

ผลการเกิดปฏิกริยาร่วมกันระหว่างเอชานอลและมอร์ฟินต่อความดันเลือด
อัตราการเต้นของหัวใจ และอัตราการหายใจในสุนัข

นางสาวสิริอร ไพจิตรพิมุข

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต

สหสาขาวิชาสรีรวิทยา


บัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

พ.ศ. 2537

ISBN 974-584-820-4

ลิขสิทธิ์ของบัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

COMBINED EFFECTS OF ETHANOL AND MORPHINE ON BLOOD PRESSURE,
HEART RATE AND RESPIRATORY RATE IN DOGS.



Miss Sirion Paijitpimuk

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements
for the Degree of Master of Science
Interdepartment of Physiology
Graduate School
Chulalongkorn University

1994


ISBN 974-584-820-4

หัวข้อวิทยานิพนธ์ ผลของการเกิดปฏิกิริยาร่วมกันระหว่างเอทานอลและมอร์ฟิน
ต่อความดันเลือด อัตราการเต้นของหัวใจ และอัตราการ
หายใจในสุนัข

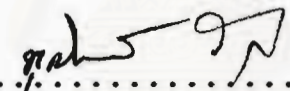
โดย นางสาวสิริอร ไพจิตรพิมุข
ภาควิชา สหสาขาวิชาสรีรวิทยา
อาจารย์ที่ปรึกษา รองศาสตราจารย์ ดร.ราตรี สุตทรวง
อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม รองศาสตราจารย์ ดร.ประसान ธรรมอุปกรณ์

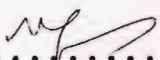


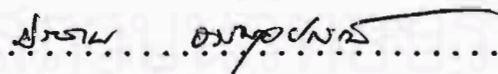
บัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อนุมัติให้นับว่าวิทยานิพนธ์ฉบับนี้เป็นส่วนหนึ่ง
ของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาโทบัณฑิต

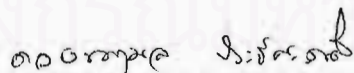
.....  คณบดีบัณฑิตวิทยาลัย
(รองศาสตราจารย์ ดร.สันติ สุสุวรรณ)

คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์

.....  ประธานกรรมการ
(ศาสตราจารย์ ดร.ม.ร.ว.พุดพิงศ์ วรภูมิ)

.....  อาจารย์ที่ปรึกษา
(รองศาสตราจารย์ ดร.ราตรี สุตทรวง)

.....  อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม
(รองศาสตราจารย์ ดร.ประसान ธรรมอุปกรณ์)

.....  กรรมการ
(รองศาสตราจารย์ ดร.ดวงนงมล ประชัญคดี)

.....  กรรมการ
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.ชูเกียรติ สุกตันปรีย์)



สิริอร ไพจิตรพิมุข : ผลการเกิดปฏิกิริยาร่วมกันระหว่างเอทานอลและมอร์ฟีนต่ออัตราการเต้นของหัวใจ และอัตราการหายใจในสุนัข (Combined Effects of Ethanol and Morphine on Blood Pressure, Heart Rate and Respiratory Rate in Dogs) อาจารย์ที่ปรึกษา : รองศาสตราจารย์ ดร.ภาตรี สุตทรง อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม : รองศาสตราจารย์ ดร. ประสาน ธรรมอุปกกรณ์, 73 หน้า. ISBN 974-584-820-4

การศึกษาค้นคว้าครั้งนี้เป็นการศึกษาผลการเกิดปฏิกิริยาร่วมกันระหว่างเอทานอล และมอร์ฟีนต่ออัตราการเต้นของหัวใจ อัตราการหายใจและความดันเลือดในสุนัข พบว่าการให้เอทานอลเพียงอย่างเดียวขนาด 1 มิลลิลิตร/กิโลกรัม น้ำหนักตัว/นาที ใน 5 นาทีแรก มีการเพิ่มขึ้นของอัตราการเต้นของหัวใจ อัตราการหายใจ แต่หลังจากนั้น อัตราการเต้นของหัวใจและอัตราการหายใจ รวมทั้งระดับความดันเลือดลดลงเรื่อย ๆ อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ $p < 0.001$ โดยสุนัขทดลองเสียชีวิตในเวลาเฉลี่ย 57.5 นาที และตรวจพบระดับความเข้มข้นของเอทานอลในเลือดมีค่าเท่ากับ 164.03 ± 6.89 มิลลิกรัมเปอร์เซ็นต์ การศึกษาผลของมอร์ฟีนเพียงอย่างเดียวขนาด 1 มิลลิกรัม/กิโลกรัม น้ำหนักตัว พบว่าอัตราการเต้นของหัวใจ อัตราการหายใจ และความดันเลือดลดลงทันทีหลังจากให้มอร์ฟีน และลดลงไปเรื่อยจนทำให้สุนัขทดลองเสียชีวิตในเวลาเฉลี่ย 70.5 นาที และตรวจพบระดับความเข้มข้นของมอร์ฟีนในปัสสาวะมีค่าเท่ากับ 105.57 ± 7.22 นาโนกรัม/มิลลิลิตร เมื่อศึกษาผลของการเกิดปฏิกิริยาร่วมกันระหว่างเอทานอลและมอร์ฟีน โดยให้เอทานอล 1 มิลลิลิตร/กิโลกรัม น้ำหนักตัว/นาที ร่วมกับมอร์ฟีนขนาด 1 มิลลิกรัม/กิโลกรัม น้ำหนักตัว พบว่าอัตราการเต้นของหัวใจ อัตราการหายใจและความดันเลือดลดลงทันที และลดลงมากกว่าที่ให้สารแต่ละอย่างแยกกัน โดยสุนัขทดลองเสียชีวิตในเวลาเฉลี่ย 40 นาที ได้ตรวจพบระดับความเข้มข้นของเอทานอลในเลือดมีค่าเท่ากับ 126.64 ± 12.6 มิลลิกรัมเปอร์เซ็นต์ ระดับมอร์ฟีนในปัสสาวะเท่ากับ 75.74 ± 7.57 นาโนกรัม/มิลลิลิตร ซึ่งเป็นระดับความเข้มข้นที่น้อยกว่าที่ให้สารแต่ละอย่างแยกกัน จึงสรุปได้ว่าผลการเกิดปฏิกิริยาร่วมกันระหว่างเอทานอลและมอร์ฟีน ทำให้มีการเสริมฤทธิ์ในการลดอัตราการเต้นของหัวใจ อัตราการหายใจรวมทั้งความดันเลือดด้วย

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ภาควิชา สหเวชศาสตร์วิทยา
สาขาวิชา สหเวชศาสตร์
ปีการศึกษา 2537

ลายมือชื่อนิสิต สิริอร ไพจิตรพิมุข
ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา [Signature]
ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม [Signature]

C445645 : MAJOR PHYSIOLOGY

KEY WORD: ETHANOL / MORPHINE / BLOOD PRESSURE / HEART RATE / RESPIRATORY RATE

Sirion Paijitpimuk : Combined Effects of Ethanol and Morphine on Blood Pressure, Heart Rate and Respiratory Rate in Dogs. Thesis Advisor : Associate Professor Ratee Sudsuang, Ph.D., Thesis Co-advisor : Associate Professor Prasan Dhumma-Upakorn, Ph.D. 73 pp. ISBN 974-584-820-4

This study attempted to show the combined effects of ethanol and morphine on heart rate, respiratory rate and blood pressure in dogs. Ethanol alone in the dosage of 1 ml/kg B.W./min initially increased heart rate and respiratory rate within 5 min after infusion, then the rate gradually decreased. The results showed significant reduction of heart rate, respiratory rate and blood pressure and the average servival time was 57.5 min. Blood ethanol concentration was 164.03 ± 6.89 mg %. Morphine injection alone in the dosage of 1 mg/kg B.W. produced a significant decrease in the heart rate, respiratory rate and blood pressure. The dogs average servival time was 70.5 min after injection. Urine morphine concentration was 105.57 ± 7.22 ng/ml. Intravenous infusion of ethanol 1 ml/kg B.W./min combine with injection of morphine 1 mg/kg B.W. showed immediate reduction in heart rate, respiratory rate and blood pressure. The survival average time was 40 min which was shorter than those given ethanol or morphine alone. Blood ethanol concentration was 126.84 ± 12.6 mg %, urine morphine concentration was 75.74 ± 7.57 ng/ml which were lower than those given each agent alone. The present study suggested that the combination between ethanol and morphine may have additively or synergistically depressing effects on heart rate, respiratory rate and blood pressure.

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ภาควิชา..... สหสาขาวิชา

ลายมือชื่อนิสิต..... ^{๕๖๐๖} ^{๖๕๖๖๖๖๖๖}

สาขาวิชา..... สหสาขาวิชา

ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา..... *[Signature]*

ปีการศึกษา..... ๒๕๓๗

ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม..... *[Signature]*



กิตติกรรมประกาศ

วิทยานิพนธ์ฉบับนี้สำเร็จได้ด้วยดีจากความกรุณาเป็นอย่างยิ่งของ
รองศาสตราจารย์ ดร.ราตรี สุตทรวง ในการให้คำแนะนำและช่วยเหลือในทุก ๆ
ด้าน ผู้วิจัยขอกราบขอบพระคุณอาจารย์ไฉ่ ณ ที่นี้ ขอขอบพระคุณ รองศาสตราจารย์
ดร.ประสาน ธรรมอุปกรณ์ และ อาจารย์นายแพทย์สมพล สงวนรังศิริกุล ที่ให้คำ
แนะนำเพิ่มเติมและช่วยเหลือในด้านเครื่องมือทดลอง

กราบขอบพระคุณศาสตราจารย์ ดร.ม.ร.ว.พูนพิงค์ วรรณวิจิตร ที่ได้กรุณาเป็น
ประธานกรรมการสอบวิทยานิพนธ์ รองศาสตราจารย์ ดร.ดวงนฤมล ประชัญคดี และ
ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.ชูเกียรติ สุกันธปรีย์ ที่ได้กรุณาเป็นกรรมการสอบวิทยานิพนธ์

ขอขอบพระคุณบัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ที่ได้กรุณาให้การ
สนับสนุนการวิจัยครั้งนี้ รวมทั้งภาควิชาสรีรวิทยา และเจ้าหน้าที่ประจำภาควิชา
สรีรวิทยา คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ที่ได้ให้ความช่วยเหลือและ
ความสะดวกต่าง ๆ ในงานวิจัย

ขอขอบพระคุณหัวหน้าหน่วย และเจ้าหน้าที่ประจำหน่วย ไอ ซี ยู
อายุรกรรมทุกท่าน รวมทั้งเพื่อน ๆ ที่ให้กำลังใจตลอดมาจนสำเร็จการศึกษา

ท้ายนี้ผู้วิจัยขอกราบขอบพระคุณมารดา และญาติพี่น้อง ที่ให้การสนับสนุน
และกำลังใจในการศึกษามาโดยตลอด

สถาบันวิทยบริการ
สิริอร ไพจิตรพิมุข
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



สารบัญ

	หน้า
บทคัดย่อภาษาไทย	ง
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ	จ
กิตติกรรมประกาศ	ฉ
สารบัญตาราง	ณ
สารบัญรูป	ญ
อธิบายคำย่อ	ท
บทที่	
1. บทนำ	1
2. อุปกรณ์และวิธีการ	
สัตว์ทดลอง สารเคมี และอุปกรณ์	13
- สัตว์ทดลอง	13
- สารเคมี	13
- อุปกรณ์	13
วิธีการ	
2.1 ศึกษาผลของเอธานอลเพียงอย่างเดียวต่ออัตราการหายใจ อัตราการเต้นของหัวใจและความดันเลือด	14
2.2 ศึกษาผลของมอร์ฟินเพียงอย่างเดียวต่ออัตราการหายใจ อัตราการเต้นของหัวใจและความดันเลือด	14
2.3 ศึกษาผลการเกิดปฏิกริยาร่วมกันระหว่างเอธานอลและ มอร์ฟินต่ออัตราการหายใจ อัตราการเต้นของหัวใจและ ความดันเลือด	16
วิธีการตรวจวิเคราะห์สาร	16
การวิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติ	17
3. ผลการทดลอง	18
ผลการทดลองในสุนัขที่ได้รับเอธานอลเพียงอย่างเดียว - ผลต่ออัตราการหายใจ	18

สารบัญ

	หน้า
- ผลต่ออัตราการเต้นของหัวใจ	18
- ผลต่อความดันเลือด	19
ผลการทดลองในสุนัขที่ได้รับมอร์ฟินเพียงอย่างเดียว	
- ผลต่ออัตราการหายใจ	28
- ผลต่ออัตราการเต้นของหัวใจ	28
- ผลต่อความดันเลือด	29
ผลการทดลองในสุนัขที่ได้รับเอทานอลและมอร์ฟินร่วมกัน	38
- ผลต่ออัตราการหายใจ	38
- ผลต่ออัตราการเต้นของหัวใจ	38
- ผลต่อความดันเลือด	39
4. อภิปรายผล	54
5. สรุปผลและข้อเสนอแนะ	63
เอกสารอ้างอิง	65
ประวัติผู้เขียน	73

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

สารบัญตาราง

หน้า

ตารางที่

1	การแบ่งกลุ่มของมอร์ฟินในประเภทของสารประกอบของฝิ่น	4
2	ระดับความเข้มข้นของเอชานอลในเลือด (มิลลิกรัม เปอร์เซ็นต์) เมื่อได้รับเอชานอลเพียงอย่างเดียวขนาด 1 มิลลิลิตร/กิโลกรัมน้ำหนักตัว/นาที	27
3	ระดับความเข้มข้นของมอร์ฟินในปัสสาวะ (นาโนกรัม/ มิลลิลิตร) เมื่อได้รับมอร์ฟินเพียงอย่างเดียวขนาด 1 มิลลิกรัม/กิโลกรัมน้ำหนักตัว	37
4	ระดับความเข้มข้นของเอชานอลในเลือด (มิลลิกรัม เปอร์เซ็นต์) และระดับความเข้มข้นของมอร์ฟินในปัสสาวะ (นาโนกรัม/มิลลิลิตร) เมื่อได้รับเอชานอลขนาด 1 มิลลิลิตร/กิโลกรัมน้ำหนักตัว/นาที ร่วมกับมอร์ฟินขนาด 1 มิลลิกรัม/กิโลกรัมน้ำหนักตัว	47

สารบัญรูป

รูปที่	หน้า
1 แสดงโครงสร้างของมอร์ฟิน	3
2 แสดง metabolic pathways ของมอร์ฟิน	5
3 ภาพวาดแสดงตำแหน่งต่าง ๆ ของสุนัขทดลองที่จะทำการวัด อัตราการหายใจ อัตราการเต้นของหัวใจ คลื่นไฟฟ้าของหัวใจ และความดันเลือด	15
4 อัตราการหายใจ (RR) ของสุนัขในเวลาต่าง ๆ หลังจากได้รับ เอชานอลขนาด 1 มิลลิลิตร/กิโลกรัมน้ำหนักตัว/นาที	20
5 การเปลี่ยนแปลงการหายใจของสุนัขภายหลังได้รับเอชานอล ขนาด 1 มิลลิลิตร/กิโลกรัมน้ำหนักตัว/นาที	21
6 อัตราการเต้นของหัวใจ (HR) ของสุนัขในเวลาต่าง ๆ หลังจากได้รับเอชานอลขนาด 1 มิลลิลิตร/กิโลกรัมน้ำหนักตัว/ นาที	22
7 การเปลี่ยนแปลงของคลื่นไฟฟ้าหัวใจ ภายหลังได้รับเอชานอล ขนาด 1 มิลลิลิตร/กิโลกรัมน้ำหนักตัว/นาที	23
8 ระดับความดันซิสโตลิก (SBP) ของสุนัขในเวลาต่าง ๆ หลังจากได้รับเอชานอลขนาด 1 มิลลิลิตร/กิโลกรัมน้ำหนักตัว/ นาที	24
9 ระดับความดันไดแอสโตลิก (DBP) ของสุนัขในเวลาต่าง ๆ หลังจากได้รับเอชานอลขนาด 1 มิลลิลิตร/กิโลกรัมน้ำหนักตัว/ นาที	25
10 ผลการเปลี่ยนแปลงความดันเลือดภายหลังได้รับเอชานอลขนาด 1 มิลลิลิตร/กิโลกรัมน้ำหนักตัว/นาที	26
11 อัตราการหายใจ (RR) ของสุนัขในเวลาต่าง ๆ หลังจากได้รับ มอร์ฟินขนาด 1 มิลลิกรัม/กิโลกรัมน้ำหนักตัว	30

สารบัญรูป

หน้า

รูปที่		หน้า
12	ผลการเปลี่ยนแปลงการหายใจภายหลังได้รับมอร์ฟีนขนาด 1 มิลลิกรัม/กิโลกรัมน้ำหนักตัว	31
13	อัตราการเต้นของหัวใจ (HR) ของสุนัขในเวลาต่าง ๆ หลังจากได้รับ มอร์ฟีนขนาด 1 มิลลิกรัม/กิโลกรัมน้ำหนักตัว ..	32
14	การเปลี่ยนแปลงของคลื่นไฟฟ้าหัวใจ ภายหลังได้รับมอร์ฟีนขนาด 1 มิลลิกรัม/กิโลกรัมน้ำหนักตัว	33
15	ระดับความดันซิสโตลิก (SBP) ของสุนัขในเวลาต่าง ๆ ภายหลังได้รับมอร์ฟีนขนาด 1 มิลลิกรัม/กิโลกรัมน้ำหนักตัว ...	34
16	ระดับความดันไดแอสโตลิก (DBP) ของสุนัขในเวลาต่าง ๆ ภายหลังได้รับมอร์ฟีนขนาด 1 มิลลิกรัม/กิโลกรัมน้ำหนักตัว ...	35
17	ผลการเปลี่ยนแปลงความดันเลือดในสุนัขภายหลังได้รับมอร์ฟีนขนาด 1 มิลลิกรัม/กิโลกรัมน้ำหนักตัว	36
18	อัตราการหายใจ (RR) ของสุนัขในเวลาต่าง ๆ ภายหลังได้รับ เอชานอลขนาด 1 มิลลิลิตร/กิโลกรัมน้ำหนักตัว/นาที ร่วมกับมอร์ฟีน 1 มิลลิกรัม/กิโลกรัมน้ำหนักตัว ครั้งเดียวหลังจากให้ เอชานอลแล้วนาน 1 นาที	40
19	การเปลี่ยนแปลงการหายใจภายหลังได้รับเอชานอลขนาด 1 มิลลิลิตร/กิโลกรัมน้ำหนักตัว/นาที ร่วมกับมอร์ฟีนขนาด 1 มิลลิกรัม/กิโลกรัมน้ำหนักตัว	41
20	อัตราการเต้นของหัวใจ (HR) ของสุนัขในเวลาต่าง ๆ ภายหลังได้รับเอชานอลขนาด 1 มิลลิลิตร/กิโลกรัมน้ำหนักตัว/ นาที ร่วมกับมอร์ฟีนขนาด 1 มิลลิกรัม/กิโลกรัมน้ำหนักตัว ครั้งเดียวหลังจากให้เอชานอลแล้วนาน 1 นาที	42

สารบัญรูป

หน้า

รูปที่		
21	การเปลี่ยนแปลงของคลื่นไฟฟ้าหัวใจ ภายหลังจากได้รับเอชานอลขนาด 1 มิลลิลิตร/กิโลกรัมน้ำหนักตัว/นาที ร่วมกับมอร์ฟีนขนาด 1 มิลลิกรัม/กิโลกรัมน้ำหนักตัว ครั้งเดียวหลังจากให้เอชานอลแล้วนาน 1 นาที	43
22	ระดับความดันซิสโตลิก (SBP) ของสุนัขในเวลาต่าง ๆ หลังจากได้รับเอชานอลขนาด 1 มิลลิลิตร/กิโลกรัมน้ำหนักตัว/นาที ร่วมกับมอร์ฟีนขนาด 1 มิลลิกรัม/กิโลกรัมน้ำหนักตัว ครั้งเดียวหลังจากให้เอชานอลแล้วนาน 1 นาที	44
23	ระดับความไดแอสโตลิก (DBP) ของสุนัขในเวลาต่าง ๆ หลังจากได้รับเอชานอลขนาด 1 มิลลิลิตร/กิโลกรัมน้ำหนักตัว/นาที ร่วมกับมอร์ฟีนขนาด 1 มิลลิกรัม/กิโลกรัมน้ำหนักตัว ครั้งเดียวหลังจากให้เอชานอลแล้วนาน 1 นาที	45
24	ผลการเปลี่ยนแปลงความดันเลือดภายหลังจากได้รับเอชานอลขนาด 1 มิลลิลิตร/กิโลกรัมน้ำหนักตัว/นาที ร่วมกับมอร์ฟีนขนาด 1 มิลลิกรัม/กิโลกรัมน้ำหนักตัว ครั้งเดียวหลังจากให้เอชานอลแล้วนาน 1 นาที	46
25	ผลของอัตราการหายใจ (RR) เปรียบเทียบระหว่างกลุ่มสุนัขที่ได้รับเอชานอลอย่างเดียวนขนาด 1 มิลลิลิตร/กิโลกรัมน้ำหนักตัว/นาที มอร์ฟีนอย่างเดียวนขนาด 1 มิลลิกรัม/กิโลกรัมน้ำหนักตัว และเอชานอลขนาด 1 มิลลิลิตร/กิโลกรัมน้ำหนักตัว ร่วมกับมอร์ฟีนขนาด 1 มิลลิกรัม/กิโลกรัมน้ำหนักตัว ครั้งเดียวหลังจากให้เอชานอลแล้วนาน 1 นาที	49

สารบัญรูป

หน้า

รูปที่

- 26 ผลของอัตราการเต้นของหัวใจ (HR) เปรียบเทียบระหว่างกลุ่ม
 สุนัขที่ได้รับเอทานอลอย่างเดียวนขนาด 1 มิลลิลิตร/กิโลกรัม
 น้ำหนักตัว/นาที มอร์ฟีนอย่างเดียวนขนาด 1 มิลลิกรัม/กิโลกรัม
 น้ำหนักตัว และเอทานอลขนาด 1 มิลลิลิตร/กิโลกรัม น้ำหนักตัว/
 นาที ร่วมกับมอร์ฟีนขนาด 1 มิลลิกรัม/กิโลกรัม น้ำหนักตัว
 ครั้งเดียวหลังจากให้เอทานอลแล้วนาน 1 นาที 50
- 27 ผลของระดับความดันซิสโตลิก (SBP) เปรียบเทียบระหว่างกลุ่ม
 สุนัขที่ได้รับเอทานอลอย่างเดียวนขนาด 1 มิลลิลิตร/กิโลกรัม
 น้ำหนักตัว/นาที มอร์ฟีนอย่างเดียวนขนาด 1 มิลลิกรัม/กิโลกรัม
 น้ำหนักตัว และเอทานอลขนาด 1 มิลลิลิตร/กิโลกรัม น้ำหนักตัว/
 นาที ร่วมกับมอร์ฟีนขนาด 1 มิลลิกรัม/กิโลกรัม น้ำหนักตัว
 ครั้งเดียวหลังจากให้เอทานอลแล้วนาน 1 นาที 51
- 28 ผลของระดับความดันไดแอสโตลิก (DBP) เปรียบเทียบระหว่าง
 กลุ่มสุนัขที่ได้รับเอทานอลอย่างเดียวนขนาด 1 มิลลิลิตร/กิโลกรัม
 น้ำหนักตัว/นาที มอร์ฟีนอย่างเดียวนขนาด 1 มิลลิกรัม/กิโลกรัม
 น้ำหนักตัว และเอทานอลขนาด 1 มิลลิลิตร/กิโลกรัม น้ำหนักตัว/
 นาที ร่วมกับมอร์ฟีนขนาด 1 มิลลิกรัม/กิโลกรัม น้ำหนักตัว
 ครั้งเดียวหลังจากให้เอทานอลแล้วนาน 1 นาที 52
- 29 เวลาและเวลาเฉลี่ยที่สุนัขทดลองเสียชีวิต เปรียบเทียบระหว่าง
 กลุ่มสุนัขที่ได้รับเอทานอลอย่างเดียวนขนาด 1 มิลลิลิตร/กิโลกรัม
 น้ำหนักตัว/นาที มอร์ฟีนอย่างเดียวนขนาด 1 มิลลิกรัม/กิโลกรัม
 น้ำหนักตัว และเอทานอลขนาด 1 มิลลิลิตร/กิโลกรัม น้ำหนักตัว/
 นาที ร่วมกับมอร์ฟีนขนาด 1 มิลลิกรัม/กิโลกรัม น้ำหนักตัว
 ครั้งเดียวหลังจากให้เอทานอลแล้วนาน 1 นาที 53

อธิบายคำย่อ

ADH	=	Alcohol dehydrogenase
ALDH	=	Aldehyde dehydrogenase
B.W.	=	body weight
DBP	=	diastolic blood pressure
EKG	=	electrocardiography
HR	=	heart rate
kg	=	kilogram
MEOS	=	Microsomal Ethanol Oxidizing System
min	=	minute
ml	=	mililitre
mg	=	miligram
mmHg	=	milimetre mercury
NAD	=	nicotinamide adenine dinucleotide
ng	=	nanogram
NS	=	non-significant
P_{CO_2}	=	carbondioxide tension
P_{O_2}	=	oxygen tension
pKa	=	acid dissociation constant
RR	=	respiration rate
SBP	=	systolic blood pressure
sec	=	second
SEM	=	standard error of the mean



บทที่ 1

บทนำและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

องค์การอนามัยโลกได้ให้นิยามของยาเสพติดให้โทษว่า คือ สารหรือยาที่รับเข้าสู่ร่างกายจะโดยการรับประทาน ฉีด สูบ หรือดม ติดต่อกันชั่วระยะเวลาหนึ่งแล้วทำให้มีผลต่อร่างกายและจิตใจของผู้ได้รับในลักษณะดังนี้คือ มีความต้องการอย่างแรงกล้าที่จะเสพยาหรือสารนั้นต่อไปอีก มีความโน้มเอียงที่จะต้องเพิ่มปริมาณยา หรือสารนั้นมากขึ้นเรื่อย ๆ เมื่อหยุดใช้ยาหรือสารจะเกิดอาการของการอดหรือเลิกยา และสิ่งที่สำคัญ คือ ยาหรือสารนั้นจะทำให้เกิดผลร้ายต่อสุขภาพทั้งทางร่างกายและจิตใจของผู้ใช้ (สุพรรณ ชีรเวชเจริญชัย, 2532) พระราชบัญญัติยาเสพติดให้โทษ พ.ศ. 2465 ได้บัญญัติบัญชียาชื่อ มอร์ฟีน (morphine) และแอลกอฮอล์ (alcohol) เข้าอยู่ในประเภทของยาเสพติดที่มีแนวโน้มในการใช้เพิ่มขึ้น จากสถิติการติดยาเสพติดให้โทษในทศวรรษของระบอดวิชา ปี พ.ศ. 2532 การใช้มอร์ฟีนเพิ่มขึ้นจากร้อยละ 10.2 เป็นร้อยละ 16.3 และใช้แอลกอฮอล์เพิ่มจากร้อยละ 25.98 เป็นร้อยละ 48.3 (คณะกรรมการป้องกันและปราบปรามยาเสพติด, 2532)

