

บทที่ ๑

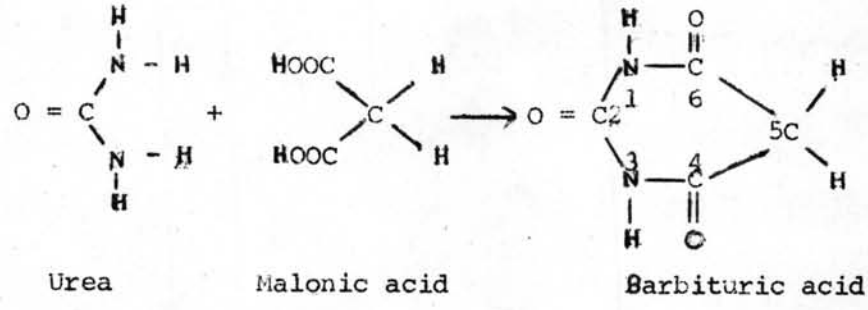
บทนำ



ความเป็นมาของปัญหาและแนวความคิด

ยาจำพวกบาร์บิตูเรท (Barbiturates) ได้ถูกนำมาใช้ประโยชน์อย่างกว้างขวาง อาทิ ใช้เป็นยาระงับประสาท (Sedative), ยานอนหลับ (Hypnotic), ยาต้านอาการชัก (Anticonvulsant) และยาสลบ (Anesthetic)^(๑) ซึ่งการออกฤทธิ์ของยาจะเป็นแบบใด นั้นพิจารณาโดยอาศัย ระยะเวลาการออกฤทธิ์ (Duration of effects) ของยาแต่ละชนิด^(๒) ขนาดของยา และวิธีการให้ยาที่เหมาะสมกับวัตถุประสงค์ในการบำบัด^(๓) ตัวอย่างเช่น ยาจำพวก บาร์บิตูเรทที่มีระยะเวลาการออกฤทธิ์นาน (Long-acting barbiturates) มักให้โดยการ รับประทาน ซึ่งใช้เป็นยาต้านอาการชักในผู้ป่วยโรคลมบ้าหมู (Epilepsy)^(๑) ในขณะที่ยาจำพวก บาร์บิตูเรทที่มีระยะเวลาการออกฤทธิ์สั้น (Short-acting barbiturates) เช่น Pentobarbital sodium^(๓) ถ้าใช้เป็นยาระงับประสาทควรให้ในขนาด ๓๐-๖๐ มิลลิกรัม สำหรับผู้ใหญ่ให้วันละ ๒-๓ ครั้ง แต่ขนาดที่มากถึง ๑๐๐-๑๒๐ มิลลิกรัม ใช้เป็นยานอนหลับ โดยให้ รับประทานก่อนเข้านอน^(๒) ยาจำพวกบาร์บิตูเรทนั้นนอกจากจะถูกนำมาใช้เป็นประโยชน์ในทางคลินิก แล้ว ยังถูกนำมาใช้ประโยชน์ในด้านการศึกษาที่เกี่ยวข้องกับงานทดลองต่าง ๆ เช่น ในหนูถีบจักร ถ้าให้กิน Pentobarbital sodium ในขนาด ๓๕ มิลลิกรัม ต่อน้ำหนักตัว ๑ กิโลกรัม จะทำให้ มีอาการเซื่องซึมและหลับ^(๔) ขนาดยา ๖๐ มก./กก.นน.ตัว ใ้โดยฉีดเข้าทางหน้าท้องจะ ทำให้หนูสลบ^(๔) แต่ถ้าให้ในขนาดสูงมากถึง ๑๓๐ มก./กก.นน.ตัว โดยฉีดเข้าทางหน้าท้อง จะทำให้เกิดอาการพิษและตายในที่สุด^(๔)

ยาจำพวกบาร์บิตูเรทเป็นอนุพันธ์ของกรดบาร์บิตูริก (Barbituric acid)^(๓) ซึ่งเกิดจากปฏิกิริยา Condensation ระหว่างกรดมาโลนิค (Malonic acid) และยูเรีย (Urea)^(๑) มีสูตรโครงสร้างดังนี้คือ



จนกระทั่งในปัจจุบันนี้มีผู้สังเคราะห์อนุพันธ์ของกรดบาร์บิตุริกได้มากกว่า ๒,๕๐๐ ชนิด แต่มีเพียง ๔-๖ ชนิดเท่านั้น ที่พบว่ามีประโยชน์ในทางคลินิกอย่างยิ่ง (๒) ซึ่งอนุพันธ์ของกรดบาร์บิตุริกเหล่านี้สามารถจำแนกได้เป็น ๔ กลุ่ม โดยอาศัยความแตกต่างของระยะเวลาการออกฤทธิ์ของยา (๖) ดังจะได้กล่าวต่อไป

๑.๑ ชนิดของยাজำพวกบาร์บิตุเรท

๑.๑.๑ Ultrashort-acting barbiturates

เป็นยাজำพวกบาร์บิตุเรทที่มีระยะเวลาการออกฤทธิ์สั้น ประมาณ ๑๕-๓๐ นาที (๗) ประโยชน์ที่ได้รับจากยากลุ่มนี้คือใช้เป็นยาสลบ (Anesthetic) (๗) ซึ่งอาจใช้ร่วมกับยาคมสลบ (Gaseous anesthetic) เช่น Nitrous oxide (๘) ตัวอย่างยาในกลุ่มนี้คือ

- Hexobarbital sodium (Evipal (๗), Evipan (๗))
- Methohexital sodium (Brevital) (๗)
- Thiopental sodium (Pentothal) (๗)
- Thiamylal sodium (Suvital) (๗)

๑.๑.๒ Short-acting barbiturates

จัดเป็นยาที่ทำให้หลับปานกลาง (Moderate hypnotic) ออกฤทธิ์ภายในเวลาประมาณ ๓๐-๖๐ นาที (๖) และออกฤทธิ์ได้นาน ๔-๘ ชั่วโมง (๗) ประโยชน์ที่ได้รับจากยากลุ่มนี้คือ ใช้เป็นยาระงับประสาทและยานอนหลับ (๗) ตัวอย่างยาในกลุ่มนี้คือ

Allylbarbituric acid (Sandoptal) ^(๓)

Amobarbital (Amytal) ^(๘)

Butallylonal (Permoston) ^(๗)

