

วิจารณ์ และสรุปผลการทดลอง

การศึกษาเปรียบเทียบคุณสมบัติของอะนาเลปติกนั้นทำได้ยาก ทั้งนี้เนื่องจากรูปแบบและอัตราการออกฤทธิ์ของอะนาเลปติกขึ้นอยู่กับสภาวะของการทดลองและชนิดของสัตว์ทดลอง (Eckenhoff และ Richards, 1966) ดังนั้นการศึกษาเกี่ยวกับเรื่องนี้จะต้องคำนึงถึงตัวแปรที่จะทำให้ผลของการเปรียบเทียบผิดไป การวิจัยนี้ผู้วิจัยได้ศึกษาเปรียบเทียบในแง่ที่เกี่ยวข้องกับ acute toxicity และคุณสมบัติในการแก้ฤทธิ์ของเพนโทบาร์บิทอน โดยเลือกเบมีไกรด์และพิโครทีอกซิน เป็นสารอะนาเลปติกที่ใช้เปรียบเทียบกับไดออกสคอร์น เนื่องจากเบมีไกรด์มี analeptic potency อยู่กึ่งกลางระหว่าง picrotoxin กับ strychnine (ลำดับของ analeptic potency จากมากไปหาน้อย คือ picrotoxin, pentylenetetrazole, bemegrade และ strychnine) นอกจากนี้ในอดีตได้เคยมีผู้นำมาใช้อย่างกว้างขวางทั้งในการรักษาผู้ป่วย และการนำมาศึกษาทดลอง ส่วนพิโครทีอกซินนั้นถือว่าเป็นอะนาเลปติกดั้งเดิมซึ่งมีฤทธิ์แรงที่สุด (Nieforth และ Cohen, 1980)

การศึกษาฤทธิ์ทั่วไปในหนูถีบจักรพบว่าทั้งไดออกสคอร์น, เบมีไกรด์ และพิโครทีอกซิน มีผลทำให้หนูถีบจักรมีพฤติกรรมเปลี่ยนไปจากปกติ กล่าวคือ หนูจะเริ่มมีอาการนิ่งอยู่กับที่ ต่อมาจะหอบ, มีความไวต่อสิ่งกระตุ้น ถ้าขนาดของยาเพิ่มขึ้นจะทำให้เกิดการชักกระตุก และชักเกร็งสลับกันเป็นพัก ๆ ถ้าอาการชักเกร็งเป็นมากและนานจะทำให้หนูตาย ถ้าหนูไม่ตายและไม่มีอาการชักอีกหนูจะมีอาการซึม ซึ่งผู้วิจัยคิดว่าอาจเนื่องมาจาก exhaust และเข้าสู่ภาวะปกติในเวลาต่อมา ไดออกสคอร์น, เบมีไกรด์ มีฤทธิ์ทำให้เกิดอาการชักที่คล้ายกับการชักที่เกิดจากพิโครทีอกซิน แต่รายละเอียดของอาการก่อนการชักนี้แตกต่างกันคือพบว่าภายหลังจากได้รับพิโครทีอกซินก่อนจะเกิดอาการชักจะพบการอยู่นิ่งอยู่กับที่และเกิดอาการเปลี่ยนของกล้ามเนื้อลายทั่ว ๆ ไปร่วมด้วย ในกรณีของไดออกสคอร์น

และเบมีไกรด์ แม้จะพบการนิ่งอยู่กับที่แต่จะไม่พบการเกิดอาการเปลี่ยนของกล้ามเนื้อลายร่วมด้วย การทดลองนี้ได้ผลเช่นเดียวกับการทดลองของ Ramwell และ Shaw (1965) ซึ่งเขาพบว่าเบมีไกรด์และพิโครท็อกซินสามารถทำให้เกิดการอยู่นิ่งกับที่ได้โดยพิโครท็อกซินจะเกิดอาการเปลี่ยนของกล้ามเนื้อลายร่วมด้วย

อาการอยู่นิ่งอยู่กับที่นั้นอาจเกิดเนื่องจากสารประเภทอะนาเลสติกเหล่านี้มีฤทธิ์กดระบบประสาทส่วนกลาง จากการศึกษาของ Tongroach และคณะ 1983 พบว่าไดออกสคอร์อินทำให้สัตว์ทดลองมีการเคลื่อนไหวน้อยลงอาจเกิดเนื่องจากไดออกสคอร์อินลดการทำงานของเซลล์ประสาท

จากการศึกษา electroencephalogram พบว่า พิโครท็อกซินทำให้เกิด burst of high-voltage slow-wave electroencephalographic activity พร้อมกับการเกิดอาการเปลี่ยน ดังนั้นอาจสรุปได้ว่าอาการเปลี่ยนเกิดขึ้นโดยการ mediate ผ่านกลไกทางระบบประสาท ซึ่งกลไกนี้อาจคล้ายกับการเกิดสรีระตกทันทีทันใด หรือการที่ผู้ป่วยล้มลงในขณะที่เกิด petit mal seizure ในเด็ก (Ramwell และ Shaw, 1965)

หนูถีบจักรที่ได้รับไดออกสคอร์อินจะมีอาการหายใจแรง, เร็วและลึกอย่างชัดเจน แล้วตามด้วยอาการชักถ้าให้ในขนาดสูง ๆ ซึ่งแสดงให้เห็นว่าไดออกสคอร์อินจะกระตุ้น respiratory center และยังคงแพร่ไปกระตุ้นสมองส่วนกลางโดยทั่วไปคือเป็น nonspecific CNS stimulant จึงทำให้เกิดอาการชักตามมา ซึ่งผลนี้เป็นเช่นเดียวกับเบมีไกรด์และพิโครท็อกซิน อาการชักที่เกิดจากไดออกสคอร์อินมีลักษณะคล้ายกับการชักที่เกิดจากทั้งเบมีไกรด์และพิโครท็อกซิน การวิจัยนี้ได้ผลเช่นเดียวกับการทดลองของ Broadbent และ Schnieden (1958) ซึ่งเขาพบว่าไดออกสคอร์อินทำให้เกิดอาการชักซึ่งมีลักษณะคล้ายกับการชักที่เกิดจาก picrotoxin

การตายที่เกิดขึ้นภายหลังจากให้ไดออกสคอร์อินจะเหมือนกับเบมีไกรด์ และพิโครท็อกซิน คือหนูถีบจักรจะตายในท่าเกร็งรุนแรง ซึ่งแสดงว่ามีอาการเกร็งตัวของกล้ามเนื้อลายทั่วไป ดังนั้นสาเหตุการตายจึงอาจเกิดเนื่องจากมีความล้มเหลวของการหายใจ ซึ่งเกิดเนื่องจากการเกร็งตัวของกล้ามเนื้อที่เกี่ยวข้องกับขบวนการนี้ทำให้มีการหายใจติดขัด ชีต เขียว ทำให้หนูขาดใจตายในเวลาต่อมา

จากการศึกษา therapeutic index พบว่าไดออกสคอร์น อาจใช้เป็น respiratory stimulant ได้ดี เนื่องจากขนาดของยาที่กระตุ้นการหายใจไม่ใกล้เคียงกับขนาดของยาที่ทำให้ชัก ดังนั้นถ้ามีการศึกษาเกี่ยวกับเรื่องนี้ให้ละเอียดเพิ่มขึ้น ไดออกสคอร์น อาจใช้เป็นประโยชน์ในการรักษาผู้ป่วยที่มีการหายใจล้มเหลวอย่างเฉียบพลัน เช่น ผู้ป่วยที่เป็น obstructive lung disease ได้

การศึกษานี้ปฏิบัติต่อกันระหว่างไดออกสคอร์นกับเพนโตบาร์บิโทน เมื่อเปรียบเทียบ กับเบมีไกรด์และพิโครท็อกซินในหนูขาวที่ถูกทำให้เกิดอาการพิษด้วยเพนโตบาร์บิโทนจนกระทั่ง หยุดหายใจนั้น พบว่าไดออกสคอร์นขนาด 16, 32 และ 64 มก./กก.น.ตัว สามารถต้านฤทธิ์ของเพนโตบาร์บิโทนได้เช่นเดียวกับขนาดของเบมีไกรด์โดยที่ขนาดของไดออกสคอร์น และเบมีไกรด์ตั้งแต่ 32 มก./กก.น.ตัว จะแสดงอาการพิษเนื่องจากอะนาเลติกแต่ละตัว รวมด้วย แต่พิโครท็อกซินขนาดเพียง 4.4 มก./กก.น.ตัว แม้สามารถแก้อาการพิษเนื่องจาก เพนโตบาร์บิโทนได้แต่ก็จะแสดงอาการพิษ จากการทดลองนี้ทำให้เชื่อได้ว่าไดออกสคอร์น สามารถต้านฤทธิ์ของเพนโตบาร์บิโทนได้เช่นเดียวกับเบมีไกรด์ และพิโครท็อกซินโดยสามารถ แก้อาการพิษที่เกิดในสัตว์ทดลองได้ไม่เฉพาะระบบหายใจเท่านั้น ระบบอื่น ๆ เช่น หัวใจ และหลอดเลือดที่เกิดอาการพิษก็สามารถแก้อาการพิษได้ด้วย นอกจากนี้ยังพบว่าความลึก ของการสลบนั้นคืบขึ้นซึ่งสังเกตได้จากเวลาที่คลื่นสมองไม่มีลักษณะ เป็นเส้นตรงเหมือนกับกลุ่ม ควบคุม นอกจากนี้ยังพบว่าขณะที่หนูขาวอยู่ในภาวะที่ถูกกดการหายใจอย่างรุนแรง เราไม่ สามารถตรวจพบ flexion reflex และมานตาจะขยาย แต่เมื่อให้ไดออกสคอร์น, เบมีไกรด์ และพิโครท็อกซินในขนาดที่สามารถต้านฤทธิ์กดของเพนโตบาร์บิโทนจนกระทั่ง กลับมาหายใจได้ใหม่นั้น สามารถตรวจพบ flexion reflex และขนาดของมานตาจะ เล็กลง ยิ่งให้ไดออกสคอร์นและเบมีไกรด์ในขนาดที่สูงมาก ๆ จะมีการตอบสนองต่อสิ่งเร้า มากกว่าปกติจนเกิดภาวะ hyperreflexia ซึ่งจะแตกต่างจาก picrotoxin คือใน ขนาดต่ำสุดที่สามารถต้านฤทธิ์กดของเพนโตบาร์บิโทนจนกระทั่งหนูขาวกลับมาหายใจได้ใหม่ เราสามารถตรวจพบ hyperreflexia และลักษณะของคลื่นสมองไม่เป็นเส้นตรงเมื่อ เทียบกับกลุ่มควบคุม

การศึกษาปฏิกิริยาต่อกันระหว่างอะนาเลสติกทั้ง 3 กับเพนโทบาร์บิโตนในหนูขาว ที่ถูกทำให้เกิดอาการพิษเนื่องจากเพนโทบาร์บิโตนจนกระทั่งอยู่ในภาวะ deep narcosis นั้นพบว่าอะนาเลสติกทั้ง 3 ในขนาดต่ำสุดที่สามารถต้านฤทธิ์กดของเพนโทบาร์บิโตนจนกระทั่ง หนูขาวกลับมาหายใจได้ใหม่นั้น ถ้าเรานำมาใช้ต้านฤทธิ์กดของเพนโทบาร์บิโตนในขณะที่หนู ขาวอยู่ในภาวะ deep narcosis พบว่าไดออกสลอร์นสามารถต้านฤทธิ์กดของเพนโทบาร์บิโตน ได้เช่นเดียวกับ เบมีไกรด์และพิโครีออกซิน คือสามารถทำให้ระดับความลึกของการสลบตื้นขึ้น เร็วกว่ากลุ่มควบคุมคือหนูขาวกลุ่มควบคุม 2 ตัวใน 5 ตัว จะมี flexion reflex กลับมา ในนาทีที่ 45 หลังจากหยุดให้เพนโทบาร์บิโตนครั้งสุดท้ายเป็นเวลา 2 นาที และพบการ เปลี่ยนแปลงของคลื่นสมองทุกตัว ส่วนหนูขาวที่ได้รับไดออกสลอร์นจะมี flexion reflex ทุกตัวภายในเวลาประมาณ 5-8 นาทีหลังได้รับไดออกสลอร์น และมี right reflex ภายหลังการทดลอง 1 ชั่วโมง 1 ตัวในจำนวน 5 ตัวหนูขาวที่ได้รับเบมีไกรด์ จะมี flexion reflex ทุกตัว ภายหลังได้รับยานี้ประมาณ 1-5 นาที แต่ไม่มี right reflex และหนูที่ได้รับพิโครีออกซินจะพบ flexion reflex ทุกตัวภายหลังให้ยานี้ประมาณ 5-30 นาที และมี right reflex ภายหลังการทดลอง 1 ชั่วโมง 1 ตัวในจำนวน 5 ตัว นอกจากนี้หนูขาวในกลุ่มที่ได้รับอะนาเลสติกจะมีการเปลี่ยนแปลงของคลื่นสมองชัดเจนกว่าหนู ในกลุ่มควบคุม แต่หนูในกลุ่มทดลองจะแสดงอาการพิษเนื่องจากอะนาเลสติกร่วมด้วย นอกจากนี้ระบบหายใจ , ระบบหัวใจและหลอดเลือดที่เกิดอาการพิษเนื่องจากเพนโทบาร์ บิโตน อะนาเลสติกทั้ง 3 ก็สามารถแก้อาการพิษได้ด้วย

สรุปผลการทดลอง

1. ค่า CD_{50} ของไดออกสลอร์น, เบมีไกรด์ และพิโครีออกซินเมื่อให้เข้าทาง ช่องท้องของหนูถีบจักรคือ 39, 16 และ 4.9 มก./กก.นน.ตัว ค่า LD_{50} ของไดออกสลอร์น, เบมีไกรด์ และพิโครีออกซิน คือ 42.5, 33 และ 9 มก./กก.นน.ตัว ตามลำดับ ซึ่งจากการทดลองนี้พบว่าพิโครีออกซินมีฤทธิ์แรงที่สุด รองลงมาคือเบมีไกรด์และไดออกสลอร์น ตามลำดับ

2. ผลการศึกษา therapeutic index ของไดออกสลอร์น เปรียบเทียบกับ เบมีไกรด์ และพิโครีออกซินพบว่าพิโครีออกซินมีฤทธิ์กระตุ้นการหายใจได้ดีที่สุด รองลงมา คือเบมีไกรด์ และไดออกสลอร์น ตามลำดับ อัตราส่วนระหว่าง convulsant ต่อ

respiratory stimulant dose ซึ่งถือเสมือนเป็น therapeutic index ของ ไดออกสคอร์น, เบมีไกรด์ และพิโครที่อกซินมีค่าเท่ากับ 2.55, 2.11 และ 1.82 ตามลำดับ แสดงว่าไดออกสคอร์นมี therapeutic index กว้างกว่าเบมีไกรด์และพิโครที่อกซิน พิคโรที่อกซินมี therapeutic index แคบที่สุด

ผลการศึกษาการต้านฤทธิ์ซึ่งเกิดขึ้นระหว่างเพนโตบาร์บิโทนและอะนาเลปติก ทั้ง 3 ในหนูถีบจักรพบว่าอะนาเลปติกทั้ง 3 สามารถลด sleeping time และเพิ่ม LD₅₀ ของเพนโตบาร์บิโทนได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ระดับความเชื่อมั่น 95%

ผลการศึกษา sleeping time ของเพนโตบาร์บิโทนในหนูถีบจักร พบว่า sleeping time ในกลุ่มควบคุมมีค่าเท่ากับ 98 ± 12.5 นาที ในกลุ่มที่ได้รับไดออกสคอร์น, เบมีไกรด์ และพิโครที่อกซินมีค่า sleeping time เท่ากับ 53 ± 5.94 , 72 ± 6.5 และ 33.5 ± 5.39 นาที ตามลำดับ ซึ่งจะเห็นได้ว่าพิโครที่อกซินจะลด sleeping time ในหนูถีบจักรได้มากที่สุด เมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม รองลงมาคือไดออกสคอร์น และเบมีไกรด์ ตามลำดับ

LD₅₀ ของเพนโตบาร์บิโทนในหนูถีบจักรเท่ากับ 105 มก./กก.น.น.ตัว เมื่อได้รับไดออกสคอร์น, เบมีไกรด์ และพิโครที่อกซิน LD₅₀ ของเพนโตบาร์บิโทนในหนูถีบจักรเพิ่มขึ้นเป็น 140, 135 และ 145 มก.กก.น.น.ตัว ซึ่งค่า LD₅₀ นี้เพิ่มขึ้นเป็น 1.33, 1.3 และ 1.38 เท่าของ LD₅₀ เดิมตามลำดับ ซึ่งจะเห็นได้ว่า LD₅₀ ของเพนโตบาร์บิโทน ภายหลังจากได้รับอะนาเลปติกทั้ง 3 นั้นจะเพิ่มขึ้นอย่างใกล้เคียงกัน

4. การศึกษาผลของไดออกสคอร์น, เบมีไกรด์ และพิโครที่อกซินภายใต้ฤทธิ์ของ เพนโตบาร์บิโทนในหนูขาวโดยดูผลการเปลี่ยนแปลงอัตราการเต้นของหัวใจ, ความดันโลหิต, อัตราการหายใจ, คลื่นสมอง และการตอบสนองต่อสิ่งกระตุ้นพบว่าไดออกสคอร์นสามารถต้าน ต่อฤทธิ์กดของเพนโตบาร์บิโทนได้เช่นเดียวกับเบมีไกรด์และพิโครที่อกซิน โดยทำให้หนูขาวที่ หยุดหายใจกลับมาหายใจได้อีก อัตราการเต้นของหัวใจและความดันโลหิตกลับเข้าสู่ภาวะปกติ นอกจากนี้หนูขาวยังมีการตอบสนองต่อสิ่งกระตุ้นที่ขึ้นคือมี flexion reflex, ขนาดของม่าน ตาเล็กลง, corneal surface ไม่มีลักษณะเป็น smoked-glass dry และพบการเปลี่ยนแปลงของคลื่นสมองเกิดขึ้นทุกตัวคือไม่เป็นเส้นตรงเหมือนกลุ่มควบคุม จากการทดลองนี้พบว่า พิคโรที่อกซินมีฤทธิ์แรงที่สุดคือในขนาดเพียง 4.4 มก./กก.น.น.ตัว ก็สามารถต้านฤทธิ์กดของ

เพนโทบาร์บิโทนได้โดยมีอาการชักเนื่องจากพิโครีออกซินร่วมด้วย ส่วนไดออกสคอร์รินและเบมีไกรด์มีฤทธิ์ใกล้เคียงกันคือในขนาด 16, 32 และ 64 มก./กก.นน.ตัว สามารถต้านฤทธิ์กดของเพนโทบาร์บิโทนได้โดยขนาด 32 และ 64 มก./กก.นน.ตัว จะแสดงอาการพิษเนื่องจากไดออกสคอร์ริน และเบมีไกรด์ในขนาด 32 มก./กก.นน.ตัว จะมีอาการ tremor และในขนาด 64 มก./กก.นน.ตัว อาการพิษเนื่องจากไดออกสคอร์รินจะรุนแรงกว่าเบมีไกรด์คือหนูจะมีอาการชักร่วมด้วย

ในหนูขาวที่ถูกทำให้เกิดอาการพิษเนื่องจากเพนโทบาร์บิโทนจนกระทั่งอยู่ในภาวะ deep narcosis ถ้าได้รับไดออกสคอร์ริน, เบมีไกรด์ และพิโครีออกซิน (ขนาดต่ำสุดที่ใช้แก้อาการพิษของเพนโทบาร์บิโทนจนกระทั่งหยุดหายใจ) จะทำให้อัตราการเต้นของหัวใจ, อัตราการหายใจ และความดันโลหิตดีขึ้นกว่ากลุ่มควบคุม การตอบสนองต่อสิ่งกระตุ้นจะกลับมาเร็วกว่ากลุ่มควบคุม และลักษณะของคลื่นสมองมีการเปลี่ยนแปลงชัดเจนกว่ากลุ่มควบคุม แต่ในกลุ่มที่ได้รับอะนาเลปติกจะแสดงอาการพิษเนื่องจากอะนาเลปติกร่วมด้วย

ศูนย์วิจัยเภสัชวิทยา
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย