

บทที่ 1

บทนำ



ความเป็นมาของปัญหาและแนวความคิด

อะนาเลปติก (analeptic) เป็นคำที่มาจากภาษากรีกมีความหมายว่าฟื้นฟูสภาพ (restore หรือ repair) ในระยะแรก ๆ ที่เริ่มใช้คำนี้ยา analeptic จะหมายถึงยาที่สามารถทำให้หน้าที่ของร่างกายฟื้นฟูสภาพจากการที่ถูกกดโดยยา, โรคหรือสารเป็นพิษ ต่อมาในระยะหลัง ๆ ได้จัดยานี้ให้อยู่ในประเภทของยาที่กระตุ้นการทำงานของระบบประสาทส่วนกลาง (central nervous system stimulants) โดยเฉพาะในศูนย์ควบคุมการหายใจและความคันโลหิต ดังนั้นจึงใช้เป็นยาแก้อาการพิษในรายที่ใช้ยาสลบหรือยานอนหลับเกินขนาด (Wilson และ Shild, 1968) ต่อมากลอสส์ชีวิตยาได้ให้คำจำกัดความของยาอะนาเลปติกว่า 1. เป็นยาที่สามารถทำให้หน้าที่ของ medulla ที่ถูกกดโดยเฉพาะอย่างยิ่งการหายใจและหน้าที่ของ cerebrum ที่ถูกกดเช่นภาวะรู้สึกโง่ฟื้นสภาพ (restore) 2. สามารถกระตุ้นระบบประสาทส่วนกลางในภาวะปกติได้เช่นเดียวกับภาวะที่ถูกกด (depressed CNS) (Wang และ Ward, 1977)

อะนาเลปติก ได้ถูกกำเนิดขึ้นท่ามกลางสภาพสังคมในปัจจุบันที่มีการเพิ่มอุบัติการณ์ของการรับประทานยาระงับประสาทเกินขนาดเนื่องจากต้องการฆ่าตัวตาย, อุบัติเหตุ หรือเพื่อประท้วงก็ตาม จากสถิติผู้ป่วยที่รับประทานยาเกินขนาดในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ในปี 2512-2517 พบผู้ป่วยรับประทานยาระงับประสาทเกินขนาดถึง 44.2% (คณะกรรมการประชุมวิชาการ, 2518) สาเหตุส่วนใหญ่มาจากผู้ป่วยเป็นโรคที่ต้องรักษาด้วย barbiturate เช่นลมชัก หรือชื้อยาประเภทนี้ได้อย่างเสรีในท้องตลาด analeptic ที่นิยมใช้ในระยะเวลาแรก ๆ เพื่อบำบัดอาการพิษจากยาประเภทนี้คือ picrotoxin (Reinfenstein, 1939; Andreson, 1941), bemegrade (megimide) (Louw และ Sonne, 1956), pentylenetetrazol (metrazol) (Booker และคณะ 1950) เป็นต้น ซึ่งยาประเภทนี้สามารถใช้รักษาผู้ป่วยที่

เป็น acute CNS depression เนื่องจากการใช้ยาเกินขนาดได้ แต่ก็พบว่าการใช้ยาประเภทนี้ในการแก้อาการพิษดังกล่าวเป็นการเสี่ยงอันตรายเนื่องจาก 1. ยานี้ไม่สามารถกระตุ้นรีเวคิลบริเวคิลหนึ่งของระบบประสาทส่วนกลางโดยเฉพาะ และในกรณีที่ได้รับเกินขนาดจะทำให้เกิดอาการชักซึ่งขนาดของยาที่ทำให้เกิดอาการชักมักจะใกล้เคียงกับขนาดของยาที่จะสามารถกระตุ้นการหายใจ (คือมี margin of safety แคบ) 2. การใช้ในสภาวะที่มี CNS depression เนื่องจากหรือร่วมกับ hypoxia นั้นการกระตุ้น CNS จะทำให้มีการเพิ่ม muscular activity ทำให้มีการเพิ่มการใช้ oxygen 3. โดยทั่วไปจะไม่มีประสิทธิภาพในสภาวะที่ CNS ถูกกดอย่างมาก และในรายที่มีสภาวะ CNS ถูกกดไม่มาก survival rate ในรายที่รักษาด้วยอะนาเลสติกก็ยังไม่เป็นที่พอใจ (Wang และ Ward, 1977)

จากข้อเสียดังกล่าวนี้ ในปัจจุบันถือว่าการใช้ยาอะนาเลสติกเป็น contraindication และในการรักษาผู้ป่วยที่ได้รับยา barbiturate เกินขนาดนั้นจะต้องประกอบด้วยความเอาใจใส่ของแพทย์และพยาบาลเพื่อรักษาการตอบสนองทางสรีรวิทยาจนกระทั่งพ้นระยะอันตรายจากระบบการหมุนเวียนโลหิตและระบบการหายใจถูกกด โดยในผู้ป่วยที่มีอาการพิษอ่อน ๆ จะรักษาโดยทำให้อาเจียน, รักษาตามอาการและดูแลผู้ป่วยแบบประคับประคอง (symptomatic and supportive nursing care) ส่วนในรายที่มีอาการพิษขนาดปานกลางหรือขนาดรุนแรงนั้นผู้ป่วยมักจะมีปัญหาการหมุนเวียนล้มเหลว (circulatory collapse) ซึ่งผู้ป่วยจะมีความดันโลหิตลดลงอย่างมาก หรือช็อค ดังนั้นจึงต้องให้สารน้ำทางหลอดเลือด (parenteral fluid therapy) และรักษาความดันโลหิตไว้ และถ้าผู้ป่วยมีปัญหากับการหายใจอาจต้องใส่ tracheostomy tube ซึ่งอาจต้องใช้เครื่องช่วยหายใจด้วย ดังนั้นจึงต้องมีการการดูแลพิเศษเพื่อป้องกันโรคแทรกซ้อนที่อาจเกิดขึ้นได้ง่าย เช่นการอุดคั้นทางเดินหายใจ, ปอดบวม นอกจากนี้อาจทำ lavage ด้วยน้ำธรรมดาหรือใส่ activated charcoal และอาจกำจัด barbiturate ออกจากร่างกายโดยการให้ diuresis, การทำปัสสาวะให้เป็นคาง, peritoneal dialysis, hemoperfusion เป็นต้น (Krupp และ Chatton, 1983; Gosselin และคณะ, 1976)

อย่างไรก็ตามถึงแม้ว่าในปัจจุบันนี้จะเป็นที่ยอมรับกันแล้วว่า การบำบัดอาการพิษที่เกิดจาก barbiturate นั้นควรใช้วิธีการบำบัดแบบประคับประคอง แต่ทว่าการบำบัดโดยวิธีเหล่านี้จะต้องเสียค่าใช้จ่ายสูง, ต้องมีอุปกรณ์การแพทย์ที่ดีและมีประสิทธิภาพสูงประกอบด้วยห้องอาศัยบุคคลากรที่มีความชำนาญจำนวนมาก ซึ่งสิ่งเหล่านี้มักจะมีพร้อมในโรงพยาบาลที่มีโรงเรียนแพทย์หรือโรงพยาบาลใหญ่ ๆ ในตัวเมือง แต่โรงพยาบาลในชนบทที่ห่างไกลความเจริญมักจะขาดสิ่งเหล่านี้ ดังนั้นถ้าสามารถศึกษาหาอะนาเลปติกที่เป็น selective respiratory stimulant ที่ไม่รุนแรง, มี margin of safety กว้างประกอบด้วยมีการศึกษาผลข้างเคียง (side effect) เป็นอย่างดีและนำมาใช้รักษาผู้ป่วยอย่างระมัดระวังแล้วจะเป็นประโยชน์อย่างมากในการรักษาผู้ป่วยประเภทนี้

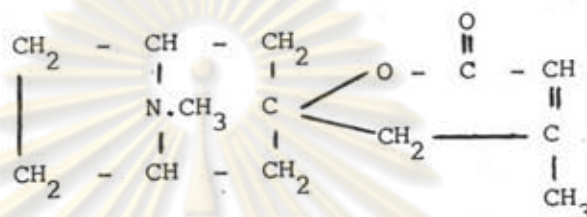
นอกจากนี้ถึงแม้ว่าอะนาเลปติกที่ค้นพบนั้นจะไม่เหมาะที่จะนำมาใช้บำบัดอาการพิษที่เกิดจากยา barbiturate แต่อะนาเลปติกก็ยังมีประโยชน์ในการใช้เป็นยาที่ทำให้เกิดอาการชักเพื่อใช้รักษาผู้ป่วยโรคจิต (psychosis) หรือใช้เป็นยา electroencephalographic activator เพื่อทำให้เกิดอาการชักที่ไม่รุนแรงซึ่งใช้ในการวินิจฉัยผู้ป่วยที่มีอาการชัก (Nieforth และ Cohen, 1980) นอกจากนี้ยังสามารถนำอะนาเลปติกมาใช้เป็นเครื่องมือในการทดลองหน้าที่ทางระบบประสาท หรือใช้เป็นยาในห้องปฏิบัติการได้ (Wang และ Ward, 1977) เช่นใช้เป็นสารเคมีที่ทำให้เกิดอาการชักในสัตว์ทดลอง เป็นต้น

ไดออสคอร์รีน (Dioscorine, DCR)

ไดออสคอร์รีนเป็น major alkaloid ซึ่งพบในกลอย (Leete และ Pinder, 1971) กลอยมีชื่อทางวิทยาศาสตร์ว่า Dioscorea hispida; Dennstedt ซึ่งมีชื่อสามัญเป็นภาษาอังกฤษว่า wild yam เป็นพืชใน family dioscoreaceae (Nelson, 1951) ในปี 2485 อวย เกตุสิงห์ได้รายงานไว้ว่าถ้าล้างสารพิษออกไม่หมดก่อนที่จะนำมารับประทาน จะเกิดอาการพิษได้อย่างกว้างขวาง เช่นต่อระบบการหายใจ จะทำให้กล้ามเนื้อของระบบนี้อ่อนเปลี้ยแล้วหยุดหายใจในที่สุด ต่อระบบประสาทส่วนกลางพบว่าถ้านำกลอยสกัดด้วยแอลกอฮอล์แล้วฉีดเข้าไปในสัตว์ทดลองจะออกฤทธิ์กระตุ้นระบบประสาทส่วนกลางคล้ายนิโคติน นอกจากนี้ยังพบว่าเมื่อได้รับการฉีดน้ำสกัดกลอยในขนาดสูง ๆ สัตว์ทดลองจะชักและตายเนื่อง

จากหยุดหายใจ (Chansirisri, 1975 และวรา จันทรศิริศรี, 2520)

ไดออสคอร์รินเป็นสารสีเหลือง มีลักษณะเป็นของแข็งที่มีจุดหลอมเหลวต่ำ (43.5°C) ปกติจึงมักอยู่ในสภาพของของเหลว alkaloid นี้จัดอยู่ในกลุ่ม tropane มีสูตรเอมไพริคัลว่า $C_{13}H_{19}O_2N$ ซึ่งมีสูตรโครงสร้างดังนี้ (Morris และ Pinder, 1963)



ในการศึกษาเภสัชวิทยาเบื้องต้นของไดออสคอร์ริน พบว่า alkaloid นี้มีฤทธิ์คล้าย picrotoxin (Stecher, 1960) Green 1953 ใ้รายงานว่า LD_{50} สำหรับหนูถีบจักร เมื่อฉีดเข้าช่องท้องมีค่าประมาณ 120 mg/Kg ต่อมา Broadbent และ Schnieden, 1958 ได้พบว่า LD_{50} ของไดออสคอร์รินซึ่งรายงานว่าเป็นเบสของอัลคาลอยด์ไดออสคอร์รินในสัตว์ชนิดเดียวกันและโดยวิธีเดียวกันมีค่า 60 mg/Kg นอกจากนี้ยังพบว่าสารนี้สามารถกระตุ้นระบบประสาทได้ และยังอาจใช้เป็นยาชาเฉพาะที่ได้ด้วย แต่ไม่พบว่ามีฤทธิ์ต่อการเปลี่ยนแปลงความดันโลหิต ผลในขั้นรุนแรงเกิดขึ้นเมื่อได้รับ alkaloid ในขนาดสูง ซึ่งจะทำให้เกิดอาการ ชักกระตุกและชักเกร็งในหนูขาวและหนูถีบจักร

การศึกษาผลของไดออสคอร์รินต่อระบบประสาทและพิษวิทยาพบว่าไดออสคอร์รินไฮโดรโบรไมด์นี้มีฤทธิ์ในการกระตุ้นระบบประสาทส่วนกลาง ทำให้พฤติกรรมของหนูถีบจักรเปลี่ยนไปจากปกติคือสัตว์ทดลองจะอยู่กับที่หรือเคลื่อนไหวน้อยลง (stationary posture), ขนพอง, หายใจถี่และลึก, หางคั่ง, ชักกระตุกและชักเกร็ง ในขนาดที่สูงขึ้นจะทำให้ตายในขณะเกร็ง โดยมี LD_{50} เท่ากับ 31.6 มก./กก.นน.ตัว และอัตราการตายอันเนื่องมาจากสารนี้อาจลดลงได้โดยการให้ยากระตุ้นระบบประสาทส่วนกลางและยาแก้ชัก (พิมพ์อำไพ โกวาที, 2522) การที่สัตว์ทดลองมีอาการ stationary posture นั้นอาจเนื่องมาจากการลดการทำงานของเซลล์ประสาทและการที่มีความไวต่อการกระตุ้นนั้นอาจเนื่องมาจาก

มีการลดการทำงานของ GABA ซึ่งเป็น inhibitory neurotransmitter (Tongroach และคณะ, 1983)

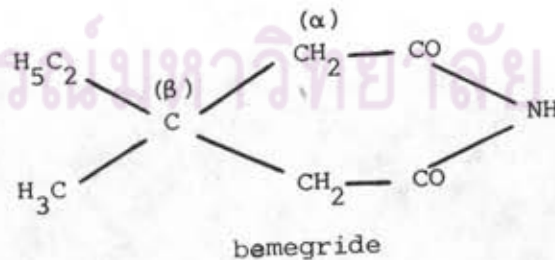
การศึกษาผลของไดออกสคอร์น ไฮโดรโบรไมด์ ต่อระบบไหลเวียนโลหิตและการหายใจพบว่าไดออกสคอร์นไม่มีผลต่ออัตราการหายใจทั้งที่ติดอยู่กับตัว และที่ตัดออกมาจากสัตว์ทดลอง แต่มีผลต่อความดันโลหิตคือทำให้ความดันโลหิตเพิ่มขึ้นแต่จะเป็นอย่างไม่รุนแรง ซึ่งกลไกที่ทำให้ความดันโลหิตเพิ่มขึ้นนั้นมีโคอยู่ในส่วนปลายของระบบไหลเวียนโลหิตหรือส่วนปลายของระบบประสาทที่ควบคุมการทำงานของระบบนี้ จากการที่ไดออกสคอร์นกระตุ้นการทำงานของระบบประสาทส่วนกลางจึงทำให้คาดว่าผลในการเพิ่มความดันโลหิตอันเนื่องมาจากไดออกสคอร์นน่าจะเป็นเพราะไดออกสคอร์นกระตุ้นการทำงานของ vasomotor center ที่ควบคุมขนาดของหลอดเลือดในระบบไหลเวียนของโลหิตส่วนปลาย โดยคาดว่าอาจจะกระตุ้นทั้งภาค pressor และ depressor และการที่ภาค depressor ถูกกระตุ้นด้วยตัวเองก็จะชลอการเพิ่มของความดันโลหิต นอกจากนี้ไดออกสคอร์นยังมีผลต่อการหายใจ คือทำให้มีการหายใจเร็วและลึกขึ้นซึ่งเป็นข้อบ่งชี้ว่าในการกระตุ้นระบบประสาทนั้นศูนย์ควบคุมการหายใจอาจถูกกระตุ้นด้วย และการทดลองเช่นนี้ชี้ให้เห็นว่าไดออกสคอร์นอาจจะมีคุณสมบัติในการเป็นยาประเภทอะนาเลสติกได้ (จันทนา อโศกยานนท์, 2522) ดังนั้นจึงได้มีการศึกษาผลของไดออกสคอร์นภายใต้ฤทธิ์ของเพนโทบาร์บิทอน ทำให้ข้อมูลสนับสนุนว่าไดออกสคอร์นมีคุณสมบัติเป็นสารกระตุ้นพวกอะนาเลสติกเนื่องจากสามารถต่อต้านฤทธิ์ของเพนโทบาร์บิทอนได้โดยทำให้สัตว์ทดลองที่หยุดหายใจกลับมาหายใจได้อีก และอัตราการเต้นของหัวใจและความดันโลหิตกลับเข้าสู่ภาวะปกติด้วย นอกจากนี้ยังสามารถลดอัตราการตายอันเนื่องจากเพนโทบาร์บิทอนได้โดยพบว่าการให้เพนโทบาร์บิทอนร่วมกับไดออกสคอร์นจะทำให้ LD₅₀ ของเพนโทบาร์บิทอนเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (พิศมัย ห่อเกียรติ, 2523)

จากผลการทดลองที่ผ่านมาทำให้มีข้อมูลพอที่สรุปได้ว่าไดออกสคอร์นมีคุณสมบัติเป็นสารจำพวกอะนาเลสติก ดังนั้นผู้วิจัยจึงมีความสนใจที่จะศึกษาคูณสมบัติทางอะนาเลสติกของไดออกสคอร์นเปรียบเทียบกับอะนาเลสติกตัวอื่น ๆ ที่เคยใช้รักษาผู้ป่วยในอดีต ซึ่งอะนาเลสติกที่น่ามาศึกษาเปรียบเทียบกับไดออกสคอร์นในการทดลองครั้งนี้คือเบมีโกรด์ และพิโครทีอกซิน การศึกษานี้เพื่อเป็นข้อมูลเบื้องต้นในการนำไดออกสคอร์นมาใช้เป็นประโยชน์ต่อไป

เบมีไกรด์ (Bemegrade, Megimide, Eukraton, Malysol; NP 13)

เบมีไกรด์ เป็น Beta-ethyl methyl glutarimide ซึ่งถูกสังเคราะห์โดย Guareschi ในปี 1901 (Wang และ Ward, 1977) bemegrade เป็นสารสีขาว รสขมเล็กน้อย ผลึกเป็นรูปหกเหลี่ยมไม่สม่ำเสมอ ละลายได้ง่ายในน้ำ, alcohol, ether, acetone, benzene สารละลายที่ความเข้มข้นเป็นกลาง ถ้าเก็บไว้ในที่เย็นจะตกตะกอน (Adriani, 1970) glutarimide เป็น heterocyclic ring system คล้ายกับ barbituric acid แตกต่างกันที่ที่เป็น carbon แทนที่จะเป็น nitrogen atom และตำแหน่งของ alkyl group ต่างกัน substitute ที่ตำแหน่ง β -carbon สามารถ ทำให้ glutarimide เป็น stimulant หรือ depressant ก็ได้ (Wang และ Ward, 1977) ความสัมพันธ์ระหว่าง structure และ activity ของ bemegrade เกือบ คล้าย ๆ กับ barbituric acid oxygen ซึ่งเป็น substitution ใน glutarimide ring จะไม่ทำลายฤทธิ์ในการกระตุ้นระบบประสาทส่วนกลาง (Nieforth และ Cohen, 1980)

จากการศึกษา acute toxicity ของ Setnikar และคณะ (1960) พบว่า CD_{50} ของหนูถีบจักรเมื่อให้ยาทางปาก, ใต้ผิวหนังและทางช่องท้องมีค่าเท่ากับ 23.2, 15.0 และ 14.1 มก./กก.น.ตัว ตามลำดับ และค่า LD_{50} ของหนูถีบจักรเมื่อให้ยาทาง ปาก, ใต้ผิวหนังและทางช่องท้องมีค่าเท่ากับ 40.9, 27.4 และ 25.0 มก./กก.น.ตัว ตามลำดับ



ฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา

1. ผลต่อระบบประสาท จุดเริ่มต้นของเบมีไกรด์ที่ทำให้เกิดการชักนั้นอยู่ที่ cortex และจาก cortex นี้ convulsant action จะแผ่ไปยังส่วนล่างของ CNS และ convulsant effect นี้จะพาดพิงไปที่ spinal cord ด้วยแต่มีความรุนแรงน้อยกว่า ใน CNS เบมีไกรด์ไม่สามารถลด inhibition ของ spinal motoneurone ได้เหมือน pentylenetetrazol และ picrotoxin (Hahn, 1960)

ผลของเบมีไกรด์ต่อ EEG ได้มีผู้ถือว่าเบมีไกรด์เป็น EEG activator (Drossopoulo, 1956) ซึ่งได้มีผู้นำประโยชน์ของเบมีไกรด์ที่เป็น activator ของ cortical potential มาใช้ในการวินิจฉัย และใช้เป็น therapeutic agent ใน shock treatment เพื่อใช้รักษาผู้ป่วยโรคจิต ผลของเบมีไกรด์ในขนาด subconvulsant dose ต่อ EEG ในสัตว์ทดลองหรือคนที่ไม่ได้ถูกทำให้สลบนั้นจะพบ synchronizing, เพิ่ม amplitude และจะแพร่ให้เกิด potential ที่ระดับ cortex ถ้าให้ขนาดเพิ่มขึ้นจะพบ spikes และในที่สุด EEG pattern จะเป็นแบบ convulsive seizure synchronizing effect จะ counteract กับ desynchronizing action ที่เกิดขึ้น เนื่องจากการกระตุ้น reticular structure bemegride อาจกระตุ้นทุกส่วนของ CNS (general stimulation of the CNS) มากกว่าที่จะกระตุ้นเฉพาะ reticular structure อย่างไรก็ตามก็มีหลักฐานยืนยันว่า arousal reaction ซึ่ง induce โดยเบมีไกรด์จะแตกต่างจากปกติเนื่องจากมันมี amplitude กว้าง (Hahn, 1960) นอกจากนี้เบมีไกรด์สามารถ restore normal EEG activity ได้ ถึงแม้ว่าจะได้รับ barbiturate ในขนาดสูง ๆ ก็ตาม (Richards, 1959)

medulla และ respiratory center จะถูกกระตุ้นเมื่อถูก depress คือผลต่อ normal นี้ไม่ชัดเจน ในผู้ป่วยที่ไม่ได้รับยาสงบระบบอาการชักอาจปรากฏขึ้นก่อนที่ จะมีการกระตุ้นการหายใจ (Adriani, 1970) และในผู้ป่วยที่ถูกทำให้สลบด้วย thialbarbitone จะมีการเพิ่ม pulmonary ventilation, ความลึกของการหายใจ และอัตราการหายใจจะเพิ่มขึ้น (Wyke, 1957) ตำแหน่งของ respiratory stimulant

action ของไมเกรคที่อยู่ใน CNS ไม่ได้ขึ้นอยู่กับ chemoreceptors ของ carotid body (Hahn, 1960) อาการชักและตายเนื่องจากเบมีเกรคสามารถป้องกันได้โดย 1-asparagine, 1-glutamine, gamma-aminobutyric acid และ 2 pyrrodonone (Wang, Ward, 1977)

2. ผลต่อหัวใจ เบมีเกรคไม่มีผลต่อ myocardium หรือ conductive tissues (Adriani, 1970) แต่อาจทำให้เกิด cardiac arrhythmia (Lavenson และคณะ, 1958)

3. ผลต่อปอด เบมีเกรคมีฤทธิ์เป็น bronchodilator เนื่องจากทำให้การหลั่ง catecholamine จาก adrenal (Lessin และ Kraner, 1969)

4. การต้านฤทธิ์ของเบมีเกรคคือ barbiturate ในปี 1954 Shaw และคณะได้รายงานเกี่ยวกับฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาของเบมีเกรคเป็นครั้งแรกโดยพบว่า เบมีเกรคเป็น barbiturate antagonist เนื่องจากผลการทดลองพบว่าสามารถลด sleeping time ในสัตว์ทดลองหลาย species ซึ่งถูกทำให้เกิดภาวะ narcosis ด้วย barbiturate ในสัตว์ทดลองที่ไม่ถูกทำให้สลบ (unanesthetised animal) เบมีเกรคจะ produce fasciculations และ/หรือ generalised convulsions การให้ barbiturate ขนาดที่เหมาะสมเข้าทางเส้นโลหิตดำก่อนหรือหลังการให้เบมีเกรคจะป้องกันอาการชักที่จะเกิดขึ้นจากเบมีเกรคได้ ในสุนัขที่ถูกทำให้เข้าสู่ภาวะสลบด้วย pentobarbitone เบมีเกรคจะสามารถ restored EEG ใกล้เคียงปกติ แต่ทำให้เบมีเกรคในขนาดที่มากเกินไปจะทำให้มี spikes เกิดขึ้น (Harris, 1955) ต่อมาได้มีการศึกษามากมายเกี่ยวกับการใช้เบมีเกรคทาง clinic พบว่าการให้ bemegrade อย่างเดียวหรือใช้ร่วมกับ diaminophenylthiazol สามารถใช้รักษาผู้ป่วย barbiturate poisoning ได้ (Zopata-ortiz และคณะ, 1959) และการใช้เบมีเกรคเพื่อต้านฤทธิ์ของยาที่ก่กระบวนประสาทส่วนกลางในคนพบว่ามีประสิทธิภาพในการแกฤทธิ์ของ phenobarbitone ได้ดีกว่า amylobarbitone และ pentobarbitone (Gershon และ Shaw, 1957) ต่อมาได้มีผู้รายงานว่าผู้ป่วยที่ต้องรักษาด้วย barbiturate เป็นเวลานาน ๆ ควรจะให้