Cyclobarbital calcium (Phanodorn) ^(๓)

Heptabarbital (Medomin) ^(๗)

Pentobarbital sodium (Nembutal) ^(๓)

Secobarbital sodium (Seconal) ^(๓)

๑.๑.๓ Intermediate-acting barbiturates

เป็นยา ระงับประสาทอย่างแรงและใช้เป็นยานอนหลับอย่างอ่อน ^(๓)

ออกฤทธิ์ภายในเวลา ๓๐-๖๐ นาที และออกฤทธิ์ได้นานประมาณ ๘ ชั่วโมง ^(๖) ตัวอย่างของยา
ในกลุ่มนี้คือ

Apobarbital (Alurate) ^(๓)

Butethal (Neonal) ^(๓)

Dial (Allobarbitone) ^(๓), Diallybarbituric acid ^(๗),

Probarbital calcium (Ipral) ^(๓)

๑.๑.๔ Long-acting barbiturates

ยาในกลุ่มนี้ออกฤทธิ์ภายใน ๑ ชั่วโมง และออกฤทธิ์ได้นานประมาณ ๑๒

ชั่วโมง ^(๖) มีฤทธิ์ในการระงับประสาทเล็กน้อย และมีฤทธิ์เป็นยานอนหลับได้เล็กน้อยหรือไม่มีเลย ^(๓)
ตัวอย่างยาในกลุ่มนี้คือ

Barbital (Medinal) ^(๓), Veronal ^(๗),

Metharbital (Gemenil) ^(๗)

Mephobarbital (Mebaral) ^(๗)

Phenobarbital (Luminal) ^(๖)

๑.๒ กลไกการออกฤทธิ์ของยาล่วงการบีดูเท

ยาล่วงการบีดูเทมีฤทธิ์กดเซลล์ซึ่งมีการตอบสนองต่อสิ่งกระตุ้น (Excitable cells)

ทุกชนิด^(๔) แต่เซลล์เหล่านี้จะไม่ตอบสนองต่อขนาดยวที่เท่ากัน หรือความเข้มข้นของยวอันเดียว
กัน^(๒) เมื่อได้รับยาจำพวกบาร์บิตุเทเข้าสู่ร่างกายนั้นพบว่า การทำงานของกล้ามเนื้อลาย
กล้ามเนื้อเรียบ กล้ามเนื้อหัวใจ และเซลล์ประสาทลดลง^(๕) แต่เนื่องจาก ระบบประสาทกลาง เป็น
ส่วนซึ่งไวต่อการออกฤทธิ์ของยาจำพวกบาร์บิตุเทมากที่สุด ดังนั้นถ้าให้ยาในขนาดที่เพียงแต่ทำให้
หลับ จะเห็นผลของยาต่อระบบประสาทกลาง เท่านั้น^(๒) กล่าวคือ หลับเหมือนหลับปกติ
(Physiological sleep^(๕), Natural sleep^(๖)) โดยที่ไม่เห็นผลของยาต่อระบบอวัยวะ
อื่น ๆ ที่กล่าวข้างต้น แต่ถ้าให้ยาในขนาดสูงจนทำให้สลบหรือเกิดอาการพิษ จึงเห็นผลของยาต่อระบบ
อวัยวะอื่นได้ชัดเจน^(๒) กลวิธานการออกฤทธิ์ของยาจำพวกบาร์บิตุเท นั้น ยังไม่เป็นที่ทราบอย่าง
แน่ชัด^(๖) อย่างไรก็ตามได้มีความพยายามที่จะอธิบายถึงกลวิธานการออกฤทธิ์ของยาจำพวก
บาร์บิตุเทไว้หลายประการ^(๗) ดังนี้คือ

๑.๒.๑ กลวิธานการออกฤทธิ์ทางชีวเคมี

จากกาทดลองภายนอกร่างกาย (in vitro) นั้น Quastel^(๑)
ได้แสดงให้เห็นว่า ยาจำพวกบาร์บิตุเทมีผลทำให้การใช้ออกซิเจน (Oxygen consumption) ของ
เนื้อเยื่อหลายชนิดลดลง และจากกาทดลองภายในร่างกาย (in vivo) สรุปได้ว่า ถ้าสัตว์ทดลอง
ได้รับยาจำพวกบาร์บิตุเทในขนาดที่ทำให้สลบ การใช้ออกซิเจนของเนื้อเยื่อสมองจะลดลงอย่างมาก
ประมาณ ๖๕% ของระดับปกติ^(๘) แต่ถ้าให้ยาในขนาดที่ทำให้หลับ การใช้ออกซิเจนของเนื้อเยื่อ
สมอง เหมือนกับขณะหลับปกติ^(๑) กล่าวคือ การใช้ออกซิเจนลดลงน้อยกว่า ๑๐% ของระดับปกติ^(๘)
นอกจากนี้ยังพบว่า ยาจำพวกบาร์บิตุเทมีฤทธิ์กดการหายใจของ Mitochondria^(๒) และ
ยับยั้งการทำงานของ Enzymes ต่าง ๆ ด้วย^(๘) เช่น ยาจำพวกบาร์บิตุเทในขนาด ๑๐๐-
๑๐๐๐ เท่าของขนาดยาที่ใช้ระบบประสาท สามารถยับยั้งการทำงานของ Adenine nucleotide
-dependent enzyme^(๒) นอกจากนี้ ยาจำพวกบาร์บิตุเทยังสามารถยับยั้งการทำงานของ
Dehydrogenase ในขบวนการ Glucose oxidation^(๖) และจากการศึกษาของ Quastel^(๑๐)
ยืนยันว่ายาจำพวกบาร์บิตุเทในขนาดสูงกกดการทำงานของ Coenzyme และ Cytochrome
enzyme systems จากการศึกษาดังกล่าวพบว่ามี High - energy phosphate (Creatine
phosphate และ Adenosine triphosphate) และ Glucose content สะสมในสมอง

เพิ่มมากขึ้น เมื่อได้รับยาจำพวกบาร์บิตูเรท^(๒) ซึ่งผลดังกล่าวจะเกิดขึ้นเมื่อได้รับยาในขนาดสูง เท่ากับขนาดที่ใช้เป็นยาสงบ และถ้าได้รับยาในขนาดที่ทำให้หลับ พบว่าผลดังกล่าวข้างต้นยังไม่ เป็นที่ทราบแน่ชัด^(๘) ได้มีการศึกษาหาเหตุผลต่อผลที่เกิดขึ้นดังกล่าว ซึ่งเชื่อว่าเป็นผลจากการ ที่ย้ออกฤทธิ์กดการทำงานของเซลล์ประสาท หรือเป็นผลจากการที่มี Metabolic activity ลดลง หรืออาจเนื่องจากสาเหตุทั้ง ๒ ประการร่วมกัน^(๒)

ได้มีการทดลองในสัตว์ทดลอง พบว่า ยาจำพวกบาร์บิตูเรทสามารถลดการสังกลับของ 5 - hydroxytryptamine และ Catecholamines ในสมองด้วย แต่ผลดังกล่าวจะเกิดขึ้น เมื่อได้รับยาในขนาดสูง เท่ากับขนาดยาสงบ^(๒)

๑.๒.๒ กลไกของการออกฤทธิ์ทางไฟฟ้าที่เกี่ยวกับสรีรวิทยา

จากการศึกษาการออกฤทธิ์ทางไฟฟ้าที่เกี่ยวกับสรีรวิทยา พบว่า ยาจำพวกบาร์บิตูเรทในขนาดที่ทำให้หลับ ซึ่งไม่มีผลต่อการใช้ออกซิเจนนั้น^(๘) มีฤทธิ์ยับยั้งการสื่อ ประสาทที่ประสาท (Ganglionic transmission)^(๑) โดยเฉพาะที่ประสาทอัตโนมัติ (Autonomic ganglia) ยาจำพวกบาร์บิตูเรทสามารถยับยั้งการสื่อประสาทในประสาท ซิมพาธิค (Sympathetic ganglia) ด้วย ระดับความเข้มข้นของยาที่ตรวจพบว่าไม่มีผลต่อ ระบบไหลเวียนโลหิต กล้ามเนื้อเรียบอื่น ๆ และ Neuroeffector junctions^(๑๑) แต่ ขนาดยาที่สูงมากเท่ากับขนาดยาสงบนั้น มีผลต่อ Neuroeffector junctions เช่นที่ Skeletal neuromuscular junctions กล่าวคือทำให้ความไวของ Postsynaptic membrane ต่อ Depolarizing effect ของ Acetylcholine ลดลง^(๑๒) อย่างไรก็ตาม ขนาดยาที่ต่ำกว่าขนาดยาที่ใช้เป็นยาสงบ มีผลทำให้เกิดการตอบสนองแบบกระตุก (Twitching) เพิ่มมากขึ้น เมื่อมีการช็อคด้วยไฟฟ้าที่ Motor nerve^(๒)

นอกจากนี้ยังพบว่า ยาจำพวกบาร์บิตูเรทสามารถยับยั้งการสื่อประสาท ของ Polysynaptic pathway (Multineuronal network) โดยตลอด และมีความไวต่อ การออกฤทธิ์ของยามากกว่า Monosynaptic reflex^(๑๓)

การตอบสนองของ Submaxillary gland ต่อ Acetylcholine และการกระตุ้นของ Chorda tympani nerve สามารถถูกยับยั้งด้วยการออกฤทธิ์ของยา

ยาคำพวกบารปีดูเท (๒) ซึ่งแสดงให้เห็นว่า กลุ่มนี้มีผลยับยั้งการสื่อสารประสาทใน Autonomic neuroeffector junctions ด้วย และยังพบว่า การตอบสนองของกล้ามเนื้อเรียบในลำไส้ต่อ ผลการกระตุ้น (Excitatory effect) ของ Acetylcholine ถูกยับยั้งโดยยาจำพวกบารปีดูเท รวมทั้งการตอบสนองต่อ Spasmogenic agents ต่าง ๆ ก็ถูกยับยั้งได้เช่นกัน ด้วยผลดังกล่าว จึงเชื่อว่า ยาจำพวกบารปีดูเทอาจมีฤทธิ์เป็น Anticholinergic action ด้วย (๒)

อย่างไรก็ตามยังไม่เป็นที่ทราบอย่างแน่ชัดว่าขนาดของยาที่มีผลต่อเซลล์หรือบริเวณรอยต่อต่าง ๆ ดังกล่าวข้างต้นนี้ จะมีความสัมพันธ์กับการกดต่อระบบประสาทกลางของยาจำพวกบารปีดูเทอย่างไร (๗)

มีหลักฐานที่แสดงให้เห็นว่า ยาจำพวกบารปีดูเทออกฤทธิ์กด Neurosis (Cerebrospinal axis) (๒) ทุกระดับ ยิ่งกว่านั้นยังพบว่า Reticular Activating System เป็นบริเวณที่ไวต่อการออกฤทธิ์กดของยาจำพวกบารปีดูเทมากที่สุด (๑๔)

จากการศึกษาวิธีการการออกฤทธิ์ของยาจำพวกบารปีดูเทด้วยการบันทึกคลื่นสมอง (Electroencephalography) ของสัตว์ทดลองที่ได้รับยาเข้าทางเส้นโลหิตดำ หรือโดยการรับประทาน (๒) นั้นพบว่า ถ้าให้ยาในขนาดที่ทำให้หลับ ลักษณะคลื่นสมองที่ตรวจพบจะคล้ายกับคลื่นสมองที่ตรวจพบในสัตว์ทดลองขณะหลับปกติ (๘) กล่าวคือ ขณะที่ให้ยาเข้าทางเส้นโลหิตดำอย่างช้า ๆ พบว่า ความถี่ของคลื่นสมองเพิ่มมากขึ้นเป็น ๒๓-๒๕ รอบต่อวินาที (Hz) ลักษณะที่มีความถี่เพิ่มขึ้นนี้เรียกว่า Fast activity (Barbiturate activation) โดยเริ่มจากบริเวณ Frontal cortex ไปสู่ Parietal cortex และ Occipital cortex ตามลำดับ (๒) ซึ่งลักษณะคลื่นสมองแบบนี้เรียกว่า High-voltage fast waves โดยจะเกิดขึ้นก่อนที่จะหมดความรู้สึก (๘) หลังจากนั้นความถี่จะลดลงเหลือ ๑๔-๒๕ รอบต่อวินาที ซึ่งการลดลงของความถี่ดังกล่าวจะลดลงตามความเข้มข้นของยาที่ลดลง แต่ถ้าให้ยาเข้าสู่ร่างกายเพิ่มมากขึ้นเรื่อย ๆ ลักษณะของคลื่นไฟฟ้าจะเปลี่ยนเป็นคลื่นไฟฟ้าที่มีความถี่ต่ำ ประมาณ ๔-๑๒ รอบต่อวินาที และมี Amplitude สูง (Large-amplitude) (๒) กล่าวคือจะมีลักษณะเป็น Irregular slow waves ที่มีความถี่ประมาณ ๓ รอบต่อวินาที สลับกับการที่มี Bursts of spindles ซึ่งมีความถี่