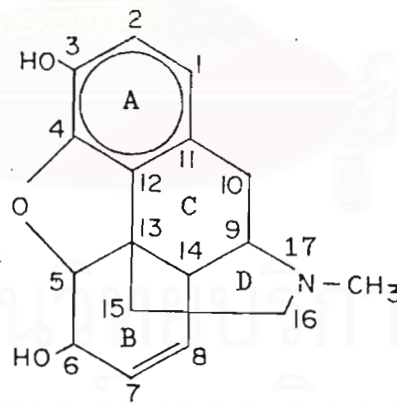
ในประเทศไทยการระบาดของยาเสพติดให้โทษอยู่ในขั้นที่เป็นอันตรายอย่างยิ่ง นับตั้งแต่ปี พ.ศ. 2533 มีการเปลี่ยนแปลงทางเศรษฐกิจ และสังคมอย่างมาก ซึ่งเป็นส่วนสำคัญที่บีบคั้นประชาชน ทำให้มีเยาวชนบางกลุ่มที่ประสบปัญหาต่าง ๆ ต้องหันไปพึ่งยาเสพติดที่มีอยู่มากมาย เช่น บุหรี่ สุรา และยาเสพติดอื่น ๆ โดยเฉพาะเยาวชนที่มีอายุ 20-30 ปี ซึ่งเป็นกลุ่มที่เป็นกำลังสำคัญของชาติในการพัฒนาประเทศ จากการศึกษาพฤติกรรมของผู้ที่มีการใช้ยาเสพติดพบสิ่งที่น่าสนใจ คือ มีการใช้สารเสพติดร่วมกัน เช่น เฮโรอีน (heroin) มอร์ฟีน แอมเฟตามีน (amphetamine) ยานอนหลับ ยากล่อมประสาท ร่วมกับสุรา หรือแอลกอฮอล์ (Kipperman and Fine, 1974) ทั้งนี้อาจเป็นเพราะเพื่อลดปริมาณสิ่งเสพติดแต่ละชนิด การใช้สารเสพติดร่วมกันมักทำให้เกิดการผ่อนคลายทางอารมณ์และจิตใจทำให้เกิดอาการเคลิบเคลิ้ม เป็นสุข (euphoria) ได้มากกว่าการใช้เพียงชนิดเดียว ซึ่งเมื่อก่อน ค.ศ. 1969 มีการศึกษาในเรื่องนี้น้อยมาก จนในช่วง

ปี ค.ศ. 1969 ถึงปี ค.ศ. 1972 มีความพยายามที่จะอธิบายถึงพยาธิสรีรวิทยาของการใช้สารเสพติดร่วมกันมากขึ้น ในปี ค.ศ. 1973 ได้มีรายงานถึงสถิติการพบจำนวนผู้ที่เสียชีวิตจากการใช้สารเสพติดร่วมกันเพิ่มมากขึ้น (Baden, 1973) สาเหตุของการตายจากการใช้สารเสพติดในช่วงแรก พบว่าเกิดจากการใช้ยาเสพติดเกินขนาด จากการเป็นพิษเฉียบพลันของยาเสพติด (acute toxicity) จากอาการชัก (convulsion) และการติดเชื้อ (infection) (Sigel and Helpreem, 1966) Brecher และ Edward (1972) รายงานว่า 43% ของผู้ติดยาเสพติดที่ถึงแก่กรรมจากการใช้เฮโรอีน หรือมอร์ฟิน มักตรวจพบมีแอลกอฮอล์ในร่างกายด้วย และไม่เชื่อว่า เฮโรอีนเพียงอย่างเดียวที่ทำให้ผู้ป่วยถึงแก่กรรมได้ โดยให้เหตุผลว่า ในผู้ป่วยที่ติดยาเสพติดมักมีความต้านทานต่อเฮโรอีนสูงมาก แม้จะได้รับเฮโรอีนในขนาดสูงตั้งแต่ 500 มิลลิกรัมหรือมากกว่าก็มักไม่ทำให้ถึงแก่กรรมได้ ยังมีการพบว่าผู้ที่ติดยาเสพติดแล้วถึงแก่กรรม มักพบเฮโรอีนในผู้นั้นในปริมาณที่ไม่แตกต่างจากที่เคยใช้ปกติ รวมทั้งผลการตรวจปัสสาวะไม่พบว่าได้รับเฮโรอีนในขนาดสูง นอกจากนี้ผลการตรวจเนื้อเยื่อบริเวณรอยฉีดยาไม่ได้แสดงว่าได้รับเฮโรอีนในขนาดสูง จึงทำให้มีการศึกษาทางพิษวิทยาค้นหาความเป็นไปได้ของความสัมพันธ์ระหว่างการใช้อัลกอฮอล์ร่วมกับสารเสพติดกับการเสียชีวิตของผู้ที่ติดยาเสพติด ซึ่งมีจำนวนสูงขึ้นเรื่อย ๆ ในสหรัฐอเมริกา พบว่าในช่วงปี ค.ศ. 1970-1976 มีผู้เสียชีวิตจากการใช้ยาเสพติดร่วมกับแอลกอฮอล์จำนวน 44 % และเพิ่มขึ้นเป็น 66 % ในปี ค.ศ. 1986 (Ruttenber, Katter and Santingo, 1990) ในประเทศเยอรมันการศึกษาในปี ค.ศ. 1978 ถึงปี ค.ศ. 1982 พบว่าจากผู้เสียชีวิต 403 คน มากกว่า 50 % มีการตายจากการใช้ยาเสพติดร่วมกัน โดยตรวจพบว่ามีปริมาณแอลกอฮอล์ในเลือดสูง ประเทศแคนาดาได้รายงานว่าการตรวจผู้ที่เสียชีวิตในขณะที่ใช้ยาเสพติดมักพบสารอื่นร่วมด้วย ซึ่งในจำนวนนี้พบว่ามีแอลกอฮอล์เป็นส่วนสำคัญที่ทำให้ผู้เสพยาเสพติดเสียชีวิตได้ (Ruttenber and Lukul, 1984) การศึกษาดังนี้ผู้วิจัยจึงได้สนใจที่จะศึกษาการเกิดปฏิกิริยาร่วมกันระหว่างแอลกอฮอล์กับมอร์ฟินในสัตว์ทดลอง

มอร์ฟีน

มอร์ฟีนเป็นสารสกัด alkaloid ที่ได้จากฝิ่น (opium) ซึ่งเป็นยางที่กรีดได้จาก pods ของ *Papaver somniferum* โดยในปี ค.ศ. 1803 นักวิทยาศาสตร์ชาวเยอรมัน ชื่อ Sertirner เป็นคนแรกที่นำฝิ่นดิบ จำนวน 1 ปอนด์ สกัดได้มอร์ฟีน 0.22 ออนซ์ หรือประมาณ 6.6 กรัม (Jaffe and Martin, 1985) และภายในคริสต์ศตวรรษที่ 19 ได้มีการนำมาใช้กันอย่างกว้างขวาง ทำให้เกิดเป็นลักษณะของยาเสพติดให้โทษตั้งแต่ภายหลังสงครามโลกครั้งที่ 2 เป็นต้นมา แต่อย่างไรก็ตามในวงการแพทย์ยังถือว่า มอร์ฟีน เป็นยาที่มีประสิทธิภาพในการระงับความปวดได้เป็นอย่างดี (Jaffe, 1985) ปัจจุบันได้มีการสังเคราะห์ยาที่ออกฤทธิ์คล้ายมอร์ฟีนขึ้นมาหลายชนิดเพื่อนำมาใช้เป็นยาระงับปวด ซึ่งมีภาวะเสี่ยงต่อการเสพติด และการดื้อยา โดยมีการแบ่งกลุ่มของมอร์ฟีนในประเภทของสารประกอบของฝิ่น (opioid compound) ดังตารางที่ 1

มอร์ฟีน มีสูตรโครงสร้างเป็น phenanthrene ring ดังรูปที่ 1



MORPHINE

รูปที่ 1 แสดงโครงสร้างของมอร์ฟีน (Clouet, 1971)

ตารางที่ 1 Classification of Opioid Compound (Bailey and Stanley, 1980)

Naturally occurring

Morphine

Codeine

Papaverine

Thebaine

Semisynthetic

Heroin

Dihydromorphone/morphinone

Thebaine derivatives (e.g., etorphine,

buprenorphine)

Synthetic

Morphinan series (e.g., levorphanol,

butorphanol)

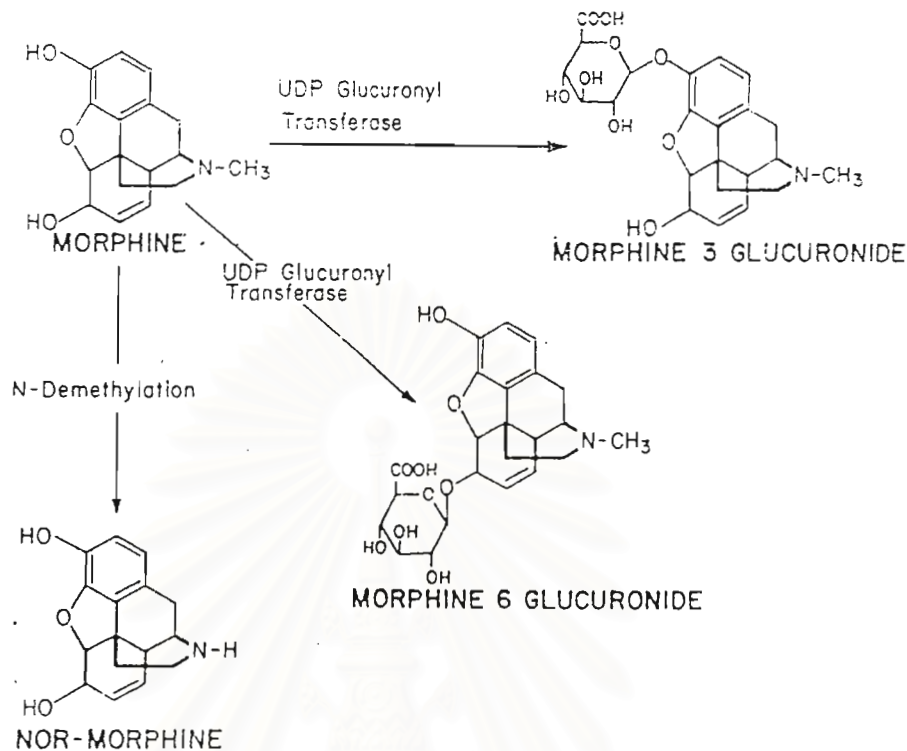
Diphenylpylamine series (e.g., methadone)

Benzomorphinan series (e.g., meperidine,

fentanyl, sufentanyl, alfentanil)

จากรูปที่ 1 จะเห็นว่าตำแหน่งที่ 4, 5 ของ phenanthrene ring (ring A, B, C ซึ่งต่อกัน) มี ether bridge (-O-) มาเชื่อม และที่ตำแหน่ง 9, 13 จะต่อกันโดย ethanamine chain เกิดเป็น 6-membered piperichine ring (ring D) มี methylated nitrogen เป็น basic center ของโมเลกุล (Clouet, 1971)

เกี่ยวกับการดูดซึม การกระจายตัว และการขับถ่ายของมอร์ฟีน เนื่องจากมอร์ฟีนเป็น basic amine มีค่า pKa (acid dissociation constant) ค่อนข้างสูงเมื่อให้โดยวิธีรับประทานจะแตกตัวอยู่ใน ionized form ภายใต้อุณหภูมิของร่างกายเป็นส่วนใหญ่ ทำให้ดูดซึมผ่านทางเดินอาหารได้เพียงเล็กน้อย นอกจากนี้ยังถูก conjugated กับ glucuronide ในเซลล์เยื่อเมือกของลำไส้ และในตับอย่างรวดเร็วทำให้ระดับของมอร์ฟีนอิสระในพลาสมาต่ำเกินกว่าที่จะออกฤทธิ์ระงับปวดได้ ซึ่ง Brunk และ Delle (1974) ได้ศึกษาโดยการให้มอร์ฟีนในปริมาณที่เท่ากัน (10 มิลลิกรัม) ในรูปแบบต่าง ๆ คือ ฉีดเข้าหลอดเลือดดำ ฉีดเข้ากล้ามเนื้อ ฉีดเข้าใต้ผิวหนังและให้ทางปากในอาสาสมัคร ผลปรากฏว่า ระดับยาในพลาสมาของอาสาสมัครโดยวิธีรับประทานต่ำกว่าการให้โดยวิธีการฉีดเข้าสู่ร่างกาย ดังนั้นจึงนิยมให้โดยการฉีด ซึ่งจะออกฤทธิ์ได้เร็วกว่า หลังจากเข้าสู่กระแสเลือดแล้วจะกระจายไปทั่วร่างกายและเข้าสู่ภายในเซลล์ แม้ว่ามอร์ฟีนจะออกฤทธิ์ส่วนใหญ่ในระบบประสาทส่วนกลาง แต่จะผ่าน blood brain barrier ได้น้อยมาก (น้อยกว่า 0.1% ของจำนวนที่ให้) มอร์ฟีนจะถูก conjugated กับ glucuronic acid ในตับเป็นส่วนใหญ่ แล้วจะถูกขับถ่ายออกมาในรูปของ 3-mono-glucuronide และ 3, 6-di-glucuronide มีส่วนน้อยที่ถูก N-demethylation เป็น Nor-morphine ประมาณ 90 % ของจำนวนมอร์ฟีนที่ให้จะถูกขับออกในปัสสาวะในรูปของ conjugated form ที่เหลือ 7-10 % พบในอุจจาระ (Margaret, 1981) (รูปที่ 2)



รูปที่ 2 แสดง metabolic pathways ของมอร์ฟีน (Margaret, 1981)

เมื่อมอร์ฟีนเข้าสู่ร่างกายแล้วสามารถออกฤทธิ์ต่อระบบต่าง ๆ ในร่างกาย เริ่มตั้งแต่ระบบประสาทส่วนกลาง มอร์ฟีนสามารถออกฤทธิ์ในการระงับปวด (Lasagina, 1964; Morphere, 1962; Winter, 1965) โดยการเพิ่ม pain perception threshold ให้สูงขึ้น และลดปฏิกิริยาตอบสนองต่อความเจ็บปวดลง (Smith, Lowenstien and Hulbard, 1968) ในการระงับปวดนี้ สามารถระงับอาการปวดตื้อ ๆ ติดต่อกันนาน ๆ ได้ดีกว่าอาการปวดจี๊ด ๆ เป็นพัก ๆ ในผู้ป่วยที่มีความเจ็บปวด เมื่อได้รับมอร์ฟีนจะเกิดอาการเคลิบเคลิ้มรู้สึกสบาย (euphoria) ได้ 10% ในผู้ป่วยธรรมดา แต่จะเพิ่มขึ้นได้ถึง 80% ในผู้ซึ่งเสพติดยานี้ (Winter, 1958) นอกจากนี้ยังมีฤทธิ์ในการระงับไอ โดยในปี ค.ศ. 1959 Dubi และคณะ, (1959) ได้มีการทดลองพบว่า ศูนย์การไออยู่ใน rostral pons และเมื่อปี ค.ศ. 1970 Kase และคณะ (1970) ได้ทดลองใช้กระแสไฟฟ้า

กระตุ้นเซลล์ประสาทในบริเวณส่วนกลางของ medulla ที่มีการติดต่อกับ trigeminal nucleus จะทำให้เกิดอาการไอ และสามารถระงับได้ด้วยยาพวก opiates ดังนั้นจึงสรุปได้ว่ามอร์ฟินมีผลออกฤทธิ์ระงับไอโดยกด cough center ใน medulla ผลข้างเคียงของยาทำให้เกิดอาการคลื่นไส้ อาเจียน โดยการกระตุ้น chemoreceptor trigger zone ใน medulla โดยตรง (Wang and Gleviano, 1954) อาการอีกอย่างหนึ่ง คือ ทำให้ม่านตาหรี (miosis) ซึ่งบางครั้งจะหรีเล็กมากจนมีขนาดเท่าปลายเข็ม (pinpoint pupils) จากการกระตุ้น oculomotor nerve (Lee and Wang, 1975) และฤทธิ์ที่สำคัญซึ่งเป็นอันตรายต่อผู้ใช้ คือ ฤทธิ์ในการกดการหายใจ โดย Pentiah และคณะ (1966) ได้ศึกษาผลของมอร์ฟินต่อการหายใจพบว่าทำให้ความไวของ medullary respiratory center ต่อคาร์บอนไดออกไซด์ลดลง ทำให้มีการลดลงทั้งอัตราและปริมาตรของการหายใจ ต่อมา Florez และคณะ (1968) ได้ศึกษาเพื่อยืนยันว่าในขณะที่มีการลดความไวในการตอบสนองของ medullary center ต่อคาร์บอนไดออกไซด์นั้น chemoreceptors ใน carotid sinus และ aortic arch ยังคงสามารถตอบสนองต่อสภาวะที่ร่างกายขาดออกซิเจนได้ จึงพบว่า การหายใจจะเป็นช่วง ๆ ไม่สม่ำเสมอ (Cheyne-stokes respiration) และอาจหยุดหายใจได้ในที่สุด และผลจากการกดการหายใจจนทำให้มีการสะสมของคาร์บอนไดออกไซด์อยู่ในถุงลมปอด และในเลือดเพิ่มขึ้นเป็นสาเหตุทำให้หลอดเลือดในสมองขยายตัว ปริมาณเลือดไปเลี้ยงสมองเพิ่มมากขึ้นทำให้ความดันของน้ำไขสันหลังสูงขึ้นประมาณ 30-50 มิลลิเมตรน้ำ นอกจากนี้ยังมีการศึกษาผลของมอร์ฟินต่อระบบหัวใจและหลอดเลือดด้วย ถึงแม้จะไม่ใช้ผลโดยตรงแต่ในการศึกษาของ Eckenhoff และ Oech (1960) ได้ศึกษาในกลุ่มตัวอย่างพบว่ามอร์ฟินและอนุพันธ์ของมอร์ฟินมีส่วนทำให้เกิดความดันเลือดต่ำได้ โดยมีการลดลงของความดันเลือดทั้งซิสโตลิกและไดแอสโตลิก และ systemic vascular resistance ก็ลดลงด้วย (Flochol, 1965) Alderman และคณะ (1972) ได้ทำการศึกษาในอาสาสมัครพบว่าเมื่อให้มอร์ฟินในขนาด 0.5-3.0 มิลลิกรัม สามารถลด oxygen consumption, left ventricular end diastolic pressure และ cardiac output Popio และ Jackson (1978) พบว่า มอร์ฟินอาจมีส่วน

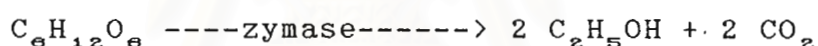
ชักนำให้ผู้ป่วยเสียชีวิตได้จากการลดการทำงานของกล้ามเนื้อหัวใจ ทำให้อัตราการเต้นของหัวใจช้าลงและหยุดเต้นได้ สำหรับผลของมอร์ฟินต่อระบบทางเดินอาหารนั้นมอร์ฟินจะเพิ่ม tone ของ pyloric, ileocecal และ anal sphincter แต่ลด propulsive movement ของลำไส้ ทำให้ gastric emptying ช้าออกไป และเนื่องจากอาหารเคลื่อนที่ผ่านไปได้อย่างช้า ๆ นี้จะถูกลดซึมจากทางอาหารได้มากขึ้น รวมทั้งมอร์ฟินมีผลทางระบบประสาทลดรีเฟล็กซ์เกี่ยวกับการขับถ่าย (defecation reflex) จึงทำให้เกิดท้องผูก (Weinstock, 1971) ผลต่อทางเดินน้ำดีพบว่าจะออกฤทธิ์ต่อกล้ามเนื้อเรียบซึ่งบุทางเดินน้ำดีทำให้เกิดการหดเกร็งโดยเฉพาะที่ sphincter of Oddi ซึ่งเป็นกล้ามเนื้อหูรูดอยู่ที่ปลายล่างสุดของ common bile duct จะหดเกร็งและตีบตัวมาก จนทำให้ความดันภายในท่อสูงขึ้น (Economou, 1971) ส่วนฤทธิ์ต่อกล้ามเนื้อเรียบที่หลอดไตและกระเพาะปัสสาวะมีผลทำให้ปัสสาวะไหลออกลำบาก และยังพบว่ามอร์ฟินทำให้ต่อมไตส่งฮอร์โมน antidiuretic hormone ออกมาเพิ่มขึ้นเป็นผลทำให้ปริมาณปัสสาวะลดลงและยับยั้งการหลั่ง corticotropin และ gonadotropin จากต่อมไตส่วนหน้า (Oyama and Wakayama, 1988)

การใช้มอร์ฟินไม่ว่าจะเกิดจากการใช้ยาโดยไม่มีความประสงค์จะใช้เป็นการรักษาซึ่งทางสังคมไม่ยอมรับ เรียกว่า drug abuse หรือการใช้ยาจนชินเป็นนิสัย (habituation) ซึ่งทำให้มีการใช้ยาติดต่อกันซ้ำ ๆ (repeated administration) ทำให้ผลของยาที่ได้ในขนาดเดิมลดลงเรื่อย ๆ ถ้าต้องการให้ได้ผลของยาเท่าเดิม ต้องเพิ่มขนาดของยาซึ่งเป็นการเกิดการดื้อยา (tolerance) และในที่สุดเป็นการติดยา (addiction) ทำให้เกิดความต้องการยาทั้งทางร่างกายและจิตใจ (physical and psychological dependence) ถ้าหยุดยานั้นจะทำให้เกิดอาการลงแดง (withdrawal symptoms หรือ abstinence syndrome) ผู้ป่วยจะมีอาการขนลุก หนาว ๆ ร้อน ๆ ปวดเมื่อย ปวดท้อง ท้องเดิน นอนไม่หลับ กระวนกระวาย ถ้าติดยามากและหยุดยาทันทีจะเกิดอาการที่รุนแรงมาก คือ ชัก ชี้อค และอาจตายได้ (สุวิทนา อารีพรรค, 2524)

แอลกอฮอล์ (Alcohol)

นานมาแล้วที่มนุษย์รู้จักการนำแอลกอฮอล์มาใช้ให้เกิดประโยชน์อย่างกว้างขวาง เช่น การใช้แอลกอฮอล์ในอุตสาหกรรม ในการผลิตยา นอกจากนี้ยังนิยมนำมาเป็นเครื่องดื่มในงานสังคมทั่วไป และนับวันที่จะมีการเพิ่มปริมาณการใช้มากขึ้นเรื่อย ๆ ถึงแม้ว่าแอลกอฮอล์จะมีประโยชน์มากแตเมื่อนำมาผลิตเป็นสุราที่ใช้ดื่มแล้ว ก็จัดได้ว่าเป็นสิ่งเสพติดที่ก่อให้เกิดโทษต่อสุขภาพของผู้ดื่ม ครอบครัว และสังคมเป็นอย่างยิ่ง เนื่องจากสุราเป็นสิ่งเสพติดที่กฎหมายและสังคมยอมรับ จึงทำให้ปัญหานี้ถูกละเลยและมองข้ามไป เป็นเหตุให้สถิติผู้ดื่มสุราเพิ่มขึ้นทุกปี

แอลกอฮอล์ที่จะกล่าวถึงต่อไปนี้เป็นแอลกอฮอล์ที่ได้จากธัญพืช อาทิเช่น ข้าวต่าง ๆ หรือผลไม้ที่มีแป้ง หรือน้ำตาล โดยการหมักหรือการเปลี่ยนแปลงทางเคมี ซึ่งเอนไซม์ของยีสต์ชื่อ ไซเมส (zymase) จะเปลี่ยนน้ำตาลให้เป็นแอลกอฮอล์ และคาร์บอนไดออกไซด์ดังสมการ



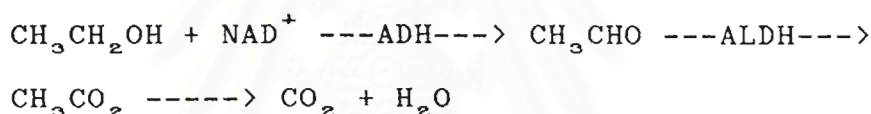
แอลกอฮอล์ที่มีพิษน้อยที่สุดและนำมาใช้ดื่ม คือ เอทิลแอลกอฮอล์ หรือเอธานอล (ethyl alcohol, ethanol) ซึ่งมีสูตรโครงสร้าง คือ C_2H_5OH มีน้ำหนักโมเลกุล 46.07 ใสไม่มีสี เป็นของเหลวที่ระเหยได้ มีกลิ่นเล็กน้อย รสชาติเผ็ด มีจุดเดือดที่ 78° เซลเซียส แต่ระเหยได้ที่อุณหภูมิต่ำ และติดไฟง่ายสามารถละลายได้ในน้ำ อะซีโตน คลอโรฟอร์ม อีเทอร์และตัวทำละลายอื่น ๆ หลายอย่าง (Forney and Harger, 1971)

แอลกอฮอล์จะถูกดูดซึมเข้าสู่กระแสเลือดโดยผ่านทางเยื่อเมือกในปากแต่จะถูกดูดซึมอย่างรวดเร็วและสมบูรณ์ในระบบทางเดินอาหาร ประมาณ 1 ใน 5 จะถูกดูดซึมผ่านผนังกระเพาะอาหาร และที่เหลือส่วนใหญ่จะผ่านผนังลำไส้เข้าสู่หลอดเลือด เลือดจะนำแอลกอฮอล์ไปยังทุกส่วนของร่างกาย โดยแอลกอฮอล์จะกระจายไปทั่วทุกเซลล์ในร่างกาย เนื้อเยื่อใดที่มีน้ำมากจะดูดซับแอลกอฮอล์ไว้มาก ความเร็วของแอลกอฮอล์ที่จะผ่านเข้าเซลล์จะขึ้นอยู่กับปัจจัยหลายอย่าง เช่น ปริมาณ และชนิดของเครื่องดื่มที่ดื่ม ความเข้มข้นของแอลกอฮอล์ ปริมาณและชนิดของอาหารในกระเพาะ

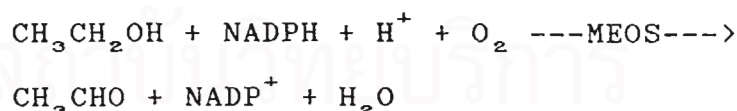
และภาวะของผู้ดื่มแอลกอฮอล์โดยเฉพาะเวลากระเพาะอาหารว่าง (Chanarin, 1979)

เมแทบอลิซึมของแอลกอฮอล์ส่วนมากเกิดในตับประมาณ 95 % โดยมีขบวนการที่สำคัญ 2 ระบบ (Lee and Becker, 1982) คือ

1. Alcohol dehydrogenase pathway เป็นขบวนการหลักที่ใช้ enzyme alcohol dehydrogenase (ADH) ในไซโตพลาสซึมเปลี่ยนแอลกอฮอล์ให้เป็น acetaldehyde โดยการดึงไฮโดรเจนจากแอลกอฮอล์ และมี NAD เป็นตัวรับ และจากนั้นจะมี enzyme aldehyde dehydrogenase (ALDH) เปลี่ยน acetaldehyde เป็น acetate ซึ่งใช้ประโยชน์นี้เป็นพลังงานได้และจากนั้นจะเปลี่ยนเป็น คาร์บอนไดออกไซด์ และน้ำ ดังสมการ



2. Microsomal Ethanol Oxidizing System (MEOS) ในขบวนการนี้จะดึงเอาไฮโดรเจนออกจากแอลกอฮอล์ โดยมี NADP เป็นตัวรับไฮโดรเจนซึ่งรวมกับออกซิเจนต่อไปเป็นน้ำ ดังสมการ



เนื่องจากขบวนการเมแทบอลิซึมทั้ง 2 ระบบนี้เกิดขึ้นในตับ Lieber (1988) ได้รายงานผลการศึกษาจากหนู และลิงบาบูนว่า ทั้งตัวแอลกอฮอล์เองและผลผลิตจากเมแทบอลิซึมของแอลกอฮอล์ คือไฮโดรเจนและอะเซตัลดีไฮด์สามารถทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงลักษณะ หน้าตา และทำลายเซลล์ตับด้วย การขับถ่ายแอลกอฮอล์ส่วนที่เหลืออีกประมาณ 5 % จะเกิดทันทีตั้งแต่มีการดูดซึมแอลกอฮอล์ จะมีการขับออกทางปอด ไต และต่อมเหงื่อ ซึ่งจะผสมออกไปกับลมหายใจและปัสสาวะ (Lee and Becker, 1982)

เมื่อแอลกอฮอล์เข้าสู่ร่างกายจะมีผลต่อระบบประสาทส่วนกลางได้เป็นระบบแรกและมากที่สุดเมื่อเทียบกับอวัยวะอื่น ๆ เพราะสมองมีเลือดไปเลี้ยงมาก โดยการออกฤทธิ์ก่อดระบบประสาทส่วนกลางอย่างต่อเนื่องของคล้ายฤทธิ์ของยาสลบ (Ritchie, 1985) ซึ่งแอลกอฮอล์สามารถกดการทำงานตั้งแต่เซลล์ประสาท ระบบการติดต่อระหว่างเซลล์ประสาท สารสื่อประสาท ตลอดจนทำให้โครงสร้างต่าง ๆ ในสมองเกิดการเปลี่ยนแปลง (Kissin and Begleiter, 1970, Wallgrem and Borry, 1970) และจากการทำงานของระบบประสาทที่เปลี่ยนแปลงไปนี้ทำให้มีอาการดังนี้ คือ ง่วงนอน พุดไม้ขีด เดินโซเซ การตัดสินใจผิดพลาด มีอารมณ์ผิดปกติ สูญเสียความทรงจำ และอาจเกิดภาวะของโรคจิต (psychosis) อันเนื่องมาจากการทำลายของเนื้อสมอง

นอกจากนี้แอลกอฮอล์ในปริมาณปานกลางยังสามารถยับยั้งการหายใจ การตอบสนองการหายใจต่อคาร์บอนไดออกไซด์จะถูกกดทำให้หยุดหายใจจนถึงแก่ชีวิตได้ (Ritchie, 1985) ผลของแอลกอฮอล์ที่มีต่อระบบหัวใจและหลอดเลือดจากการศึกษาของ Davidson (1989) พบว่า แม้แต่ในอาสาสมัครที่ไม่ได้เป็นโรคแอลกอฮอล์เรื้อรังก็ทำให้มีการเพิ่มของ cardiac output อัตราการเต้นของหัวใจเพิ่มขึ้น myocardial oxygen consumption เพิ่มขึ้น แต่ไม่มีการเปลี่ยนแปลงของ stroke volume ซึ่งการที่มีการเพิ่มขึ้นของ oxygen consumption นี้เท่ากับเป็นการลด mechanical efficiency ของหัวใจและมีส่วนชักนำไปเกิดภาวะกล้ามเนื้อหัวใจตายเกิด congestive heart failure และในที่สุดอาจทำให้เกิด alcoholic cardiomyopathy ได้ (Rubin, 1979) ส่วนระบบอื่น ๆ ของร่างกายที่แอลกอฮอล์สามารถออกฤทธิ์ทำลายได้ คือ ระบบทางเดินอาหาร กระเพาะอาหารและลำไส้เล็กจะมีการหลั่งกรดและน้ำย่อยมากขึ้น จนเป็นเหตุให้มีการระคายเคืองและเกิดการอักเสบ เกิด gastritis หรือแผลในกระเพาะอาหาร ซึ่งผลทำให้การดูดซึมอาหารลดลงทำให้ร่างกายขาดสารอาหารและวิตามินหลายชนิด (Hillman, 1974) แอลกอฮอล์จะสามารถทำลายตับได้อย่างมากทำให้มีไขมันแทรกอยู่ในตับมากขึ้นเป็นเหตุให้เซลล์ตับตาย แล้วเกิดแผลเป็น มีพังผืดบาง ๆ เกิดขึ้นในบริเวณนั้น ในที่สุดก็จะกลายเป็นตับแข็งและอาจนำไปสู่การเป็นมะเร็งที่ตับได้ ผลต่อตับอ่อนทำให้ตับอ่อนอักเสบ (Lieber, 1978) ผลต่อระบบต่อมไร้ท่อส่วนใหญ่

พบว่า แอลกอฮอล์กระตุ้นต่อมหมวกไตให้ปล่อยฮอร์โมนอัลโดสเตอโรน (aldosterone) เพิ่มขึ้น ซึ่งทำให้มีการดูดซึมน้ำกลับของโซเดียมเพิ่มขึ้น มีผลต่อการทำงานของต่อมใต้สมองส่วนหลังในการลดการหลั่ง antidiuretic hormone ทำให้มีการขับถ่ายปัสสาวะเพิ่มขึ้น (Stokes, 1971) และยังพบว่าแอลกอฮอล์ยังมีผลต่อระบบเลือด กล้ามเนื้อ ระบบต่อมใต้สมอง และระบบสืบพันธุ์ เป็นต้น ดังจะเห็นว่าผลของแอลกอฮอล์ทำให้เกิดผลเสียต่อสุขภาพได้อย่างมากจนทำให้เกิดผลเสียต่อเศรษฐกิจ สังคม ตั้งแต่ระดับครอบครัวถึงระดับชาติได้

จากที่กล่าวมานี้เป็นผลของการศึกษามอร์ฟินและแอลกอฮอล์แยกกันไป แต่การศึกษาถึงผลที่เกิดขึ้นเมื่อมีการใช้สารทั้ง 2 ชนิดร่วมกันยังมีค่อนข้างน้อย ทั้งนี้เนื่องจากต่างคิดว่าเป็นเรื่องที่ทราบแล้วว่าสารทั้ง 2 นี้มีการออกฤทธิ์ในการกดประสาทส่วนกลางเหมือนกัน ทำให้มีการศึกษาในเรื่องอื่น ๆ เช่น การศึกษาผลของเอธานอลและมอร์ฟินต่อการเปลี่ยนแปลงอุณหภูมิของร่างกาย พบว่า เมื่อได้ฉีดยาทั้งสองแล้วทำให้อุณหภูมิของร่างกายลดลง (Orts et al., 1991) การศึกษาผลของมอร์ฟินในการยับยั้งการเสริมฤทธิ์ของเอธานอลในการทำลาย gastric mucosa (Esplugues and Whittle, 1990) เป็นต้น แต่การศึกษาในแง่พิษวิทยาที่เกิดจากการที่สารทั้ง 2 ชนิด ที่ถือว่าเป็นสารเสพติดที่เป็นอันตรายต่อชีวิตยังไม่มีการศึกษาโดยละเอียดถึงกลไกการออกฤทธิ์เสริมกัน หรือเกิดปฏิกริยาร่วมกันในการทำให้เสียชีวิต มีผู้พยายามที่จะใช้ข้อมูลทางนิติเวชวิทยา เภสัชวิทยา และ สรีรวิทยา เพื่อค้นหาความเป็นไปได้ที่เกิดขึ้น จากการค้นคว้าที่ผ่านมาพบว่ายังไม่มี การศึกษาผลของการใช้สารเสพติดร่วมกับแอลกอฮอล์ โดยเฉพาะเอธานอล และมอร์ฟินกันอย่างจริงจังทั้ง ๆ ที่มีความสำคัญทางด้านสาธารณสุขของประเทศ การศึกษารังนี้ผู้วิจัยจึงได้สนใจศึกษาผลการเกิดปฏิกริยาร่วมกันระหว่างเอธานอลและมอร์ฟิน โดยนำสุนัขปกติมาทดลองและบันทึกการเปลี่ยนแปลงของระบบไหลเวียนเลือด และการหายใจเมื่อร่างกายได้รับเอธานอล มอร์ฟิน และได้รับเอธานอลร่วมกับมอร์ฟิน ทั้งนี้เพื่อศึกษาการเปลี่ยนแปลงทางสรีรวิทยาที่เกิดขึ้นก่อนการเสียชีวิต จนกระทั่งเสียชีวิต การศึกษานี้อาจเป็นประโยชน์ในการค้นหาวิธีช่วยเหลือ ป้องกันอันตรายที่อาจเกิดขึ้น และเป็นแนวทางใหม่เพื่อให้ผู้วิจัยที่มีความสนใจนำไปศึกษาทดลองต่อไปในอนาคต

บทที่ 2

อุปกรณ์ และวิธีการ

1. สัตว์ทดลอง สารเคมีและอุปกรณ์

1.1 สัตว์ทดลอง

สุนัขพันธุ์ผสมเพศผู้ น้ำหนักระหว่าง 10-15 กิโลกรัม จำนวน 30 ตัว จากกองควบคุมโรคพิษสุนัขบ้ากรุงเทพมหานคร นำมาเลี้ยงในศูนย์สัตว์ทดลองอย่างน้อย 2 สัปดาห์ โดยควบคุมให้ได้รับอาหารและน้ำอย่างเพียงพอตลอดการทดลอง

1.2 สารเคมี

- Absolute alcohol จากองค์การเภสัชกรรม
- Morphine sulfate จากสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา กระทรวงสาธารณสุข
- Heparin 1 : 5,000 จากบริษัท Leo Pharmaceutical Product, Ballerup, Denmark
- Pentobarbital sodium จากบริษัท Sonoti Sante animale S.A., Paris, France

1.3 อุปกรณ์

- Harvard universal oscillograph พร้อมทั้ง Pressure Transducer รุ่น Elcomatic E.M. 750 Ser. No. 2509 E.C.G. recorder, Pneumograph
- Infusion pump ของ Harvard apparatus model 901
- Gas chromatograph, model G.C.D. 240 จากบริษัท Pye Unicam Ltd., England
- TDx Flx system จากบริษัท Abbott laboratories, U.S.A.
- อุปกรณ์ผ่าตัดเปิดทางเดินหายใจ และหลอดเลือด
- อุปกรณ์เครื่องแก้วในการเก็บตัวอย่างเลือด และปัสสาวะ

2. วิธีการ

2.1 นำสุนัขมาสลบด้วย Pentobarbital sodium ขนาด 30 มิลลิกรัม/กิโลกรัม นำหนักตัวทำการผ่าตัดใส่ท่อช่วยหายใจ (tracheostomy) เพื่อป้องกันการอุดตันทางเดินหายใจ

2.2 ทำการผ่าตัดเปิดหลอดเลือดดำพีมอร์ลด้านซ้าย เพื่อให้สารเคมีที่ต้องการศึกษา เปิดหลอดเลือดแดงพีมอร์ลด้านซ้ายเพื่อวัดความดันเลือด และเปิดหลอดเลือดดำพีมอร์ลด้านขวาเพื่อเก็บตัวอย่างเลือดตามเวลาที่ต้องการ

2.3 การบันทึกการหายใจโดยใช้สายวัดบริเวณทรวงอกสุนัข โดยใช้ pneumograph

2.4 การบันทึกคลื่นไฟฟ้าหัวใจโดยใช้ bi-polar limb lead ต่อกับเครื่อง Harvard universal oscillograph

2.5 การบันทึกความดันเลือดจาก Pressure Transducer รุ่น Elcomotic E.M. 750 ต่อกับเครื่อง Harvard universal oscillagroph

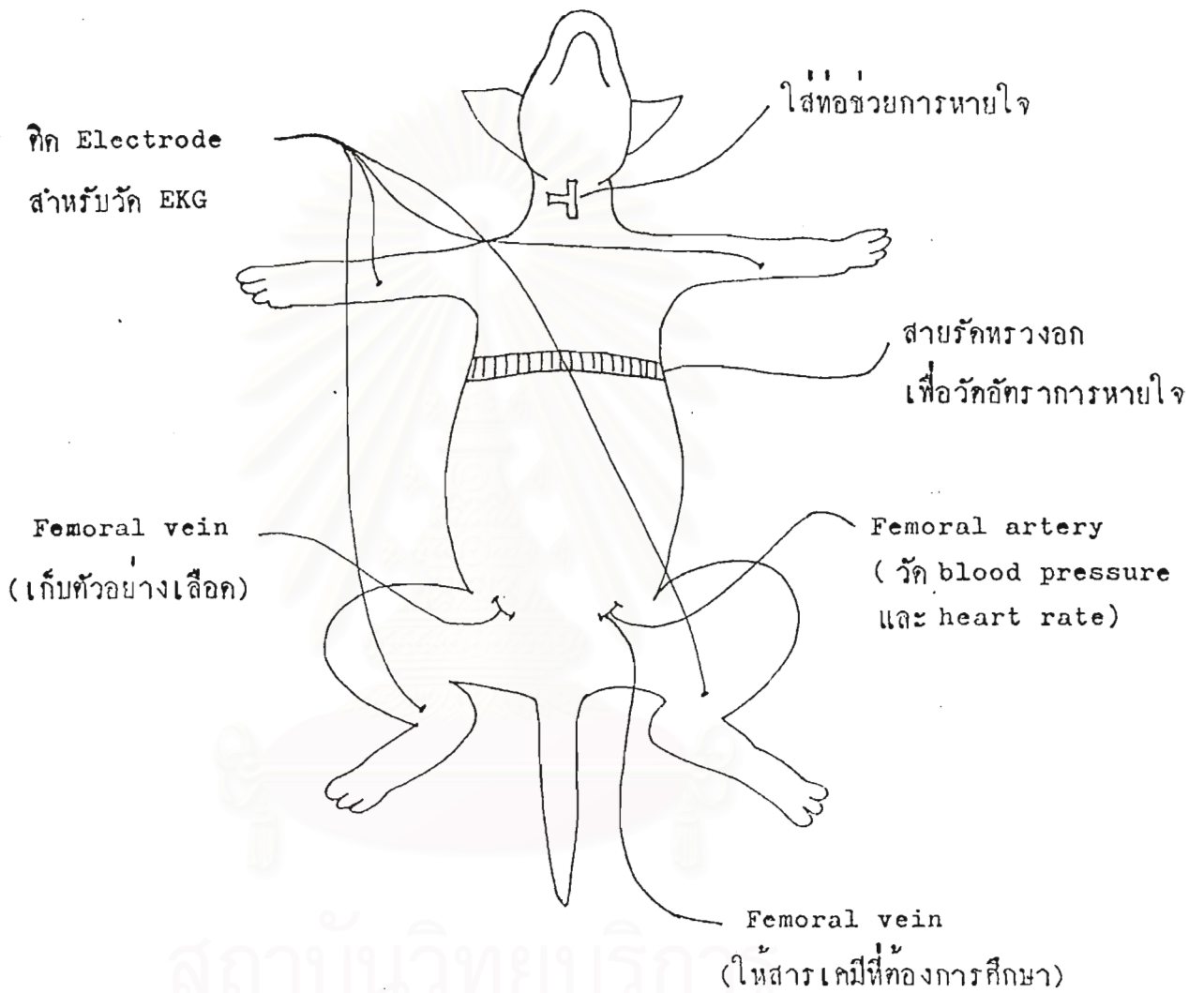
2.6 เมื่อเตรียมสุนัขทดลองพร้อมแล้ว (รูปที่ 3) แบ่งการทดลองออกเป็น 3 กลุ่มดังนี้

2.6.1 การให้เอธานอลอย่างเดียว

โดย infuse 70% ethyl alcohol ในขนาด 1 มิลลิลิตร/กิโลกรัมน้ำหนักตัว/นาที ระหว่างนี้ทำการบันทึกการเปลี่ยนแปลงของอัตราการหายใจ คลื่นไฟฟ้าหัวใจ อัตราการเต้นของหัวใจ ความดันเลือด และเก็บตัวอย่างเลือดปริมาณ 5 มิลลิลิตร นำไปปั่นแยกซีรัม เพื่อหาปริมาณเอธานอล ในทุก ๆ 5 นาที และทันทีที่สัตว์ทดลองเสียชีวิต

2.6.2 การให้มอร์ฟีนอย่างเดียว

ฉีด morphine sulfate ขนาด 1 มิลลิกรัม/กิโลกรัม น้ำหนักตัวครั้งเดียว บันทึกการเปลี่ยนแปลงของอัตราการหายใจ คลื่นไฟฟ้าหัวใจ อัตราการเต้นของหัวใจ ความดันเลือดและเก็บตัวอย่างปัสสาวะจากการใส่สายสวนปัสสาวะประมาณ 5 มิลลิลิตร เพื่อหาปริมาณมอร์ฟีนในทุก ๆ นาทีที่ 5 และทันทีที่สัตว์ทดลองเสียชีวิต



รูปที่ 3 ภาพวาดแสดงตำแหน่งต่าง ๆ ของสุนัขทดลองที่จะทำการวัดอัตราการหายใจ อัตราการเต้นของหัวใจ คลื่นไฟฟ้าของหัวใจ และความดันเลือด

2.6.3 การเกิดปฏิกิริยาร่วมกันระหว่างเอธานอลและมอร์ฟิน

โดย infuse 70% ethyl alcohol ในขนาด 1 มิลลิลิตร/กิโลกรัมน้ำหนักตัว/นาที เมื่อพบว่าสุนัขทดลองมีการเปลี่ยนแปลงเกิดขึ้นหลังจากได้รับเอธานอลแล้ว 1 นาที จึงฉีด morphine sulfate ขนาด 1 มิลลิกรัม/กิโลกรัม น้ำหนักตัวตามทันที บันทึกการเปลี่ยนแปลงอัตราการหายใจ คลื่นไฟฟ้าหัวใจ อัตราการเต้นของหัวใจ ความดันเลือด เก็บตัวอย่างเลือดเพื่อหาปริมาณเอธานอล เก็บตัวอย่าง ปัสสาวะเพื่อหาปริมาณมอร์ฟินในทุก ๆ 5 นาที และทันทีที่สัตว์ทดลองเสียชีวิต

3. วิธีการตรวจวิเคราะห์สาร

3.1 วิธีวิเคราะห์เอธานอล ใช้วิธีแก๊สโครมาโตกราฟี (Gas chromatography) โดยใช้เครื่องมือ Model G.C.D. 240 จากภาควิชานิติเวชวิทยา คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย เป็นวิธีที่มีความไวและความจำเพาะสูงสามารถวิเคราะห์ให้ผลได้รวดเร็ว (Chundele, 1960) การศึกษานี้ใช้เครื่องแก๊สโครมาโตกราฟี โดยปรับอุณหภูมิในตัวหลอดโครมาโตกราฟี ประมาณ 120° เซลเซียส อุณหภูมิของส่วนรับสารตัวอย่าง 160° เซลเซียส อุณหภูมิส่วนวิเคราะห์ 200° เซลเซียส แก๊สนำส่งใช้แก๊สไนโตรเจน 30 มิลลิลิตร/นาที เปลวไฟส่วนวิเคราะห์ได้จากแก๊ส ไนโตรเจน 25 มิลลิลิตร/นาที และอากาศอัด 120 มิลลิลิตร/นาที จากนั้นนำสารที่ต้องการวิเคราะห์โดยใช้เลือดปริมาณ 2 มิลลิลิตร เติมน้ำยา Tertiary buthyl alcohol ความเข้มข้น 2 % ซึ่งเป็นน้ำยามาตรฐานเปรียบเทียบกับ นำสารนั้นใส่เครื่องควบคุมอุณหภูมิ และทำให้ร้อน 30° เซลเซียส แล้วนำสารนั้นมาฉีดเข้าเครื่องแก๊สโครมาโตกราฟีสามารถแสดงผลออกมาได้ โดยเทียบกับสารมาตรฐาน (Freudiger, 1965)

3.2 วิธีวิเคราะห์มอร์ฟิน ใช้วิธี Fluorescence Polarization Immunoassay (FPIA) เป็นวิธีการใหม่ที่สามารถวิเคราะห์ยา หรือสารต่าง ๆ ที่มีอยู่ในร่างกายได้ละเอียดรวดเร็ว มีความไว และความจำเพาะสูง เนื่องจากเป็นวิธีการตรวจโดยใช้ความสามารถของสารที่มีความจำเพาะในการสะท้อนคลื่นไฟฟ้าของสารแต่ละชนิดในช่วงคลื่นต่าง ๆ กัน ซึ่งในการศึกษานี้ได้ใช้เครื่อง TDX Flx

system ความคุมการทำงานด้วยระบบคอมพิวเตอร์ มีการใช้สารเคมีที่เฉพาะต่อการตรวจ คือ Opiate Reagent Opiate Fluorescein Tracer โดยวิธีการตรวจหาระดับมอร์ฟินในร่างกายนั้น สามารถตรวจได้จากน้ำปัสสาวะ เนื่องจากมอร์ฟินเมื่อเข้าสู่กระแสเลือดแล้วจะถูกเมแทบอลิซ์ที่ตับ และขับออกทางปัสสาวะ เวลานำมาตรวจต้องนำมาปั่นแยกตะกอนออกแล้วใช้ micropepett ดูตรงส่วนที่ใสของปัสสาวะในขนาด 50 หรือ 100 ไมโครลิตร มาใส่ถาดหลุมของเครื่องที่สามารถตรวจได้ครั้งละ 20 ตัวอย่าง นำเข้าเครื่อง นำน้ำยา Reagent ที่เฉพาะต่อการตรวจใส่เข้าเครื่องให้ถูกตำแหน่ง แล้วจึงปิดเครื่องหลังจากนั้นเครื่องจึงเริ่มทำการตรวจวิเคราะห์

3. การวิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติ

ผลการทดลองรายงานในรูปค่าเฉลี่ย \pm ความคลาดเคลื่อนมาตรฐานของค่าเฉลี่ย (Mean \pm Standard Error of the mean) ของอัตราการหายใจ อัตราการเต้นหัวใจ ความดันเลือด ระดับความเข้มข้นของเอชานอลในเลือด และระดับความเข้มข้นของมอร์ฟินในปัสสาวะ

การเปรียบเทียบความแตกต่างของอัตราการหายใจ อัตราการเต้นของหัวใจ ความดันเลือด ระหว่างเวลาที่ 0 (ก่อนให้) กับเวลาต่าง ๆ ที่กำหนดภายในกลุ่มที่ได้รับเอชานอลเพียงอย่างเดียว กลุ่มที่ได้รับมอร์ฟินเพียงอย่างเดียว และกลุ่มที่ได้รับเอชานอลร่วมกับมอร์ฟิน โดยใช้ Student's paired t-test และการเปรียบเทียบความแตกต่างระหว่างการทดลองทั้ง 3 กลุ่ม ใช้สถิติ Analysis of variance (ANOVA) ซึ่งจะพิจารณาค่าความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ระดับความเชื่อมั่นที่ 95 % ($P < 0.05$)



บทที่ 3

ผลการทดลอง

1. ผลการทดลองในสุนัขที่ได้รับเอทานอลเพียงอย่างเดียว

การให้ 70 % ethyl alcohol ในขนาด 1 มิลลิลิตร/กิโลกรัม น้ำหนักตัว/นาทึ่ ในสุนัขจำนวน 10 ตัว พบว่าผลที่ได้เมื่อเทียบเป็นค่าเปอร์เซ็นต์ที่เปลี่ยนแปลง (percentage change) กับค่าควบคุมก่อนให้ มีผลดังนี้

1.1 ผลต่ออัตราการหายใจ

พบว่าในนาทึ่ที่ 5 อัตราการหายใจเพิ่มขึ้นจากนาทึ่ที่ 0 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ $p < 0.001$ โดยอัตราการหายใจเพิ่มขึ้นเป็น 26.47 ± 7.01 % ซึ่งต่อมาในนาทึ่ที่ 10 อัตราการหายใจเริ่มช้าลงเล็กน้อยแต่ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ พบว่ามีการเปลี่ยนแปลงเพียง 3.92 ± 7.01 % โดยลักษณะการหายใจที่ช้าลงนี้มีอัตราที่สม่ำเสมอ ในเวลาต่อมาแนวโน้มของอัตราการหายใจจึงลดลงเรื่อย ๆ จากนาทึ่ที่ 25 ถึง นาทึ่ที่ 45 ลดลงดังนี้ 14.71 ± 6.37 %, 23.53 ± 7.01 %, 42.16 ± 4.85 %, 52.94 ± 7.59 %, 58.82 ± 8.97 %, 68.14 ± 10.14 %, 75.49 ± 10.63 % ซึ่งเป็นการลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ $p < 0.001$ หลังจากนั้นในนาทึ่ที่ 50 อัตราการหายใจจะช้าลงมากซึ่งมีสุนัขบางจำนวนได้หยุดหายใจแล้ว แต่ตัวอื่นยังหายใจอยู่ มีอัตราการหายใจที่ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ $p < 0.001$ ตั้งแต่นาทึ่ที่ 50 จนถึงนาทึ่ที่ 75 ตามลำดับดังนี้ 88.24 ± 9.21 %, 92.16 ± 8.13 %, 97.06 ± 8.28 %, 98.04 ± 8.13 %, 99.02 ± 7.89 %, 100 ± 7.84 % (รูปที่ 4, 5)

1.2 ผลต่ออัตราการเต้นของหัวใจและคลื่นไฟฟ้าหัวใจ

พบว่าในช่วงนาทึ่ที่ 5 และ 10 อัตราการเต้นของหัวใจเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ $p < 0.001$ เป็น 10.71 ± 1.81 %, 10.32 ± 3.69 % ตามลำดับ เมื่อนาทึ่ที่ 15 และ 20 อัตราการเต้นของหัวใจมีแนวโน้มลดลง แต่ยังคงสูงกว่าจากนาทึ่ที่ 0 เพียงเล็กน้อยอย่างไม่มีความสำคัญทางสถิติดังนี้ 5.49 ± 4.74 %, 5.49 ± 4.74 %

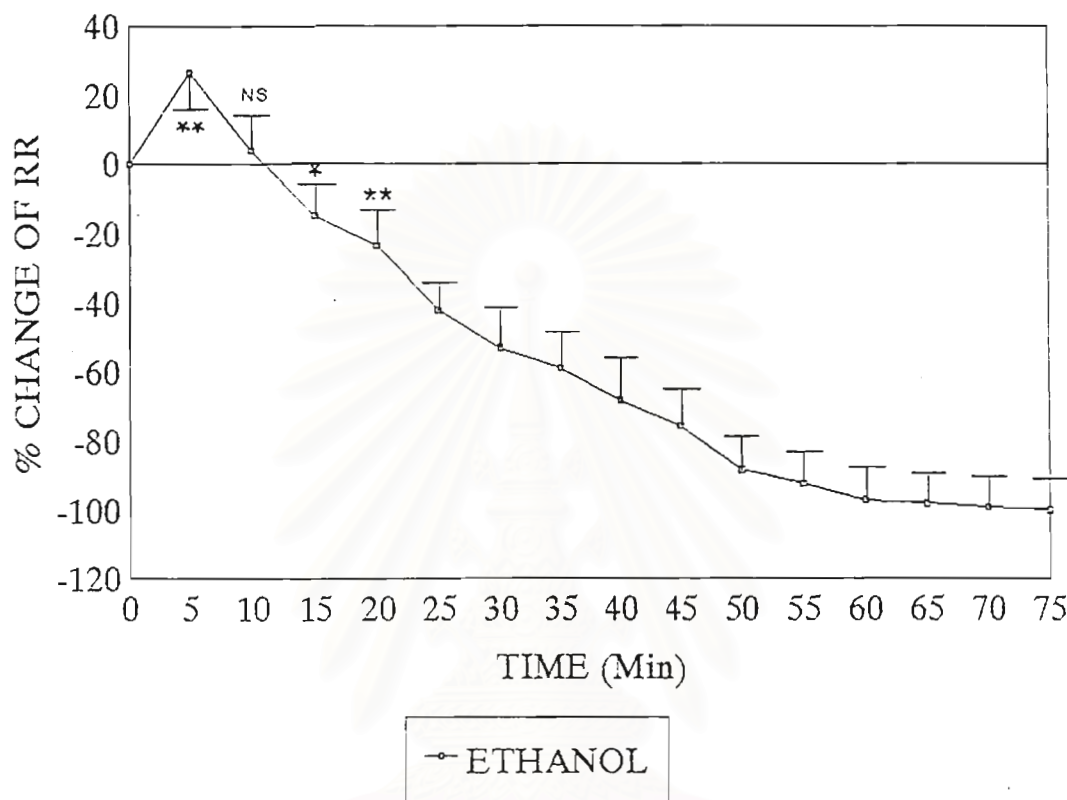
1.95 ± 5.13 % หลังจากนั้นอัตราการเต้นของหัวใจได้เริ่มลดลงเรื่อย ๆ จนถึงนาที่ที่ 75 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ $p < 0.001$ อัตราการเต้นของหัวใจลดลงถึง 97.56 ± 3.03 % โดยอัตราการเต้นของหัวใจที่ช้าลงนี้จะพบลักษณะของคลื่นไฟฟ้าหัวใจที่มี P-R interval ที่ยาวขึ้น และอาจพบลักษณะการเต้นของหัวใจที่ผิดจังหวะ (cardiac arrhythmia) ซึ่งในการทดลองนี้พบว่ามีสุนัขจำนวน 3 ตัว ที่มีลักษณะของคลื่นไฟฟ้าหัวใจที่มี P wave แต่ไม่พบ QRS complex ซึ่งเป็นลักษณะที่เรียกว่า heart block (รูปที่ 6,7)

1.3 ผลต่อระดับความดันเลือด

ระดับความดันซิสโตลิกมีการเปลี่ยนแปลงทันที มีการลดลงของระดับความดันอย่างช้า ๆ โดยไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในนาที่ที่ 5 เป็น 6.34 ± 3.87 % แต่หลังจากนั้นเริ่มลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ $p < 0.001$ ตั้งแต่ นาที่ที่ 10 จนถึงนาที่ที่ 75 คือ 13.02 ± 3.27 % เป็น 98.12 ± 3.12 % ระดับความดันไดแอสโตลิกมีการลดลงอย่างเห็นได้ชัดเจนทันที ตั้งแต่ นาที่ที่ 5 คิดเป็น 11.87 ± 4.16 % และในนาที่ที่ 75 คิดเป็น 97.18 ± 4.44 % (รูปที่ 8,9,10)

สำหรับระดับความเข้มข้นของเอชานอลในเลือดที่ตรวจพบได้ในนาที่ที่ 5 มีค่าเท่ากับ 32.55 ± 2.29 มิลลิกรัมเปอร์เซ็นต์ และมีระดับสูงขึ้นเรื่อย ๆ จนถึงนาที่ที่ 75 มีระดับความเข้มข้นของเอชานอลในเลือดเท่ากับ 164.03 ± 6.89 มิลลิกรัมเปอร์เซ็นต์ ดังตารางที่ 2 โดยมีความสัมพันธ์กับการเปลี่ยนแปลงทั้งหลายที่ได้กล่าวข้างต้น และส่งผลในสุนัขเสียชีวิตในเวลาเฉลี่ยที่ 57.5 นาที (รูปที่ 29)

สถาบันนวัตยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



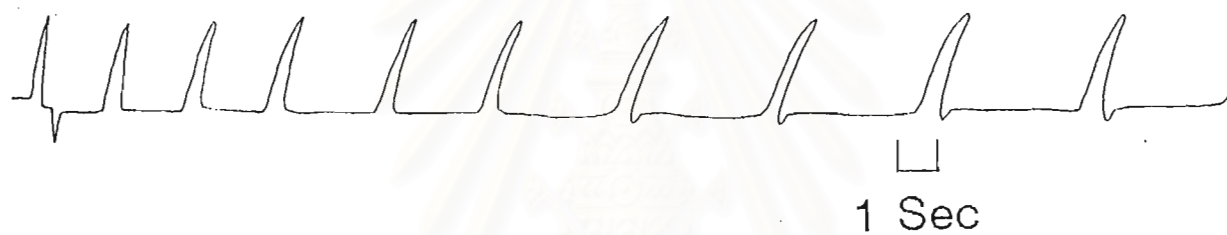
รูปที่ 4 อัตราการหายใจ (RR) ของสุนัขในเวลาต่างๆ หลังจากได้รับ เอทานอลขนาด 1 มิลลิลิตร/กิโลกรัมน้ำหนักตัว/นาที แต่ละจุดแสดงค่าเฉลี่ยของอัตราการหายใจ คิดเทียบค่าที่จุดเวลา 0 (ก่อนให้) เป็น เปอร์เซ็นต์ที่เปลี่ยนแปลง \pm SEM (n=10)

NS = non-significant,

* = $p < 0.05$

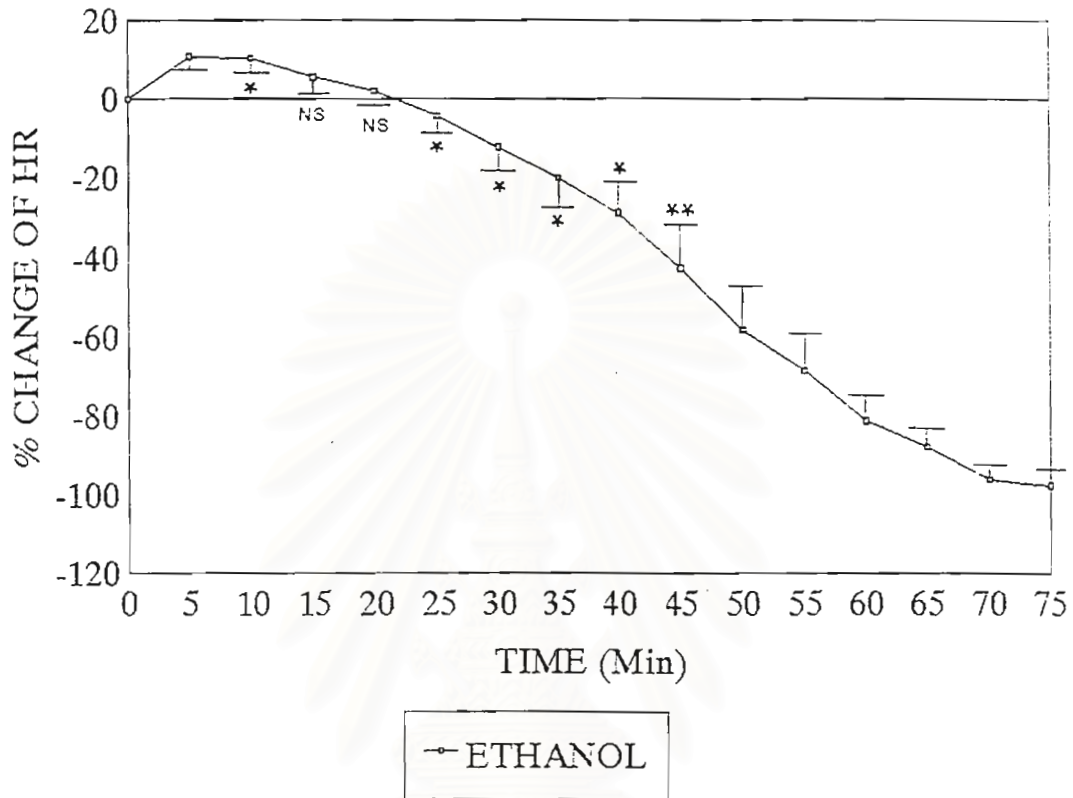
** = $p < 0.01$

ไม่มีเครื่องหมาย = $p < 0.001$



รูปที่ 5 การเปลี่ยนแปลงการหายใจของสุนัขภายหลังจากได้รับเอธานอลขนาด
1 มิลลิลิตร/กิโลกรัมน้ำหนักตัว/นาที อัตราการหายใจเริ่มช้าลงในนาที
ที่ 10 ไปจนหยุดการหายใจในนาทีที่ 50

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



รูปที่ 6 อัตราการเต้นของหัวใจ (HR) ของสุนัขในเวลาต่าง ๆ หลังจากได้รับเอทานอลขนาด 1 มิลลิลิตร/กิโลกรัมน้ำหนักตัว/นาที แต่ละจุดแสดงค่าเฉลี่ยของอัตราการเต้นของหัวใจ คิดเทียบค่าที่จุดเวลา 0 (ก่อนให้) เป็นเปอร์เซ็นต์ที่เปลี่ยนแปลง \pm SEM (n=10)

NS = non-significant

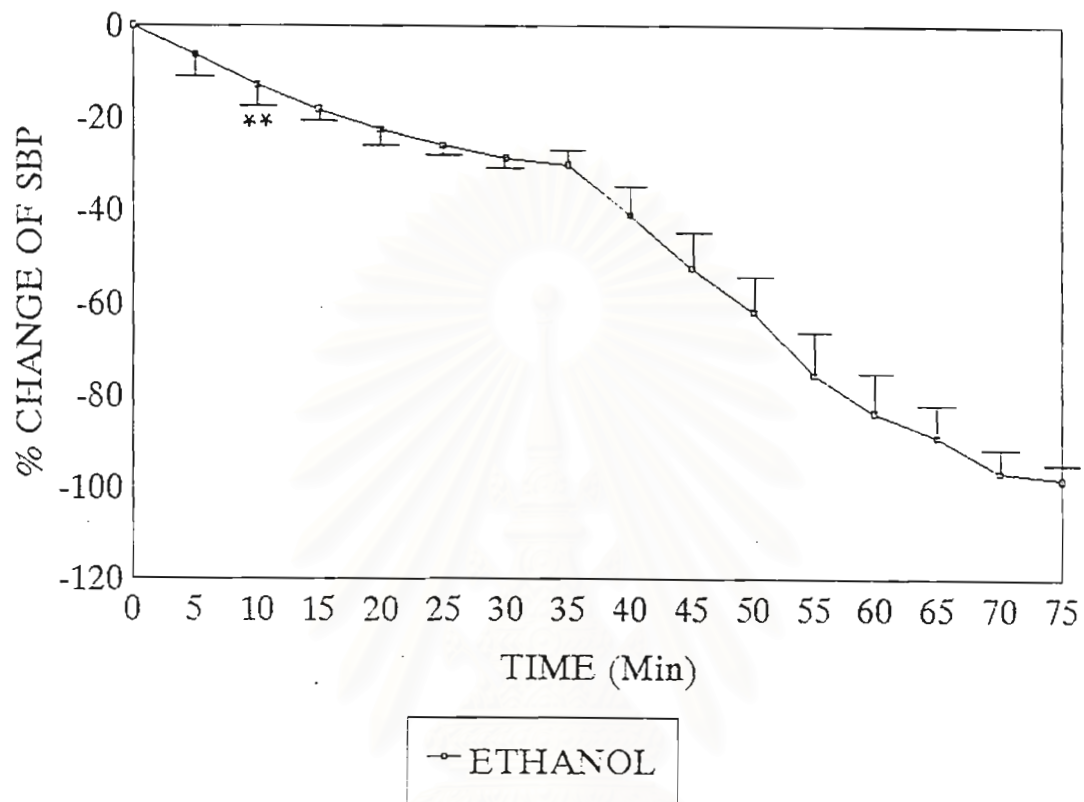
* = $p < 0.05$

** = $p < 0.01$

ไม่มีเครื่องหมาย = $p < 0.001$



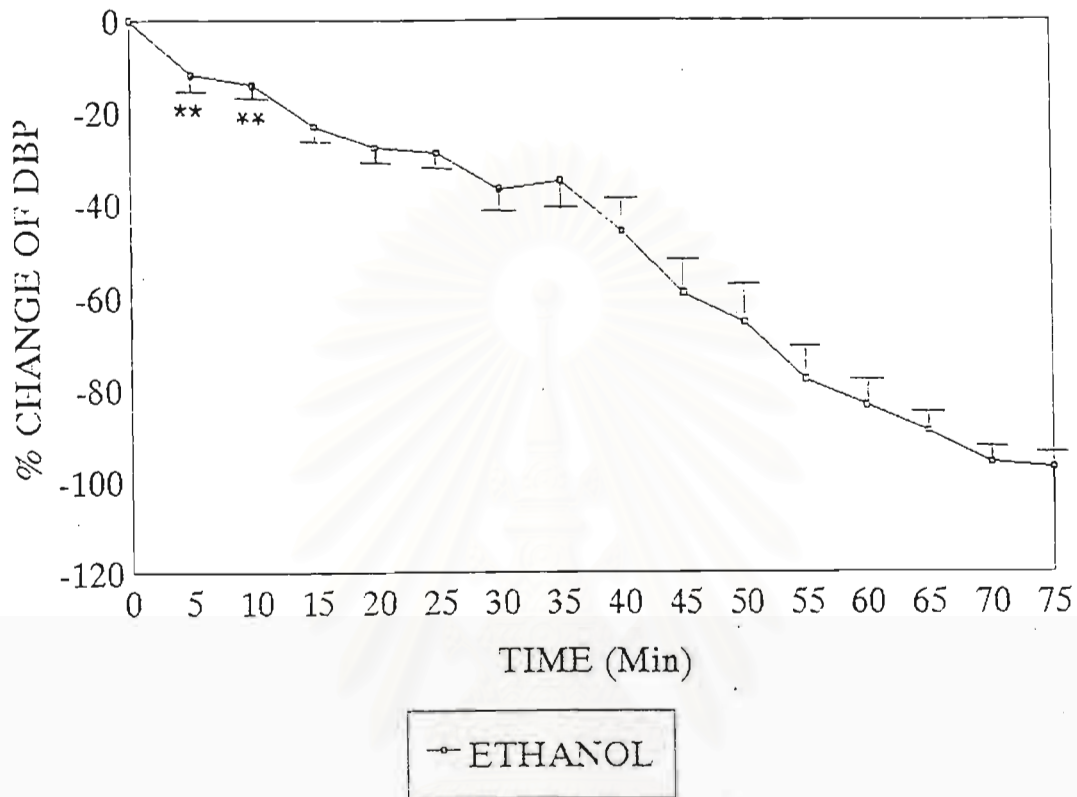
รูปที่ 7 การเปลี่ยนแปลงของคลื่นไฟฟ้าหัวใจ ภายหลังจากได้รับเอทานอลขนาด 1 มิลลิลิตร/
กิโลกรัมน้ำหนักตัว/นาที
บน คลื่นไฟฟ้าหัวใจก่อนให้เอทานอล
ล่าง คลื่นไฟฟ้าหัวใจแสดงการเต้นผิดจังหวะของหัวใจ (Arrythmia) ในนาทีที่ 60



รูปที่ 8 ระดับความดันซิสโตลิก (SBP) ของสุนัขในเวลาต่าง ๆ หลังจากได้รับเอทานอลขนาด 1 มิลลิลิตร/กิโลกรัมน้ำหนักตัว/นาที แต่ละจุดแสดงค่าเฉลี่ยของระดับความดันซิสโตลิก คิดเทียบค่าที่จุดเวลา 0 (ก่อนให้) เป็นเปอร์เซ็นต์ที่เปลี่ยนแปลง \pm SEM (n=10)

** = $p < 0.01$

ไม่มีเครื่องหมาย = $p < 0.001$



รูปที่ 9 ระดับความดันไดแอสโตลิก (DBP) ของสุนัขในเวลาต่าง ๆ หลังจากได้รับเอธานอลขนาด 1 มิลลิลิตร/กิโลกรัมน้ำหนักตัว/นาที แต่ละจุดแสดงค่าเฉลี่ยของระดับความดันไดแอสโตลิก คัดเทียบค่าที่จุดเวลา 0 (ก่อนให้) เป็นเปอร์เซ็นต์ที่เปลี่ยนแปลง \pm SEM (n=10)

** = $p < 0.01$

ไม่มีเครื่องหมาย = $p < 0.001$



รูปที่ 10 ผลการเปลี่ยนแปลงความดันเลือดภายหลังได้รับเอทานอล ขนาด 1 มิลลิกรัม/กิโลกรัม น้ำหนักตัว/นาที ในสุนัขที่ได้รับยาสลบ

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

เวลา (นาที)	0	5	10	15	20	25	30	35	40	45	50	55	60	65	70	75
ระดับความเข้มข้น ของเอทานอลใน เลือด (มิลลิกรัม เปอร์เซ็นต์)	-	32.55	43.65	51.79	60.46	80.06	96.05	109.86	123.85	130.76	139.89	145.59	150.74	159.21	156.31	164.03
		+2.29	+2.99	+2.40	+3.11	+4.08	+3.06	+2.07	+1.39	+2.36	+4.12	+3.81	+5.1	+5.64	+6.23	+6.89

ตารางที่ 2 แสดงระดับความเข้มข้นของเอทานอลในเลือด (มิลลิกรัมเปอร์เซ็นต์) เมื่อได้รับเอทานอลเพียงอย่างเดียวขนาด 1 มิลลิกรัม/กิโลกรัมน้ำหนักตัว/นาที

2. ผลการทดลองในสุนัขกลุ่มที่ได้รับมอร์ฟินเพียงอย่างเดียว

การให้มอร์ฟินในขนาด 1 มิลลิกรัม/กิโลกรัมน้ำหนักตัว ในสุนัขจำนวน 10 ตัว พบว่าผลที่ได้เมื่อเทียบเป็นค่าเปอร์เซ็นต์ที่เปลี่ยนแปลง (percentage change) กับค่าควบคุมก่อนให้มอร์ฟิน

2.1 ผลต่ออัตราการหายใจ

อัตราการหายใจจะมีการลดลงทันทีในนาทีที่ 5 คิดเป็น $27.38 \pm 2.6 \%$ ต่อจากนั้นอัตราการหายใจจะช้าลงอย่างสม่ำเสมออย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ $p < 0.001$ ตั้งแต่นาทีที่ 10, 15, 20, 25 คือ $33.98 \pm 4.48 \%$, $36.82 \pm 5.14 \%$, $43.42 \pm 4.67 \%$, $49.08 \pm 5.9 \%$ ตามลำดับ หลังจากนั้นสุนัขบางตัวที่เริ่มมีอัตราการหายใจช้าลงอย่างมากจะมีอัตราการหายใจที่เปลี่ยนแปลงไปจากเดิมทั้ง อัตราการหายใจและจังหวะ จะพบว่าอัตราการหายใจจากที่ช้าลงจะเริ่มเร็วขึ้น และมีความแรงขึ้น จังหวะไม่สม่ำเสมอ หลังจากนั้นความแรงของการหายใจจะลดลง อัตราการหายใจจะช้าลงเกิดเป็นช่วง ๆ ซึ่งลักษณะของการหายใจแบบนี้เรียกว่า Cheyne-stokes respiration พบได้ในนาทีที่ 30-55 ทำให้การนับอัตราการหายใจต่อนาทีอาจไม่แน่นอน ทำให้พบว่าไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ตั้งแต่นาทีที่ 30, 35, 40, 45, 50, 55 ดังนี้คือ $34.93 \pm 20.39 \%$, $44.37 \pm 18.1 \%$, $21.71 \pm 20.63 \%$, $34.93 \pm 23.7 \%$, $9.44 \pm 26.48 \%$ ตามลำดับ และเมื่อสิ้นสุดการเปลี่ยนแปลงดังกล่าว อัตราการหายใจเริ่มช้าลงจนหยุดหายใจ ตั้งแต่นาทีที่ 60 ถึงนาทีที่ 85 เป็น $67.02 \pm 13.07 \%$ และ $100 \pm 7.49 \%$ (รูปที่ 11, 12)

2.2 ผลต่ออัตราการเต้นของหัวใจและคลื่นไฟฟ้าของหัวใจ

อัตราการเต้นของหัวใจช้าลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ $p < 0.001$ ในนาทีที่ 5 คิดเป็น $9.83 \pm 2.46 \%$ ต่อมาอัตราการเต้นของหัวใจที่ช้าลงนั้นจะคงที่อยู่ตลอดระยะเวลา 40 นาที คือตั้งแต่นาทีที่ 10 ถึง 45 เป็น $13.83 \pm 1.60 \%$ และ $17.47 \pm 5.51 \%$ หลังจากนั้นอัตราการเต้นของหัวใจจะลดลงอย่างเห็นได้ชัดเจนในนาทีที่ 50, 60, 70, 80 เปลี่ยนเป็น $26.21 \pm 8.08 \%$, $46.77 \pm 13.58 \%$, $62.61 \pm 10.93 \%$, $85.54 \pm 7.26 \%$ ซึ่งอยู่ในช่วงนาทีที่ 60 มีสุนัข 3 ตัวที่ได้เสียชีวิตแล้ว ส่วนลักษณะของคลื่นไฟฟ้าจากที่เป็น normal

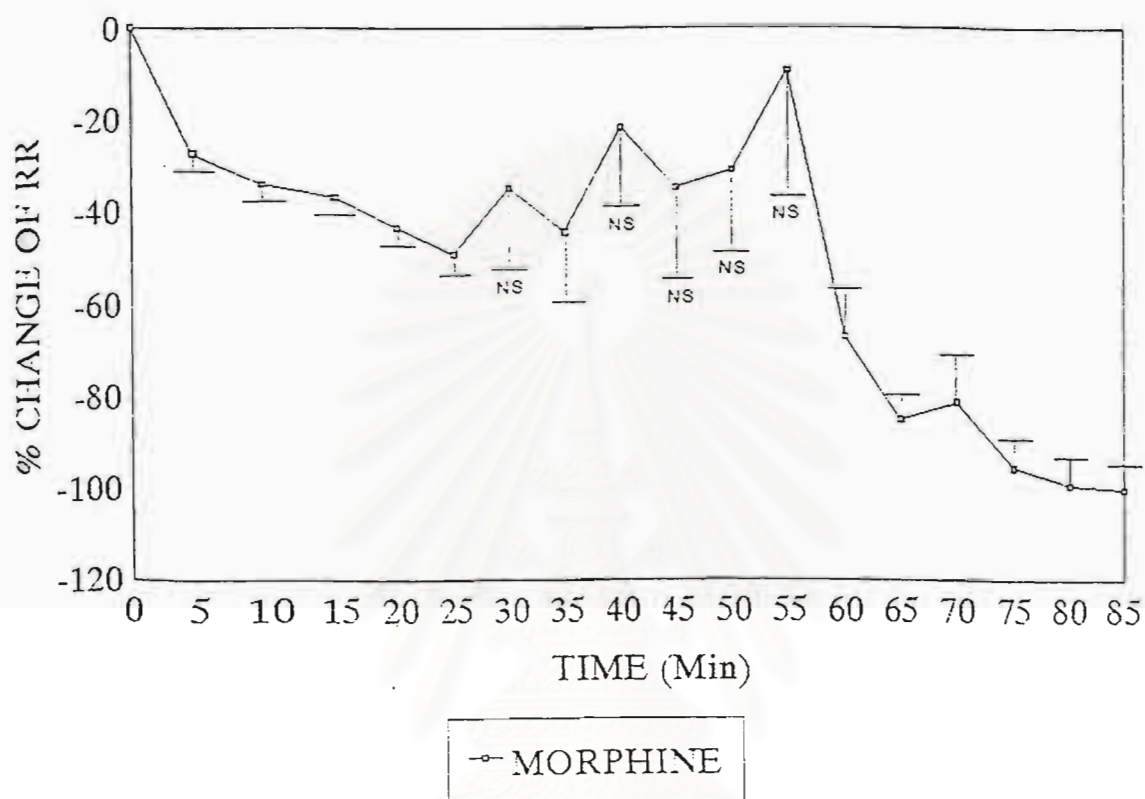
sinus rhythm จะมีการเปลี่ยนแปลงเป็น sinus bradycardia และในที่สุด เปลี่ยนเป็น idioventricular rhythm ที่แสดงว่าสุนัขได้เสียชีวิตแล้ว (รูปที่ 13,14)

2.3 ผลต่อความดันเลือด

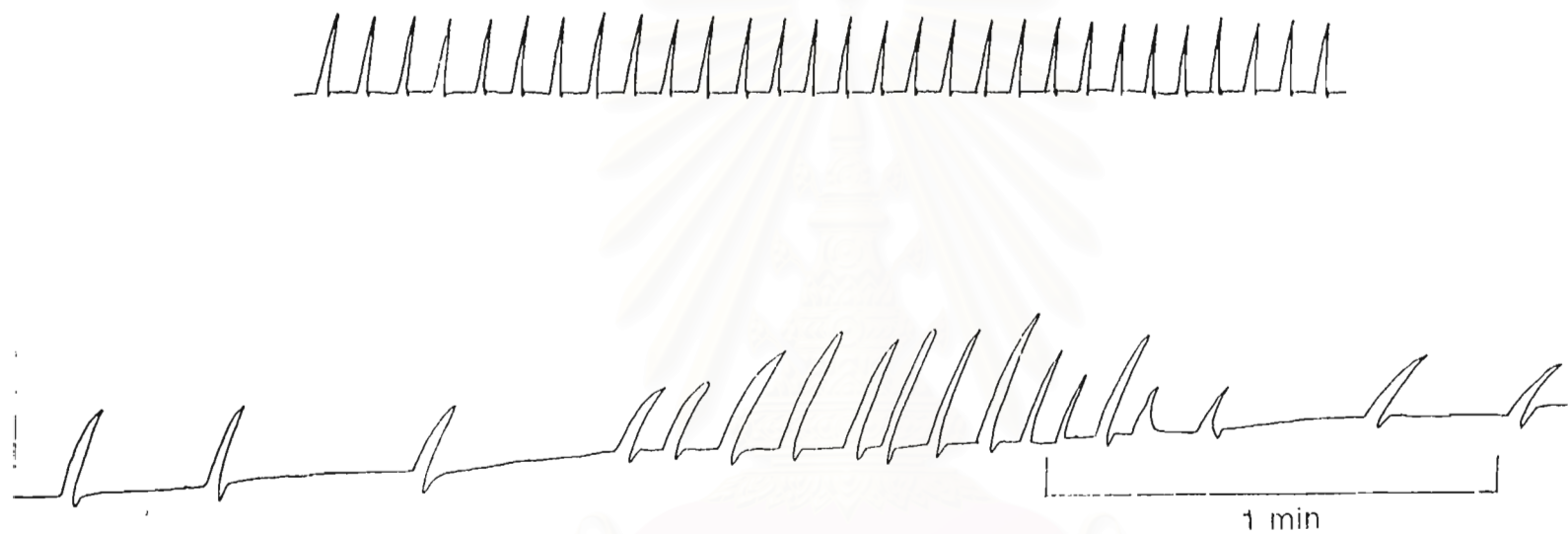
ระดับความดันซิสโตลิกจะลดลงทันทีอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ $p < 0.001$ ในนาทีที่ 5 คิดเป็น 27.69 ± 1.60 % และหลังจากนั้นระดับความดันซิสโตลิกจะเพิ่มขึ้นจากที่ลดลงอย่างมากขึ้นมาเล็กน้อยในนาทีที่ 10 ถึงนาทีที่ 45 คือ 23.79 ± 3.27 % และ 26.07 ± 6.66 และในนาทีที่ 50,60,70,80 ระดับความดันซิสโตลิกมีแนวโน้มลดลงเรื่อย ๆ ดังนี้ 35.49 ± 7.71 %, 50.54 ± 11.38 %, 66.35 ± 10.81 %, 85.96 ± 6.86 % ตามลำดับ ส่วนระดับความดันไดแอสโตลิกมีการเปลี่ยนแปลงเช่นเดียวกัน โดยเริ่มลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ $p < 0.001$ ในนาทีที่ 5 เป็น 28.26 ± 1.86 % และเพิ่มขึ้นเล็กน้อยในนาทีที่ 10 ถึงนาทีที่ 45 เป็น 24.63 ± 3.74 % และ 35.64 ± 6.68 % และลดลงอย่างมากตั้งแต่นาทีที่ 50 ถึงนาทีที่ 80 คือ 44.69 ± 7.26 % และ 92.65 ± 7.48 % (รูปที่ 15,16,17)

สำหรับระดับความเข้มข้นของมอร์ฟินในปัสสาวะที่ตรวจพบได้ตั้งแต่นาทีที่ 30 มีขนาด 27.10 ± 2.54 นาโนกรัม/มิลลิลิตร และมีระดับสูงขึ้นเรื่อย ๆ จนถึงนาทีที่ 85 มีระดับความเข้มข้นของมอร์ฟินในปัสสาวะเท่ากับ 105.57 ± 7.22 นาโนกรัม/มิลลิลิตร ดังตารางที่ 3 โดยมีความสัมพันธ์กับการเปลี่ยนแปลงทั้งหลายที่ได้กล่าวมาข้างต้น และส่งผลในสุนัขเสียชีวิตในเวลาเฉลี่ย 70.5 นาที (รูปที่ 29)

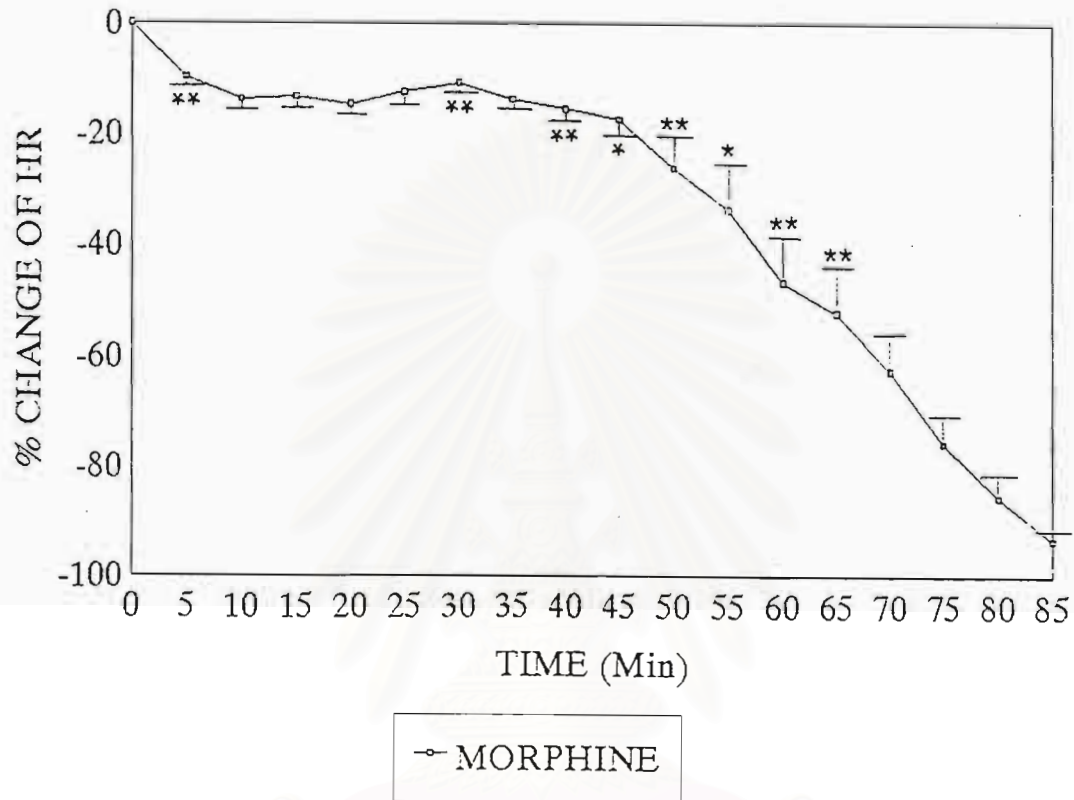
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



รูปที่ 11 อัตราการหายใจ (RR) ของสุนัขในเวลาต่าง ๆ หลังจากได้รับ มอร์ฟีนขนาด 1 มิลลิกรัม/กิโลกรัมน้ำหนักตัว แต่ละจุดแสดงค่าเฉลี่ยของอัตราการหายใจ คิดเทียบค่าที่จุดเวลา 0 (ก่อนให้) ± ปีนเปอร์เซ็นต์ที่เปลี่ยนแปลง + SEM (n=10)
 NS = non-significant
 ไม่มีเครื่องหมาย = $p < 0.001$



รูปที่ 12 ผลการเปลี่ยนแปลงการหายใจภายหลังได้รับมอร์ฟีนขนาด 1 มิลลิกรัม/กิโลกรัม น้ำหนักตัว
 บน แสดงการหายใจก่อนให้มอร์ฟีน
 ล่าง แสดงการหายใจภายหลังให้มอร์ฟีน ในนาทีที่ 35 ลักษณะการหายใจช้าลง และมีลักษณะการหายใจที่ผิดปกติ ที่เรียกว่า Cheyne-stokes respiration

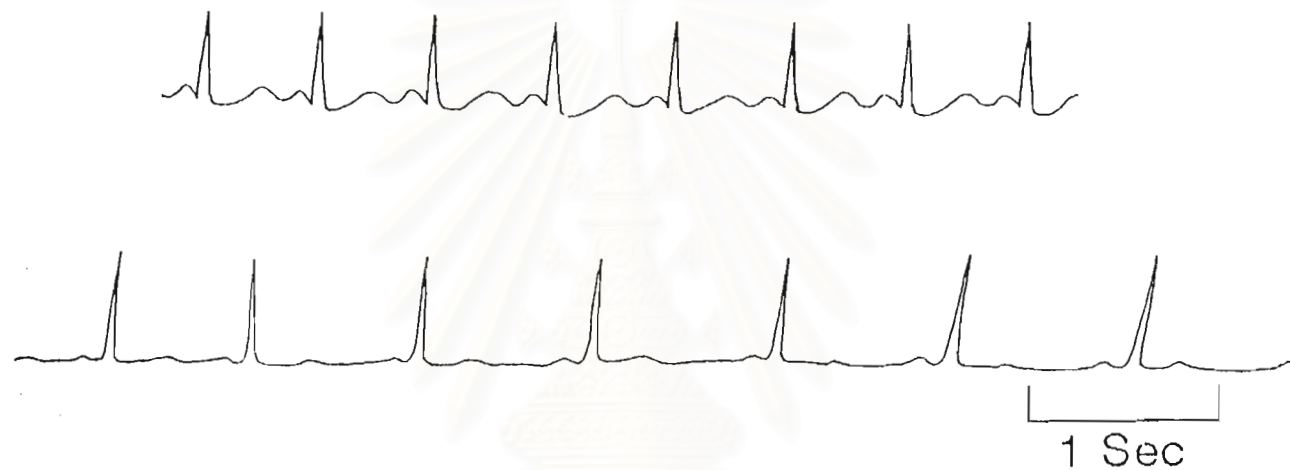


รูปที่ 13 อัตราการเต้นของหัวใจ (HR) ของสุนัขในเวลาต่าง ๆ หลังจากได้รับมอร์ฟีนขนาด 1 มิลลิกรัม/กิโลกรัมน้ำหนักตัว แต่ละจุดแสดงค่าเฉลี่ยของอัตราการเต้นของหัวใจ คิดเทียบค่าที่จุดเวลา 0 (ก่อนให้) เป็นเปอร์เซ็นต์ที่เปลี่ยนแปลง \pm SEM (n=10)

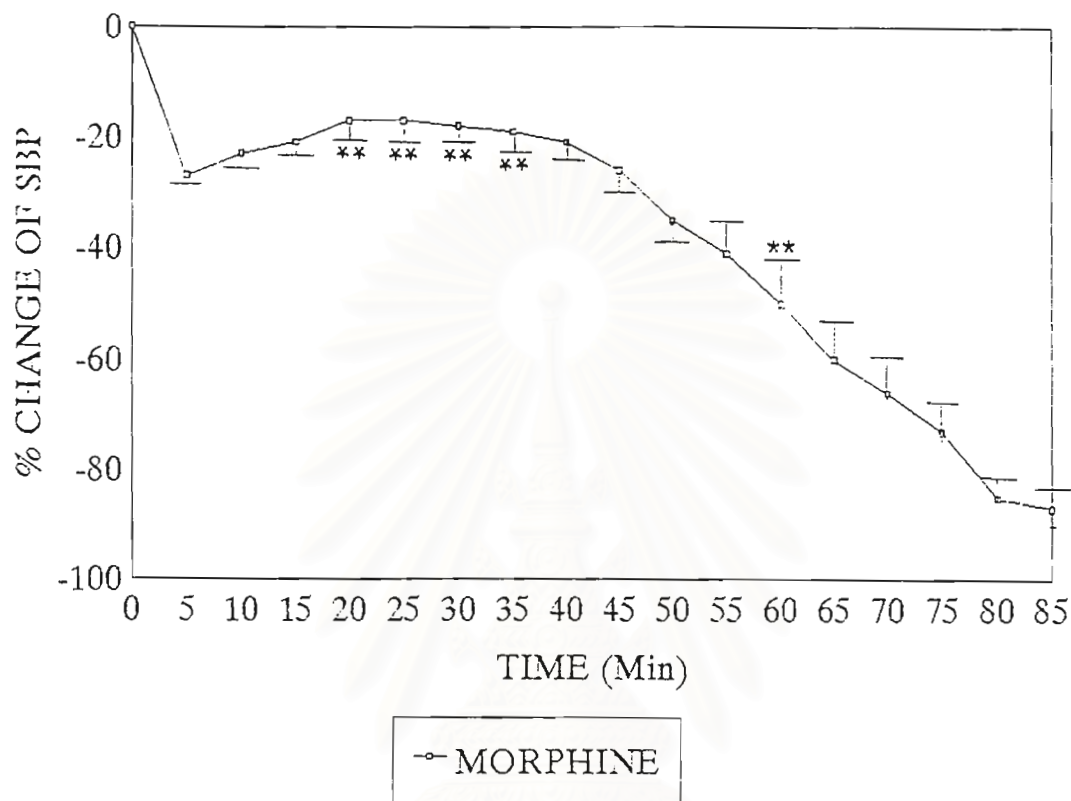
* = $p < 0.05$

** = $p < 0.01$

ไม่มีเครื่องหมาย = $p < 0.001$



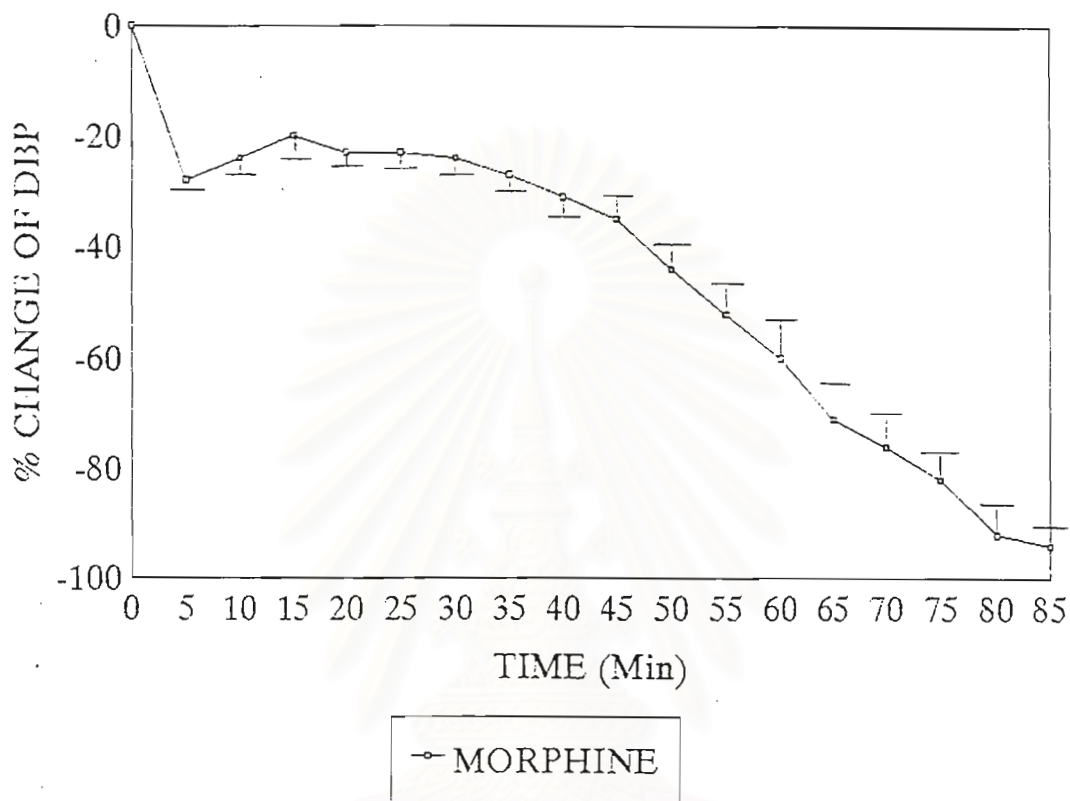
รูปที่ 14 การเปลี่ยนแปลงของคลื่นไฟฟ้าหัวใจ ภายหลังจากได้รับมอร์ฟีนขนาด 1 มิลลิกรัม/
กิโลกรัมน้ำหนักตัว
บน คลื่นไฟฟ้าหัวใจก่อนให้มอร์ฟีน
ล่าง คลื่นไฟฟ้าหัวใจเปลี่ยนเป็น sinus bradycardia ในนาทีที่ 70



รูปที่ 15 ระดับความดันซิสโตลิก (SBP) ของสุนัขในเวลาต่าง ๆ หลังจากได้รับมอร์ฟีนขนาด 1 มิลลิกรัม/กิโลกรัมน้ำหนักตัว แต่ละจุดแสดงค่าเฉลี่ยของระดับความดันซิสโตลิก คิดเทียบค่าที่จุดเวลา 0 (ก่อนให้) เป็นเปอร์เซ็นต์ที่เปลี่ยนแปลง \pm SEM (n=10)

** = $p < 0.01$

ไม่มีเครื่องหมาย = $p < 0.001$



รูปที่ 16 ระดับความดันไดแอสโตลิก (DBP) ของสุนัขในเวลาต่าง ๆ หลังจากได้รับมอร์ฟีนขนาด 1 มิลลิกรัม/กิโลกรัมน้ำหนักตัว แต่ละจุดแสดงค่าเฉลี่ยของระดับความดันไดแอสโตลิก คิดเทียบค่าที่จุดเวลา 0 (ก่อนให้) เป็นเปอร์เซ็นต์ที่เปลี่ยนแปลง \pm SEM (n=10) ทุกจุดมีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ $p < 0.001$

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



รูปที่ 17 ผลการเปลี่ยนแปลงความดันเลือดในสุนัขภายหลังได้รับมอร์ฟีนขนาด 1 มิลลิกรัม/กิโลกรัมน้ำหนักตัว

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

เวลา (นาที)	0	5	10	15	20	25	30	35	40	45	50	55	60	65	70	75	80	85
ระดับความเข้มข้น มอร์ฟีนในปัสสาวะ (นาโนกรัม/ มิลลิลิตร)	-	0	0	0	0	0	27.10	44.71	78.20	87.53	91.11	93.71	94.82	98.14	100.32	102.73	106.7	105.57
							<u>12.54</u>	<u>14.16</u>	<u>14.09</u>	<u>13.57</u>	<u>13.35</u>	<u>12.58</u>	<u>14.42</u>	<u>16.04</u>	<u>16.53</u>	<u>17.31</u>	<u>16.39</u>	<u>17.22</u>

ตารางที่ 3 แสดงระดับความเข้มข้นของมอร์ฟีนในปัสสาวะ (นาโนกรัม/มิลลิลิตร) เมื่อได้รับมอร์ฟีน เพียงอย่างเดี่ยวขนาด 1 มิลลิกรัม/กิโลกรัมน้ำหนักตัว



3. ผลการทดลองในสุนัขกลุ่มที่ให้เอชานอลและมอร์ฟินเพื่อดูปฏิกิริยาร่วม

การให้ 70 % ethyl alcohol ในขนาด 1 มิลลิลิตร/กิโลกรัม น้ำหนักตัว/นาที จนสุนัขมีการเปลี่ยนแปลงเกิดขึ้น คือ มีอัตราการหายใจเพิ่มขึ้น อัตราการเต้นของหัวใจเพิ่มขึ้น ความดันเลือดลดลง เมื่อสิ้นสุดนาทีที่ 1 หลังฉีดมอร์ฟินขนาด 1 มิลลิกรัม/กิโลกรัมน้ำหนักตัว ในสุนัขจำนวน 10 ตัว พบว่าผลที่ได้เมื่อเปรียบเทียบกับค่าเปอร์เซ็นต์ที่เปลี่ยนแปลงกับค่าควบคุมก่อนให้มีดังนี้

3.1 ผลต่ออัตราการหายใจ

อัตราการหายใจจะมีการเพิ่มขึ้นเล็กน้อยจากนาทีที่ 0 ถึงนาทีที่ 5 หลังจากให้มอร์ฟินเป็น 16.96 ± 19.31 % ซึ่งพบว่าไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่หลังจากนั้นอัตราการหายใจเริ่มลดลงในนาทีที่ 10 เป็น 9.81 ± 19.31 % และมีการเปลี่ยนแปลงอย่างมากกว่าในนาทีที่ 15, 20, 30 อัตราการหายใจลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ $p < 0.001$ คือ 24.98 ± 11.28 %, 60.66 ± 8.07 %, 86.52 ± 9.94 % จากนั้นอัตราการหายใจเริ่มช้าลงอย่างมาก ซึ่งมีสุนัขจำนวน 4 ตัว ได้หยุดหายใจแล้วตั้งแต่นาทีที่ 35 ซึ่งมีการเปลี่ยนแปลงเป็น 92.77 ± 9.5 % จากนั้นอัตราการหายใจช้าลงจนหยุดการหายใจในนาทีที่ 60 คิดเป็น 98.12 ± 7.50 % (รูปที่ 18, 19)

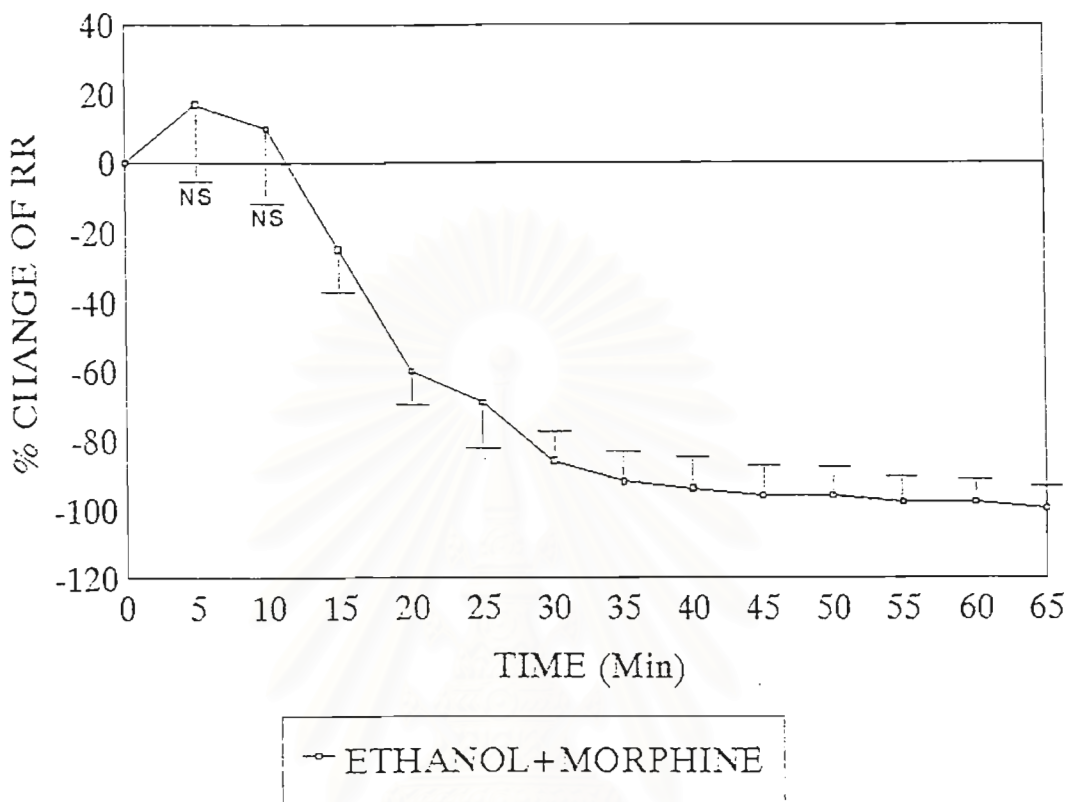
3.2 ผลต่ออัตราการเต้นของหัวใจและคลื่นไฟฟ้าหัวใจ

อัตราการเต้นของหัวใจมีการเปลี่ยนแปลงโดยมีการเพิ่มขึ้นในนาทีที่ 5, 10, 15 เพียงเล็กน้อยอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติดังนี้คือ 7.64 ± 4.01 %, 3.01 ± 5.30 %, 1.32 ± 4.28 % ตามลำดับ และเริ่มลดลงอย่างชัดเจนตั้งแต่นาทีที่ 40 ดังนี้คือ 14.29 ± 5.9 % และ 77.46 ± 11.37 % ในช่วงนาทีที่ 45 อัตราการเต้นของหัวใจช้าลงอย่างมากถึงนาทีที่ 60 โดยมีการเปลี่ยนแปลงเป็น 85.92 ± 8.10 % และ 94.92 ± 5.57 % และลักษณะของคลื่นไฟฟ้าหัวใจเปลี่ยนแปลงจากที่เป็น normal sinus rhythm เป็น sinus bradycardia อย่างรวดเร็ว และสามารถพบคลื่นไฟฟ้าหัวใจที่ผิดปกติได้ในสุนัข 2 ตัว เป็นแบบ ventricular fibrillation เมื่อสุนัขเสียชีวิตคลื่นไฟฟ้าหัวใจจะเปลี่ยนเป็น idioventricular rhythm และเป็น standstill ในที่สุด (รูป 20, 21)

3.3 ผลต่อระดับความดันเลือด

ระดับความดันซิสโตลิกจะมีการเปลี่ยนแปลงทันที พบว่าระดับความดันเริ่มลดลงตั้งแต่วันที่ 5 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ $p < 0.001$ คือ 27.63 ± 4.36 % ต่อจากนั้นระดับความดันซิสโตลิกในช่วงวันที่ 10 ถึงวันที่ 20 มีการเปลี่ยนแปลงเพียงเล็กน้อยดังนี้ 25.67 ± 2.88 %, 30.54 ± 3.22 %, 33.83 ± 3.94 % ตามลำดับ ในวันที่ 25 ระดับความดันมีการลดลงมากขึ้นเรื่อย ๆ จนถึงวันที่ 50 คือ 44.71 ± 6.26 %, 93.5 ± 7.28 % ซึ่งในช่วงเวลาต่อมาระดับความดันซิสโตลิกลดลงอย่างเห็นได้ชัดและคงที่อยู่ที่วันที่ 60 คือ 96.9 ± 5.1 % ส่วนระดับความดันไดแอสโตลิกมีการลดระดับลงอย่างมาก อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ $p < 0.001$ ตั้งแต่วันที่ 5 เป็น 40.28 ± 6.72 % และหลังจากนั้นระดับความดันไดแอสโตลิกลดลงเรื่อย ๆ อย่างช้า ๆ ตั้งแต่วันที่ 10 ถึงวันที่ 60 ซึ่งมีการเปลี่ยนแปลงจาก 40.28 ± 6.75 % เป็น 96.99 ± 8.27 % (รูปที่ 22, 23, 24)

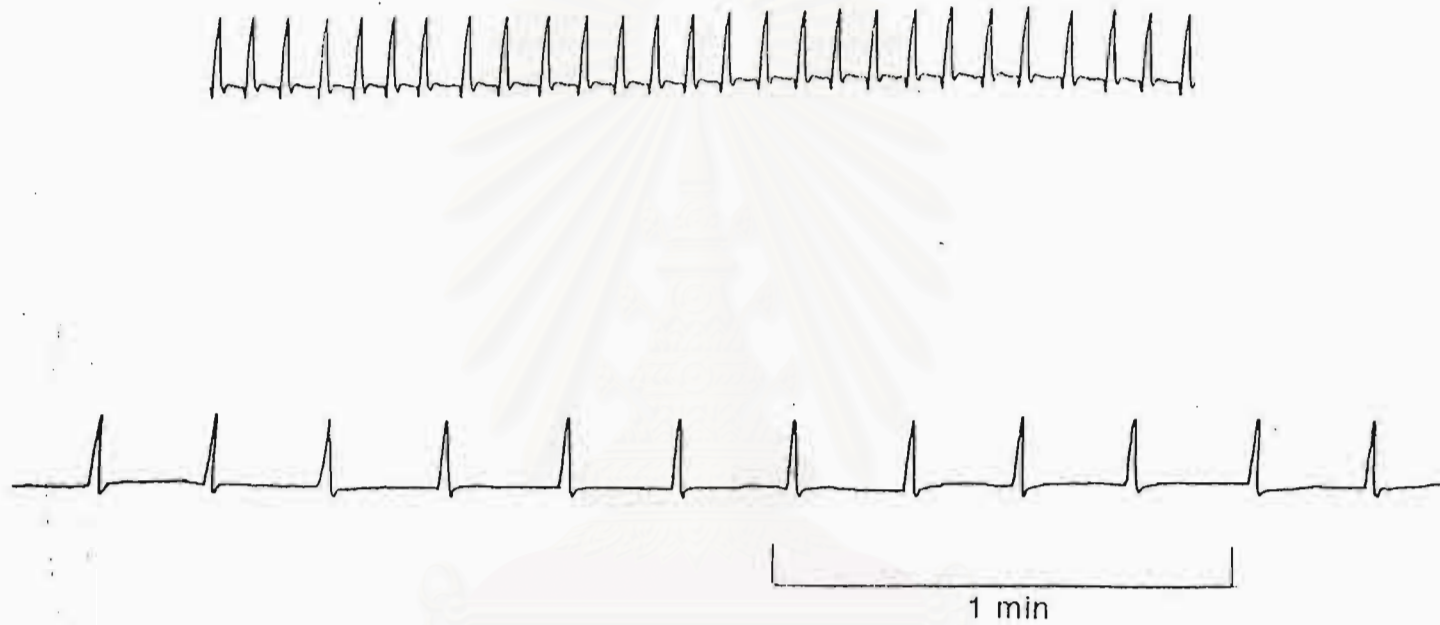
สำหรับระดับความเข้มข้นของเอชานอลในเลือดที่ตรวจพบได้ตั้งแต่วันที่ 5 มีขนาด 38.09 ± 2.80 มิลลิกรัมเปอร์เซ็นต์ และระดับความเข้มข้นของมอร์ฟินในปัสสาวะตรวจพบได้ในวันที่ 35 มีขนาด 21.87 ± 3.04 นาโนกรัม/มิลลิลิตร และมีระดับสูงขึ้นเรื่อย ๆ ดังตารางที่ 4 โดยที่เวลาที่ทำให้สุนัขทดลองเสียชีวิตใช้เวลาเฉลี่ย 41 นาที (รูปที่ 29)



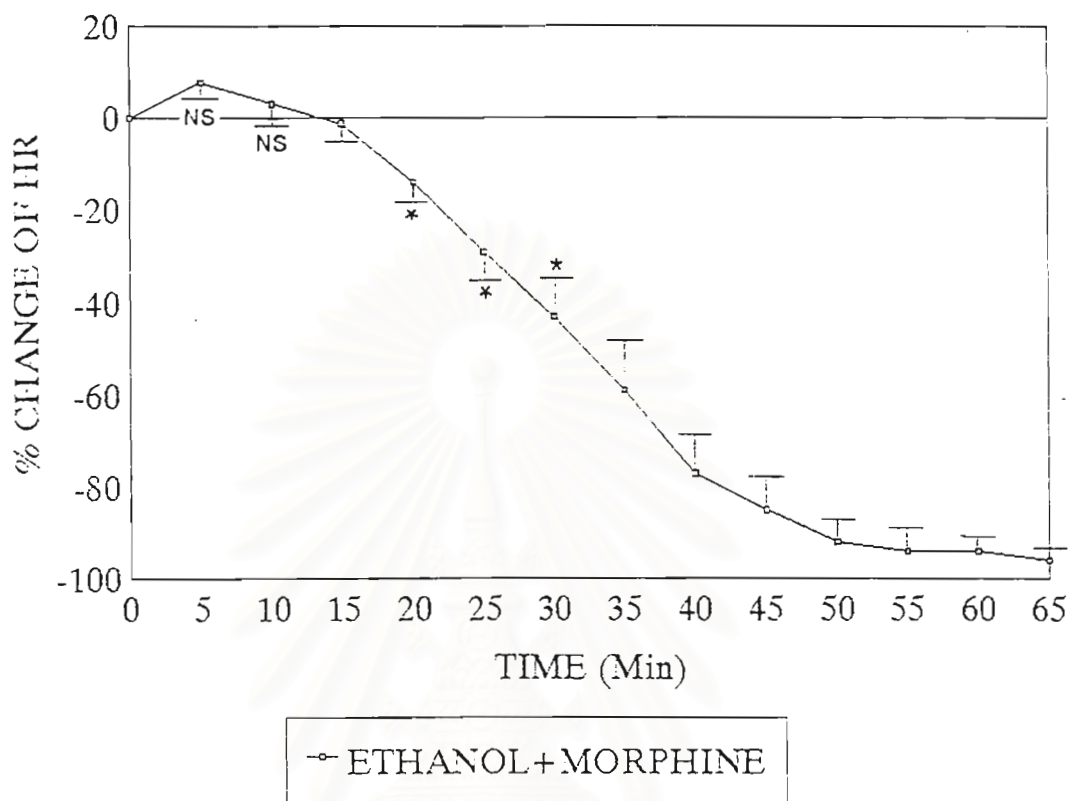
รูปที่ 18 อัตราการหายใจ (RR) ของสุนัขในเวลาต่าง ๆ หลังจากได้รับ เอทานอลขนาด 1 มิลลิลิตร/กิโลกรัมน้ำหนักตัว/นาที ร่วมกับมอร์ฟีน 1 มิลลิกรัม/กิโลกรัมน้ำหนักตัว ครั้งเดียวหลังจากให้เอทานอลแล้ว นาน 1 นาที แต่ละจุดแสดงค่าเฉลี่ยของอัตราการหายใจ คิดเทียบ ค่าที่จุดเวลา 0 (ก่อนให้) เป็นเปอร์เซ็นต์ที่เปลี่ยนแปลง \pm SEM (n=10)

NS = non-significant

ไม่มีเครื่องหมาย = $p < 0.001$



รูปที่ 19 การเปลี่ยนแปลงการหายใจภายหลังได้รับเอทานอลขนาด 1 มิลลิลิตร/กิโลกรัม น้ำหนักตัว/นาที ร่วมกับมอร์ฟีนขนาด 1 มิลลิกรัม/กิโลกรัม น้ำหนักตัว ครั้งเดียว หลังจากให้เอทานอลแล้วนาน 1 นาที
 บน แสดงการหายใจขณะควบคุม
 ล่าง แสดงการหายใจภายหลังได้รับเอทานอลร่วมกับมอร์ฟีน ในนาทีที่ 20



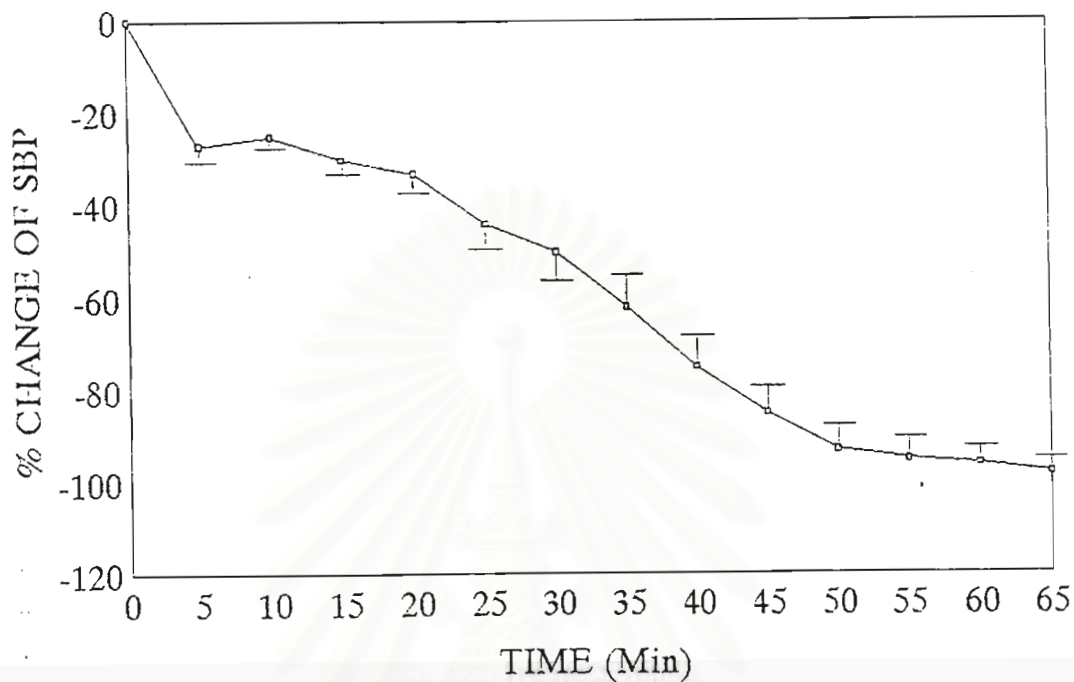
รูปที่ 20 อัตราการเต้นของหัวใจ (HR) ของสุนัขในเวลาต่าง ๆ หลังจากได้รับ เอทานอลขนาด 1 มิลลิลิตร/กิโลกรัมน้ำหนักตัว/นาที ร่วมกับมอร์ฟีน ขนาด 1 มิลลิกรัม/กิโลกรัมน้ำหนักตัว ครั้งเดียวหลังจากให้เอทานอลแล้ว นาน 1 นาที แต่ละจุดแสดงค่าเฉลี่ยของอัตราการเต้นของหัวใจ คิดเทียบ ค่าที่จุดเวลา 0 (ก่อนให้) เป็นเปอร์เซ็นต์ที่เปลี่ยนแปลง \pm SEM (n=10)

NS = non-significant
 * = $p < 0.001$
 ไม่มีเครื่องหมาย = $p < 0.001$



รูปที่ 21 การเปลี่ยนแปลงของคลื่นไฟฟ้าหัวใจ ภายหลังจากได้รับเอธานอลขนาด 1 มิลลิลิตร/
กิโลกรัมน้ำหนักตัว/นาที ร่วมกับมอร์ฟีนขนาด 1 มิลลิกรัม/กิโลกรัมน้ำหนักตัว
ครั้งเดียวหลังให้เอธานอลแล้วนาน 1 นาที
บน คลื่นไฟฟ้าหัวใจก่อนทำการทดลอง
ล่าง คลื่นไฟฟ้าหัวใจแสดงการเต้นผิดจังหวะของหัวใจ (Arrhythmia)
ในนาทีที่ 40

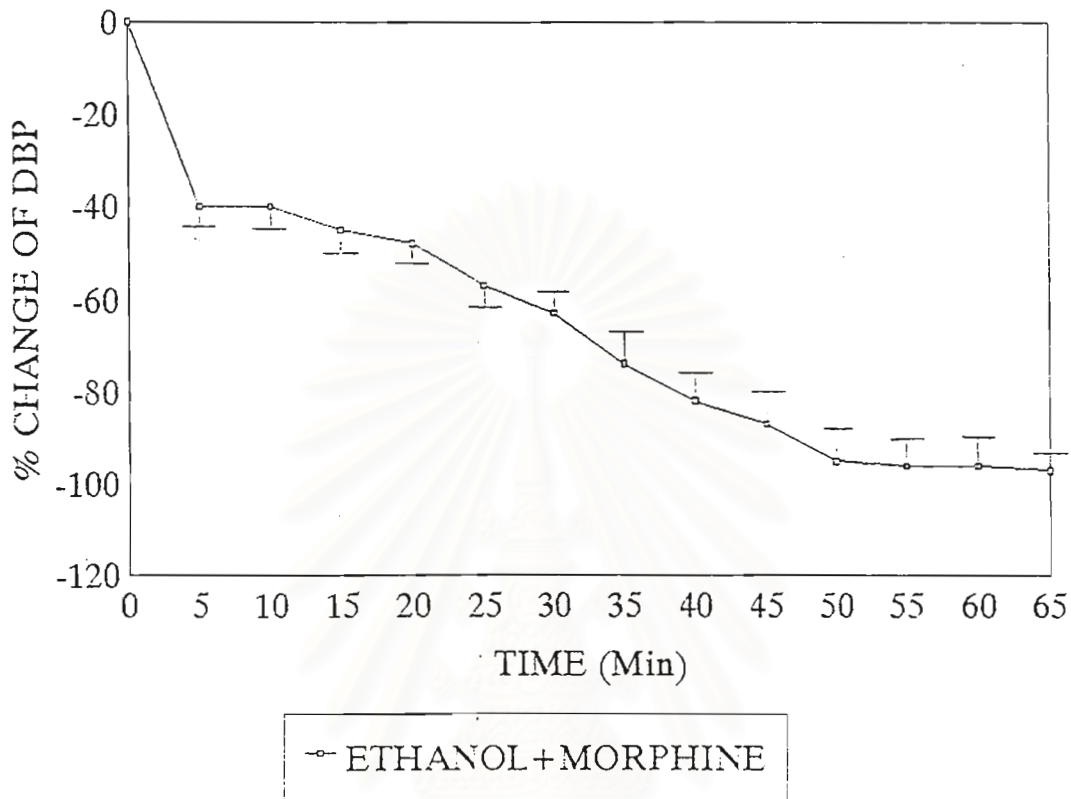
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



—□— ETHANOL+MORPHINE

รูปที่ 22 ระดับความดันซิสโตลิก (SBP) ของสุนัขในเวลาต่าง ๆ หลังจากได้รับ เอทานอลขนาด 1 มิลลิลิตร/กิโลกรัมน้ำหนักตัว/นาที ร่วมกับมอร์ฟีนขนาด 1 มิลลิกรัม/กิโลกรัมน้ำหนักตัว ครั้งเดียวหลังจากให้เอทานอลแล้วนาน 1 นาที แต่ละจุดแสดงค่าเฉลี่ยของความดันซิสโตลิก คิดเทียบกับค่าที่จุดเวลา 0 (ก่อนให้) เป็นเปอร์เซ็นต์ที่เปลี่ยนแปลง \pm SEM (n=10) ทุกจุดมีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ $p < 0.001$

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



รูปที่ 23 ระดับความไดแอสโตลิก (DBP) ของสุนัขในเวลาต่าง ๆ หลังจากได้รับ เอทานอลขนาด 1 มิลลิลิตร/กิโลกรัมน้ำหนักตัว/นาที ร่วมกับมอร์ฟีนขนาด 1 มิลลิกรัม/กิโลกรัมน้ำหนักตัว ครั้งเดียวหลังจากให้เอทานอลแล้วนาน 1 นาที แต่ละจุดแสดงค่าเฉลี่ยของความไดแอสโตลิก คิดเทียบเป็นเปอร์เซ็นต์ ที่เปลี่ยนแปลง \pm SEM (n=10)
ทุกจุดมีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ $p < 0.001$

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



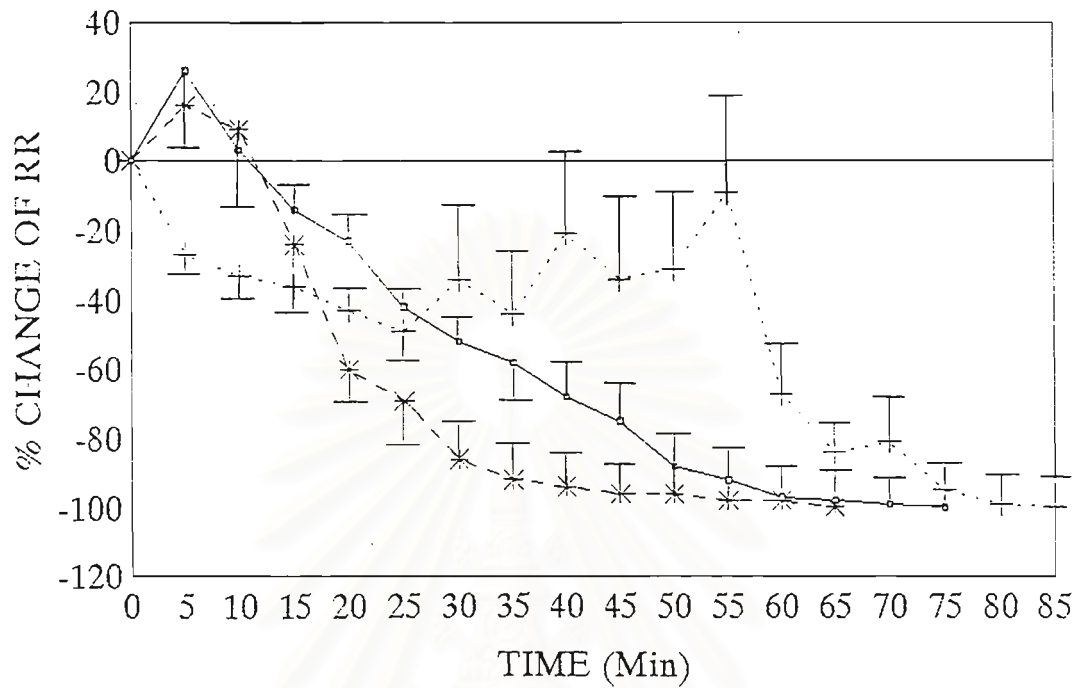
รูปที่ 24 แสดงผลการเปลี่ยนแปลงความดันเลือดภายหลังจากได้รับเอทานอลขนาด 1 มิลลิลิตร/กิโลกรัมน้ำหนักตัว/นาที ร่วมกับมอร์ฟีนขนาด 1 มิลลิกรัม/กิโลกรัมน้ำหนักตัว ครั้งเดียวหลังจากให้เอทานอลแล้วนาน 1 นาที ความดันเลือดลดลงอย่างชัดเจน ตั้งแต่นาทีที่ 5 ไปจนตลอดการทดลอง

เวลา (นาที)	0	5	10	15	20	25	30	35	40	45	50	55	60	65
ระดับความเข้มข้น ของเอทานอลใน เลือด (มิลลิกรัม เปอร์เซ็นต์)	-	38.09	48.38	58.93	75.48	90.46	101.90	111.81	112.45	115.83	116.91	118.83	120.18	126.84
		<u>12.80</u>	<u>12.94</u>	<u>12.99</u>	<u>14.61</u>	<u>14.50</u>	<u>14.30</u>	<u>15.06</u>	<u>18.40</u>	<u>11.2</u>	<u>19.1</u>	<u>111.88</u>	<u>112.01</u>	<u>112.6</u>
ระดับความเข้มข้น ของมอร์ฟีนใน ปัสสาวะ (นาโนกรัม/ มิลลิลิตร)	-	0	0	0	0	0	0	21.87	35.84	45.94	62.24	67.91	70.44	75.74
								<u>13.04</u>	<u>19.90</u>	<u>110.33</u>	<u>16.22</u>	<u>16.79</u>	<u>17.04</u>	<u>17.57</u>

ตารางที่ 4 แสดงระดับความเข้มข้นของเอทานอลในเลือด (มิลลิกรัมเปอร์เซ็นต์) และระดับความเข้มข้นของมอร์ฟีนในปัสสาวะ (นาโนกรัม/มิลลิลิตร) เมื่อได้รับเอทานอลขนาด 1 มิลลิลิตร/กิโลกรัมน้ำหนักตัว/นาที ร่วมกับมอร์ฟีนขนาด 1 มิลลิกรัม/กิโลกรัมน้ำหนักตัว

จากผลการทดลองทั้ง 3 กลุ่ม นำมาเปรียบเทียบกันจะเห็นได้ว่า อัตราการหายใจในสุนัขกลุ่มที่ได้รับเอธานอลเพียงอย่างเดียวในช่วง 5 นาทีแรก มีอัตราการหายใจเพิ่มขึ้น และต่อมาอัตราการหายใจค่อย ๆ ช้าลงเรื่อย ๆ ในกลุ่มที่ได้รับมอร์ฟีนเพียงอย่างเดียวอัตราการหายใจจะช้าลงทันทีภายหลังที่ได้รับมอร์ฟีน หลังจากนั้นจะมีการเปลี่ยนแปลงของอัตราการหายใจในลักษณะที่ไม่สม่ำเสมอเป็นช่วง ๆ จนกระทั่งหยุดการหายใจไป และในกลุ่มที่ได้รับเอธานอลร่วมกับมอร์ฟีนนั้น ผลของการเปลี่ยนแปลงอัตราการหายใจใน 5 นาที มีอัตราการเพิ่มขึ้นเล็กน้อย แต่ไม่มากเท่ากับการได้รับเอธานอลเพียงอย่างเดียว แต่ต่อมาอัตราการหายใจเริ่มลดลงมากอย่างรวดเร็ว (รูปที่ 25) สำหรับอัตราการเต้นของหัวใจเมื่อเปรียบเทียบ พบว่าในกลุ่มที่ได้รับเอธานอลเพียงอย่างเดียว มีอัตราการเต้นของหัวใจเพิ่มขึ้นใน 10 นาทีแรก และหลังจากนั้นจึงค่อย ๆ ลดลงอย่างช้า ๆ กลุ่มที่ได้รับมอร์ฟีนเพียงอย่างเดียวอัตราการเต้นของหัวใจจะค่อย ๆ ลดลงอย่างช้า ๆ ซึ่งต่างจากกลุ่มที่ได้รับเอธานอลร่วมกับมอร์ฟีน อัตราการเต้นของหัวใจในช่วงแรกจะเพิ่มขึ้นเล็กน้อย แต่หลังจากนั้นจะลดลงอย่างรวดเร็ว (รูปที่ 26) ระดับความดันเลือดเมื่อเปรียบเทียบกันพบว่าในกลุ่มที่ได้รับเอธานอลเพียงอย่างเดียวระดับความดันทั้งซิสโตลิกและไดแอสโตลิกมีการลดระดับอย่างช้า ๆ ส่วนในกลุ่มที่ได้รับมอร์ฟีนเพียงอย่างเดียว ภายหลังการฉีดมอร์ฟีนความดันเลือดจะลดลงอย่างรวดเร็ว แต่หลังจากนั้นจะมีระดับความดันเพิ่มขึ้นเล็กน้อยในช่วงระยะเวลาหนึ่งแล้วจึงลดต่ำลงเรื่อย ๆ อีกครั้งหนึ่ง ซึ่งในกลุ่มที่ได้รับเอธานอลร่วมกับมอร์ฟีน ระดับความดันเลือดจะลดต่ำลงอย่างรวดเร็ว และลดลงเรื่อย ๆ จนกระทั่งสุนัขทดลองเสียชีวิต (รูปที่ 27, 28)

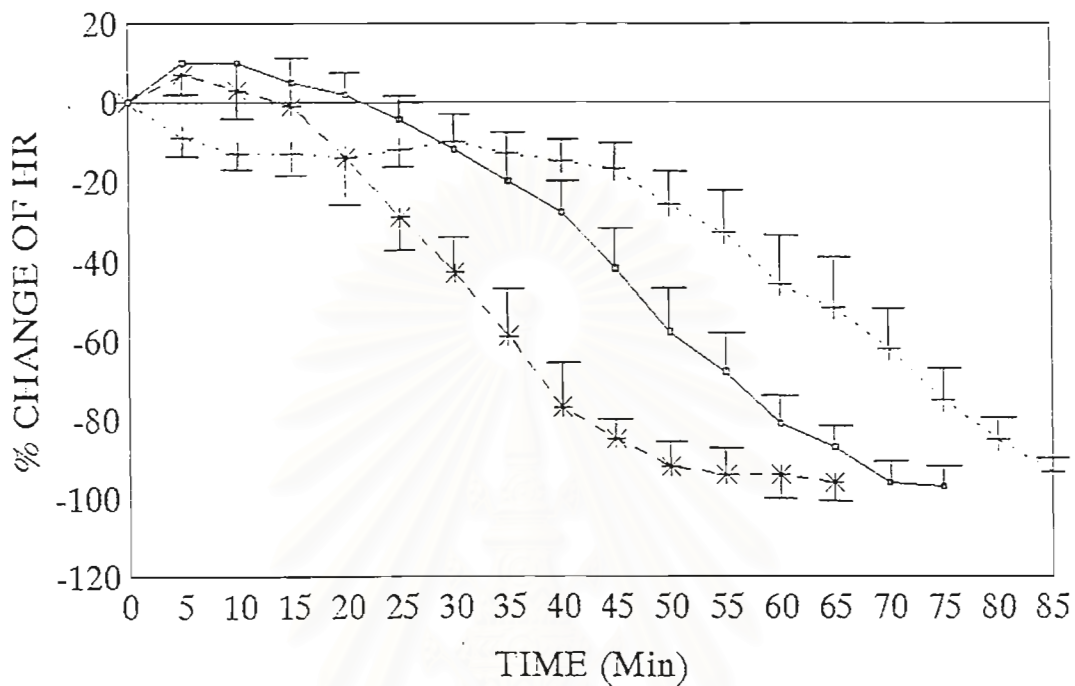
เมื่อเปรียบเทียบระดับความเข้มข้นของเอธานอลในเลือด และมอร์ฟีนในปัสสาวะของการทดลองทั้ง 3 กลุ่ม จะเห็นได้ว่าในกลุ่มที่ได้รับเอธานอลร่วมกับมอร์ฟีนนั้นมีระดับของสารทั้งสองชนิดในปริมาณที่ต่ำกว่า ในการที่ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของอัตราการหายใจ อัตราการเต้นของหัวใจ ระดับความดันเลือด และเวลาที่ทำให้สุนัขทดลองเสียชีวิตนั้นภายในเวลาที่เร็วกว่าด้วย



—○— ETHANOL —+— MORPHINE —*— ETHANOL+MORPHINE

รูปที่ 25 ผลของอัตราการหายใจ (RR) เปรียบเทียบระหว่างกลุ่มสุนัขที่ได้รับ เอทานอลอย่างเดียวยขนาด 1 มิลลิลิตร/กิโลกรัมน้ำหนักตัว/นาที มอร์ฟีนอย่างเดียวยขนาด 1 มิลลิกรัม/กิโลกรัมน้ำหนักตัว และเอทานอล ขนาด 1 มิลลิลิตร/กิโลกรัมน้ำหนักตัว/นาที ร่วมกับมอร์ฟีนขนาด 1 มิลลิกรัม/กิโลกรัมน้ำหนักตัว ครั้งเดียวหลังจากให้เอทานอลแล้วนาน 1 นาที ในสุนัขทดลองจำนวน 10 ตัวของแต่ละกลุ่ม

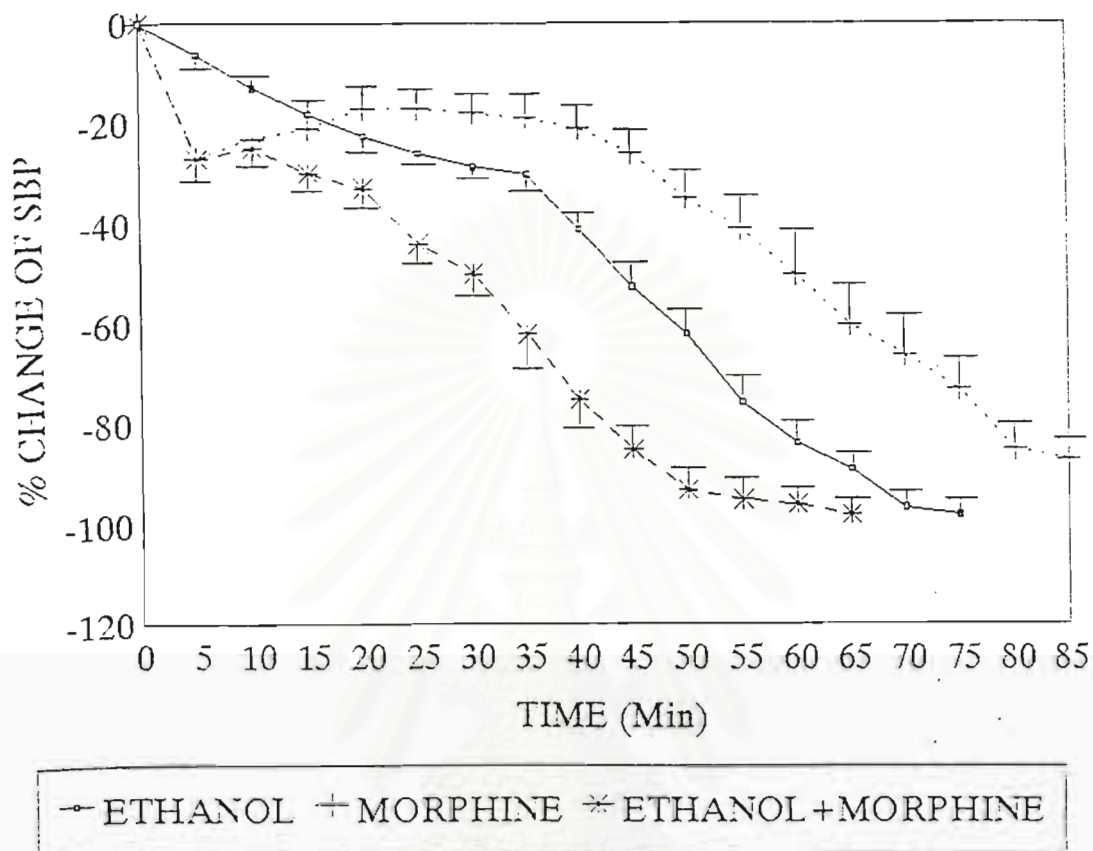
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



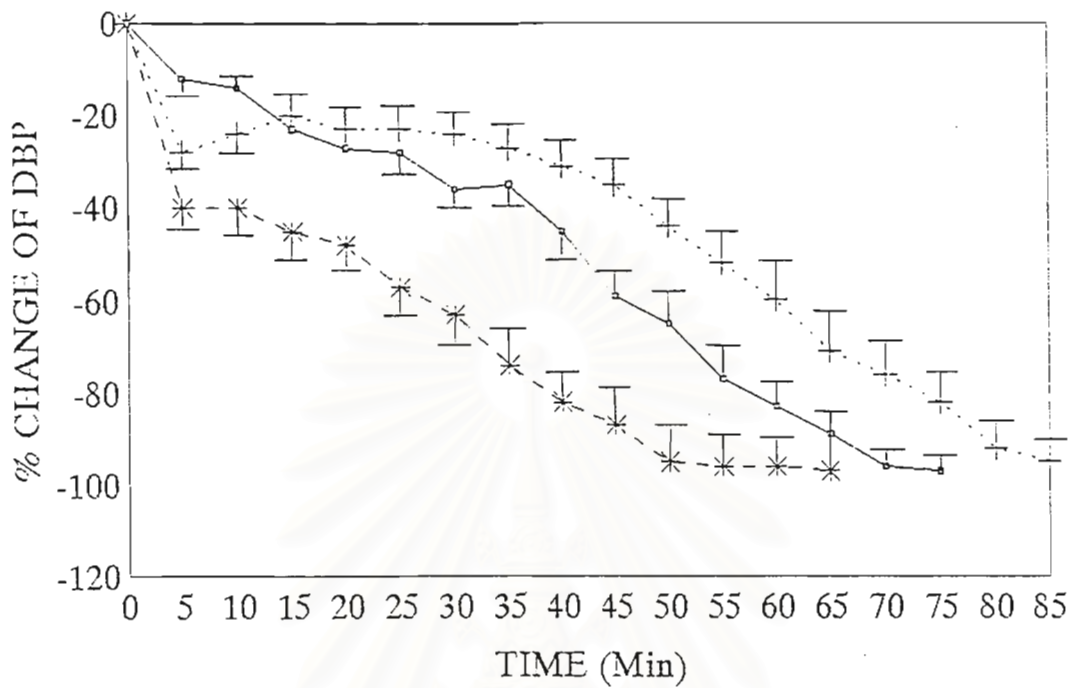
—□— ETHANOL + MORPHINE * ETHANOL+MORPHINE

รูปที่ 26 ผลของอัตราการเต้นของหัวใจ (HR) เปรียบเทียบระหว่างกลุ่มสุนัขที่ได้รับเอทานอลอย่างเดียวขนาด 1 มิลลิลิตร/กิโลกรัมน้ำหนักตัว/นาที มอร์ฟีนอย่างเดียวขนาด 1 มิลลิกรัม/กิโลกรัมน้ำหนักตัว และเอทานอลขนาด 1 มิลลิลิตร/กิโลกรัมน้ำหนักตัว/นาที ร่วมกับมอร์ฟีนขนาด 1 มิลลิกรัม/กิโลกรัมน้ำหนักตัว ครั้งเดียวหลังจากให้เอทานอลแล้วนาน 1 นาที ในสุนัขทดลองจำนวน 10 ตัวของแต่ละกลุ่ม

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



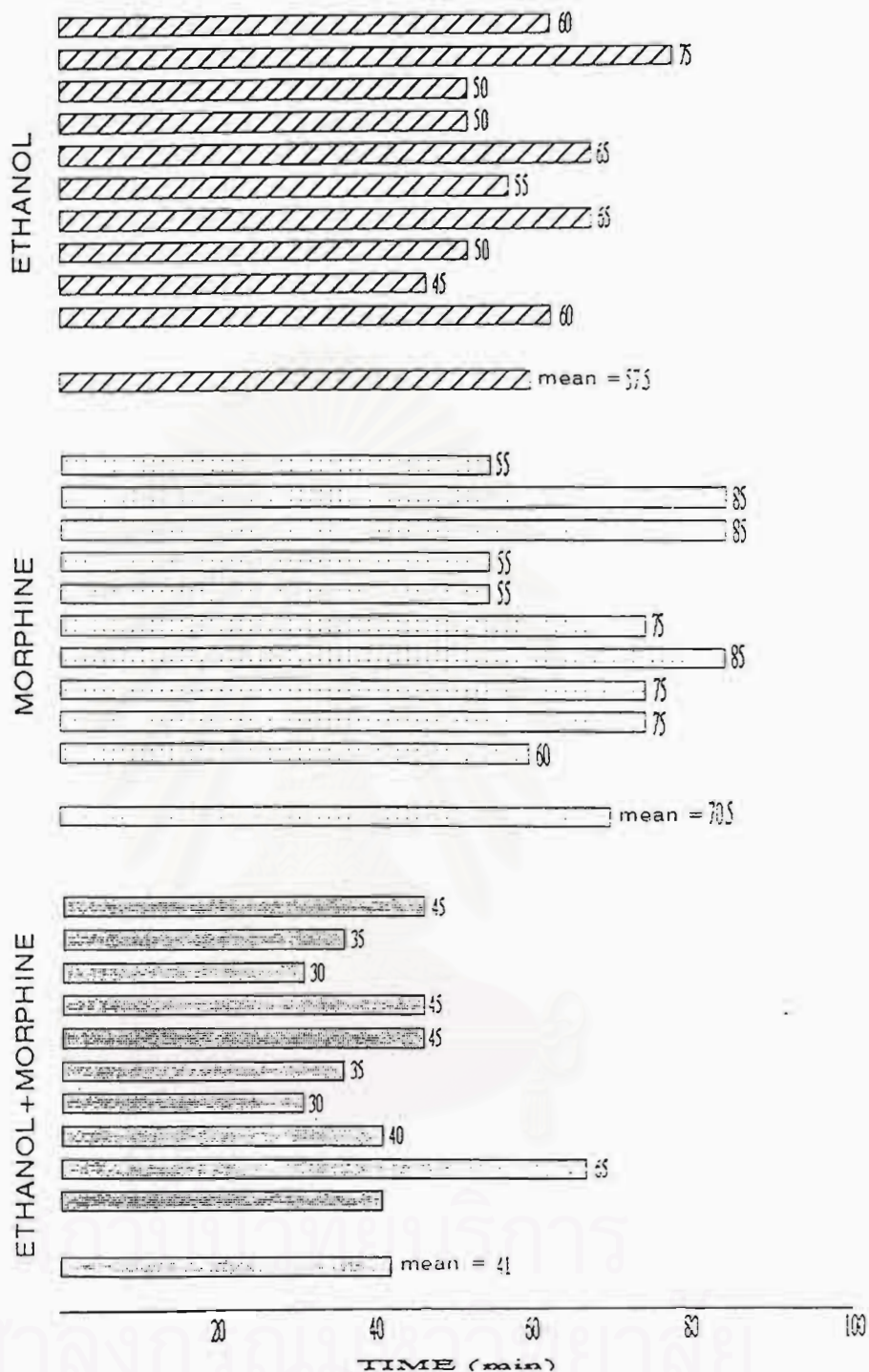
รูปที่ 27 ผลของระดับความดันซิสโตลิก (SBP) เปรียบเทียบระหว่างกลุ่มสุนัขที่ได้รับเอทานอลอย่างเดียวยขนาด 1 มิลลิลิตร/กิโลกรัมน้ำหนักตัว/นาที มอร์ฟีนอย่างเดียวยขนาด 1 มิลลิกรัม/กิโลกรัมน้ำหนักตัว และเอทานอลขนาด 1 มิลลิลิตร/กิโลกรัมน้ำหนักตัว/นาที ร่วมกับมอร์ฟีนขนาด 1 มิลลิกรัม/กิโลกรัมน้ำหนักตัว ครั้งเดียวหลังจากให้เอทานอลแล้วนาน 1 นาที ในสุนัขทดลองจำนวน 10 ตัวของแต่ละกลุ่ม



○ ETHANOL + MORPHINE * ETHANOL+MORPHINE

รูปที่ 28 ผลของระดับความดันโลหิต (DBP) เปรียบเทียบระหว่างกลุ่มสุนัขที่ได้รับเอทานอลอย่างเดียวขนาด 1 มิลลิลิตร/กิโลกรัมน้ำหนักตัว/นาที มอร์ฟีนอย่างเดียวขนาด 1 มิลลิกรัม/กิโลกรัมน้ำหนักตัว และเอทานอลขนาด 1 มิลลิลิตร/กิโลกรัมน้ำหนักตัว/นาที ร่วมกับมอร์ฟีนขนาด 1 มิลลิกรัม/กิโลกรัมน้ำหนักตัว ครั้งเดียวหลังจากให้เอทานอลแล้วนาน 1 นาที ในสุนัขทดลองจำนวน 10 ตัวของแต่ละกลุ่ม

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



รูปที่ 29 เวลาและเวลาเฉลี่ยที่สุนัขทดลองเสียชีวิต เปรียบเทียบระหว่างกลุ่มสุนัขที่ได้รับเอทานอลอย่างเดียวขนาด 1 มิลลิลิตร/กิโลกรัมน้ำหนักตัว/นาที มอร์ฟีนอย่างเดียวขนาด 1 มิลลิกรัม/กิโลกรัมน้ำหนักตัว และเอทานอลขนาด 1 มิลลิลิตร/กิโลกรัมน้ำหนักตัว/นาที ร่วมกับมอร์ฟีนขนาด 1 มิลลิกรัม/กิโลกรัมน้ำหนักตัว ครั้งเดียวหลังจากให้เอทานอลแล้วนาน 1 นาที ในสุนัขทดลองจำนวน 10 ตัว ของแต่ละกลุ่ม

บทที่ 4

อภิปรายผล

การวิจัยครั้งนี้ได้ศึกษาผลการเกิดปฏิกิริยาร่วมกันระหว่างเอธานอลและมอร์ฟีนต่ออัตราการหายใจ อัตราการเต้นของหัวใจ และความดันเลือดในสุนัข ผู้วิจัยได้แยกศึกษาผลของสารแต่ละชนิดก่อน คือ เอธานอล มอร์ฟีน และผลการเกิดปฏิกิริยาร่วมกันระหว่างเอธานอลและมอร์ฟีน จากนั้นจึงนำมาเปรียบเทียบผลให้เห็นชัดเจนขึ้น โดยนำความสัมพันธ์ของความเข้มข้นของสารทั้งสองชนิด และเวลาที่ทำให้สุนัขทดลองเสียชีวิตมาทำการศึกษาค้นคว้า ซึ่งการสืบค้นจากการศึกษาที่ผ่านมาพบว่าผลของการศึกษาส่วนใหญ่ได้จากอาสาสมัคร ซึ่งเป็นการศึกษาของสารแต่ละชนิดแยกกัน และไม่ได้ทำให้มีผลถึงกับต้องเสียชีวิต การศึกษาค้นคว้าครั้งนี้ผู้วิจัยได้เลือกใช้สุนัขเป็นสัตว์ทดลองเพราะสุนัขเป็นสัตว์ที่มีเมแทบอลิซึมใกล้เคียงกับคน แม้จะไม่ใกล้เคียงเท่ากับลิง (rhesus monkey) แต่สุนัขหาได้ง่าย ราคาถูก และการเลี้ยงดูทำได้สะดวกกว่า (Dring et al., 1970)

การทดลองให้เอธานอลเพียงอย่างเดียว ได้จำลองแบบการศึกษาของ Singh และคณะ (1990) ซึ่งได้ใช้ 50 % เอธานอลขนาด 40 มิลลิลิตร/กิโลกรัม น้ำหนักตัว ฉีดเข้าทางหลอดเลือดดำในสุนัขเพื่อสังเกตผลต่อระดับความดันเลือด แต่ในการทดลองนี้ได้ใช้ 70 % เอธานอล ที่เตรียมจาก absolute alcohol ในขนาด 1 มิลลิลิตร/กิโลกรัมน้ำหนักตัว/นาที หรือเท่ากับ 0.56 กรัม/กิโลกรัม น้ำหนักตัว ซึ่งเป็นปริมาณที่น้อยที่ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงขึ้นได้ เมื่อเทียบกับระดับต่ำสุดที่ทำให้เสียชีวิตคือ 3.2 กรัม/กิโลกรัมน้ำหนักตัว (Barry, 1977) จากการทดลองพบว่าการเปลี่ยนแปลงของอัตราการหายใจทันทีที่ได้รับเอธานอลคืออัตราเพิ่มขึ้นเรื่อย ๆ จนถึงนาทีที่ 5 จึงเริ่มมีอัตราการหายใจลดลง (รูปที่ 4) ซึ่งผลของการเพิ่มขึ้นของอัตราการหายใจในช่วงแรกนี้น่าจะเป็นผลโดยตรง ทั้งนี้เนื่องจากการกล่าวถึงผลของเอธานอลในปริมาณน้อย ถึงปานกลางมีผลในการกระตุ้นการทำงานของอวัยวะส่วนต่าง ๆ ของร่างกายรวมทั้งทำให้อารมณ์และ

พฤติกรรมเปลี่ยนแปลงไป (Ritchie, 1985) นอกจากผลของเอธานอลใน ปริมาณน้อยจะสามารถกระตุ้นการหายใจได้แล้ว อาจเกิดจากผลของ baroreceptor reflex เนื่องจากในระหว่างนี้มีระดับความดันเลือดลดลง ร่วมด้วย ทำให้มีการกระตุ้น baroreceptor ที่ carotid sinus และ aortic arch ทำให้มีการหายใจเพิ่มขึ้น การหายใจที่เพิ่มขึ้นจากรีเฟล็กซ์นี้ ทำให้ intrapleural pressure ลดลง ช่วยเพิ่ม thoracic pump เป็นการเพิ่ม ปริมาณของเลือดดำไหลกลับสู่หัวใจ ซึ่งมีผลช่วยปรับแรงดันเลือดได้ (Ganong, 1993) หลังจากนั้นในนาทีที่ 10 อัตราการหายใจเริ่มลดลงอย่างมีนัยสำคัญทาง สถิติ และค่อย ๆ ช้าลงเรื่อย ๆ ทั้งนี้เพราะเอธานอลมีฤทธิ์ในการกดระบบ ประสาทส่วนกลาง คล้ายกับยานอนหลับหรือยาสลบทำให้เกิดผลต่าง ๆ ดังนี้คือ ระดับการรับรู้ ความรู้สึกลดลง กลไกการเคลื่อนไหวช้าลง ทำให้อัตราการหายใจ ช้าลงและการตอบสนองการหายใจต่อ คาร์บอนไดออกไซด์จะถูกกดทำให้หยุดหายใจ (Ritchie, 1985)

ผลของเอธานอลต่ออัตราการเต้นของหัวใจจะเห็นได้ว่าใน 10 นาทีแรก อัตราการเต้นของหัวใจเพิ่มขึ้น ซึ่งเป็นผลโดยตรงของเอธานอลในการกระตุ้นการ ทำงานของหัวใจ โดยการศึกษาของ Hellstrom และ Tottmars (1982) ได้ ศึกษาผลเฉียบพลันของเอธานอลต่อระดับความดันเลือด และอัตราการเต้นของหัวใจ ในหนูหลังจากได้รับเอธานอล แล้วทำให้มีการเพิ่มขึ้นของอัตราการเต้นของหัวใจ อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ค่าเฉลี่ยความดันเลือดลดลง และอัตราการหายใจเพิ่มขึ้น ซึ่งการเปลี่ยนแปลงที่กล่าวมานี้จะกลับคืนเมื่อได้รับยา disulfiram ซึ่งใช้เป็น antabuse ของแอลกอฮอล์ มีรายงานว่า การรับประทานเอธานอลในปริมาณน้อย ถึงปานกลางในผู้รับประทานสุราไม่ต่อเนื่อง จะมีผลทำให้อัตราการเต้นของหัวใจ เพิ่มขึ้นมากกว่าผู้ที่ได้รับสุราปริมาณมากเป็นเวลานาน รวมทั้งในผู้ที่ เป็นโรคพิษสุรา เรื้อรัง (Altura, 1982) นอกจากนี้อัตราการเต้นของหัวใจที่เพิ่มขึ้นนี้อาจเกิด จากมีชบวนการชดเชย (compensation) เกิดขึ้นเมื่อระดับความดันเลือดลดต่ำลง เนื่องจากผลของแอลกอฮอล์ได้เช่นกัน (Kupari, 1983) แต่ต่อมาในนาทีที่ 30 อัตราการเต้นของหัวใจลดลงเรื่อย ๆ ทั้งนี้เนื่องจากผลของเอธานอลในปริมาณ สูงขึ้นจะมีฤทธิ์ในการกดการทำงานของหัวใจ ทำให้การบีบตัวของหัวใจน้อยลง

อัตราการเต้นของหัวใจช้าลง ที่เป็นเช่นนี้เพราะศูนย์ควบคุมหลอดเลือด (vasomotor center) ถูกกด (Ritchie, 1985) การพบลักษณะของคลื่นไฟฟ้าหัวใจที่ผิดปกติ จากการศึกษาเมื่ออัตราการเต้นของหัวใจลดลงมากในช่วงนาทีที่ 60 จะพบการเต้นของหัวใจที่ผิดปกติ (cardiac arrhythmia) ที่เรียกว่า complete heart block (รูปที่ 7) ซึ่งปรากฏการณ์นี้เนื่องจากผลของเอธานอล ทำให้เกิดการหดเกร็งของหลอดเลือดแดงโคโรนารี (coronary artery) จะพบลักษณะการเต้นผิดปกติของหัวใจได้หลายลักษณะ เช่น premature atrial contraction รวมทั้งการที่เอธานอลนั้นทำให้การบีบตัวของหัวใจลดลง มีการลดลงของ excitability ที่บริเวณรอยต่อของ A-V node ทำให้มีการลด cardiac impulse สู่ ventricle เกิดการส่งกระแสไฟฟ้าในหัวใจผิดปกติ (conduction disorder) จะพบลักษณะของคลื่นไฟฟ้าหัวใจที่มี P-R interval ยาวกว่าปกติ แสดงว่ามีการนำคลื่นไฟฟ้าหัวใจช้าลง เช่น first degree A-V block, second degree A-V block, complete heart block (Gould et. al, 1978)

สำหรับผลต่อระดับความดันเลือดหลังจากให้เอธานอลในขนาด

1 มิลลิลิตร/กิโลกรัมน้ำหนักตัว/นาที ระดับความดันเลือดลดลงทันทีทั้งซิสโตลิกและไดแอสโตลิก โดยในช่วง 5 นาทีแรก ระดับความดันเลือดมีการลดลงอย่างช้า ๆ โดยไม่มีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเปรียบเทียบกับก่อนให้ แต่หลังจากนั้นระดับความดันเลือดเริ่มลดลงมากขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (รูปที่ 8,9) ทั้งนี้เพราะเอธานอลมีผลทั้งกดระบบประสาทส่วนกลางต่อศูนย์ควบคุมหลอดเลือด และมีผลโดยตรงในการขยายตัวของกล้ามเนื้อเรียบจากเมแทบอลิท์ของเอธานอล (Lee and Becker, 1982) ทำให้เกิดการขยายตัวของหลอดเลือด (vasodilatation) ซึ่งที่เห็นได้ง่ายคือหลอดเลือดขนาดเล็กบริเวณผิวหนัง ทำให้สังเกตเห็นผิวหนังเป็นผื่นแดง และมีความอุ่น และระดับความดันเลือดที่ลดลงนี้มีการศึกษาของ Hellstrom และ Totmar (1982) ได้ให้เอธานอลในหนูที่มีระดับความดันเลือดในช่วง 140-160 มิลลิเมตรปรอท และให้เอธานอลขนาด 5-40 มิลลิกรัม/กิโลกรัม น้ำหนักตัว ทางหลอดเลือดดำ พบว่ามีการลดลงของระดับความดันลง 13-15 % ซึ่งคล้ายกับการศึกษาของ Singh และคณะ (1990) มีการศึกษาในหนูตะเภาที่มี

ความดันเลือดปกติ มีระดับความดันเลือดเฉลี่ยเท่ากับ 80 ± 10 มิลลิเมตรปรอท และให้เอธานอลสกัดขนาด 10 และ 20 มิลลิกรัม/กิโลกรัมน้ำหนักตัว ทางหลอดเลือดดำพบว่ามีการลดลงของระดับความดันเลือด 35-43 % นอกจากนี้ยังมีการศึกษาในสุนัขและในอาสาสมัคร หลังจากได้รับเอธานอลทั้งทางหลอดเลือดดำ และรับประทานก็ให้ผลในการลดลงของความดันเลือดจากการเป็น vasodilator ตัวหนึ่ง และผลในการกดการทำงานของศูนย์ควบคุมหลอดเลือด โดยที่ศูนย์นี้สามารถรับคำสั่งมาจากหลายแห่งด้วยกัน คือ คำสั่งที่มาจาก baroreceptor ที่ผนังหลอดเลือด ที่ผนังหัวใจ คำสั่งจาก chemoreceptor ที่ carotid และ aortic body คำสั่งจากส่วนอื่น ๆ ของระบบประสาทซึ่งทุกจะส่งผลต่อการทำงานของศูนย์ควบคุมหลอดเลือดได้ทั้งสิ้น (Ganong, 1993)

ระดับความเข้มข้นของเอธานอลในเลือดที่ตรวจพบได้ในการทดลองนี้ ได้ใช้วิธีการตรวจด้วยวิธีแก๊สโครมาโตกราฟี (Gas Chromatography) ซึ่งเป็นวิธีที่มีความน่าเชื่อถือที่สูง โดยได้ตรวจพบระดับเอธานอลได้ตั้งแต่นาทีที่ 5 พบมีปริมาณเอธานอลเฉลี่ย 32.55 ± 2.29 มิลลิกรัมเปอร์เซ็นต์ และระดับความเข้มข้นนี้มีค่าสูงขึ้นเรื่อย ๆ ซึ่งได้ทำการวัดระดับจนกระทั่งสุนัขทดลองเสียชีวิต พบว่ามีระดับเอธานอลเฉลี่ย 164.03 ± 6.89 มิลลิกรัมเปอร์เซ็นต์ (ตารางที่ 2) และเวลาเฉลี่ยที่สุนัขทดลองเสียชีวิตหลังจากให้เอธานอลแล้ว 57.5 นาที Urso และคณะ (1981) ได้ทำการรวบรวมผลของระดับความเข้มข้นของเอธานอลในเลือด ที่มีผลต่อการเปลี่ยนแปลงที่เกิดขึ้นในร่างกาย พบว่าที่ระดับ 50 มิลลิกรัมเปอร์เซ็นต์ จะทำให้เกิดความเพิดเพลิน ความนึกคิด การตัดสินใจเสียไป หรือเสื่อมไป ในระดับ 100 มิลลิกรัมเปอร์เซ็นต์ ทำให้การทำงานของกล้ามเนื้อแข็งเกร็ง ขาดสติรู้เรื่อง คลื่นไส้อาเจียน ในระดับ 200 มิลลิกรัมเปอร์เซ็นต์ ทำให้การทำงานของ motor area ในสมองถูกกดและมีผลต่อส่วนของสมองที่ควบคุมพฤติกรรมของอารมณ์ (emotional behavior) ในระดับ 300 มิลลิกรัมเปอร์เซ็นต์ ทำให้มีอาการมึนงง ซึม และเมื่อระดับที่สูงมากขึ้นกว่านี้จะทำให้มีอาการหมดสติ shock ทำให้ตายได้ แต่จากการทดลองนี้พบว่าระดับความเข้มข้นที่ตรวจพบได้นั้นไม่ได้อยู่ในระดับที่สูงมากนักที่ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงที่ทำให้สุนัขเสียชีวิต ทั้งนี้เนื่องจาก

ในการทดลองได้ทำการสลบสนับด้วย pentobarbital sodium จำนวน 30 มิลลิกรัม/กิโลกรัมน้ำหนักตัว ก่อนที่จะทำการทดลอง ในยาสลบนี้มีฤทธิ์ในการกดระบบประสาทส่วนกลางด้วยเช่นกัน (Curroba et al., 1983; Dundee, 1991) ซึ่งอาจทำให้เกิดผลต่อการเปลี่ยนแปลงที่เกิดขึ้นทั้ง ๆ ที่ระดับความเข้มข้นที่ตรวจพบได้นั้นมีระดับที่ไม่สูงมากนัก

การทดลองเพื่อให้มอร์ฟีนขนาด 1 มิลลิกรัม/กิโลกรัมน้ำหนักตัว เพียงอย่างเดียว ได้ศึกษาขนาดการให้จากการศึกษาของ Loweinstein และคณะ (1969) ที่ให้มอร์ฟีนทางหลอดเลือดดำในขนาดที่สูงก็มีค่าอยู่ในช่วง 0.5-3 มิลลิกรัม/กิโลกรัมน้ำหนักตัว ทำให้เกิดผลต่อระบบหัวใจและหลอดเลือดในอาสาสมัครด้วย การทดลองนี้ได้เลือกใช้ขนาด 1 มิลลิกรัม/กิโลกรัมน้ำหนักตัว เพื่อดูการเปลี่ยนแปลงต่าง ๆ ที่เกิดขึ้น พบว่าอัตราการหายใจหลังจากที่ได้รับมอร์ฟีนแล้วมีการลดลงทันทีโดยในนาทีที่ 5 มีการลดลง $27.38 \pm 2.6 \%$ ต่อจากนั้นอัตราการหายใจจะช้าลงเรื่อย ๆ อย่างสม่ำเสมออย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (รูปที่ 11) ซึ่งเป็นผลของมอร์ฟีนที่มีฤทธิ์ในการกดการทำงานของระบบประสาทส่วนกลางและทำให้เกิดผลในการระงับปวด ง่วงหลับ มีการเปลี่ยนแปลงของอารมณ์ กดการหายใจที่บริเวณศูนย์ควบคุมการหายใจ (respiratory center) ทำให้พบการเปลี่ยนแปลงของอัตราการหายใจ tidal volume minute volume (Jaffe and Martin, 1985) และได้มีการศึกษาของ Ngai (1961) พบว่าระดับของการกดการหายใจขึ้นอยู่กับขนาดของมอร์ฟีน โดยทำการศึกษาในแมวใช้มอร์ฟีนขนาดระงับปวดคือ 5-10 มิลลิกรัม พบว่ากดการหายใจบ้างเล็กน้อย แต่เมื่อเพิ่มขนาดขึ้นไปจนถึง 2.4 มิลลิกรัม/กิโลกรัมน้ำหนักตัว จะไปกดการหายใจเพิ่มขึ้นด้วย ซึ่งตรงข้ามกับ meperidine ซึ่งอยู่ในกลุ่ม mixed agonist-antagonist จะกดการหายใจเพิ่มขึ้นตามขนาดของยาอยู่ช่วงหนึ่ง แต่จากนั้นไม่ว่าจะเพิ่มขนาดขึ้นไปเท่าใดการหายใจก็จะไม่ถูกกดเพิ่ม มอร์ฟีนจะออกฤทธิ์กดการหายใจโดยการลดการตอบสนองของ brain stem respiratory center ต่อ carbon dioxide tension (P_{CO_2}) ที่สูงขึ้น นอกจากนี้ยังกด pontine และ medullary center ซึ่งควบคุมจังหวะการหายใจ การศึกษาของ Pentiah และคณะ (1966) ได้ทำการทดลองในแมวและพบว่าหลังจากได้รับมอร์ฟีน การหายใจจะช้าลงแต่ลึก

minute volume ลดลง ทำให้มีคาร์บอนไดออกไซด์สะสมอยู่ในเลือดและถุงลมสูงขึ้น ออกซิเจนในเลือดต่ำลง (P_{O_2}) ลดลง และการทดลองนี้ยังพบลักษณะการหายใจที่ผิดปกติได้ในสุนัข 3 ตัว จากจำนวน 10 ตัว เมื่ออัตราการหายใจช้าลงจะมีลักษณะการหายใจที่ไม่สม่ำเสมอเรียกว่า Cheyne-stokes respiration (รูปที่ 12) ซึ่งเหตุการณ์ที่เกิดขึ้นนี้เนื่องจากมอร์ฟินไปกดศูนย์หายใจใน medullary reticular formation จนไม่สามารถตอบสนองต่อการกระตุ้นของคาร์บอนไดออกไซด์ที่สะสมอยู่ในเลือด ขณะเดียวกันการหยุดหายใจก็ทำให้เกิดการขาดออกซิเจน (anoxia) ซึ่งมีผลไปกระตุ้น chemoreceptor ที่อยู่บริเวณ carotid และ aortic bodies ให้ส่ง impulse ไปกระตุ้นศูนย์หายใจทาง cranial nerve คู่ที่ 9 และ 10 ทำให้มีการหายใจเกิดขึ้นอีก และเมื่อออกซิเจนในเลือดสูงพอก็ไม่มีผลกระตุ้น chemoreceptor การหายใจจึงกลับหยุดลงและวนเข้าสู่ภาวะขาดออกซิเจนอีก ทำให้เห็นลักษณะการหายใจขาดเป็นช่วง ๆ และอ่อนแรงจนหยุดไปในที่สุด (Florez, 1968)

สำหรับการศึกษาผลของมอร์ฟินต่ออัตราการเต้นของหัวใจหลังจากให้มอร์ฟินขนาด 1 มิลลิกรัม/กิโลกรัมน้ำหนักตัว พบว่าอัตราการเต้นของหัวใจลดลงใน 5 นาทีแรกทันที คิดเป็น 9.83 ± 2.46 % จากนั้นจะช้าลงอย่างคงที่อยู่ในช่วงระยะเวลาหนึ่งประมาณ 30 นาที แล้วจึงมีการลดลงมากขึ้นในเวลาต่อไป (รูปที่ 13) จากผลการทดลองที่ทำให้อัตราการเต้นของหัวใจลดลง (negative chronotropic) นี้มีการศึกษาของ Urthaler และคณะ (1975) ได้ทำการทดลองในสุนัขที่ไม่สลบโดยการให้มอร์ฟินขนาด 1 มิลลิกรัม พบว่าอัตราการเต้นของหัวใจลดลง 16 % และได้ทำการศึกษถึงบริเวณที่มีผลทำให้เกิดภาวะ negative chronotropic นี้พบว่ามอร์ฟินสามารถกระตุ้น vagal nuclei ในระดับ medulla และมีผลเกี่ยวข้องโดยตรงกับบริเวณ sinoatrial node ทำให้เกิดการส่ง cardiac impulse ได้ช้าลง มีลักษณะการเต้นของหัวใจเป็นแบบ sinus bradycardia การศึกษาผลของมอร์ฟินต่อการทำงานของหัวใจนั้นยังมีการศึกษาอื่นอีกมาก ทั้งการศึกษาในสัตว์ทดลองและอาสาสมัคร พบว่ามอร์ฟินและอนุพันธ์ของมอร์ฟินสามารถลดการทำงานของหัวใจลง สามารถลด

oxygen consumption, left ventricular end diastolic pressure และ cardiac output ได้ (Loweinstein, et al., 1969; Eckenhoff and Oech, 1960 และ Alderman and Barry, 1972)

ผลของมอร์ฟินต่อระดับความดันเลือด พบว่ามีการลดลงทั้งซิสโตลิกและไดแอสโตลิกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติอย่างทันทีภายหลังการให้มอร์ฟิน ต่อจากนั้นระดับความดันเลือดค่อย ๆ ลดลงอย่างช้า ๆ (รูปที่ 15, 16) ซึ่งผลการทดลองที่เกิดขึ้นนี้มีผู้ที่ได้ทำการศึกษาไว้อย่างมากมาย พบว่าถ้าให้สารพวก narcotic ทางหลอดเลือดดำ ความดันเลือดจะลดต่ำลงอย่างรวดเร็วทั้งในคนและสัตว์ (Stoelting and Gibbs, 1973; Green, Jackman, Parsons, 1978 และ Ward, McGrath, Weil, 1972) ซึ่งมีผลของมอร์ฟินต่อระดับความดันเลือดนี้มีการสันนิษฐานว่าเกิดจากการที่มอร์ฟินออกฤทธิ์ที่ cardiovascular center ในสมองส่วน brain stem และ hypothalamus หรืออาจเป็นคุณสมบัติในการขยายหลอดเลือดโดยตรงของมอร์ฟิน หรือเป็นตัวชักนำให้เกิดการขยายตัวของหลอดเลือด รวมทั้งการขยายตัวของหลอดเลือดจากผลของการหลั่งฮิสตามีน (histamine) ซึ่งมีการทดลองพบว่าการลดระดับของความดันเลือด ความต้านทานของหลอดเลือดทั่วร่างกาย อัตราการเต้นของหัวใจ มีความสัมพันธ์กับระดับของฮิสตามีนที่เพิ่มขึ้น (Moss and Rosow, 1983) โดยตามปกติแล้วสารฮิสตามีนจะอยู่ในรูปที่ไม่ออกฤทธิ์ แต่มอร์ฟินและอนุพันธ์ของมอร์ฟินจะสามารถทำให้สารฮิสตามีนออกมาอยู่ในรูปที่อิสระซึ่งสามารถออกฤทธิ์ได้ และทำให้หลอดเลือดส่วนปลายขยายตัว (Fahmy, Sunder, Soter, 1983)

สำหรับระดับความเข้มข้นของมอร์ฟินในปัสสาวะที่ตรวจพบได้ในนาทีที่ 30 มีปริมาณ 27.10 ± 2.54 นาโนกรัม/มิลลิลิตร และมีระดับเพิ่มขึ้นเรื่อย ๆ จนสุนัขทดลองเสียชีวิตในเวลาเฉลี่ย 70.5 นาที ซึ่งระดับที่ตรวจพบได้นี้อยู่ในระดับต่ำ การเปลี่ยนแปลงที่เกิดขึ้นต่ออัตราการหายใจ อัตราการเต้นของหัวใจ ความดันเลือด อาจได้ผลกระทบจากการใช้ยาสลบที่ได้ให้ในสุนัข

จากที่ได้ศึกษาผลการเปลี่ยนแปลงต่ออัตราการหายใจ อัตราการเต้นของหัวใจ ความดันเลือด เมื่อให้เอชานอลเพียงอย่างเดียว มอร์ฟินเพียงอย่างเดียวแล้ว เมื่อนำสารทั้งสองนี้มาให้ร่วมกันโดยให้เอชานอล 1 มิลลิลิตร/กิโลกรัม

น้ำหนักตัว/นาทึ เมื่อพบว่าสุนัขทดลองมีการเปลี่ยนแปลงเกิดขึ้น หลังจากได้รับ
 เอธานอลแล้วนาน 1 นาที จึงให้มอร์ฟินขนาด 1 มิลลิกรัม/กิโลกรัมน้ำหนักตัว
 ครั้งเดียวพบว่าในช่วง 5 นาทีแรก อัตราการหายใจที่เพิ่มขึ้นจากผลของเอธานอล
 ในขนาดต่ำมีผลในการกระตุ้นการหายใจนั้นยังคงมีอยู่มากกว่าเมื่อให้มอร์ฟินแล้วทำให้
 อัตราการหายใจไม่ลดลง ซึ่งต่างจากการให้มอร์ฟินเพียงอย่างเดียว โดยการเปลี่ยน
 แปลงของอัตราการหายใจที่เพิ่มขึ้น พบว่าไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ
 ทั้งนี้ผู้วิจัยคาดว่าระดับของมอร์ฟินในระยะแรกนี้ยังมีปริมาณไม่มากพอที่จะเข้าไปกด
 การทำงานของระบบประสาทส่วนกลางที่ได้รับผลจากการกระตุ้นของเอธานอล แต่
 หลังจากนั้นเมื่อปริมาณของมอร์ฟินได้เข้าสู่ระบบประสาทส่วนกลางมากขึ้น และ
 เอธานอลที่ได้รับมีมากขึ้นมีผลออกฤทธิ์ในการกดระบบประสาทส่วนกลางแล้ว จึงเห็น
 ว่าอัตราการหายใจลดลงอย่างมากภายในเวลาอันรวดเร็ว (รูปที่ 18) ภายใน
 30 นาที มีสุนัขบางตัวได้หยุดหายใจไปแล้ว จากนั้นแสดงถึงว่าเมื่อร่างกายได้รับ
 เอธานอลและมอร์ฟินแล้วจะทำให้เกิดปฏิกิริยาเสริมฤทธิ์กันในการกดระบบประสาท
 ส่วนกลาง โดยเฉพาะที่ศูนย์ควบคุมการหายใจที่มีความไวต่อสารทั้ง 2 ชนิดนี้
 สำหรับผลต่ออัตราการเต้นของหัวใจในช่วงแรก ผลของเอธานอลในปริมาณต่ำมีผล
 ในการกระตุ้นการทำงานของหัวใจ ทำให้อัตราการเต้นของหัวใจเพิ่มขึ้น ซึ่งใน
 ระหว่างนี้มึระดับความดันเลือดลดต่ำลงร่วมด้วย จึงอาจเกิดการชดเชยด้วยการ
 เพิ่มอัตราการเต้นของหัวใจ และหลังจากให้มอร์ฟินแล้วอัตราการเต้นของหัวใจมี
 การเปลี่ยนแปลงไม่มากนัก โดยที่อัตราการเต้นของหัวใจที่เพิ่มขึ้นนี้มีการเปลี่ยน
 แปลงน้อยกว่าการให้เอธานอลเพียงอย่างเดียวและคงอยู่ในเวลานั้น ๆ เท่านั้น
 แสดงได้ว่าผลในการกระตุ้นการทำงานของหัวใจของเอธานอลในช่วงแรกมีผล
 มากกว่ามอร์ฟิน แต่หลังจากนั้นระดับของเอธานอลที่สูงขึ้นร่วมกับมอร์ฟินแล้วนั้น
 มีผลในการกดการทำงานของหัวใจ ทำให้พบว่าอัตราการเต้นของหัวใจลดต่ำลง
 อย่างมากในเวลารวดเร็ว ซึ่งเป็นผลจากการกดการทำงานของระบบประสาท
 ส่วนกลาง (Ritchie, 1985) และเมื่อเกิดปฏิกิริยาร่วมกันแล้วจะเสริมฤทธิ์กัน
 เพิ่มมากขึ้น ทำให้อัตราการเต้นของหัวใจลดลงอย่างมาก และเกิดขึ้นในเวลาอัน
 รวดเร็วและสุนัขทดลองเสียชีวิตเร็วกว่าการให้สารแต่ละชนิด ผลต่อระดับความ
 ดันเลือดทั้งซิสโตลิกและไดแอสโตลิก พบว่าทันทีที่ให้เอธานอลระดับความดันเลือด

ลดลง และเมื่อได้รับมอร์ฟินร่วมกันอีกระดับความดันเลือดมีการลดลงมากพบการเปลี่ยนแปลงจาก $27.63 \pm 4.36 \%$ เป็น $44.71 \pm 6.26 \%$ ซึ่งเป็นผลจากการที่ทั้งเอธานอลและมอร์ฟินมีผลในการขยายหลอดเลือดและกดการทำงานของ vasomotor center ในระบบประสาทส่วนกลาง ทำให้ระดับความดันเลือดลดลงอย่างมากภายในเวลาอันรวดเร็วกว่าการให้สารแต่ละชนิดเพียงอย่างเดียว ฉะนั้นเมื่อมีการนำมาใช้ร่วมกันจะทำให้มีการเสริมฤทธิ์กันในการเพิ่มความรุนแรงมากขึ้น โอกาสในการที่จะพบอัตราการตายก็สูงขึ้นด้วย การศึกษาของ Venho และคณะ (1955) พบว่าในหนูไมซ์ที่ได้รับเอธานอลจะมีอัตราการตายสูงขึ้นหลังจากได้รับมอร์ฟิน สำหรับระดับความเข้มข้นของเอธานอลและมอร์ฟินที่ตรวจพบในการทดลองนี้มีระดับต่ำกว่าการให้สารแต่ละชนิดแยกกัน แต่ใช้เวลาในการทำให้สุนัขทดลองเสียชีวิตเฉลี่ย 40 นาที ซึ่งเร็วกว่าการให้สารแต่ละชนิดเพียงอย่างเดียว

ดังนั้นจากผลการทดลองทั้งหมดนี้สามารถสนับสนุนการศึกษาผลของการใช้สารเสพติดเฮโรอีนที่สัมพันธ์กับการตาย (Heroin-Related Deaths) ในแง่ระบาดวิทยาได้ ซึ่งพบว่ามีอัตราการตายของผู้ที่ใช้ยาเสพติดเพิ่มขึ้นเพราะในระยะ 30 ปีที่ผ่านมาลักษณะของผู้เสพและรูปแบบของการเสพเปลี่ยนไป นอกจากพบมีการใช้ยาเกินขนาดแล้วยังพบภาวะเป็นพิษจากการใช้ยาเสพติดอย่างเดี่ยวหรือร่วมกับยาอื่น ๆ ซึ่งได้สูมเก็บสารตัวอย่างของร่างกายของผู้ที่เสียชีวิตแล้ว เช่น เลือด ปัสสาวะ น้ำดี และชิ้นเนื้อไปตรวจ ได้พบปริมาณของเฮโรอีนหรือมอร์ฟินเอธานอลในจำนวนตัวอย่างนี้มาก และพบสารอื่น ๆ เช่น ควินิน ยานอนหลับ ยากระตุ้นประสาทในจำนวนที่น้อยกว่า (Ruttenber and Lukul, 1984 และ Richard, Reed, Cravey, 1976) และผลจากการศึกษาของ Ruttenber and Lukul (1984) ที่ประเทศโคลัมเบีย พบว่าการศึกษาระบาดวิทยาของผู้ที่เสียชีวิตจากการใช้ยาเสพติดเฮโรอีนได้ตรวจพบระดับเอธานอลในเลือดในปริมาณที่สูง และพบจำนวนเพิ่มขึ้นจาก 13 % ในปี 1976 ขึ้นเป็น 70 % ในปี 1986 ซึ่งการศึกษานี้ได้กล่าวถึงผลเป็นพิษของสารทั้งสองชนิด และผลของการที่เอธานอลและมอร์ฟินมีส่วนในการเสริมฤทธิ์กันในการกดระบบประสาทส่วนกลาง และทำให้เกิดภาวะ cardiopulmonary arrest ซึ่งสอดคล้องกับการทดลองของผู้วิจัยในครั้งนี้

บทที่ 5

สรุปผลและข้อเสนอแนะ

จากการที่ได้พบว่าในปัจจุบันนี้ผู้ที่ใช้สารเสพติด นิยมใช้สารเสพติดร่วมกันมากขึ้น และได้รับอัตราการตายที่สูงขึ้นในผู้ที่ใช้สารเสพติด โดยในจำนวนนี้ได้ตรวจพบระดับแอลกอฮอล์ในเลือดเป็นปริมาณที่สูง ทำให้การศึกษาในครั้งนี้ได้ทำการศึกษาผลของเอทานอลและมอร์ฟิน ที่มีต่ออัตราการหายใจ อัตราการเต้นของหัวใจ ความดันเลือด ซึ่งผลการเปลี่ยนแปลงที่เกิดขึ้นนี้เป็นผลของการกวดการทำงานของระบบประสาทส่วนกลาง และเมื่อมีการนำมาใช้ร่วมกันจึงเกิดปฏิกิริยาในการกวดการทำงานการลดลงของอัตราการเต้นของหัวใจและระดับความดันเลือดมากขึ้น โดยได้ทำหาค่าสูญเสียชีวิตภายในเวลาที่เร็วกว่าการใช้สารแต่ละชนิดเพียงอย่างเดียว และระดับความเข้มข้นของเอทานอลในเลือด และมอร์ฟินในปัสสาวะที่ตรวจพบได้อยู่ในปริมาณที่ต่ำกว่าการได้รับสารแต่ละอย่างแยกกัน จึงสรุปได้ว่าผลการเกิดปฏิกิริยาร่วมกันระหว่างเอทานอลและมอร์ฟินนี้ ทำให้มีการเสริมฤทธิ์กันในการลดอัตราการเต้นของหัวใจ อัตราการหายใจรวมทั้งความดันเลือดด้วย

ข้อเสนอแนะ

1. ในงานวิจัยครั้งนี้ได้ศึกษาผลของการเกิดปฏิกิริยาร่วมกันระหว่างเอทานอลและมอร์ฟิน จากการให้ทางหลอดเลือดดำ ซึ่งในความเป็นจริงการนำเอทานอลและมอร์ฟินมาใช้มีรูปแบบในการใช้ต่าง ๆ เช่น การใช้พร้อมกัน การใช้เอทานอลก่อนแล้วจึงมีการนำมอร์ฟินมาใช้ หรือมีการใช้มอร์ฟินก่อนแล้วจึงนำเอทานอลมาใช้ที่หลัง ซึ่งทั้งสามกรณีนี้อาจทำให้เกิดผลแตกต่างกันได้

2. การศึกษาผลของเอทานอลในความเป็นจริง การใช้เอทานอลนิยมนำมาใช้ในรูปแบบของสุราซึ่งใช้รับประทาน แต่การศึกษาค้นคว้าครั้งนี้ศึกษาผลในระยะเฉียบพลันจึงใช้วิธีให้ทางหลอดเลือดดำ ทำให้ผลการทดลองที่ได้มีความรุนแรงและรวดเร็วกว่าที่ศึกษาจากวิธีรับประทาน

3. การศึกษาผลของมอร์ฟิน ซึ่งส่วนใหญ่จะอยู่ในกลุ่มผู้ที่ติดยาเสพติด จะมีการใช้ยาเสพติดมาเป็นระยะเวลาาน ซึ่งจะมีความทนต่อยา มีการสะสมของยาแล้ว แต่ในการศึกษาครั้งนี้ศึกษาผลในระยะเฉียบพลัน จึงให้มอร์ฟินเพียงครั้งเดียว

4. ผลจากการศึกษานี้อาจนำไปประยุกต์ในการใช้ยาที่มีผลต่อระบบประสาทส่วนกลาง ซึ่งมีข้อแนะนำว่าควรหลีกเลี่ยงการใช้ยาต่าง ๆ ที่จะมีผลต่อระบบประสาทส่วนกลาง หรือถ้าจำเป็นต้องใช้ควรใช้ให้น้อยที่สุด และควรระวังในการใช้ยาที่มีฤทธิ์เสริมกันร่วมกัน เนื่องจากจะมีผลข้างเคียงรุนแรงมาก

5. การศึกษาผลการเกิดปฏิกิริยาร่วมกันระหว่างเอธานอลและมอร์ฟิน ครั้งนี้เป็นเพียงจุดเริ่มต้น ความผิดปกติที่เกิดขึ้นแม้จะยังไม่สามารถอธิบายกลไกการออกฤทธิ์ที่ชัดเจน แต่น่าจะเป็นแนวทางในการศึกษาค้นคว้าต่อไปเพื่อหาเป็นแนวทางในการป้องกัน ช่วยเหลือให้ปลอดภัยและรอดพ้นอันตรายได้เร็วขึ้น



เอกสารอ้างอิง

ภาษาไทย

- คณะกรรมการป้องกันและปราบปรามยาเสพติด, สำนักงาน. รายงานสถิติเกี่ยวกับยาเสพติด. 2532. กรุงเทพมหานคร : โรงพิมพ์สำนักเลขาธิการคณะรัฐมนตรี, 2532.
- สุวัฒน์ วีระเวชเจริญชัย. สิ่งเสพติด, ยาเสพติดให้โทษ. กรุงเทพมหานคร : โรงพิมพ์ไทยวัฒนาพานิช จำกัด, 2532 : 59-83.
- สุวิทนา อารีพรพรค. ความผิดปกติทางจิต. กรุงเทพมหานคร : โรงพิมพ์จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย, 2524 : 437-376.

ภาษาอังกฤษ

- Alderman, E.L., Barry, W.H., Hemodynamic Effect of Morphine and Pentozocine Deffer in Cardiac Patient. N Engl. J. Med. 287 (1972) : 623-627.
- Altura, B.T. Cardiovascular Effects of Alcohol and Alcoholism. Fed. Proc. 41 (1982) : 2437-2477.
- Baden, M.M. Investigation of Deaths from Drug Abuse, Mediolegol Investigation of Death III. (1973) : 485-509.
- Bailey, P.L., and Stanley, T.M. Narcotic Intravenous Anesthetics. Anesthesia. 10 (1980) : 281-284.
- Barry, H. Drug Abuse. Clinical and Basic Aspects. Sachidra N. Pradhan. The C.V. Mosby Company Sain Louis. (1977): 78-99.

- Brecher, A., Edward, M. The Heroin Overdose Mystery and Other Occupational Hazards of Addiction. Licit and Illicit Drug. (1972) : 102-114.
- Brunk, S.F. and Delle, M. Morphine Metabolism in man. Clin. Pharmacol. Ther. 16 (1974) : 51-57.
- Chanarin, I. Alcohol and the Blood. Br. J. Haematol. 42 (1979) : 333-336.
- Clouet, D.H., Narcotic Drugs Biochemical Pharmacology. Plenum Press. New York - London. (1971) : 1-49.
- Chundele, B., and Sanak, J. Quatitative Determination of Ethanol in Blood by mean of Gas Chromatograph. J. Forensic Med. 7 (1960) : 153-154.
- Curroba, M.B., Picotti, G.B., Corti, O., Bondiolotti, G.P., DaPrada, M. effects of General Anaesthetic on Peripheral Sympathetic function. Pharmacological Basic of Anesthesiology : Clinical Pharmacology of New Analgesics and Anesthetics. Rowen Press New York, 1983.
- Davidson, D.M. Cardiovascular Effects of Alcohol. West. J. Med. 151 (1989) : 430-439.
- Dring, L.G., Smith, R.L., and Williams, R.T. The Metabolic Fat of Amphetamine in Man and Other Species. Biochem. J. 116 (1974) : 425-435.
- Dubi, A. Zur Bedeutung pontiner, atmungssubstrate furben Husten-Hele Physiology Pharmacol. Acta. 17 (1957) : 166-174.
- Dundee, J.W. Pharmacology of Intravenous Anaesthetics and Hypnotics. Clinical Anaesthetic Pharmacology. Churchill Livingstone. Edinburgh (1991) : 115-125.

- Eckenkoff, J.E. and Oech, S.R. The Effects of Narcotics and Antagonists upon Respiration and Circulation in Man. Clin. Pharmacol. Ther. (1960) : 483-500.
- Economour, G. and Ward-McQuaid, J.N. A Gross-Over Comparison of the Effect of Morphine on Biliary Pressure. Gut 12 (1971) : 218-221.
- Esplugues, J.V. and Whittle, B.J. Morphine potentiation of Ethanol induced Gastric Mucosal Damage in the Rat. Gastroenterology 98 (1) (1990) : 82 -89.
- Fahmy, N.R., Sunder, N., Soter, N.A. Role of Histamine in the Hemodynamic and Plasma Catecholamine Responses to Morphine. Clin. Pharmacol. Ther. 33 (1983) : 615.
- Flachol, W. Some Action of Morphine on the Circulation. Fed. Proc. 24 (1965) : 613.
- Florez, J., Mc. Carthy, L.E., Borisson, M.L. A Comparitive Study in Cat of the Respiration Effect of Morphine Injected Intravenously and into the Cerebrospinal fluid. J. Pharmacol. Exp. Ther. 163 (1968) : 448-455.
- Forney, R.B., Harger, R.N. The Alcohols, In. Diploma, J.R., eds. Drills Pharmacology in Medicine. Mc Graw Hill. (1971): 275-302.
- Freudiger, J.B., and Vignan, J.A. determination of Alchoholes in Body fluid by Gas Chromatography. J. Forensic Science. 10 (1965) : 73-78.
- Ganong, W.F. Review of Medical Physiology 16th ed. Prentic-Mall International, 1993.

- Gould, L., Reddy C.V.R., Becker, W.W., et al.
Electrophysiologic Properties of Alcohol in Man.
J. Electrocardiol. 11 (1978) : 219-226.
- Green, J.F., Jackman, A.P., Parsons, G. The Effects of
Morphine Properties of the Systemic Circulation in
the Dog. Cir. Res. April 42 (4) (1978) : 474-478.
- Hellstrom, G., tottmar, O. Acute Effect of Ethanol on Blood
Pressure and Heart Rate in Disulfiram-Treated and
Control Rats. Pharmacol-Biochem-Behav. Dec 17 (6)
(1982) : 1103-1109.
- Hillman, R.W., Alcoholism and Malnutrition in the Biology
of Alcohol Vol. 3. Clinical Pathology. Plenum Press.
New York (1974) : 513-556.
- Jaffe, J.M. and Marris, W.R. Opioid Analgesics and Antagonist.
In Gilman A.G., Goodman L.S. eds. The Pharmacological
Basic of Therapeutics. 7 ed New York : Macmillan.
(1985) : 491-531.
- Jaffe, J.M. Drug Addition and Drug Abuse-In Gilman A.G.,
Goodman, L.S. eds. The Pharmacological Basic of
Therapeutics. 7 ed. New York : Macmillan. (1985) :
537-548.
- Kase, Y., Wakita, Y., Kito, G., et al. Centrally Induced
Coughs in the Cat. Life Sci., 9 (1970) : 49-59.
- Kipperman, A. and Fine, E.W. The Combined Abuse of Alcohol
and Amphetamines. Am. J. Psychiatry. 131 (1974) :
1277-1280.

- Kissin, B., Begleiter, H. The Biology of Alcoholism. Vol 3
Clinical. Phathology Plenum, New York. (1970) :
243-286.
- Kupari, M. Acute Cardiovascular Effects of Ethanol. Br.
Heart J. 49 (1983) : 174-182.
- Lasagina, L. The Clinical Evaluation of Morphine and Its
Substitutes as Analgesics. Pharmacol. Rev. 16 (1964):
47-83.
- Lee, H.K. and Wang, S.c. Mechanism of Morphine Induce Miosis
in Dog. J. Pharmacol. Exp. Ther. 192 (1975) : 415-431.
- Lee, M.N., Becker, C.E. The Alcohol. In Basic and Clinical
Pharmacology. Edited by Katzing B.G. Medical
Publication. (1982) : 278-286.
- Lieber, C.S. Pathogenesis and Early Diagnosis of Alcoholic
Liver Injury. N. Engl. J. Med. 298 (1978) : 888-894.
_____, Biochemical and Molecular Basic of Alcohol-Injury to
Livers and Other Tissue. N. Engl. J. Med. 319 (2)
(1988) : 1839-1650.
- Lowenstein, G., Hallowell, P., Lovine, F.M., Daggett, W.M.,
Austin, W.G. and Laver, M.B. Cardiovascular Response
to Large Dose of Introvenous Morphine in Man. N. Engl.
J. Med. 281 (1969) : 1389-1393.
- Margaret Wood-Opioid Angonists and Antagonists Drugs
Anesthesia II. (1981) : 129-141.
- Morpheree, H.B. clinical Pharmacology of Potent Analgesies.
Clin. Pharmacol. Ther. 3 (1962) : 473-504.

- Mors, J., Rosow, C.E. Histamine Release by Narcotics and Muscle Relaxants in Human. Anesthesiology. 59 (1983): 330-343.
- Ngai, S.M. effect of Morphine and Meriperidine on the Central Respiratory Mechanism in the Cat. J. Pharmacol. Exp. ther. (1961) : 131-191.
- Orts, A., Alcaraz, C., Glodfrank, L., Turndorf, H., Puig, M.M. Morphine Ethanol Interaction on Body Temperature. Gen. PHarmacol. 22 (1) (1991) : 111-116.
- Oyama, T., Wakayama, S. The Endocrine Responed to General Anesthesia Int. Anesthesiol Clin. 26 (1988) : 176.
- Pentiah, P., Reilly, F. and Borison, H.L. Action of Morphine Sulfate on Respiration in Cats. J. Pharmacol. Exp. Ther. 154 (1966 : 110-118.
- Popio, K.A., Jackson, D.H. Hemodynamic and Respiratory Depressant Effect of Morphine and Butophonol. Clin. Pharmacol. Ther. 23 (1978) : 281-287.
- Richards, R.G., Reed, D. and Cravey, R.H. Death from Intravenously Administered Nocrotics. J. Forensic Sciences. Vol. 21 No. 3 July 1976 : 467-482.
- Ritchie, J.M. the Aliphatic Alcohol, In Gilman A.G. Goodman L.S. eds. The Pharmacological Basic of Therapeutic, 7th ed. New York : Macmillan, (1985) : 372-385.
- Rubin, G. Alcohol Myopathy in Heart and Skeletal Muscle, N. Engl. J. Med. 301 (1979) : 28-33.

- Ruttenber, A.J., Kalter, H.P. and Santingo, P. The role of Ethanol Abuse in the Etiology of Heroin Related Death. J. Forensic Sciences. 35 (1990) : 891-900.
- Ruttenber, A.J., Lukul, J.L., Heroin, Related Death New Epidermiologic Insights. Science. 220 (1984) : 14-19.
- Sigel, H., Helpreem, M. The Diagnosis of Death from Intravenous Narcotism with Emphasis on the Pathology Aspects. J. Forensic Science. 11 (1) (1966): 1-16.
- Singh, G.B., Surjeet Singh, S. bani and S. Malhotra. Hypotensive action of A Coscinium Fenestratum Stem Extract. Journal of Ethnopharmacology. 30 (1990): 151-155.
- Smith, G.M., Lowenstien, E. and Hulbard, J.H. Experimental Pain Produced by Maximum Effort Tourniquet Technique. J. Pharmacol. Exp. Ther. 169 (1968) : 465-474.
- Stoelting, R.K. and Gibbs, P.S. Hemodynamic Effects of Mrphine and Morphine-Nitrous Oxide in Vascular Heart Disease and Coronary-Artery Disease. Anesthesiology. 38 (1) Jan. 1973 : 45-52.
- Stocks, P.E. Alcohol-Endocrine Relationship. in the Biology of Alcoholism Vol. 1, Biochemistry Plenum Press, New York. (1971) : 397-436.
- Urso, T., Gavaler, J.S. and Van Thiel, D.M. Blood Ethanol Levels in Sober Alcohol Users Seen in an Emergency Room. Life Sci. 28 (1981) : 1053-1056.

- Urthaler, F., Isobe, J.H. and James, T.N. Direct and Vagolly Mediated Chromotopic Effects of Morphine Studied by Selective Perfusion of the Sinus Node of Awake Dogs. Chest. 68 (1975) : 222-228.
- Venho, I., Erola, R., Venho, G.V. and Vartiainen, O. Sensitization to Morphine by Experimental Induced Alcoholism in White Mice. Ann. Med. Exp. Bio. 33 (1955) : 249-252.
- Wallgren, M., Borry, M. Action of Alcohol. Vol. I and II. American Elsevier Publishing Co. Inc., New York, (1970) : 103-120.
- Wang, S.C., and Glaviano, V.V. Locus of Emetic Action of Morphine and Hydergine in Dogs. J. Pharmacol. Exp. Ther. 111 (1954) : 329-334.
- Ward, J.M., McGrath, R.L., Weil, J.U. Effect of Morphine on the Peripheral Vascular Response to Sympathetic Stimulation. Am. J. Cardiac. May 29 (1972) : 659-666.
- Weinstock, M. Sites of Action of Narcotic Analgesic Drug : Peripheral Tissue. In Narcotic Drugs. Biochemical Pharmacology. D.H. Clout, ed., New York, Plenum Press. (1991) : 394-407.
- Winter, A. et al. Mechanism of Action of Opiates and Antagonists. Pub. Health. Mono. Gr. 52 (1958) : 67-89.
- Winter, C.A. The Physiology and Pharmacology of Pain and It's Relief. Analgesia. 5 (1965) : 10-75.



73

5182

ประวัติผู้เขียน

นางสาวสิริอร ไพจิตรพิมุข เกิดเมื่อวันที่ 3 มิถุนายน พ.ศ. 2509 สำเร็จ
การศึกษาปริญญาพยาบาลศาสตร์ จากวิทยาลัยพยาบาลสภากาชาดไทย ปี พ.ศ. 2531
ปัจจุบันทำงานในตำแหน่ง พยาบาลประจำ หน่วย ไอ ซี ยู อายุรกรรม โรงพยาบาล
จุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย กรุงเทพมหานคร



สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย