

ผลการวิจัย

3.1 ผลการศึกษา acute toxicity, convulsant activity ของไดออกสคอร์ริน เบส เปรียบเทียบกับเบมีไกรด์และพิโครที่ออกซิน

3.1.1 เมื่อให้ไดออกสคอร์ริน เบส ในขนาด 38,40,42,44,46,48,50 และ 60 มก./กก.น.ตัว เข้าทางช่องท้องของหนูถีบจักร จากการคำนวณขนาด  $CD_{50}$  และ  $LD_{50}$  ตามวิธีของ Litchfield และ Wilcoxon (1949) ได้ค่า  $CD_{50}$  และ  $LD_{50}$  คือ 39 (37.3 - 40.8) มก./กก.น.ตัว และ 42.5 (39.5 - 45.7) มก./กก.น.ตัว ตามลำดับดังแสดงในกราฟที่ 2,3 และตารางที่ 1,2

3.1.2 เมื่อให้เบมีไกรด์ ในขนาด 14,17,20,23,30,35,40 และ 45 มก./กก.น.ตัว เข้าทางช่องท้องของหนูถีบจักร จากการคำนวณขนาด  $CD_{50}$  และ  $LD_{50}$  ตามวิธีข้อ 3.1.1 ได้ค่า  $CD_{50}$  และ  $LD_{50}$  คือ 16 (12.9 - 19.8) มก./กก.น.ตัว และ 33 (28.4 - 38.3) มก./กก.น.ตัว ตามลำดับดังแสดงในกราฟที่ 2,3 และตารางที่ 3,4

3.1.3 เมื่อให้พิโครที่ออกซินในขนาด 2,4,6,8,10 และ 12 มก./กก.น.ตัว เข้าทางช่องท้องของหนูถีบจักร จากการคำนวณขนาด  $CD_{50}$  และ  $LD_{50}$  ตามวิธีข้อ 3.1.1 ได้ค่า  $CD_{50}$  และ  $LD_{50}$  ของพิโครที่ออกซินคือ 4.9 (3.3-7.4) มก./กก.น.ตัว และ 9 (7.1 - 11.5) มก./กก.น.ตัว ตามลำดับดังแสดงในกราฟที่ 2,3 และตารางที่ 5,6

3.2 ผลการศึกษาดุฤทธิ์และพิษของไดออกสคอร์ริน เบส เปรียบเทียบกับเบมีไกรด์ และพิโครที่ออกซิน ในสัตว์ทดลองปกติซึ่งคงความสามารถในการรับรู้

อาการที่เกิดขึ้นในหนูถีบจักรหลังจากได้รับอะนาเลสติกทั้ง 3 ชนิดในขนาดต่าง ๆ กันตามข้อ 3.1.1 พอลจะแบ่งได้เป็น 3 ระยะคือ

ตารางที่ 1 แสดงอัตราการชักของหนูถีบจักรเมื่อได้รับโคออสคอร์รีน เบสขนาดต่าง ๆ และคำนวณหา  $CD_{50}$  ของโคออสคอร์รีน เบส

Dose (mg/Kg)	Convulsion/ Total	Observed % Convulsion (O)	Expected % Convulsion (E) ***	O-E	(Chi) <sup>2</sup> **
38	2/12	16.66	40	23.34	.225
40	4/12	33.33	58	24.67	.25
42	10/12	83.33	76	7.33	.0275
44	10/12	83.33	87.5	4.17	.015
46	11/12	91.67	94.5	2.83	.015
				Total	0.5325

จำนวนหนูถีบจักรที่ใช้ในการทดลองทั้งหมด = 60

จำนวนขนาดของโคออสคอร์รีน เบสที่ให้ K = 5

จำนวนหนูถีบจักร/จำนวนขนาดยา = 60/5 = 12

(Chi)<sup>2</sup> จากกราฟ = 0.5325 x 12 = 6.39

ขั้นแห่งความเป็นอิสระ (degree of freedom) K-2 = 5-2 = 3, n = 3

ดังนั้น (Chi)<sup>2</sup> จากตารางเมื่อ n = 3 คือ = 7.82

ซึ่ง 6.39 มีค่าน้อยกว่า 7.82 แสดงว่าข้อมูลนี้ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ดังนั้นกราฟในรูปที่ 2 ถูกต้อง

จาก Linear dose-response curve ในกราฟรูปที่ 2

$CD_{84}$  = 43 mg/Kg

$CD_{50}$  = 39 mg/Kg

$CD_{16}$  = 35.5 mg/Kg

$$\begin{aligned} \text{Slope function (s)} &= \frac{CD_{84}/CD_{50} + CD_{50}/CD_{16}}{2} \\ &= \frac{43/39 + 39/35.5}{2} = 1.101 \end{aligned}$$

ผลรวมของจำนวนหนูที่จับระหว่าง 16% และ 84%

จากตารางที่

$$N' = 36$$

Factor for  $CD_{50}$

$$= f CD_{50}$$

$$= (s)^{2.77 / \sqrt{N'}}$$

$$= (1.101)^{2.77 / \sqrt{36}}$$

$$= 1.045 \text{ (Nomograph No 2*)}$$

$$CD_{50} / f CD_{50} = 39 / 1.045 = 37.3 \text{ mg/Kg}$$

$$CD_{50} / f CD_{50} = 39 \times 1.045 = 40.8 \text{ mg/Kg}$$

$$CD_{50} \text{ ที่ระดับความเชื่อมั่น 95\%} = 39 (37.3 - 40.8) \text{ mg/Kg}$$

\* Correct Value จากตารางที่ 1 ของ\*\*

\*\* Litchfield & Wilcoxon (1949)

\*\*\* อ่านจาก Linear dose-response curve

ศูนย์วิทยทรัพยากร  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ตารางที่ 2 แสดงอัตราการตายของหนูถีบจักรเมื่อได้รับไดออกสคอร์น เบส ขนาดต่าง ๆ กัน และคำนวณหา LD<sub>50</sub> ของไดออกสคอร์น เบส

Dose (mg/Kg)	Death/ Total	Observe % death (O)	Expected % death (E) ***	O-E	(Chi) <sup>2</sup> **
40	1/12	8.33	40	31.67	.40
42	8/12	66.67	48	18.67	.135
44	9/12	75.0	57	18.0	.125
46	7/12	58.33	64	5.67	.013
48	8/12	66.67	71	4.33	.009
50	10/12	83.33	77	6.33	.0225
60	11/12	91.67	93.5	1.83	.0055
				Total	0.71

คำนวณหา LD<sub>50</sub> เช่นเดียวกับท้ายตารางที่ 1

LD<sub>50</sub> เท่ากับ 42.5 (39.5 ± 45.7) mg/Kg

ศูนย์วิทยทรัพยากร  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย





ตารางที่ 3 แสดงอัตราการชักของหนูถีบจักรเมื่อได้รับเบมีไกรด์ขนาดต่าง ๆ กัน และคำนวณหา  $CD_{50}$  ของเบมีไกรด์

Dose (mg/Kg)	Convulsion/ Total	Observe % Convulsion (O)	Expected % Convulsion (E) ***	O-E	(Chi) <sup>2</sup> **
14	0/6	0 (8.6) *	32	23.4	.25
17	3/6	50	57	7	.02
20	5/6	83.33	76	7.33	.03
23	5/6	83.33	87	3.67	.012
				Total	0.31

คำนวณหา  $CD_{50}$  เช่นเดียวกับตารางที่ 1  
 $CD_{50}$  เท่ากับ 16 (12.9 - 19.8) mg/Kg

ตารางที่ 4 แสดงอัตราการตายของหนูถีบจักรเมื่อได้รับเบมีไกรด์ขนาดต่าง ๆ กัน และคำนวณหา  $LD_{50}$  ของเบมีไกรด์

Dose (mg/Kg)	Death/ Total	Observe % Death (O)	Expected % Death (E) ***	O-E	(Chi) <sup>2</sup> **
30	0/6	0 (8.4) *	31	22.6	0.25
35	4/6	66.7	64	2.7	0.00325
40	5/6	83.33	85	1.67	0.00225
45	6/6	100 (98.4) *	95	3.4	0.025
				Total	0.28

คำนวณหา  $LD_{50}$  เช่นเดียวกับตารางที่ 1  
 $LD_{50}$  เท่ากับ 33 (28.4 - 38.3) mg/Kg

ตารางที่ 5 แสดงอัตราการชักของหนูถีบจักรเมื่อได้รับพิโครีออกซินขนาดต่าง ๆ กัน และคำนวณหา  $CD_{50}$  ของพิโครีออกซิน

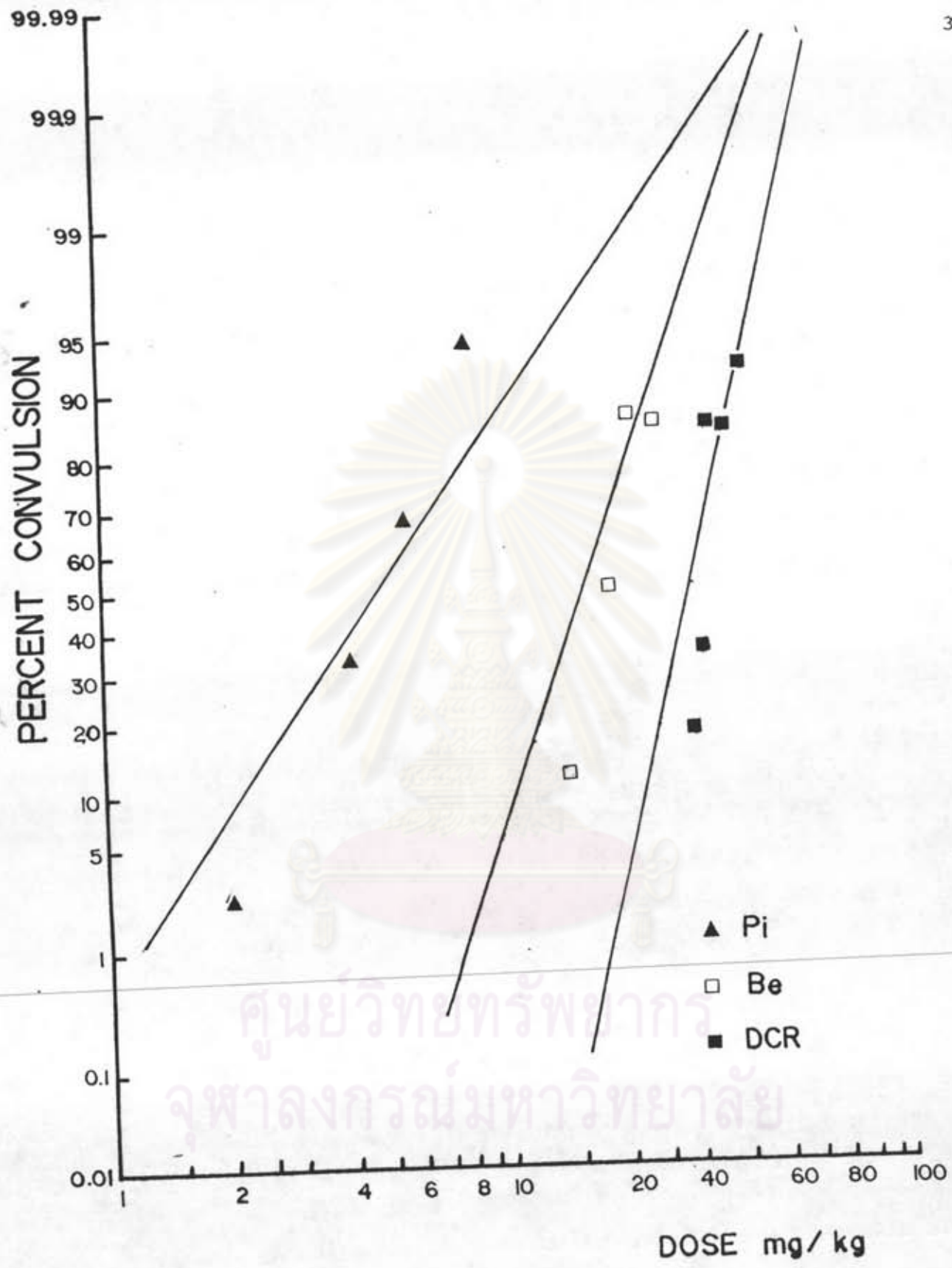
Dose (mg/Kg)	Convulsion/ Total	Observe % Convulsiton (O)	Expected % Convulsion (E)***	O-E	(Chi) <sup>2**</sup>
2	0/6	0 (2.5) *	7.5	5	0.035
4	2/6	33.33	37	3.67	0.006
6	4/6	66.7	63	3.7	0.006
8	6/6	100 (93.65) *	78.5	15.15	0.13
				Total	0.18

คำนวณหา  $CD_{50}$  เช่นเดียวกับหาค่าตารางที่ 1  
 $CD_{50}$  เท่ากับ 4.9 (3.3 - 7.4) mg/Kg

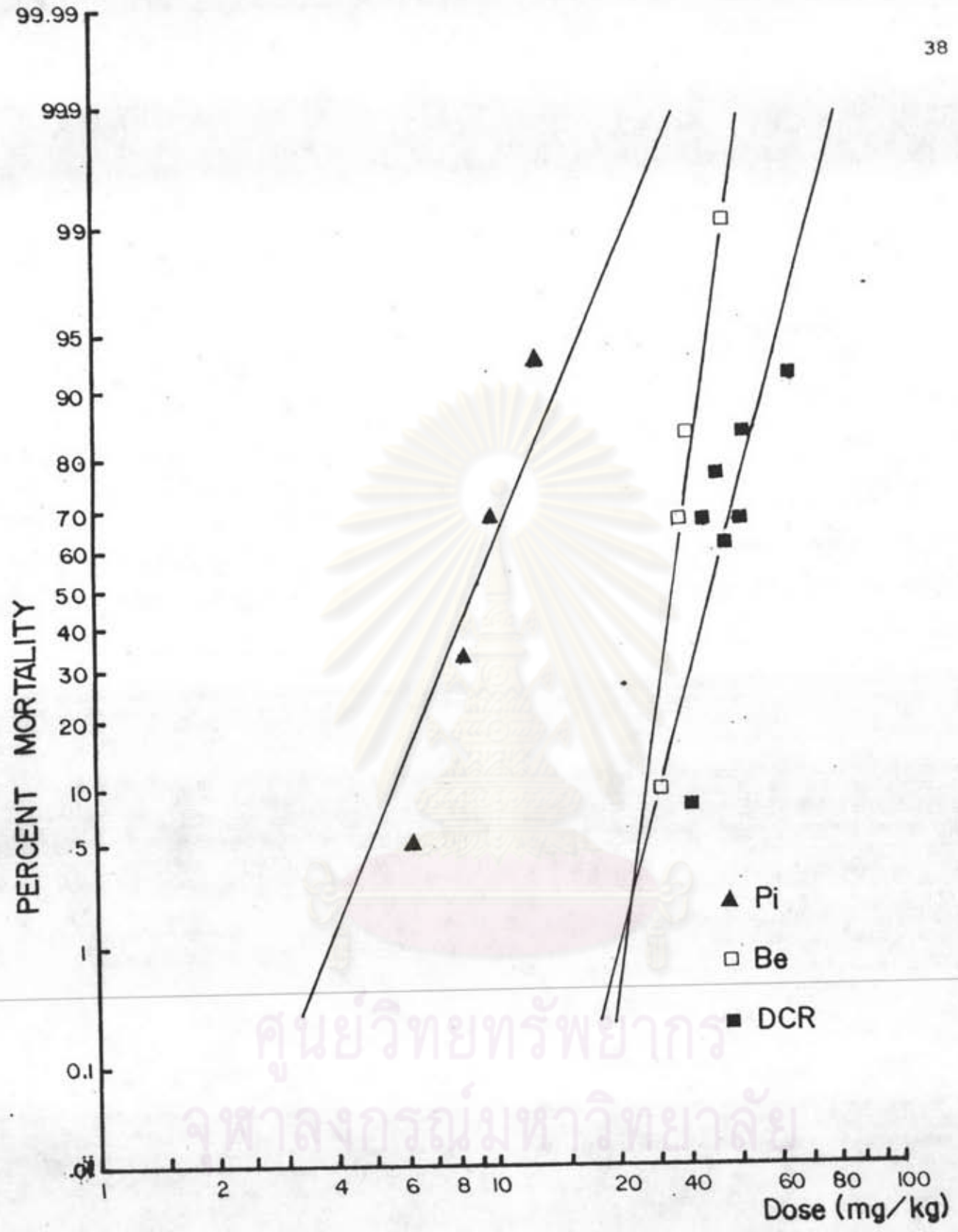
ตารางที่ 6 แสดงอัตราการตายของหนูถีบจักรเมื่อได้รับพิโครีออกซินขนาดต่าง ๆ กัน และคำนวณหา  $LD_{50}$  ของพิโครีออกซิน

Dose (mg/Kg)	Death/ Total	Observe % Death (O)	Expected % Death (E)***	O-E	(Chi) <sup>2**</sup>
6	0/6	0 (4.1) *	13	8.9	0.065
8	2/6	33.33	38	4.67	0.0095
10	4/6	66.7	62	4.7	0.0095
12	6/6	100 (93.5) *	78	15.5	0.14
				Total	0.22

คำนวณหา  $LD_{50}$  เช่นเดียวกับหาค่าตารางที่ 1  
 $LD_{50}$  เท่ากับ 9 (7.1 - 11.5) mg/Kg



รูปที่ 2 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างขนาดที่ให้ออกของไดออกสโคริน เบส (DCR) กับอัตราการชักในหนูถีบจักร เปรียบเทียบกับเบมีไกรด์ (Be) และฟิโครท็อกซิน (Pi)



ศูนย์วิทยทรัพยากร  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

รูปที่ 3 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างขนาดที่ให้ออกของไดออกไซด์ของโคบอลต์ (DCR) กับอัตราการตายในหนูถีบจักร เปรียบเทียบกับเบรมีไทรด์ (Be) และพิโครท็อกซิน (Pi)



ระยะที่ 1 ระยะที่มีการเคลื่อนไหวลดลง (hypokinesia) พร้อมกับแสดงอาการการหายใจถูกกระตุ้น (respiratory stimulation)

1.1 หนูถีบจักรที่ได้รับไดออกซ์คอร์รีน เบส จะแสดงอาการเหมือนกันหนูถีบจักรที่ได้รับเบมีไกรด์ คือจะมีการเคลื่อนไหวที่น้อยลง (hypokinesia) กล่าวคือหนูมักจะแสดงอาการนิ่งอยู่กับที่ (stationary posture) โดยไม่เดินเท่ากับหนูปกติ แต่หนูที่ได้รับพิโครท็อกซินจะแสดงอาการแตกต่างจากหนูถีบจักรที่ได้รับไดออกซ์คอร์รีน เบส และเบมีไกรด์ คือจะแสดงอาการเคลื่อนไหวที่น้อยลงรวมกับการเกิดอาการเป๋ลย (flaccid) ของกล้ามเนื้อลายทั่ว ๆ ไปร่วมด้วย กล่าวคือเวลาเดินท้องจะเรี่ยกับพื้น ขาหลังจะเหยียดราบไปกับพื้น นิ้วของขาหน้าและขาหลังจะกางออก เวลาเดินดูเหมือนไม่มีแรง เวลาอยู่กับที่ท้องจะเรี่ยกับพื้นโดยที่ขาหน้าและขาหลังจะเหยียดราบไปกับพื้นทำให้ไม่สามารถยืนได้

1.2 หนูจะแสดงอาการการหายใจถูกกระตุ้น กล่าวคือหนูถีบจักรที่ได้รับไดออกซ์คอร์รีน เบส และเบมีไกรด์ในขนาดต่ำ ๆ จะเกิดอาการ hyperpnea ซึ่งจะเห็นได้อย่างชัดเจนคือหนูจะหายใจเร็วและลึกในระยะที่ใกล้จะเกิดอาการชักเมื่อให้ในขนาดสูง ๆ ส่วนหนูที่ได้รับพิโครท็อกซินในขนาดต่ำ ๆ มักจะหายใจช้าและลึก ถ้าให้พิโครท็อกซินในขนาดสูง ๆ หนูถีบจักรจะหายใจเร็วขึ้น แต่หนูถีบจักรบางตัวจะหายใจช้าและลึกก่อนแล้วจึงเปลี่ยนเป็นหายใจเร็ว ขึ้น บางครั้งจะหายใจเร็ว ลึกร่วมด้วยซึ่งมักจะพบในระยะใกล้จะเกิดอาการชัก

ระยะที่ 2 เป็นระยะที่มีอาการของระบบประสาทถูกกระตุ้นอย่างรุนแรง (strong central excitation) ระยะนี้หนูถีบจักรที่ได้รับไดออกซ์คอร์รีน เบส จะแสดงอาการเหมือนกันหนูถีบจักรที่ได้รับเบมีไกรด์และพิโครท็อกซิน

2.1 ระยะ clonic seizure ก็จะพบอาการกระตุกหรือสะบัดของหู (jerking movement of the ears), ขนพอง (piloerection), มีความไวต่อการกระตุ้น (hyperreflexia) คือเมื่อมีเสียงหรือสัมผัสก็จะทำให้เกิดอาการสั่น, ยกหางตั้ง (straub tail) หรือมีอาการกระตุกและงอของหาง (tonic arching of the tail), ร้องเสียงแหลม (squealing) มักพบในหนูที่ได้รับไดออกซ์คอร์รีน เบส, ตัวสั่น (tremor), มีอาการกระตุกของขาหน้า-ขาหลัง หัวและตา ใบหูงอเข้าหากัน ถ้าอาการ

รุนแรงหนูอาจจะกระโดดตัวขึ้นไปในอากาศ (hopping movement) แล้วพลิกตัวไปมาบนพื้นพร้อมกับมีอาการกระตุกของขาหน้า ขาหลัง และ/หรือหัว (jerks and/or twirls violently), ทำหน้าบู๊ (grimace), ใบหูชี้ค, เขี้ยว นอกจากนี้อาจจะพบอาการตาโปน (exophthalmos), มีสิ่งขับแยกไหลออกจากปาก และจมูก นอกจากนี้อาจมีปัสสาวะไหลรวมด้วย

2.2 ภาวะ tonic seizure ถ้าอาการชักเกร็งเป็นไม่มากจะมีอาการชักโดยการงอหัว, หลังโก่งหรือหลังแอ่น, แขนงอไปด้านหลัง อาจจะมีอาการ clonic seizure รวมด้วย ถ้าอาการชักเกร็งรุนแรงมาก หนูจะมีอาการแสดงคือ หนูจะไม่สามารถ maintain upright posture, ขาหลังเหยียด (extensor spasm), ขาหน้างอ (flexor spasm) และอาจจะไขว่กัน, หัวงอตั้งฉากกับลำตัว, กัดฟัน, หางตรง, เขี้ยว

ระยะที่ 3 หนูถึงจักรที่ไครับไคออสคอร์ริน เบส จะแสดงอาการเหมือนกับ หนูถึงจักรที่ไครับเบมีไครด์ และพิโครที่ออกซิน

3.1 ภาวะ recovery หนูที่อยู่ในระยะ full clonic seizure นั้น อาจจะไม่สามารถทรงตัวอยู่ในท่าปกติได้ และอาจมี spastic flexion และ extension ของขาหน้า และขาหลังแต่หนูก็จะพยายามปรับตัวเองให้อยู่ในท่าปกติได้ หนูบางตัวอาจไม่มีอาการชักอีก แต่ยังขบมันอยู่กับที่และเข้าสู่ภาวะปกติในเวลาต่อมา แต่บางตัวอาจจะกลับเข้าสู่ระยะที่ 2

