบว่า ส่วนใหญ่เป็น antidepressant และ antianxiety เช่น fluoxetine, nortriptyline, amitriptyline, trazodone, alprazolam, clonazepam ซึ่งทั้งหมดอยู่ในบัญชียาหลักแห่งชาติ และผู้ป่วยส่วนใหญ่ที่มารับบริการที่ห้องตรวจจิตเวช โรงพยาบาลลำปาง เป็นผู้ป่วยที่มีสิทธิการรักษาตามหลักประกันสุขภาพถ้วนหน้า และพบว่ายาทั้งหมดมีราคาไม่แพง ให้ผลการรักษาดี

กลุ่มตัวอย่างทั้ง 10 คน ที่เข้าร่วมการศึกษานี้ จะต้องมาพบแพทย์ทุก 8 สัปดาห์ จำนวน 4 ครั้ง ติดต่อกัน ในแต่ละครั้งผู้ป่วยแต่ละคนจะมีปัจจัยทางจิตสังคมที่เปลี่ยนแปลง และแตกต่างกันในทุกๆ ครั้ง เช่น ตกงาน คนรู้จักเสียชีวิต บุตรต้องคดี ขายของไม่ได้ เงินไม่พอใช้ ต้องเฝ้าไข้ญาติใกล้ชิด มีภาระเลี้ยงหลาน ซึ่งปัจจัยเหล่านี้ มีผลต่อคะแนนความเครียดที่ต้องทำการวัด ทั้งก่อนและหลังให้ diazepam หรือ placebo อย่างหลีกเลี่ยงไม่ได้ ปัจจัยเหล่านี้จึงเป็นตัวกวนในการศึกษานี้

นอกจากนี้กลุ่มตัวอย่างยังมีโรคทางกาย เช่น COPD, Thyrotoxicosis ซึ่งมีผลต่อคะแนนความเครียดด้วยเช่นกัน

เมื่อทำการวิเคราะห์ทางสถิติโดยใช้ paired t test พบว่าการฉีด diazepam เข้ากล้ามเนื้อลดระดับความเครียดได้ไม่แตกต่าง อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ จาก normal saline ซึ่งใช้เป็น placebo ซึ่งผลการศึกษานี้สนับสนุนความรู้ทางด้านเภสัชศาสตร์เดิมที่ว่ายา diazepam มีการดูดซึมที่ไม่ดีในกรณีการฉีดเข้ากล้ามเนื้อ กล่าวอีก

นัยหนึ่งคือไม่ว่าจะฉีด intramuscular diazepam หรือ normal saline เข้ากล้ามเนื้อก็สามารถลด anxiety ได้ไม่แตกต่างกัน ดังนั้นการลด anxiety ของ intramuscular diazepam เป็นผลมาจาก placebo effect placebo บ่งบอกว่าสมอง และการรับรู้ (perception) มีผลต่อการเจ็บป่วยทางกาย แม้ในการรักษาปกติตามแบบแผนทางวิชาการในเวชปฏิบัติต่างๆ placebo ก็มีผลต่อการรักษาด้วยเช่นกัน เช่น ยาหรือรูปแบบการรักษาที่ดูดี น่าเชื่อถือ ก็จะมีผลทำให้ผู้ป่วยรู้สึกว่าการรักษาได้ผลดี ในขณะที่ถ้ารูปแบบของยา หรือการรักษาดูไม่สวยงาม ดูไม่น่าเชื่อถือ ก็จะทำให้ผู้ป่วยรู้สึกว่าการรักษานั้น ไม่ได้ผล หรือการให้ยาแก้ปวด ไม่ว่าจะด้วยวิธีรับประทาน หรือให้ทางหลอดเลือดดำ ก็จะให้ผลลดปวดได้ดีกว่าถ้าผู้ป่วยทราบที่กำลังได้รับยาอยู่ mechanism ของ placebo effect นั้นเกี่ยวข้องกับ endogenous opioid เนื่องจากพบว่า opioid antagonist (naloxone) สามารถยับยั้ง placebo effect ของยาแก้ปวดได้¹¹

placebo response มีความเกี่ยวข้องกับ การกระตุ้น dopamine และ mu-opioid receptor activity¹²

การฉีด diazepam เข้ากล้ามเนื้อให้ผล placebo effect ในการลดอาการเครียด แต่มีได้หมายความว่า จะสามารถฉีด normal saline ให้ผู้ป่วยเพื่อหวังผล placebo effect ในการลดอาการเครียด เนื่องจากเป็นการกระทำที่ผิดจริยธรรมทางการแพทย์

ข้อจำกัดในการศึกษา

1. เนื่องจากมีการใช้ยาหลอกในการศึกษา ทำให้ผู้ป่วยส่วนใหญ่ปฏิเสธที่จะเข้าร่วมการศึกษา จึงทำให้กลุ่มตัวอย่างมีจำนวนน้อย
2. ผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษายป่วยด้วยโรคทางจิตเวชที่แตกต่างกันรวมทั้งได้รับยาที่แตกต่างกัน มีปัจจัยทางจิตสังคมที่แตกต่างกัน ซึ่งสิ่งเหล่านี้ล้วนมีผลต่อผลการศึกษา

สรุป

จากการศึกษาพบว่า การฉีด diazepam เช็กข้าม ให้ผลลดระดับความเครียดได้ไม่ต่างจาก placebo ปัจจัยที่มีผลต่อคะแนนความเครียดหลังให้ intervention คือ ระดับคะแนนความเครียดก่อนให้ intervention

กิตติกรรมประกาศ

ผู้วิจัยขอขอบคุณ รศ.ดร.นพ. ชัยนรินทร์ ปรหมมานนท์ นพ.ราชิน อโรธา นพ.อนุวัตร พงษ์คุณากร ภาญ.ดร. รุ่งทิภา หมิ่นปา ที่กรุณาให้คำแนะนำและให้ความช่วยเหลือ จนงานวิจัยนี้สามารถสำเร็จลงได้ และเจ้าหน้าที่ แผนกจิตเวช โรงพยาบาลลำปาง ประกอบด้วย คุณปรกการ มะโนปิง คุณรุ่งระวี แก้วดี คุณรัตจาณีย์ สายผัด ที่กรุณาดำเนินการวิจัยให้ผ่านไปยังอย่างราบรื่น คุณพรนิภา นันตะภาพ ที่กรุณาจัดพิมพ์ และติดต่อประสานงานเป็นอย่างดี

เอกสารอ้างอิง

1. Dubovsky SL. Benzodiazepine Receptor Agonists and Antagonists. In: Sadock BJ, Sadock Va, eds. Comprehensive textbook of Psychiatry Vol.2 9thed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wikins; 2009:3044-52.
2. Trevor AJ, Way WL. Sedatives-Hypnotic Drugs. In: Katzung BG, eds. Basic and Clinical Pharmacology. 8th ed. New York:Mc Graw-Hill; 1995:364-73.
3. Ashton CH. Insomnia and anxiety. In: Walker R, Whittlesea C, eds. Clinical Pharmacy and Therapeutics.4thed.Edinburgh:Churchill Livingstone; 2007:409-13.

4. Saipanish R, Zartrungpak S, Silpakit C. A Survey of Psychiatric Drug Prescription of General Practitioners in Primary Care Settings. J Psychiatr Assoc Thailand 1998; 43:316-24.
5. Divoll M, Greenblatt DJ, Ochs HR, Shader RI. Absolute bioavailability of oral and intramuscular diazepam: effects of age and sex. ANesth Analg 1983; 62:1-8.
6. Baird ES, Hailey DM. Plasma level of diazepam and its major metabolite following intramuscular injection. Bri J Anaesthe 1973; 45:546-48.
7. Diazepam. From Wikipedia, the free encyclopedia [Internet online] [cited 2011 February 16] Available from: URL: <http://en.wikipedia.org/wiki/Diazepam>.
8. Ananth J, Van den Steen N. Intramuscular Lorazepam A Double-Blind Comparison with Diazepam and placebo. Neuropsychobiology 1983; 9:139-141
9. Galloon S, Gale GD, Lancee WJ. Comparison of Lorazepam and Diazepam as Premedicants. Bri J Anaesthe 1977; 49:1265-70.
10. Hamilton M. The assessment of anxiety states by rating. British Journal of Medical Psychology 32:50-5.
11. Benedetti F, Mayberg HS, Wanger TD, Stohler CS, Zubieta JK. Neurobiological mechanisms of the placebo effect. J Neuroscie 2005; 25:10390-402.
12. Benedetti F, Arduino C, Amanzio M. Somatotopic activation of opioid systems by target-directed expectations of analgesia. J Neuroscie 1999; 19:3639-48.