

## เปรียบเทียบประสิทธิภาพยา Diazepam ขนาดต่ำกับขนาดปกติในการป้องกันภาวะขาดสุราในผู้ป่วยติดสุราที่มีภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้น

### Comparison of Low Versus Standard Dose Intravenous Diazepam for Alcohol Withdrawal Prophylaxis in Alcohol Dependent Patients Who Present with Upper Gastrointestinal Bleeding

อรรถพล รัตนสุภา, พ.บ.<sup>1\*</sup>, กীরติ อัครปฎิมา, พ.บ.<sup>2</sup>, วสวัตน์ ถิ่นพังงา, พ.บ.<sup>3</sup>

Attapon Ratanasupar, M.D.<sup>1\*</sup>, Keerati Akarapatima, M.D.<sup>2</sup>, Wasawat Tinpangnga, M.D.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>หน่วยโรคระบบทางเดินอาหารและตับ <sup>2</sup>กลุ่มงานอายุรกรรม <sup>3</sup>กลุ่มงานจิตเวช โรงพยาบาลหาดใหญ่  
อ.หาดใหญ่ จ.สงขลา 90110 ประเทศไทย

<sup>1</sup>Division of Gastroenterology, <sup>2</sup>Department of Medicine, <sup>3</sup>Department of Psychiatry, Hatyai Hospital,  
Hat Yai, Songkhla 90110, Thailand.

\*E-mail: james\_med22@yahoo.com

Songkla Med J 2016;34(5):237-245

#### บทคัดย่อ:

**วัตถุประสงค์:** เพื่อเปรียบเทียบการใช้ยา diazepam ขนาดต่ำและขนาดมาตรฐานทางหลอดเลือดดำในการป้องกันการเกิดภาวะขาดสุราในผู้ป่วยติดสุราที่มีภาวะเลือดออกทางเดินอาหารส่วนต้น

**วัสดุและวิธีการ:** เป็นการศึกษาแบบสุ่มไปข้างหน้า โดยผู้ป่วยกลุ่มหนึ่งจะได้รับการรักษาด้วยยา diazepam ขนาด 2.5 มิลลิกรัมทางหลอดเลือดดำทุก 6 ชั่วโมง และผู้ป่วยอีกกลุ่มหนึ่งจะได้รับการรักษาด้วยยา diazepam ขนาด 5 มิลลิกรัมทางหลอดเลือดดำทุก 6 ชั่วโมงแล้วให้การรักษาดังๆ ตามแผนการรักษาที่กำหนด ซึ่งผ่านการรับรองจากคณะกรรมการจริยธรรมของโรงพยาบาลหาดใหญ่แล้วทำการเก็บข้อมูลลักษณะทั่วไปของผู้ป่วย ผลการรักษา ภาวะแทรกซ้อนต่างๆ และระยะเวลานอนโรงพยาบาล แล้วนำข้อมูลที่ได้มาวิเคราะห์หาค่าทางสถิติ

**ผลการศึกษา:** มีผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษาทั้งหมด 68 ราย เป็นกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยา diazepam 2.5 มิลลิกรัมทางหลอดเลือดดำทุก 6 ชั่วโมง จำนวน 31 ราย (ร้อยละ 45.5) และได้รับการรักษาด้วยยา diazepam 5 มิลลิกรัมทางหลอดเลือดดำทุก 6 ชั่วโมง จำนวน 37 ราย (ร้อยละ 54.4) พบว่ามีผู้ป่วยที่เกิดภาวะขาดสุราทั้งหมด 14 ราย (ร้อยละ 20.6) ผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยยา diazepam ขนาด

รับต้นฉบับวันที่ 19 เมษายน 2559 รับลงตีพิมพ์วันที่ 26 มิถุนายน 2559

2.5 มิลลิกรัม ทางหลอดเลือดดำทุก 6 ชั่วโมง เกิดภาวะขาดสุราน้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับยาขนาด 5 มิลลิกรัม ทางหลอดเลือดดำทุก 6 ชั่วโมง คือ 5 ราย และ 9 ราย ตามลำดับ แต่มีความแตกต่างกันอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p$ -value=0.4) กลุ่มที่ได้รับปริมาณยา 2.5 มิลลิกรัม ทางหลอดเลือดดำทุก 6 ชั่วโมง ต้องหยุดการฉีดยาในช่วงเวลาที่กำหนด เนื่องจากมีผลข้างเคียงของยา (ง่วงซึม) น้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับยาขนาด 5 มิลลิกรัม ทางหลอดเลือดดำทุก 6 ชั่วโมง คือ จำนวน 1 ราย และ 2 ราย ตามลำดับ

**สรุป:** ปริมาณยา diazepam ขนาด 2.5 และ 5 มิลลิกรัม ทางหลอดเลือดดำทุก 6 ชั่วโมง สามารถป้องกันภาวะขาดสุราในผู้ป่วยติดสุราที่มีภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารได้ไม่แตกต่างกัน การให้ diazepam 2.5 มิลลิกรัม ทางหลอดเลือดดำทุก 6 ชั่วโมง มีแนวโน้มเกิดผลข้างเคียงจากยาได้น้อยกว่าการให้ยา diazepam 5 มิลลิกรัม ทางหลอดเลือดดำทุก 6 ชั่วโมง

**คำสำคัญ:** การป้องกัน, ยา diazepam, เลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้น, อาการขาดสุรา

### Abstract:

**Objective:** To compare low dose with standard dose intravenous diazepam for prevention of alcohol withdrawal symptoms in alcohol dependent patients who present with upper gastrointestinal bleeding (UGIB).