3.2 ภาวะที่หนูหยุดหายใจ ถ้าหนูอยู่ในระยะ tonic seizure เป็นเวลานาน ๆ กล่าวคือจะมีอาการเกร็งอย่างรุนแรงติดต่อกันเป็นเวลานาน ๆ โดยไม่คลาย สัตว์ทดลองก็จะตายในท่าคั่งกลาวและก่อนตาย หนูบางตัวจะมี ejaculation รวมด้วย

3.3 ผลการศึกษา therapeutic index ของไคออสคอร์ริน เบส เปรียบเทียบกับเบมีไครด์ และพิโครที่ออกซิน

จากการทดลองพบว่าไคออสคอร์ริน เบส, เบมีไครด์ และพิโครที่ออกซินสามารถทำให้เกิด respiratory stimulant และ convulsant activity ใน conscious mice โดยพบว่า RD และ CD ของไคออสคอร์ริน เบส เท่ากับ 31.4, 79.92 มก./กก.บ.น.ตัว,



ตารางที่ 7 แสดง acute toxicity และ convulsant activity ของ dioscorine base, bemegride และ picrotoxin

Substance	Route	CD <sub>50</sub> *	LD <sub>50</sub> *
Dioscorine base	IP	39 (37.3 - 40.8)	42.5 (39.5 - 45.7)
Bemegride	IP	16 (12.9 - 19.8)	33 (28.4 - 38.3)
Picrotoxin	IP	4.9 (3.3 - 7.4)	9 (7.1 - 11.5)

\* คำนวณตามวิธี Litchfield & Wilcoxon (1949)

ตารางที่ 8 แสดงค่า Stimulant และ Convulsant dose ของ Dioscorine base, Bemegride และ Picrotoxin ในหนูถีบจักรซึ่งคงความสามารถในการรับรู้โดยการรับสารเหล่านี้ทางหลอดเลือดดำด้วยอัตราเร็ว 0.1 มล./นาที (n = 6)

Substance	Drug conc (mg/cc)	RD (mg/Kg) (mean range)	CD (mg/Kg) (mean range)	Ratio $\frac{CD}{RD}$
Dioscorine base	3	31.4 (20 - 41.67)	79.92 (58.54 - 100)	2.55
Bemegride	1	9.9 (6.43 - 15.52)	20.91 (12.5 - 28.3)	2.11
Picrotoxin	1	8.86 (6 - 15.15)	16.14 (13.79 - 18.18)	1.82

เบมีไกรด์ เท่ากับ 9.9, 20.91 มก./กก.น.ตัว และพิโครทีออกซินเท่ากับ 8.86, 16.14 มก./กก.น.ตัว ส่วนอัตราส่วนระหว่าง CD และ RD ของไคออสคอร์ริน เบส, เบมีไกรด์ และพิโครทีออกซิน เท่ากับ 2.55, 2.11 และ 1.82 ตามลำดับ ดังแสดงในตารางที่ 8 อาการเริ่มแรกของ respiratory stimulant จะสังเกตได้โดยที่หนูถีบจักรจะมีการเพิ่ม ventilation และ/หรือมีการเพิ่มอัตราการหายใจเล็กน้อย และการเปลี่ยนแปลงนี้จะค่อย ๆ เพิ่มขึ้นตามขนาดของยาที่ค่อย ๆ เพิ่มขึ้นจนกระทั่งเห็นการเปลี่ยนแปลงชัดเจน ซึ่ง maximum effect นี้สามารถทำให้เกิดอาการชักตามมา ลักษณะอาการชักเป็นเช่นเดียวกับข้อ 3.1.2

3.4 ผลการศึกษาการต้านฤทธิ์ (antagonism) ซึ่งเกิดขึ้นระหว่างเพนโตบาร์บิโทน และอะนาเลสติกทั้ง 3 ชนิด

3.4.1 ผลการศึกษา sleeping time ของเพนโตบาร์บิโทนในหนูถีบจักร พบว่าหนูที่ได้รับ 0.9% NSS หลังจากการให้เพนโตบาร์บิโทนซึ่งเป็นกลุ่มควบคุม มีค่า sleeping time เฉลี่ยเท่ากับ  $98 \pm 12.5$  นาที ส่วนหนูในกลุ่มทดลองที่ได้รับไคออสคอร์ริน เบส, เบมีไกรด์และพิโครทีออกซินมีค่า sleeping time เฉลี่ยเท่ากับ  $53 \pm 5.94$ ,  $72 \pm 6.5$  และ  $33.5 \pm 5.39$  นาที ตามลำดับ ดังแสดงในตารางที่ 9 จากการทดลองนี้พบว่าหนูที่ได้รับอะนาเลสติกทั้ง 3 ชนิด จะลด sleeping time ในหนูถีบจักรได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ระดับความเชื่อมั่น 95% พิคโรทีออกซินจะลด sleeping time ในหนูถีบจักรได้มากกว่าไคออสคอร์ริน เบส และเบมีไกรด์ และไคออสคอร์ริน เบส จะลด sleeping time ในหนูถีบจักรได้มากกว่าเบมีไกรด์

3.4.2 ผลการแก้อาการพิษที่เกิดจากเพนโตบาร์บิโทนด้วยไคออสคอร์ริน เบส, เบมีไกรด์ พิคโรทีออกซินในหนูถีบจักร

3.4.2.1 ผลการศึกษาอาการพิษและความสัมพันธ์ระหว่างขนาดที่ให้กับอัตราการตายในหนูถีบจักรอันเนื่องมาจากเพนโตบาร์บิโทน

เมื่อให้เพนโตบาร์บิโทนขนาด 80, 100, 120, 140 และ 160 มก./กก.น.ตัว เข้าทางช่องท้องของหนูถีบจักรจะพบอาการพิษและตายในเวลาต่อมา ซึ่งช่วงเวลาการเกิดอาการพิษและความรุนแรงขึ้นกับขนาดของยาที่ให้ โดยมี



ตารางที่ 9 แสดงค่าเฉลี่ยของ sleeping time ในหนูถีบจักรที่ได้รับ pentobarbitone และ dioscorine base, bemegride และ picrotoxin (n = 6)

Treatment and Dose	Average Sleeping time (min) ± SE
Pentobarbitone 50 mg/Kg + 0.9% NSS 0.25CC (Control)	98 ± 12.5
Pentobarbitone 50 mg/Kg + DCR base 39 mg/Kg	53 ± 5.94*
Pentobarbitone 50 mg/Kg + Bemegride 16 mg/Kg	72 ± 6.1*
Pentobarbitone 50 mg/Kg + Picrotoxin 4.9 mg/Kg	33.5 ± 5.39*

\*มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติจาก control ที่  $P < 0.05$

ตารางที่ 10 แสดงอัตราการตายของหนูถีบจักรเมื่อถูกทำให้เกิดอาการพิษด้วย เพนโทบาร์บิโทนในขนาดต่าง ๆ กัน และคำนวณหา LD<sub>50</sub> ของเพนโทบาร์บิโทน

Dose (mg/Kg)	Death/Total	Observe % Death (O)	Expected % Death (E)***	O-E	(Chi) <sup>2</sup> **
80	1/6	16.67	13.5	3.17	.0085
100	3/6	50	41	9	.0325
120	4/6	66.67	71	4.33	.009
140	4/6	66.67	88	21.33	.45
160	6/6	100 (98.7)*	96	2.7	.02
				Total	0.52

คำนวณค่า LD<sub>50</sub> เช่นเดียวกับท้ายตารางที่ 1

LD<sub>50</sub> เท่ากับ 105 (85.4 - 129.2) mg/Kg

อาการคั่งนี้คือ เคลื่อนไหวน้อยลง, อยู่กับที่ (stationary posture), การทรงตัวไม่มั่นคง (unsteadiness) กล่าวคือเวลาเดินจะมีอาการ ataxia หลังจากนั้นจะล้มตัวลงนอน, right reflex และ flexion reflex จะหายไป, หายใจช้าและตื้น, ฝ่าเท้าซีดและเขียว, หายใจลำบากในที่สุดจะหยุดหายใจและตาย จากการศึกษาข้อมูลของอัตราการตาย และนำมาเขียนกราฟแสดงความสัมพันธ์ระหว่างขนาดของเพนโตบาร์บิโทนที่ให้การตอบสนองของหนูในรูปของอัตราการตาย และคำนวณ  $LD_{50}$  ตามวิธีของ Litchfield และ Wilcoxon พบว่า  $LD_{50}$  ของเพนโตบาร์บิโทนในหนูถีบจักรเท่ากับ 105 (82 - 135) มก./กก.นน.ตัว ( $P < 0.05$ ) ดังแสดงในตารางที่ 10 และกราฟที่ 4

3.4.2.2 ผลการแก้อาการพิษที่เกิดจากเพนโตบาร์บิโทน  
ด้วยไดออกสคอร์น เบส ขนาด 42.5 มก./กก.นน.ตัว ( $LD_{50}$ )

เมื่อให้เพนโตบาร์บิโทนขนาดที่ทำให้เกิดอาการพิษคือ 120, 130, 140, 150 และ 160 มก./กก.นน.ตัว เข้าทางช่องท้องของหนูถีบจักรเป็นเวลา 2 นาที หนูถีบจักรจะแสดงอาการพิษคือหนูถีบจักรจะล้มตัวลงนอน, right reflex หายไป บางตัว flexion reflex จะหายไปด้วยถ้าให้เพนโตบาร์บิโทนในขนาดสูง ๆ หายใจช้าและตื้น, ฝ่าเท้าซีดและเขียว แต่หนูถีบจักรยังคงหายใจอยู่ทุกตัว หลังจากให้เพนโตบาร์บิโทนเป็นเวลา 2 นาทีจึงให้ไดออกสคอร์น เบส 42.5 มก./กก.นน.ตัว เข้าทางช่องท้องพบว่าไดออกสคอร์นสามารถต้านต่อฤทธิ์ของเพนโตบาร์บิโทนได้กล่าวคือ  $LD_{50}$  ของเพนโตบาร์บิโทนในหนูกลุ่มที่ได้รับไดออกสคอร์น เบส 42.5 มก./กก.นน.ตัว รวมด้วยคือ 140 (123.9 - 158.2) มก./กก.นน.ตัว ( $P < 0.05$ ) ซึ่งค่า  $LD_{50}$  นี้เพิ่มเป็น 1.33 เท่าของ  $LD_{50}$  เดิม ดังแสดงในตารางที่ 11 และกราฟที่ 4

3.4.2.3 ผลการแก้อาการพิษที่เกิดจากเพนโตบาร์บิโทน  
ด้วยเบม็ิโกรีคขนาด 33 มก./กก.นน.ตัว ( $LD_{50}$ ) และพิโครทีออกซินขนาด 9 มก./กก.นน.ตัว ( $LD_{50}$ )

เมื่อให้เพนโตบาร์บิโทนขนาดที่ทำให้เกิดอาการพิษคือ 100, 120, 140 และ 160 มก./กก.นน.ตัว เข้าทางช่องท้องของหนูถีบจักรเป็น

ตารางที่ 11 แสดงอัตราการตายของหนูถีบจักรซึ่งเป็นผลจากการแก้อาการพิษที่เกิดจากเพนโทบาร์บิโทนด้วยไดออกซอรีน เบส ขนาด 42.5 มก./กก.น.น.ตัว และคำนวณหา LD<sub>50</sub> ของเพนโทบาร์บิโทน

Dose (mg/Kg)	Death/Total	Observe % Death (O)	Expected % Death (E) ***	O-E	(Chi) <sup>2</sup> **
120	0/6	0 (7.4) *	26	18.6	.18
130	2/6	33.33	37	3.67	.006
140	2/6	33.33	48	14.67	.09
150	4/6	66.67	60	6.67	.019
160	5/6	83.33	70	13.33	.085
				Total	0.38

คำนวณหา LD<sub>50</sub> เช่นเดียวกับตารางที่ 1

LD<sub>50</sub> เท่ากับ 140 (123.9 - 158.2) mg/Kg

$$\text{Potency Ratio, P.R} = \frac{\text{LD}_{50_2}}{\text{LD}_{50_1}} = \frac{140}{105} = 1.33$$

$$\text{Factors for Potency Ratio} = f \text{ PR}$$

$$= 1.27 \text{ (nomograph No. 4) **}$$

ซึ่ง PR มีค่ามากกว่า f PR แสดงว่า LD<sub>50</sub> ทั้ง 2 มีความแตกต่างกันที่ระดับความเชื่อมั่น 95%



เป็นเวลา 2 นาที หนูตั้งจันจะแสดงอาการพิษดังที่บรรยายไว้ในข้อ 3.3.2.2 หลังจากให้เพนโตบาร์บิโตนเป็นเวลา 2 นาทีแล้วจึงให้เบมีไกรด์ขนาด 33 มก./กก.นน.ตัว และพิโครที่ออกซิน 9 มก./กก.นน.ตัว เข้าทางช่องท้องของหนูแต่ละพวกตามลำดับ พบว่าเบมีไกรด์และพิโครที่ออกซินสามารถต้านฤทธิ์ของเพนโตบาร์บิโตนได้ กล่าวคือ  $LD_{50}$  ของเพนโตบาร์บิโตนในกลุ่มที่ได้รับเบมีไกรด์รวมด้วยคือ 135 (119.1 - 164.5) มก./กก.นน.ตัว ( $P = 0.05$ ) ซึ่งค่า  $LD_{50}$  นี้เพิ่มเป็น 1.3 เท่าของ  $LD_{50}$  เดิม ส่วน  $LD_{50}$  ของเพนโตบาร์บิโตนในหนูที่ได้รับพิโครที่ออกซินรวมด้วยคือ 145 (123.9 - 169.7) มก.นน.ตัว ( $P < 0.05$ ) ซึ่งค่า  $LD_{50}$  นี้เพิ่มเป็น 1.38 เท่าของ  $LD_{50}$  เดิม ดังแสดงในตารางที่ 12,13 และกราฟที่ 4

3.5 ผลการศึกษาปฏิกริยาต่อกันระหว่างเพนโตบาร์บิโตนกับไดออกสคอร์รีน ไฮโดรโบรไมด์ ในหนูขาว เปรียบเทียบกับเบมีไกรด์ และพิโครที่ออกซิน โดยศึกษาการเปลี่ยนแปลงอัตราการเต้นของหัวใจ, ความดันโลหิต, อัตราการหายใจ, คลื่นสมองและการตอบสนองต่อสิ่งกระตุ้น

3.5.1 ผลของการศึกษาปฏิกริยาระหว่างเพนโตบาร์บิโตน กับไดออกสคอร์รีน ไฮโดรโบรไมด์, เบมีไกรด์ และพิโครที่ออกซิน ในหนูขาวที่ถูกทำให้เกิดอาการพิษด้วยเพนโตบาร์บิโตนจนกระทั่งหยุดหายใจ

3.5.1.1 หนูขาวกลุ่มควบคุม (control group) หนูขาวกลุ่มควบคุมจำนวน 5 ตัวถูกทำให้เกิดอาการพิษด้วยเพนโตบาร์บิโตนในขนาด  $90 \pm 7.5$  มก./นน.กก.ตัว (mean  $\pm$  S.E.) จะหยุดหายใจ (respiratory arrest) นอกจากนี้ยังพบว่าหนูขาวไม่มีการตอบสนองต่อสิ่งกระตุ้น เช่นเอาปากคีบคีบที่หางหนูอย่างแรง หนูจะไม่มีการตอบสนอง, ม่านตาขยายเต็มที่, corneal surface มีลักษณะ smoked-glass dry มีอาการเขียว (cyanosis) ทั่วตัว ในหนูขาวกลุ่มนี้เมื่อหยุดหายใจแล้วจะไม่กลับมาหายใจได้อีกตลอดการทดลอง โดยหนูขาวกลุ่มนี้มีอัตราการหายใจเฉลี่ยใน 1 นาทีสุดท้ายก่อนที่จะหยุดหายใจเท่ากับ  $38.4 \pm 8.9$  ครั้ง/นาที, อัตราการเต้นของหัวใจจะลดลงเรื่อย ๆ จนกระทั่งไม่สามารถตรวจพบโดยก่อนที่จะหยุดหายใจมีค่าเฉลี่ยเท่ากับ  $304.8 \pm 32.8$  ครั้ง/นาที ความดันโลหิตจะลดลงอย่างมากและรวดเร็ว โดยมีค่าความดันโลหิตเฉลี่ยก่อนที่หนูจะหยุดหายใจเท่ากับ  $19 \pm 13.1$  มม.ปรอท และค่อย ๆ ลดลงจนกระทั่งเป็น 0 ตลอดการทดลอง, คลื่นสมอง (ECOG) เป็นเส้นตรง (flat) ตลอดการทดลอง



ตารางที่ 12 แสดงอัตราการตายของหนูถีบจักรซึ่งเป็นผลจากการแก้อาการพิษที่เกิดจากเพนโทบาร์บิโทนด้วยเบม็ไกรค์ขนาด 33 มก./กก.น.ตัว และคำนวณหา LD<sub>50</sub> ของเพนโทบาร์บิโทน

Dose (mg/Kg)	Death/ Total	Observe % Death (O)	Expected % Death (E)***	O-E	(Chi) <sup>2</sup> **
100	1/6	16.67	11.5	5.17	0.0275
120	1/6	16.67	32	15.33	0.11
140	4/6	66.67	56	10.67	0.045
160	6/6	100 (93)*	76	17	0.15
				Total	0.3325

คำนวณหา LD<sub>50</sub> เช่นเดียวกับท้ายตารางที่ 1

LD<sub>50<sub>3</sub></sub> เท่ากับ 135 (119.1 - 164.5) mg/Kg

$$\begin{aligned} \text{Potency Ratio, P.R} &= \frac{\text{LD}_{50_3}}{\text{LD}_{50_1}} \\ &= \frac{135}{105} = 1.3 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{Factors for Potency Ratio} &= f \text{ PR} \\ &= 1.3 \text{ (nomograph No. 4)**} \end{aligned}$$

ซึ่งค่า PR มีค่าเท่ากับ f PR แสดงว่า LD<sub>50</sub> ทั้ง 2 มีความแตกต่างกันที่ระดับความเชื่อมั่น 95%

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ตารางที่ 13 แสดงอัตราการตายของหนูถีบจักรซึ่งเป็นผลจากการแพ้การพิษที่เกิดจากเพนโตบาร์บิโทนด้วยพิโครที่ออกซิซขนาด 9 มก./กก.น.ตัว และคำนวณหา LD<sub>50</sub> ของเพนโตบาร์บิโทน

Dose (mg/Kg)	Death/ Total	Observe % Death (O)	Expected % Death (E)***	O-E	(Chi) <sup>2</sup> **
100	1/6	16.67	6	10.67	.2
120	1/6	16.67	22	5.33	.017
140	3/6	50	42	8	.025
160	6/6	100 (90.8)*	65	25.8	.375
				Total	.617

คำนวณหา LD<sub>50</sub> เช่นเดียวกับท้ายตารางที่ 1

LD<sub>50</sub><sub>4</sub> เท่ากับ 145 (123.9 - 169.7) mg/Kg

$$\begin{aligned} \text{Potency Ratio, P.R} &= \frac{\text{LD}_{50_1}}{\text{LD}_{50_4}} \\ &= \frac{105}{145} = 1.38 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{Factors for Potency Ratio} &= f \text{ PR} \\ &= 1.3 \text{ (nomograph No. 4)**} \end{aligned}$$

ซึ่ง PR มีค่ามากกว่า f PR แสดงว่า LD<sub>50</sub> ทั้ง 2 มีความแตกต่างกันที่ระดับความเชื่อมั่น 95%

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

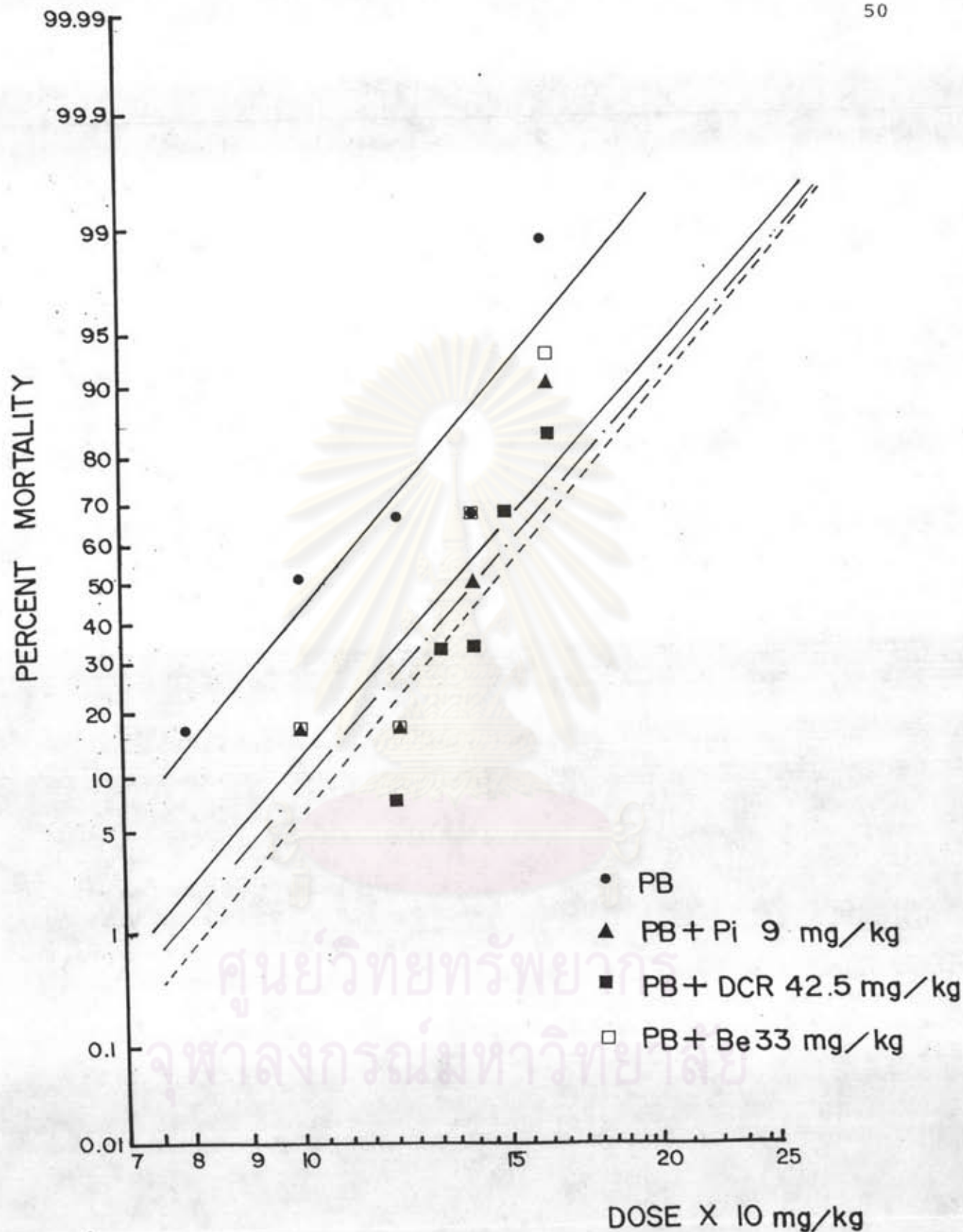
ตารางที่ 14 แสดงผลการแก้อาการพิษที่เกิดจากเพนโทบาร์บิโทนด้วยไดออสคอร์น เบส, เบมีไกรด์ และพิโครทอกซินในขนาด LD<sub>50</sub> โดยดูผลการแก้อาการพิษจากการเพิ่มมากขึ้นของ LD<sub>50</sub> เมื่อเทียบกับ LD<sub>50</sub> ของหนูกลุ่มควบคุม