barbiturate ร่วมกับ analeptic ซึ่ง Trautner และคณะ (1957) พบว่าการใช้ bemegride ในขนาดที่พอเหมาะกับ barbiturate จะลดหรือป้องกันการเกิด coma หรือ prolong sleep ได้ นอกจากนี้การแพทย์ของรัสเซียยังนำเบมีไทรด์มาใช้รักษาผู้ป่วยโรคจิตแต่ก็มีรายงานว่าเบมีไทรด์ไม่ค่อยมีประสิทธิภาพในการรักษาผู้ป่วย delirium และ psychosis (Trautner และคณะ 1957; Wang และ Ward, 1977)

5. ฤทธิ์อื่น ๆ เช่น เบมีไทรด์จะ prolong miniature endplate currents (ผลนี้ตรงข้ามกับ amylobarbitone และ barbiturate อื่น ๆ) ซึ่งผลนี้ไม่ได้เกิดเนื่องจากการยับยั้งของ acetylcholinesterase (Gage และ Sah, 1982) นอกจากนี้เบมีไทรด์ยังอาจทำให้เกิด hypothermia และ hyperglycemia ด้วย (Hahn, 1960)

กลวิธานในการออกฤทธิ์

กลวิธานในการออกฤทธิ์ของเบมีไทรด์นี้ยังไม่แน่นอน แต่ก็มีผู้เสนอแนวความคิดว่า bemegride facilitate ทั้ง repolarization ของ neuronal membrane และ influx ของ potassium แต่แนวความคิดนี้ยังเป็นสมมุติฐานอยู่ สมมุติฐานนี้ได้มาจากการสังเกตซึ่งยังได้ผลไม่เป็นที่พอใจ ดังนั้นจึงยังต้องการการศึกษาค้นคว้าต่อไปเพื่อหาข้อสรุปที่แน่นอน (Hahn, 1960) นอกจากนี้ยังได้มีผู้พยายามที่จะอธิบาย mechanism นี้โดยอาศัย biochemical mechanism มาอธิบายโดยได้ propose ว่าเบมีไทรด์อาจเป็น antagonism ของ GABA หรืออธิบายโดยอาศัย physiological properties ของยาโดย propose ว่า bemegride จะทำให้เกิด low surface activity (Nieforth และ Cohen 1980)

ส่วนกลวิธานในการออกฤทธิ์ของเบมีไทรด์กับ barbiturate นั้นได้มีผู้เสนอแนวความคิดไว้ดังนี้คือ

- เนื่องจากเบมีไทรด์มีโครงสร้างทางเคมีคล้ายกับ barbiturate ดังนั้นในระยะแรก ๆ จึงมีรายงานว่าเบมีไทรด์เป็น specific antagonist ของ barbiturate โดย competing กับ barbiturate แต่ต่อมาได้มีผู้คัดค้านเนื่องจากมีผู้ทดลองพบว่าเบมีไทรด์สามารถต้านฤทธิ์ neurodepressor อื่น ๆ ซึ่งมีโครงสร้างทางเคมีไม่สัมพันธ์

กับ barbiturate เช่น ethyl alcohol, urethane ได้ (Zapata-ortiz และคณะ, 1959)

- จากการที่ทราบมานานแล้วว่า barbiturate จะก่อกการหายใจของเซลล์ ดังนั้นเบมีไกรด์น่าจะมีผลในการต้านฤทธิ์คือ barbiturate ในระบบนี้ แต่จากการทดลอง ได้ผลตรงข้ามกับสมมุติฐานนี้เนื่องจากพบว่าเบมีไกรด์ในความเข้มข้นสูง ๆ จะเสริมฤทธิ์ของ amytal ต่อการก่ mitochondria respiration (Jalling, 1956) และเบมีไกรด์ ไม่สามารถต้านฤทธิ์การหายใจในเนื้อสมองซึ่งเกิดจาก bulobarbitone (Mc. Ilwain และ Greengard, 1957) นอกจากนี้ยังพบว่าเบมีไกรด์จะไม่เพิ่ม O_2 consumption ของเนื้อเยื่อสมอง ถึงแม้ว่าการเพิ่ม O_2 consumption จะเกิดร่วมกับ convulsive activity (Hahn, 1960)

- การทาระดับ barbiturate ในเลือดผู้ป่วยก็ไม่สามารถเข้าใจกลวิธานในการออกฤทธิ์ของเบมีไกรด์ได้เนื่องจากเบมีไกรด์ไม่เพิ่มการกำจัด barbiturate ออกจากร่างกายผู้ป่วย (Louw และ Sonne, 1956) และผู้ป่วยที่ได้รับเบมีไกรด์อาจจะตื่นเร็วหรือช้ากว่าผู้ป่วยที่ไม่ได้รักษาด้วยเบมีไกรด์ และไม่สามารถบอกได้แน่นอนว่าสัคว์ทดลองที่ได้เบมีไกรด์จะตื่นในขณะที่มี barbiturate ในเลือดสูงกว่าสัคว์ทดลองที่ไม่ได้รับเบมีไกรด์ แต่ก็มีผู้สังเกตพบว่าสัคว์ทดลองที่ได้รับเบมีไกรด์จะลดความเข้มข้นของ thiopental ในสมอง และเพิ่มการขับถ่ายในปัสสาวะ ซึ่งเรื่องนี้ยังหาข้อสรุปแน่นอนไม่ได้ (Hahn, 1960)

การใช้ทางคลินิก

1. ใช้รักษาอาการพิษเนื่องจาก barbiturate หรือ hypnotic อื่น ๆ แต่ก็มีผู้นำมาใช้ในผู้ป่วยที่ได้รับ barbiturate anesthesia เพื่อให้ผู้ป่วยรู้สึกตัวขึ้น (Zapata-ortiz และคณะ, 1959)

2. ใช้รับประทานร่วมกับ barbiturate เพื่อไม่ให้เกิดฤทธิ์อันไม่พึงประสงค์จากฤทธิ์ในการทำให้เกิดสงบระงับเนื่องจาก barbiturate และเพื่อป้องกันอันตรายจากการใช้ barbiturate เกินขนาดในรายที่ต้องให้ barbiturate เป็นเวลานาน ๆ

แต่ในปัจจุบันนี้ไม่นิยมเพราะมีผลข้างเคียงมากและได้ผลในการรักษาไม่ดีเท่าที่ควร
(Trautner, 1957)

3. ใช้เป็น EEG activator
4. ใช้รักษาผู้ป่วยโรคจิต แต่ปัจจุบันไม่เป็นที่นิยม

เบมีไกรด์สามารถดูดซึมได้ทั้งระบบทางเดินอาหารและทางหลอดเลือดต่าง ๆ แต่โดยทั่วไปมักให้ทางเส้นโลหิตดำ การให้ทางเส้นโลหิตดำนั้นมักให้ 50 มก. เป็น intermittent dose ทุก 3-5 นาที จนกระทั่งมี muscle tone และมี reflex activity ต่าง ๆ เกิดขึ้น maximum dose จะเปลี่ยนแปลงไปตามระดับของการถูกดูดซึม ซึ่งขนาดเพียง 50 มก. อาจเพียงพอสำหรับผู้ป่วยที่ถูกกดน้อย ๆ แต่ถ้าผู้ป่วยถูกกดมาก ๆ อาจต้องใช้ถึง 600-700 มก. ยานี้เมื่อเข้าสู่ร่างกายจะถูก metabolize เป็น β , β -metrazol oxyethylglutarimide และถูกขับออกจากร่างกายทางปัสสาวะ ยานี้จะถูกขับออกจากระแสโลหิตอย่างรวดเร็วในระยะแรกและถูกขับออกจากร่างกายอย่างช้า ๆ ในเวลาต่อมา (Andriani, 1970; Mc. Callum, 1955)

ฤทธิ์ไม่พึงประสงค์

1. ในสัตว์ทดลองพบว่าเบมีไกรด์ไม่มีพิษเรื้อรังและไม่ทำให้โลหิตเป็นพิษ (Gershon และ Shaw, 1957)

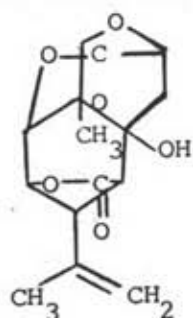
2. ผู้ป่วยที่ได้รับเบมีไกรด์ในขนาดน้อย ๆ อาจจะมีอาการคลื่นไส้, วิงเวียน, shakiness หรือ peculiar sensation ในท้อง ถ้าให้ในขนาดมากอาจเกิด myoclonic jerk ซึ่งพบได้น้อย myoclonic jerk โดยปกติมักจะเกิดก่อนมี spike activity) ถ้าได้รับการกระตุ้นจะพบ spike activity รวมด้วยแต่พบไม่บ่อย นอกจากนี้การได้รับเบมีไกรด์ในขนาดสูง ๆ จะทำให้เกิด delta activity, Spike และ spike-wave activity ใน EEG และอาจเกิด grand mal seizure ตามมาด้วย (Green และ Fink, 1958)

3. ผู้ป่วยที่ได้รับเบม็โทโรดในขนาดมาก ๆ เพื่อใช้รักษา barbiturate poisoning อาจเกิด delirious psychosis ซึ่งมักเป็นแบบ visual hallucination ผลข้างเคียงนี้มักเกิดในผู้ป่วยที่ติด barbiturate (Larsen, 1956)

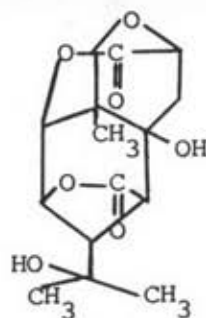
พิโครท็อกซิน (Picrotoxin)

พิโครท็อกซินเป็น analeptic agent ที่มีฤทธิ์แรงที่สุด (Nieforth & Cohen, 1980) ถูกค้นพบโดย Boullay ในปี 1812 Pelletier และ Couerbe (1834) ได้เตรียมสารนี้ในรูปของผลึกเป็นครั้งแรก (Adriani และ Thomas, 1970) picrotoxin เป็น non-nitrogenous neutral principle ซึ่งสกัดจาก anamirta cocculus ซึ่งเป็นต้นไม้เตี้ย ๆ ที่พบในภาคตะวันออกเฉียงใต้ซึ่งบางครั้งเราเรียกผลไม้เล็ก ๆ นี้ว่า fish berries เนื่องจากพิโครท็อกซินเป็นสารประกอบที่มีฤทธิ์เป็นกลาง และไม่มีส่วนประกอบของ nitrogen จึงจัดให้อยู่ใน class amaroid แต่บางครั้งก็จัดรวมอยู่กับพวก alkaloid มีสูตร empirical คือ $C_{30}H_{34}O_{13}$ ซึ่งสามารถแยกเป็น 2 dilactone คือ picrotin ($C_{15}H_{18}O_7$) ซึ่งเป็นพวก inert และ picrotoxinin ($C_{15}H_{16}O_6$) ซึ่งคล้ายพิโครท็อกซินและเป็น active component (Wang และ Ward, 1977) ฤทธิ์ของสารละลายนี้จะน้อยลงเมื่อมีความเป็นด่างที่ pH มากกว่า 7 (Ramwell และ Shaw, 1962)

จากการศึกษา acute toxicity ของ Setnikar และคณะ (1960) พบว่า CD_{50} ของหนูถีบจักรเมื่อให้ยาทางปาก, ใต้ผิวหนังและทางช่องท้องมีค่าเท่ากับ 8.43, 3.14 และ 4.8 มก./กก.น.ตัว ตามลำดับ และค่า LD_{50} ของหนูถีบจักรเมื่อให้ยาทางปาก, ใต้ผิวหนังและทางช่องท้องมีค่าเท่ากับ 14.8, 4.08 และ 7.20 มก./กก.น.ตัว ตามลำดับ



Picrotoxinin



Picrotin



ฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา

1. ผลต่อระบบประสาท พิโครทีอกซินมีผลโดยตรงต่อ CNS และมีฤทธิ์มากที่สุดบริเวณ pon ดังนั้นการเกิด ventilatory stimulation เนื่องจากพิโครทีอกซินจึงอยู่ที่ระบบประสาทส่วนกลางไม่ขึ้นกับ peripheral chemoreceptor และขนาดของยาที่เพิ่มขึ้นจะมีฤทธิ์แพร่ไปถึงบริเวณ medulla, cortex และ spinal cord (Richards, 1959; Hirsh และ Wang, 1975). ฤทธิ์ของยาที่มีผลต่อ cortex และ spinal cord จะทำให้เกิดอาการชักและเมื่อพิโครทีอกซินมีผลต่อ spinal cord บทบาทของ reciprocal innervation จะไม่เสียไป (Adriani, 1970) ในขณะที่พิโครทีอกซินทำให้เกิดอาการชักจะพบว่าปริมาณ glycogen ใน cortex จะเพิ่มขึ้น และ acid phosphatase activity ใน large cell ของ motor cortex (รวมทั้งใน cerebellar neurone) จะลดลง นอกจากนี้พิโครทีอกซินยังทำให้เกิดอาการกดหลังชักได้มาก (Hahn, 1960)

พิโครทีอกซินสามารถกระตุ้นการหายใจทั้งในสัตว์ทดลองปกติและในสัตว์ทดลองที่ระบบการหายใจถูกกดด้วยยาสงบ moderate depression ต่อระบบการหายใจโดย morphine จะถูกต่อต้านโดยพิโครทีอกซิน แต่ฤทธิ์ในการทำให้เกิดอาการชักของสารทั้ง 2 นี้จะเสริมฤทธิ์กัน (Hahn, 1960)

ลักษณะของ respiratory stimulant action ของพิโครทีอกซินคือการหายใจ บางครั้งจะช้าและลึก สลับกับหายใจเร็ว, ตื้น ซึ่งถ้าขนาดของพิโครทีอกซินมากจะ

ทำให้ pattern นี้คงอยู่เป็นเวลาหลายนาที (Wang และ Ward, 1977)

นอกจากนี้พิโครท็อกซินอาจจะกระตุ้น vasomotor center ทำให้มีการเพิ่มความดันโลหิต กระตุ้น vagus center ทำให้อัตราการเต้นของหัวใจช้าลง กระตุ้น vomiting center ทำให้เกิดอาเจียน ขนาดของ picrotoxin ใน subconvulsive dose จะไม่มีผลต่อ center ทั้ง 3 ใน normal subject (Adriani, 1970)

ผลต่อ ANS นั้น parasymphomimetic action ของพิโครท็อกซินจะทำให้เกิด salivation, vomiting; เพิ่ม intestinal peristalsis, tetanic response ของ turtle stomach, contraction of bladder, bradycardia และจะต้านฤทธิ์กับ inhibition ของ vagus center ซึ่งเกิดจาก barbiturate mydriasis และ tachycardia จะพบในขณะที่เกิดอาการชัก นอกจากนี้ใน subconvulsion dose จะมีผลต่อ sympathetic activity โดยจะพบว่ามีการ hyperglycemia (ในภาวะสลบหรือได้รับ barbiturate จะไม่พบ hyperglycemia) กระตุ้น sweat center ใน spinal cord, เพิ่มความดันโลหิต, ยับยั้ง diuresis (ซึ่งอาจเกิดจากการหดตัวของ renal blood vessel), ยับยั้งการเคลื่อนไหวของลำไส้เล็ก ผลของพิโครท็อกซินต่อ peripheral autonomic movement system นี้ยังไม่สามารถบอกได้แน่นอนว่ามีผลต่อ center ไหนเด่นกว่า (Hahn, 1960)

2. ผลต่อหัวใจ พิคโรท็อกซินไม่มีผลโดยตรงต่อ myocardium reflex (Adriani, 1970) แต่สามารถทำให้เกิด cardiac arrhythmia ได้โดยอาศัยกลไกผ่านทาง CNS (Dimicco, Prestel และ Pearle, 1976)

3. ผลต่อปอด พิคโรท็อกซินมีฤทธิ์เป็น bronchodilator ได้เนื่องจากทำให้เกิดการหลั่ง catecholamine จาก adrenal (Lessin และ Kramer, 1969)

4. antianesthetic action สามารถ antagonize กับ hypnotic ต่าง ๆ โดยเฉพาะพวก barbiturate

5. ผลอื่น ๆ เช่น ทำให้เกิด hypothermic action ได้มากกว่า pentylenetetrazol และ bemegride เนื่องจากการเพิ่มการสูญเสียความร้อน (lose of heat) แต่ขณะเดียวกันการสร้างความร้อนจะลดลง (ลด heat production)

กลวิธานในการออกฤทธิ์

กลวิธานในการออกฤทธิ์ของพิโครทีออกซินยังเป็นที่ถกเถียงกันอยู่แต่ก็ได้มีผู้พยายามอธิบายเช่น

1. พิคโรทีออกซินจะ antagonize ฤทธิ์ของ GABA ทั้ง presynaptic inhibition และ post synaptic inhibition ซึ่งถ้าระดับ GABA ลดลงจะทำให้เกิดอาการชัก (Lessin และ Kraner, 1969)
2. พิคโรทีออกซินอาจทำให้มีการหลั่ง prostaglandin
3. การพิจารณาทาง physiochemical property ของยาเชื่อว่าพิโครทีออกซินอาจจะลด surface activity ของ neuronal membrane โดยการลด methyl group และลด hydrophobic property ของ molecule (Nieforth และ Cohen, 1980)
4. กลไกของพิโครทีออกซินในการต้านฤทธิ์กับฤทธิ์ของ barbiturate ยังไม่รูแน่ แต่พบว่าพิโครทีออกซินไม่มี analeptic action โดยการเพิ่ม rate of degradation หรือ excretion ของ barbiturate และไม่มีข้อบ่งชี้ที่แสดงว่ามีการ displacement ของ barbiturate จากสมอง จากการศึกษาผลของพิโครทีออกซินต่อ metabolism ของ brain tissue preparation พบว่าพิโครทีออกซินไม่มีผลต่อ glucose oxidation ของ brain homogenate ในหนูถีบจักรปกติไม่มีผลต่อการ depress carbohydrate metabolism ที่เกิดจาก thiopental (Goldbaum และ Hubbarb, 1950) และ picrotoxin จะไม่เพิ่ม O_2 consumption ในหนูขาวปกติ (Krantz, Carr และ Beck, 1937)

การใช้ทางคลินิก

1. ใช้เป็น convulsant therapy สำหรับรักษาโรค schizophrenia
2. ใช้เป็นยาแก้พิษ barbiturate, narcotic และ hypnotic อื่น ๆ

010217

ยานี้ไม่มี standard dose ในผู้ป่วยที่ได้รับ barbiturate เกินขนาดจะ
ให้พิโครที่ออกซินขนาด 6 มก. ทางเส้นโลหิตดำเป็น initial dose และเพิ่ม 3 มก. ทุก
15 นาที จนกระทั่งมี corneal reflex หรือ pupillary reflex (Reilly และคณะ,
1971) แต่ในปัจจุบันไม่เป็นที่นิยมใช้เนื่องจากยานี้มีขอบเขตระหว่าง analeptic dose
และ convulsive dose ที่ต่ำมาก respiratory stimulant action ของพิโคร
ที่ออกซินจะมี long latency (8-17 นาที) เมื่อให้ทางเส้นโลหิตดำในขนาดน้อย ๆ
และมี short latency (3-5 นาที) เมื่อให้ในขนาดสูง ๆ ทางเส้นโลหิตดำ นอกจากนี้
นี้ยังทำให้เกิดการกดหลังชักได้มาก (Hahn, 1960; Wang และ Ward, 1977)

การขับถ่ายยา

พิโครที่ออกซินมี half-life ประมาณ 46 นาที ประมาณ 10% ของ biological
activity ของพิโครที่ออกซินที่ให้จะตรวจพบในปัสสาวะ ประมาณ 2 ชั่วโมงหลังให้ทาง
เส้นโลหิตดำจะไม่สามารถตรวจพบในเลือด, ตับและกล้ามเนื้อ (Hahn, 1960)

วัตถุประสงค์ของการวิจัย

1. เพื่อศึกษา acute toxicity, convulsant activity ของไดออกสคอร์รีน
เปรียบเทียบกับเบมีไกรด์ และพิโครที่ออกซิน ในสัตว์ทดลองปกติซึ่งคงความสามารถในการรับรู้
(conscious animal)
2. เพื่อศึกษา therapeutic index ของไดออกสคอร์รีนเปรียบเทียบกับ
เบมีไกรด์และพิโครที่ออกซิน
3. เพื่อศึกษา antagonism ซึ่งเกิดระหว่างเพนโทบาร์บิโทน และอะนาเลปติก
ทั้ง 3 ชนิด
4. เพื่อศึกษาปฏิกริยาต่อต้านระหว่างเพนโทบาร์บิโทนกับไดออกสคอร์รีนในหนูขาว
เปรียบเทียบกับเบมีไกรด์และพิโครที่ออกซิน โดยศึกษาการเปลี่ยนแปลงของอัตราการเต้นของ
หัวใจ, ความดันโลหิต, อัตราการหายใจ, คลื่นสมอง และการตอบสนองต่อสิ่งกระตุ้น

ประโยชน์ที่ได้รับจากการวิจัย

1. ทราบคุณสมบัติทางอะนาเลปติกของไดออกสคอร์นเมื่อเปรียบเทียบกับเบมีไกรด์และพิโครทีอกซิน
2. ได้ข้อมูลเบื้องต้นเพื่อนำมาเป็นผลพิจารณาถึงความเป็นไปได้ในการที่จะนำไดออกสคอร์นมาใช้เป็นยาต่อไป

วิธีที่จะดำเนินการค้นคว้าและวิจัย

1. ศึกษา acute toxicity และ convulsant activity ของไดออกสคอร์น เบส เปรียบเทียบกับเบมีไกรด์และพิโครทีอกซิน ในสัตว์ทดลองปกติซึ่งคงความสามารถในการรับรู้ (conscious animal) โดย
 - 1.1 ทาคา convulsant dose-50 (CD_{50}) และ lethal dose-50 (LD_{50}) ของไดออกสคอร์น เบส, เบมีไกรด์ และพิโครทีอกซินในหนูถีบจักร
 - 1.2 สังเกตการเปลี่ยนแปลงของพฤติกรรมต่าง ๆ , อาการชักและตาย โดยละเอียดหลังจากให้ไดออกสคอร์น เบส, เบมีไกรด์ และพิโครทีอกซิน
2. ศึกษา therapeutic index ของไดออกสคอร์น เบส เปรียบเทียบกับเบมีไกรด์และพิโครทีอกซินโดยหาอัตราส่วนของ convulsant dose คือ respiratory stimulant dose ของไดออกสคอร์น เบส เปรียบเทียบกับเบมีไกรด์และพิโครทีอกซิน ในสัตว์ทดลองปกติซึ่งคงความสามารถในการรับรู้ (conscious animal)
3. ศึกษา antagonism ซึ่งเกิดขึ้นระหว่าง pentobarbitone และอะนาเลปติกทั้ง 3 ชนิดโดยศึกษาจาก
 - 3.1 sleeping time
 - 3.2 คูผลการแก้อาการพิษที่เกิดจากเพนโทบาร์บิโทนด้วยไดออกสคอร์น เบส, เบมีไกรด์ และพิโครทีอกซินในหนูถีบจักร
4. ศึกษาปฏิริยาคอกันระหว่างเพนโทบาร์บิโทนกับไดออกสคอร์น ไฮโครโบรไมด์ เปรียบเทียบกับเบมีไกรด์และพิโครทีอกซิน โดยศึกษาการเปลี่ยนแปลงของอัตราการหายใจ, อัตราการเต้นของหัวใจ, ความดันโลหิต, คลื่นสมอง และการตอบสนองต่อสิ่งกระตุ้นในหนู

ชาวที่รับอะนาเลติกทั้ง 3 ชนิด ภายหลังจากที่ถูกทำให้เกิดอาการพิษเนื่องจากเพนโตบาร์บิโทน โดยความเป็นพิษของเพนโตบาร์บิโทนจะแบ่งเป็น 2 ภาวะคือ ภาวะที่ 1 เป็นภาวะที่หนูชาวได้รับเพนโตบาร์บิโทนจนกระทั่งหยุดหายใจ, ภาวะที่ 2 เป็นภาวะที่หนูได้รับเพนโตบาร์บิโทนจนกระทั่ง deep narcosis (คือมีความคันโลหิตเจ็ลล์ลดลงจากระยะที่เริ่มค้นบันทึกอย่างน้อย 30% , หายใจช้าและสั้น โดยไม่มีอาการเขียว, ไม่มี flexion reflex และลักษณะคลื่นสมอง (electrocorticography) เกือบเป็นเส้นตรงหรือเป็นเส้นตรง



ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย