

1-1-1975

ผลของ FLURAZEPAM เมื่อให้ร่วมกับแม่โขง

พร เข็ญ พาณิชัตตรา

Follow this and additional works at: <https://digital.car.chula.ac.th/tjps>



Part of the [Pharmacology Commons](#)

Recommended Citation

พาณิชัตตรา, พร เข็ญ (1975) "ผลของ FLURAZEPAM เมื่อให้ร่วมกับแม่โขง," *The Thai Journal of Pharmaceutical Sciences*: Vol. 1: Iss. 5, Article 8.

DOI: <https://doi.org/10.56808/3027-7922.1771>

Available at: <https://digital.car.chula.ac.th/tjps/vol1/iss5/8>

This Article is brought to you for free and open access by the Chulalongkorn Journal Online (CUJO) at Chula Digital Collections. It has been accepted for inclusion in The Thai Journal of Pharmaceutical Sciences by an authorized editor of Chula Digital Collections. For more information, please contact ChulaDC@car.chula.ac.th.

ORIGINAL CONTRIBUTION

ผลของ FLURAZEPAM เมื่อให้ร่วมกับแม่โขง

พรเพ็ญ พานิชอัครา,** มณเฑียรธรรม จันทร์โพธิ์ศรี*, อัจฉรา อุทิศวรรณกุล*
และ กิติมาธร มิตร์พิบูล*

Flurazepam (Dalmane-Roche) จัดอยู่ในกลุ่ม Benzodiazepines มีสูตรโครงสร้างคล้ายคลึงกันกับ Chlordiazepoxide (Librium—Roche) Diazepam, (Valium—Roche), Oxazepam (Serax-Wyeth) และ Chlorzepate (Tranxene-Abbott) ยาตัวนี้เป็นยาใหม่ที่นำมาใช้เป็นยานอนหลับในคนไข้โรคจิตโรคประสาทที่มีความวิตกกังวลจนหลับไม่ลง ปัจจุบันนิยมใช้มากเพราะให้ผลดีในการรักษา Flurazepam เมื่อถูกดูดซึมเข้าร่างกายจะถูกเปลี่ยนเป็น N-desalkyl-flurazepam ซึ่งยังคงมีฤทธิ์เป็นยานอนหลับทำให้ยาออกฤทธิ์

อยู่ได้นาน การหลับเกิดขึ้นเนื่องจาก Flurazepam ไปกดประสาทส่วนกลาง ทำให้การหลับในขั้นที่ 3 และขั้นที่ 4 (REM sleep) ลดลงแต่ไม่เกิด rebound เมื่อถอนยาออก ยาในกลุ่ม Benzodiazepines ไม่ทำให้การทำงานของระบบเอนไซม์ในตับ (Hepatic microsomal enzyme system) เปลี่ยนแปลงไปเหมือนกับพวก Barbiturates อาการข้างเคียงที่พบเสมอคือฤทธิ์ค้างค้ำ (hangover) นอกจากนี้อาจพบอาการของการแพ้ (Hypersensitivity) เม็ดเลือดขาวลดจำนวนลง (Leukopenia) และ Agranulocytosis

** แผนกวิชาเภสัชวิทยา คณะเภสัชศาสตร์
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

* นิสิตปริญญาโท สาขาเภสัชวิทยา
คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

เมื่อเอ่ยถึงแม่โขงใคร ๆ ก็ต้องรู้จัก เพราะเป็นเหล้าที่ขายดีมากที่สุดยี่ห้อหนึ่งในบ้านเรา คนไทยน้อยคนนักที่ไม่เคยได้ลิ้มรสแม่โขง อีกทั้งสภาวะการบีบรัดทางเศรษฐกิจและสังคมในปัจจุบัน ทำให้คนเราหันมาใช้เหล้าเป็นเครื่องผ่อนคลายอารมณ์และความตึงเครียดมากยิ่งขึ้น เนื่องจากแม่โขงมีเปอร์เซ็นต์ของแอลกอฮอล์ (Ethanol) สูงประมาณ 15-20% แม้ดื่มเพียงเล็กน้อยก็จะก่อให้เกิดผลต่อระบบประสาทและอวัยวะอื่นได้ ดังนั้นการดื่มเหล้าที่มีการให้ยา ร่วมไปด้วยหรือการให้ยาในคนที่ติดเหล้า อาจทำให้ฤทธิ์ของยาที่ต้องการเปลี่ยนแปลงไปในทางที่เพิ่มขึ้น ลดลง หรือเกิดปฏิกิริยาอันใดที่เราไม่สามารถจะคาดคะเนได้ล่วงหน้า และอาจก่อให้เกิดอันตรายถึงชีวิต

จากที่ได้กล่าวมาแล้ว จะเห็นได้ว่า ปัญหาของการใช้ยาร่วมกันที่หลาย ๆ ตัวนั้น มีความสำคัญมาก โดยเฉพาะยาที่นิยมใช้กันแพร่หลายเช่นแอลกอฮอล์ (Ethanol) ยานอนหลับ (Hypnotics) ยาแก้ปวด (Analgesics) ฯลฯ จึงมีความจำเป็นอย่างยิ่งที่ผู้ใช้ยาจะต้องเรียนรู้ถึงผลของการให้ยาร่วมกันไว้ล่วงหน้า หรือสามารถคาดเดาถึงผลที่จะเกิดขึ้น เพื่อหลีกเลี่ยง หรือลด หรือแก้ไขปัญหาที่จะตามมาภายหลังจากการใช้ยาร่วมกันได้ทันทั่วทั้ง

ดังนั้นการทดลองนำเอายาที่ใช้กันมาก มาให้ร่วมกัน แล้วศึกษาผลที่เกิดขึ้น ก็จะเป็น การแก้ปัญหาได้วิธีหนึ่ง ในการทดลองครั้งนี้ เราศึกษาผลของ Flurazepam (ซึ่งเป็นยานอนหลับที่นิยมใช้กันอย่างกว้างขวาง แต่ยังไม่มีการค้นคว้าถึงปัญหาของการใช้ยาร่วมกันมากนัก) ในหนูที่ได้รับเหล้าแม่โขงเข้าไป ทำการศึกษาทั้งเมื่อให้ยาทั้งสองตัวร่วมกันไปทันที และเมื่อให้แม่โขงเข้าไปก่อนเป็นระยะเวลา นาน ๆ โดยใช้ Sleeping time ที่เกิดขึ้น จาก Flurazepam เป็นตัวพิจารณา

Sleeping time ในที่นี้หมายถึงช่วง เวลาการหลับของหนู โดยจะจับเวลาตั้งแต่หนู สูญเสีย righting reflex (reflex ที่ใช้ควบคุมท่าทางตามปกติ) จน righting reflex ที่หนู สูญเสียนั้นกลับคืนมา ในทางปฏิบัติ การสูญเสีย righting reflex จะเอาเวลาตรงที่เราเริ่ม จับหนูหงายท้องแล้วมันไม่พลิกกลับ ส่วนการ ที่ righting reflex กลับคืนมานั้นเราจะเอา เวลาตรงที่หนูสามารถพลิกตัวกลับมาสู่ท่าปกติ (ท้องขนานกับพื้น) โดยทำได้ 3 ครั้งติดต่อกัน ใน 30 วินาที

MATERIALS AND METHOD

สัตว์ทดลอง ใช้หนูขาวตัวเมียที่โตเต็มที่ น้ำหนักประมาณ 140—150 กรัม

ตัวยาที่ใช้ — Flurazepam hydrochloride
ในรูป capsule ของบริษัท
Roche

— Seconal sodium ในรูป sterile
ampoule ของบริษัท Eli Lilly

— แม่โขง 35 ดิกรี ของโรงงานสุรา
บางยี่ขัน กระทรวงอุตสาหกรรม

วิธีทดลอง

ในทางปฏิบัติ นำ Seconal sodium ซึ่ง
เราทราบผลของมันเมื่อให้ร่วมกับแอลกอฮอล์
เป็นอย่างดีแล้วมาเป็นยาเปรียบเทียบกับ Flura-
zepam เพื่อยืนยันถึงขบวนการวิธีที่นำมาใช้ ใน
การทดลอง