Substance (mg/Kg)	No. of animals	Slope function	LD <sub>50</sub> of Pentobarbitone mg/Kg (95% confidence limits)	Multiple of untreated Pentobarbitone
Pentobarbitone (Control)	30	1.29	105 (85.4 - 129.2)	1.0
Pentobarbitone + Dioscorine 42.5 mg/Kg	30	1.28	140 (123.9 - 158.2)	1.33*
Pentobarbitone + Bemegride 33 mg/Kg	24	1.28	135 (119.1 - 164.5)	1.3*
Pentobarbitone + Picrotoxin 9 mg/Kg	24	1.27	145 (123.9 - 169.7)	1.38*

\*ที่ระดับความเชื่อมั่น 95%







รูปที่ 4 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างขนาดที่ให้ของเพนโตบาร์บิโทน (PB) กับอัตราการตายในหนูถีบจักรเมื่อให้เพนโตบาร์บิโทน (PB) อย่างเดียว เปรียบเทียบกับเมื่อให้ไดออกซอโรน (DCR) ขนาด 42.5 mg/Kg เบมีไกรด์ (Be) ขนาด 33 mg/Kg และพีโครทีอกซิน (Pi) ขนาด 9 mg/Kg



### 3.5.1.2. ผลของไคออสคอร์น ไฮโดรโบรไมด์ ขนาด 16 มก./กก.

นน.ตัว

หนูขาว 5 ตัวถูกทำให้เกิดอาการพิษด้วยเพนโทบาร์บิโทน ขนาด  $82.8 \pm 6.6$  มก./กก. นน.ตัว จะหยุดหายใจเหมือนกลุ่มควบคุม พบว่าไคออสคอร์น ไฮโดรโบรไมด์ขนาด 16 มก./กก. นน.ตัว สามารถแก้อาการพิษเนื่องจากเพนโทบาร์บิโทน ได้คือสามารถทำให้หนูขาวที่หยุดหายใจกลับมาหายใจได้อีกโดยไม่แสดงอาการพิษของไคออสคอร์นภายหลังให้ไคออสคอร์นเข้าทางเส้นโลหิตดำของหนูขาว เมื่อสังเกตรายละเอียดของการตอบสนองของหนูขาวทันทีภายหลังจากให้ไคออสคอร์น ไฮโดรโบรไมด์เข้าทางเส้นโลหิตดำ หนูขาวจะยังคงหยุดหายใจประมาณ 40-140 วินาที หลังจากนั้นจึงเริ่มหายใจโดยครั้งแรกที่เริ่มหายใจจะหายใจแรงและลึกมาก ต่อมาจะหายใจอย่างไม่สม่ำเสมอ, หายใจถี่และคั่นขึ้นเรื่อย ๆ โดยไม่มีการหยุดหายใจ ลักษณะการหายใจไม่สม่ำเสมอจะยังคงดำเนินอยู่นานประมาณ 15 นาที แล้วจึงหายใจสม่ำเสมอซึ่งในนาทีที่ 1 หลังจากเริ่มหายใจ และนาทีที่ 15, 30, 45 และ 60 นาที หลังให้ไคออสคอร์น อัตราการหายใจเฉลี่ยจะเท่ากับ  $24.8 \pm 2.6$ ,  $26 \pm 3.1$ ,  $21.2 \pm 4.1$ ,  $34 \pm 4.6$  และ  $34.4 \pm 4.9$  ครั้ง/นาที ตามลำดับ ดังแสดงในแผนภูมิรูปที่ 5 และตารางที่ 15

อัตราการเต้นของหัวใจเมื่อก่อนได้รับไคออสคอร์น

ไฮโดรโบรไมด์เข้าทางเส้นโลหิตดำมีค่าเฉลี่ยเท่ากับ  $242 \pm 25.6$  ครั้ง/นาที และภายหลังจากให้ไคออสคอร์นอัตราการเต้นของหัวใจจะลดลงเรื่อย ๆ จนก่อนหนูขาวจะเริ่มหายใจ อัตราการเต้นของหัวใจจะลดลงเฉลี่ยเท่ากับ  $163.2 \pm 27$  ครั้ง/นาที โดยมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $P < 0.05$ , paired t-test) ใน 1 นาทีแรกหลังจากหนูขาวเริ่มหายใจ อัตราการเต้นของหัวใจจะเพิ่มขึ้นเฉลี่ยเท่ากับ  $208.8 \pm 32.1$  ครั้ง/นาที หลังจากนั้น อัตราการเต้นของหัวใจจะเพิ่มขึ้นโดยอัตราการเต้นของหัวใจภายหลังให้ไคออสคอร์น ไฮโดรโบรไมด์ 15, 30, 45 และ 60 นาทีที่มีค่าเฉลี่ยเท่ากับ  $355.2 \pm 17.2$ ,  $367.2 \pm 15.9$ ,  $369.9 \pm 14.9$  และ  $357 \pm 8.8$  ครั้ง/นาที ตามลำดับ ดังแสดงในแผนภูมิรูปที่ 5 และตารางที่ 15

ผลต่อความดันโลหิตพบว่าก่อนได้รับไดออกสคอร์น ไฮโดรโบรไมด์ MAP มีค่าเฉลี่ยเท่ากับ  $19.8 \pm 2.4$  มม.ปรอท ภายหลังจากได้รับไดออกสคอร์น ไฮโดรโบรไมด์ MAP จะเพิ่มขึ้นเล็กน้อยโดยที่ความดัน systolic เพิ่มมากกว่าความดัน diastolic ทำให้ก่อนหนูขาวจะเริ่มหายใจ MAP เฉลี่ยเท่ากับ  $24.1 \pm 5$  มม.ปรอท หลังจากหนูขาวเริ่มหายใจความดันโลหิตจะเพิ่มขึ้น และ pulse pressure จะค่อย ๆ กว้างขึ้นเนื่องจากความดัน systolic เพิ่มขึ้นมากกว่าความดัน diastolic ทำให้ใน 1 นาทีแรกหลังจากเริ่มหายใจ MAP เฉลี่ยเพิ่มขึ้นเป็น  $69.3 \pm 11.3$  มม.ปรอท หลังจากนั้น MAP จะเพิ่มขึ้นอย่างช้า ๆ โดยความดัน systolic เพิ่มขึ้นใกล้เคียงกับความดัน diastolic ทำให้ pulse pressure คงที่ หรือความดันโลหิตจะเพิ่มขึ้นอย่างช้า ๆ โดยความดัน systolic เพิ่มขึ้นมากกว่า diastolic ทำให้ pulse pressure กว้างขึ้น MAP เฉลี่ยหลังให้สารนี้ 15, 30, 45 และ 60 นาทีเท่ากับ  $93.3 \pm 5.2$ ,  $102.1 \pm 10.2$ ,  $110.7 \pm 13.9$  และ  $111.7 \pm 14.4$  มม.ปรอท ตามลำดับ ดังแสดงในแผนภูมิรูปที่ 5 และตารางที่ 15

ผลต่อการตอบสนองต่อสิ่งกระตุ้นพบว่าหลังจากให้ไดออกสคอร์น ไฮโดรโบรไมด์ หนูขาวทุกตัวจะมี Flexion reflex กลับมาภายในเวลา 10-30 นาที แต่หลังจากการทดลอง 1 ชั่วโมงยังไม่มี right reflex กลับมา ขนาดของม่านตาจะค่อย ๆ เล็กลงอย่างช้า ๆ corneal surface ไม่มีลักษณะเป็น smoked-glass dry และลักษณะของคลื่นสมองไม่เป็นเส้นตรง (flat) ทุกตัวเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม

3.5.1.3 ผลของไดออกสคอร์น ไฮโดรโบรไมด์ขนาด 32 มก./กก. นน.ตัว

หนูขาวทั้ง 5 ตัวได้รับเพนโทบาร์บิโทนในขนาดที่ทำให้เกิดพิษ ( $88.2 \pm 8.7$  มก./กก.นน.ตัว) จนกระทั่งหยุดหายใจ (respiratory arrest) พบว่า ภายหลังจากได้รับไดออกสคอร์น ไฮโดรโบรไมด์ สามารถทำให้หนูขาวกลับมาหายใจได้อีก แต่มีหนูขาว 1 ตัวที่แสดงอาการพิษเนื่องจากไดออกสคอร์น ไฮโดรโบรไมด์เล็กน้อยคือมี tremor, ขนพอง, hyperreflexia แต่ไม่มีอาการกระตุกหรือเกร็งตลอดการทดลอง



ผลการหายใจพบว่าหลังจากให้สารนี้เข้าทางเส้นโลหิต  
ดำแล้ว หนูชาวยังคงหยุดหายใจประมาณ 60-100 วินาที หลังจากนั้นจึงเริ่มหายใจลักษณะ  
การหายใจคล้ายกับกลุ่มที่แล้วซึ่งในนาทีที่ 1 หลังจากเริ่มหายใจและ 15, 30, 45 และ 60  
หลังให้สารนี้มีอัตราการหายใจเฉลี่ยเท่ากับ  $26.2 \pm 8.4$ ,  $30.8 \pm 7.6$ ,  $37.6 \pm 10$ ,  
 $42 \pm 11.4$  และ  $46.8 \pm 8$  ครั้ง/นาที ค้างแสดงในแผนภูมิรูปที่ 5 ตารางที่ 15

อัตราการเต้นของหัวใจก่อนได้รับสารนี้มีค่าเท่ากับ  
 $261.6 \pm 22.3$  ครั้ง/นาที หลังให้สารนี้อัตราการเต้นของหัวใจจะลดลงเรื่อย ๆ จนก่อน  
หนูชาวมจะเริ่มหายใจ อัตราการเต้นของหัวใจจะลดลง เฉลี่ยเท่ากับ  $223.2 \pm 20.6$   
ครั้ง/นาที โดยมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $P < 0.1$ , paired t-test) ในนาทีแรกหลัง  
จากหนูชาวมเริ่มหายใจอัตราการเต้นของหัวใจจะเพิ่มขึ้นเฉลี่ยเท่ากับ  $237.6 \pm 21.6$  ครั้ง/  
นาที หลังจากนั้นอัตราการเต้นของหัวใจจะเพิ่มขึ้น โดยมีค่าเฉลี่ยเท่ากับ  $335.2 \pm 22.3$ ,  
 $348 \pm 12$ ,  $364.8 \pm 14.5$  และ  $364.8 \pm 14$  ครั้ง/นาที หลังให้สารนี้ 15, 30, 45  
และ 60 นาที ตามลำดับ ค้างแสดงในแผนภูมิรูปที่ 5 และตารางที่ 15

ความดันโลหิตก่อนได้รับสารนี้มีค่า MAP เฉลี่ยเท่ากับ  
 $23.9 \pm 6.2$  มม.ปรอท หลังจากได้รับสารนี้ MAP จะเพิ่มขึ้นเล็กน้อยจนเหมือนกลุ่มที่แล้ว  
จนก่อนหนูชาวมจะเริ่มหายใจ MAP เฉลี่ยเท่ากับ  $33.7 \pm 7.4$  มม.ปรอท หลังจากหนูชาวม  
เริ่มหายใจความดันโลหิตจะเพิ่มขึ้นเหมือนกลุ่มที่แล้วโดย 1 นาทีแรกหลังจากเริ่มหายใจ  
MAP เพิ่มขึ้นเฉลี่ยเท่ากับ  $72.2 \pm 13.5$  มม.ปรอท และ MAP เฉลี่ยหลังให้สารนี้ 15,  
30, 45 และ 60 นาทีเท่ากับ  $103.7 \pm 11.9$ ,  $110.3 \pm 9.2$ ,  $113.7 \pm 8.1$  และ  
 $123.7 \pm 10.3$  มม.ปรอท ค้างแสดงในแผนภูมิรูปที่ 5 และตารางที่ 15

ผลการตอบสนองต่อสิ่งกระตุ้น พบว่าหนูชาวมทุกตัวจะมี  
flexion reflex กลับมาภายใน 15-30 นาที แต่ไม่มี right reflex ขนาดของม่าน  
ตาจะค่อย ๆ เล็กลงอย่างช้า ๆ corneal surface ไม่มีลักษณะเป็น smoked -  
glass dry และลักษณะของคลื่นสมองไม่เป็นเส้นตรง (flat) ทุกตัวเมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม

3.5.1.4 ผลของไดออกสคอร์น ไฮโดรโบรไมด์ขนาด 64 มก./กก.นน.ตัวหนูขาวทั้ง 5 ตัวถูกทำให้เกิดอาการพิษด้วยเพนโทบาร์บิโทน ซึ่ง respiratory arrest dose ในกลุ่มนี้มีค่าเท่ากับ  $109.8 \pm 7.7$  มก./กก.นน.ตัว จากการทดลองพบว่าสารนี้สามารถทำให้หนูขาวที่หยุดหายใจกลับมาหายใจได้อีก แต่หนูขาวทุกตัวจะแสดงอาการพิษเนื่องจากสารนี้รวมด้วยคือมี tremor, ชนพอง, hyperreflexia clonic seizure มีหนูขาว 1 ตัวเกิดอาการ tonic seizure รวมด้วย และเป็นรุนแรงมากจนกระทั่งหยุดหายใจและตายภายหลังให้สารนี้ประมาณ 15 นาที

ผลต่ออาการหายใจพบว่าหลังจากให้สารนี้แล้ว หนูยังคงหยุดหายใจนานประมาณ 5-60 วินาที หลังจากนั้นจึงเริ่มหายใจลักษณะเหมือนกลุ่มที่แล้ว ซึ่งในนาทีที่ 1 หลังจากเริ่มหายใจ  $15, 30, 45$  และ  $60$  นาที หลังให้สารนี้มีอัตราการหายใจเฉลี่ยเท่ากับ  $43 \pm 7.5, 60.5 \pm 9.8, 69 \pm 11.1, 71.5 \pm 12.3$  และ  $72.5 \pm 9.4$  ครั้ง/นาที ตามลำดับ ค้างแสดงในแผนภูมิรูปที่ 5 และตารางที่ 15

ผลต่ออัตราการเต้นของหัวใจ พบว่า ก่อนได้รับสารนี้มีค่าเฉลี่ยเท่ากับ  $270 \pm 20.8$  ครั้ง/นาที หลังให้สารนี้อัตราการเต้นของหัวใจจะลดลงเรื่อยๆ จนก่อนหนูขาวจะเริ่มหายใจอัตราการเต้นของหัวใจจะลดลงเฉลี่ยเท่ากับ  $201 \pm 23.3$  ครั้ง/นาที โดยมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $P < 0.05$ , paired t-test) ใน 1 นาทีแรก หลังจากเริ่มหายใจอัตราการเต้นของหัวใจจะเพิ่มขึ้นเฉลี่ยเท่ากับ  $288 \pm 18$  ครั้ง/นาที หลังจากนั้นอัตราการเต้นของหัวใจจะเพิ่มขึ้นโดยมีค่าเฉลี่ยเท่ากับ  $372 \pm 9.8, 378 \pm 6.9, 387 \pm 2.7$  และ  $390 \pm 6.9$  ครั้ง/นาที หลังให้สารนี้  $15, 30, 45$  และ  $60$  นาทีตามลำดับ ค้างแสดงในแผนภูมิรูปที่ 5 และตารางที่ 15

MAP เฉลี่ยก่อนได้รับสารนี้มีค่าเท่ากับ  $13.6 \pm 2.7$  มม.ปรอท หลังจากได้รับสารนี้ MAP จะเพิ่มขึ้นเช่นเดียวกับกลุ่มที่แล้ว โดย MAP เฉลี่ยก่อนหนูขาวจะเริ่มหายใจเท่ากับ  $22.3 \pm 14.9$  มม.ปรอท MAP ใน 1 นาทีแรกหลังจากเริ่มหายใจมีค่าเฉลี่ยเท่ากับ  $51.8 \pm 8.1$  มม.ปรอท และ MAP เฉลี่ยภายหลังจากได้รับสารนี้  $15, 30, 45$  และ  $60$  นาที เท่ากับ  $87.1 \pm 2.4, 92.9 \pm 5.2, 99.6 \pm 5.3$



และ  $109.6 \pm 7.2$  มม.ปรอท ตามลำดับ ดังแสดงในแผนภูมิรูปที่ 5 และตารางที่ 15

ผลการตอบสนองต่อสิ่งกระตุ้น พบว่าหนูขาวทุกตัวจะมี flexion reflex เร็วภายในเวลา 1-2 นาที และหลังจากมี flexion reflex จะมี hyperreflexia และ clonic seizure ตามมาในขณะที่หนูเริ่มกระตุกในระยะแรก ๆ pupil ยังขยายแต่ในระยะหลัง ๆ ขณะกระตุก pupil จะเล็กลง อาการกระตุกจะพบมากบริเวณขาหน้า, ขาหลัง, หางและลำตัวหนูในระยะแรกจะกระตุกแรงและบ่อย ต่อมาจะกระตุกเร็วขึ้นและไม่รุนแรง แต่ถ้านในระยะแรก ๆ กระตุกไม่แรงและไม่บ่อย ในระยะต่อมา หนูจะกระตุกแรงและบ่อยขึ้น หลังจากการทดลอง 1 ชั่วโมงหนูทุกตัวยังไม่มี right reflex corneal surface ไม่มีลักษณะเป็น smoked-glass dry และลักษณะของ กลืนสมองไม่เป็นเส้นตรง (flat) ทุกตัวเหมือนกับกลุ่มควบคุม

#### 3.5.1.5 ผลของเบมีโกรีคขนาด 16 มก./กก.นบ.ตัว

หนูขาวทั้ง 5 ตัวถูกทำให้เกิดอาการพิษด้วยเพนโทบาร์บิโทน ซึ่งในกลุ่มนี้มี respiratory arrest dose เท่ากับ  $86.4 \pm 8.4$  มก./กก.นบ.ตัว พบว่ายานี้สามารถทำให้หนูขาวกลับมาหายใจได้อีกโดยไม่แสดงอาการพิษ ซึ่งภายหลังจากได้รับยานี้หนูขาวยังคงหยุดหายใจประมาณ 5-120 วินาที หลังจากนั้นจึงเริ่มหายใจเข้าอย่างแรงและลึกมาก (ไม่สม่ำเสมอ) แต่ไม่แรงและลึกเท่าหนูขาวที่ได้รับไดออกโซรอน ไฮโครโบรไมด์ และพิโครท็อกซิน ต่อมาประมาณ 5 นาทีจึงหายใจสม่ำเสมอ ที่และตื่นขึ้นซึ่งในนาทีที่ 1 หลังจากเริ่มหายใจและ 15, 30, 45 และ 60 นาทีหลังให้ยานี้มีอัตราการหายใจเฉลี่ย เท่ากับ  $27.2 \pm 3.4$ ,  $36.8 \pm 3.9$ ,  $38.4 \pm 5.5$ ,  $39.2 \pm 5.6$  และ  $45.6 \pm 6.9$  ครั้ง/นาที ตามลำดับ ดังแสดงในรูปที่ 9 และตารางที่ 16

อัตราการเต้นของหัวใจก่อนได้รับยานี้มีค่าเฉลี่ยเท่ากับ  $230.4 \pm 39$  ครั้ง/นาที และภายหลังจากได้รับยานี้อัตราการเต้นของหัวใจจะลดลงจนก่อนหนูขาวจะเริ่มหายใจมีค่าเฉลี่ยเท่ากับ  $228 \pm 38.7$  ครั้ง/นาที ซึ่งลดลงอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ( $P > 0.05$ , paired t-test) ในนาทีแรกหลังจากหนูขาวเริ่มหายใจอัตราการเต้นของหัวใจจะเพิ่มขึ้นมีค่าเฉลี่ยเท่ากับ  $248.4 \pm 25$  ครั้ง/นาที

ตารางที่ 15 แสดงผลของไดออสคอร์ินขนาด 16,32 และ 64 มก./กก.บนตัว ต่อการเปลี่ยนแปลงอัตราการหายใจ, อัตราการเต้นของหัวใจ และความดันโลหิตเฉลี่ยในหนูขาวที่ถูกทำให้เกิดอาการพิษด้วยเพนโทบาร์บิโทนจนกระทั่งหยุดหายใจ

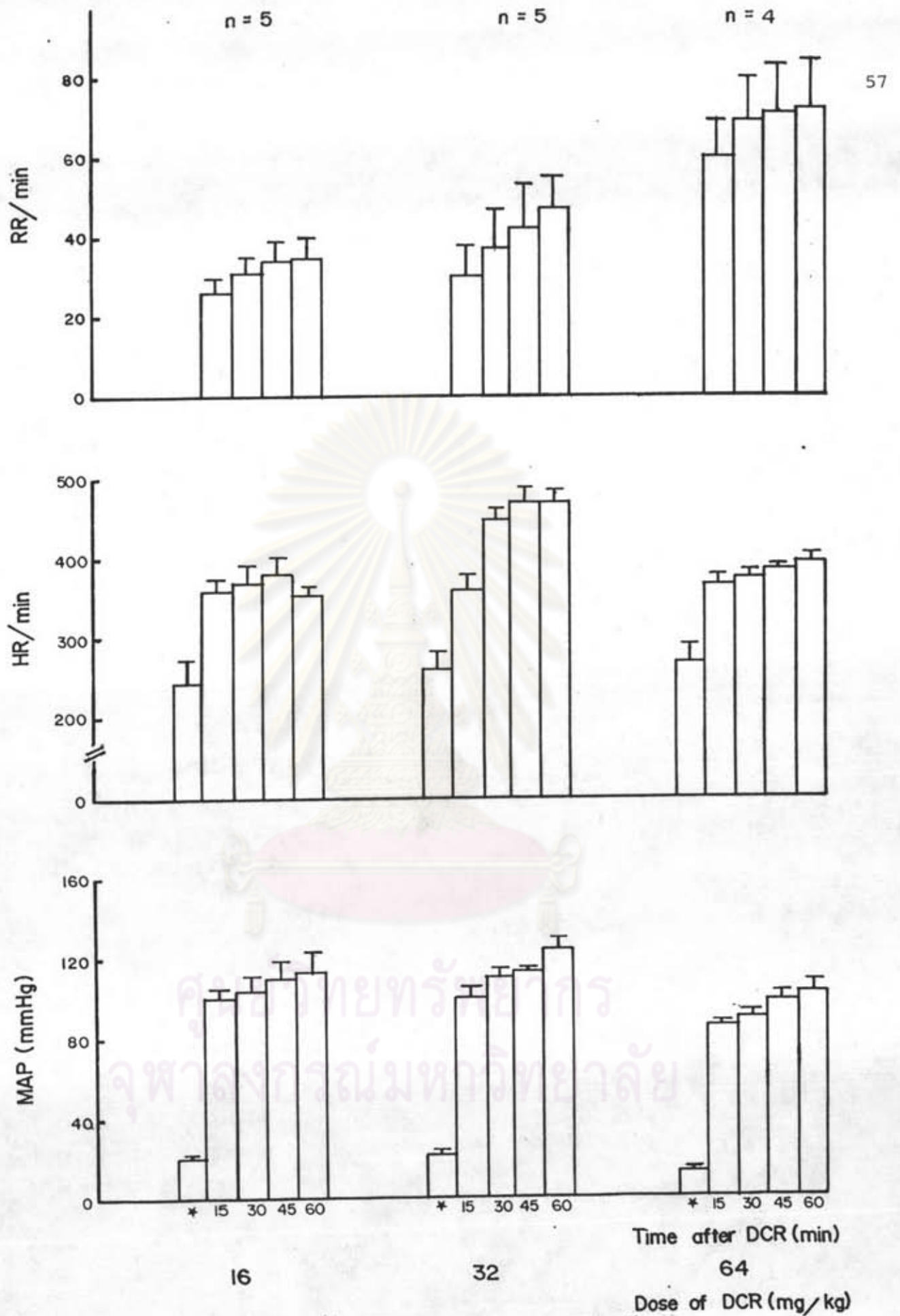
Time	Average RR $\pm$ SE	Average HR $\pm$ SE	Average MAP $\pm$ SE
DCR 16 mg/Kg (n = 5)			
Before DCR	0	242 $\pm$ 25.6	19.8 $\pm$ 2.4
After DCR 15 min	26 $\pm$ 3.1	355.2 $\pm$ 17.2	93.3 $\pm$ 5.2
30 min	31.2 $\pm$ 4.1	367.2 $\pm$ 15.9	102.1 $\pm$ 10.2
45 min	34 $\pm$ 4.6	369.9 $\pm$ 14.9	110.7 $\pm$ 13.9
60 min	34.4 $\pm$ 4.9	357 $\pm$ 8.8	111.7 $\pm$ 14.4
DCR 32 mg/Kg (n = 5)			
Before DCR	0	261.6 $\pm$ 22.3	23.9 $\pm$ 6.2
After DCR 15 min	30.8 $\pm$ 7.6	355.2 $\pm$ 22.3	103.7 $\pm$ 11.9
30 min	37.6 $\pm$ 10	348 $\pm$ 12	110.3 $\pm$ 9.2
45 min	42 $\pm$ 11.4	364.8 $\pm$ 14.5	113.7 $\pm$ 8.1
60 min	46.8 $\pm$ 8	364.8 $\pm$ 14	123.7 $\pm$ 10.3
DCR 64 mg/Kg (n = 4)			
Before DCR	0	270 $\pm$ 20.8	13.6 $\pm$ 2.7
After DCR 15 min	60.5 $\pm$ 9.8	372 $\pm$ 9.8	87.1 $\pm$ 2.4
30 min	69 $\pm$ 11.1	378 $\pm$ 6.9	92.9 $\pm$ 5.2
45 min	71.5 $\pm$ 12.3	387 $\pm$ 2.7	99.6 $\pm$ 5.3
60 min	72.5 $\pm$ 9.4	390 $\pm$ 6.9	109.6 $\pm$ 7.2

RR = respiratory rate

HR = heart rate

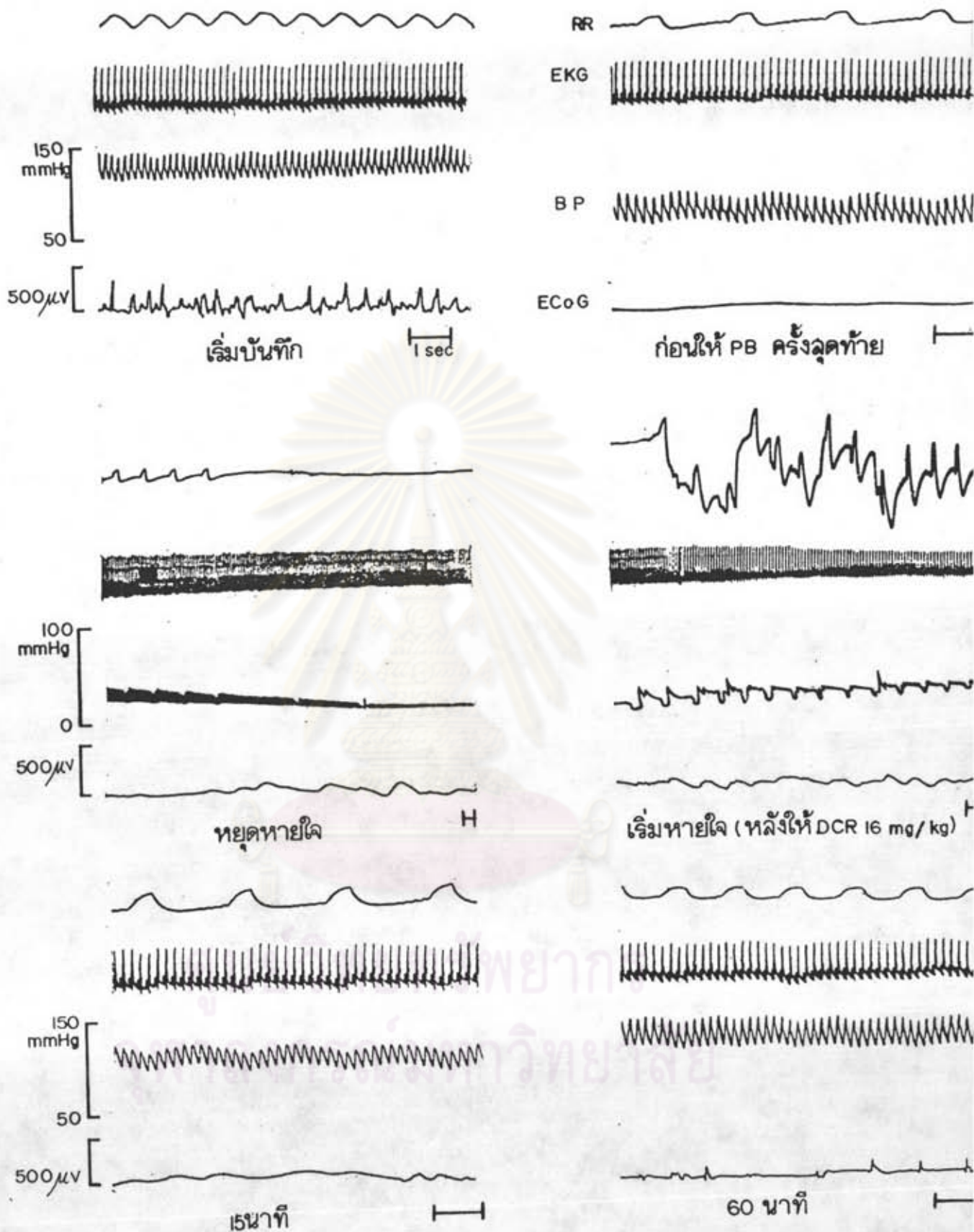
MAP = mean arterial pressure

DCR = dioscorine

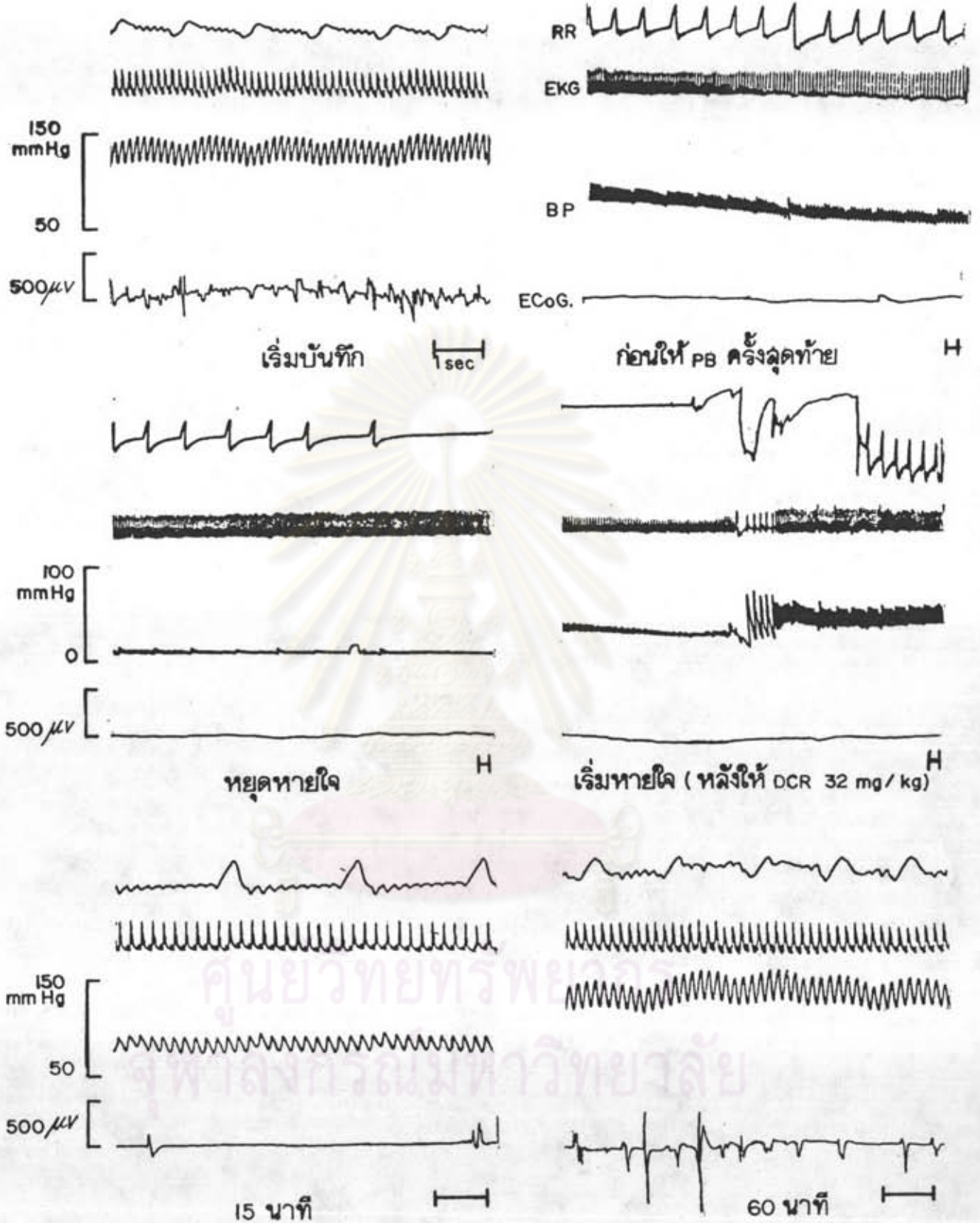


รูปที่ 5 แสดงผลของไดออกซาคอร์น ไฮโดรโบรไมด์ (DCR) ขนาด 16, 32 และ 64 มก./กก. นน. ตัว ต่ออัตราการหายใจ (RR), อัตราการเต้นของหัวใจ (HR) และ ความดันโลหิตเฉลี่ย (MAP) ในหนูขาวที่ถูกทำให้เกิดอาการพิษด้วยเพนโทบาร์บิโทน



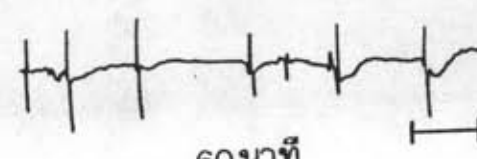
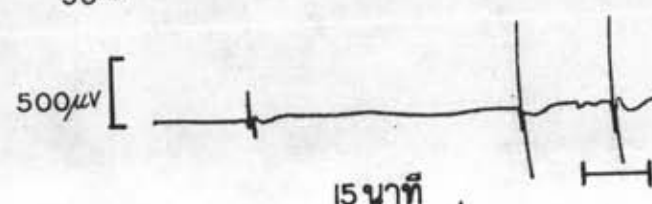
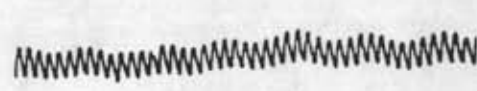
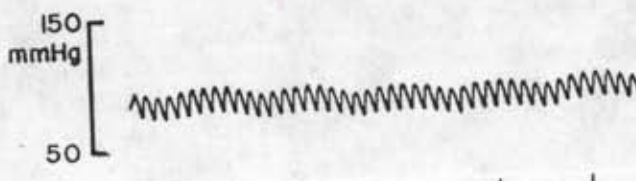
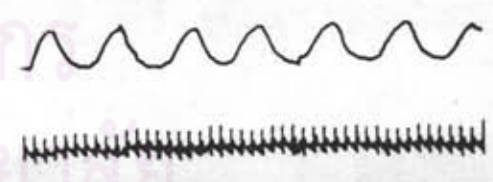
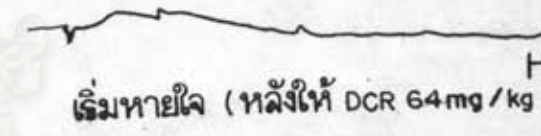
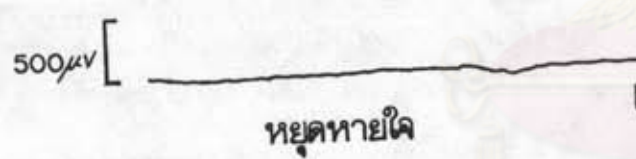
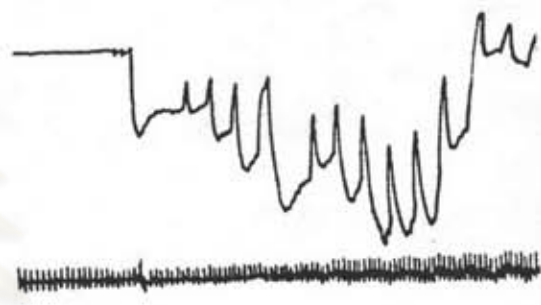
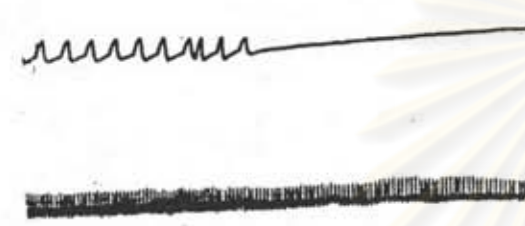
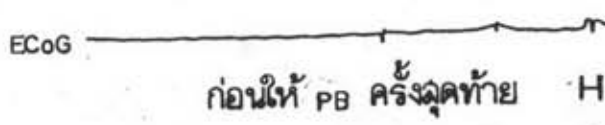
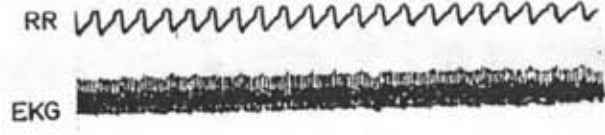
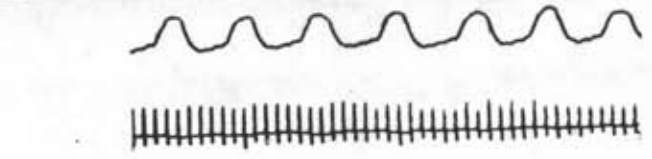


รูปที่ 6 แสดงผลของไดออกสคอร์บิน ไฮโดรโบรไมด์ (DCR) ขนาด 16 มก./  
 กก.บนตัว ต่ออัตราการหายใจ (RR), อัตราการเต้นของหัวใจ (ดูจาก EKG),  
 ความดันโลหิต (BP) และคลื่นสมอง (ECoG) ในหนูขาวที่ถูกทำให้เกิดอาการพิษด้วย  
 ...



รูปที่ 7 แสดงผลของไดออกสคอร์บิน ไฮโดรโบรไมด์ (DCR) ขนาด 32 มก./ กก.น.ตัว ต่ออัตราการหายใจ (RR), อัตราการเต้นของหัวใจ (ดูจาก EKG) ความดันโลหิต (BP) และคลื่นสมอง (ECoG) ในหนูขาวที่ถูกทำให้เกิดอาการพิษด้วย เพนโตบาร์บิโทลจนกระทั่งหยุดหายใจ





รูปที่ 8

แสดงผลของไดออกซ์คอร์รีน ไฮโดรโบรไมด์ (DCR) ขนาด 64 มก./กก.

บน. ตัวต่ออัตราการหายใจ (RR), อัตราการเต้นของหัวใจ (ดูจาก EKG) ความดันโลหิต (BP) และคลื่นสมอง (ECoG) ในหนูขาวที่ถูกทำให้เกิดอาการพิษด้วยเพนโทบาร์บิโทนจนกระทั่งหยุดหายใจ



หลังจากนั้นอัตราการเต้นของหัวใจจะเพิ่มขึ้นโดยมีค่าเฉลี่ยเท่ากับ  $331.2 \pm 19.9$ ,  $331 \pm 24$ ,  $348 \pm 22.5$  และ  $360 \pm 19$  ครั้ง/นาที ในนาที่ที่ 15, 30, 45 และ 60 ภายหลังจากได้รับยานี้ตามลำดับ ดังแสดงในรูปที่ 9 และตารางที่ 16

MAP ก่อนได้รับยานี้มีค่าเฉลี่ยเท่ากับ  $38.3 \pm 3$  มม.ปรอท หลังจากได้รับยานี้ MAP จะเพิ่มขึ้นเล็กน้อยโดย systolic pressure เพิ่มขึ้นมากกว่า diastolic pressure ทำให้ pulse pressure กว้างขึ้น MAP เฉลี่ยก่อนหนูขาวจะเริ่มหายใจมีค่าเท่ากับ  $46 \pm 8.4$  มม.ปรอท หลังจากหนูขาวเริ่มหายใจ MAP จะเพิ่มขึ้นเรื่อย ๆ พร้อมทั้งมีการเพิ่มของ pulse pressure ซึ่งเป็นผลจากการเพิ่มของ systolic pressure มากกว่า diastolic pressure ทำให้ใน 1 นาทีแรกหลังจากเริ่มหายใจมีค่า MAP เฉลี่ยเท่ากับ  $97.1 \pm 7.3$  มม.ปรอท หลังจากนั้น MAP จะเพิ่มขึ้นอย่างช้า ๆ โดยที่ pulse pressure คงที่เนื่องจาก systolic pressure เพิ่มขึ้นใกล้เคียงกับ diastolic pressure หรือ pulse pressure เพิ่มขึ้นเล็กน้อยเนื่องจาก systolic pressure เพิ่มขึ้นมากกว่า diastolic pressure ทำให้ MAP เฉลี่ยหลังจากให้นานี้ 15, 30, 45 และ 60 นาทีเท่ากับ  $112.5 \pm 4.6$ ,  $123.3 \pm 6.3$ ,  $139.3 \pm 8.6$  และ  $148.7 \pm 12.7$  มม.ปรอท ตามลำดับ ดังแสดงในรูปที่ 9 และตารางที่ 16

ผลการตอบสนองต่อตัวกระตุ้น พบว่าหนู 3 ตัวในจำนวน 5 ตัวไม่มี flexion reflex แต่มีการตอบสนองต่อความเจ็บปวดโดยมีการเพิ่ม pulmonary ventilation หนูอีก 2 ตัวมี flexion reflex ภายหลังจากได้รับยานี้ 15-30 นาทีแต่ไม่มี right reflex ขนาดของม่านตาจะค่อย ๆ เล็กลงอย่างช้า ๆ corneal surface ไม่มีลักษณะเป็น smoked-glass dry และลักษณะของคลื่นสมองไม่เป็นเส้นตรงทุกตัวเมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม

#### 3.5.1.6 ผลของเบม็ไกรด์ขนาด 32 มก./กก.น.น.ตัว

หนูขาวทั้ง 5 ตัวถูกทำให้เกิดอาการพิษด้วยเพนโทบาร์บิโทน ซึ่งในกลุ่มนี้มี respiratory arrest dose เท่ากับ  $88.2 \pm 7.2$  มก./กก.น.น.ตัว พบว่ายานี้สามารถทำให้หนูขาวกลับมาหายใจได้อีกโดยหนูขาว 4 ตัวแรกแสดงอาการพิษเนื่อง

จากเบมีไกร่คร่วมด้วยคือมี tremor แต่ไม่มีอาการเกร็งกระตุกตลอดเวลาการทดลอง

ผลต่อการหายใจ พบว่าหลังให้ยานี้หนูขาวทุกตัวคงหยุดหายใจประมาณ 15-100 วินาที หลังจากนั้นจึงเริ่มหายใจโดยลักษณะหายใจเป็นเช่นเดียวกับกลุ่มที่แล้ว ซึ่งในนาทีที่ 1 (หลังจากเริ่มหายใจ), 15, 30, 45 และ 60 นาที หลังจากได้รับยานี้จะมีอัตราการหายใจเฉลี่ยเท่ากับ  $25.4 \pm 4.5$ ,  $43.6 \pm 9.2$ ,  $43.6 \pm 9$ ,  $44 \pm 9.9$  และ  $45.2 \pm 10.9$  ครั้ง/นาที คั่งแสดงในรูปที่ 9 และตารางที่ 16

อัตราการเต้นของหัวใจก่อนได้รับยานี้มีค่าเฉลี่ยเท่ากับ  $230.4 \pm 36.7$  ครั้ง/นาที และภายหลังจากได้รับยานี้อัตราการเต้นของหัวใจจะลดลงจนก่อนหนูขาวจะเริ่มหายใจมีค่าเฉลี่ยเท่ากับ  $208.8 \pm 24.2$  ครั้ง/นาที ซึ่งไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ( $P > 0.05$ , pair t-test) ในนาทีแรกหลังจากเริ่มหายใจ, 15, 30, 45 และ 60 นาทีหลังจากให้ยานี้ อัตราการเต้นของหัวใจจะเพิ่มขึ้นมีค่าเฉลี่ยเท่ากับ  $243.6 \pm 53.6$ ,  $355.2 \pm 24.8$ ,  $336 \pm 19$ ,  $350.4 \pm 22.6$  และ  $340.8 \pm 23.9$  ครั้ง/นาที ตามลำดับ คั่งแสดงในรูปที่ 9 และตารางที่ 16

MAP เฉลี่ยก่อนได้รับยานี้มีค่าเท่ากับ  $27 \pm 4.6$  มม.ปรอท หลังจากได้รับยานี้ความดันโลหิตจะเพิ่มขึ้นเหมือนกลุ่มที่แล้วโดยก่อนหนูขาวจะเริ่มหายใจ, 1 นาทีแรกหลังจากเริ่มหายใจและ 15, 30, 45, 60 นาทีหลังได้รับยานี้มี MAP เฉลี่ยเท่ากับ  $37 \pm 6.4$ ,  $91.5 \pm 13.1$ ,  $104.7 \pm 13.3$ ,  $116.7 \pm 15.6$ ,  $124.3 \pm 17.9$  และ  $128.7 \pm 19.4$  มม.ปรอท ตามลำดับ คั่งแสดงในรูปที่ 9 และตารางที่ 16

ผลต่อการตอบสนองต่อสิ่งกระตุ้นพบว่าหลังให้ยานี้หนูทุกตัวมี flexion reflex ภายในเวลา 5-45 นาที โดยไม่มี right reflex, ขนาดของม่านตาจะเล็กลงอย่างช้า ๆ, corneal surface ไม่มีลักษณะเป็น smoked-glass dry และลักษณะของคลื่นสมองไม่เป็นเส้นตรงทุกตัวเมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม





### 3.5.1.7 ผลของเบมีไกรคขนาด 64 มก./กก.นน.ตัว

หนูขาวทั้ง 5 ตัวถูกทำให้เกิดอาการพิษด้วยเพนโทบาร์บิโทน ซึ่งในกลุ่มที่มี respiratory arrest dose เท่ากับ  $93.6 \pm 8.4$  มก./กก.นน.ตัว พบว่ายาสามารถทำให้หนูขาวกลับมาหายใจได้อีกโดยหนูขาว 4 ตัวแสดงอาการพิษเนื่องจากเบมีไกรคร่วมด้วยคือมี tremor แต่ไม่มีอาการเกร็งกระตุกตลอดการทดลอง

