บทที่ ๔

หอสมุดกลาง สถาบันวิทยบริการ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

วิจารณ์และสรุปผลการวิจัย

๔.๑ ผลของไดออสคอรีนจากการศึกษาในหนูขาว

ผลการศึกษาการเปลี่ยนแปลงอัตราการหายใจ อัตราการเต้นของหัวใจ และความดันโลหิตในหนูขาวที่ถูกทำให้เกิดอาการพิษด้วยเพนโตบาร์บิโทนจนกระทั่งหยุดหายใจนั้นให้ผลที่อาจทำให้เชื่อได้ว่าไดออสคอรีนสามารถต้านต่อฤทธิ์กดของเพนโตบาร์บิโทนได้

ผลของไดออสคอรีนต่อระบบหายใจ

จากการศึกษาทางเภสัชวิทยาของไดออสคอรีนในรูปสารบริสุทธิ์ ได้มีรายงานว่า การกระตุ้นระบบประสาทส่วนกลางของไดออสคอรีนนั้น ศูนย์ควบคุมการหายใจ (Respiratory center) อาจถูกกระตุ้นด้วย[๓๙] ดังนั้นเมื่อสัตว์ทดลองได้รับไดออสคอรีนในขนาดต่ำจึงมีอาการหายใจถี่และลึก (Hyperpnea) โดยไม่ทำให้เกิดอาการชัก[๔๐] ซึ่งการทดลองที่กำลังรายงานอยู่นี้ได้ให้ผลสนับสนุนรายงานข้างต้น และผลที่เห็นได้เด่นชัดจากการทดลองนี้อีกประการหนึ่ง คือ ไดออสคอรีนสามารถต้านต่อฤทธิ์กดของเพนโตบาร์บิโทนได้โดยทำให้หนูขาวที่หยุดหายใจเนื่องจากฤทธิ์กดของเพนโตบาร์บิโทนกลับหายใจได้อีกโดยไม่แสดงอาการพิษของไดออสคอรีนแต่อย่างใด (อาการพิษของไดออสคอรีน เช่น ขนพอง, ใบหูซีด, สั่น, ชักกระตุก[๔๐]) ด้วยขนาด ๑๖, ๓๒ และ ๖๔ มก./กก.นน.ตัว ข้อที่น่าสังเกตคือขนาดของเพนโตบาร์บิโทน ที่ทำให้เกิดอาการพิษจนกระทั่งหยุดหายใจในหนูขาวแต่ละตัวนั้นใช้ขนาดไม่เท่ากัน ขนาดต่ำสุดคือ ๙๑ มก./กก.นน.ตัว และขนาดสูงสุดคือ ๑๔๐ มก./กก.นน.ตัว ในขณะที่ให้เพนโตบาร์บิโทนเข้าทางเส้นโลหิตดำเพิ่มขึ้นเรื่อย ๆ นั้น พบว่าหนูขาวอยู่ในภาวะที่ถูกกดการหายใจอย่างรุนแรง(Severe respiratory depression), ไม่สามารถตรวจพบ reflex อาทิ Flexion reflex และ Corneal reflex, ม่านตาขยาย และขอบม่านตาไม่แน่นอน ในที่สุดจะหยุดหายใจ ซึ่งเมื่อพิจารณาถึงภาวะดังกล่าวแล้วเห็นได้ว่าหนูขาวอยู่ในภาวะโคม่าที่ลึกมาก (Deep coma) การที่หนูขาวหยุดหายใจนั้น

เนื่องจากเพนโตบาร์บิโทนออกฤทธิ์กดการกระตุ้นต่าง ๆ ที่ควบคุมการหายใจ คือ การกระตุ้นทางระบบประสาท (Neurogenic drive),การกระตุ้นทางเคมี (Chemical drive)และการกระตุ้นเนื่องจากภาวะขาดอ๊อกซิเจน (Hypoxic drive) ในที่สุดจึงตายเนื่องจากภาวะการหายใจล้มเหลว (Respiratory failure) [๒][๔๙] ซึ่งเห็นผลได้ชัดเจนจากหนูขาวกลุ่มควบคุม