**Material and Method:** A prospective randomized controlled trial was conducted at Hatyai Hospital. Two different doses of intravenous diazepam were randomly given to eligibility criteria (2.5 mg VS 5 mg) every 6 hours. The treatment followed the standard protocol approved by the Ethics Committee of Hatyai Hospital. Demographic data, treatment outcome, complications and length of stay were compared.

**Results:** Sixty eight alcohol dependent patients with UGIB were enrolled in the study. There were 31 patients (45.5%) who received intravenous diazepam 2.5 mg every 6 hours (low dose group) while 37 patients (54.4%) received intravenous diazepam 5 mg every 6 hours (standard dose group). The total number of patients with alcohol withdrawal symptoms was 14 (20.6%), [5 in the low dose group and 9 in the standard dose group ( $p$ -value=0.4)]. One patient in the low dose group, and 2 patients in the standard dose group did not receive the full dose because of drowsiness.

**Conclusion:** There was no significant difference in the number of patients who experienced alcohol withdrawal symptoms between the two group. However, patients who received low dose intravenous diazepam had fewer side effects.

**Keywords:** alcohol withdrawal symptom, diazepam, prevention, upper GI bleeding

### บทนำ

ภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้นเป็นภาวะฉุกเฉินในโรคระบบทางเดินอาหารและตับที่พบได้บ่อย<sup>1</sup> และมีความสำคัญมาก เนื่องจากเป็นภาวะที่มีอัตราการเสียชีวิตถึงร้อยละ 10-15<sup>2</sup> ซึ่งผู้ป่วยส่วนใหญ่ต้องได้รับการรักษาด้วยยาให้เลือด ให้สารน้ำต่างๆ และต้องงดน้ำ งดอาหาร เพื่อรอ

การส่องกล้องทางเดินอาหารส่วนต้นเพื่อวินิจฉัยหาสาเหตุและรักษาเป็นการเฉพาะ ซึ่งหากผู้ป่วยกลุ่มนี้เป็นผู้ป่วยที่มีภาวะติดสุรา (alcohol dependence) การที่ต้องงดน้ำ งดอาหาร และหยุดดื่มสุรา ก็จะทำให้มีโอกาสเกิดภาวะขาดสุรา (alcohol withdrawal) ขึ้นในขณะนอนโรงพยาบาลได้ และหากมีภาวะขาดสุราเกิดขึ้นผู้ป่วยมักมีภาวะแทรกซ้อนอื่นๆ เพิ่มขึ้น นอนโรงพยาบาลนานขึ้น<sup>3</sup> รวมทั้งเสียค่าใช้จ่ายในการรักษาพยาบาลเพิ่มขึ้น ดังนั้นหากสามารถป้องกันภาวะขาดสุราได้

จะทำให้ผู้ป่วยนอนโรงพยาบาลสั้นลง มีภาวะแทรกซ้อนลดลง และลดค่าใช้จ่ายในการดูแลรักษาลง

มีการศึกษาในต่างประเทศ ทำการศึกษาชนิดของยาที่ใช้ป้องกันภาวะขาดสุราในผู้ป่วยติดสุราที่เข้ารับการผ่าตัดมะเร็งในหอยผู้ป่วยวิกฤติ ได้แก่ flunitrazepam, clonidine, flunitrazepam, haloperidol, clormethiazole ร่วมกับ haloperidol<sup>4</sup> และ ethanol<sup>5</sup> พบว่าเกิดภาวะขาดสุราหลังการให้ยา ร้อยละ 12.5, 8.1, 10 และ 4 ตามลำดับ ซึ่งจากการศึกษาดังกล่าวสรุปได้ว่า ethanol น่าจะป้องกันการเกิดภาวะขาดสุราได้ดีที่สุด และจากการศึกษาล่าสุด ซึ่งเป็นการศึกษาเปรียบเทียบการใช้ยาชนิด ethanol เทียบกับยาชนิด diazepam แก่ผู้ป่วยอุบัติเหตุในหอยผู้ป่วยวิกฤติ พบว่ายาชนิด diazepam 5 มิลลิกรัม ทางหลอดเลือดดำทุก 6 ชั่วโมง มีประสิทธิภาพที่ใกล้เคียงกับยาชนิด ethanol<sup>6</sup> แต่กลุ่มตัวอย่างดังกล่าวไม่มีผู้ป่วยที่มีภาวะเลือดออกทางเดินอาหาร ทั้งนี้อาจเป็นเพราะผู้ป่วยกลุ่มนี้มีความเสี่ยงสูงที่จะเป็นโรคตับแข็งร่วมด้วย หากให้ยา diazepam อาจมีผลข้างเคียงของยามากขึ้นจึงไม่ได้ร่วมอยู่ในการศึกษา

การรักษาภาวะขาดสุราที่มีข้อมูลว่าการให้ยาตามอาการ (symptom-triggered regimen) มีประสิทธิภาพดีกว่าและมีภาวะแทรกซ้อนจากการใช้ยาน้อยกว่าการให้ยาตามเวลา (fixed schedule regimen)<sup>7</sup> แต่ในการป้องกันการให้ยาตามเวลาน่าจะเหมาะสมและปฏิบัติได้ง่ายกว่าการให้ยาตามอาการในประเทศไทย ยา diazepam ชนิดฉีดเป็นยาที่หาได้ง่ายมีทุกโรงพยาบาล จึงเป็นยาที่เหมาะสมที่จะนำมาศึกษาวิจัย

การศึกษานี้มุ่งเน้นเพื่อหาขนาดยา diazepam ที่เหมาะสมเพื่อป้องกันการเกิดภาวะขาดสุราในผู้ป่วยที่มีภาวะติดสุราและมีภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้น โดยเลือกศึกษาเปรียบเทียบระหว่างการให้ยา diazepam ขนาดที่น้อยกว่าขนาดที่มีการศึกษาในอดีต<sup>8</sup> เนื่องจากผู้ป่วยกลุ่มนี้มีความเสี่ยงต่อโรคตับแข็ง ดังนั้นการให้ยาขนาดต่ำน่าจะมีความปลอดภัยมากกว่า การศึกษานี้จึงเลือกให้ยา diazepam 2.5 มิลลิกรัม ทางหลอดเลือดดำทุก 6 ชั่วโมง เปรียบเทียบกับยา diazepam ขนาด 5 มิลลิกรัม ทางหลอดเลือดดำทุก 6 ชั่วโมง ว่ายาขนาดใดมีความเหมาะสมที่สุด

## วัสดุและวิธีการ

การศึกษาแบบสุ่มไปข้างหน้า (prospective, randomized, control trial study) โดยการเก็บข้อมูลผู้ป่วยติดสุราที่มีภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้นที่มาตรวจที่ห้องฉุกเฉิน และได้รับการตรวจรักษาที่กลุ่มงานอายุรกรรม โรงพยาบาลหาดใหญ่ ระหว่างเดือนตุลาคม พ.ศ. 2555 ถึง มีนาคม พ.ศ. 2557 ด้วยวิธีการสุ่มแบบการจัดเรียงของเอกสารวิจัยที่ปิดผนึก ซึ่งจัดเตรียมไว้ที่ห้องฉุกเฉิน เมื่อมีผู้ป่วยที่ครบตามข้อบ่งชี้การวิจัยและยินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัย จะดำเนินการเปิดซองเอกสารการวิจัยเพื่อส่งการรักษาตามแผนการรักษาที่วางไว้ตามมาตรฐานการรักษาที่กำหนด ซึ่งผ่านการรับรองจากคณะกรรมการจริยธรรมในการวิจัยในมนุษย์ของโรงพยาบาลหาดใหญ่เรียบร้อยแล้ว

ผู้ป่วยที่เข้าร่วมการวิจัยต้องเป็นผู้ป่วยภาวะติดสุราที่มีภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้นและต้องมีอายุระหว่าง 18–80 ปี หากผู้ป่วยมีอาการภาวะขาดสุรา มีอาการจากภาวะพิษสุรา (alcohol intoxication) ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคตับแข็งระยะกลาง หรือบี หรือซี (cirrhosis child B,C) มีภาวะสมองจากโรคตับ (hepatic encephalopathy) ได้รับการรักษาโดยการใส่ท่อช่วยหายใจที่ห้องฉุกเฉิน มีสัญญาณชีพผิดปกติ ได้แก่ ความดันโลหิตต่ำ (ระดับความดันโลหิตตัวบนน้อยกว่าหรือเท่ากับ 90 มิลลิเมตรปรอท หรือระดับความดันโลหิตตัวล่างน้อยกว่าหรือเท่ากับ 60 มิลลิเมตรปรอท) ตั้งแต่การประเมินเมื่อแรกรับที่ห้องฉุกเฉินจะต้องถูกคัดออกจากกรวิจัย

ผู้ป่วยกลุ่มหนึ่งจะได้รับยา diazepam ขนาด 2.5 มิลลิกรัม ทางหลอดเลือดดำทุก 6 ชั่วโมง ส่วนอีกกลุ่มจะได้รับยา diazepam ขนาด 5 มิลลิกรัม ทางหลอดเลือดดำทุก 6 ชั่วโมง ส่วนการรักษาอื่นๆ เช่น การให้ยารักษาภาวะเลือดออกในทางเดินอาหาร การให้สารน้ำ การให้ส่วนประกอบของเลือด การส่องกล้องรักษา เป็นต้น จะได้รับการรักษาตามมาตรฐานการรักษาที่เหมือนกันทุกประการ และติดตามผู้ป่วยในขณะที่นอนโรงพยาบาลด้วย alcohol withdrawal scale (AWS)<sup>9</sup> ทุก 4 ชั่วโมง เป็นระยะเวลา 72 ชั่วโมง (ตารางที่ 1) หากคะแนน 1–4

ตารางที่ 1 ตารางบันทึกติดตามผู้ป่วยด้วย alcohol withdrawal scale (AWS)

อาการ	การประเมินคะแนน	คะแนนประเมิน									
อาการเห็งออก	0=ไม่มีเห็งออก	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	1=ฝ่ามือขึ้น	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	2=ฝ่ามือและเม็ดเห็งเป็นแห่งๆ เช่น หน้า	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
	3=ขึ้นทั่วตัว	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
	4=เห็งมากจนที่นอนเปียก	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
อาการสั่น	0=ไม่สั่น	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	1=มือสั่นเฉพาะหยาบของ	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	2=มือสั่นเล็กน้อยตลอดเวลา	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
	3=มือสั่นมากตลอด	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
อาการวิตกกังวล	0=สงบ	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	1=อยู่ไม่สุข	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	2=ตกใจง่าย	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
	3=หวาดกลัวมาก	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
	4=หวาดกลัวมากจนควบคุมอาการไม่ได้	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
กระสับกระส่าย	0=ไม่มี	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	1=อยู่ไม่นิ่ง	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	2=ผุดลุกผุดนั่ง	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
	3=เคลื่อนไหวตัวไม่มีเหตุผล หยุดนิ่งได้ไม่นาน	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
	4=เคลื่อนไหวรวดเร็วตลอดเวลา	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
อุณหภูมิได้รักรั้ว	0= $\leq$ 37.0 องศาเซลเซียส	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	1=37.1-37.5 องศาเซลเซียส	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	2=37.6-38.0 องศาเซลเซียส	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
	3=38.1-38.5 องศาเซลเซียส	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
	4= $\geq$ 38.5 องศาเซลเซียส	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
ประสาทหลอน	0=ไม่มี	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	1=มีอาการบางครั้ง รู้ว่าสิ่งที่เห็นไม่ใช่เรื่องจริง	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	2=มีอาการชัดแต่จำเพาะกับสิ่งของหรือเหตุการณ์บางอย่างเป็นระยะสั้น	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
	3=ประสาทหลอนชัดถึงกับมาสู่โลกความเป็นจริงยาก	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
	4=ประสาทหลอนมากไม่สามารถรับรู้โลกที่เป็นจริงได้	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
การรับรู้เวลา สถานที่บุคคล	0=ปกติ	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	1=มีปัญหารับรู้เวลา	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	2=รับรู้บุคคลได้ดี มีการรับรู้สถานที่ และเวลาเสียบ้าง	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
	3=รับรู้บุคคลเป็นบางราย ไม่รับรู้สถานที่ และเวลา	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
	4=ไม่รับรู้	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
คะแนนรวม											
ยา											

## ตารางที่ 1 (ต่อ)

คะแนน	ยา diazepam	การประเมิน
AWS=1-4	ไม่ต้องเพิ่มยา	ประเมินซ้ำที่ 4-8 ชั่วโมง
AWS=5-14	Diazepam 10 มิลลิกรัม ทางหลอดเลือดดำทันที	ประเมินซ้ำที่ 2 ชั่วโมง
AWS=15+	Diazepam 10-20 มิลลิกรัม ทางหลอดเลือดดำทันที	ประเมินซ้ำที่ 30 นาที - 1 ชั่วโมง

คะแนน ไม่ต้องเพิ่มยาฉีด diazepam หากคะแนน 5-14 คะแนน ให้ฉีดยา diazepam เพิ่มอีก 10 มิลลิกรัม แล้วประเมิน AWS อีก 2 ชั่วโมงถัดมา หากคะแนนมากกว่าหรือเท่ากับ 15 ถือว่าการให้ขนาดยาตามเวลา (fixed schedule regimen) ดังกล่าวไม่เหมาะสม ให้หยุดการให้ยาขนาดป้องกันและเริ่มการรักษาอาการขาดสุราด้วยขนาดยาที่ใช้ในการรักษาทันที เก็บรวบรวมข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย ข้อมูลการรักษา ผลการรักษา ผลข้างเคียงจากยาภาวะแทรกซ้อนจากการรักษา ระยะเวลาการนอนโรงพยาบาล เป็นต้น ลงในแบบบันทึกข้อมูลเพื่อนำมาวิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติ

## นิยาม

ภาวะติดสุรา (alcohol dependence) หมายถึง ผู้ป่วยที่มีอาการต่างๆ ตรงตามข้อกำหนดของ (Diagnostic and Statistical of Mental Disorders, Fourth Edition (DSM-IV)<sup>7</sup> แต่หากมีข้อจำกัดในการซักประวัติอย่างละเอียดเรื่องการดื่มสุรา ให้ใช้เกณฑ์การวินิจฉัยภาวะติดสุราจากประวัติ การดื่มสุราปริมาณมากติดต่อกัน (2/3 ขวดต่อวัน ติดต่อกัน 14-21 วัน)<sup>8,9</sup>

ภาวะขาดสุรา (alcohol withdrawal)<sup>10</sup> หมายถึง อาการที่เกิดหลังจากหยุดสุรา ซึ่งในรายที่มีอาการติดไม่รุนแรงจะเริ่มมีอาการประมาณ 6 ชั่วโมงหลังหยุด โดยมีอาการลักษณะต่างๆ กัน เช่น หงุดหงิด สั่น ความดันโลหิตสูง เหงื่อแตก หน้าแดง ใจเต้นเร็ว นอนไม่หลับ ประสาทหลอน เป็นต้น ซึ่งเป็นได้ตั้งแต่มีอาการเล็กน้อยถึงปานกลาง คือ ไม่มีอาการของประสาทหลอน (delirium tremens) และควบคุมตัวเองได้ หรือมีอาการรุนแรง เช่น ชัก ประสาทหลอน

ภาวะพิษสุราเรื้อรัง (alcohol intoxication)<sup>10</sup> หมายถึง ภาวะแอลกอฮอล์เป็นพิษ อาการไม่ได้สัมพันธ์กับระดับแอลกอฮอล์ในเลือดอย่างเดียว แต่ขึ้นกับอัตราการเพิ่มขึ้นของระดับแอลกอฮอล์ด้วย หากเพิ่มเร็วจะยิ่งเกิดอาการได้เร็ว และรุนแรง อาการดังกล่าว ได้แก่ อาการครึกครื้น สนุกสนาน ง่วงนอน กระวนกระวาย พูดไม่ชัด เดินเซ หมอตสติ

Alcohol withdrawal scale หมายถึง เครื่องมือในการประเมินความรุนแรงอาการถอนพิษสุราโดยประกอบด้วย 7 หัวข้อ ได้แก่ เหงื่อ สั่น วิตกกังวล กระสับกระส่าย อุดหนุมิ ประสาทหลอน และการรับรู้บุคคล วัน เวลา สถานที่<sup>8</sup>

สถิติที่เกี่ยวข้อง การคำนวณจำนวนผู้ป่วยที่ต้องใช้ในการศึกษาใช้สูตรจากโปรแกรม n4Studies เลือกหัวข้อคำนวณแบบ randomized controlled trial สำหรับข้อมูลสองกลุ่ม (a randomized controlled trial for binary data) โดยอ้างอิงจากข้อมูลการศึกษาในอดีต กำหนดให้ p-value (outcome/treatment)=0.10 และ 0.33 สำหรับข้อมูลการเกิดภาวะขาดสุราหลังจากใช้ยา<sup>4</sup> และไม่ใช้ยาป้องกัน<sup>11</sup> ตามลำดับ และเมื่อคำนวณจากสูตรจะได้จำนวนผู้เข้าร่วมวิจัย กลุ่มละ 58 ราย<sup>12-14</sup>

ใช้โปรแกรมคอมพิวเตอร์วิเคราะห์ข้อมูลต่างๆ โดยข้อมูลทั่วไปของประชากรที่ศึกษาจะแสดงเป็นอัตราส่วน ร้อยละ ค่าเฉลี่ย ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน และเปรียบเทียบความแตกต่างของข้อมูลและหาความสัมพันธ์ทางสถิติโดยใช้ t-test และ 95% confidence interval บ่งบอกถึงนัยสำคัญทางสถิติ

## ผลการศึกษา

ผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษาทั้งหมด 68 ราย เป็นกลุ่มที่ได้รับยา diazepam 2.5 มิลลิกรัม ทางหลอดเลือดดำทุก 6 ชั่วโมง จำนวน 31 ราย และได้รับยา diazepam 5 มิลลิกรัม ทางหลอดเลือดดำ ทุก 6 ชั่วโมง จำนวน 37 ราย ผู้ป่วยทั้งหมดเป็นเพศชาย อายุเฉลี่ยของทั้งสองกลุ่มใกล้เคียงกัน คือ 45 ปี ผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยา diazepam 5 มิลลิกรัม มีประวัติเคยมีอาการขาดสุรามาก่อนสูงกว่ากลุ่มที่ได้ยา diazepam 2.5 มิลลิกรัม เล็กน้อย คือ ร้อยละ 45.9 และ 38.7 ตามลำดับ แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p$ -value=0.554) (ตารางที่ 2)

ผู้ป่วยได้รับการส่องกล้องทางเดินอาหารส่วนต้นทั้งหมด 63 ราย (ร้อยละ 92.7) 5 ราย ปฏิเสธการส่องกล้อง

ผลการส่องกล้องทั้งในกลุ่มที่ได้รับยา diazepam 2.5 มิลลิกรัม และ 5 มิลลิกรัม ส่วนใหญ่เป็นภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารจากภาวะนอนพอร์ทัลไฮเพอร์เทนชัน (non portal hypertension) คือ ร้อยละ 58.6 และ 58.8 ตามลำดับ (ตารางที่ 3) นอกจากนี้พบว่าผู้ป่วยที่เกิดภาวะขาดสุราทั้งหมด 14 ราย (ร้อยละ 20.6) โดย 9 ราย จะอยู่ในกลุ่มที่ได้รับยา diazepam ขนาด 5 มิลลิกรัม ทางหลอดเลือดดำทุก 6 ชั่วโมง และอีก 5 ราย จะอยู่ในกลุ่มที่ได้รับยา diazepam ขนาด 2.5 มิลลิกรัม ทางหลอดเลือดดำทุก 6 ชั่วโมง ตามลำดับ และในกลุ่มผู้ป่วยที่เกิดภาวะขาดสุราซึ่งมีทั้งหมด 14 ราย ในการศึกษาพบว่า 13 ราย (ร้อยละ 92.7) เกิดภาวะขาดสุราภายใน 72 ชั่วโมงหลังจากนอนโรงพยาบาล (ตารางที่ 4)

ตารางที่ 2 แสดงลักษณะทั่วไปของผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษาทั้งหมดจำนวน 68 ราย

ลักษณะประชากรที่ศึกษา	ยาไดอะซีแพม 2.5 มิลลิกรัม (n=31) จำนวน (ร้อยละ)	ยาไดอะซีแพม 5 มิลลิกรัม (n=37) จำนวน (ร้อยละ)	P-value
อายุเฉลี่ย (ปี)	45.7±9.5	45.2±8.3	0.824
เพศชาย	31 (100.0)	37 (100.0)	
จำนวนปีเฉลี่ยของการดื่ม (ปี)	13.9±9.0	16.2±10.4	0.327
จำนวนเฉลี่ยของการดื่มครั้งต่อวัน (drink/day)	22.3±15.4	24.9±20.3	
เปรียบเทียบเป็นปริมาณเอธานอล (กรัมต่อวัน)	267.8	298.3	0.560
มีประวัติว่าเคยมีอาการขาดสุรามาก่อน	12 (38.7)	17 (45.9)	0.554
ตรวจร่างกายพบ			
อาการแสดงของโรคตับเรื้อรัง	19 (61.3)	26 (70.3)	0.446
อาการแสดงของภาวะพอร์ทัลไฮเพอร์เทนชัน	5 (16.1)	6 (16.2)	0.992
ผลทางห้องปฏิบัติการ			
ซีโมโกลบิน	11.8±5.7	10.4±4.8	0.272
Aspartate aminotransferase (AST)	168.5±146.0	173.1±211.5	0.916
Alanine aminotransferase (ALT)	71.8±52.5	74.4±102.5	0.898
บิลิรูบินรวม	2.3±1.9	2.5±2.2	0.724
International normalized ratio (INR)	1.2±0.3	1.3±0.4	0.082

**ตารางที่ 3** แสดงผลการส่องกล้องทางเดินอาหารส่วนต้นของผู้ป่วยที่ได้รับการส่องกล้องทั้งหมด 63 ราย

ผลการส่องกล้องทางเดินอาหาร	ยาไดอะเซปแอม 2.5 มิลลิกรัม (n=29) จำนวน (ร้อยละ)	ยาไดอะเซปแอม 5 มิลลิกรัม (n=34) จำนวน (ร้อยละ)	P-value
ภาวะพอร์ทัลไฮเปอร์เทนชัน	7 (24.1)	6 (17.6)	0.077
ภาวะนอนพอร์ทัลไฮเปอร์เทนชัน	17 (58.6)	20 (58.8)	0.243
ภาวะนอนพอร์ทัลไฮเปอร์เทนชันร่วมกับภาวะพอร์ทัลไฮเปอร์เทนชัน	5 (17.2)	8 (23.5)	0.692

**ตารางที่ 4** แสดงผลการรักษาด้วยการให้ยาไดอะเซปแอมในทั้ง 2 กลุ่มประชากรที่ศึกษาทั้ง 68 ราย

ผลการส่องกล้องทางเดินอาหาร	ยาไดอะเซปแอม 2.5 มิลลิกรัม (n=31) จำนวน (ร้อยละ)	ยาไดอะเซปแอม 5 มิลลิกรัม (n=37) จำนวน (ร้อยละ)	P-value
เกิดภาวะขาดสุรา	5 (16.1)	9 (24.3)	0.405
ระยะเวลาในการเกิดอาการขาดสุรา (ชั่วโมง)			
ภายใน 24	1	1	
24-48	2	3	
48-72	2	4	
>72	0	1	
จำนวนที่ต้องหยุดยาเนื่องจากเกิดอาการซีม	1 (3.2)	2 (5.4)	0.564
จำนวนที่ต้องได้รับยาเพิ่มจากขนาดยาที่กำหนด	2 (6.5)	7 (18.9)	0.096
เพิ่ม 10 มิลลิกรัม	2	6	
เพิ่ม 20 มิลลิกรัม	0	1	
ระยะเวลาการนอนโรงพยาบาลเฉลี่ย (วัน)	5	3	0.500

พบว่าผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยา diazepam ขนาด 2.5 มิลลิกรัม ทางหลอดเลือดดำทุก 6 ชั่วโมง เกิดภาวะขาดสุราน้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับยาขนาด 5 มิลลิกรัม ทางหลอดเลือดดำทุก 6 ชั่วโมง คือ ร้อยละ 16.1 และ 24.3 ตามลำดับ แต่ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p$ -value=0.405) และผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยาขนาด 2.5 มิลลิกรัม ทางหลอดเลือดดำทุก 6 ชั่วโมง ต้องหยุดการฉีดยาในช่วงเวลาที่กำหนดเนื่องจาก

มีผลข้างเคียงจากยาน้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับยาขนาด 5 มิลลิกรัม ทางหลอดเลือดดำทุก 6 ชั่วโมง คือ ร้อยละ 3.2 และ 5.4 ตามลำดับ แต่ไม่มีความแตกต่างกันทางสถิติ ( $p$ -value=0.564) นอกจากนี้ยังพบว่ากลุ่มที่ได้รับยาขนาด 2.5 มิลลิกรัม ได้รับการฉีดยาเพิ่มก่อนถึงช่วงเวลาที่กำหนดน้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับยาขนาด 5 มิลลิกรัม คือร้อยละ 6.5 และ 18.9 ตามลำดับ แต่มีความแตกต่างกันอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p$ -value=0.096)

## วิจารณ์

การศึกษานี้พบว่าแม้จะให้ยา diazepam เพื่อป้องกันการเกิดภาวะขาดสุราในผู้ป่วยติดสุราที่นอนโรงพยาบาลด้วยอาการเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้นแล้วแต่ก็ยังเกิดภาวะขาดสุราถึงร้อยละ 20.6 ซึ่งลดลงไม่มากนักเมื่อเปรียบเทียบกับการศึกษาในอดีตของ Victor และ Adams<sup>15</sup> และของ Isbell และคณะ<sup>11</sup> ที่พบภาวะขาดสุราระดับรุนแรง คือ อาการชักจากภาวะขาดสุรา ร้อยละ 23 และ 33 ในกลุ่มที่ติดสุราที่ไม่ได้รับยาป้องกัน ทั้งนี้สาเหตุที่ร้อยละของการเกิดภาวะขาดสุราลดลงไม่มากนัก อาจเป็นผลจากการศึกษาในอดีตเก็บข้อมูลเฉพาะผู้ที่มีอาการขาดสุรารุนแรงจนมีอาการชัก แต่การศึกษานี้เก็บข้อมูลผู้ที่มีภาวะขาดสุราทั้งหมดตั้งแต่ระดับความรุนแรงของอาการน้อยจนถึงรุนแรงมากคือมีอาการชัก ส่วนสาเหตุที่การศึกษานี้สามารถลดการเกิดภาวะขาดสุราได้น้อยกว่าการศึกษาในอดีต<sup>4</sup> ที่พบภาวะขาดสุราขณะให้ยาป้องกันเพียงร้อยละ 4-12.5 อาจจะเป็นผลจากปริมาณการดื่มสุราเฉลี่ยต่อวันของผู้ป่วยที่เข้าร่วมงานวิจัยนี้มีปริมาณมากกว่าการศึกษาในอดีต คือ ในกลุ่มที่ได้รับยา diazepam ขนาด 2.5 และ 5 มิลลิกรัม มีปริมาณ ethanol เฉลี่ย 267.8 และ 298.3 กรัมต่อวัน ตามลำดับ ซึ่งกลุ่มงานวิจัยที่ศึกษาก่อนหน้านี้มีปริมาณ ethanol เฉลี่ยประมาณ 90-98 กรัมต่อวัน ซึ่งเป็นปริมาณการดื่มที่น้อยกว่าการศึกษานี้มาก

จากการศึกษานี้พบว่ากลุ่มที่ได้ยา diazepam 2.5 มิลลิกรัม และ 5 มิลลิกรัม จะเกิดภาวะขาดสุรา เกิดผลข้างเคียงจากการรักษาและต้องได้รับยาฉีด diazepam เพิ่ม แต่ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p$ -value>0.05) และพบว่ากลุ่มที่ได้ยา diazepam 2.5 มิลลิกรัม มีแนวโน้มการเกิดภาวะขาดสุรา เกิดผลข้างเคียงจากการรักษา และต้องฉีดยาเพิ่มน้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับยา diazepam 5 มิลลิกรัม ทั้งนี้อาจเป็นเพราะมากกว่าร้อยละ 40 ของผู้ป่วยติดสุราในการศึกษานี้เป็นโรคตับแข็ง กล่าวคือ ผู้ป่วยร้อยละ 40 มีผลการส่องกล้องพบว่ามีความผิดปกติไฮเปอร์เทนชัน ดังนั้นการให้ยา diazepam ในผู้ป่วยโรคตับแข็งจะทำให้มีผลข้างเคียงของยามากขึ้น โดยเฉพาะการทำให้เกิดภาวะสมองจากโรคตับในผู้ป่วยโรคตับแข็งได้เพิ่มมากขึ้น<sup>16,17</sup> ดังนั้นการให้ยา diazepam 2.5

มิลลิกรัม ทางหลอดเลือดดำทุก 6 ชั่วโมง เพื่อป้องกันภาวะขาดสุราในผู้ป่วยที่มีภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้น จึงมีความเหมาะสม

ข้อจำกัดของการศึกษานี้ คือ จำนวนผู้ป่วยที่ศึกษามีขนาดเล็ก จึงอาจทำให้การกระจายตัวของผู้ป่วยที่ศึกษาทั้งสองกลุ่มยังไม่ดีนัก แม้ผลการศึกษานี้จะพบว่าลักษณะประชากรทั้งสองกลุ่มจะมีความแตกต่างกันอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ แต่หากจะพิจารณาในรายละเอียดจะพบว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาขนาด 5 มิลลิกรัม มีปริมาณการดื่มสุราต่อวัน ระยะเวลาการดื่ม และประวัติการเกิดอาการขาดสุรามาก่อน สูงกว่ากลุ่มที่ได้ยาขนาด 2.5 มิลลิกรัม ซึ่งปัจจัยเหล่านี้อาจมีผลให้อัตราการเกิดภาวะขาดสุรา ในกลุ่มที่ได้รับยา 5 มิลลิกรัม สูงกว่ากลุ่มที่ได้รับยา 2.5 มิลลิกรัม เพราะเคยมีการศึกษาในอดีตพบว่าการมีประวัติการขาดสุรามาก่อน จะมีโอกาสเกิดภาวะขาดสุราได้ง่ายกว่ากลุ่มที่ไม่เคยเกิด<sup>18</sup> ดังนั้นหากมีการศึกษาในกลุ่มประชากรที่มากขึ้นก็อาจจะได้ข้อมูลที่ถูกต้องสมบูรณ์มากขึ้น