ผลต่อการหายใจพบว่าหนูขาว 3 ตัวหายใจหลังจากฉีดเบมีไกรคหมด ส่วนหนูอีก 2 ตัวจะหยุดหายใจประมาณ 5 วินาทีหลังฉีดยานี้หมด ลักษณะการหายใจเป็นเช่นเดียวกับกลุ่มที่แล้ว อัตราการหายใจในนาทีที่ 1 หลังจากเริ่มหายใจ, 15, 30, 45 และ 60 นาทีหลังให้ยานี้มีค่าเฉลี่ยเท่ากับ  $31.6 \pm 5.1$ ,  $36.4 \pm 4.6$ ,  $48.8 \pm 8$ ,  $53.6 \pm 10.8$  และ  $57.6 \pm 14.1$  ครั้ง/นาที ตามลำดับ ดังแสดงในรูปที่ 9 และตารางที่ 16

อัตราการเต้นของหัวใจก่อนได้รับยานี้มีค่าเฉลี่ยเท่ากับ  $213.6 \pm 18.4$  ครั้ง/นาที และภายหลังจากได้รับยานี้อัตราการเต้นของหัวใจจะลดลงจนก่อนหนูขาวจะเริ่มหายใจมีค่าเฉลี่ยเท่ากับ  $175.2 \pm 13.5$  ครั้ง/นาที ซึ่งลดลงอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ( $P > 0.5$ , pair t-test) ในนาทีแรกหลังจากเริ่มหายใจ, 15, 30, 45 และ 60 นาที หลังจากได้รับยานี้ อัตราการเต้นของหัวใจจะเพิ่มขึ้นมีค่าเฉลี่ยเท่ากับ  $230.4 \pm 15.9$ ,  $336 \pm 14.7$ ,  $360 \pm 0$ ,  $360 \pm 19$  และ  $360 \pm 19$  ครั้ง/นาที ตามลำดับ ดังแสดงในรูปที่ 9 และตารางที่ 16

MAP เฉลี่ยก่อนได้รับยานี้มีค่าเฉลี่ยเท่ากับ  $20.7 \pm 2$  มม.ปรอท หลังจากได้รับยานี้ความดันโลหิตจะเพิ่มขึ้นเหมือนกลุ่มที่แล้วโดยก่อนหนูขาวจะเริ่มหายใจ, 1 นาทีแรกหลังจากเริ่มหายใจ, และ 15, 30, 45, 60 นาทีหลังได้รับยานี้ MAP เฉลี่ยเท่ากับ  $32.7 \pm 5.6$ ,  $55.9 \pm 6.9$ ,  $103.7 \pm 12.8$ ,  $114.5 \pm 10.2$ ,  $116 \pm 8.9$  และ  $121 \pm 5.6$  มม.ปรอท ตามลำดับ ดังแสดงในรูปที่ 9 และตารางที่ 16



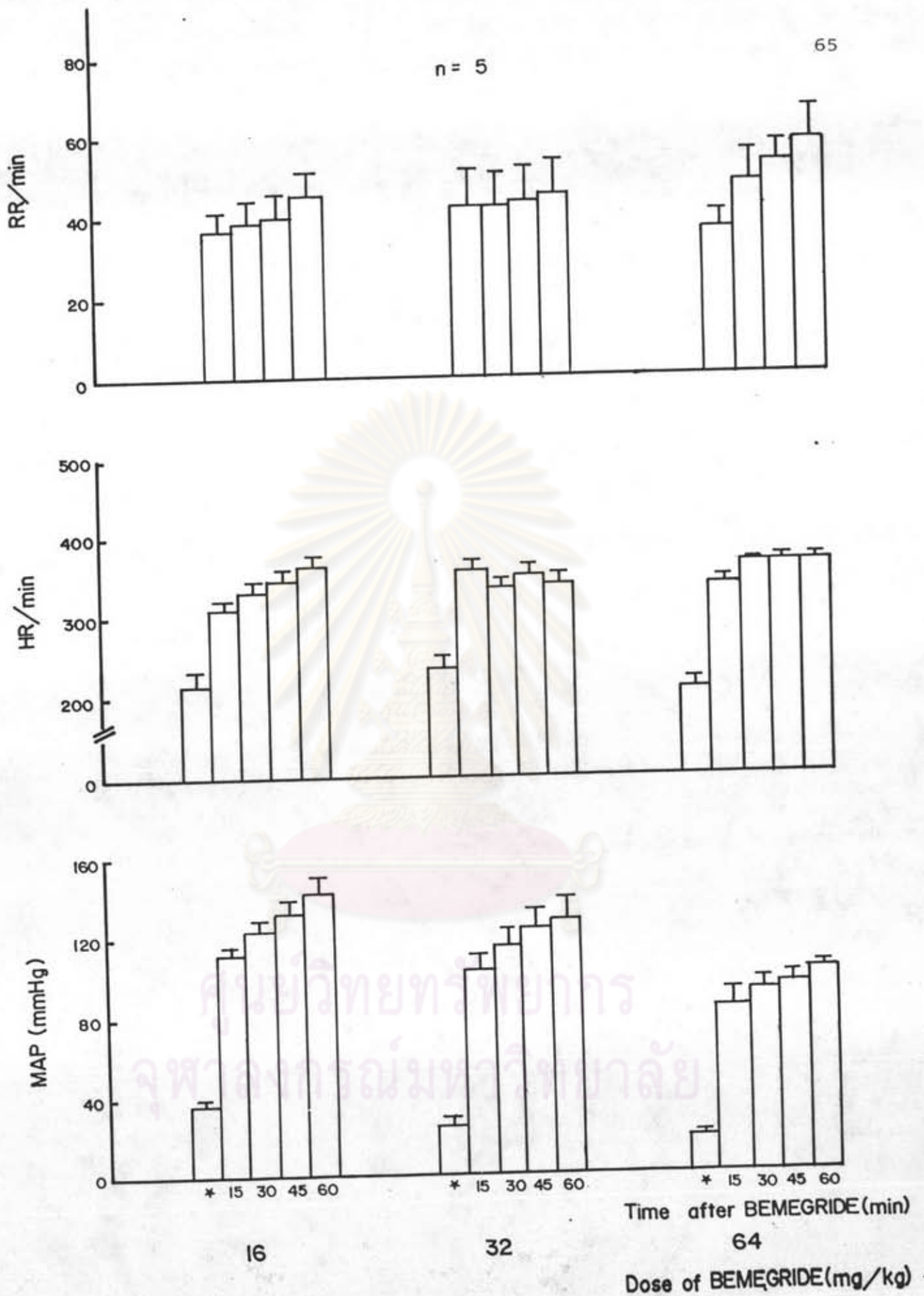
ตารางที่ 16 แสดงผลของเบมีไกรด์ขนาด 16, 32 และ 64 มก./กก.บนตัว  
ต่อการเปลี่ยนแปลงอัตราการหายใจ, อัตราการเต้นของหัวใจ และความดันโลหิตเฉลี่ยใน  
หนูขาวที่ถูกทำให้เกิดอาการพิษด้วยเพนโทบาร์บิโทนจนกระทั่งหยุดหายใจ

Time	Average RR $\pm$ SE	Average HR $\pm$ SE	Average MAP $\pm$ SE
Bemegride 16 mg/Kg (n = 5)			
Before Bemegride	0	230.4 $\pm$ 39	38.3 $\pm$ 3
After Bemegride 15 min	36.8 $\pm$ 3.9	331.2 $\pm$ 19.9	112.5 $\pm$ 4.6
30 min	38.4 $\pm$ 5.5	336 $\pm$ 24	123.3 $\pm$ 6.3
45 min	39.2 $\pm$ 5.6	348 $\pm$ 22.5	139.3 $\pm$ 8.6
60 min	45.6 $\pm$ 6.9	360 $\pm$ 19	148.7 $\pm$ 12.7
Bemegride 32 mg/Kg (n = 5)			
Before Bemegride	0	230.4 $\pm$ 36.7	27 $\pm$ 4.6
After Bemegride 15 min	43.6 $\pm$ 9.2	355.2 $\pm$ 24.8	104.7 $\pm$ 13.3
30 min	43.6 $\pm$ 9	336 $\pm$ 19	116.7 $\pm$ 15.6
45 min	44 $\pm$ 9.9	350.4 $\pm$ 22.6	124.3 $\pm$ 17.9
60 min	45.2 $\pm$ 10.9	340.8 $\pm$ 23.9	128.7 $\pm$ 19.4
Bemegride 64 mg/Kg (n = 5)			
Before Bemegride	0	213.6 $\pm$ 18.4	20.7 $\pm$ 2
After Bemegride 15 min	36.4 $\pm$ 4.6	336 $\pm$ 14.7	103.7 $\pm$ 12.8
30 min	48.8 $\pm$ 8	360 $\pm$ 0	114.5 $\pm$ 10.2
45 min	53.6 $\pm$ 10.8	360 $\pm$ 19	116 $\pm$ 8.9
60 min	57.6 $\pm$ 14.1	360 $\pm$ 19	121 $\pm$ 5.6

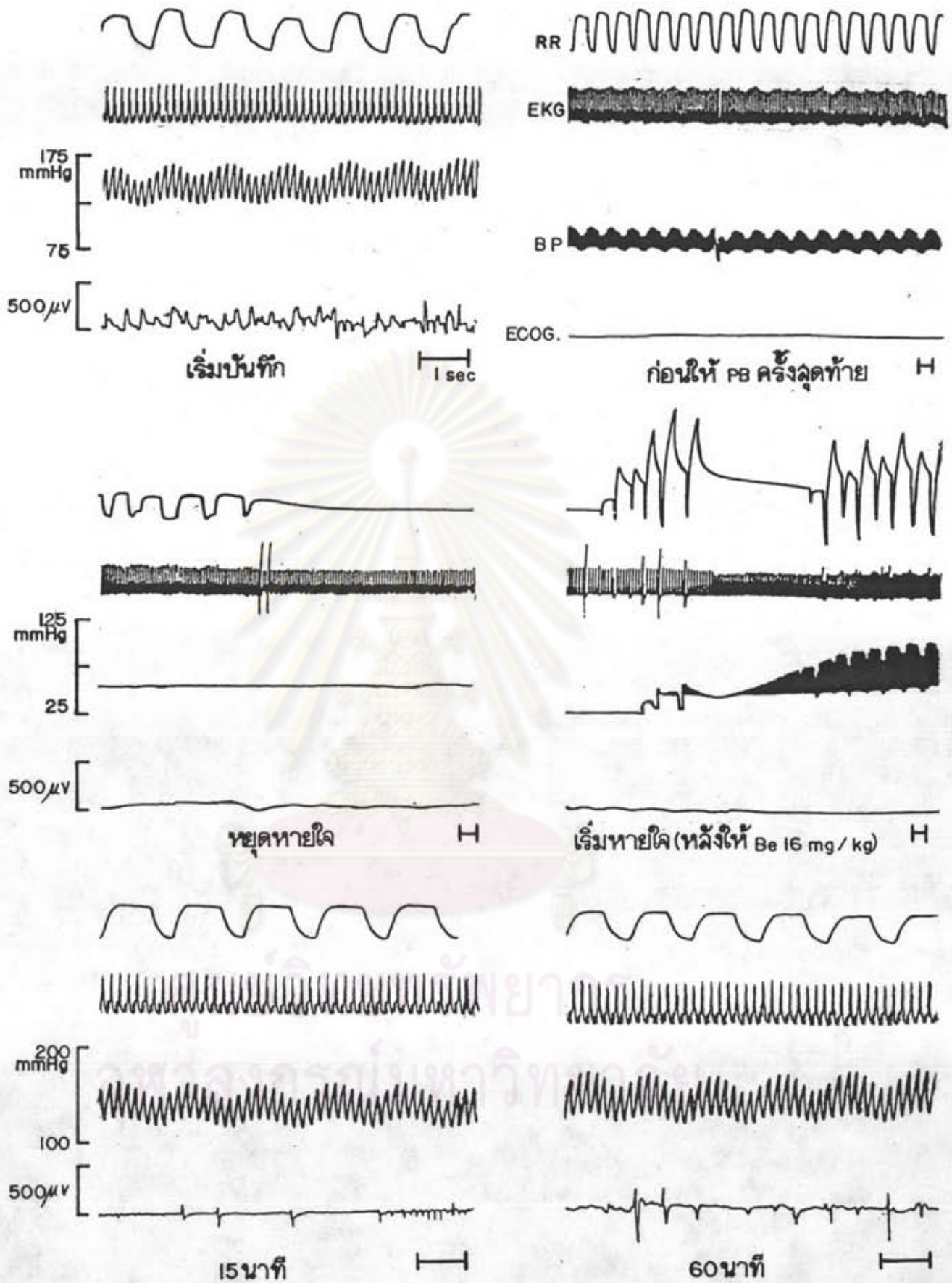
RR = respiratory rate

HR = heart rate

MAP = mean arterial pressure

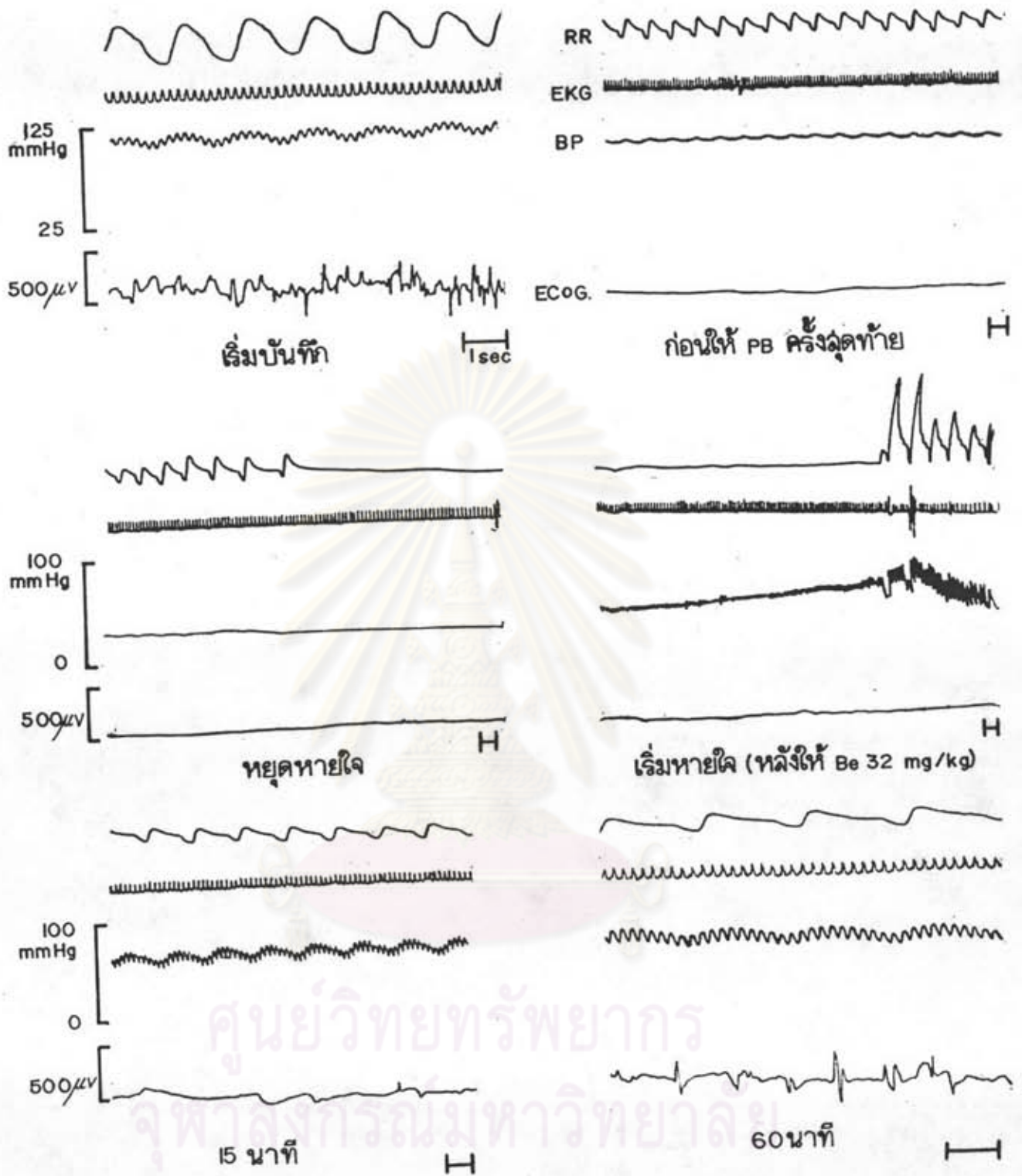


รูปที่ 9 แสดงผลของเบมีไกรด์ (Be) ขนาด 16, 32 และ 64 มก./กก.บนตัวต่ออัตราการหายใจ (RR), อัตราการเต้นของหัวใจ (HR) และความดันโลหิตเฉลี่ย (MAP) ในหนูขาวที่ถูกทำให้เกิดอาการพิษด้วยเพนโตบาร์บิโทนจนกระทั่งหยุดหายใจ

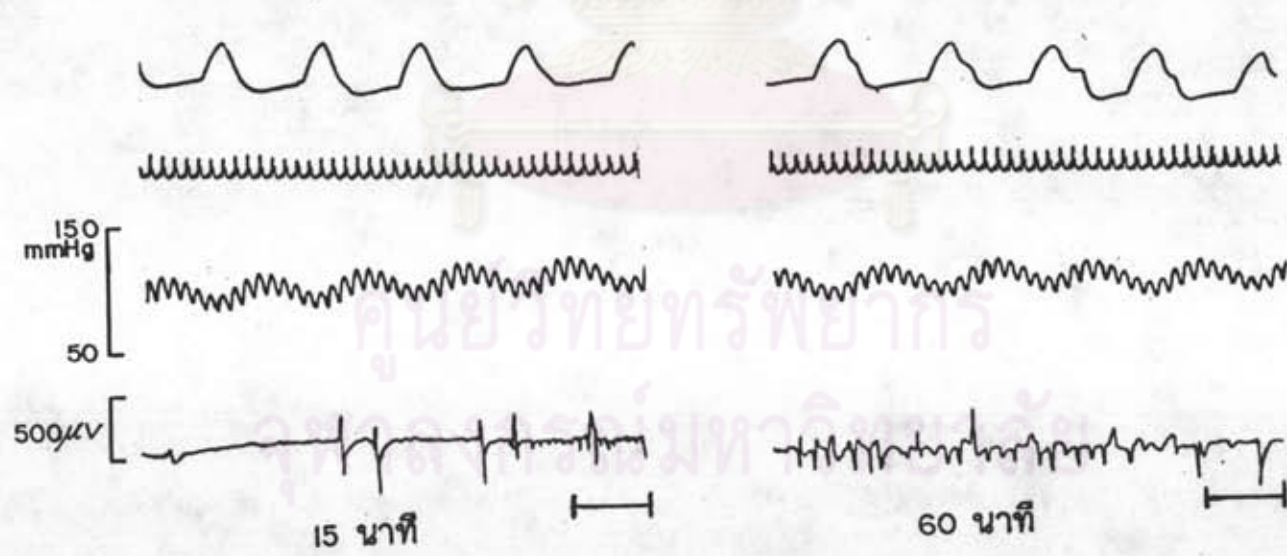
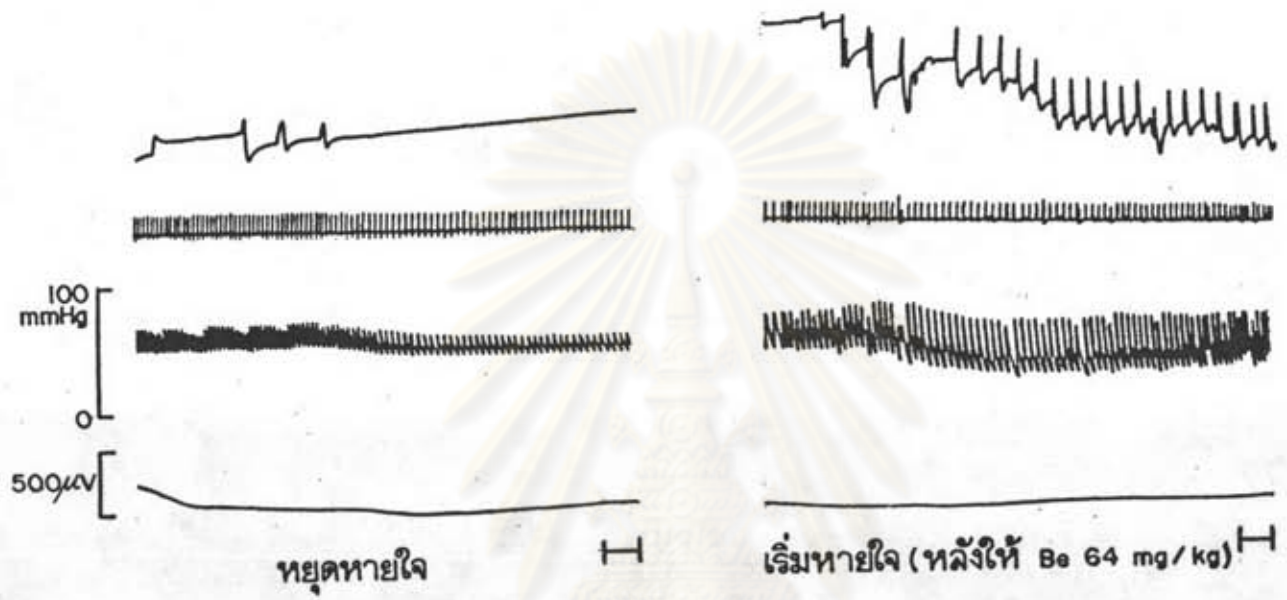
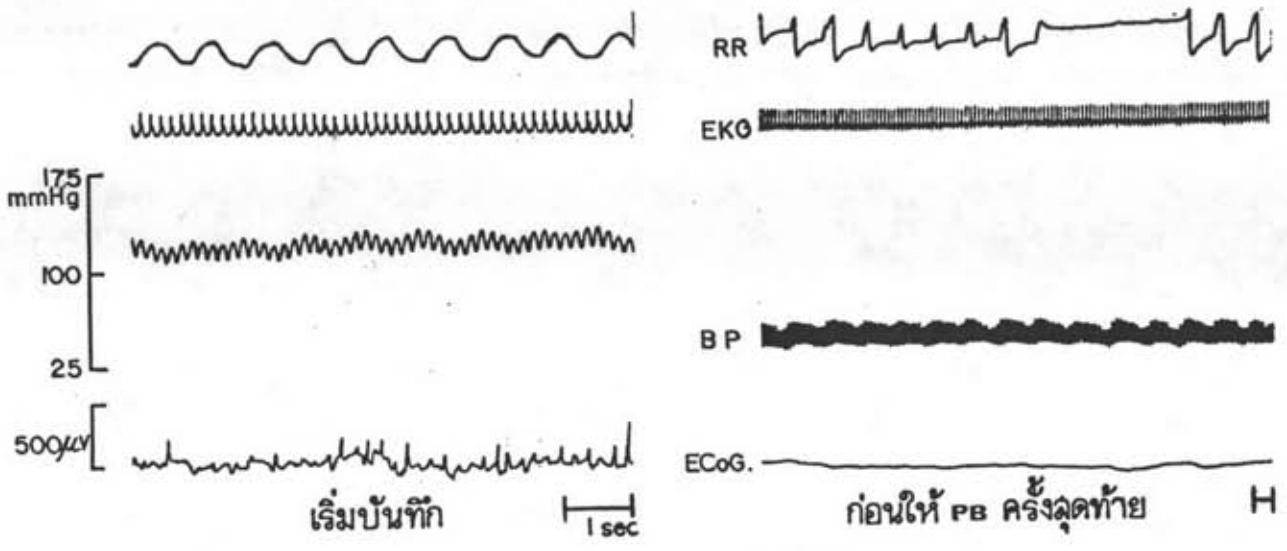