ประมาณ ๑๔ รอบต่อวินาที และถ้าสัตว์ทดลองมี REM sleep (Rapid eye movement sleep) ลักษณะของคลื่นสมองที่พบจะแตกต่างออกไป คือมี Amplitude ต่ำ และมีความถี่ประมาณ ๔-๑๐ รอบต่อวินาที ซึ่งเกิดแทรกระหว่าง Bursts of spindles กินเวลาประมาณ ๑-๒ วินาที^(๘) ลักษณะคลื่นสมองดังกล่าวคล้ายกับที่ตรวจพบได้ในขณะหลับปกติ ซึ่งเรียกว่า Spindles shape bursts ที่ภาวะนี้สัตว์ทดลองยังสามารถตอบสนองต่อการกระตุ้นอย่างรุนแรงได้ แต่ถ้าให้ยาขนาดสูงกว่านี้ สัตว์ทดลองจะไม่สามารถตอบสนองต่อการกระตุ้น และตรวจพบคลื่นสมองที่มีความถี่เพียง ๑-๓ รอบต่อวินาที Amplitude ลดลง ซึ่งบางช่วงอาจพบว่ามี Electrical silence (Bursts-Suppression pattern) ในระยะสั้น ๆ ^(๒) ในกรณีที่ให้ยาจำพวกบาร์บิตุเรท เข้าสู่บริเวณ Reticular Activating System โดยตรง พบว่า Spontaneous electrical activity ซึ่งเกิดจากการกระตุ้นประสาทสัมผัสต่าง ๆ จะถูกยับยั้ง ด้วยเหตุผลดังกล่าวข้างต้น จึงเชื่อว่ายาจำพวกบาร์บิตุเรทออกฤทธิ์ทำให้หลับโดยการกด Reticular Activating System^(๗)

๑.๒.๓ กลวิธานการออกฤทธิ์เมื่อถูกนำมาใช้เป็นยาชา

ยาจำพวกบาร์บิตุเรทสามารถออกฤทธิ์ทำให้การตอบสนองของระบบประสาทส่วนปลาย (Peripheral nervous system) ต่อการกระตุ้นด้วยไฟฟ้าลดลง^(๗) กล่าวคือถ้าให้ยาจำพวกบาร์บิตุเรทที่ปลายประสาทโดยตรง พบว่าสามารถลดอัตราการเกิด Action Potential , Amplitude ลดลง และการสื่อประสาทเกิดขึ้นอย่างช้า ๆ ^(๒) แต่ยังไม่เป็นที่ทราบอย่างแน่ชัดว่ายาออกฤทธิ์กดต่อระบบประสาทส่วนกลาง ในลักษณะเดียวกันกับการกดระบบประสาทส่วนปลายหรือไม่ ทั้งนี้เนื่องจากขนาดยาที่ออกฤทธิ์กดต่อระบบประสาทส่วนปลาย มีขนาดสูงกว่าขนาดยาที่ออกฤทธิ์กดต่อระบบประสาทส่วนกลางจนทำให้หลับ^(๗)

๑.๓ อาการพิษที่เกิดจากยาจำพวกบาร์บิตุเรท

เป็นที่ทราบกันดีว่า อาการพิษที่เกิดจากยาจำพวกบาร์บิตุเรทนั้น เป็นปัญหาสำคัญที่พบในหลาย ๆ ประเทศ และมีสถิติสูงขึ้นเรื่อย ๆ ซึ่งอาจเกิดขึ้นด้วยความตั้งใจหรือไม่ก็ตาม^(๑) แต่โดยมากมักเกิดขึ้นด้วยความตั้งใจ กล่าวคือ นิยมใช้ยาจำพวกบาร์บิตุเรทในการทำฮัตริบาตกรรม^(๑๔) และพบว่าผู้ป่วยประเภทนี้เพิ่มมากขึ้นทุกปี ผู้ป่วยจะมีอาการพิษอย่างเฉียบพลัน (Acute barbi-

turate poisoning) ^(๑๖) ส่วนอาการพิษที่เกิดขึ้นจากยาจำพวกบาร์บิตูเรทด้วยความไม่ตั้งใจ นั้น มักพบในผู้ป่วยที่มีความจำเป็นต้องใช้อย่างระมัดระวังในการบำบัดโรคเป็นเวลานาน โดยเฉพาะในรายที่ใช้อย่างไม่ปรึกษาเภสัชกรหรือแพทย์ จึงทำให้เกิดอาการพิษอย่างเรื้อรัง (Chronic barbiturate poisoning) โดยไม่รู้ตัว ^(๑๗) ดังนั้นจึงอาจจำแนกอาการพิษที่เกิดจากยาจำพวกบาร์บิตูเรทได้ เป็น ๒ ประเภทคือ

๑.๓.๑ อาการพิษอย่างเรื้อรัง

ผู้ป่วยที่มีอาการพิษอย่างเรื้อรัง โดยมากมักมีประวัติว่าได้รับยาจำพวก บาร์บิตูเรทเพื่อการบำบัดโรค ซึ่งในระยะแรกอยู่ในความดูแลของแพทย์หรือเภสัชกร ต่อมาผู้ป่วย รู้สึกว่าเมื่อได้รับยาแล้วทำให้รู้สึกสบายและหลับง่าย ^(๑๘) จึงหายารับประทานเองจนในที่สุดนำไปสู่ภาวะเสพติด (Barbiturate dependence) ^(๑) ในระยะที่ได้รับยาเป็นเวลานานนั้นผู้ป่วยอาจมีอาการและอาการแสดงเริ่มแรกดังนี้คือ ^(๑๖) มีผื่นขึ้นตามผิวหนัง (Skin rash), มึนงงและสับสน (Mental confusion), เชื่องซึม (Drowsiness), ปวดศีรษะ (Headache), เก็บกด ขอบบอญคนเดียว (Depression) ต่อมาจะมีพฤติกรรมที่ผิดปกติ คือ ร่าเริงหรือฉุนเฉียว (Euphoria or Irritability) มากกว่าปกติ ^(๑๘) และขาดการตัดสินใจที่ดี (Poor judgement) ^(๑๖) ในกรณีที่ผู้ป่วยขาดยาเป็นเวลานาน มักจะแสดงอาการของภาวะขาดยาบาร์บิตูเรท (Barbiturate abstinence syndrome) ^{(๘), (๑๖)} กล่าวคือ จะมีอาการดังต่อไปนี้ (Anxiety), นอนไม่หลับ (Insomnia), วิงเวียนศีรษะ (Dizziness), คลื่นไส้อาเจียน (Nausea and Vomiting), อ่อนเพลีย (Weakness), กล้ามเนื้อกระตุก (Muscular twitching), สั่น (Tremor) และชัก (Convulsion) ภาวะขาดยานี้เป็นอันตรายอย่างยิ่ง เพราะอาจทำให้ผู้ป่วยเสียชีวิตได้

๑.๓.๒ อาการพิษอย่างเฉียบพลัน

ดังที่ได้กล่าวข้างต้นแล้วว่า อาการพิษอย่างเฉียบพลันเป็นผลจากการที่ได้รับยาในขนาดสูงทันที ซึ่งอาจได้รับโดยการฉีดเข้าสู่ร่างกาย หรือโดยการรับประทาน ^(๑๐) อาการและอาการแสดงของระบบประสาทส่วนกลางและระบบไหลเวียนโลหิตชัดเจนมาก ^(๒) โดยมีอาการแรกเริ่มดังนี้คือ ^(๑๖) ง่วงนอน (Sleepiness), มึนงงและสับสน (Mental confusion),

หายใจช้าและตื้น (Slow and shallow respiration), กล้ามเนื้ออ่อนเปลี้ย (Flaccid muscles) จากนั้นจะเริ่มเข้าสู่ภาวะโคม่า โดยมีความดันโลหิตลดลง (Hypotension) (๑) อุณหภูมิลดลง (Hypothermia) ซึ่งอาจลดลงต่ำกว่า ๓๒ องศาเซลเซียส (๒) ผิวหนังซีดหรืออาชเชียว (Pale or Cyanosis) (๑๔) มีการตอบสนองน้อยกว่าปกติ (Hyporeflexia) (๑) ในที่สุดผู้ป่วยจะหมดความรู้สึก (Loss of conscious) ซึ่งอาจนำเข้าสู่ Delirious excitatory stage (๔) ภาวะโคม่าจะนานเท่าใดนั้นขึ้นอยู่กับความรุนแรงของอาการพิษ ซึ่งขึ้นอยู่กับขนาดของยาที่ได้รับเข้าสู่ร่างกาย (๖) ลักษณะของคลื่นสมองที่ตรวจพบในขณะนี้มีลักษณะเป็นแบบ Burst Suppression type ที่มีช่วงของ Electrical silence สั้น ๆ (๒)

จากอาการและอาการแสดงดังกล่าวจะเห็นได้ว่า อาการพิษจะเริ่มตั้งแต่มีอาการเล็กน้อยคือ ง่วงนอน จนกระทั่งความรุนแรงของอาการพิษเพิ่มมากขึ้น ซึ่งในที่สุดจะเข้าสู่ภาวะสลบระดับที่ ๔ (๑๐) อันเป็นระยะของภาวะโคม่า ถ้าระยะโคม่ากินเวลานาน และมีความรุนแรงมากขึ้นจนกระทั่งมีการกดการหายใจอย่างแรง และระบบไหลเวียนโลหิตล้มเหลว (Cardiovascular failure) (๔) พบว่าผู้ป่วยมักเสียชีวิต ถ้าไม่ได้รับความช่วยเหลือในทันที และสาเหตุสำคัญที่ทำให้ผู้ป่วยเสียชีวิตคือ เกิดภาวะหายใจล้มเหลว (Respiratory failure) ซึ่งเป็นผลจากการออกฤทธิ์กดของยาโดยตรง (๑) หรือถ้าผู้ป่วยอยู่ในภาวะโคม่าเป็นเวลานานจนกระทั่งเกิดภาวะแทรกซ้อน (Complication) ที่สำคัญคือ Bronchopneumonia อันเป็นสาเหตุหนึ่งที่ทำให้ผู้ป่วยเสียชีวิตได้เช่นกัน (๑๖) นอกจากนี้ยังพบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยาร่วมกับแอลกอฮอล์นั้นจะเกิดอาการพิษขึ้นอย่างรวดเร็วและรุนแรง (๑๔)

ดังที่ได้กล่าวข้างต้นแล้วว่า ภาวะแทรกซ้อนของอาการพิษที่เกิดจากยาจำพวกบาร์บิตูเรท เป็นสาเหตุหนึ่งที่ทำให้ผู้ป่วยเสียชีวิตไม่น้อยทีเดียว (๑๖) ซึ่งภาวะแทรกซ้อนที่พบได้บ่อยในผู้ป่วยที่มีอาการพิษที่เกิดจากยาจำพวกบาร์บิตูเรทนั้นคือ (๑๔)

ก) ภาวะแทรกซ้อนของระบบทางเดินหายใจ

จากประวัติในการบำบัดผู้ป่วยที่มีอาการพิษที่เกิดจากยาจำพวกบาร์บิตูเรท พบว่า ภาวะแทรกซ้อนของระบบทางเดินหายใจที่เกิดขึ้นและเป็นผลทำให้ผู้ป่วยเสียชีวิตนั้น ได้แก่ Pneumo-

nia, Bronchopneumonia และ Lung abscess ซึ่งเป็นผลจากการขาดความระมัดระวังในการบำบัดของบุคลากรของสถานพยาบาลนั้น ๆ จนทำให้เกิดภาวะของการติดเชื้อโรค (Infection) ที่พบได้น้อยคือ การใส่ Endotracheal tube เพื่อช่วยการหายใจ^(๒๐) หรือการล้างท้องเพื่อช่วยเอาออกจากร่างกาย ซึ่งถ้าขาดความระมัดระวังอาจทำให้สำลักของเหลวเข้าสู่ระบบทางเดินหายใจได้^(๒๑) ผู้ป่วยประเภทนี้จะมีไข้สูง^(๑๙) เสมหะที่ตรวจพบมีลักษณะข้นสีเหลือง หรือเขียวอ่อน (Purulent sputum)^(๒๐)

ข) ภาวะแทรกซ้อนของระบบไหลเวียนโลหิต

ผู้ป่วยที่มีอาการพิษที่เกิดจากยาจำพวกบาร์บิทูเรทนั้น มักถูกพิจารณาให้ได้รับการบำบัดชนิดพิเศษ (Special treatment)^(๑๙) เพื่อช่วยเอาออกจากร่างกายให้มากที่สุดและเร็วที่สุด เช่นการทำ Force diuresis^(๑๐), Haemodialysis^(๒๒) และ Haemoperfusion^(๒๒) เป็นต้น ซึ่งการบำบัดด้วยวิธีการเหล่านี้มีผลทำให้เกิดภาวะแทรกซ้อนของระบบไหลเวียนโลหิตที่สำคัญคือ Pulmonary edema^(๑๙) นอกจากนี้ยังพบว่า การให้ของเหลวเข้าทางเส้นโลหิตดำแก่ผู้ป่วย เพื่อแก้ภาวะเสียสมดุลย์ของของเหลวในร่างกาย (Fluid imbalance) ในการบำบัดอาการพิษดังกล่าว อาจเป็นสาเหตุหนึ่งที่ทำให้เกิดภาวะแทรกซ้อนคือ Pulmonary edema^(๑๙) ได้ด้วย

๑.๔ วิธีการบำบัดอาการพิษที่เกิดจากยาจำพวกบาร์บิทูเรท

ดังที่ได้กล่าวมาแล้วว่า อาการพิษที่เกิดจากยาจำพวกบาร์บิทูเรท เป็นปัญหาสำคัญที่เกิดขึ้นในหลายประเทศ^(๑) ดังนั้นจึงได้มีการศึกษาหาวิธีบำบัดอาการพิษดังกล่าวอย่างกว้างขวาง ซึ่งอาจสรุปได้ดังนี้คือ

๑.๔.๑ การบำบัดโดยใช้อัต้านฤทธิ์ (Antidote)

จากการศึกษาเพื่อหาสารประกอบที่มีฤทธิ์ต้านต่อฤทธิ์กดของยาจำพวกบาร์บิทูเรทนั้น พบว่า ไม่มีสารประกอบใดที่มีฤทธิ์ต้านต่อฤทธิ์กดของยาจำพวกบาร์บิทูเรทโดยตรง^(๑๖) แต่ได้มีการนำยาจำพวกอะนาเล็ปติก (Analeptics) ซึ่งเป็นยากระตุ้น (Stimulant) ระบบประสาทส่วนกลางมาใช้ประโยชน์ในการบำบัดอาการพิษดังกล่าว^(๑๐) อะนาเล็ปติกที่นิยมใช้ในระยะแรกคือ Picrotoxin^{(๒๔) (๒๕)}, Coramine^(๑๐), Bemegride (Megimide)^(๒๖)

Leptazol (Pentamethylenetetrazol) (๑๖) และ Caffeine (๑๐) เป็นต้น ซึ่งต่อมาพบว่า การนำยาจำพวกอะนาเลสติกมาใช้ในการแก้อาการพิษดังกล่าวนั้นเป็นการเสี่ยงอันตรายอย่างยิ่ง เนื่องจากยาในกลุ่มนี้จะมีช่วงของความปลอดภัย (Margin of safety) แคบมาก ดังนั้นผู้ป่วยจึงเสี่ยงต่อการชก ซึ่งเป็นผลจากยาดังกล่าวได้โดยง่าย (๑๐)

๑.๔.๒ การบำบัดโดยการประคับประคอง (Supportive treatment)

การบำบัดอาการพิษด้วยวิธีนี้เป็นการดูแลให้ผู้ป่วยพ้นจากขีดอันตราย และประคับประคองอาการของผู้ป่วย (Supportive treatment) (๑๔) ให้อยู่ในภาวะที่ปลอดภัยเป็นเวลานานพอที่ยาจำพวกบาร์บิทูเรทจะถูกขับออกจากร่างกายจนกระทั่งผู้ป่วยพ้นขีดอันตราย โดยไม่ใช้ยาต้านฤทธิ์จำพวกอะนาเลสติกในการบำบัด (๒๗) (๒๘) ซึ่งการบำบัดด้วยวิธีดังกล่าวนี้ Wilson (๒๔) ได้ยืนยันว่าเป็นวิธีที่ดีที่สุด เพราะยาจำพวกอะนาเลสติกไม่เพียงแต่จะไม่มีควมจำเป็นในการบำบัดเท่านั้น ยังมีผลซึ่งอาจทำให้ผู้ป่วยมีภาวะของการขาดออกซิเจน (Oxygen deficiency) ในร่างกายเพิ่มมากขึ้นโดยการกระตุ้น Metabolic processes ต่าง ๆ ของร่างกายอีกด้วย

นอกจากนี้ยังพบว่า การบำบัดด้วยวิธีประคับประคองนี้ นิยมใช้ร่วมกับวิธีการช่วย ออกจากร่างกาย เพื่อช่วยให้ผู้ป่วยพ้นขีดอันตรายได้เร็วยิ่งขึ้น เช่นการทำ Gastric Lavage (๑๖) Force diuresis (๒) , Haemodialysis (๒๑) (๒๒) และ Chacoal haemoperfusion (๒) (๒๓) เป็นต้น

แม้ว่าได้มีการทดลองนำเอา ยาจำพวกอะนาเลสติกมาใช้ในการบำบัดอาการพิษดังกล่าวและยืนยันว่าให้ผลดีเป็นที่น่าพอใจก็ตาม (๒๔) แต่มีรายงานมากมายที่ยืนยันด้วยตัวเลขที่แสดงถึงอัตราการตายของผู้ป่วยที่ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อให้การบำบัดอาการพิษด้วยวิธีประคับประคองอาการ โดยเปรียบเทียบกับกลุ่มผู้ป่วยที่ให้การบำบัดอาการพิษโดยใช้ยาจำพวกอะนาเลสติก (๑๐) ดังนั้นในระยะต่อมาจึงเป็นที่ยอมรับกันว่า ยาจำพวกอะนาเลสติกไม่ควรได้รับการสนับสนุนให้นำมาใช้ในการบำบัดอาการพิษดังกล่าว (๒) แม้ว่าได้เคยมีการทดลองนำทั้ง ๒ วิธีมาใช้ร่วมกันก็ตาม พบว่าอัตราการตายของผู้ป่วยลดลง เมื่อเทียบกับการบำบัดด้วยยาจำพวกอะนาเลสติกเพียงอย่างเดียว แต่อัตราการตายยังคงสูงกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการบำบัดด้วยวิธี

ระดับประคองอาการเพียงอย่างเดียวนั้นเอง (๑๐)

๑.๕ ไดออสคอรีน (Dioscorine)

จากการศึกษาถึงผลและความเป็นพิษต่าง ๆ เมื่อบริโภคน้ำสกัดจากผลที่ล้างพิษออกไม่หมดนั้น พบว่าทำให้เกิดอาการพิษต่าง ๆ (๓๐) ได้แก่ ใจสั่น, ริงเวียน, คลื่นไส้และอาเจียน, เหงื่อออก, ชีต, ตาพร่า, ชีพจรเบาและเร็ว, และเป็นลม

การศึกษาเบื้องต้นเกี่ยวกับอาการพิษที่เกิดจากผล โดยสกัดหิวกลอยด้วยน้ำ พบว่าสิ่งสกัดในน้ำสกัดหยาบ (Crude water-extract) (๓๑)(๓๒)(๓๓)(๓๔)(๓๕) เมื่อให้เข้าสู่ร่างกายของสัตว์ทดลองในขนาดสูงจะมีผลต่อการทำงานของระบบอวัยวะต่าง ๆ ในร่างกาย ดังนี้คือ

ผลต่อระบบประสาทส่วนกลาง (๓๑)

พบว่าในระยะแรกจะไปกระตุ้นระบบประสาทส่วนกลางและตามด้วยการชัก กล่าวคือ ทำให้เกิดอาการชักกระตุก (Clonic convulsion), ชักเกร็ง (Tonic convulsion) และตายเนื่องจากการหยุดหายใจ (๓๒)

ผลต่อระบบประสาทส่วนปลาย (๓๓)(๓๔)

จากการศึกษาพบว่า น้ำสกัดกลอยอาจยับยั้งการส่งผ่านของ กระแสประสาท ณ บริเวณปลายประสาทต่อกล้ามเนื้อ (Neuromuscular junction) จากการทดลองโดยใช้ Phrenic nerve diaphragm preparation นั้น เชื่อว่าน้ำสกัดกลอยมีผลยับยั้งการส่ง Acetylcholine หรือออกฤทธิ์โดยการไปแย่งที่ Acetylcholine ในการจับกับ Cholinergic receptor ที่ motor end plate

ผลต่อระบบไหลเวียนโลหิต (๓๕)

ผลของน้ำสกัดกลอยต่อระบบไหลเวียนโลหิตนั้น พบว่าทำให้ความดันโลหิตเพิ่มขึ้นในช่วงเวลาสั้น ๆ แล้วจึงลดต่ำกว่าปกติเป็นเวลานาน แต่อัตราการเต้นของหัวใจไม่เปลี่ยนแปลง และน้ำสกัดกลอยยังกระตุ้น Alpha-adrenergic receptors ในกล้ามเนื้อของเส้นโลหิตแดงด้วย

การศึกษาพิษของกลอยต่อระบบอวัยวะต่าง ๆ ข้างต้นนั้นเป็นการศึกษาโดยใช้น้ำสกัด
 หยาบของกลอย^(๓๑) ซึ่งต่อมาได้มีการศึกษาพิษของกลอยในสัตว์ทดลอง โดยสกัดกลอยด้วย
 แอลกอฮอล์^(๓๐) พบว่าถ้าฉีดสิ่งสกัดเข้าใต้ผิวหนังของกบเพียงเล็กน้อย จะทำให้เกิดอาการตื่นเต้น
 ประมาณ ๑๐-๒๐ นาที จากนั้นตามด้วยอาการกด และตายในที่สุด แต่ถ้าฉีดด้วยขนาดสูง พบว่ามี
 อาการตื่นเต้นในระยะแรกและตามด้วยอาการเซื่องซึม ซึ่งบางตัวอาจมีอาการชักเกร็งก่อนตาย
 ถ้าให้สิ่งสกัดในหนูขาวด้วยขนาดสูง จะทำให้หายใจ (Hypernea), ไวต่ออาการกระตุ้น
 (Hyperreflexia), ชักกระตุก (Clonic convulsion), ชักเกร็ง (Tonic convulsion),
 หายใจขัด (Respiratory arrest), เขียว (Cyanosis) และตายในที่สุด จากการศึกษา
 ในสัตว์ทดลองต่าง ๆ ดังกล่าวจึงสรุปได้ว่า สิ่งสกัดที่ให้แก่สัตว์ทดลอง กระตุ้นทุกระดับของ ระบบ
 ประสาทส่วนกลาง เช่น Cerebral cortex, Medulla และ Spinal cord การทดลองโดย
 ใช้ Crude alkaloid base ของโคออสคอรีนในหนูขาวและหนูถีบจักร พบว่าเมื่อให้โคออสคอรีน
 ในขนาดสูง จะทำให้หนูชักกระตุกและชักเกร็ง^(๓๖) และมีรายงานยืนยันว่า อัลคาลอยด์โคออสคอรีน
 ออกฤทธิ์คล้าย Picrotoxin^{(๓๗)(๓๘)}

การศึกษาเภสัชวิทยา (Pharmacological study) ของโคออสคอรีนในรูปสารบริสุทธิ์^(๓๙)
 พบว่า เมื่อให้สารสกัดบริสุทธิ์ของโคออสคอรีนเข้าทางเส้นโลหิตดำของหนูขาวที่ถูกทำให้สลบด้วยยูรีเทน
 (Urethane) นั้น ทำให้ค่า Mean arterial pressure เพิ่มขึ้น โดยคาดว่าสารนี้ออกฤทธิ์
 กระตุ้น Vasomotor center ของระบบประสาทส่วนกลาง แต่ไม่มีผลต่อ Alpha-adrenergic
 receptor และหัวใจของสัตว์ทดลอง เพราะอัตราการเต้นของหัวใจไม่เปลี่ยนแปลง แต่มีผลต่อ
 ระบบทางเดินหายใจ เพราะอัตราการหายใจเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติภายหลังจากให้โคออสคอรีน
 ในหนูขาว ดังนั้นจึงยืนยันว่าโคออสคอรีนมีผลกระตุ้นศูนย์ควบคุมการหายใจ

นอกจากนี้ยังได้มีการศึกษาพิษวิทยา (Toxicological study) ของโคออสคอรีนที่
 บริสุทธิ์ในหนูถีบจักร^(๔๐) พบว่า อัตราการตายเนื่องจากโคออสคอรีนลดลงเมื่อให้ Diazepam,
 Phenobarbital sodium, Pentobarbital sodium และ Phenytoin sodium และ
 ระยะเวลาสลบเนื่องจาก Pentobarbital sodium ในหนูถีบจักร ร่นลงเมื่อให้โคออสคอรีน

ผลการศึกษาดังกล่าวข้างต้นนั้น มีข้อมูลที่ทำให้สรุปได้ว่าไดออสคอรีนอาจมีคุณสมบัติในการแก้อาการพิษที่เกิดจากยาตกประสาทได้ ดังนั้นไดออสคอรีนจึงน่าจะมีคุณสมบัติเป็นยาจำพวกอะนาเลสติก (๓๙) (๔๐)

อย่างไรก็ตามแม้ว่าในปัจจุบันจะเป็นที่ยอมรับกันว่า การบำบัดอาการพิษที่เกิดจากยาจำพวกบาร์บิทูเรทนั้น ควรใช้วิธีการบำบัดแบบประคับประคอง แต่การบำบัดด้วยวิธีดังกล่าวนี้สิ้นเปลืองค่าใช้จ่ายสูง และต้องอาศัยบุคลากรที่มีความชำนาญจำนวนมาก นอกจากนี้การบำบัดด้วยวิธีดังกล่าวในบางครั้งบุคลากรอาจขาดความระมัดระวังและการบำบัดต้องใช้เวลานาน จึงอาจเสี่ยงต่อการเกิดภาวะแทรกซ้อนของระบบทางเดินหายใจและระบบไหลเวียนโลหิตได้โดยง่าย เหตุผลสำคัญที่ไม่นิยมนำยาจำพวกอะนาเลสติกมาใช้ในการบำบัดอาการพิษดังกล่าว เนื่องจากยาจำพวกอะนาเลสติกโดยทั่วไปมีช่วงของความปลอดภัย (Margin of safety) แคบมาก ซึ่งทำให้ผู้ป่วยเสี่ยงอันตรายต่อการชกอย่างถึง อย่างไม่รู้ตัว ผู้วิจัยจึงมีความสนใจที่จะศึกษาว่า ถ้าไดออสคอรีนมีคุณสมบัติเป็นยาจำพวกอะนาเลสติกจริงแล้ว เหมาะที่จะนำมาใช้ในการบำบัดอาการพิษที่เกิดจากยาจำพวกบาร์บิทูเรทหรือไม่ เพื่อเป็นข้อมูลเบื้องต้นในการพิจารณาว่าไดออสคอรีนมาใช้ประโยชน์ต่อไป

๑.๖ วัตถุประสงค์ของการวิจัย

๑.๖.๑ เพื่อศึกษาการเปลี่ยนแปลงอัตราการหายใจ, อัตราการเต้นของหัวใจ และความดันโลหิตในหนูขาวที่ได้รับไดออสคอรีน ภายหลังจากที่ถูกทำให้เกิดอาการพิษด้วย เพนโทบาร์บิทอน

๑.๖.๒ เพื่อดูผลการแก้พิษที่เกิดจาก เพนโทบาร์บิทอนในหนูถีบจักร โดยการให้ไดออสคอรีนขนาดต่าง ๆ กัน

๑.๗ ประโยชน์ที่ได้รับจากการวิจัย

๑.๗.๑ ทราบผลของไดออสคอรีนต่อการเปลี่ยนแปลงอัตราการหายใจ, อัตราการเต้นของหัวใจ และความดันโลหิต

๑.๗.๒ ทราบผลการแก้พิษที่เกิดจาก เพนโทบาร์บิทอนด้วยไดออสคอรีน

๑.๗.๓ ได้ข้อมูลเบื้องต้นเพื่อสนับสนุนการวิจัยชั้นละ เขียดที่จะนำไดออกสคอรีนมาใช้
 ประโยชน์ต่อไป

๑.๘ วิธีดำเนินการวิจัย

๑.๘.๑ สกัดอัลคาลอยด์ไดออกสคอรีน ไฮโดรโบรไมด์ จากหัวกลอยตามวิธีของ
 รพีพล ภาโววาท^(๔๑)

๑.๘.๒ ศึกษาผลของไดออกสคอรีนต่อการเปลี่ยนแปลงอัตราการหายใจ, อัตรา
 การเต้นของหัวใจ และความดันโลหิต โดยนำหนูขาวที่มีน้ำหนักอยู่ในเกณฑ์ที่กำหนด มาทำให้สลบด้วย
 การฉีดเพนโตบาร์บิโทนเข้าทางหน้าท้อง (Intraperitoneal injection) จากนั้นจึงเตรียม
 หนูขาวเพื่อศึกษาการเปลี่ยนแปลงของอัตราการหายใจ อัตราการเต้นของหัวใจและความดันโลหิต
 ภายหลังจากให้ไดออกสคอรีนเข้าทางเส้นโลหิตดำของหนูขาว ที่ถูกทำให้เกิดอาการพิษด้วย เพนโตบาร์บิโทน

๑.๘.๓ ฉีดเพนโตบาร์บิโทนเข้าทางหน้าท้องของหนูถีบจักรด้วยขนาดต่าง ๆ กัน
 ซึ่งทำให้เกิดอาการพิษ จากนั้นจึงฉีดไดออกสคอรีนเข้าทางหน้าท้องด้วยขนาดต่าง ๆ กัน แล้วดูผล
 การแก้อาการพิษที่เกิดจาก เพนโตบาร์บิโทน ด้วย ไดออกสคอรีนในหนูถีบจักร

002079