

การสำรวจการใช้ยา diazepam

ศันสนีย์ จัตระคุปต์*

จันทน์ อธิพานิชพงศ์* จันทิมา ปโชติการ*

Chatkupt S, Itthipanichpong C, Pachotikarn C. A retrospective survey on prescribing of diazepam. Chula Med J 1982 Nov ; 26 (6) : 507-517

The outpatient utilization of diazepam was studied in Chulalongkorn hospital by counting the numbers of the prescriptions of the drugs in April, August and, December 1979 and 1980. It was shown that not more 7.4% of diazepam 2 mg tablet was prescribed. The prescriptions were less in the year 1980 during the official hours but more frequent during the emergency period. Mostly, not more than 25 (2mg) tablets were filled each time. An extensive discussion could not be made because of the limitation of the information about the diseases of patients being treated and also the duration of therapy. A further prospective study is needed.

* ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ยาลดความวิตกกังวลเป็นยาอีกประเภทหนึ่งที่ถูกนำมาใช้อย่างแพร่หลาย เนื่องจากเป็นยาที่ช่วยผ่อนคลายความตึงเครียดของร่างกายและจิตใจ โดยเฉพาะที่เป็นอนุพันธ์ของสารประกอบ benzodiazepine ยิ่งภายหลังการพบข้อเสียของยากลุ่ม barbiturate ที่ทำให้เกิดการติดยา และพิษร้ายแรงเมื่อได้รับยาขนาดสูงมาก ความนิยมใช้ยากลุ่ม benzodiazepine ก็ทวีมากขึ้น เพราะเชื่อกันว่าเป็นยาที่ใช้ได้โดยปลอดภัย มีพิษน้อยและให้ผลการรักษาดีมาก ยาที่ถูกนำมาใช้ได้แก่ chlordiazepoxide (Librium) diazepam (Valium) และ oxazepam (Serax) เป็นต้น ในปัจจุบัน diazepam เป็นยาที่นิยมใช้มากที่สุด จากการสำรวจในอเมริกาเมื่อปี 1977 พบจำนวนการสั่ง diazepam ให้แก่ผู้ป่วยมากถึง 60 ล้านราย⁽¹⁾ และมีรายงานการใช้อย่างผิด ๆ ตลอดจนการเกิดติดยาหลายรายด้วยกัน ถึงแม้จะยัง

ไม่มีการยืนยันที่แน่นอนว่า diazepam ทำให้เกิดการเสพติดหรือไม่ แต่จากการมีแนวโน้มของการเกิดการใช้จ่ายไปในทางที่ผิดมากขึ้น ทำให้เป็นที่น่าวิตกว่าการใช้ยาต่อเนื่องไปนาน ๆ จะทำให้เกิดการติดยาได้หรือไม่ ด้วยเหตุนี้คณะผู้รายงานจึงได้สำรวจถึงปริมาณการใช้ยา diazepam ในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ เพื่อดูแนวโน้มที่ปฏิบัติกันในโรงพยาบาลนี้

วัสดุและวิธีการ

รวบรวมใบสั่งยาของทุกแผนกจากแผนกผู้ป่วยนอก เดือนเมษายน สิงหาคม และธันวาคม ของปี 2522 และ 2523 มานับจำนวนทั้งในเวลาปกติและฉุกเฉิน แล้วคัดแยกใบสั่ง diazepam 2 มก. และ 5 มก. จำนวนต่าง ๆ กัน