รูปที่ 10 แสดงผลของเบมีไกรด์. (Be) ขนาด 16 มก./กก.น.ตัว ต่ออัตราการหายใจ (RR), อัตราการเต้นของหัวใจ (ดูจาก EKG), ความดันโลหิต และคลื่นสมอง (ECoG) ในหนูขาวที่ถูกทำให้เกิดอาการพิษด้วยเพนโทบาร์บิโทนจนกระทั่งหมดหายใจ





รูปที่ 11 แสดงผลของเบมีไกรต์ (Be) ขนาด 32 มก./กก.บนตัว  
 ต่ออัตราการหายใจ (RR), อัตราการเต้นของหัวใจ (ดูจาก EKG), ความดันโลหิต  
 และคลื่นสมอง (ECoG) ในหนูขาวที่ถูกทำให้เกิดอาการพิษด้วยเพนโตบาร์บิโทลจนกระทั่ง  
 หยุดหายใจ



รูปที่ 12 แสดงผลของเบมีไกรด์ (Be) ขนาด 64 มก./กก.บนตัว  
 คออัตราการหายใจ (RR), อัตราการเต้นของหัวใจ (ดูจาก EKG), ความดันโลหิต  
 (BP) และคลื่นสมอง (ECoG) ในหนูขาวที่ถูกทำให้เกิดอาการพิษด้วยเพนโตบาร์บิโทน  
 จนกระทั่งหยุดหายใจ



ผลต่อการตอบสนองต่อสิ่งกระตุ้น พบว่าหนูทุกตัวมี flexion reflex ภายหลังไคยา 10-30 นาที มี right reflex 1 ตัวในจำนวน 5 ตัว ขนาดของม่านตาจะค่อย ๆ เล็กลงอย่างช้า ๆ corneal surface ไม่มีลักษณะเป็น smoked-glass dry และลักษณะของคลื่นสมองไม่เป็นเส้นตรงทุกตัวเมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม

### 3.5.1.8 ผลของพิโครทีอ็อกซินขนาด 4.4 มก./กก.น.ตัว

หนูขาวทั้ง 5 ตัวถูกทำให้เกิดอาการพิษด้วยเพนโตบาร์บิโทน ซึ่งในกลุ่มนี้มี respiratory arrest dose เท่ากับ  $93.6 \pm 8.4$  มก./กก.น.ตัว พบว่ายานี้สามารถทำให้หนูขาวกลับมาหายใจได้อีกโดยหนูขาวทุกตัวจะแสดงอาการพิษเนื่องจากพิโครทีอ็อกซินคือมี hyperreflexia มีอาการกระตุกของขาหน้าและขาหลังแต่ไม่มีอาการเกร็งร่วมด้วย อาการกระตุกนี้ไม่แรงเท่าอาการกระตุกที่เกิดจากไดออกสคอร์น ไฮโดรโบรไมด์

ผลต่อการหายใจพบว่าหลังจากให้ยานี้แล้วหนูขาวทุกตัวยังคงหยุดหายใจประมาณ 25-90 วินาที หลังจากนั้นจึงเริ่มหายใจโดยครั้งที่เริ่มหายใจจะหายใจอย่างแรงและลึกพอ ๆ กับหนูที่ไครับไดออกสคอร์น ไฮโดรโบรไมด์ ต่อมาจะหายใจไม่สม่ำเสมอซึ่งยังคงดำเนินอยู่นานประมาณ 15 นาที แล้วจึงหายใจสม่ำเสมอ หายใจเร็วและตื้นขึ้นเรื่อย ๆ ซึ่งในนาทีแรกหลังจากเริ่มหายใจ, 15, 30, 45, 60 นาทีหลังให้ยานี้มีอัตราการหายใจเฉลี่ยเท่ากับ  $33.2 \pm 60$ ,  $47.2 \pm 3.1$ ,  $66 \pm 9.7$ ,  $68 \pm 5.7$  และ  $72.8 \pm 12.4$  ครั้ง/นาที ตามลำดับ คังแสดงในรูปที่ 13 และตารางที่ 17

อัตราการเต้นของหัวใจก่อนจะให้ยานี้มีค่าเฉลี่ยเท่ากับ  $232.8 \pm 3$  ครั้ง/นาที และภายหลังจากให้ยานี้อัตราการเต้นของหัวใจจะลดลงจนก่อนหนูขาวจะเริ่มหายใจมีค่าเฉลี่ยเท่ากับ  $192 \pm 2.2$  ครั้ง/นาที ซึ่งลดลงอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p > 0.05$ , pair t-test) ในนาทีแรกหลังจากเริ่มหายใจ, 15, 30, 45, 60 นาทีหลังจากให้ยานี้มีอัตราการเต้นของหัวใจเพิ่มขึ้นมีค่าเฉลี่ยเท่ากับ  $246.8 \pm 18.5$ ,  $353.2 \pm 29.2$ ,  $372 \pm 24.3$ ,  $281.6 \pm 20.9$  และ  $393.6 \pm 4.5$  ครั้ง/นาที ตามลำดับ คังแสดงในรูปที่ 13 และตารางที่ 17



MAP เฉลี่ยก่อนได้รับยานี้มีค่าเท่ากับ  $19.3 \pm 3.1$  มม.

ปรอท หลังจากให้นี้ความดันโลหิตจะไม่เปลี่ยนแปลงจากเดิม แต่ความดันโลหิตจะเพิ่มขึ้นเมื่อหนูซาวหายใจ โดยหลังจากหนูซาวเริ่มหายใจ MAP จะเพิ่มขึ้นเรื่อย ๆ พร้อมกับ pulse pressure ค่อย ๆ กว้างขึ้นเนื่องจาก systolic pressure เพิ่มขึ้นมากกว่า diastolic-pressure ทำให้ 1 นาทีแรกหลังจากเริ่มหายใจมีค่าเท่ากับ  $81 \pm 6.4$  มม.ปรอท หลังจากนั้น MAP จะเพิ่มขึ้นอย่างช้า ๆ โดยที่ pulse pressure บางตัวเพิ่มขึ้นเล็กน้อยเนื่องจาก systolic pressure เพิ่มขึ้นมากกว่า diastolic pressure หรือ pulse pressure คงที่เนื่องจาก systolic pressure เพิ่มขึ้นใกล้เคียงกับ diastolic pressure ทำให้ MAP เฉลี่ยหลังให้นี้ 15, 30, 45 และ 60 นาทีเท่ากับ  $109.3 \pm 3.0$ ,  $118 \pm 2.5$ ,  $120.7 \pm 2.9$  และ  $127 \pm 3.6$  มม.ปรอท ตามลำดับ ดังแสดงในรูปที่ 13 และตารางที่ 17

ผลของการตอบสนองต่อตัวกระตุ้น พบว่าหลังให้นี้หนูทุกตัว จะมี flexion reflex ภายใน 5-15 นาทีหลังให้ยา แต่ไม่มี right reflex, มี hyperreflexia และมีอาการกระตุกทุกตัวทั้ง ๆ ที่มันตายยังขยายอยู่แต่ระยะหลัง ๆ จะมีอาการกระตุกในขณะที่มันตายมีขนาดเล็กลง หนูซาวที่มีอาการกระตุกบ่อย ๆ ในระยะแรก ๆ จะกระตุกน้อยลงในระยะหลัง ๆ แต่ถ้าในระยะแรกกระตุกไม่บ่อย ในระยะหลัง ๆ จะกระตุกบ่อยขึ้น corneal surface ไม่มีลักษณะเป็น smoked-glass dry และลักษณะของคลื่นสมองไม่เป็นเส้นตรงทุกตัวเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม

3.5.2 ผลของการศึกษาปฏิบัติการระหว่างเพนโตบาร์บิโทนกับไดออกสคอร์บินไฮโดรโบรไมด์, เบมีโกรีคและพิโครทีออกซิน ในหนูซาวที่ถูกทำให้เกิดอาการพิษเนื่องจากเพนโตบาร์บิโทนจนกระทั่งอยู่ในภาวะ deep narcosis

#### 3.5.2.1 หนูซาวกลุ่มควบคุม (control group)

หนูซาวกลุ่มควบคุมจำนวน 5 ตัวถูกทำให้เกิดอาการพิษด้วยเพนโตบาร์บิโทนขนาด  $79.2 \pm 3.4$  มก./กก.น.ตัว (mean  $\pm$  S.E) จนกระทั่งอยู่ในภาวะ deep narcosis แล้วจึงหยุคให้เพนโตบาร์บิโทนพบว่าหนูซาวกลุ่มนี้จะมีอัตราการ

ตารางที่ 17 แสดงผลของพิโครทีออกซินขนาด 4.4 มก./กก.นน.ตัว ต่อการเปลี่ยนแปลงอัตราการหายใจ, อัตราการเต้นของหัวใจ และความดันโลหิตเฉลี่ยในหนูขาวที่ถูกทำให้เกิดอาการพิษด้วยเพนโทบาร์บิโทจนจนกระทั่งหยุดหายใจ

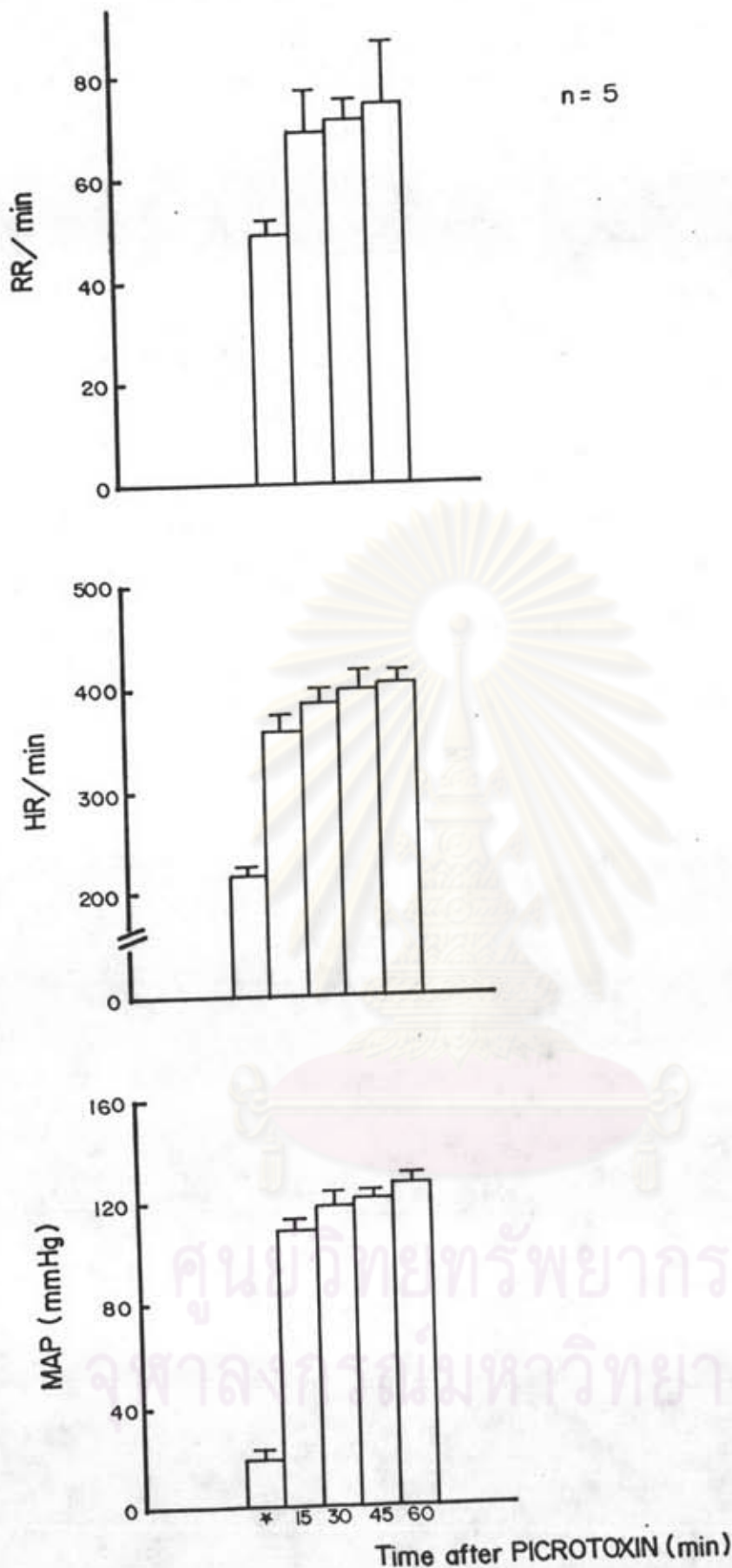
Time	Average RR $\pm$ SE	Average HR $\pm$ SE	Average MAP $\pm$ SE
Before Picrotoxin (n = 5)	0	232.8 $\pm$ 3	19.3 $\pm$ 3.1
After Picrotoxin 15 min	47.2 $\pm$ 3.1	353.2 $\pm$ 29.2	109.3 $\pm$ 3
30 min	66 $\pm$ 9.7	372 $\pm$ 24.3	118 $\pm$ 2.5
45 min	68 $\pm$ 5.7	381.6 $\pm$ 20.9	120.7 $\pm$ 2.9
60 min	72.8 $\pm$ 12.4	393.6 $\pm$ 4.5	127 $\pm$ 3.6

RR = respiratory rate

HR = heart rate

MAP = mean arterial pressure

ศูนย์วิทยุทรัพยากร  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



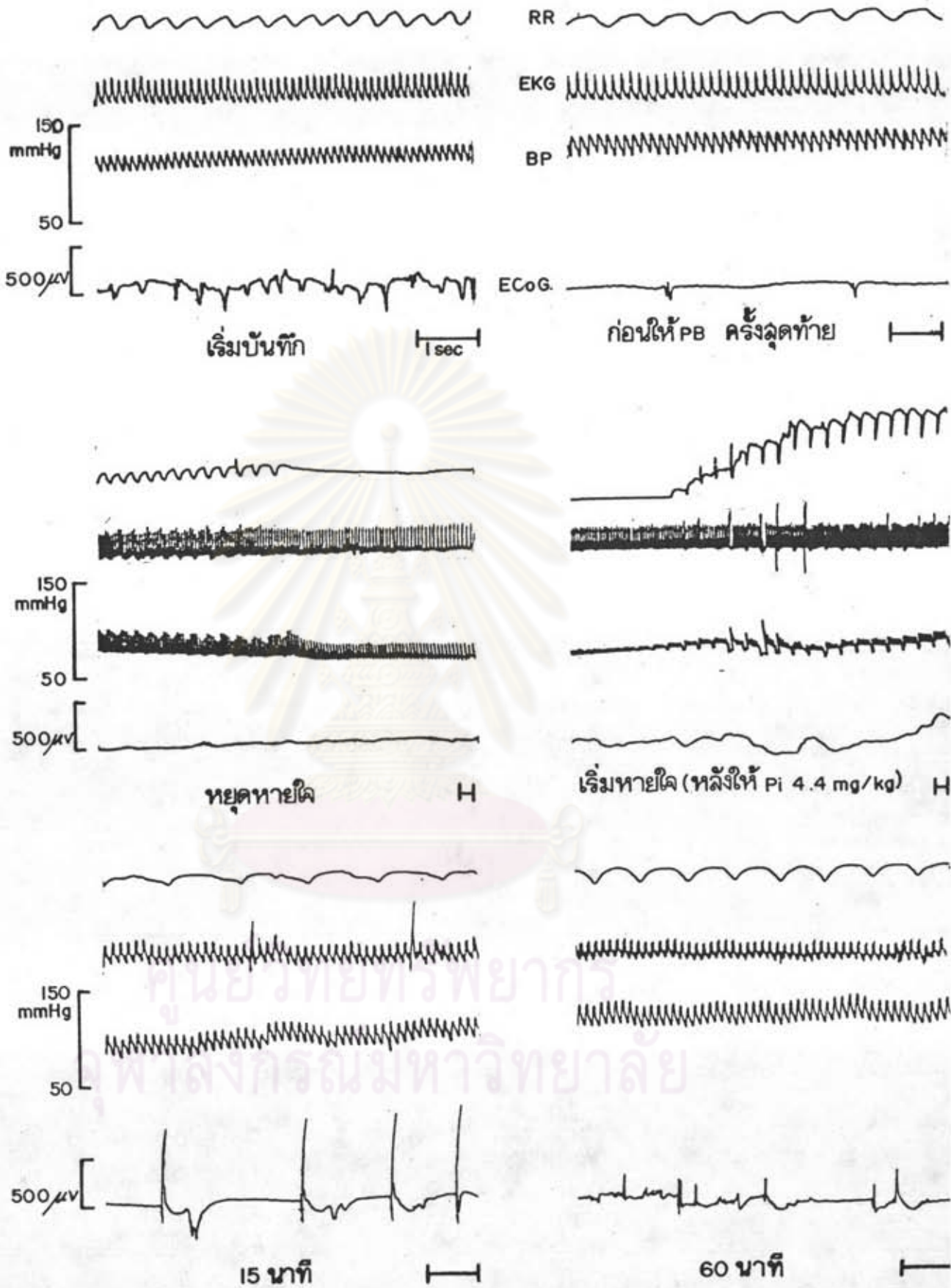
4.4

Dose of PICROTOXIN (mg/kg)

รูปที่ 13 แสดงผลของพิโครทีออกซิน (Pi) ขนาด 4.4 มก./กก.บนตัวต่ออัตราการหายใจ (RR), อัตราการเต้นของหัวใจ (HR) และความดันโลหิตเฉลี่ย (MAP) ในหนูขาวที่ถูกทำให้เกิดอาการพิษด้วยเพนโทบาร์บิโทนจนกระทั่งหยุดหายใจ

✓ คืออัตราการเต้นของหัวใจและความดันโลหิตก่อนได้รับพิโครทีออกซิน





รูปที่ 14 แสดงผลของพิโครทีออกซิน (Pi) ขนาด 4.4 มก/กก.บนตัวต่ออัตราการหายใจ (RR), อัตราการเต้นของหัวใจ (ดูจาก EKG), ความดันโลหิต (BP) และคลื่นสมอง (ECoG) ในหนูขาวที่ถูกทำให้เกิดอาการพิษด้วยเพนโตบาร์บิโตนจนกระทั่งหยุดหายใจ

เต้นของหัวใจและอัตราการหายใจเร็วขึ้นกว่าเดิมเล็กน้อย แต่ลักษณะหายใจยังคงเบา, ขึ้น  
ตลอดการทดลอง 1 ชั่วโมงโดยไม่มีการหยุดหายใจ และการเปลี่ยนแปลงในนาที่ที่ 15  
30, 45 และ 60 [นับจากหยุดให้เพนโทบาร์บิโทนครั้งสุดท้ายเป็นเวลา 2 นาที] นี้ไม่แตกต่าง  
จากอัตราการเต้นของหัวใจและอัตราการหายใจ หลังจากให้เพนโทบาร์บิโทนครั้งสุดท้าย  
เป็นเวลา 2 นาทีอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติคงแสดงในรูปที่ 16 และตารางที่ 18

ผลต่อความดันโลหิต MAP ในขณะที่ยังเริ่มบันทึกเท่ากับ  
 $115.8 \pm 6.4$  มม.ปรอท หลังจากให้เพนโทบาร์บิโทน MAP จะค่อย ๆ ลดลงจน 2 นาที  
หลังจากให้เพนโทบาร์บิโทนครั้งสุดท้าย MAP ลดลงเหลือ  $57.8 \pm 4.6$  มม.ปรอท หลัง  
จากหยุดให้เพนโทบาร์บิโทนเป็นเวลา 15, 30, 45 และ 60 นาที (นับจากหยุดให้เพนโท-  
บาร์บิโทนครั้งสุดท้ายเป็นเวลา 2 นาที) MAP จะแตกต่างจาก MAP หลังจากหยุดให้เพนโท-  
บาร์บิโทนครั้งสุดท้ายเป็นเวลา 2 นาทีอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติคงแสดงไว้ในรูปที่ 16  
และตารางที่ 18 MAP จะเพิ่มขึ้นโดยที่ลักษณะของ pulse pressure ในแต่ละช่วงจะ  
แตกต่างกันคือในบางช่วง pulse pressure คงที่เนื่องจากการเพิ่มของ systolic  
pressure ใกล้เคียงกับ diastolic pressure หรือ pulse pressure กว้างขึ้นเนื่อง  
จาก systolic pressure เพิ่มมากกว่า diastolic pressure หรือ pulse  
pressure แคบลงเนื่องจาก diastolic pressure เพิ่มมากกว่า systolic pressure

ผลต่อการตอบสนองต่อสิ่งกระตุ้นพบว่าหนู 2 ตัวมี flexion  
reflex กลับมาในนาที่ที่ 45 หลังจากให้เพนโทบาร์บิโทนเป็นเวลา 2 นาที

ผลต่อคลื่นสมองพบว่าสามารถตรวจพบการเปลี่ยนแปลงของ  
คลื่นสมองทุกตัว

### 3.5.2.2 ผลของไดออกสคอร์บิน ไฮโดรโบรไมด์ขนาด .16 มก./กก.นน.ตัว

หนูขาวกลุ่มนี้ถูกทำให้เกิดอาการพิษด้วยเพนโทบาร์บิโทนขนาด  
 $70.2 \pm 3.4$  มก./กก.นน.ตัว ซึ่งไม่แตกต่างจากขนาดของเพนโทบาร์บิโทนในกลุ่มควบคุมที่  
ระดับความเชื่อมั่น 95% พบว่าการให้ไดออกสคอร์บิน ไฮโดรโบรไมด์ ขนาด 16 มก./กก.  
นน.ตัว ภายหลังจากหนูขาวได้รับเพนโทบาร์บิโทนครั้งสุดท้ายเป็นเวลา 2 นาที จะพบการ

ตารางที่ 18 แสดงผลการเปลี่ยนแปลงอัตราการหายใจ, อัตราการเต้นของหัวใจ และความดันโลหิตเฉลี่ยในหนูขาวกลุ่มควบคุมซึ่งได้รับเพนโทบาร์บิโทนจนกระทั่งอยู่ในภาวะ deep narcosis, เวลาที่ใช้ทดสอบนับจากหยุดให้เพนโทบาร์บิโทนครั้งสุดท้ายเป็นเวลา 2 นาที และเปรียบเทียบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติจาก 0 นาที (หลังให้เพนโทบาร์บิโทนครั้งสุดท้ายเป็นเวลา 2 นาที)

NS = not significant

Time (min)	Average RR $\pm$ SE (n = 5)	p	Average HR $\pm$ SE (n = 5)	p	Average MAP $\pm$ SE (n = 5)	p
0	38.4 $\pm$ 2.9	-	307.2 $\pm$ 18	-	57.8 $\pm$ 4.6	-
15	44 $\pm$ 5.5	NS	319.2 $\pm$ 14	NS	93 $\pm$ 3.2	< 0.01
30	46 $\pm$ 5.6	NS	319.2 $\pm$ 11.8	NS	95.7 $\pm$ 4.5	< 0.05
45	46.4 $\pm$ 5.4	NS	319.2 $\pm$ 11.1	NS	97.7 $\pm$ 3.9	< 0.01
60	53.2 $\pm$ 6.8	NS	324 $\pm$ 13.7	NS	100.7 $\pm$ 3.5	< 0.01