## สรุป

**การใช้ปริมาณยา diazepam ขนาด 2.5 และ 5 มิลลิกรัม ทางหลอดเลือดดำทุก 6 ชั่วโมง สามารถป้องกันภาวะขาดสุราในผู้ป่วยติดสุราที่มีภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารได้ไม่แตกต่างกัน การให้ยา diazepam 2.5 มิลลิกรัม ทางหลอดเลือดดำทุก 6 ชั่วโมง มีแนวโน้มเกิดผลข้างเคียงจากยาได้น้อยกว่าการให้ยา diazepam 5 มิลลิกรัม ทางหลอดเลือดดำทุก 6 ชั่วโมง**

## เอกสารอ้างอิง

1. Rotondano G. Epidemiology and diagnosis of acute non variceal upper gastrointestinal bleeding. *Gastro Clin N Am* 2014; 44: 643 – 63.
2. Kachintorn U. Upper GI bleeding. Thailand Consensus of Clinical Practice Guideline for the management of upper GI bleeding. Bangkok: Union Creation; 2004; p.1 – 16.
3. Bard MR, Goettler CE, Toschlog EA, et al. Alcohol withdrawal syndrome: Turning minor injuries into a major problem. *J Trauma*. 2006; 61: 1441 – 5.
4. Spines CD, Dubisz N, Funk W, et al. Prophylaxis of alcohol



- withdrawal syndrome in alcohol-dependent patients admitted to the intensive unit after tumor resection. *BJA* 1995; 75: 734 – 9.
5. Hansbrough JF, Zapata-Sirvent RL, Carroll WJ, et al. Admission of intravenous alcohol for the prevention of withdrawal in alcoholic burn patient. *Am J Surg* 1984; 148: 266 – 9.
  6. Jordan AW, Louis JM, Peter EF, et al. Comparison of intravenous ethanol versus diazepam for alcohol withdrawal prophylaxis in the trauma ICU: results of a Randomized Trial. *J Trauma* 2008; 64: 99 – 104.
  7. Lotrakul M, Sukanich P. Substance use disorder. *Ramathibodi Essential Psychiatry*. 2<sup>nd</sup> ed. Bangkok: Beyond Enterprise; 2005; 95 – 6.
  8. Assanangkornchai S. Alcohol withdrawal syndrome. Guideline for management psychiatric problem for physician. Bangkok: Radiation; 2001; 191 – 5.
  9. Anne MH, Renee C, Ann L, et al. Diagnosis and management of acute alcohol withdrawal. *CMAJ* 1999; 160: 675 – 80.
  10. Saipanich R, Silpakit C. Substance use disorder. *Ramathibodi Essential Psychiatry*. 3<sup>rd</sup> ed. Bangkok: Department of Psychiatry, Faculty of Medicine Ramathibodi Hospital; 2012; 105 – 7.
  11. Isbell H, Fraser HF, Wikler A, et al. An experimental study of the etiology of run fits and delirium tremens. *QJ Studies Alcohol* 1955; 16: 1 – 33.
  12. Rosner B. Thomson learning. *Fundamentals of biostatistics*. 5<sup>th</sup> ed. California: Duxbury Press; 2000; p.384 – 5.
  13. Fleiss JL, Levin B, Paik MC. *Statistical methods for rates and proportions*. 3<sup>rd</sup> ed. New Jersey: Wiley Interscience; 2003; p.76.
  14. Ngamjarus C, Chongsuvivatwong V. n4Studies: sample size and power calculations for android. The Royal Golden Jubilee Ph.D. Program–The Thailand Research Fund & Prince of Songkla University; 2014 [2014 Jan 19]. Available from: <http://play.google.com>apps>detail>
  15. Victor M, Adams RD. Effect of alcohol on the nervous system. *Res Publication Assoc Res Nervous Mental Dis* 1953; 32: 52 – 6.
  16. Mayo-Smith MF. Management of alcohol intoxication and withdrawal. In: Ries RK, Fiellin DA, Miller SC, et al, editor. *Principles of addiction medicine*. 4<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2009; p.559 – 72.
  17. Frederick RT. Current concepts in the pathophysiology and management of hepatic encephalopathy. *Gastroenterol Hepatol* 2011; 7: 222 – 33.
  18. Avallone R, Zeneroli ML, Venturini I, et al. Endogenous benzo-diazepine-like compounds and diazepam binding inhibitor in serum of patients with liver cirrhosis with and without overt encephalopathy. *Gut* 1998; 42: 861 – 7.