ผล ผลการสำรวจใบสั่ง diazepam 2 มก. และ 5 มก. ปรากฏในตารางที่ 1, 2 และ 3

ตารางที่ 1 แสดงจำนวนใบสั่งยา diazepam ในเวลา 3 เดือน ของปี 2522 และ 2523

	ใบสั่งยาทุกชนิด		Diazepam			
	ปกติ	ฉุกเฉิน	2 มก.		5 มก.	
			ปกติ	ฉุกเฉิน	ปกติ	ฉุกเฉิน
พ.ศ. 2522						
เมษายน	15,992	606	1,150	13	294	4
สิงหาคม	16,883	681	1,265	36	318	6
ธันวาคม	11,864	1,181	905	68	325	36
รวม 3 เดือน	44,739	2,468	3,325	117	937	46
ใบสั่ง/เดือน	14,913	882.6	1,106	39	312.3	15.3
คิดเป็นร้อยละ			7.42	4.74	2.09	1.86
พ.ศ. 2523						
เมษายน	15,696	2,857	1,085	229	296	61
สิงหาคม	17,822	2,701	1,053	131	325	99
ธันวาคม	12,704	4,873	779	385	226	137
รวม 3 เดือน	46,222	10,431	2,917	745	847	297
ใบสั่ง/เดือน	15,407	3,477	972.3	248.3	282.3	99
คิดเป็นร้อยละ			6.30	7.14	1.83	2.84

ตารางที่ 2 ไบสัง diazepam 2 มก. และจำนวนเม็ด

	2522		2523	
	ไบสังยาปกติ	ไบสังยาฉุกเฉิน	ไบสังยาปกติ	ไบสังยาฉุกเฉิน
รวมไบสังทุกชนิด 3 เดือน	44,739	2,468	46,222	10,431
ไบสัง diazepam 2 มก. 3 เดือน	3,320	117	2,917	745
คิดเป็นร้อยละ	7.42	4.74	6.30	7.14
เฉลี่ยไบสัง/เดือน	1,106.7	39.0	972.3	248.3
± S.D.	± 183.6	± 27.6	± 167.8	± 128.1
% 10-29 เม็ด	47.1	72.65	46.07	82.55
% 30-49 เม็ด	33.04	13.67	31.98	9.93
% 50 เม็ด	18.55	3.41	18.72	0.40

ตารางที่ 3 ไบสัง diazepam 5 มก. และจำนวนเม็ด

	2522		2523	
	ไบสังปกติ	ไบสังฉุกเฉิน	ไบสังปกติ	ไบสังฉุกเฉิน
รวมไบสังทุกชนิด 3 เดือน	44,739	2,468	46,222	10,431
รวมไบสัง diazepam 5 มก. 3 เดือน	937	46	847	297
คิดเป็นร้อยละ	2.09	1.86	1.83	2.84
เฉลี่ยไบสัง/เดือน	312.3	15.3	282.3	99
± S.D.	± 16.5	± 17.9	± 50.9	± 38.0
% ไบสัง 5-10 เม็ด	23.05	69.57	23.85	75.76
11-20 เม็ด	35.11	10.87	32.47	15.49
21-30 เม็ด	22.63	—	25.03	4.04
30 เม็ด	17.72	—	18.54	0.67

สรุปผลการใช้ diazepam 2 มก.

1. โปสัง diazepam 2 มก. เวลาปกติในปี 2522 และ 2523 มีมากเป็น 7.42% และ 6.30% ของโปลสังยาทุกชนิดตามลำดับ เฉลี่ยโปลสังยาต่อเดือนของปี 2522 จะมีมากกว่าปี 2523 เช่นเดียวกัน ความแตกต่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P < .0001$)
2. ในปี 2522 มีการสั่งใช้ diazepam 2 มก. ในเวลาฉุกเฉินน้อยกว่าเวลาปกติ ความแตกต่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P < .0001$)
3. ในปี 2523 การใช้ยาในเวลาฉุกเฉินมีจำนวนมากกว่าเวลาปกติอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P < .0001$)
4. ในปี 2523 การใช้ยาเวลาฉุกเฉินมีจำนวนสูงกว่าในปี 2522 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P < .0001$)
5. ในเวลาฉุกเฉินพบว่าเปอร์เซ็นต์การสั่งยาน้อยกว่า 29 เม็ด มีมากกว่าเวลาปกติ และการสั่งยามากกว่า 29 เม็ด จะน้อยกว่าเวลาปกติอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในทั้งสองกรณี ($P < .0001$) ทั้งปี 2522 และ 2523

สรุปผลการใช้ diazepam 5 มก.