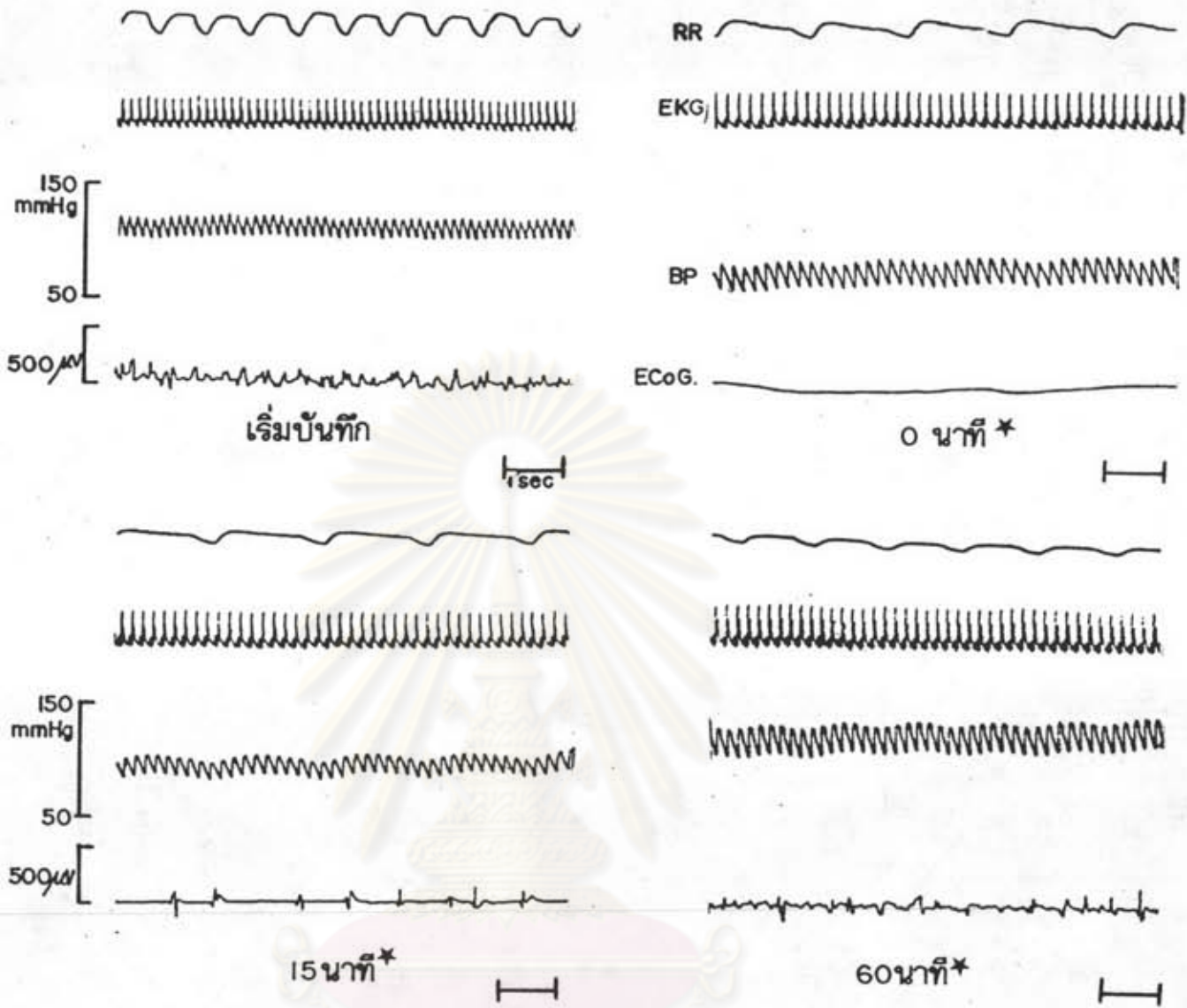
RR = respiratory rate

HR = heart rate

MAP = mean arterial pressure

ศูนย์วิทยุทรัพยากร  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย





รูปที่ 15 แสดงผลการเปลี่ยนแปลงอัตราการหายใจ (RR), อัตราการเต้นของหัวใจ (ดูจาก EKG), ความดันโลหิต (BP) และคลื่นสมอง (ECoG) ในหนูขาวกลุ่มควบคุมที่ถูกทำให้เกิดอาการพิษด้วยเพนโทบาร์บิโทนจนกระทั่งอยู่ในภาวะ deep narcosis

\* นับเวลาหลังจากหยุดให้เพนโทบาร์บิโทนครั้งสุดท้ายเป็นเวลา 2 นาที

### เปลี่ยนแปลงดังนี้

ผลต่ออัตราการเต้นของหัวใจและอัตราการหายใจพบว่าหลังจากฉีดไดออกซอร์อิน ไฮโดรโบรไมด์ หนูขาวมีอัตราการเต้นของหัวใจเพิ่มขึ้น, หายใจลึกและเร็วกว่าเดิมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในนาทีที่ 15 หลังให้ไดออกซอร์อิน ไฮโดรโบรไมด์ คังแสดงไว้ในตารางที่ 19 และรูปที่ 16 โดยไม่มีการหยุดหายใจตลอดเวลาทดลอง

ผลต่อความดันโลหิต MAP ในขณะเริ่มบันทึกเท่ากับ  $126.7 \pm 4.1$  มม.ปรอท ซึ่งไม่แตกต่างจากกลุ่มควบคุมที่ระดับความเชื่อมั่น 95% หลังจากให้เพนโตบาร์บิโตน MAP จะค่อย ๆ ลดลงจนก่อนจะให้ไดออกซอร์อิน ไฮโดรโบรไมด์ (หลังจากให้เพนโตบาร์บิโตนครั้งสุดท้ายเป็นเวลา 2 นาที) MAP ลดลงเหลือ  $70.6 \pm 12.8$  มม.ปรอท ซึ่งค่า MAP นี้ไม่แตกต่างจากกลุ่มควบคุมที่ระดับความเชื่อมั่น 95% หลังจากให้ไดออกซอร์อิน ไฮโดรโบรไมด์ MAP จะเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติคังแสดงในรูปที่ 16 และตารางที่ 19 MAP จะเพิ่มขึ้นโดย pulse pressure คังที่เนื่องจาก systolic pressure เพิ่มขึ้นใกล้เคียงกับ diastolic pressure หรือ MAP เพิ่มขึ้น โดยที่ pulse pressure กว้างขึ้นเล็กน้อยเนื่องจาก systolic pressure เพิ่มขึ้นมากกว่า diastolic pressure

ผลต่อคลื่นสมอง จะสามารถตรวจพบการเปลี่ยนแปลงของคลื่นสมอง ซึ่งจะมีการเปลี่ยนแปลงชัดเจนกว่าหนูในกลุ่มควบคุม

ผลต่อการตอบสนองต่อสิ่งกระตุ้น พบว่าภายหลังได้รับไดออกซอร์อิน ไฮโดรโบรไมด์ประมาณ 5-8 นาทีจะมี flexion reflex และมี right reflex ภายหลังการทดลอง 1 ชั่วโมง 1 ตัว หนูขาวทุกตัวจะแสดงอาการพิษของสารนี้รวมด้วยคือมี tremor แต่ไม่มี hyperreflexia และอาการเกร็งกระตุกตลอดการทดลอง

#### 3.5.2.3 ผลของเบม็ไทรด์ขนาด 16 มก./กก.นน.ตัว

หนูขาวกลุ่มนี้ถูกทำให้เกิดอาการพิษด้วยเพนโตบาร์บิโตนขนาด  $82.8 \pm 6.6$  มก./กก.นน.ตัว ซึ่งไม่แตกต่างจากขนาดของเพนโตบาร์บิโตนในกลุ่มควบคุมที่ระดับความเชื่อมั่น 95% พบว่าการให้ยานี้ภายหลังจากหนูขาวได้รับเพนโตบาร์บิโตนครั้งสุดท้ายเป็นเวลา 2 นาที จะพบการเปลี่ยนแปลงดังนี้

ตารางที่ 19 แสดงผลของไดออกซิดรอนขนาด 16 มก./กก.น.ตัว ต่อการเปลี่ยนแปลงอัตราการหายใจ, อัตราการเต้นของหัวใจ และความดันโลหิตเฉลี่ยในหนูขาวที่ถูกทำให้เกิดอาการพิษด้วยเพนโทบาร์บิโทนจนกระทั่งอยู่ในภาวะ deep narcosis และเปรียบเทียบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติจากก่อนได้รับไดออกซิดรอน, NS = Not significant

Time (min)	Average RR $\pm$ SE		Average HR $\pm$ SE		Average MAP $\pm$ SE	
	(n = 5)	P	(n = 5)	P	(n = 5)	P
Before DCR	61.6 $\pm$ 7.3	-	316.8 $\pm$ 20.3	-	70.6 $\pm$ 12.8	-
After DCR 1 min	81.6 $\pm$ 16.9	NS	321.6 $\pm$ 21.3	NS	96.4 $\pm$ 11.7	< 0.05
15 min	75.6 $\pm$ 11.5	< 0.05	364.8 $\pm$ 19.6	< 0.01	110.8 $\pm$ 6.4	< 0.01
30 min	77.2 $\pm$ 9.9	< 0.05	384 $\pm$ 15.7	< 0.01	120.6 $\pm$ 2.2	< 0.01
45 min	77.6 $\pm$ 9	< 0.05	391.2 $\pm$ 17.2	< 0.01	121.7 $\pm$ 4.1	< 0.01
60 min	81.2 $\pm$ 10.9	< 0.05	398.4 $\pm$ 17.6	< 0.01	124.5 $\pm$ 3.1	< 0.01

RR = respiratory rate

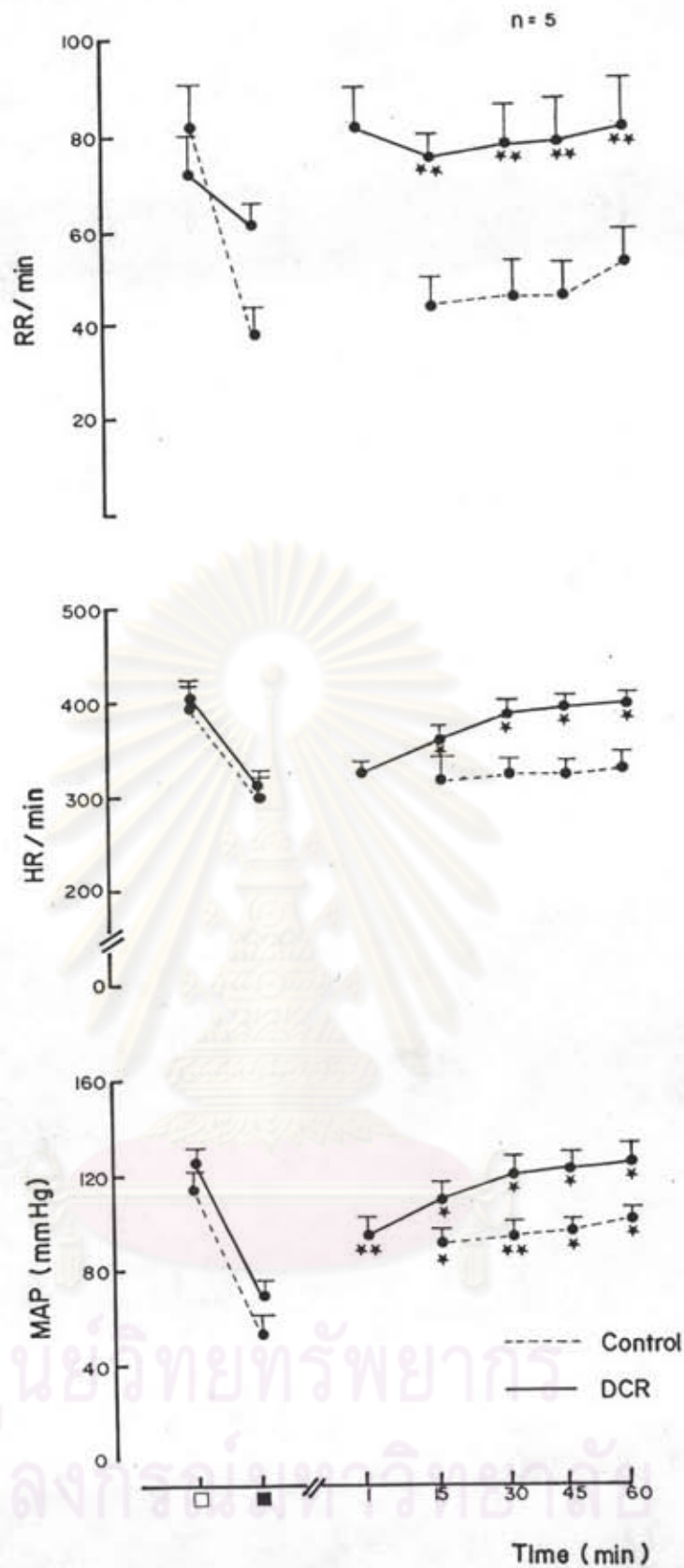
HR = heart rate

MAP = mean arterial pressure

ศูนย์วิทยุทรัพยากร  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



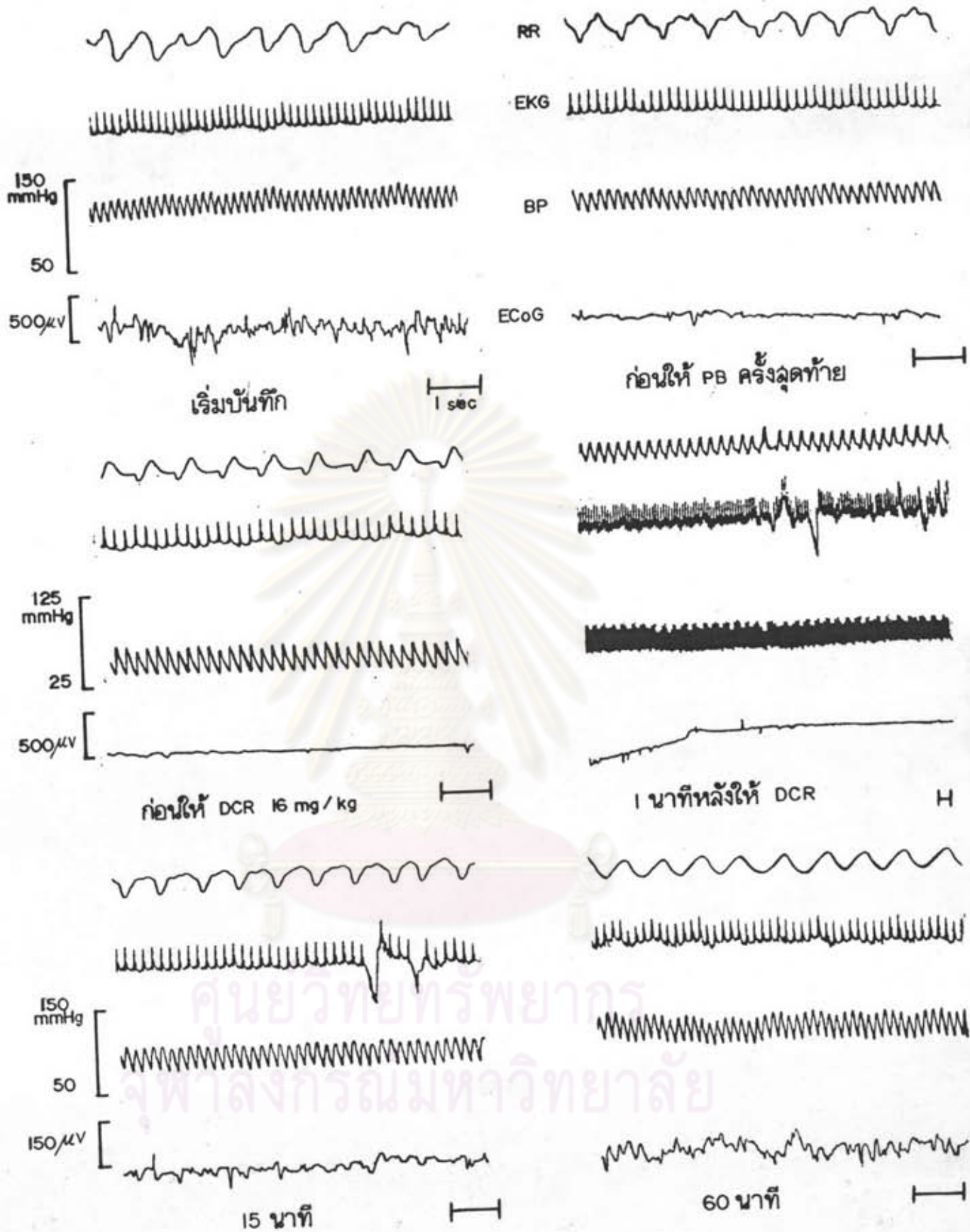




ศูนย์วิทยุตำรวจ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

รูปที่ 16 แสดงผลการเปลี่ยนแปลงอัตราการหายใจ (RR), อัตราการเต้นของหัวใจ (HR) และความดันโลหิตเฉลี่ย (MAP) ในหนูขาวกลุ่มควบคุมที่ถูกทำให้เกิดอาการพิษควายนีโตนาร์บิโตนจนกระทั่งอยู่ในภาวะ deep narcosis (เปรียบเทียบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติจากเวลาหลังจากหยุดให้พิษควายนีโตนาร์บิโตน (PB) ครั้งสุดท้ายเป็นเวลา 2 นาที) เปรียบเทียบกับกลุ่มทดลองที่ได้รับโคออสคอร์บิน ไฮโดรโบรไมด์ (DCR) 16 มก./กก.น.ตัว แก้อาการพิษ (เปรียบเทียบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติจากก่อนได้รับ DCR)

- เว้นบันทึก
- เวลาหลังจากหยุดให้ PB ครั้งสุดท้ายเป็นเวลา 2 นาทีหรือก่อนให้ DCR
- \* P < 0.01 , \*\* P < 0.05



รูปที่ 17 แสดงผลของไดออกสคอร์น ไฮโดรโบรไมด์ (DCR) ขนาด 16 มก./กก.บนตัว ต่อการเปลี่ยนแปลงอัตราการหายใจ (RR), อัตราการเต้นของหัวใจ (ดูจาก EKG), ความดันโลหิต (BP) และคลื่นสมอง (ECoG) ในหนูขาวที่ถูกทำให้เกิดอาการพิษด้วยเพนโทบาร์บิโทนจนกระทั่งอยู่ในภาวะ deep narcosis

ผลต่ออัตราการเต้นของหัวใจและอัตราการหายใจ พบว่าหลังจากให้เบมมีไครด์หนูขาวจะมีอัตราการเต้นของหัวใจเพิ่มขึ้น, หายใจลึกและเร็วกว่าเดิมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติดังแสดงในตารางที่ 20 และรูปที่ 18 โดยไม่มีการหยุดหายใจตลอดการทดลอง

ผลต่อความดันโลหิต MAP ในขณะที่ยุติการชักเท่ากับ  $130 \pm 4.9$  มม.ปรอท ซึ่งค่า MAP ไม่แตกต่างจากกลุ่มควบคุมที่ระดับความเข้มข้น 95% หลังจากให้เพนโตบาร์บิโตน MAP จะค่อย ๆ ลดลงจนก่อนจะให้เบมมีไครด์ (หลังจากให้เพนโตบาร์บิโตนครั้งสุดท้ายเป็นเวลา 2 นาที) MAP จะลดลงเหลือ  $80 \pm 5$  มม.ปรอท ซึ่งค่า MAP นี้ไม่แตกต่างจากกลุ่มควบคุมที่ระดับความเข้มข้น 95% หลังจากให้เบมมีไครด์ MAP จะเพิ่มขึ้นโดยที่ pulse pressure กว้างขึ้นเล็กน้อยเนื่องจาก systolic pressure เพิ่มขึ้นมากกว่า diastolic pressure หรือ MAP เพิ่มขึ้นโดยที่ pulse pressure คงที่เนื่องจาก systolic pressure เพิ่มขึ้นใกล้เคียงกับ diastolic pressure MAP จะเพิ่มขึ้นอย่างมากใน 1 นาทีแรกหลังจากให้ยานี้ หลังจากนั้น MAP จะเพิ่มขึ้นอย่างช้า ๆ อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติดังแสดงในตารางที่ 20 และรูปที่ 18

ผลต่อคลื่นสมอง จะสามารถตรวจพบการเปลี่ยนแปลงของคลื่นสมอง ซึ่งจะมีการเปลี่ยนแปลงชัดเจนกว่าหนูในกลุ่มควบคุม

ผลต่อการตอบสนองต่อสิ่งกระตุ้นพบว่าภายหลังให้ยานี้ประมาณ 1-5 นาทีจะมี flexion reflex ทุกตัว แต่ไม่มี right reflex มีหนู 1 ตัวในจำนวน 5 ตัวที่มีอาการพิษของยานี้รวมด้วยคือมี tremor, แต่ไม่มี hyperreflexia และไม่มีอาการเกร็งกระตุก

#### 3.5.2.4 ผลของพีไครที่ออกซิเจนขนาด 4.4 มก./กก.นน.ตัว

หนูขาวกลุ่มนี้ถูกทำให้เกิดอาการพิษด้วยเพนโตบาร์บิโตนขนาด  $77.4 \pm 4.6$  มก./กก.นน.ตัว ซึ่งไม่แตกต่างจากขนาดของเพนโตบาร์บิโตนในกลุ่มควบคุมที่ระดับความเข้มข้น 95% พบว่าการให้พีไครที่ออกซิเจนภายหลังจากหนูขาวได้รับเพนโตบาร์บิโตนเป็นเวลา 2 นาที จะพบการเปลี่ยนแปลงดังนี้

ผลต่ออัตราการเต้นของหัวใจ หลังให้พีไครที่ออกซิเจนอัตราการเต้นของหัวใจจะเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติดังแสดงในตารางที่ 21 และรูปที่ 20



ตารางที่ 20 แสดงผลของเบมีไกรด์ขนาด 16 มก./กก.น.ตัว ต่อการเปลี่ยนแปลงอัตราการหายใจ, อัตราการเต้นของหัวใจ และ ความดันโลหิตเฉลี่ยในหนูขาวที่ถูกทำให้เกิดอาการพิษด้วยเพนโทบาร์บิทอนจนกระทั่งอยู่ในภาวะ deep narcosis และเปรียบเทียบความแตกต่างอย่าง มีนัยสำคัญทางสถิติจากก่อนได้รับเบมีไกรด์, NS = Not significant

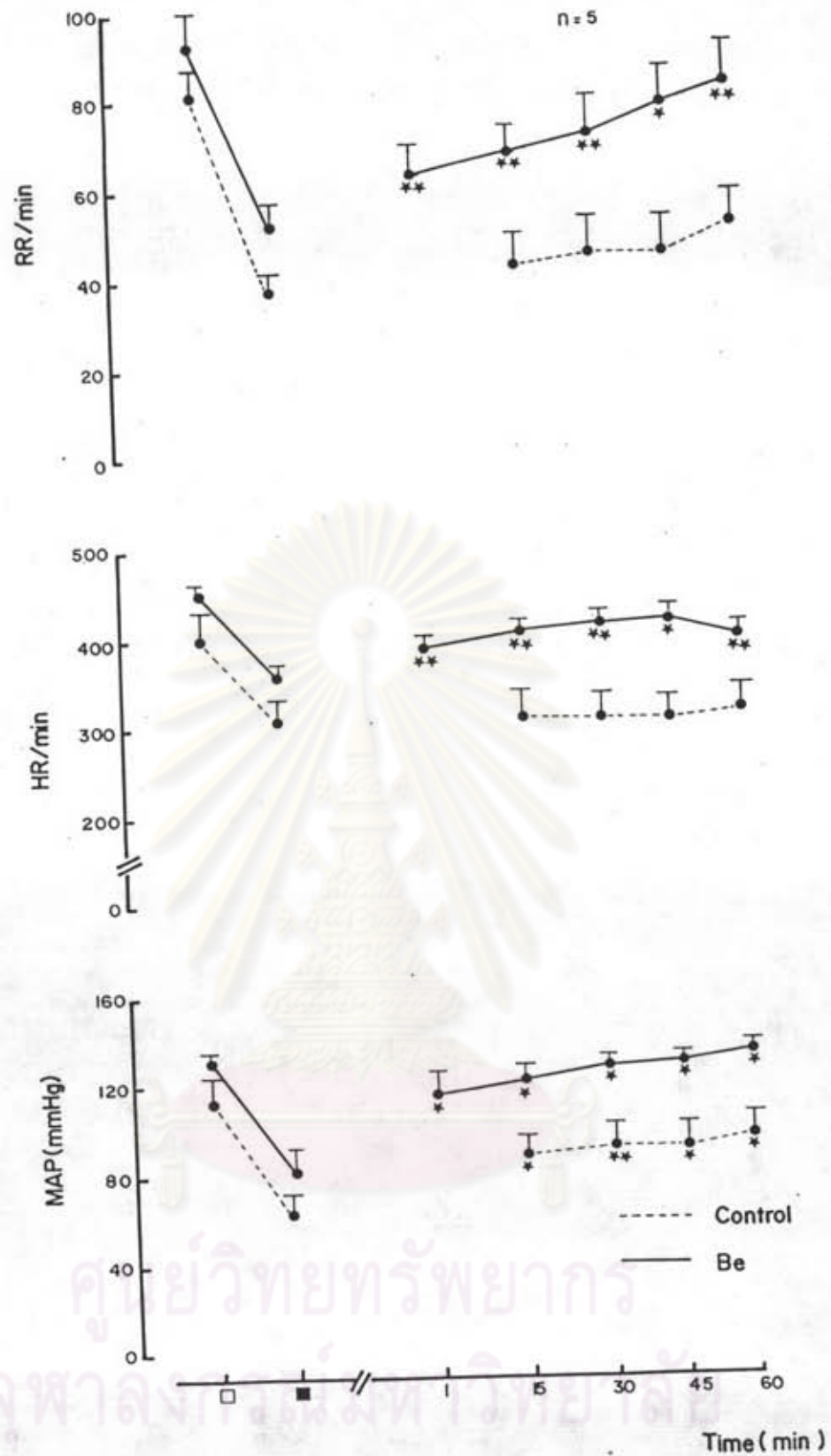
Time (min)	Average RR $\pm$ SE		Average HR $\pm$ SE		Average MAP $\pm$ SE	
	(n = 5)	P	(n = 5)	P	(n = 5)	P
Before Bemegride	52 $\pm$ 6.1	-	357.6 $\pm$ 13.4	-	80 $\pm$ 5	-
After Bemegride 1 min	64 $\pm$ 7.2	< 0.05	381.6 $\pm$ 8.8	< 0.05	115.3 $\pm$ 7.8	< 0.01
15 min	66 $\pm$ 6.6	< 0.05	403.2 $\pm$ 15.5	< 0.05	121.9 $\pm$ 5.6	< 0.01
30 min	72.4 $\pm$ 8.3	< 0.05	405.6 $\pm$ 14.4	< 0.05	128.3 $\pm$ 6.4	< 0.01
45 min	78.8 $\pm$ 8.8	< 0.01	410.4 $\pm$ 16.3	< 0.01	130 $\pm$ 6.9	< 0.01
60 min	82.8 $\pm$ 10.1	< 0.05	396 $\pm$ 15.2	< 0.05	133 $\pm$ 7.5	< 0.01

RR = Respiratory Rate

HR = Heart Rate

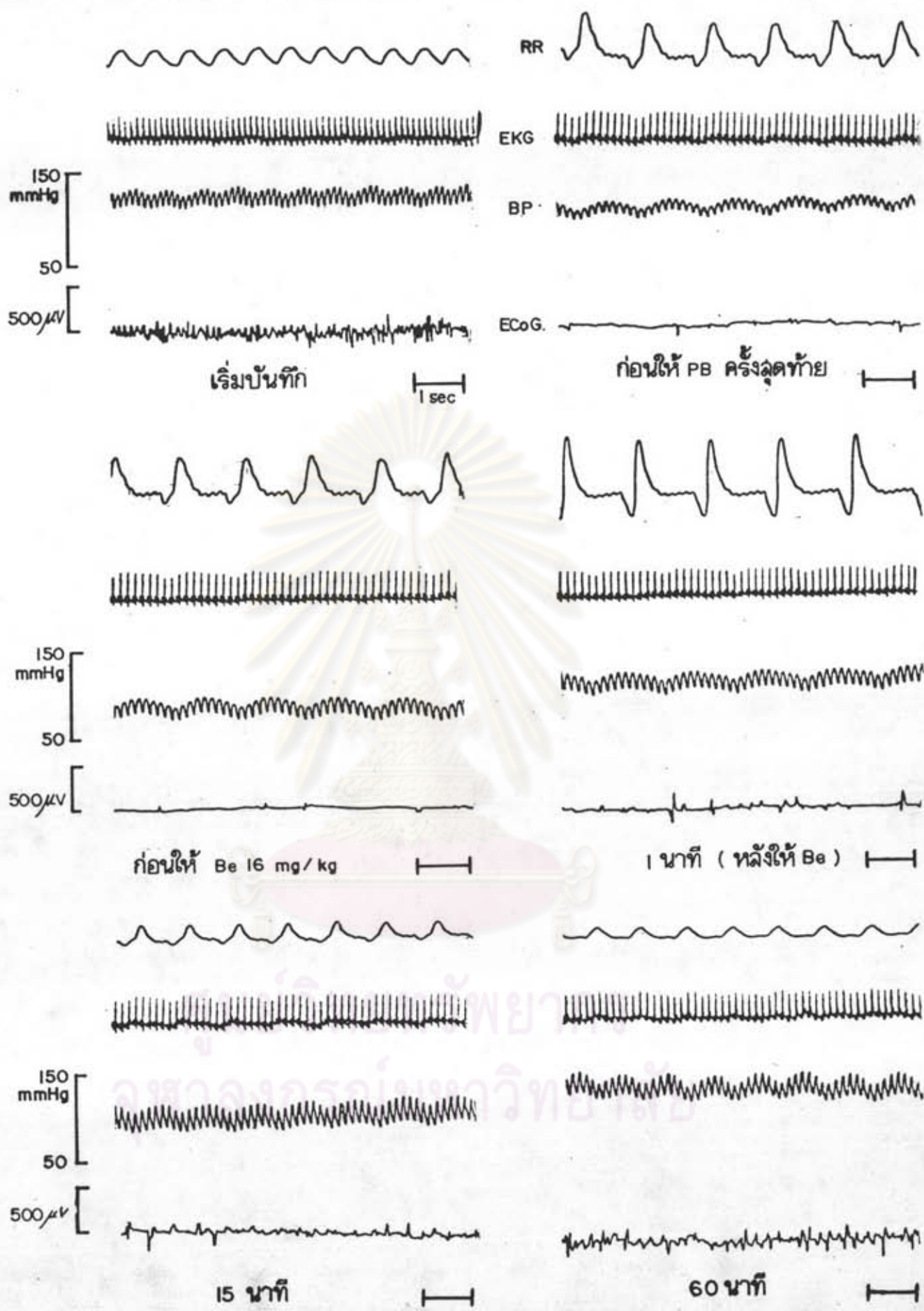
MAP = Mean Arterial Pressure

ศูนย์วิทยุทรัพยากร  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



รูปที่ 18 แสดงผลการเปลี่ยนแปลงอัตราการหายใจ (RR), อัตราการเต้นของหัวใจ (HR) และความดันโลหิตเฉลี่ย (MAP) ในหนูขาวกลุ่มควบคุมที่ถูกทำให้เกิดอาการพิษด้วยเพนโทบาร์บิโตนจนกระทั่งอยู่ในภาวะ deep narcosis (เปรียบเทียบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติจากเวลาหลังจากหยุดให้เพนโทบาร์บิโตน (PB) ครั้งสุดท้ายเป็นเวลา 2 นาที) เปรียบเทียบกับกลุ่มทดลองที่ได้รับ เบนีโกรีค (Be) ขนาด 16 มก./กก.น.ตัว แก้อาการพิษ (เปรียบเทียบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติจากก่อนได้รับ Be)

□ เว้นบันทึก  
 ■ เวลาหลังจากหยุดให้ PB ครั้งสุดท้ายเป็นเวลา 2 นาทีหรือก่อนให้ Be  
 \* P < 0.01 , \*\* P < 0.05



รูปที่ 19 แสดงผลของเบมีไกรด์ (Be) ขนาด 16 มก./กก.บนตัว  
 ต่อการเปลี่ยนแปลงอัตราการหายใจ (RR), อัตราการเต้นของหัวใจ (ดูจาก EKG),  
 ความดันโลหิต (BP) และคลื่นสมอง (ECoG) ในหนูขาวที่ถูกทำให้เกิดอาการพิษด้วย  
 เพนโตบาร์บิโทนจนกระทั่งอยู่ในภาวะ deep narcosis



ผลต่ออัตราการหายใจ หลังจากหนูขาวได้รับพิโครีออกซิน  
ในระยะแรก ๆ หนูขาวบางตัวจะหายใจช้าและลึก ต่อมาจึงหายใจเร็วขึ้น ทำให้อัตราการ  
หายใจเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในนาที่ที่ 45 และ 60 หลังให้พิโครีออกซิน ดังแสดง  
ในตารางที่ 21 รูปที่ 20 โดยไม่มีการหยุดหายใจตลอดการทดลอง

ผลต่อความดันโลหิต MAP ในขณะเริ่มบันทึกเท่ากับ  
 $129.7 \pm 5.9$  มม.ปรอท ซึ่งค่านี้ไม่แตกต่างจากกลุ่มควบคุมที่ระดับความเชื่อมั่น 95%  
หลังจากให้เพนโตบาร์บิโทน MAP จะลดลงจนก่อนให้ยานี้ (หลังให้เพนโตบาร์บิโทนครั้ง  
สุดท้ายเป็นเวลา 2 นาที) MAP จะลดลงเหลือ  $70.3 \pm 11.7$  มม.ปรอท ซึ่งค่า  
นี้จะไม่แตกต่างจากกลุ่มควบคุมที่ระดับความเชื่อมั่น 95% หลังให้ยานี้ MAP จะค่อย ๆ เพิ่ม  
ขึ้นเรื่อย ๆ อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในนาที่ที่ 15 หลังให้ยานี้ ดังแสดงในตารางที่ 21 และ  
รูปที่ 20 โดยจะเพิ่มทั้ง systolic pressure และ diastolic pressure อย่าง  
ใกล้เคียงกันทำให้ pulse pressure คงที่ แต่บางครั้ง MAP จะเพิ่มขึ้นโดยที่ pulse  
pressure กว้างขึ้นเล็กน้อยเนื่องจาก systolic pressure เพิ่มมากกว่า diastolic  
pressure

ผลต่อคลื่นสมองจะสามารถตรวจพบการเปลี่ยนแปลงของคลื่น  
สมอง ซึ่งจะมีการเปลี่ยนแปลงชัดเจนกว่าหนูในกลุ่มควบคุม

ผลต่อการตอบสนองต่อสิ่งกระตุ้นพบว่าภายหลังให้ยานี้ประมาณ  
5-30 นาทีจะมี flexion reflex ทุกตัว มี right reflex กลับมา 1 ตัวในจำนวน  
5 ตัว หนูทุกตัวจะแสดงอาการพิษเนื่องจากยานี้คือมี tremor, hyperreflexia, กระจก  
ซึ่งส่วนมากจะมีอาการกระจกบริเวณขาหน้าและขาหลัง แต่หนูบางตัวมีอาการกระจกที่หางและ  
ลำตัวค้วย ลักษณะกระจกเป็นไม่รุนแรง หนูบางตัวจะกระจกดีในระยะแรก ๆ แต่ระยะ  
หลัง ๆ จะกระจกน้อยลง แต่บางตัวระยะแรกจะกระจกไม่บ่อย แต่จะกระจกบ่อยในระยะหลัง

ตารางที่ 21 แสดงผลของพิโครโทกซินขนาด 4.4 มก./กก.น.ตัว ต่อการเปลี่ยนแปลงอัตราการหายใจ, อัตราการเต้นของหัวใจ และความดันโลหิตเฉลี่ยในหนูขาวที่ถูกทำให้เกิดอาการพิษด้วยเพนโทบาร์บิโทนจนกระทั่งอยู่ในภาวะ deep narcosis และเปรียบเทียบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติจากก่อนได้รับพิโครโทกซิน, NS = Not significant

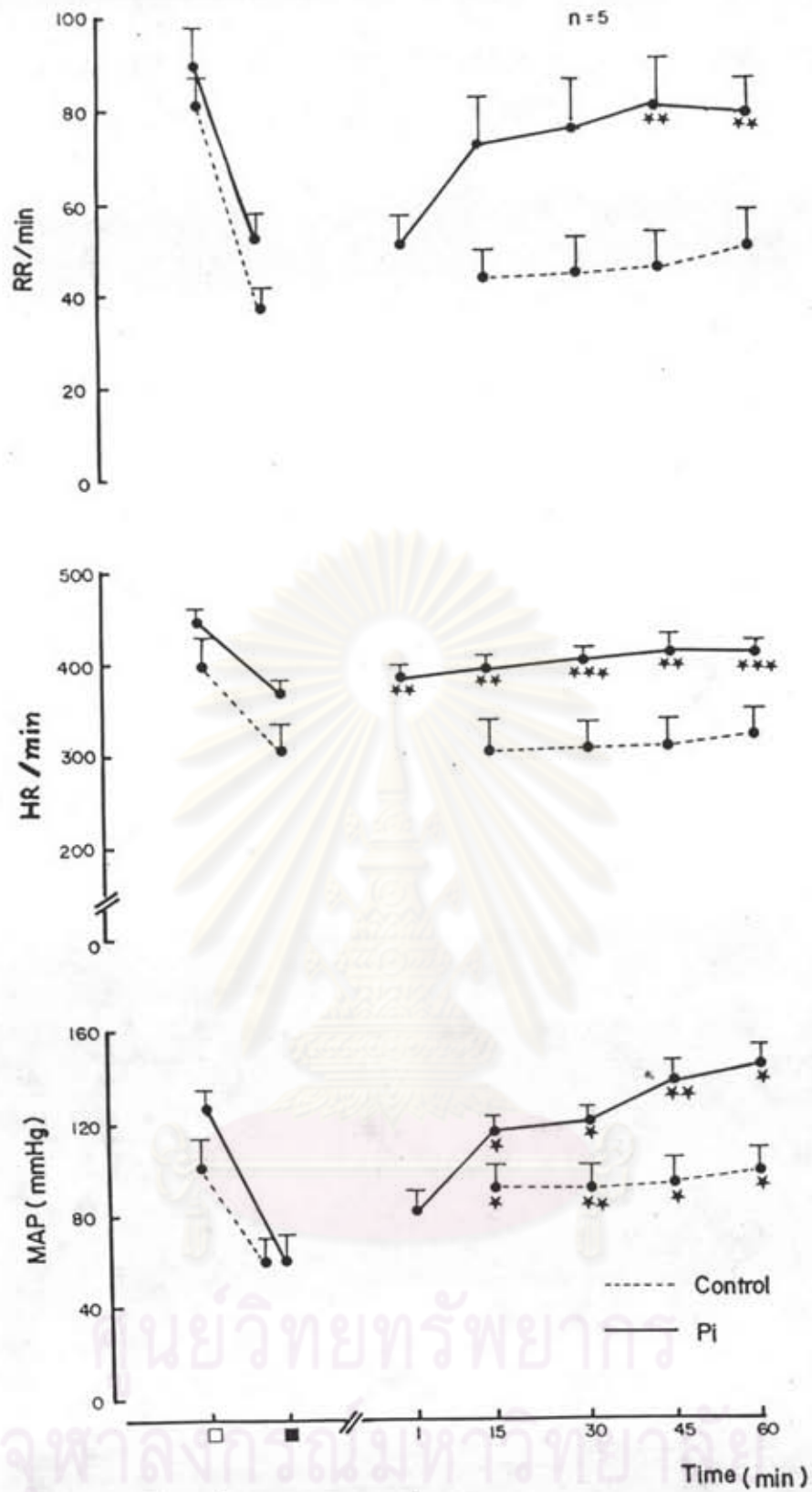
Time (min)	Average RR $\pm$ SE		Average HR $\pm$ SE		Average MAP $\pm$ SE	
	(n = 5)	P	(n = 5)	P	(n = 5)	P
Before PicROTOXIN	56.4 $\pm$ 7.1	-	369.6 $\pm$ 13.9	-	70.3 $\pm$ 11.7	-
After PicROTOXIN 1 min	56 $\pm$ 6.6	NS	379.2 $\pm$ 13.5	< 0.05	84.9 $\pm$ 9	NS
15 min	72.8 $\pm$ 13	NS	391.2 $\pm$ 14.5	< 0.05	118 $\pm$ 4.5	< 0.01
30 min	76.4 $\pm$ 11.3	NS	408 $\pm$ 15.7	< 0.1	121.3 $\pm$ 6	< 0.01
45 min	81.6 $\pm$ 10.5	< 0.05	412.8 $\pm$ 17.2	< 0.05	128 $\pm$ 9.2	< 0.05
60 min	79.6 $\pm$ 8	< 0.05	412.8 $\pm$ 21	< 0.1	134 $\pm$ 8.3	< 0.01

RR = Respiratory Rate

HR = Heart Rate

MAP = Mean Arterial Pressure

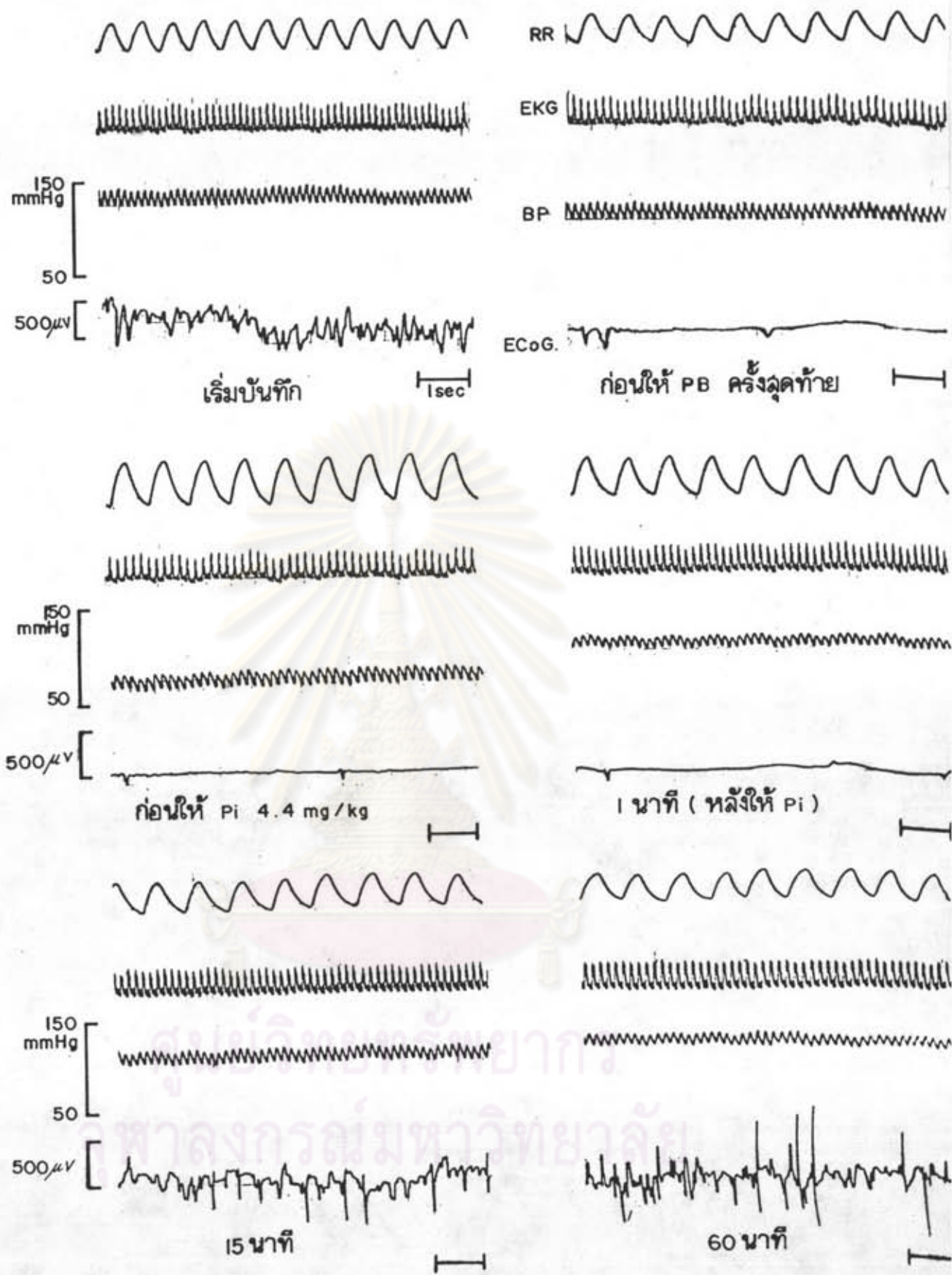
ศูนย์วิทยทรัพยากร  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



รูปที่ 20 แสดงผลการเปลี่ยนแปลงอัตราการหายใจ (RR), อัตราการเต้นของหัวใจ (HR) และความดันโลหิตเฉลี่ย (MAP) ในหนูขาวกลุ่มควบคุมที่ถูกทำให้เกิดอาการพิศวายเพนโทบาร์บิโตนจนกระทั่งอยู่ในภาวะ Deep Narcosis (เปรียบเทียบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติจากเวลาหลังจากหยุดให้เพนโทบาร์บิโตน (PB) ครั้งสุดท้ายเป็นเวลา 2 นาที) เปรียบเทียบกับกลุ่มทดลองที่โคโรนโทโรกซิน (Pi) ขนาด 4.4มก./กก.บว.ตัว แก้อาการพิษ (เปรียบเทียบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติจากก่อนโคโรนโทโรกซิน

- เริ่มบันทึก
- เวลาหลังจากหยุดให้ PB ครั้งสุดท้ายเป็นเวลา 2 นาทีหรือก่อนให้ Pi
- \* P < 0.01 , \*\* P < 0.05 , \*\*\* P < 0.1





รูปที่ 21 แสดงผลของพิโครท็อกซิน (Pi) ขนาด 4.4 มก./กก.บนตัว  
 ต่อการเปลี่ยนแปลงอัตราการหายใจ (RR), อัตราการเต้นของหัวใจ (ดูจาก EKG),  
 ความดันโลหิต (BP) และคลื่นสมอง (ECoG) ในหนูขาวที่ถูกทำให้เกิดอาการพิษด้วย  
 เพนโตบาร์บิโทนจนกระทั่งอยู่ในภาวะ deep narcosis