นอกจากนี้ ผลจากการทดลองยังแสดงให้เห็นว่า ไดออสคอรีนขนาด ๘ มก./กก. นน.ตัว เป็นขนาดที่น้อยเกินไปซึ่งไม่สามารถต้านต่อฤทธิ์กดของเพนโตบาร์บิโทน แม้จะมีรายงานเกี่ยวกับไดออสคอรีน เสนอว่า ไดออสคอรีนมีฤทธิ์กระตุ้นศูนย์ควบคุมการหายใจก็ตาม แต่ในกรณีที่สัตว์ทดลอง ถูกทำให้เกิดอาการพิษจนเข้าสู่ภาวะ deep coma แล้วจะไม่เห็นผลของไดออสคอรีนในขนาดต่ำต่อการกระตุ้น การหายใจได้เลย ดังนั้นการนำไดออสคอรีนมาใช้ประโยชน์เป็นสารกระตุ้น (Stimulant) นั้น จำเป็นต้องพิจารณาถึงขนาดของไดออสคอรีนด้วยความระมัดระวัง เพราะเมื่อใช้ขนาดต่ำไม่ได้ผลแล้วเพิ่มขนาดขึ้นเรื่อย ๆ เพื่อแก้ภาวะดังกล่าวนั้น อาจทำให้เกิดอันตรายได้ ซึ่งจากการทดลองนี้เห็นได้ชัดเจนจากหนูขาวกลุ่มที่ได้รับไดออสคอรีน ขนาด ๑๒๘ มก./กก.นน.ตัว หนูขาวทุกตัวในกลุ่มนี้กลับหายใจได้อีก แต่แสดงอาการพิษของไดออสคอรีนใน ๑๐ - ๑๕ นาที ภายหลังให้ไดออสคอรีนเข้าทางเส้นโลหิตดำ

ที่น่าสังเกตคือ เมื่อให้ไดออสคอรีนในขนาดที่สามารถต้านต่อฤทธิ์กดของเพนโตบาร์บิโทน จนกระทั่งหนูขาวกลับหายใจได้อีก นั้นจะพบการเปลี่ยนแปลงของ reflex กล่าวคือสามารถตรวจพบ Flexion reflex, Corneal reflex และม่านตามีขนาดเล็กลง ขอบม่านตาชัดเจนมากขึ้น

ผลของไดออสคอรีนต่อระบบไหลเวียนโลหิต

จากการทดลองได้สังเกตการเปลี่ยนแปลงอัตราการเต้นของหัวใจและความดันโลหิต พบว่า ขณะที่เพิ่มขนาดของเพนโตบาร์บิโทนขึ้นเรื่อย ๆ นั้น การเปลี่ยนแปลงของความดันโลหิตชัดเจนกว่าการเปลี่ยนแปลงอัตราการเต้นของหัวใจ กล่าวคือ ความดันโลหิตลดลงอย่างชัดเจน แต่อัตราการเต้นของหัวใจลดลงเล็กน้อย และการลดลงนี้จะสังเกตได้เมื่อหนูขาวเข้าใกล้ภาวะโคม่าเท่านั้น จากการศึกษาผลของยาจำพวกบาร์บิตูเรทต่อระบบไหลเวียนโลหิตนั้นเป็นที่เข้าใจกันว่า ยาในกลุ่มนี้ออกฤทธิ์กดต่อ Medullary vasomotor center ทำให้หลอดโลหิตเกิดการขยายตัว