1. เฉลี่ยโปลสังยาเวลาปกติต่อเดือนในปี 2522 มีมากกว่าปี 2523 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P < .0001$)
2. เฉลี่ยโปลสังยาเวลาฉุกเฉินต่อเดือนในปี 2523 มีมากกว่าปี 2522 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P < .0001$)
3. เปอร์เซ็นต์ของโปลสังยาของปี 2522 เวลาปกติกับเวลาฉุกเฉินไม่แตกต่างกันทางสถิติ ($P < .0001$)
4. เปอร์เซ็นต์ของโปลสังยาของปี 2523 เวลาฉุกเฉินมีมากกว่าเวลาปกติอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P < .0001$)
5. ในเวลาฉุกเฉินพบว่าเปอร์เซ็นต์การสั่งยาน้อยกว่า 10 เม็ด มีมากกว่าเวลาปกติ และการสั่งยามากกว่า 10 เม็ดขึ้นไป จะมีน้อยกว่าเวลาปกติอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในทั้งสองกรณี ($P < .0001$) ทั้งปี 2522 และ 2523

วิจารณ์

อนุพันธ์ตัวแรกของสารประกอบ benzodiazepine ที่นำมาใช้เป็นยาลดความวิตกกังวลได้แก่ chlordiazepoxide (Librium) ต่อมาจึงมีการนำอนุพันธ์อื่นๆ อีกหลายตัวมาใช้ แต่ตัวที่เด่นที่สุดและใช้มากที่สุด คือ diazepam ส่วน chlordiazepoxide ก็ยังใช้กันอยู่เมื่อต้องการฤทธิ์ยาระยะยาวนานกว่า สำหรับ diazepam นั้นมีทั้งยาเม็ดและยาฉีด โดยทั่วไปใช้รับประทาน ระดับยาในเลือดขึ้นสูงสุดภายหลังได้รับยา 1 ชั่วโมง จับกับโปรตีนในเลือดมากถึง 85-95% ทำให้ไม่อาจรักษาการเป็นพิษจาก diazepam โดยวิธี dialysis และในภาวะที่มีอัลบูมินในพลาสมาต่ำ อาจเกิดการกดสมองจากยาได้

ออกฤทธิ์ที่ polysynaptic neuronal pathway ในสมองเหมือน GABA (gamma aminobutyrate) ไม่ว่าจะ เป็น pre-synaptic inhibition หรือ post-synaptic inhibition เมื่อพบว่า diazepam ออกฤทธิ์ได้ต่อเมื่อมี GABA อยู่ด้วยเท่านั้น จึงกล่าวกันว่า diazepam ไปเสริมฤทธิ์ของ GABA นั้นเอง จากการออกฤทธิ์ในสมอง ทำให้เกิดผลต่างๆ ดังนี้ คือทำให้สงบลง นอนหลับ ความวิตกกังวลลดลง กล้ามเนื้อคลายตัวและระงับการชักได้ นอกจากนี้ diazepam ยังมีฤทธิ์ทำให้เส้นเลือดเลี้ยงหัวใจขยายตัว

ถูกเปลี่ยนแปลงที่ตับไปเป็น desmethyldiazepam ก่อน แล้วถูกเปลี่ยนเป็น oxazepam ในตอนหลัง ในรายของ liver cirrhosis หรือ ตับอักเสบ จึงมี half-life ของ diazepam ยาวกว่าปกติ⁽³⁾ half-life ของยาในคนต่างวัยกันจะไม่เท่ากัน ในคนสูงอายุจะยาวกว่า⁽⁴⁾

มีปฏิกริยาระหว่างกันของ diazepam และยารักษาวัณโรค⁽⁵⁾ กล่าวคือต้องลดขนาด diazepam เมื่อใช้ร่วมกับ INH และต้องเพิ่มขนาดยาเมื่อใช้ร่วมกับ rifampin.

ฤทธิ์ข้างเคียงประกอบด้วยอาการอ่อนเพลีย ตาพร่า เวียนศีรษะ ปวดศีรษะ คลื่นไส้ อาเจียนและแน่นท้อง diazepam ส่งเสริมฤทธิ์ของแอลกอฮอล์

การใช้ diazepam อย่างไม่ถูกต้อง (abuse of diazepam) การใช้ diazepam อย่างไม่ถูกต้องทำให้เกิดอันตรายหลายอย่าง มีรายงานเกิด cleft lips และ cleft palate ในเด็กที่เกิดจากมารดาได้รับ diazepam ระหว่างตั้งครรภ์⁽⁶⁾ ถึงแม้เปอร์เซ็นต์การเกิดความพิการแต่กำเนิดจะต่ำกว่า normal expected rate ซึ่งทำให้ยังไม่เป็นที่ยอมรับกันว่า diazepam มีฤทธิ์ทำให้เกิดความพิการแต่กำเนิดก็ตาม แต่ก็มีคำแนะนำไม่ให้ใช้ diazepam และอนุพันธ์ตัวอื่นของสารประกอบ benzodiazepine ในระยะ 3 เดือน

แรกของการตั้งครรภ์ diazepam เป็นยาที่ผ่าน
รกเข้าสู่กระแสเลือดของเด็กในครรภ์ได้ดีมาก
ระดับยาในเลือดจะสูงเท่ากับของมารดา จึงพบ
อาการถอนยาในเด็กเกิดใหม่จากมารดาที่ใช้ยา
อย่างไม่ถูกต้องในระหว่างตั้งครรภ์ การใช้ยา
ขนาดสูงก่อนคลอดเล็กน้อย หรือระหว่างคลอด
จะมีผลให้เด็กเกิดใหม่มีอุณหภูมิต่ำกว่าปกติ
และกดประสาทควบคุมการหายใจ นอกจากนี้
ยังมีรายงานการเกิด gynecomastia ในผู้ที่ใช้ยา
ผิดอีกด้วย(7)

ไม่ควรใช้ diazepam ในรายที่ต้องขับรถ
หรือทำงานเกี่ยวกับเครื่องจักรกลที่ต้องใช้ความ
ชำนาญเพราะ diazepam ทำให้ reaction time
ยาวกว่าปกติ(8) การพิจารณาตัดสินใจต่าง ๆ
อาจผิดไป มีผลทำให้ขับรถผิดกฎจราจรและ
เกิดอุบัติเหตุได้

การใช้ diazepam ขนาดปกติติดต่อกัน
ไม่นานแล้วหยุด จะไม่เกิดอาการถอนยา แต่
ถ้าใช้ติดต่อกันนาน ๆ จะเกิดเป็นนิสัยและ
อาการถอนยาได้ แม้ใช้ขนาดปกติ(9) และถ้า
เป็นขนาดสูง (60 มก.) อาการถอนยาจะเกิดทันที
ที่หยุดยา(10)

เนื่องจาก diazepam มีฤทธิ์ทำให้เกิด
ความรู้สึกสบาย อารมณ์ผ่อนคลายและนอนหลับ
จึงมีผู้นิยมใช้เป็นจำนวนมาก ซึ่งถ้าอยู่ในความ
ดูแลของแพทย์ก็จะไม่เกิดโทษแต่อย่างใด แต่

ถ้าซื้อใช้เองเพราะติดใจในฤทธิ์ยาที่ทำให้สบาย
หายจากความตึงเครียดที่บ่วง เมื่อใช้นานเข้า
จะเลิกหรือหยุดยาไม่ได้ มีรายงานเกิดการติดยา
คือเกิดอาการถอนยาอย่างรุนแรงเมื่อไม่ได้รับ-
ยา(11) มีอาการเหมือนการหยุดบาร์บิทูเรต และ
แอลกอฮอล์ ผู้ใช้ยาผิดมักจะทำให้เหตุผลคล้าย ๆ
กันว่า diazepam ทำให้เกิดความรู้สึกสนุก และ
ผ่อนคลายในอารมณ์เป็นอันมาก ซึ่งพวกเขา
รวมเรียกว่า "high" ขนาดของยาที่ทำให้เกิด
"high" คือ 30-80 มก. ครั้งเดียว และอาจสูง
ถึง 100-500 มก. ต่อวัน ในพวกมีแนวโน้ม
ติดยา(12)

อาการที่เกิดจากได้รับยาเกินขนาด ประ
กอบด้วย อาการง่วงนอน มึนงง รีเฟล็กซ์
ลดลง และ โคม่า แต่บางครั้งกลับพบอาการ
ตื่นเต้นมากเฉียบพลัน กระวนกระวาย ประ
สาทหลอน สับสนของกล้ามเนื้อและโครง
ร่างรุนแรง

มีรายงานที่น่าสนใจเกี่ยวกับผู้ติดยาจาก
การศึกษาของ Drs. Maletzky และ Klotter
เมื่อปี 1976(13) โดยการสัมภาษณ์ผู้ป่วยที่ได้รับ
diazepam ทั้งหมด 50 ราย (มีทั้งผู้ป่วยอายุร-
กรรม, ศัลยกรรมและจิตเวช) พบว่าผู้ป่วย
ส่วนใหญ่ใช้ยา 15.98 มก (เฉลี่ย) ต่อวัน ใช้
มานาน 25.98 (เฉลี่ย) เดือน 50% ของผู้ป่วย
เกิดติดยา 92% เกิดต้องพึ่งพิงยา เมื่อหยุดยา

จะเกิดอาการถอนยา เมื่อนำข้อมูลเหล่านี้ไปให้แพทย์หลายสาขาวิเคราะห์ว่าเกิดติดยาหรือไม่ โดยวิธี blind และ open ผลการวิเคราะห์ของแพทย์กลุ่มเดียวกันนี้ ทัศนีย์ให้เป็นการติดยาถึง 40% เมื่อ blind และลดลงเหลือเพียง 10% เมื่อ open ความแตกต่างเกิดจากอคติของผู้วิเคราะห์ ทำให้ยังสรุปผลไม่ได้ แต่การเกิดการติดยาถึง 10% ก็เป็นตัวเลขที่น่าสนใจมากทีเดียว

เมื่อปี 1979 ได้มีการสำรวจการสั่งจ่าย diazepam แก่ผู้ป่วยที่หน่วยฉุกเฉินของ Buffalo General Hospital Community Health Center⁽¹⁴⁾ ได้พบข้อมูลที่ทำให้เกิดความวิตกเป็นอย่างยิ่ง คือมีผู้ป่วยจำนวนหนึ่งใช้วิธีเวียนเข้าพบจากจิตแพทย์คนหนึ่ง ไปยังอีกคนหนึ่ง และจิตแพทย์อีกหลายคนเพื่อที่จะได้ใบสั่ง diazepam หลาย ๆ ใบ และพบผู้ป่วย 2 คน ใช้วิธีดังกล่าวรับยาไปมากพอที่จะใช้นานถึง 3 เดือน นี่ก็เป็นการแสดงให้เห็นว่าเขาเหล่านั้นเกิดความติดใจในฤทธิ์ของ diazepam

ถึงแม้จะยังไม่มียารายงานยืนยันการมีการติดยา diazepam ที่แท้จริง แต่การพบการใช้ยาผิด ๆ เป็นจำนวนมากในต่างประเทศ และการเกิดอาการถอนยาที่รุนแรงตลอดจนการเกิดค้อยาและฟุ้งฟิงยา น่าจะถือเป็นเครื่องเตือนใจเราให้เพิ่มความระมัดระวังในการใช้ยานี้ให้

มากขึ้น ควรแนะนำมิให้นำ diazepam มาใช้อย่างพร่ำเพรื่อ โดยเฉพาะในสภาพที่มีการซื้อขายยาได้โดยเสรี เช่น ในประเทศไทยนี้

จากการสำรวจการใช้ diazepam ที่แผนกผู้ป่วยนอกโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์พบว่าการสั่งใช้ diazepam ทั้ง 2 มก. และ 5 มก. ในเวลาปกติเป็นไปในทำนองเดียวกันคือใช้น้อยลง คือในปี 2523 ใช้น้อยกว่าปี 2522 แต่แนวการใช้ในเวลาฉุกเฉินกลับตรงกันข้าม โดยพบว่าในปี 2523 ใช้นอกจากปี 2522 (Fig. 1) ความแตกต่างดังกล่าวมีนัยสำคัญทางสถิติ แสดงว่ามีการใช้ diazepam ในเวลาฉุกเฉินมากขึ้นเมื่อเวลาผ่านไป แต่เนื่องจากเป็นการเปรียบเทียบระหว่าง 2 ปี เท่านั้น ทำให้ไม่อาจบอกแนวโน้มที่แท้จริงของการใช้ยาในเวลาต่อไปได้แน่นอน

สำหรับจำนวนยาที่สั่งให้แก่ผู้ป่วยแต่ละครั้ง ในเวลาฉุกเฉินจะสั่ง diazepam 2 มก. น้อยกว่า 29 เม็ด เป็นส่วนใหญ่ คือ 62.65% ในปี 2522 และ 82.55% ในปี 2523 ซึ่งมากกว่าเวลาปกติ แต่การสั่งมากกว่า 29 เม็ดจะน้อยกว่าปกติ ส่วน diazepam 5 มก. นั้น จะสั่งให้น้อยกว่า 10 เม็ด เป็นส่วนใหญ่ คือ 69.57% ในปี 2522 และ 75.76% ในปี 2523

การสั่งยาแต่ละครั้งในเวลาปกติ จะสั่ง diazepam 2 มก. ครั้งละ 10-29 เม็ด (46.07-

47.1%) และครึ่งละ 30-49 เม็ด (31.98-33.04%) จะเห็นว่าส่วนใหญ่แล้วจะไม่เกิน 29 เม็ด ส่วน diazepam ในเวลาปกติจะสั่งครึ่งละไม่เกิน 20 เม็ดเป็นส่วนใหญ่ จำนวนที่สั่งนี้

ถือว่าไม่มากเกินไปโดยเฉลี่ยถ้าผู้ป่วยไม่ไปหาซื้อ ยารับประทานเองต่อ หรือมาขอยานี้ซ้ำ ๆ อีกรู้ ก็ไม่น่าจะทำให้เกิดการติดยา ฟังฟังยา หรืออาการถอนยาได้

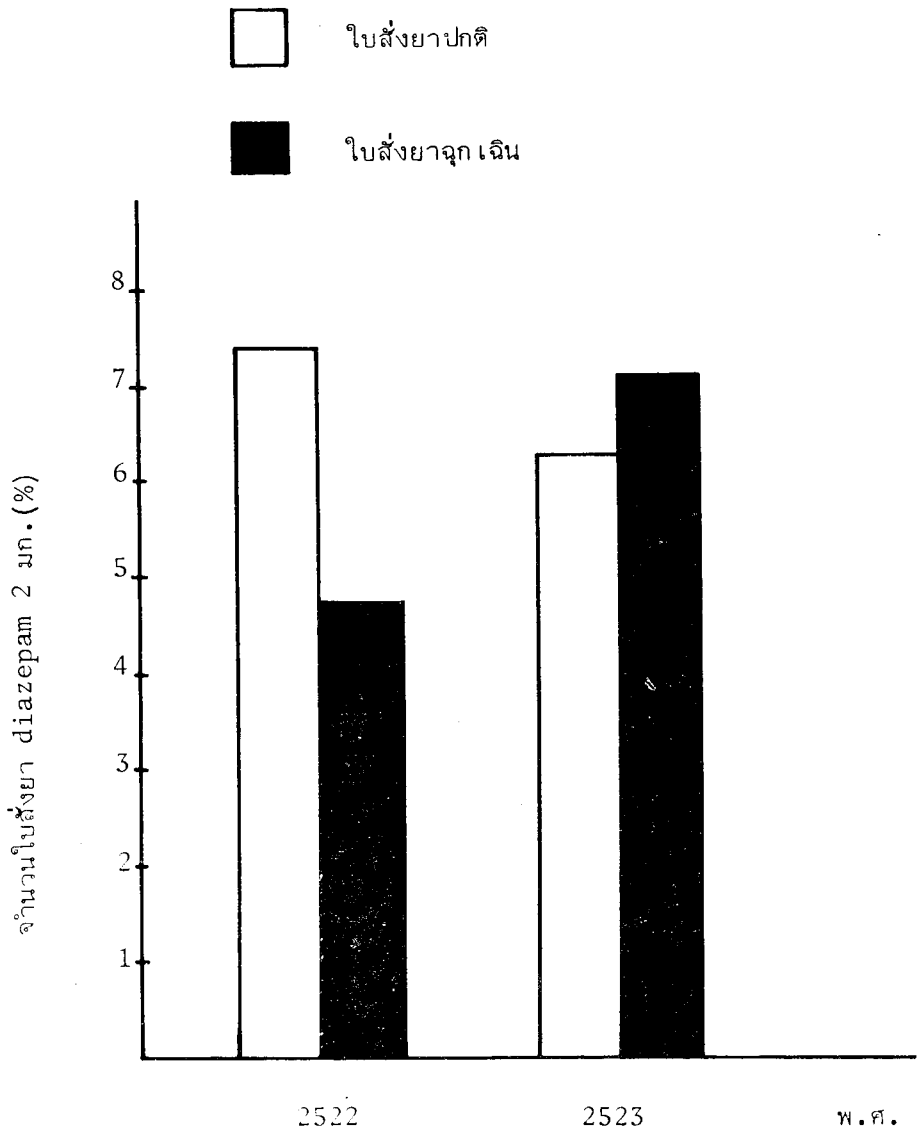


Figure I เปรียบเทียบการใช้ diazepam 2 มก. ในเวลาปกติและฉุกเฉินของปี พ.ศ. 2522 และ 2523

มีข้อสังเกตที่พบจากการสำรวจ ใบสั่งยา ครั้งนี้ คือ มีการสั่งใช้ clobazam (Frisium) เพิ่มขึ้นใน ปี 2523 เป็น 7 เท่าของปี 2522 ส่วน nitrazepam (Mogadon) กลับใช้น้อยลง ในปี 2523 คือประมาณเกือบครึ่งหนึ่งของปี 2522 สำหรับ medazepam (Nobrium) ยังคงใช้มากเท่าเดิม

มีข้อบกพร่องที่เฝ้าระวังหลีกเลี่ยงได้จากการศึกษาครั้งนี้หลายประการ กล่าวคือจากการที่ไม่ได้ศึกษาบัตรตรวจโรคผู้ป่วยภายนอกไปพร้อม ๆ กัน ทำให้ขาดข้อมูลที่สำคัญ ๆ ในการจะนำมาวิเคราะห์วิจารณ์ผลการสำรวจให้

ได้กว้างขวางกว่านี้ เช่น โรคของผู้ป่วย และระยะเวลาที่ได้รับยา รวมทั้งการที่ไม่อาจแยกใบสั่งยาของผู้ป่วยแผนกจิตเวชออกจากผู้ป่วยทั่ว ๆ ไปได้

อย่างไรก็ดี รายงานนี้เป็นรายงานแรกเกี่ยวกับการใช้ diazepam ที่แผนกผู้ป่วยนอกของโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ แม้จะขาดรายละเอียดในอีกหลายด้าน แต่ก็ทำให้ทราบว่ามีการใช้ยานี้เป็นจำนวนมาก และถ้าได้ศึกษาในปีต่อ ๆ ไปอีกพร้อมกับศึกษาบัตรตรวจโรคผู้ป่วยนอกไปด้วย ก็จะได้ทราบถึงแนวโน้มที่แท้จริงของการใช้ diazepam ในอนาคตได้

กิตติกรรมประกาศ

คณะผู้รายงานขอขอบคุณ

1. ร.ศ. นายแพทย์ไพโรจน์ ศิริวิรัช หัวหน้าภาควิชาเภสัชวิทยา ที่อนุญาตให้ทำการวิจัยเรื่องนี้
2. คุณหญิงอุไรวรรณ หงส์ประภาส ที่กรุณารวบรวมใบสั่งยาที่ต้องการสำรวจให้เป็นอย่างดียิ่ง
3. ร.ศ. แพทย์หญิงมณฑิรา ตันท์เกยูร ภาควิชาเภสัชวิทยา ที่ได้กรุณาให้คำแนะนำปรึกษา
4. คุณปิยะรั่มพร พุ่มสุวรรณ แห่งสถาบันวิจัยวิทยาศาสตร์การแพทย์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ที่ได้ช่วยเหลือในการวิเคราะห์ข้อมูล

อ้างอิง

1. Editorial : The "Minor Tranquilizer"—Use or Abuse ? Harv Med Sch Heal Lett, 1968; 3 : 3
2. Bertilsson L. : Mechanism of action of benzodiazepine—the GABA Hypothesis. Acta Psychiatr Scand 1978; Suppl 274 : 19-26
3. Klotz U, Avant G R, Hoyuma A, Wilkinson G R. The effects of age and liver disease on the disposition and elimination of diazepam in adult man. J Clin Invest 1975 Feb; 55 (2) : 347-359
4. Wilkinson G R, The effect of liver disease and aging on the disposition of diazepam, chlordiazepoxide, oxazepam and lorazepam in man. Acta Psychiatr Scand 1978; Suppl 274 : 56-74
5. Ochs H R, Greenblatt D.J, Roberts G M, Dengler H J. Diazepam interaction with antituberculosis drugs. Clin Pharmacol Ther 1981 May; 29 (5) : 671
6. Safra M J, Oakley G P, Jr. Association between cleft lip with or without cleft palate and pre-natal exposure to diazepam. Lancet 1975 Sep 13;2 (1933) 478
7. Moerck H J, Magelund G. Gynecomastia and diazepam abuse. (Letter) Lancet 1979 Jun 23;1 (8130) : 1344
8. Macleod S M, Giles H G, Bengert B, Liu FF, Sellers E M. Age-and gender-related differences in diazepam pharmacokinetic. J Clin Pharmacol 1979 Jun; 19 (1) : 15-19
9. Winokur A, Rickels K, Greenblatt DJ, Snyder P J, Schatz NJ. Withdrawal reaction from long-term, low-dosage administration of diazepam. Arch Gen Psychiatry 1980 Jan; 37 (1) : 101
10. Gordon E B. Addiction to diazepam (Valium). (Letter) Br Med J 1967 Jan 14; 1 : 112
11. Woody G E, O'Brien C P, Greenstein R. Misuse and abuse of diazepam : an increasingly common medical problem. Int J Addict 1975; 10 (5) : 843
12. Patch V D. The danger of diazepam, a street drug. (Letter) N Eng J Med 1974 Apr 4; 290 : 807
13. Maletzky B M, Klotter J. Addiction to Diazepam. Int J Addict 1976; 11 (1) : 95-115
14. Pakes G E. Countering diazepam abuse (letter). Am J Psychiatr 1979 Jun; 136 (6) : 863-864
15. Acuda S W, Muhangi J. Diazepam Addiction in Denya. East Afr Med J 1979 Feb; 56 (2) : 76