การดำเนินงานอาจจำแนกออกได้เป็น
2 ตอนดังนี้

1) ศึกษาถึงผลของ Flurazepam เมื่อให้ ร่วมกันทันทีกับแม่โขง

ฉีด Flurazepam ในขนาด 140 มก./
กก. เข้าช่องท้องของหนูขาวตัวเมียที่มีน้ำหนัก
ใกล้เคียงกัน (140-150 กรัม) จำนวน 10 ตัว
บันทึกค่า sleeping time (เป็น control)

3-4 วันต่อมา นำหนูกลุ่มเดิมมาทำการ
ทดลองซ้ำ โดยให้แม่โขงในขนาด 1 มิลลิลิตร
/80 กรัมเข้าทางปาก จากนั้นฉีด Flurazepam
ในขนาด 140 มก./กก. ตามเข้าไปในช่องท้อง

บันทึกค่า sleeping time นำมาเปรียบเทียบกับ
กับ control ที่ได้ในครั้งแรก

สำหรับ Seconal sodium ก็ทำการ
ทดลองแบบเดียวกัน แต่ให้ในขนาด 30
มก./กก.

2) ศึกษาถึงผลของ Flurazepam เมื่อ ให้แม่โขงเข้าไปก่อนนาน ๆ

นำหนูขาวตัวเมียจำนวน 10 ตัว เลือก
เอาเฉพาะที่มีน้ำหนักใกล้เคียงกัน (140-150
กรัม) มาฉีด Flurazepam ในขนาด 160
มก./กก. เข้าทางช่องท้อง บันทึกค่า sleeping
time (เป็น control)

3-4 วันต่อมา นำหนูกลุ่มเดิมมาทำการ
ทดลองซ้ำ โดยให้แม่โขงก่อนในขนาด 1
มิลลิลิตร /80 กรัมเข้าทางปาก ให้ทั้งเข้าและ
เย็นติดต่อกันเป็นเวลา 5 วัน

บ่ายวันที่ 6 ฉีด Flurazepam ในขนาด
เดิม (160 มก./กก.) เข้าทางช่องท้อง บันทึก
ค่า sleeping time นำผลที่ได้มาเปรียบเทียบกับ
กับ control

กรณีของ Seconal sodium ก็ใช้วิธี
นี้ โดยให้ Seconal sodium 30 มก./กก.
แทน Flurazepam 160 มก./กก.

ผลการทดลอง

สำหรับการศึกษาถึงผลของ Flurazepam เมื่อให้ร่วมกันทันทีกับแม่โขงนั้น ปรากฏว่า sleeping time ที่ได้จะเพิ่มสูงจาก control อย่างเห็นได้ชัด (ตารางที่ 1) ซึ่งผลจะเหมือนกับให้ Seconal sodium ร่วมไปกับแม่โขง

ตารางที่ 1 : แสดงค่า sleeping time ที่เกิดขึ้นจากการให้ Flurazepam (140 มก./กก. ทางช่องท้อง) หรือ Seconal sodium (30 มก./กก. ทางช่องท้อง) ร่วมกับแม่โขง (1 มิลลิ ลิตร/80 กรัมทางปาก) ในหนูตัวเมียที่มีน้ำหนัก ใกล้เคียงกัน (140-150 กรัม) จำนวนกลุ่มละ 10 ตัว

Drugs	sleeping time (min)	P*
	mean ± S.E.	
Control (Flurazepam 140 mg/kg, I.P.) แม่โขง (1ml/80 Gm, Orally)+ Flurazepam (140mg/kg.I.P.)	80 ± 8.4	< 0.001
	124 ± 7.1	
Control (Seconal Sodium 30 mg/kg,I.P.) แม่โขง (1ml/80Gm., Orally)+ Seconal (30 mg/kg I.P.)	79 ± 5.6	< 0.001
	170 ± 9.1	

P* < 0.001 = มีความแตกต่างกันทางสถิติอย่าง มีนัยสำคัญยิ่ง

ค่า P นี้ได้มาจากการทำ paired t-test

ส่วนผลของ Flurazepam ที่ให้ในหนู ซึ่งได้รับแม่โขงเข้าไปก่อนเป็นเวลาหลายวัน (1 มิลลิ ลิตร/80 กรัม ทางปากวันละ 2 ครั้ง เข้าเย็นติดต่อกันนาน 5 วัน) นั้นจะสั้นกว่า control อย่างเห็นได้ชัด โดยจะเหมือนกับผล ที่ได้รับจาก Seconal sodium (ตารางที่ 2)

ตารางที่ 2 : แสดงค่า sleeping time ที่ได้รับจากการให้ Flurazepam (160 มก./กก. ทางช่องท้อง) หรือ Seconal sodium (30 มก./กก. ทางช่องท้อง) ในหนูที่ได้รับแม่โขงเข้าไปก่อนทางปากในขนาด 1 มิลลิ ลิตร/80 กรัม วัน ละ 2 ครั้ง เข้าเย็นติดต่อกันนาน 5 วัน โดยทำการ ทดลองกับหนูขาวตัวเมียที่มีน้ำหนักใกล้เคียงกัน (140-150 กรัม) จำนวนกลุ่มละ 10 ตัว

Drugs	sleeping time (min)	P*
	mean ± S.E.	
Control (Flurazepam 160mg/kg, I.P.) Flurazepam 160 mg/kg. I.P. (หลังจาก Pretreat ด้วย แม่โขงนาน 5 วัน)	111 ± 6.4	< 0.001
	67 ± 7.8	
Control (Seconal sodium 30 mg/kg I.P.) Seconal sodium 30mg/kg I.P. หลังจาก Pretreat ด้วย แม่โขงนาน 5 วัน)	83 ± 7.6	< 0.001
	43 ± 4.8	

P* < 0.001 = มีความแตกต่างกันทางสถิติอย่าง มีนัยสำคัญยิ่ง

ค่า P นี้ได้มาจากการทำ paired t-test

DISCUSSION

ผลจากการทดลองทำให้เราทราบว่าเมื่อให้ Flurazepam หรือ Seconal sodium ร่วมกันไปกับแม่โขงในทันที sleeping time ที่ได้จะยาวกว่า control อย่างมาก (ตารางที่ 1) ทั้งนี้เพราะยาทั้งสองตัวเป็นยานอนหลับ ออกฤทธิ์ไปกดประสาทส่วนกลางเช่นเดียวกับแอลกอฮอล์ในแม่โขง เมื่อให้ร่วมกันผลที่ไปกดประสาทส่วนกลางจะเพิ่มมากขึ้นกว่าเมื่อให้ยาตัวใดตัวหนึ่งเพียงตัวเดียว (additive effect) ดังนั้น sleeping time ที่ได้จึงยาวนานกว่าปกติธรรมดา โดยเพิ่มขึ้นประมาณ 2 เท่าทั้งในกรณี Flurazepam และ Seconal sodium ซึ่งผลที่ได้รับนี้จะเป็นประโยชน์อย่างยิ่งต่อการพิจารณาและคาดคะเนถึงผลที่ควรจะเกิดขึ้นเมื่อให้ยากดประสาทร่วมกันเอง หรือเมื่อให้ร่วมกับแอลกอฮอล์ ทำให้เราสามารถหลีกเลี่ยงหรือแก้ปัญหานั้น อาจมีขึ้น หลังจากการใช้ยาพวกนี้ร่วมกันได้วิธีหนึ่ง

เนื่องจาก sleeping time ที่เราใช้เป็นตัวพิจารณาในการทดลองครั้งนี้ มีความแตกต่างกันอย่างมากในสัตว์แต่ละพวกที่มีเพศ อายุ น้ำหนัก และสภาพสิ่งแวดล้อมที่แตกต่างกัน ดังนั้นในการศึกษาคุณภาพของ Flurazepam เมื่อให้ร่วมกับแม่โขง เราจึงเลือกใช้หนูขาวตัวเมียที่โตเต็มที่และมีน้ำหนักใกล้เคียงกันเพียงกลุ่ม

เดียว เป็นทั้ง control และกลุ่มที่ต้องการดูผลของยา โดยหลังจากหา control ได้แล้ว จะเลี้ยงหนูเอาไว้เฉย ๆ 3-4 วัน เพื่อให้มันกำจัดยาที่ได้รับเข้าไปออกให้หมด แล้วจึงนำกลับมาทดลองใหม่ ดังนั้น sleeping time ที่ได้ทั้งสองครั้ง (control และที่ต้องการดูผลของยา) จึงมาจากหนูตัวเดียวกัน ซึ่งวิธีนี้จะทำให้การเปรียบเทียบผลชัดเจน เพราะสามารถตัดปัญหาของความแตกต่างในหนูแต่ละตัวออกไปได้

ความแตกต่างของ sleeping time จะพบเห็นได้แม้ในสัตว์พวกที่มีลักษณะต่างๆ ใกล้เคียงกันที่สุดแต่เป็นคนละกลุ่ม ดังผลที่ได้จากการทดลอง กลุ่มของหนูที่นำมาศึกษาคุณภาพของ Flurazepam เมื่อให้ร่วมกันทันทีกับแม่โขงนั้น ต้องใช้ Flurazepam ในขนาด 140 มก./กก. จึงจะทำให้หลับ แต่ในอีกกลุ่มหนึ่ง (หนูพวกเดียวกัน) ซึ่งนำมาทดลองดูผลของ Flurazepam เมื่อให้แม่โขงเข้าไปก่อนนาน ๆ ถ้าจะทำให้หลับต้องใช้ Flurazepam ถึง 160 มก./กก. อย่างไรก็ตาม ความแตกต่างที่เกิดขึ้นนี้ ไม่มีความสำคัญมากนักสำหรับการทดลองนี้ เพราะเราใช้หนูกลุ่มเดียวกันในการศึกษาเปรียบเทียบผลของยาดังกล่าวแล้วข้างต้น

ในกรณีของ Seconal sodium หรือยาพวก Barbiturates ได้มีการพิสูจน์ยืนยัน

กันอย่างแน่ชัดแล้วว่า ถ้าให้ในสัตว์ทดลองที่ได้รับแอลกอฮอล์เข้าไปก่อนในขนาดที่มากพอ และในเวลาที่นานพอ ผลของ Barbiturates ที่ได้จะน้อยลงกว่าปกติ เพราะแอลกอฮอล์จะไปเปลี่ยนแปลงระบบการทำงานของเอนไซม์ในตับ (Hepatic microsomal enzyme system) ที่ใช้ทำลาย Barbiturates ให้ทำงานมากขึ้น ดังนั้น Barbiturates ที่ออกฤทธิ์จึงมีจำนวนน้อยลง ผลที่เกิดจากยาจึงลดลง สำหรับการทดลองนี้ก็ ได้ผลสอดคล้องกับสิ่งที่ได้พิสูจน์แล้ว (ตารางที่ 2) นั่นคือ sleeping time ของ Seconal sodium ที่ได้ภายหลังจากให้แม่โขงเข้าไปก่อนนานหลายวัน จะสั้นกว่า control อย่างเห็นได้ชัด แสดงว่าแม่โขงในขนาด 1 มิลลิลิตร/80 กรัมให้วันละ 2 ครั้งเข้าเย็นติดต่อกันนาน 5 วัน มากเพียงพอที่จะก่อให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของระบบการทำงานของเอนไซม์ในตับได้

เมื่อเราให้แม่โขงในขนาดเดียวกันนี้ (1 มิลลิลิตร/80 กรัมวันละ 2 ครั้งเข้าเย็นติดต่อกันนาน 5 วัน) ในหนูอีกกลุ่มหนึ่ง แล้วจึงให้ Flurazepam ผลของ sleeping time ที่ได้จะสั้นกว่า control เหมือนกับในกรณีของ Seconal sodium แสดงว่า Flurazepam ที่ออกฤทธิ์ได้มีจำนวนลดลง ทั้งนี้อาจสืบเนื่องมาจากแอลกอฮอล์ในแม่โขงได้ก่อให้เกิดการ

เปลี่ยนแปลงของระบบเอนไซม์ที่ใช้ทำลาย Flurazepam ในตับ โดยอาจจะทำให้ Flurazepam ถูกทำลายมากขึ้น เช่นเดียวกับกรณีของพวก Barbiturates

จากขนาดของแม่โขงที่ใช้และจากระยะเวลาที่ให้ เมื่อนำมาเปรียบเทียบกับปริมาณของแม่โขงที่ผู้ดื่ม ๆ เป็นประจำ ถึงแม้ว่าขนาดที่เราใช้จะสูงกว่า แต่เราก็ให้เพียง 5 วันเท่านั้น ซึ่งก็ก่อให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของระบบเอนไซม์ที่ใช้เปลี่ยนยาในตับได้ ดังนั้นผู้ที่ดื่มเหล้าติดต่อกันเป็นเวลานานเป็นวัน เป็นเดือน หรือเป็นปี ย่อมเกิดมีการเปลี่ยนแปลงของระบบเอนไซม์ในตับอย่างแน่นอน เมื่อเป็นเช่นนี้จึงควรระมัดระวังการใช้ยาประเภทต่าง ๆ โดยเฉพาะยาที่ออกฤทธิ์ต่อประสาทส่วนกลางในคนที่ดื่มสุราเป็นประจำ เพราะยาอาจจะไม่ได้ผลในการรักษา หรืออาจเกิดอันตรายหรือปฏิกิริยาอื่นใดที่เราไม่สามารถจะคาดคะเนได้ล่วงหน้า

SUMMARY

ผลของ Flurazepam เมื่อให้ร่วมกับแม่โขงในทันทีนั้น จะเหมือนกับยาในกลุ่ม Barbiturates ที่ให้ร่วมกับแอลกอฮอล์ หรือการให้ยาที่ออกฤทธิ์ไปกดประสาทส่วนกลางร่วมกัน โดยยาจะเสริมฤทธิ์ของการกดประสาทส่วนกลางให้มากขึ้นกว่าการให้ยาตัวใดตัวหนึ่งเพียงตัวเดียว

แต่ถ้าให้แม่โขงเข้าไปก่อนในขนาดที่สูงพอและในเวลาที่นานพอสมควร ผลของ Flurazepam จะลดลงเหมือนกับในกรณีของยาพวก Barbiturates ที่เป็นเช่นนี้อาจเนื่องมาจากแอลกอฮอล์ในแม่โขงทำให้เอนไซม์ในตับเปลี่ยนแปลง Flurazepam ได้มากขึ้น

จากการทดลองทั้งหมดเมื่อพิจารณาดูจะเห็นได้ว่าการคาดคะเนถึงผลของการใช้ยา ร่วมกันเพื่อหลีกเลี่ยงหรือแก้ไขปฏิกิริยาที่ไม่พึงปรารถนาอันอาจเกิดขึ้นหลังจากให้ยาหลาย ๆ ตัวพร้อมกันนั้น เราอาจใช้วิธีง่าย ๆ เช่นใช้ sleeping time เป็นตัวพิจารณา ก็สามารถได้ผลออกมาเป็นที่น่าพอใจได้เช่นกัน

เอกสารอ้างอิง

- 1) Conney, A.H. : Pharmacological implication of microsomal enzyme induction *Pharmacol. Rev.* 19(3): 317-366, 1967.
- 2) Kales, J., Kales, A., Bixler, E.O. and Slye, E.S. : Effect of placebo and Flurazepam on sleep patterns in insomniac subjects. *Clin. Pharmacol. Ther.* 12 : 691-697, 1967
- 3) Kales, A., Kales, J., Bixler, E.O. and Scharf, M.B. : Effective of hypnotic drugs with prolonged use. Flurazepam and Pentobarbital. *Clin. Pharmacol. Ther.* 18 (3): 356, 1975
- 4) Khanna, J.H. and Kalant, H. : Effect of inhibitors and inducers of drug metabolism on ethanol metabolism in vivo. *Biochem. Pharmacol.* 19: 2033—2041, 1970.
- 5) The Medical Letter on Drugs and Therapeutics : Adverse interactions of drugs. 17 (5): 17—18, 1975.
- 6) The Medical Letter on Drugs and Therapeutics : Flurazepam (Dalmane). 17 (7): 29—32, 1975
- 7) Rubin, E. : Hepatic microsomal enzymes in man and rat: Induction and Inhibition by ethanol. *Sciences* 162: 690—691, 1968.
- 8) Rubin, E. and Hutterer, F. Ethanol increase hepatic smooth endoplasmic reticulum and drug metabolizing enzyme. *Sciences* 59: 1469—1470, 1968.
- 9) Rubin, E. and Lieber, C.S. : Alcoholism, Alcohol and Drugs. *Sciences* 172: 1097—1102, 1971.