และขนาดยาที่ทำให้เกิดการล้มเหลวของระบบหัวใจและหลอดโลหิต (Cardiovascular failure) นั้นสูงกว่าขนาดยาที่ทำให้เกิดภาวะล้มเหลวของการหายใจ (Respiratory failure) [๒] ซึ่งผลการทดลองที่กำลังรายงานอยู่นี้ ได้ให้ผลดังกล่าวเช่นกันเพราะในขณะที่หนูขาวหยุดหายใจนั้น ความดันโลหิตลดลงต่ำมาก แต่ MAP ยังไม่เท่ากับ ๐ และอัตราการเต้นของหัวใจลดลงเพียงเล็กน้อย จากการศึกษาผลของไดออสคอรีนในรูปสารบริสุทธิ์ต่อระบบไหลเวียนโลหิตนั้น มีรายงานว่าไดออสคอรีนอาจมีผลกระตุ้น Vasomotor center ทั้ง Pressor area และ Depressor area [๔๐] ซึ่งการทดลองนี้ให้ผลที่ทำให้เชื่อว่าน่าจะเป็นเช่นนั้น เนื่องจากไดออสคอรีน ขนาด ๘ มก./กก.นน.ตัว นั้น ทำให้อัตราการเต้นของหัวใจและความดันโลหิตลดลง ซึ่งในที่สุดจะไม่สามารถตรวจพบ ขณะที่ไดออสคอรีน ขนาด ๑๖, ๓๒, ๖๔, และ ๑๒๘ มก./กก.นน.ตัว ทำให้อัตราการเต้นของหัวใจและความดันโลหิตลดลงในช่วงเวลาหนึ่ง จนกระทั่งหนูขาวเริ่มหายใจ ซึ่งเป็นขณะเดียวกับที่ความดันโลหิตเริ่มสูงขึ้น แต่อัตราการเต้นของหัวใจลดลงหรือเท่าเดิม (ที่เป็นเช่นนี้อาจเป็นผลจาก reflex bradycardia [๔]) การที่เกิดผลดังกล่าว อาจทำให้คาดได้ว่าในระยะแรกไดออสคอรีน ออกฤทธิ์กระตุ้นเฉพาะ Depressor area หรือกระตุ้นทั้ง ๒ ภาค แต่กระตุ้น Depressor area เด่นกว่า Pressor area จึงทำให้เกิด impulse ไปยับยั้ง Vasoconstrictor center ของ Pressor area ซึ่งทำให้ Vasomotor tone ลดลง เป็นผลทำให้ความดันโลหิตและอัตราการเต้นของหัวใจลดลงในระยะแรก จากนั้นไดออสคอรีนจึงกระตุ้น Pressor area เด่นกว่า Depressor area จึงทำให้ Vasomotor tone เพิ่มมากขึ้น ดังนั้นความดันโลหิตจึงสูงขึ้นซึ่งมีเหตุผลพอที่จะสรุปได้ว่า การกระตุ้นในระยะหลังนี้ใกล้เคียงกับการกระตุ้น Respiratory center จึงเห็นการเปลี่ยนแปลงของความดันโลหิต และการหายใจเกิดขึ้นในช่วงเวลาที่ใกล้เคียงกัน ดังนั้นในระยะแรกดูเหมือนว่าไดออสคอรีนช่วยเสริมฤทธิ์กดของเพนโตบาร์บิโทน แล้วถ้าไดออสคอรีนที่ใช้มีขนาดสูง ไม่เพียงพอ ในระยะต่อมา จึงพบว่าไดออสคอรีนไม่สามารถต้านต่อฤทธิ์กดของเพนโตบาร์บิโทนได้ ซึ่งจากการทดลองนี้อาจกล่าวได้แต่เพียงว่า ขนาดของไดออสคอรีนเท่าใด จึงสามารถต้านต่อฤทธิ์กดของเพนโตบาร์บิโทนได้จนทำให้หนูขาวที่หยุดหายใจกลับหายใจได้อีก โดยไม่แสดงอาการพิษ แต่ไม่อาจสรุปได้ว่า การเปลี่ยนแปลงอัตราการหายใจ อัตราการเต้นของหัวใจและความดันโลหิต เป็นไปตามขนาดไดออสคอรีนที่เพิ่มขึ้นหรือลดลงหรือไม่ เนื่องจากหนูขาวแต่ละตัวได้รับเพนโตบาร์บิโทนไม่เท่ากัน และผลจาก Biological Variation

ด้วยเหตุนี้จึงจำเป็นต้องถือเอาอาการหยุดหายใจเป็นเงื่อนไขสำคัญที่จะให้ไดออสคอรีนเข้าทางเส้นโลหิตดำ อย่างไรก็ตามน่าจะได้ทำการศึกษาต่อไปเกี่ยวกับความสัมพันธ์ของขนาดไดออสคอรีนกับความสามารถในการต้านต่อฤทธิ์กดของยากดประสาทต่าง ๆ

จากการศึกษาในหนูขาวดังกล่าวข้างต้น ได้ข้อมูลที่สนับสนุนให้คาดว่าไดออสคอรีนมีคุณสมบัติเป็นสารกระตุ้นจำพวกอะนาเล็ปติค เพราะสามารถแก้ไขภาวะกดการหายใจอันเนื่องมาจากยากดประสาท ทั้งยังทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของความดันโลหิตและอัตราการเต้นของหัวใจ โดยมีผลกระตุ้น Respiratory center และ Vasomotor center ซึ่งสารกระตุ้นจำพวกอะนาเล็ปติคนั้นให้ผลกระตุ้นทั้ง Respiratory center และ Vasomotor center เช่นเดียวกัน[๕๑] แต่ที่น่าสนใจยิ่งไปกว่านั้นก็คือ ไดออสคอรีนอาจมีผลในการแก้อาการพิษที่เกิดจากเพนโตบาร์บิโทนได้ดีกว่าสารกระตุ้นจำพวกอะนาเล็ปติคบางตัว เช่น Picrotoxin มีรายงานว่า Picrotoxin ได้ถูกนำมาใช้ในการแก้อาการพิษ ที่เกิดจากยากดประสาท โดยเฉพาะยาจำพวกบาร์บิตูเรท แต่เสี่ยงอันตรายต่อการชักได้ง่ายเนื่องจาก Picrotoxin มีช่วงของความปลอดภัยแคบมาก นอกจากนี้ในรายที่มีอาการพิษรุนแรง จนกระทั่งอยู่ในภาวะ deep coma นั้น การใช้ Picrotoxin ไม่ได้ผลเลย และยังพบว่า Picrotoxin กระตุ้น Respiratory center และ Vasomotor center ในช่วงเวลาสั้น ๆ เท่านั้น แล้วตามด้วยการกดที่เพิ่มมากขึ้น[๕๑][๕๒][๕๓] ซึ่งเมื่อเปรียบเทียบกับไดออสคอรีนแล้ว ไดออสคอรีนอาจมีผลในการแก้อาการพิษดังกล่าวได้ดีกว่า เพราะจากการทดลองได้แสดงให้เห็นว่า ไดออสคอรีนสามารถแก้อาการพิษในหนูขาวที่อยู่ในภาวะ deep coma อันเนื่องมาจากเพนโตบาร์บิโทนโดยไม่แสดงอาการพิษของไดออสคอรีนด้วยขนาด ๑๖, ๓๒ และ ๖๔ มก./กก.นน.ตัว

๔.๒ ผลการแก้อาการพิษที่เกิดจากเพนโตบาร์บิโทนด้วยไดออสคอรีนในหนูถีบจักร

การทดลองในหนูถีบจักรให้ผลสนับสนุนข้อมูลที่ได้จากการทดลองในหนูขาว กล่าวคือ ถ้าให้ไดออสคอรีนขนาด ๘ มก./กก.นน.ตัว ร่วมกับเพนโตบาร์บิโทน ทำให้อัตราการตายของหนูถีบจักรเพิ่มขึ้นเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ไม่ได้รับไดออสคอรีนแต่ได้รับเพนโตบาร์บิโทนในขนาดที่เท่ากัน แต่ถ้าให้ไดออสคอรีนขนาด ๑๖, ๓๒, และ ๖๔ มก./กก.นน.ตัว สามารถลดอัตราการตายอันเนื่องมาจากเพนโตบาร์บิโทน ในหนูถีบจักรเมื่อเปรียบเทียบกับหนูกลุ่มที่ไม่ได้รับไดออสคอรีน แต่ได้รับ

เพนโตบาร์บิโทน ในขนาดที่เท่ากัน และที่เห็นได้ชัดคือ ถ้าให้ไดออสคอรีนขนาดดังกล่าวร่วมกับเพนโตบาร์บิโทนแล้วจะทำให้ LD_{50} ของเพนโตบาร์บิโทนเพิ่มขึ้น ส่วนหนูถีบจักรกลุ่มที่ได้รับไดออสคอรีนขนาด ๑๒๘ มก./กก.นน.ตัว ร่วมกับเพนโตบาร์บิโทนนั้นอัตราการตายของหนูถีบจักรไม่แน่นอน ทั้งนี้ไม่ทราบสาเหตุว่าเป็นผลจากการกดการหายใจของเพนโตบาร์บิโทนหรือเป็นผลจากความล้มเหลวของการหายใจอันเนื่องมาจากไดออสคอรีน ซึ่งมีผลทำให้เกิด Spasm ของกล้ามเนื้อที่เกี่ยวข้องกับขบวนการหายใจ[๓๙]

ดังนั้น เมื่อพิจารณาข้อมูลที่ได้จากการทดลองในหนูขาวและหนูถีบจักรแล้ว เห็นได้ว่า ไดออสคอรีน มีคุณสมบัติเหมือนสารกระตุ้นจำพวกอะนาเล็ปติคอื่น ๆ คือการแก้อาการพิษ หรือต้านต่อฤทธิ์กดของยากดประสาทนั้นมีขอบเขตจำกัดในการใช้เช่นกัน

อย่างไรก็ตามที่น่าสนใจคือ ไดออสคอรีน ขนาด ๑๖ มก./กก.นน.ตัว ซึ่งสามารถต้านต่อฤทธิ์กดการหายใจของเพนโตบาร์บิโทนในหนูขาว และสามารถแก้อาการพิษจากเพนโตบาร์บิโทนในหนูถีบจักร โดยไม่แสดงอาการพิษของไดออสคอรีนแต่อย่างใดนั้น มีค่าต่ำกว่า LD_{10} ของไดออสคอรีน (๒๑.๕ มก./กก.นน.ตัว)[๔๐] ฉะนั้นโอกาสที่จะทำให้เกิดอันตราย เนื่องจากการชักน่าจะน้อยกว่า Picrotoxin เพราะขนาดของ Picrotoxin ที่สามารถกระตุ้น Respiratory center นั้นใกล้เคียงกับขนาดที่ทำให้ชัก[๒][๔๓]

โดยสรุปจากการทดลองนี้ ไดออสคอรีนมีคุณสมบัติเป็นสารกระตุ้นจำพวกอะนาเล็ปติคที่สามารถต้านต่อฤทธิ์กดของยากดประสาทได้ โดยทำให้หนูขาวที่หยุดหายใจ เนื่องจากเพนโตบาร์บิโทนกลับหายใจได้อีก ทั้งยังมีผลทำให้อัตราการเต้นของหัวใจ และความดันโลหิตกลับเข้าสู่ภาวะปกติด้วย ไดออสคอรีนยังสามารถลดอัตราการตายของหนูถีบจักรที่เกิดอาการพิษเนื่องจากเพนโตบาร์บิโทน และขนาดของไดออสคอรีนที่ให้ผลดังกล่าวนี้น้อยกว่า LD_{10} ของไดออสคอรีน ดังนั้นจากข้อมูลขั้นต้นนี้น่าจะทำการวิจัยขั้นละเอียดต่อไป เพื่อจะได้นำไดออสคอรีนมาใช้ประโยชน์เป็นสารกระตุ้นอย่างจริงจัง และควรที่จะทำการศึกษาเกี่ยวกับการกระจาย การทำลาย และการขับไดออสคอรีนออกจากร่างกายด้วย