

ผลของยาไซโคลสปอรินเอตต่อการทำหน้าที่ของตัวรับความดันเลือดแดง และหน้าที่ของไต
เนื่องจากบทบาทของแองจิโอเทนซินทู



วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต

สาขาวิชาสัตววิทยาการสัตว ภาควิชาสัตววิทยา

คณะสัตวแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ปีการศึกษา 2542

ISBN 974-334-427-6

ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

EFFECTS OF CYCLOSPORIN A (CsA) ON BARORECEPTOR REFLEX AND RENAL FUNCTION:
ROLE OF ANGIOTENSIN II



MR. Surasee Ouisuwan

A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements
for the Degree of Master of Science in Animal Physiology

Department of Physiology

Faculty of Veterinary Science

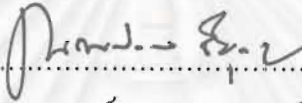
Chulalongkorn University

Academic Year 1999

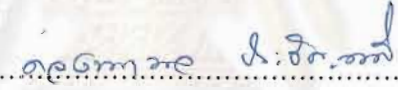
ISBN 974-334-427-6

หัวข้อวิทยานิพนธ์ ผลของยาไซโคลสปอรินเอตต่อการทำหน้าที่ของตัวรับความดันเลือดแดง
และหน้าที่ต่อไต เนื่องจากบทบาทของแองจิโอเทนซินทู
โดย นาย สุรสีห์ อภัยสุวรรณ
ภาควิชา สรีรวิทยา คณะสัตวแพทยศาสตร์
อาจารย์ที่ปรึกษา รองศาสตราจารย์ สพ.ญ.ดร. ชลลดา บุรณกาล

คณะสัตวแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อนุมัติให้บัณฑิตวิทยาลัย
เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรบัณฑิต

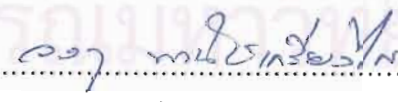

..... คณะบดีคณะสัตวแพทยศาสตร์
(ศาสตราจารย์ น.สพ.ดร. นรงค์ศักดิ์ ชัยบุตร)

คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์


..... ประธานกรรมการ
(รองศาสตราจารย์ สพ.ญ.ดร.ดวงนฤมล ประชัญคดี)


..... อาจารย์ที่ปรึกษา
(รองศาสตราจารย์ สพ.ญ.ดร.ชลลดา บุรณกาล)


..... กรรมการ
(ศาสตราจารย์ น.สพ.ดร.นรงค์ศักดิ์ ชัยบุตร)


..... กรรมการ
(รองศาสตราจารย์ สพ.ญ.ดร.วรา พานิชเกรียงไกร)


..... กรรมการ
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ น.สพ.ดร.กฤษ อังคนาพร)

สุรสิทธิ์ อู่สุวรรณ : ผลของยาไซโคลสปอรินเอ ต่อการทำหน้าที่ของตัวรับความดันเลือดแดง และหน้าที่ของไตเนื่องจากบทบาทของแองจิโอเทนซินทู (EFFECTS OF CYCLOSPORIN A (CsA) ON BARORECEPTOR REFLEX AND RENAL FUNCTION: ROLE OF ANGIOTENSIN II) อ.ที่ปรึกษา: รศ.สพ.ญ.ดร.ชลลดา นูรณกาล, 80 หน้า.ISBN 974-334-427-6.

การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาผลของไซโคลสปอรินเอต่อการการทำงานของ baroreceptor reflex และการทำหน้าที่ของไต ในสุนัขเพศผู้ น้ำหนัก 13-18 กิโลกรัม จำนวน 15 ตัว แบ่งสุนัขทดลองเป็น 3 กลุ่ม และได้รับยาโดยการกิน กลุ่มที่ 1 ได้รับอินาลาพริลขนาด 0.5 มก.ต่อกก. น้ำหนักตัว นาน 10 วัน กลุ่มที่ 2 ได้รับไซโคลสปอรินเอขนาด 20 มก.ต่อกก. น้ำหนักตัว นาน 7 วัน กลุ่มที่ 3 ได้รับอินาลาพริลก่อน 3 วันและให้ร่วมกับไซโคลสปอรินเอ อีก 7 วันในขนาดเดียวกัน การศึกษาทำในช่วงก่อนและหลังได้รับยาเปรียบเทียบกับ โดยวัดความดันเลือดและอัตราการเต้นของหัวใจ ศึกษาการทำงานของ baroreceptor reflex จากการเหนี่ยวนำให้ความดันเลือดแดงลดต่ำลงด้วยโซเดียมไนโตรพรัสไซด์ และเหนี่ยวนำให้ความดันเลือดเพิ่มสูงขึ้นด้วยเฟนิลเอเฟริน บันทึกอัตราการเต้นของหัวใจที่ตอบสนองต่อระดับความดันเลือดที่เปลี่ยนแปลงไป ศึกษาการทำหน้าที่ของไตหลังจากที่ศึกษาการทำงานของ baroreceptor reflex แล้ว

จากการทดลองพบว่ากลุ่มที่ 1 ค่าความดันเลือดแดงต่ำสุดในหลอดเลือดลดลงอย่างมีนัยสำคัญ ($p < 0.05$) โดยอัตราการเต้นของหัวใจไม่เปลี่ยนแปลง กลุ่ม 2 ค่าความดันเลือดแดงเฉลี่ย ค่าสูงสุดในหลอดเลือด และค่าต่ำสุดในหลอดเลือดเพิ่มสูงขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ ($p < 0.05$) แต่อัตราการเต้นของหัวใจไม่เปลี่ยนแปลง และกลุ่ม 3 ระดับความดันเลือดไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ แต่อัตราการเต้นของหัวใจลดลงอย่างมีนัยสำคัญ ($p < 0.05$) การทดสอบการทำงานของ baroreceptor reflex ในกลุ่ม 1 พบว่าทั้งค่าจุดการทำงานและค่าความไวของการทำงานไม่เปลี่ยนแปลงอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเหนี่ยวนำให้ระดับความดันเลือดเพิ่มสูงขึ้นและลดต่ำลง ส่วนในกลุ่ม 2 เมื่อเหนี่ยวนำให้ระดับความดันเลือดเพิ่มสูงขึ้นพบค่าความไวของการทำงานลดลงอย่างมีนัยสำคัญ ($p < 0.05$) แต่จุดการทำงานไม่เปลี่ยนแปลงอย่างมีนัยสำคัญและเมื่อเหนี่ยวนำให้ระดับความดันเลือดลดลงไม่พบการเปลี่ยนแปลงใดๆ และในกลุ่ม 3 ทั้งจุดการทำงานและความไวของการทำงานไม่เปลี่ยนแปลงอย่างมีนัยสำคัญ จากการศึกษาการทำหน้าที่ของไตพบว่า กลุ่ม 1 อัตราการกรองของไตและการไหลของเลือดและพลาสมาผ่านไตมีแนวโน้มลดลงทำให้ค่าสัดส่วนการกรองมีแนวโน้มลดลง เช่นเดียวกับค่าความต้านทานของหลอดเลือดภายในไตที่มีแนวโน้มลดลง กลุ่ม 2 ค่าความต้านทานของหลอดเลือดภายในไตมีแนวโน้มเพิ่มสูงขึ้นสอดคล้องกับการไหลของเลือดและพลาสมาผ่านไตที่มีแนวโน้มลดลง แต่อัตราการกรองที่ไตไม่เปลี่ยนแปลง ทำให้ค่าสัดส่วนการกรองที่ไตมีแนวโน้มเพิ่มสูงขึ้น กลุ่ม 3 อัตราการกรองที่ไต การไหลของเลือดและพลาสมาผ่านไตมีแนวโน้มเพิ่มสูงขึ้น สอดคล้องกับความต้านทานของหลอดเลือดภายในไตที่มีแนวโน้มลดลง และในกลุ่ม 3 พบอัตราการขับทิ้งของโซเดียมและคลอไรด์ทางไตมีแนวโน้มเพิ่มสูงขึ้น สอดคล้องกับการขับน้ำทิ้งที่มีแนวโน้มเพิ่มสูงขึ้น

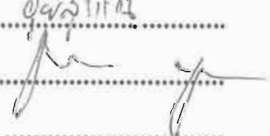
จากการทดลองสรุปได้ว่า ไซโคลสปอรินเอทำให้เกิดความดันเลือดสูงขึ้น และเมื่อได้รับอินาลาพริลสามารถลดระดับความดันเลือดลงได้ แสดงว่าผลที่เกิดขึ้นเป็นการกระตุ้นผ่านระบบเรนิน-แองจิโอเทนซิน กลไกของไซโคลสปอรินเอ ในการทำให้ความดันเลือดสูง ส่วนหนึ่งอาจเกิดจากการทำให้ความไวของ baroreceptor reflex ลดลงเมื่อความดันเลือดสูงขึ้น ความบกพร่องของ baroreceptor reflex ในส่วนนี้สามารถทำให้กลับเป็นปกติได้ด้วยการให้อินาลาพริล

ภาควิชา สรีรวิทยา

สาขาวิชา สรีรวิทยาการสัตว

ปีการศึกษา 2542

ลายมือชื่อนิสิต สุรสิทธิ์ อู่สุวรรณ

ลายมือชื่อ อาจารย์ที่ปรึกษา 

ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม

4075563531 : MAJOR ANIMAL PHYSIOLOGY

KEYWORD: CYCLOSPORIN A/ BARORECEPTOR RREFLEX/ RENIN-ANGIOTENSIN SYSTEM/ ENALAPRIL/
RENAL FUNCTION

SURASEE OUISUWAN : EFFECTS OF CYCLOSPORIN A (CsA) ON
BARORECEPTOR REFLEX AND RENAL FUNCTION:ROLE OF
ANGIOTENSIN II. THESIS ADVISOR: ASSO.PROF. CHOLLADA
BURANAKARL, 80 pp. ISBN 974-334-427-6.

The objective of this study is to investigate the effects of cyclosporin A (CsA) on baroreceptor reflex and renal function in 15 male dogs weighing 13-18 kg. The animals were divided into 3 groups and were treated orally as followed. Group 1 animals received enalapril at a dose of 0.5 mg/kg.bw./day for 10 days. Group 2 dogs received CsA at a dose of 20 mg/kg.bw./day for 7 days, while group 3 dogs received enalapril at the same dose as group 1 for 3 days and combined with CsA for 7 more days. Each experiment was performed on the day before and after receiving drugs, which represented the control and the post treatment values, respectively. Blood pressure and heart rate were recorded. Baroreceptor reflex was tested by either decreasing the blood pressure with sodium nitroprusside (SNP) or increasing with phenylephrine (PE). The relations between blood pressure and heart rate changes were recorded. Renal function was studied on the day after baroreflex testing.

The results showed that in group 1, the diastolic blood pressure (DBP) decreased significantly ($p < 0.05$) while the heart rate (HR) was unaltered. In group 2, the mean arterial pressure (MAP), the systolic blood pressure (SBP), and the DBP increased significantly ($p < 0.05$) while the HR was unaltered. In group 3, while the blood pressure remained unchanged, the HR decreased significantly ($p < 0.05$). Study the baroreceptor reflex responses to the decrease or increase in blood pressure induced by SNP and PE, showed that dogs in group 1 had no changes in the set point and the sensitivity of the reflex. In group 2, the sensitivity response to the increased blood pressure decreased significantly ($p < 0.05$) while the set point was unaltered. However, the baroreceptor reflex responses to the decreased blood pressure were not changed. There was no change in the baroreceptor reflex response to either the decrease or the increase of blood pressure in group 3.

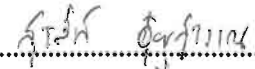
Study of renal function showed that in group 1, the glomerular filtration rate (GFR), the effective renal blood flow (ERBF) and the effective renal plasma flow (ERPF) tended to decrease along with the slight decreases in the filtration fraction (FF) and the renal vascular resistance (RVR). In group 2, the RVR increased slightly, coincided with the decreases of the ERBF and the ERPF. As the GFR was unchanged, the FF tended to increase. In group 3, the GFR, the ERBF, and the ERPF tended to increase as the RVR decreased. In this group, the urinary excretion of Na^+ and Cl^- increased slightly, coincided with an increase in the free water excretion.


In conclusion, CsA increased the SBP, the MAP and the DBP significantly. Enalapril would normalize the hypertensive effect of the CsA suggesting that the CsA may act via the renin-angiotensin system. The mechanism of CsA in inducing blood pressure elevation may in part, due to the impair baroreceptor reflex sensitivity when blood pressure was increased. The impaired baroreceptor reflex could be reversed by enalapril treatment.

ภาควิชา สรีรวิทยา

สาขาวิชา สรีรวิทยาการสัตว

ปีการศึกษา 2542

ลายมือชื่อนิสิต 

ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา 

ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม

กิตติกรรมประกาศ

วิทยานิพนธ์ฉบับนี้สามารถสำเร็จขึ้นได้ด้วยดี ด้วยความกรุณาเป็นอย่างสูงของ รองศาสตราจารย์ สพ.ญ.ดร.ชลลดา บุรณกาล อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ ผู้ให้ความรู้ คำปรึกษาและคำแนะนำในการทดลองวิจัย พร้อมทั้งตรวจสอบและแก้ไขวิทยานิพนธ์ ขอกราบขอบพระคุณ รองศาสตราจารย์ สพ.ญ.ดร.ดวงนฤมล ประชัญคดี อาจารย์หัวหน้า ภาควิชาสรีรวิทยา ที่ให้คำแนะนำและตรวจสอบแก้ไขวิทยานิพนธ์ ขอขอบคุณ อาจารย์ น.สพ. อนุศักดิ์ กิจถาวรรัตน์ ที่ได้กรุณาช่วยในการทำวิจัย และขอขอบพระคุณอาจารย์ภาควิชาสรีรวิทยาทุกท่านที่กรุณาช่วยเหลือในการทำการวิจัยด้านต่างๆมาโดยตลอด

ขอขอบพระคุณคณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์ ที่ให้คำแนะนำที่เป็นประโยชน์ และ ช่วยตรวจแก้ไขวิทยานิพนธ์จนเสร็จสมบูรณ์

ผู้วิจัยขอขอบพระคุณ คุณศิริเพ็ญ โภมลวานิช ที่ได้ให้คำแนะนำเทคนิคการใช้อุปกรณ์ และสารเคมีที่ใช้ในการวิจัย ขอขอบพระคุณ คุณหทัยทิพย์ ภาคอินทรีย์ ที่ได้ช่วยตรวจทานแก้ไขต้นฉบับ และขอขอบคุณ คุณเพชรรัตน์ นามพิมุล ที่ได้ช่วยเหลือในการทำวิจัย ตลอดจนเจ้าหน้าที่ภาควิชาสรีรวิทยาทุกท่านที่ได้ให้ความช่วยเหลือด้านต่างๆในการทำวิจัยด้วยดีตลอดมา

ขอขอบพระคุณ บัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ที่ได้ให้ทุนอุดหนุนการศึกษาวิจัยในครั้งนี้ และขอขอบพระคุณ บริษัทโนวาร์ตีส (ประเทศไทย) จำกัด ที่อนุเคราะห์ผลิตภัณฑ์ยาไซโคลสปอรินเอ ที่ใช้ในการวิจัย

ท้ายสุดนี้ ผู้วิจัยขอกราบขอบพระคุณ บิดา และมารดา คุณย่าและคุณยายผู้ล่วงลับ ตลอดจนญาติพี่น้องทุกคน ที่ให้การสนับสนุนและเป็นกำลังใจ ขอขอบคุณพี่ๆ น้องๆ รวมทั้งเพื่อนสัตว์แพทย์รุ่น 55 ทุกคน และผู้มีส่วนเกี่ยวข้องทุกท่านที่ให้กำลังใจตลอดจนความช่วยเหลือด้วยดีตลอดมา

สารบัญ

หน้า

บทคัดย่อภาษาไทย	ง
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ.....	จ
กิตติกรรมประกาศ.....	ค
สารบัญ.....	ช
สารบัญตาราง.....	ญ
สารบัญภาพ.....	ฎ
บทที่	
1. บทนำ	1
2. ข้อมูลที่เกี่ยวข้อง	4
3. วัตถุประสงค์และวิธีการทำวิจัย.....	26
-การเตรียมสัตว์ทดลอง.....	26
-การศึกษาการทำงานของระบบไหลเวียนเลือด	27
-ความดันเลือดแดงและอัตราการเต้นของหัวใจ.....	27
-การทำงานของ baroreceptor reflex.....	27
-การคำนวณค่า sensitivity และ set point ของ baroreceptor reflex...28	
-การศึกษาหน้าที่ของไต.....	29
-การคำนวณการศึกษาหน้าที่ของไต.....	31
-วิธีการตรวจวัดสารในตัวอย่างเลือดและปัสสาวะ	34
-สถิติที่ใช้ในการวิจัย	34
4. ผลการทดลอง.....	35
-ผลต่อระบบไหลเวียนเลือด.....	35
-ความดันเลือด.....	35
-อัตราการเต้นของหัวใจ.....	36
-การทำงานของ baroreceptor reflex.....	38

สารบัญ (ต่อ)

	หน้า
-ผลต่อหน้าที่ของไต.....	44
-อัตราการกรองที่ไต.....	44
-อัตราการไหลของพลาสมาผ่านไต.....	44
-อัตราการไหลของเลือดผ่านไต.....	45
-สัดส่วนของการกรองของไต.....	46
-ความต้านทานของหลอดเลือดที่ไต.....	47
-อัตราการไหลของปัสสาวะ.....	48
-ผลที่มีต่อการทำงานของไตในการควบคุมความเข้มข้นของสารที่เกี่ยวข้อง	
แรงดันออสโมติก.....	49
-ค่าออสโมลาลิตีของพลาสมา.....	49
-ค่าออสโมลาลิตีของปัสสาวะ.....	49
-ความเข้มข้นของโซเดียมในพลาสมา.....	49
-ความเข้มข้นของโปแตสเซียมในพลาสมา.....	50
-ความเข้มข้นของแคลเซียมในพลาสมา.....	50
-ความเข้มข้นของฟอสเฟตในพลาสมา.....	50
-ความเข้มข้นของคลอไรด์ในพลาสมา.....	50
-อัตราการขับทิ้งของโซเดียมในปัสสาวะ.....	50
-อัตราการขับทิ้งของโปแตสเซียมในปัสสาวะ.....	51
-อัตราการขับทิ้งของแคลเซียมในปัสสาวะ.....	51
-อัตราการขับทิ้งของฟอสเฟตในปัสสาวะ.....	51
-อัตราการขับทิ้งของคลอไรด์ในปัสสาวะ.....	51
-สัดส่วนของการขับทิ้งโซเดียมในปัสสาวะ.....	53
-สัดส่วนของการขับทิ้งโปแตสเซียมในปัสสาวะ.....	53
-สัดส่วนของการขับทิ้งแคลเซียมในปัสสาวะ.....	53
-สัดส่วนของการขับทิ้งฟอสเฟตในปัสสาวะ.....	53
-สัดส่วนของการขับทิ้งคลอไรด์ในปัสสาวะ.....	53

สารบัญ (ต่อ)

	หน้า
5.วิจารณ์ผลการทดลอง.....	55
เอกสารอ้างอิง.....	64
ประวัติผู้เขียน.....	80



สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

สารบัญตาราง

ตาราง

หน้า

1. ค่า sensitivity และ set point ของ baroreceptor reflex ที่ตอบสนองต่อ sodium nitroprusside และ phenylephrine ในกลุ่มที่ได้รับ enalapril, cyclosporin A (CsA) และ enalapril ร่วมกับ CsA ก่อนและหลังได้รับยา.....40
2. ค่าออสโมลาลิตีของพลาสมา ออสโมลาลิตีของปัสสาวะ ออสโมลาร์เคลลีรานซ์ อัตราการขับทิ้งของน้ำ และความเข้มข้นของอิเล็กโตรไลต์ในพลาสมา ก่อนและหลังได้รับยาในกลุ่ม enalapril, cyclosporin A (CsA) และ enalapril ร่วมกับ CsA.....53
3. ค่าอัตราการขับทิ้งของอิเล็กโตรไลต์ สัดส่วนการขับทิ้งของอิเล็กโตรไลต์ ก่อนและหลังได้รับยาในกลุ่ม enalapril, cyclosporin A (CsA) และ enalapril ร่วมกับ CsA.....59

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

สารบัญภาพ

ภาพประกอบ	หน้า
1. วิธีการศึกษาการทำงานของ baroreceptor reflex.....	28
2. วิธีการศึกษาหน้าที่ของไต.....	30
3. แสดงวันที่ทำการศึกษา วัดความดันเลือด อัตราการเต้นของหัวใจ การทำงานของ baroreceptor reflex และหน้าที่ของไต.....	30
4. ระดับความดันเลือดในกลุ่มที่ได้รับ enalapril	36
5. ระดับความดันเลือดในกลุ่มที่ได้รับ cyclosporin A.....	37
6. ระดับความดันเลือดในกลุ่มที่ได้รับ enalapril ร่วมกับ cyclosporin A	37
7. อัตราการเต้นของหัวใจในกลุ่มที่ได้รับ enalapril , cyclosporin A (CsA) และ enalapril ร่วมกับ CsA	38
8. ความสัมพันธ์ระหว่างอัตราการเต้นของหัวใจที่ ตอบสนองต่อระดับความดันเลือดที่ลดลงด้วย sodium nitroprusside ในกลุ่มที่ได้รับ enalapril.....	41
9. ความสัมพันธ์ระหว่างอัตราการเต้นของหัวใจ ที่ตอบสนองต่อระดับความดันเลือดที่เพิ่มขึ้นด้วย phenylephrine ในกลุ่ม ที่ได้รับ enalapril	41
10. ความสัมพันธ์ระหว่างอัตราการเต้นของหัวใจที่ ตอบสนองต่อระดับความดันเลือดที่ลดลงด้วย sodium nitroprusside ในกลุ่มที่ได้รับ cyclosporin A.....	42
11. ความสัมพันธ์ระหว่างอัตราการเต้นของหัวใจ ที่ตอบสนองต่อระดับความดันเลือดที่เพิ่มขึ้นด้วย phenylephrine ในกลุ่ม ที่ได้รับ cyclosporin A.....	42
12. ความสัมพันธ์ระหว่างอัตราการเต้นของหัวใจที่ ตอบสนองต่อระดับความดันเลือดที่ลดลงด้วย sodium nitroprusside ในกลุ่ม ที่ได้รับ enalapril ร่วมกับ cyclosporin A.....	43

สารบัญญภาพ (ต่อ)

ภาพประกอบ	หน้า
13. ความสัมพันธ์ระหว่างอัตราการเต้นของหัวใจที่ตอบสนองต่อระดับความดันเลือดที่เพิ่มขึ้นด้วย phenylephrine ในกลุ่มที่ได้รับ enalapril ร่วมกับ cyclosporin A.....	43
14. อัตราการกรองที่ไตในกลุ่มที่ได้รับ enalapril, cyclosporin A (CsA) และ enalapril ร่วมกับ CsA	44
15. การไหลของพลาสมาผ่านไตในกลุ่มที่ได้รับ enalapril, cyclosporin A (CsA) และ enalapril ร่วมกับ CsA.....	45
16. การไหลของเลือดที่ผ่านไตในกลุ่มที่ได้รับ enalapril, cyclosporin A (CsA) และ enalapril ร่วมกับ CsA.....	46
17. สัดส่วนการกรองของไต ในกลุ่มที่ได้รับ enalapril, cyclosporin A (CsA) และ enalapril ร่วมกับ CsA.....	47
18. ค่าความต้านทานของหลอดเลือดที่ไตในกลุ่มที่ได้รับ enalapril, cyclosporin A (CsA) และ enalapril ร่วมกับ CsA	48
19. อัตราการไหลของปัสสาวะในกลุ่มที่ได้รับ enalapril, cyclosporin A (CsA) และ enalapril ร่วมกับ CsA.....	48



บทที่ 1

บทนำ

พยาธิสภาพของการเกิดโรค (pathogenesis) ของการเกิดความดันเลือดสูงทั้งชนิดที่ไม่ทราบสาเหตุ (primary hypertension) หรือชนิดที่ทราบสาเหตุ (secondary hypertension) พบว่ากระบวนการเกิดโรคเกิดขึ้นโดยกลไก (mechanism) หลายชนิด เช่น มีการกระตุ้นการทำงานของระบบเรนิน-แองจิโอเทนซิน-อัลโดสเตอโรน (renin-angiotensin-aldosterone system; RAAS) มีการคั่งค้างของเกลือโซเดียม (Na^+) และน้ำภายในร่างกายจากผลของการเปลี่ยนแปลงทำงานของไต (Dukes, 1992 และ Littman and Drobot, 1995) มีการเพิ่มขึ้นของสารที่ก่อให้เกิดการหดตัวและคลายตัวของหลอดเลือด (endothelial-derived vasoactive substance; EDVS) ที่สร้างมาจากเนื้อเยื่อชั้นในของผนังหลอดเลือดโดยเฉพาะหลอดเลือดภายในไต การเพิ่มการทำงานของระบบประสาทซิมพาเรติก (sympathetic nervous system) (Dukes, 1992 และ Bartges *et al.*, 1996) และการทำงานของรีเฟล็กซ์ปรับความดันเลือดแดงที่ผิดปกติไป (impaired baroreceptor reflex) (Sleight, 1991) เป็นต้น

เป็นที่ทราบดีว่าผลข้างเคียงของการใช้ยาไซโคลสปอรินเอ (Cyclosporin A; CsA) ซึ่งเป็นยากดภูมิคุ้มกันของร่างกาย (immunosuppressive agent) ตัวหนึ่งนั้น ทำให้เกิดความดันเลือดสูง และมีผลกระทบต่อการทำงานของไต (nephrotoxicity) ซึ่งทำให้เป็นข้อจำกัดของการใช้ยาตัวนี้ (Lee, 1997) การเกิดความดันเลือดสูงจากการใช้ยานี้ เกิดจากการปรับตั้งค่าใหม่ที่จะกระตุ้นให้รีเฟล็กซ์ความดันเลือดแดงทำงานที่ระดับความดันเลือดสูงกว่าปกติ (baroreceptor reflex resetting) (Ryuzaki *et al.*, 1997) หรืออาจเกิดจากความไว (sensitivity) ของรีเฟล็กซ์ต่อการกระตุ้นลดลง หรือเกิดขึ้นทั้งสองอย่างร่วมกัน (Sleight, 1991) จากผลนี้ทำให้ร่างกายไม่สามารถปรับระดับความดันเลือดที่เพิ่มสูงขึ้นให้กลับไปอยู่ในช่วงปกติได้ ซึ่งจะทำให้ระดับความดันเลือดที่เพิ่มสูงขึ้นยังคงสูงอยู่ต่อไป (Morhman and Heller, 1997) มีรายงานการกระตุ้นการสังเคราะห์และการหลั่งของเรนินจากการใช้ยา CsA โดยมีผลโดยตรงต่อการทำงานของ Juxtaglomerular (JG) cells ที่ไต ซึ่งมีรายงานว่า CsA ทำให้อัตราการหลั่งของเรนินจากเซลล์ส่วนเปลือกนอกของไต (renal cortical cells) สูงขึ้น (Lusting *et al.*, 1988)

ตามขนาดของ CsA ที่เพิ่มสูงขึ้น (Kurtz *et al.*, 1988) มีการกระตุ้นการสังเคราะห์โปร เรนิน (prorenin) เพิ่มมากขึ้น มีการเพิ่มจำนวนและขยายขนาดของ JG เซลล์ ชนิดที่มีเกรนูล (granule-containing cell) (Tufro-McReddie *et al.*, 1993) การเปลี่ยนแปลงของกระบวนการหลั่งของเรนิน ทำให้ระดับของเรนินเพิ่มสูงขึ้น (Helmechen *et al.*, 1988) เนื่องจากปริมาณของเรนินในกระแสเลือดเป็นตัวจำกัดอัตราการสร้าง (rate-limiting step) ของ แองจิโอเทนซินทู (angiotensin II; AII) (Keeton and Cambell, 1981) ดังนั้นการกระตุ้นการสร้างเรนิน จึงมีความสำคัญต่อการกระตุ้นการทำงานของระบบเรนิน-แองจิโอเทนซิน (renin-angiotensin system; RAS) เมื่อ CsA สามารถกระตุ้นให้ระดับของเรนินเพิ่มสูงขึ้นได้ ดังนั้นกรณีที่มีการใช้ CsA จะทำให้ระดับของ AII ในกระแสเลือดเพิ่มสูงขึ้น ซึ่ง AII จัดเป็นสารที่มีฤทธิ์ทางชีวภาพ (biological effect) ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงทางสรีรวิทยา (physiological effect) และพยาธิวิทยา (pathological effect) ตามมาได้ ซึ่งผลต่อไตพบว่าทำให้อัตราการไหลของเลือดผ่านไตลดลง สอดคล้องกับค่าความต้านทานของหลอดเลือดภายในไตที่เพิ่มสูงขึ้น โดยเฉพาะหลอดเลือดอีฟเฟอร์เร็นต์ (efferent arteriole) (Hsu *et al.*, 1980 และ Yuan *et al.*, 1990) เพิ่มการดูดกลับของน้ำและโซเดียมที่บริเวณท่อไตส่วนต้น (proximal tubule) (Schuster *et al.*, 1983 และ Xie *et al.*, 1990) นอกจากนี้ผลของ AII ทำให้เกิดการปรับตั้งค่าใหม่ที่จะกระตุ้นการทำงานและลด sensitivity ของ baroreceptor reflex (Reid, 1992) โดยออกฤทธิ์ที่ เอเรีย พรอสตีมา (area postrema) ในสมอง (Ferrario *et al.*, 1972) การศึกษาครั้งนี้จึงมีจุดประสงค์เพื่อ

1. ศึกษาผลของ CsA ต่อระดับความดันเลือดในสุนัขปกติ
2. ศึกษาผลของ CsA ต่อการทำงานของ baroreceptor reflex ในสุนัขปกติ
3. ศึกษาผลของ CsA ต่อการทำหน้าที่ของไตในสุนัขปกติ
4. ศึกษาว่าผลของ CsA ต่อ baroreceptor reflex และหน้าที่ของไต ส่วนหนึ่งเป็นผลผ่านการกระตุ้น RAS

สมมติฐานของการทดลอง

1. CsA มีผลเพิ่มความดันเลือด และการให้สารยับยั้งการสร้าง AII สามารถลดการเปลี่ยนแปลงของความดันเลือดได้
2. CsA มีผลต่อการทำงานของ baroreceptor reflex และการให้สารยับยั้งการสร้าง AII สามารถทำให้ผลเปลี่ยนแปลงกลับไปสู่ปกติได้
3. CsA มีผลต่อการทำงานของไต และการให้สารยับยั้งการสร้าง AII สามารถทำให้ผลการเปลี่ยนแปลงกลับไปสู่ปกติได้



สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทที่ 2

ข้อมูลที่เกี่ยวข้อง

รีเฟล็กซ์ปรับความดันเลือด (baroreceptor reflex)

baroreceptor reflex มีหน้าที่ให้การปรับสมดุลความดันเลือดภายในช่วงเวลาสั้นๆ (short-term regulation) ภายหลังจากที่มีการเปลี่ยนแปลงของระดับความดันเลือดไปจากระดับปกติ โดยมีตัวรับความดันเลือด (baroreceptor) ซึ่งเป็นส่วนของปลายประสาท (nerve ending) ที่อยู่ในผนังของหลอดเลือดทำหน้าที่รับรู้การเปลี่ยนแปลงของความดันเลือด และส่งข้อมูลขึ้นไปยังสมองบริเวณที่ควบคุมการทำงานของหัวใจและหลอดเลือด (cardiovascular center) เกิดการทำงานของสมองเพื่อปรับความดันเลือดโดยให้เกิดการตอบสนองในลักษณะตรงข้ามกับระดับความดันเลือดที่เปลี่ยนแปลงไป (baroreceptor reflex) (Guyton, 1996 และ Mohrman and Heller, 1997) ในการศึกษาถึงกลไกการทำงานของ baroreceptor พบว่ามีกลไกของการขนส่งของไอออนทางช่องไอออน (ion channel) ซึ่งตั้งอยู่บนเยื่อหุ้มของผนังเซลล์ และทำงานเมื่อมีการยืดหดของเซลล์นั้น (mechanosensitive; MS หรือ stretch-activated; SA) พบว่าความเข้มข้นของแคลเซียมไอออนภายในเซลล์ ($[Ca^{2+}]_i$) มีส่วนเกี่ยวข้องกับการทำงานดังกล่าว (Cunningham *et al.*, 1995, Sharma *et al.*, 1995 และ Sullivan *et al.*, 1997) และการทำงานนี้ถูกยับยั้งด้วยไอออนบวกประจุสาม (trivalent cation) ในกลุ่มแลนทาไนด์ (lanthanide) เช่น กาโดลิเนียม (Gadolinium; Gd^{3+}) (Hajduczuk *et al.*, 1994, Cunningham *et al.*, 1995, Sullivan *et al.*, 1997 และ Kraske *et al.*, 1998) และจากการศึกษาโดยวิธี Patch-clamp พบว่าการทำงานของช่องไอออนนี้เป็นชนิดที่ไม่มีความจำเพาะต่อการเข้า-ออกของไอออนบวกใดๆ (nonspecific cation conductance) (Kraske *et al.*, 1998) ทำให้สรุปได้ว่าช่องไอออนนี้มีความไวต่อการผ่านเข้าออกของประจุบวกและเกิดขึ้นเมื่อมีการกระตุ้นเชิงกลจากการขยายยืดของผนังหลอดเลือดแดงที่มีปลายประสาทซึ่งเป็น baroreceptor ตั้งอยู่เกิดการเปิด-ปิดช่องไอออน และการสร้างกระแสประสาทของ baroreceptor ทำให้เกิด baroreceptor reflex เพื่อปรับสมดุลของความดันเลือดตามมา

ในการศึกษาการทำงานของ baroreceptor reflex จะฉีดสารที่มีฤทธิ์เหนี่ยวนำให้ระดับความดันเลือดเพิ่มสูงขึ้น สารที่นิยมใช้คือเฟนิลเอปเฟริน (phenylephrine: PE) ซึ่งมีฤทธิ์แรงในการทำให้หลอดเลือดหดตัว (potent vasoconstrictor) โดยการกระตุ้นผ่านตัวรับชนิดอัลฟาวันอกรีเนอร์จิก (α_1 -adrenergic receptor) (Minisi *et al.*, 1989) และการฉีดสารเหนี่ยวนำให้ระดับความดันเลือดลดต่ำลง จากการใช้สารขยายหลอดเลือด (vasodilator) ต่างๆ เช่น เอมีลไนเตรต (amyl nitrate), ไนโตรกลีเซอริน (nitroglycerin) และ โซเดียมไนโตรพรัสไซด์ (sodium nitroprusside; SNP) (Mancia and Mark, 1983) หลังจากฉีดสารต่างๆ แล้วดูการตอบสนองของอัตราการเต้นของหัวใจเมื่อมีการเปลี่ยนแปลงของระดับความดันเลือด

จุดการทำงาน (set point) และความไว (sensitivity) ของ baroreceptor reflex

ในการศึกษาการทำงานของ baroreceptor reflex ในโรคความดันเลือดสูง ทั้งในคนและสัตว์ มีรายงานถึงการปรับตั้งค่าใหม่ (resetting) และการลดความไวของการทำงานของ baroreceptor reflex ซึ่งอาจเกิดขึ้นอย่างรวดเร็วใช้เวลาเป็นนาทีหรือนานเป็นชั่วโมงในสัตว์หลายชนิด (Sleight, 1991) ในสุนัขพบว่าเกิดขึ้นได้ภายในเวลา 20 นาที หลังจากที่มีการเริ่มต้นเปลี่ยนแปลงของความดันเลือด (Cowley, 1992) ในสุนัขที่เกิดโรคความดันเลือดสูงอันเนื่องมาจากโรคไต (renal hypertension) พบว่ามีการส่งกระแสประสาทจาก baroreceptor ในรูปแบบที่ไม่แตกต่างไปจากการทำหน้าที่ในระดับความดันเลือดที่ปกติของกลุ่มควบคุม ส่วนในคน Gribbin และคณะ (1971) รายงานในภาวะที่เกิดความดันเลือดสูงโดยการเหนี่ยวนำด้วย PE พบว่าอัตราการเต้นของหัวใจที่ตอบสนองต่อระดับความดันเลือดสูงสุด (systolic blood pressure) ไม่ลดลงอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุมที่มีระดับความดันเลือดปกติ แสดงให้เห็นถึงการเกิดความบกพร่องในการทำหน้าที่ของ baroreceptor ซึ่งความผิดปกตินี้พบได้ทั้งใน primary และ secondary hypertension มีการปรับตั้งค่าจุดการทำงาน (set point) ของ baroreceptor reflex ไปยังระดับความดันเลือดที่สูงกว่าปกติ จากรายงานของ Mancia และคณะ (1978) และ Bristow และคณะ (1969) พบว่าในสภาวะที่เกิดความดันเลือดสูงของคน ค่า sensitivity ของ baroreceptor reflex ที่ควบคุมอัตราการเต้นของหัวใจลดลงด้วย Sleight (1991) รายงานว่าในสภาวะที่เกิด resetting พบว่า baroreceptor มีการสร้างกระแสประสาทในความถี่ที่ต่ำ ซึ่งแสดงว่า baroreceptor มีความไวลดลงต่อการเปลี่ยนแปลงของความดันเลือด และพบว่าประสิทธิภาพในการปรับสมดุลของความดันเลือดที่เพิ่มสูงขึ้นลดน้อยลงกว่าปกติ จึง

สามารถสรุปได้ว่า ในสภาวะที่เกิดความดันเลือดสูง มีการเกิด resetting ของ baroreceptor reflex และพบว่า sensitivity ของ reflex นี้เปลี่ยนแปลงไปด้วย

สาเหตุของการทำงานที่ผิดปกติของ baroreceptor reflex

สำหรับสาเหตุที่ทำให้เกิด resetting และลด sensitivity ของ baroreceptor reflex มีหลายสาเหตุ เช่น มีการเปลี่ยนแปลงรูปร่างของ baroreceptor ในสภาวะที่เกิดความดันเลือดสูง จากการที่ทราบว่า baroreceptor ที่สำคัญอยู่ที่คาโรติด ไชนัส (carotid sinus) และที่ เอออร์ติค อาร์ช (aortic arch) ซึ่งตอบสนองต่อระดับการกระตุ้นที่แตกต่างกัน โดย aortic arch receptor ต้องใช้ระดับความดันในการกระตุ้นให้เกิดการตอบสนองในระดับที่สูงกว่า carotid sinus receptor (McMahon *et al.*, 1996) และการทำงานของ carotid sinus receptor ไม่ถูกกระตุ้นที่ระดับความดันระหว่าง 0-60 mmHg แต่จะเริ่มทำงานที่ความดันมากกว่า 60 mmHg ส่วนที่ aortic arch receptor จะทำงานที่ระดับความดันสูงกว่า 30 mmHg (Guyton, 1996) และหลังจากเหนี่ยวนำให้เกิดการทำงานพบว่า การตอบสนองของ carotid sinus receptor เกิดขึ้นมากกว่า aortic arch receptor (McMahon *et al.*, 1996) การส่งกระแสประสาทของ baroreceptor จะเพิ่มขึ้นเมื่อระดับความดันเพิ่มสูงกว่าระดับปกติเพียง 1 mmHg (Landgren cited by Guyton, 1996) และ baroreceptor มีความไวรับรู้การเปลี่ยนแปลงการไหลของเลือดแม้ว่าความดันเลือดจะไม่เปลี่ยนแปลง (Charlton and Baertschi, 1982) ดังนั้นถ้ามีความเสียหายต่อ baroreceptor ทั้งที่ carotid sinus และ aortic arch ย่อมส่งผลให้การทำหน้าที่ของ baroreceptor เหล่านี้สูญเสียไปด้วย โดยเฉพาะใน carotid sinus ซึ่งมีความไวมากกว่า จากพยาธิสภาพของหลอดเลือดในคนที่เกิดโรค atherosclerosis พบว่าความยืดหยุ่น (elasticity) ของผนังหลอดเลือดลดลง (Bader, 1967 และ Sleight, 1991) ทำให้ต้องเพิ่มระดับความดันเลือดที่จะไปกระตุ้นการทำงานของ baroreceptor มากขึ้น และกรณีที่เกิด atheroma ของผนังหลอดเลือดทำให้การสร้างสารที่ทำให้เกิดการขยายตัวของหลอดเลือด (endothelium-derived relaxing factor; EDRF) ลดลง อาจเป็นกลไกหนึ่งที่ทำให้ผนังหลอดเลือดลดความยืดหยุ่นลงด้วย (Sleight, 1991) แต่ Heesch และคณะ (1984) รายงานว่าขนาดเส้นผ่าศูนย์กลางของ carotid sinus หรือกลไกเชิงกล (mechanical mechanism) เพียงอย่างเดียวไม่ทำให้เกิด resetting ของ baroreceptor reflex ได้ อย่างไรก็ตามไม่พบรายงานความผิดปกติของหลอดเลือดเนื่องจากการสะสมของไขมันในสุนัข ซึ่งอาจเนื่องมาจากความแตกต่างของเมตาบอลิซึมของโคเลสเตอรอล (cholesterol metabolism) รวมถึงอายุขัย

ของสุนัขที่สั้นกว่าคน (Buranakar, 1998) นอกจากนี้ มีรายงานของ Banting และคณะ (1995) กล่าวถึงการลดลงของความไวของ baroreceptor reflex ในสภาวะที่เกิดความดันเลือดสูงในหนูแรทว่ามีความสัมพันธ์ต่อการขยายขนาดของกล้ามเนื้อหัวใจ (cardiac hypertrophy) แต่ขัดแย้งกับรายงานของ Lantelme และคณะ (1994) ที่พบว่าเกิดการเกิด resetting ของ baroreceptor reflex ในหนูแรทที่เกิดความดันเลือดสูงนั้น ไม่มีความสัมพันธ์ต่อภาวะการเกิดการขยายใหญ่ของกล้ามเนื้อหัวใจแต่อย่างใด

บทบาทของ AII ต่อ การทำงานของ baroreceptor reflex

ในบางการศึกษาได้เสนอผลว่า AII เป็นสาเหตุที่ทำให้เกิด resetting ของ baroreceptor reflex ที่ควบคุมอัตราการเต้นของหัวใจ ซึ่งเกิดจากการที่ AII ไปยับยั้งการทำงานของระบบประสาทพาราซิมพาเรติก (parasympathetic nervous system) ที่ควบคุมอัตราการเต้นของหัวใจ (Guo and Abboud, 1984) ผลนี้ถูกลบล้างเมื่อได้รับ atropine (Alicandri *et al.*, 1991) แต่ไม่มีความเกี่ยวข้องกับการทำงานของระบบประสาทซิมพาเรติก (Lee *et al.*, 1980) แต่การศึกษาของ Nishida และคณะ (1995) สรุปไว้ว่า การเกิด resetting ของ baroreceptor reflex ที่ควบคุมอัตราการเต้นของหัวใจ เป็นผลเนื่องมาจากการออกฤทธิ์ของ AII ในช่วงเวลาสั้นๆ (acutely) และกระตุ้นการทำงานของระบบประสาทซิมพาเรติกผ่านตัวรับชนิด α_1 -adrenergic ในสมอง ส่วนการศึกษาของ Munch และ Longhurst (1991) พบว่า การเกิด resetting เนื่องมาจากการออกฤทธิ์ของ AII ที่ทำให้เกิดการหดตัวของหลอดเลือดแดงเอออร์ตาแบบเฉพาะที่ ทำให้ยับยั้งการส่งกระแสประสาทจากตัว baroreceptor ในการศึกษาของ Matsumura และคณะ (1989) และ Reid และ Chou (1990) เปรียบเทียบผลของสารที่เหนี่ยวนำให้เกิดความดันเลือดสูง โดยให้ AII และ PE เข้าทางหลอดเลือด พบว่า AII ทำให้ความดันเลือดเพิ่มสูงขึ้น แต่อัตราการเต้นของหัวใจไม่ลดลงเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับ PE และกลุ่มควบคุม แสดงให้เห็นถึงการเกิดความบกพร่องในการทำหน้าที่ของ baroreceptor reflex ที่ควบคุมอัตราการเต้นของหัวใจ แต่เมื่อฉีด AII เข้าสู่หลอดเลือดแดงที่นำเลือดเข้าสู่สมอง (vertebral artery) หรือให้เข้าในช่องสมองช่องที่ 3 (third ventricle) โดยตรงเปรียบเทียบกับทำให้ AII เข้าหลอดเลือดดำjugular (jugular vein) พบว่าการให้ AII เข้าในช่องสมองทำให้เกิด resetting ของ baroreceptor reflex ที่รวดเร็วกว่า โดยดูจากการเปลี่ยนระดับ (shift) ของกราฟที่แสดงการทำงานของ baroreceptor reflex ไปยังระดับความดันเลือดที่สูงกว่า จากผลนี้แสดงให้เห็นว่า AII ทำให้เกิดการ resetting ของ

baroreceptor reflex โดยออกฤทธิ์ที่ระบบประสาทส่วนกลาง ซึ่ง Ferrario และคณะ (1972) เคยเสนอว่า area postrema ของสมองส่วน เมดัลลา (medulla oblongata) เป็นบริเวณที่ AII ออกฤทธิ์แล้วทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงการทำงานของ baroreceptor reflex โดยแสดงให้เห็นว่า area postrema มีความไวต่อการออกฤทธิ์ของ AII ในสุนัข กระจ่าง และคน เนื่องจาก area postrema เป็นบริเวณที่อยู่โดยรอบนิวเคลียสแทรกทัส โซลิตาริเรียส (nucleus tractus solitarius; NTS) ซึ่งเป็นตำแหน่งที่ afferent pathway ของระบบ baroreceptor reflex เข้าไปเชื่อมต่อด้วย (synapse) จึงมีการเสนอกันว่า area postrema อาจจะมีส่วนเกี่ยวข้องกับการปรับเปลี่ยน (modulate) การทำงานของ baroreceptor reflex ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของ Casto และ Phillips (1986) ซึ่งพบว่าการฉีด AII เข้าไปใน NTS สามารถยับยั้งการทำงานของ baroreceptor reflex ได้ area postrema เป็นส่วนที่อยู่รอบๆช่องสมองช่องที่ 3 มีหลอดเลือดฝอยมาหล่อเลี้ยงอยู่เป็นจำนวนมาก แต่ไม่มี blood-brain-barrier และอยู่ติดกับช่องสมองช่องที่ 4 (fourth ventricle) (Unger *et al.*, 1988 และ Carpenter, 1991) และพบว่ามีตัวรับ (receptor) ของ AII อยู่เป็นจำนวนมาก ได้มีการศึกษาผลของการฉีด AII เข้าไปในบริเวณ NTS ในหนูแรทที่มีความดันปกติและในหนูแรทสายพันธุ์ที่เกิดความดันเลือดสูง (spontaneous hypertensive rat; SHR) เพื่อดูการทำงานของ baroreceptor reflex ในภาวะสลบ พบว่าในหนูปกติการฉีด AII สามารถเพิ่มความดันเลือดและอัตราการเต้นของหัวใจตามขนาดที่เพิ่มขึ้น และเมื่อทดสอบการทำงานของ baroreceptor reflex ในขณะที่ฉีด AII ในระดับที่ไม่ทำให้ความดันเลือดสูงขึ้น พบว่าอัตราการเต้นของหัวใจไม่ลดลงเมื่อความดันเลือดเพิ่มขึ้นจากการเหนี่ยวนำด้วยสาร PE โดยกราฟที่แสดงการทำงานของ baroreceptor reflex ที่ควบคุมอัตราการเต้นของหัวใจมีการเปลี่ยนระดับไปยังระดับความดันเลือดที่สูงกว่า และค่า sensitivity ของการทำงานลดลงอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเปรียบเทียบกับช่วงควบคุม ส่วนในกลุ่ม SHR พบว่าค่า sensitivity ของการทำงานลดลงอย่างมีนัยสำคัญเช่นเดียวกันเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มหนูที่มีความดันปกติ แสดงให้เห็นว่า AII ที่ฉีดเข้าไปยังบริเวณ NTS สามารถยับยั้งการทำงานของ baroreceptor reflex ในหนูปกติ และเมื่อเปรียบเทียบกับหนูกลุ่ม SHR พบการเปลี่ยนแปลงเช่นเดียวกัน แสดงให้เห็นว่า AII ที่ถูกสร้างขึ้นภายในร่างกาย (endogenous AII) มีบทบาทในการยับยั้งการทำงานของ baroreceptor reflex ด้วย (Casto and Phillips, 1986) จากการศึกษาของ Otsuka และคณะ (1986) เปรียบเทียบผลของการให้ AII ต่อการตอบสนองของหลอดเลือด ในสุนัขปกติกับสุนัขที่เกิดการ (lesion) บน area postrema พบว่าในสุนัขที่เกิดการบน area postrema

การตอบสนองของหลอดเลือดต่อ AII ลดลงเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม แสดงให้เห็นว่า area postrema มีส่วนเกี่ยวข้องกับการตอบสนองของหลอดเลือดเมื่อได้รับ AII และในการศึกษาของ Cox และ Bishop (1991) เปรียบเทียบผลของการให้ AII ในกระต่ายปกติกับกระต่ายที่เกิดอาการบวม area postrema หลังการให้ AII เข้าทางหลอดเลือดพบว่า ระดับความดันเลือดเพิ่มสูงขึ้น แต่ในตัวที่เกิดอาการบวมว่าอัตราการเต้นของหัวใจลดลงอย่างมีนัยสำคัญเมื่อความดันเลือดเพิ่มสูงขึ้น แสดงถึงการทำงานที่เป็นปกติของ baroreceptor reflex เมื่อเปรียบเทียบกับตัวที่ไม่เกิดอาการบวมว่าอัตราการเต้นของหัวใจไม่ได้ลดลงเมื่อความดันเลือดเพิ่มขึ้น แสดงให้เห็นว่า area postrema มีส่วนในการทำให้เกิดความบกพร่องในการทำงานของ baroreceptor reflex การออกฤทธิ์ของ AII เชื่อว่าเป็นการกระทำผ่านตัวรับ AT_1 (AT_1 receptor) จากการศึกษาในกระต่ายที่มีความดันปกติ เมื่อฉีด AII เข้าหลอดเลือดพบว่าความดันเลือดเพิ่มสูงขึ้นแต่อัตราการเต้นของหัวใจไม่ลดลง การทำงานของ baroreceptor reflex ที่ควบคุมอัตราการเต้นของหัวใจผิดปกติไปโดยพบว่ามี การเปลี่ยน set point ไปยังระดับความดันที่สูงกว่าปกติ แต่เมื่อให้สารยับยั้งการเกาะจับของ AII กับตัวรับ AT_1 (losartan) สามารถเปลี่ยนจุดการทำงานมายังระดับความดันที่ปกติได้ ปัจจุบันพบว่าในสัตว์ปกติที่ถูกเหนี่ยวนำให้มีการเปลี่ยนแปลงการทำงานของระบบ RAS ทำให้ระดับของ AII เพิ่มสูงขึ้นในกระแสเลือด จะมีผลต่อการทำงานของ baroreceptor reflex ด้วย ในการศึกษาในหนูแรทที่ได้รับอาหารโซเดียมแตกต่างกัน 3 ระดับคือ ที่ระดับสูง ระดับปกติ และระดับต่ำ เมื่อทดสอบการทำงานของ baroreceptor reflex ที่ควบคุมการทำงานของระบบประสาทซิมพาเทติกที่ไต (renal sympathetic nerve activity) ก่อนและหลังได้รับสาร losartan พบว่าการฉีดสาร losartan เข้าช่องสมองทำให้การทำงานของระบบประสาทซิมพาเทติกที่ไตลดลงอย่างมีนัยสำคัญในกลุ่มที่ได้รับเกลือ โซเดียมต่ำและกลุ่มที่ได้รับเกลือ โซเดียมปกติ แต่ในกลุ่มที่ได้รับเกลือ โซเดียมสูงไม่มีการเปลี่ยนแปลงอย่างมีนัยสำคัญ เมื่อทดสอบการทำงานของกลไก cardiac baroreflex พบว่าอัตราส่วนระหว่างการเปลี่ยนแปลงการทำงานของระบบประสาทซิมพาเทติกต่อความดันเลือดแดงเฉลี่ยที่ห้องหัวใจด้านขวาเพิ่มสูงขึ้นอย่างมีนัยสำคัญในกลุ่มที่ได้รับโซเดียมต่ำและโซเดียมปกติเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม แสดงให้เห็นว่าในสถานะที่มีการเปลี่ยนแปลงทางสรีรวิทยาของการสร้างของ AII ทำให้มีผลต่อการทำงานของระบบประสาทซิมพาเทติกในภาวะปกติ และมีผลต่อการทำงานของ baroreceptor reflex ที่ควบคุมการทำงานของระบบประสาทซิมพาเทติกด้วย (Dibona *et al.*, 1998) ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาในหนูแรทที่มีความไวต่อการได้รับเกลือ (salt

sensitive; DahlS rats) กับสายพันธุ์ที่มีความทนทานต่อเกลือ (salt resistant; DahlR rats) เมื่อให้ได้รับเกลือที่ระดับปกติ และระดับสูงร่วมกับการได้รับ losartan โดยการฉีดเข้าช่องสมอง นาน 4 สัปดาห์ พบว่าในกลุ่มที่มีความไวต่อเกลือเมื่อได้รับเกลือในระดับสูง ระดับความดันเลือดและอัตราการเต้นของหัวใจรวมทั้งการทำงานของระบบประสาทซิมพาเทติกเพิ่มสูงขึ้น การให้ losartan สามารถป้องกันการเพิ่มสูงขึ้นดังกล่าวได้ แสดงให้เห็นว่าการยับยั้งการทำงานของ AII สามารถป้องกันการเกิดความดันเลือดสูงและการกระตุ้นระบบประสาทซิมพาเทติก (sympathoexcitation) เมื่อได้รับเกลือในปริมาณที่สูง นั่นคือระบบ RAS ในสมองมีส่วนเกี่ยวข้องกับต่อกลไกดังกล่าว เมื่อทดสอบการทำงานของ baroreceptor reflex พบว่าในกลุ่มที่มีความไวต่อเกลือและได้รับเกลือในระดับสูงการทำงานของ baroreceptor reflex ที่ควบคุมการทำงานของระบบประสาทซิมพาเทติกและอัตราการเต้นของหัวใจไม่เป็นไปอย่างปกติ โดยพบว่าค่า sensitivity ของการทำงานลดลงอย่างมีนัยสำคัญ แต่การให้ losartan สามารถป้องกันการเปลี่ยนแปลงดังกล่าวได้ แสดงให้เห็นว่า AII ในสมองสามารถกระตุ้นการทำงานของระบบประสาทซิมพาเทติก และทำให้เกิดความผิดปกติของ baroreceptor reflex ซึ่งควบคุมอัตราการเต้นของหัวใจและระบบประสาทซิมพาเทติกที่มาเลี้ยงไต เป็นผลให้เกิดความดันเลือดสูงในหนูที่มีความไวต่อเกลือที่ได้รับเกลือโซเดียมในระดับที่สูงกว่าปกติ (Huang and Leenen, 1998) สรุปได้ว่าการออกฤทธิ์ของ AII ที่สมองส่งผลให้เกิดการเปลี่ยนแปลงการทำงานของ baroreceptor reflex ที่ควบคุมอัตราการเต้นของหัวใจ เกิดการ resetting ของ baroreceptor reflex และลด sensitivity ของ reflex นี้ ทำให้ความดันเลือดสูงขึ้นโดยไม่ลดอัตราการเต้นของหัวใจ (reflex bradycardia) จึงทำให้ความดันเลือดยังคงสูงต่อไป (Reid, 1992)

ระบบเรนิน-แองจิโอเทนซิน (RAS)

ฤทธิ์ทางสรีรวิทยาของ AII ต่อไต

ผลต่ออัตราการกรองที่ไตและการไหลของเลือดที่ไต

เนื่องจากการไหลของเลือดที่เข้าสู่กลอเมอรูลัสเป็นการทำงานที่เกี่ยวข้องกันของหลอดเลือดแดงที่มีความต้านทานสูง 2 เส้นคือ หลอดเลือดแดงก่อนเข้าและหลังจากออกจากกลอเมอรูลัส (afferent and efferent arterioles) โดยความต้านทานของหลอดเลือดทั้งสองและความดันเลือดที่ผ่านเข้าไต (renal perfusion pressure) จะเป็นตัวกำหนดการไหลของเลือดที่เข้ากลอเม-

รูทีส (glomerular plasma flow) และความดันภายในหลอดเลือดแดงฝอยของกลอเมอรูลัส (glomerular capillary hydraulic pressure) นอกจากนี้การหดตัวของ mesangial cell จะเป็นตัวควบคุมพื้นที่ผิวที่ใช้สำหรับการกรองของหลอดเลือดแดงฝอยในกลอเมอรูลัส (glomerular capillary filtration surface area) ดังนั้นการเปลี่ยนแปลงความต้านทานของหลอดเลือด afferent และ efferent รวมทั้งการเปลี่ยนแปลงการหดตัวของ mesangial cell จะเป็นปัจจัยสำคัญที่ควบคุมอัตราการกรองที่ไต (Gunning *et al.*, 1996) ในการศึกษาของ Meyers และคณะ (1975) ในหนูแรทที่สลบ เมื่อฉีด AII ในอัตรา 0.2-0.6 $\mu\text{g}/\text{min}/\text{kg}$ ซึ่งไม่ทำให้ค่าความดันเลือดแดงเฉลี่ยเปลี่ยนแปลง พบว่าค่าความดันเลือดเฉลี่ยของหลอดเลือดในกลอเมอรูลัส (mean glomerular transcapillary hydraulic pressure, $\overline{\Delta P}$) ความดันออสโมติก (oncotic pressure) ในหลอดเลือด efferent (Π_e) รวมทั้งค่าความต้านทานภายในหลอดเลือด afferent และ efferent เพิ่มขึ้นทำให้ค่าสัดส่วนของการกรองต่อการไหลของเลือดเข้าสู่เนฟรอน (single nephron filtration fraction; SNFF) เพิ่มขึ้นด้วยเนื่องจากอัตราการไหลของพลาสมาเข้าไต (plasma flow rate; Q_A) ลดลงอย่างมาก แต่อัตราการกรองของเนฟรอน (single nephron glomerular filtration rate; SNGFR) ไม่เปลี่ยนแปลงอย่างมีนัยสำคัญ รายงานนี้สอดคล้องกับการศึกษาของ Hsu และคณะ (1980) ซึ่งทำในหนูแรทที่ยังคงรู้สึกตัว การฉีด AII ขนาด 100 $\text{ng}/\text{min}/\text{kg}$ เข้าหลอดเลือดดำ femoral ทำให้การไหลของเลือดและพลาสมาเข้าไตลดลงอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุมที่ได้รับน้ำเกลือ และพบว่าค่าความดันเลือดเฉลี่ยกับความต้านทานของหลอดเลือดที่ไตเพิ่มสูงอย่างมีนัยสำคัญ ส่วนค่าสัดส่วนการกรองเฉลี่ยเพิ่มสูงขึ้นอันเนื่องมาจากการลดลงของอัตราการกรองที่ไม่สอดคล้องกับการลดลงของการไหลของเลือดที่เข้าไต ส่วนการศึกษาในสุนัขที่สลบการฉีด AII เข้าหลอดเลือดแดงที่ไต พบว่าค่าการไหลของเลือดที่เข้าไตลดลงอย่างมีนัยสำคัญ แต่ค่าอัตราการกรองไม่เปลี่ยนแปลงอย่างมีนัยสำคัญ และค่าความต้านทานของหลอดเลือดแดงที่กลอเมอรูลัสเพิ่มสูงขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ (Rosivall and Navar, 1983) จากการศึกษาข้างต้นแสดงให้เห็นว่าการฉีด AII เข้าร่างกายมีผลทำให้การไหลของเลือดที่เข้าไตลดลงซึ่งเกิดจากการหดตัวของหลอดเลือดภายในไต แต่มีผลกระทบต่ออัตราการกรองที่ไตซึ่งอาจเกิดจากการหดตัวของหลอดเลือด afferent และ efferent ไม่เท่ากัน ดังเห็นได้จากการศึกษาของ Meyers และคณะ (1975) ในกรณีที่มีการควบคุมไม่ให้ความดันเลือดที่ผ่านไตสูงขึ้น พบว่าการฉีด AII ทำให้ค่าความต้านทานของหลอดเลือด efferent เพิ่มขึ้นอย่างชัดเจน แต่ค่าความต้านทานของหลอดเลือด afferent ไม่เปลี่ยนแปลง ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของ Hsu

และคณะ (1980) ที่พบว่าแม้ว่าการฉีด AII ทำให้ความดันเลือดแดงเฉลี่ยและค่าความต้านทานรวมของหลอดเลือดที่ไตเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ แต่ขนาดของเส้นผ่าศูนย์กลางเฉลี่ยของหลอดเลือด afferent ไม่เปลี่ยนแปลงเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม แสดงให้เห็นว่าการออกฤทธิ์ของ AII มีผลต่อหลอดเลือด efferent มากกว่า และในการศึกษานอกร่างกายสัตว์ (*in vitro*) โดยแยกเอาหลอดเลือด afferent และ efferent ของหนูแรทออกมาแล้วฉีด AII เข้าไปในหลอดเลือดทั้งสองด้วยขนาด 10^{-13} ถึง 10^{-6} M พบว่าหลอดเลือด efferent มีความไวในการหดตัวต่อ AII มากกว่า (Yuan *et al.*, 1990) จากการศึกษาทั้งหมดได้มีการเสนอถึงกลไกการควบคุมตนเอง (autoregulation) ของไตต่ออัตราการกรองของไต ในช่วงที่ความดันเลือดที่ผ่านเข้าไตลดลง พบว่าจะมีการหดตัวของหลอดเลือด efferent จากการออกฤทธิ์ของ AII ทำให้ค่าความต้านทานของหลอดเลือด efferent เพิ่มขึ้น ซึ่งจะทำให้ความดันเลือดภายในกลอมเมอรูลัสเพิ่มสูงขึ้นอย่างชัดเจน ทำให้ค่าความดันเลือดที่กรองผ่านไต (mean transcapillary ultrafiltration pressure) เพิ่มขึ้นตามมาเป็นการรักษาอัตราการกรองให้คงที่ได้ ดังนั้นผลของ AII ที่ทำให้การไหลของเลือดผ่านไตลดลง จะถูกปรับสมดุลโดยการเพิ่มค่า mean transcapillary ultrafiltration pressure และรักษาระดับของอัตราการกรองโดยการเพิ่มสัดส่วนการกรอง (filtration fraction) ต่อการไหลของเลือดเข้าไต (Gunning *et al.*, 1996)

ฤทธิ์ในการควบคุมน้ำและอิเล็กโทรไลต์

ในการศึกษาของ Schuster และคณะ (1983) โดยแยกเอาท่อไตของกระต่ายมาศึกษานอกร่างกาย เมื่อฉีด AII เข้าไปในท่อไต ขนาด 10^{-11} M พบว่าการดูดกลับของปริมาตรของเหลว (volume flux; J_v) เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญโดยเพิ่มสูงกว่ากลุ่มควบคุม 16% แต่เมื่อเพิ่มขนาดของ AII เป็น 10^{-7} M สามารถยับยั้งการเกิด J_v ได้ 24% ซึ่งมีนัยสำคัญเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม และเมื่อทดสอบโดยใช้ สารอนาล็อก (analogue) ของ AII คือ saralasin ขนาด 10^{-7} M ร่วมกับการฉีด AII ขนาด 10^{-11} M พบว่าสามารถยับยั้งฤทธิ์ของ AII ในการกระตุ้นการดูดกลับของของเหลวได้อย่างสมบูรณ์ และพบว่าฤทธิ์ของ AII ในการกระตุ้นและยับยั้งการขนส่งของเหลวในท่อไตส่วนต้นนี้เป็นประเภทที่ไม่ทำให้ความต่างศักย์เปลี่ยนแปลง (electroneutral) สรุปได้ว่า ที่ความเข้มข้นทางสรีรวิทยา (physiological dose) AII สามารถกระตุ้นการดูดกลับของของเหลวที่ท่อไตส่วนต้นได้โดยตรง ซึ่งเป็นการออกฤทธิ์ผ่านตัวรับชนิด AT₁ ซึ่งในการศึกษาต่อมาในหนูแรทที่ถูกทำให้สลบ เพื่อดูการขนส่งของสารต่างๆภายใน

ท่อไตส่วนต้น (proximal convoluted tubule; PCT) ทั้งส่วนที่หนึ่ง (S1) และส่วนที่สอง (S2) ด้วยวิธีไมโครพุงเจอร์ (micropuncture) พบว่าเมื่อฉีดสารที่สามารถแย่งจับกับตัวรับ AT_1 คือ DuP-753 ขนาด 10 มก.ต่อกก. เข้าหลอดเลือด สามารถยับยั้งการดูดกลับของไบคาร์บอเนต ไอออน คลอไรด์ ไอออน และน้ำอย่างมีนัยสำคัญในส่วน S1 ของท่อไตส่วนต้น ส่วนใน S2 ที่ซึ่งมีตัวรับของ AII จำนวนน้อยพบว่า DuP-753 มีผลยับยั้งการขนส่งของสารต่างๆในระดับต่ำ (Xie *et al.*, 1990) จากการศึกษาสรุปได้ว่า การลดการดูดกลับของของเหลวและอิเล็กโทรไลต์ที่บริเวณ S1 ของท่อไตส่วนต้นจากการเหนี่ยวนำโดย DuP-753 เป็นการบ่งชี้ถึงการออกฤทธิ์ของ AII ภายในร่างกายที่มีผลต่อการขนส่งของสารเหล่านี้ที่บริเวณท่อไตส่วนต้น

**แองจิโอเทนซินคอนเวอร์ติงเอนไซม์ (Angiotensin converting enzyme; ACE)
และสารยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ (ACE inhibitors; ACEI)**

ACE เป็นสารชนิดโกลโคโปรตีน พบในกระแสเลือด และในเนื้อเยื่อของร่างกาย การออกฤทธิ์ของเอนไซม์นี้ จัดว่าเป็นเอนไซม์ที่ตัดย่อยโปรตีนภายนอก (exopeptidase) โดยสารตั้งต้นของเอนไซม์นี้คือ แองจิโอเทนซินวัน (angiotensin I; AI) จะถูกตัดย่อยกรด อะมิโนที่ตำแหน่ง ฮิสติดีน (histidine) และลิวซีน (leucine) ได้ออกมาเป็น AII ซึ่งประกอบด้วยกรดอะมิโน 8 ตัว (octapeptide) ที่เป็นสารที่ออกฤทธิ์ในระบบนี้ แต่ปัจจุบันพบว่า ACE นี้ มีความจำเพาะต่อสารตั้งต้นหลายตัว เช่น เบรดีไคนิน (bradykinin), เอนเคปฟาลิน (enkaphalin), นิวโรเทนซิน (neurotensin), โคลซิสโตไคนิน (cholecystokinin), ซับสแตนซ์พี (substance-P) และโกนาโดโทรปิน ลูทีไนซิงฮอร์โมน ลิทีสซิงฮอร์โมน (gonadotropin luteinizing hormone-releasing hormone) มีการค้นพบสารที่สามารถยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ ACE ได้จากพิษของงูกะปะ (pit viper) *Bothrops jararaca* ที่พบในแถบอเมริกาใต้ และต่อมาสามารถสังเคราะห์แคปโตพริล (captopril) ได้เป็นสารตัวแรกของกลุ่ม ACEI ซึ่งเป็นสารประเภทที่ไม่ใช่โปรตีน และต่อมาสามารถค้นพบยาในกลุ่มเดียวกันอีกหลายประเภทเช่น ประเภทอาร์บอกซิออล คิล ไคเปปไทด์ (carboxyalkyl dipeptide) เช่น อีนาลาพริล (enalapril) และประเภทที่มีฟอสฟอรัสอยู่ในโครงสร้างด้วย เช่น โฟสิโนพริล (fosinopril) เป็นต้น (Ondetti, 1991) ยาในกลุ่มนี้ออกฤทธิ์ในการยับยั้งการสร้าง AII ทำให้ใช้เป็นยารักษาภาวะความดันเลือดสูง (antihypertensive drug) โดยมีกลไกการออกฤทธิ์ที่ทำให้ความดันเลือดลดต่ำลงอย่างซับซ้อน แม้ว่าผลที่เกิดขึ้นอย่างรวดเร็วของยาในกลุ่มนี้คือ การทำให้ความดันเลือดลดต่ำลง (acute

hypotensive effect) ทั้งในคนและสัตว์ ด้วยการลดระดับของ AII ในกระแสเลือด แต่ผลการลดความดันเลือดในระยะยาวนั้นมีความเกี่ยวข้องกับหลายกลไกอื่นเนื่องมาจากการออกฤทธิ์ของ AII อย่างกว้างขวาง (multiple biological effect) และเนื่องจากการทำงานของ ACE ไม่เฉพาะเจาะจงต่อ AI เพียงชนิดเดียว ดังนั้นการออกฤทธิ์ของ ACEI ในการทำให้ความดันเลือดลดต่ำลงไม่ใช่เนื่องมาจากการป้องกันการหดตัวของหลอดเลือดจากฤทธิ์ของ AII เท่านั้น แต่ยังมีผลในการลดการสร้างอัลโดสเตอโรนฮอร์โมน (aldosterone hormone) การรักษาสมดุลของน้ำและเกลือแร่ (salt homeostasis) ยับยั้งการทำงานของระบบประสาทซิมพาเทติกทั้งในสมองและที่อวัยวะส่วนปลาย หรือมีผลเปลี่ยนแปลงการทำงานของระบบคาลิคริน-ไคนิน (kallikrein-kinin system) ทำให้มีการสะสมของเบรดีไคนิน ซึ่งทั้ง AII, bradykinin และ prostaglandin ต่างก็มีผลต่อการสร้าง EDRF (Johnston, 1990, 1992, 1994) และมีผลต่อ baroreceptor reflex (Heesch *et al.*, 1996)

Enalapril เป็นยาในกลุ่ม ACEI ตัวหนึ่งที่ถูกจัดเป็นยาที่อยู่ในรูปไม่ออกฤทธิ์ (prodrug) แต่หลังจากกินแล้วจะถูกดูดซึมจากกระเพาะอาหารและลำไส้ และถูกดีเอสเทอร์ิไฟด์ (deesterified) ภายในตับ ได้เป็นรูปที่ออกฤทธิ์ (active form) คือ อีนาลาพริแลท (enalaprilat) มีค่าครึ่งชีวิต 11 ชั่วโมงภายหลังจากได้รับ enalapril และช่วงเวลาในการออกฤทธิ์ต่อต้านความดันเลือดสูง (antihypertensive activity) 24 ชั่วโมง (Todd and Goa, 1992 และ Vertes and Haynie, 1992) จากการศึกษาของ Koch และคณะ (1994) ในสุนัขที่ได้รับอาหารที่มีโซเดียมต่ำเปรียบเทียบกับที่ได้รับโซเดียมปกติ ต่อการตอบสนองเมื่อได้รับ enalapril ที่ขนาด 0.5 มก.ต่อ กก. โดยการกิน เพื่อดูการทำงานของระบบ RAS พบว่า enalapril สามารถขัดขวางการทำงานของระบบ RAS ได้อย่างมีประสิทธิภาพภายในเวลาอย่างน้อย 24 ชั่วโมงหลังได้รับยา

ผลของการให้ enalapril ต่อระดับความดันเลือดพบว่ามีประสิทธิภาพดี ทั้งในคนและสัตว์ที่เกิดความดันเลือดสูงชนิดต่างๆ จากการกระตุ้นการทำงานของระบบ RAS การให้ enalapril สามารถยับยั้งการสร้าง AII ในกระแสเลือดและยับยั้งการทำงานของ ACE ทำให้ระดับความดันเลือดลดต่ำลงได้อย่างมีนัยสำคัญ (Sweet *et al.*, 1980; Howlett and Longman, 1983; Ryan *et al.*, 1983; Mento and Wilkes, 1987 และ Kaplan *et al.*, 1989) และการให้ยาในผู้ป่วยที่เกิดความดันเลือดสูงสามารถปรับการทำงานของไตให้ดีขึ้นได้ด้วย การควบคุมความดันเลือดสูงด้วยการให้ยา enalapril สามารถป้องกันการเกิดความดันเลือดสูงภายใน

หลอดเลือดฝอยของกลอเมอรูลัสในไต เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุมที่ไม่ได้รับยา ความดันเลือดที่เพิ่มสูงขึ้นและการขยายตัวของหลอดเลือดแดง ทำให้ค่า Q_A และ $\overline{\Delta P}$ เพิ่มสูงขึ้น ซึ่งจะทำให้การไหลของเลือดเข้าไตมีแรงดันที่เพิ่มสูงขึ้นแต่ถ้าได้รับยา enalapril พบว่าสามารถลดความดันเลือดของร่างกายลงมาได้ ทำให้ลดค่า $\overline{P_{GC}}$ และ $\overline{\Delta P}$ โดยไม่ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของค่า Q_A หรือ SNGFR ซึ่งการที่ค่า Q_A ยังคงอยู่ในระดับเดิมทั้งๆที่ ความดันเลือดของร่างกายลดลงเนื่องจากมีการขยายตัวของหลอดเลือดภายในไตเพิ่มขึ้น ทำให้ความต้านทานของหลอดเลือด afferent และของหลอดเลือดทั่วร่างกาย (total resistance) ลดต่ำลง นอกจากนี้ค่าสัมประสิทธิ์ของการกรอง (K_f) ที่เพิ่มสูงขึ้นยังช่วยรักษาระดับของ SNGFR ได้ทั้งๆที่ความดันเลือดที่ผ่านเข้าไตลดต่ำลง (Simon *et al.*, 1983, Anderson *et al.*, 1985, Bauer *et al.*, 1987, Navis *et al.*, 1987 และ Kaplan *et al.*, 1989) ซึ่งช่วยป้องกันความเสียหายที่จะเกิดขึ้นต่อเนื้อไตได้ และผลของ enalapril ที่ให้ในผู้ป่วยโรคความดันเลือดสูง พบว่าสามารถปรับการทำงานของ baroreceptor reflex ที่ควบคุมอัตราการเต้นของหัวใจให้กลับมาทำงานในระดับความดันเลือดช่วงปกติ ซึ่งเป็นผลมาจากการลดระดับของ AII ในกระแสเลือดโดยตรง ทำให้การกระตุ้นการทำงานของระบบประสาทซิมพาเทติกลดลง (Heesch *et al.*, 1996 และ Ligtenberg *et al.*, 1999)

ไซโคลสปอรินเอ (Cyclosporin A, CsA)

ไซโคลสปอรินเอ เป็นยากดการสร้างภูมิคุ้มกันของร่างกาย (immunosuppressant) ที่มีประสิทธิภาพดีในการป้องกันการปฏิเสธ (rejection) ต่อเนื้อเยื่อในกรณีที่มีการปลูกถ่ายอวัยวะ (transplantation) ของผู้ป่วยทั้งในคนและสัตว์ สารนี้มีโครงสร้างเป็นกรดอะมิโนที่ต่อกันเป็นวงของเปปไทด์ (cyclic polypeptide) ซึ่งมีสูตรเคมีเป็น $C_{62}H_{111}N_{11}O_{12}$ มีคุณสมบัติละลายได้ดีในไขมัน แต่ไม่ละลายในน้ำ มีน้ำหนักโมเลกุล 1203 สารนี้สกัดได้ครั้งแรกจากสารเมตาบอไลต์ของเชื้อรา *Tolypocladium inflatum Gams* ในช่วงต้นคริสต์ทศวรรษ 1970 โดยห้องปฏิบัติการซานดอส (Sandoz laboratory) ที่เมืองเบเซล ประเทศสวิสเซอร์แลนด์ (Basle, Switzerland) โดยได้จัดให้เป็นสารต้านจุลชีพ (antibiotics หรือ antimicrobial) ที่มีฤทธิ์ในการกดการสร้างภูมิคุ้มกันของร่างกาย โดยตำแหน่งของกรดอะมิโนที่ 11, 1, 2 และ 3 ในโครงสร้างของยา เป็นตำแหน่งที่ชอบต่อหน้าออกฤทธิ์ในการกดการสร้างภูมิคุ้มกัน (hydrophilic active immunosuppressive site) รูปแบบของยาที่นำมาใช้ในทางการรักษามีทั้งรูปแบบที่ใช้ฉีดเข้าหลอดเลือด (intravenous) ที่ละลายอยู่ในน้ำมันละหุ่ง (castor-oil) เรียกว่าครีโมฟอร์

(cremophor) และรูปแบบที่ใช้กินซึ่งละลายอยู่ในน้ำมันมะกอก (olive-oil) การดูดซึมของยา หลังจากได้รับโดยการกิน มีความแตกต่างกันไปในผู้ป่วยแต่ละคน โดยมีค่าเฉลี่ยของการนำไปใช้ประโยชน์ได้ที่ระดับ 30% และเวลาที่ระดับของยาในกระแสเลือดเพิ่มขึ้นสูงสุดเฉลี่ยที่ 3.8 ชั่วโมงหลังจากได้รับยาเข้าสู่ร่างกาย ยาจะถูกสลายโดยเอนไซม์ที่ตับ (hepatic cytochrome P-450 enzyme system) เพื่อกำจัดออกจากร่างกาย โดยมีค่าครึ่งชีวิตเฉลี่ยที่ 6.4 ถึง 8.7 ชั่วโมง ขนาดของยาที่ใช้เริ่มต้นในการรักษา อยู่ที่ 8-10 มก.ต่อกก.ต่อวัน แล้วค่อยๆลดขนาดของยาลง ภายในช่วง 6 เดือนแรก ให้ได้ขนาดของยาในระดับ 3-5 มก.ต่อกก.ต่อวัน ถ้าให้ยาโดยการฉีด เข้าหลอดเลือดควรใช้ขนาด 30% ของขนาดยาที่ใช้กิน โดยทั่วไประดับของยาในพลาสมาควร อยู่ในช่วง 50-150 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตรพลาสมา หรือที่ระดับ 150-300 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร ของเลือด CsA ออกฤทธิ์ในการกดการสร้างภูมิคุ้มกัน โดยจะเข้าเกาะจับกับโมเลกุลภายใน เซลล์ที่เรียกว่า อิมมูโนฟิลิน (immunophilin) ได้เป็นสารประกอบที่เรียกว่า ไซโคลฟิลิน (cyclophilin) ที่สามารถยับยั้งการทำงานของ คาลซินูลิน (calciculin) ซึ่งเป็นสารที่กระตุ้นการ สร้างสารอินเตอร์ลิวคินทู (interleukin II; IL-2) ภายในนิวเคลียสของเซลล์ ซึ่ง IL-2 นี้เป็นตัว กระตุ้นการทำงานของทีเซลล์ (T cell) โดยเฉพาะทีเฮลเปอร์เซลล์ (T-helper cell; T_H) ที่จะเข้าไปทำลายสิ่งแปลกปลอมของร่างกาย (Kahan, 1989; Abbas *et al.*, 1991; Clipstone and Crabtree, 1992; Schreiber and Crabtree, 1992; Elgert, 1996 และ Read, 1996)

CsA ต่อการเกิดความดันเลือดสูง

มีรายงานผลข้างเคียงที่เป็นข้อจำกัดของการใช้ยา CsA คือ การก่อให้เกิดความดันเลือดสูง และผลกระทบต่อไต (Lee, 1997 และ Manson, 1989) มีการศึกษาในด้านผลของยาที่ทำให้เกิดความดันเลือดสูงทั้งในคนและสัตว์ ในคนมีรายงานการทดลองในผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัด เปลี่ยนหัวใจ และในผู้ป่วยที่เป็นโรค myasthenia gravis ที่ได้รับยา CsA ร่วมกับยากดภูมิคุ้มกัน ชนิด azathioprine และ prednisolone เปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่ไม่ได้รับ CsA แต่ได้รับ azathioprine และ prednisolone เป็นระยะเวลา 2-46 เดือน พบว่ากลุ่มที่ได้รับ CsA มีความดันเลือดเพิ่มสูงขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ และในผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดเปลี่ยนหัวใจมีระดับความดันเลือดที่สูงกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่เป็นโรค myasthenia gravis อย่างมีนัยสำคัญ (Scherrer *et al.*, 1990) ผลการทดลองสอดคล้องกับการศึกษาในระยะสั้นในคนที่มีสุขภาพดี (healthy volunteer) ที่ได้รับ CsA พบว่าระดับความดันเลือดเพิ่มสูงขึ้นอย่างมีนัยสำคัญที่เวลา 4 ชั่วโมง (Sturrock *et*

al., 1993), 8 ชั่วโมง (Hansen *et al.*, 1997), และในวันที่ 2, 3, 4 (Sturrock *et al.*, 1994) หลังได้รับยา ส่วนการศึกษาในสัตว์มีการศึกษาในหนูแรทที่มีความดันเลือดปกติ (normotensive rat) ได้รับ CsA โดยฉีดเข้าใต้ผิวหนังเป็นเวลา 7 วัน (Rego *et al.*, 1991 และ Rouillet *et al.*, 1993) หรือฉีดเข้าหลอดเลือดนาน 10 นาที (Chiu *et al.*, 1992), 20 นาที (Lyson *et al.*, 1994) และนาน 3 วัน (Rego *et al.*, 1991) พบว่าความดันเลือดเพิ่มสูงขึ้นอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเปรียบเทียบกับช่วงก่อนได้รับยา

ผลของ CsA ต่อการทำงานของ baroreceptor reflex

กลไกของการเกิดความดันเลือดสูงภายหลังจากที่ได้รับ CsA นั้นมีการศึกษาในหลายๆ ด้านได้แก่ ผลที่เพิ่มการทำงานของระบบประสาทซิมพาเทติก จากการศึกษาของ Morgan และคณะ (1991) ในหนูแรทที่ได้รับการวางยาสลบ และฉีด CsA เข้าหลอดเลือดเป็นเวลานาน 20 นาที เปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุมที่ได้รับสารที่ใช้ละลายยา (vehicle) พบว่าค่าความดันเลือดแดงเฉลี่ยเพิ่มสูงขึ้นสอดคล้องกับการทำงานของระบบประสาทซิมพาเทติก และค่าความต้านทานของหลอดเลือดที่ขาและที่ไตซึ่งเพิ่มสูงขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ ($p < 0.05$) เมื่อเปรียบเทียบกับช่วงก่อนได้รับ CsA แต่เมื่อทดสอบการตอบสนองของเส้นประสาทและหลอดเลือดต่อการได้รับ CsA พบว่าเส้นประสาทและหลอดเลือดที่ไตตอบสนองได้รวดเร็วและคงอยู่นานกว่า และเมื่อให้ยาที่ยับยั้งการทำงานของระบบประสาทซิมพาเทติก พบว่าสามารถลดและยับยั้งฤทธิ์ของ CsA ต่อความดันเลือดและหลอดเลือดได้ แสดงให้เห็นว่าในภาวะสลบของสัตว์ CsA ทำให้เกิดการหดตัวของหลอดเลือดและความดันเลือดเพิ่มสูงขึ้นเนื่องมาจากมีการกระตุ้นการทำงานของระบบประสาทซิมพาเทติกเป็นหลัก และพบว่ามีมีการกระตุ้นการทำงานทั้งของระบบประสาทซิมพาเทติกและของต่อมหมวกไต (sympathoadrenal activation) (Chiu *et al.*, 1992) โดยกระตุ้นการหลั่งแคทีโคลามีน (catecholamines) ออกมาจากต่อมหมวกไตได้ แต่ไม่ได้เกิดจาก CsA ไปมีผลต่อระบบประสาทส่วนกลาง และไม่ได้เกิดเนื่องมาจากการทำงานของ sinoaortic baroreceptor (Lyson *et al.*, 1994) การศึกษาของ Ryuzaki และคณะ (1997) ในกระต่ายที่ได้รับการฉีด CsA เข้าหลอดเลือดนาน 30 นาที พบว่าการทำงานของระบบประสาทซิมพาเทติกที่ไตเพิ่มอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม ($p < 0.05$) เมื่อทดสอบการทำงานของ baroreceptor reflex ที่ควบคุมการทำงานของระบบซิมพาเทติกที่ไปเลี้ยงไต และอัตราการเต้น

ของหัวใจ พบว่ามีการเปลี่ยน set point ของ baroreceptor reflex ไปยังระดับความดันเลือดที่สูงกว่าปกติ

ผลของ CsA ต่อการตอบสนองของสารที่ทำให้หลอดเลือดหดตัวและคลายตัว

CsA ทำให้การหดตัวและการคลายตัวของหลอดเลือด ที่เกิดจากการกระตุ้นของสารต่างๆ เปลี่ยนไป จากรายงานของ Morgan และคณะ (1991) พบว่า CsA เพียงอย่างเดียวไม่ทำให้หลอดเลือดหดตัวโดยตรง โดยพบว่าในหนูแรทที่ถูกตัดเส้นประสาทที่ไปเลี้ยงไต การได้รับ CsA ไม่ได้เพิ่มความต้านทานของหลอดเลือดโดยตรง แต่จะเพิ่มการตอบสนองของหลอดเลือดในการหดตัวเมื่อได้รับสารที่ทำให้หลอดเลือดหดตัว เช่น นอร์อีพิเนฟริน (norepinephrine; NE) การศึกษาในหนูแรทที่ได้รับ CsA เป็นเวลานาน 7 วัน แล้วนำเอาหลอดเลือดที่บริเวณลำไส้ มาเพาะเลี้ยงร่วมกับ CsA แล้วนำมาทดสอบการหดตัวและคลายตัวต่อ NE, อะซิติลโคลีน (acetylcholine; ACh), เอ็นโดธีลิน (endothelin; ET-1) และ SNP เปรียบเทียบกับหลอดเลือดที่เพาะเลี้ยงในสารที่ใช้ละลาย CsA (ethanol 0.1% vol/vol) ผลการทดลองพบว่าหลอดเลือดที่ได้รับ CsA ลดความไวของการหดตัวต่อสารที่ก่อให้เกิดการหดตัว แต่พบว่าการลดความไวของการคลายตัวของหลอดเลือดเกิดขึ้นมากกว่า ดังนั้นผลของ CsA น่าจะเป็นการทำให้เกิดการสูญเสียการตอบสนองต่อการคลายตัวของหลอดเลือดมากกว่า เนื่องจากการหดตัวของหลอดเลือดที่มีหน้าที่ในการกำหนดความต้านทานต่อการไหลของเลือดในร่างกาย ซึ่งมีบทบาทเด่นในการควบคุมความดันเลือดของร่างกาย ดังนั้นการเปลี่ยนแปลงคุณสมบัติการตอบสนองต่อการหดตัวและคลายตัวของหลอดเลือดจึงมีผลกระทบอย่างมากต่อความต้านทานต่อการไหลของเลือด และทำให้มีผลต่อระดับความดันเลือดได้ในที่สุด ในการศึกษาของ Rego และคณะ (1991) พบว่าภายหลังได้รับ CsA หลอดเลือดเพิ่มการตอบสนองต่อสารที่ทำให้เกิดการหดตัวของหลอดเลือดตามขนาดที่เพิ่มขึ้น แต่ลดการตอบสนองต่อสารที่ทำให้เกิดการขยายตัวของหลอดเลือดอย่างมีนัยสำคัญว่าการตอบสนองต่อการหดตัวของหลอดเลือด นั่นคือหลอดเลือดลดความสามารถในการขยายตัว ซึ่งเป็นกลไกสำคัญที่ทำให้ระดับความดันเลือดสูงขึ้นภายหลังได้รับ CsA และสามารถคงอยู่ได้นาน ซึ่งเชื่อว่าเกิดจากการทำลายของผนังชั้นเอ็นโดทีเลียมของหลอดเลือด (Auch-Schwelk *et al.*, 1995) สอดคล้องกับการศึกษาของ Rego และคณะ (1991) ที่ศึกษาทางจุลพยาธิของหลอดเลือดภายหลังได้รับ CsA ด้วยกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอน พบว่ามีความเสียหายอย่างมากของ เซลล์ endothelium ที่ผนังหลอดเลือดแดงใหญ่ที่ไต หลอดเลือดแดงใหญ่

และเล็กที่ลำไส้ มีการเปลี่ยนแปลงรูปร่างของเซลล์ endothelium เซลล์ขยายใหญ่ เกิดช่องว่างภายในไซโตพลาสซึมของเซลล์ เกิดเนื้อตาย และมีการเกาะติดของเซลล์ที่เยื่อฐานเซลล์

มีการเสนอว่าการขยายตัวของหลอดเลือดที่ลดลง อาจเนื่องมาจากการลดการสร้างไซคลิกจีเอ็มพี (guanosine 3',5'-cyclic monophosphate; cGMP) พบว่าในหลอดเลือดของหนูแรทที่ได้รับ CsA ระดับของ cGMP ในหลอดเลือดลดลงเมื่อเปรียบเทียบกับหลอดเลือดของกลุ่มควบคุม (Rego *et al.*, 1990a) สอดคล้องกับการศึกษาของ Gallego และคณะ (1994) ในหนูแรทที่ได้รับ CsA โดยฉีดเข้ากล้ามเนื้อ นาน 15 วัน พบว่าการตอบสนองของหลอดเลือดต่อ ACh เพิ่มขึ้นได้เมื่อให้อาร์จินีน (L-arginine) เนื่องจากพบว่าการสร้างของ cGMP หลังจากได้รับ L-arginine เพิ่มขึ้นอย่างชัดเจน และนอกจากนี้พบว่าในหลอดเลือดที่ได้รับ CsA การนำแคลเซียมเข้าสู่เซลล์มากขึ้นเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม แต่หลังได้รับ L-arginine หรือ SNP พบว่าการนำแคลเซียมเข้าเซลล์กลับลงมายังระดับปกติ แสดงให้เห็นว่า การลดการขยายตัวของหลอดเลือดหลังได้รับ CsA เนื่องมาจากการลดการสร้าง cGMP และมีการนำแคลเซียมเข้าสู่เซลล์เพิ่มขึ้น การศึกษาในเซลล์กล้ามเนื้อเรียบของหลอดเลือดแดงเอออร์ตาของหนูแรท ที่นำมาเพาะเลี้ยงร่วมกับ CsA พบว่า CsA เพียงอย่างเดียวไม่มีผลต่อระดับของแคลเซียมภายในเซลล์ แต่เมื่อได้รับสารเหนี่ยวนำให้เกิดการหดตัว อาร์จินีน วาโซเพรสซิน (arginine vasopressin; AVP) ร่วมกับ CsA พบว่าระดับของแคลเซียมภายในเซลล์ของหลอดเลือด การไหลออกของแคลเซียม (calcium efflux) และการเพิ่มการนำแคลเซียมเข้าเซลล์ (calcium uptake) จะเพิ่มอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม และผลดังกล่าวนี้ไม่ถูกขัดขวางโดยตัวยับยั้งการทำงานของแคลเซียม (calcium antagonist; verapamil) และการหดตัวของเซลล์กล้ามเนื้อเรียบเพิ่มขึ้นเมื่อได้รับ AVP แสดงให้เห็นว่า CsA ไปเพิ่มการเคลื่อนย้ายของแคลเซียมที่มีผลต่อการหดตัวของเซลล์กล้ามเนื้อเรียบของผนังหลอดเลือดเมื่อได้รับสารที่กระตุ้นให้เกิดการหดตัว ซึ่งเป็นกลไกสำคัญที่ก่อให้เกิดความดันเลือดสูงของ CsA อีกกลไกหนึ่ง (Meyer-Lehnert and Schrier, 1989) และพบว่าการตอบสนองต่อการหดตัวเมื่อได้รับ NE ขึ้นอยู่กับระดับความเข้มข้นของแคลเซียมภายนอกเซลล์ที่เพิ่มสูงขึ้นด้วย (Rego *et al.*, 1990b) จากผลการทดลองเหล่านี้สามารถสรุปได้ว่าการออกฤทธิ์ของ CsA ที่ทำให้เกิดการหดตัวของหลอดเลือดขึ้นอยู่กับความเข้มข้นของแคลเซียมนอกเซลล์ การเพิ่มการขนส่งแคลเซียมเข้าเซลล์ (transmembrane calcium transport) ซึ่งทำให้หลอดเลือดหดตัวเมื่อได้รับสารกระตุ้นต่างๆมี

ประสิทธิภาพมากขึ้น นอกจากนี้ CsA ยังทำให้เกิดการสังเคราะห์สารที่ก่อให้เกิดการหดตัวของหลอดเลือดเพิ่มมากขึ้น ในการศึกษาในหลอดเลือดดำของคน (human umbilical vein endothelial cells; HUVEC) ที่ได้รับ CsA ด้วยความเข้มข้นที่อยู่ในช่วงที่ใช้ในการรักษา โดยเฉพาะอย่างยิ่งร่วมกันเป็นเวลา 24 ชั่วโมง พบว่ามีการสร้าง ET เพิ่มสูงขึ้นอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุมแสดงให้เห็นว่า CsA เหนี่ยวนำให้เกิดการสร้าง ET จากเซลล์ endothelium ของหลอดเลือด ซึ่ง ET เป็นตัวที่ทำให้เกิดการเพิ่มจำนวนของเซลล์กล้ามเนื้อเรียบ ดังนั้นการเหนี่ยวนำให้เกิดความดันเลือดสูงของ CsA เกี่ยวข้องกับการเหนี่ยวนำให้เกิดการสร้าง ET (Bunchman and Brookshire, 1991) ในการศึกษาถึงการตอบสนองของหลอดเลือด afferent และ efferent ของไตต่อการหดตัวหลังได้รับ CsA พบว่าการหดตัวของหลอดเลือดถูกยับยั้งเมื่อให้สารแย่งจับกับตัวรับของ ET ชนิดย่อยเอ (ET_A receptor antagonist) (Lanese and Conger, 1993 และ Conger *et al.*, 1994) แต่ในการศึกษาของ Vaziri และคณะ (1998) ในหนูแรทที่ได้รับ CsA นาน 3 สัปดาห์ โดยป้อนลงกระเพาะ ซึ่งทำให้ระดับความดันเลือดเพิ่มสูงขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ พบว่ามีการลดการสร้างไนตริกออกไซด์ (nitric oxide; NO) ภายในหลอดเลือดแดง thoracic ลดการจับตัวของไนตริกออกไซด์ทางปัสสาวะ และลดการสร้างเอ็นไซม์ที่สร้างไนตริกออกไซด์ (inducible NO synthase) อย่างมีนัยสำคัญ

ผลของ CsA ต่อการทำหน้าที่ของไต

ในด้านความเป็นพิษต่อไต มีรายงานถึงผลของ CsA ต่อระบบไหลเวียนเลือดภายในไต (renal hemodynamic) รายงานการศึกษาของ Myers และคณะ (1984) ในผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดเปลี่ยนหัวใจ และได้รับ CsA นาน 12 เดือนหรือนานกว่า เปรียบเทียบกับผู้ป่วยประเภทเดียวกันที่ไม่ได้รับ CsA พบว่าในผู้ป่วยที่ได้รับ CsA อัตราการกรองที่ไตลดลงอย่างมีนัยสำคัญ ร่วมกับการลดลงของเลือดที่ไหลเข้าไต เมื่อทดสอบโดยให้สารเดกซ์แทรน (neutral dextran) พบว่ามีการจำกัดการขนส่งของสารนี้ผ่านกลอเมอรูลัส (transglomerula transport) แสดงให้เห็นว่าหลอดเลือดฝอยในกลอเมอรูลัสสูญเสียความสามารถในการยอมให้สารต่างๆ ผ่านได้ (ultrafiltration capacity) นอกจากนี้ยังพบความเสียหายของเนื้อเยื่อระหว่างท่อไต (tubulointerstitial injury) ร่วมกับการเกิดพังผืดที่บริเวณกลอเมอรูลัส (glomerular sclerosis) แสดงให้เห็นว่าการได้รับ CsA ในระยะยาวทำให้ไตเสียหาย (nephropathy) ในการศึกษาต่อมาของ Murray และคณะ (1985) ในหนูแรทที่ยังคงรู้สึกตัว ได้รับ CsA นิดเข้าหลอดเลือด

แบบต่อเนื่องพบว่า การไหลของเลือดที่มายังไตลดลงอย่างมีนัยสำคัญ สอดคล้องกับความต้านทานของหลอดเลือดที่ไตที่เพิ่มสูงขึ้นอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม และพบว่าระดับของครีเอตินีน (creatinine) ในซีรัมเพิ่มสูงขึ้นเป็นสองเท่าของระดับปกติ โดยอัตราการกรองที่ไตลดลง 65% และพบว่าขนาดของกลอเมอรูลัสลดลงอย่างมาก แสดงให้เห็นว่ามีการสูญเสียหน้าที่ของไตที่เกิดจากการหดตัวมากขึ้นของหลอดเลือดที่กลอเมอรูลัส (Zhong *et al.*, 1998) และพบว่า การตอบสนองของหลอดเลือดที่ไตต่อ NE, AII, AVP เพิ่มสูงขึ้นภายหลังได้รับ CsA โดยพบว่าเลือดที่ไหลเข้าไตลดลงและความต้านทานของหลอดเลือดที่ไตสูงขึ้น แต่ไม่พบการเปลี่ยนแปลงของหลอดเลือดส่วนอื่นของร่างกาย แสดงให้เห็นว่า CsA ไปเหนี่ยวนำให้เกิดการตอบสนองของหลอดเลือดที่ไตต่อสารที่ก่อให้เกิดการหดตัวของหลอดเลือดเพิ่มสูงขึ้น (Garr and Paller, 1990) มีผู้เสนอว่าการทำงานที่ผิดปกติไปของหลอดเลือดที่ไตและกลอเมอรูลัสนั้นเป็นผลมาจาก ET โดยเหนี่ยวนำให้มีการสร้างและหลั่งของ ET ก่อให้เกิดการหดตัวของหลอดเลือดที่ไตและทำให้การทำงานของกลอเมอรูลัสเสียไป (glomerular dysfunction) (Kon *et al.*, 1990) ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของ Lanese และ Conger (1993) ที่แยกหลอดเลือด afferent และ efferent จากไตของหนูแรทมาเพาะเลี้ยงร่วมกับ CsA ที่ความเข้มข้นขนาดต่างๆ พบว่าขนาดเส้นผ่าศูนย์กลางของหลอดเลือดทั้งสองลดลงตามความเข้มข้นของ CsA ที่เพิ่มสูงขึ้น แต่พบว่าหลอดเลือด afferent ลดขนาดลงมากกว่าหลอดเลือด efferent อย่างมีนัยสำคัญ ($p < 0.05$) เมื่อทดสอบโดยให้ ET_A receptor antagonist ร่วมกับการได้รับ CsA พบว่าสามารถยับยั้งการลดขนาดของเส้นผ่าศูนย์กลางในหลอดเลือด afferent แต่ไม่สามารถยับยั้งการเปลี่ยนแปลงในหลอดเลือด efferent ได้ แสดงให้เห็นว่า CsA ทำให้เกิดการหดตัวของหลอดเลือดที่ไตโดยผ่านการกระตุ้นการทำงานของ ET ซึ่งพบผลเด่นมากในหลอดเลือด afferent นอกจากนี้การศึกษาในหนูแรทที่ได้รับ CsA ขนาด 20 มก.ต่อกก. โดยฉีดเข้าหลอดเลือดแล้วทดสอบโดยให้สารแย่งจับกับตัวรับของ AII, ET และ TxA_2 (DuP-753, Bq-123 และ SQ-29,548 ตามลำดับ) พบว่าตัวแย่งจับกับตัวรับของสารทั้งสามสามารถยับยั้งการหดตัวของหลอดเลือดที่เหนี่ยวนำจาก CsA ได้อย่างมีนัยสำคัญ โดยพบว่า BQ-123 และ SQ-29,548 มีประสิทธิภาพในการยับยั้งฤทธิ์ของ CsA สูงกว่า DuP-753 และเมื่อทดสอบผลของ CsA เมื่อมีการให้ตัวยับยั้งเอนไซม์ที่ใช้ในการสร้างไนตริกออกไซด์ (NOs inhibitor; N^G -nitro-L-arginine methyl ester) พบว่าการไหลของเลือดที่ไปยังไตลดลงถึง 39% แสดงให้เห็นว่าการเหนี่ยวนำให้เกิดการหดตัวของหลอดเลือดที่ไตของ CsA นั้นเกิดผ่านการกระตุ้นของสารที่ทำให้เกิดการ ทำงานของ

หลอดเลือดหลายๆตัว และเป็นการกระตุ้นกลไกการหดตัวของหลอดเลือดมากกว่าไปกดการทำงานของไนตริกออกไซด์ซึ่งเป็นตัวทำให้หลอดเลือดขยายตัว (Conger *et al.*, 1994) ส่วนในการศึกษาของ Sturrock และคณะ (1994) ในหนูแรทโดยให้กิน CsA นาน 4 วัน ร่วมกับให้สารยับยั้งการสร้าง prostaglandins (indomethacin) พบว่าอัตราการกรองและการไหลของเลือดเข้าไตลดลงอย่างมีนัยสำคัญร่วมกับการเพิ่มสูงขึ้นของความต้านทานของหลอดเลือดที่ไต แสดงให้เห็นว่าสาร prostaglandins มีส่วนเกี่ยวข้องในกลไกการควบคุมตนเองของไต และจากการศึกษาพบว่าเมื่อระดับของ prostaglandins ในไตลดลง มีส่วนทำให้การเหนี่ยวนำของ CsA ต่อการหดตัวของหลอดเลือดภายในไตเพิ่มสูงขึ้น

การเกิดพยาธิสภาพของหลอดเลือดที่ไตภายหลังได้รับ CsA จากการศึกษาของ Shehata และคณะ (1994) ในหนูแรทที่ได้รับ CsA พบว่าเกิดการหนาตัวของหลอดเลือด afferent และ interlobular และพบปัจจัยที่ก่อให้เกิดการเจริญเติบโตที่สร้างมาจากเกล็ดเลือด (platelet-derive growth factor, PDGF) ในหลอดเลือดด้วย แสดงให้เห็นว่าการเหนี่ยวนำให้เกิดการขาดเลือดไปเลี้ยงไตของ CsA น่าจะมาจากไปเพิ่มการสะสมของ PDGF ในผนังหลอดเลือดที่ไต มีความคล้ายกับผลของการศึกษาของ Young และคณะ (1995) ในหนูแรทที่มีการจำกัดเกลือและได้รับ CsA โดยฉีดเข้าใต้ผิวหนังนาน 35 วัน เมื่อศึกษาทางจุลพยาธิวิทยาของหลอดเลือด afferent พบว่าเกิดพยาธิสภาพของหลอดเลือด โดยมีการเปลี่ยนแปลงรูปร่างของเซลล์กล้ามเนื้อเรียบและมีแกรนูลติดสีแดง เกิดช่องว่างในเซลล์กล้ามเนื้อเรียบ และมีการสะสมของไฮยาลิน (hyaline) ในผนังของหลอดเลือด และเมื่อใช้กล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนพบว่ามี การสะสมของแกรนูลของเรตินตลอดภายในไซโตพลาสซึมของเซลล์กล้ามเนื้อเรียบ และพบความเสียหายของเนื้อไตส่วนอื่นด้วย โดยพบการขยายตัวและฝ่อตัวของท่อไต (tubular dilatation and atrophy) แสดงให้เห็นว่า CsA ทำให้เกิดพยาธิสภาพของหลอดเลือดและเนื้อเยื่อที่ไต ซึ่งนำไปสู่การสูญเสียหน้าที่ของไตได้ในที่สุด ส่วนในการศึกษาของ Zhong และคณะ (1998) พบว่าสาเหตุของ CsA ที่ทำให้เกิดความบกพร่องในการทำหน้าที่ของไต เนื่องมาจากทำให้เกิดการหดตัวของหลอดเลือดที่ไตและเกิดการขาดออกซิเจนของเนื้อเยื่อของไต และเมื่อให้ไกลซีน (glycine) พบว่าสามารถป้องกันความเสียหายที่เกิดขึ้นต่อกลอเมอรูลัส และลดการขาดออกซิเจนของเนื้อเยื่อ และป้องกันการสร้างอนุมูลอิสระจากการได้รับ CsA ได้

ผลของ CsA ต่อการกระตุ้นการทำงานของ RAS

จากรายงานการศึกษาของ Stern และคณะ (1987) ในหนูแรทที่ได้รับ CsA นาน 14 วัน พบว่าระดับของเรนินในพลาสมาเพิ่มสูงขึ้นอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม และระดับความเข้มข้นของเรนินในพลาสมาเพิ่มสูงขึ้นตามขนาดของ CsA อย่างมีนัยสำคัญด้วย มีรายงานการศึกษาต่อมาที่กล่าวถึงผลกระทบของการใช้ CsA ต่อระบบ RAS โดยพบว่า CsA มีผลต่อการทำงานของ JG เซลล์ ในการศึกษาของ Lusting และคณะ (1988) ที่ทำการทดลองภายนอกร่างกายสัตว์ (*in vitro*) โดยนำเซลล์ที่ได้จากส่วนเปลือกนอกของไต (renal cortical cells) มาเพาะเลี้ยงร่วมกับ CsA ขนาด 10^{-5} M พบว่าอัตราการหลั่งของเรนินเพิ่มมากขึ้น ซึ่งสอดคล้องกับรายงานของ Kurtz และคณะ (1988) ที่ทำการทดลองโดยใช้เซลล์ที่ได้มาจากส่วนเปลือกนอกของไตเช่นเดียวกัน โดยเซลล์ที่ได้นี้มีจำนวนของ JG เซลล์ มากกว่า 80 % นำมาเพาะเลี้ยงและผสม CsA ลงไปในขนาดต่างๆกัน (0.01-10 ug/ml) พบว่ามีการหลั่งของเรนินเพิ่มมากขึ้นตามขนาดของยาที่เพิ่มขึ้น และในการศึกษาของ Tufro-McReddie และคณะ (1993) ซึ่งเป็นการศึกษาในหนูแรท โดยการฉีด CsA เข้าได้ผิวหนังนาน 21 วัน แล้วนำเอาหลอดเลือดภายในไตมาศึกษา พบว่ามีปริมาณเรนินภายในหลอดเลือดของไต (intrarenal vascular renin) เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ ($P < 0.05$) สอดคล้องกับการศึกษาของ Young และคณะ (1995) ในหนูแรทที่มีการจำกัดเกลือและได้รับ CsA ขนาด 15 มก.ต่อกก. โดยการฉีดเข้าได้ผิวหนังนาน 35 วัน พบว่าในเซลล์กล้ามเนื้อเรียบของหลอดเลือด afferent มีแกรนูลที่มีลักษณะเฉพาะของเรนินอยู่ในไซโตพลาสซึมของเซลล์กล้ามเนื้อเรียบตลอดผนังหลอดเลือดที่นำมาศึกษา แสดงให้เห็นว่ามีการสร้างของเรนินเพิ่มขึ้น (up-regulated production) การศึกษาต่อมาพบว่าการเพิ่มขึ้นของเรนินนั้นมีกลไกที่แตกต่างกันไป โดย Kurtz และคณะ (1988) พบว่าการหลั่งของเรนินที่เพิ่มขึ้นนั้นเกิดจากการกระตุ้นให้มีการสังเคราะห์ของโปรเรนิน (prorenin) เพิ่มมากขึ้น ซึ่งจากการทดลองในเซลล์ที่ได้จากบริเวณส่วนเปลือกนอกของไตที่เพาะเลี้ยงร่วมกับ CsA นาน 24 ชั่วโมง แล้วให้ทริปซิน (trypsin) ซึ่งสามารถกระตุ้นการทำงานของโปรเรนินได้ จะพบว่ามีระดับของเรนินเพิ่มสูงขึ้น ซึ่งสรุปว่า CsA มีผลเพิ่มการสังเคราะห์ของโปรเรนินภายใน JG เซลล์ แต่การศึกษาของ Helmchen และคณะ (1988) พบว่าการหลั่งของเรนินที่เพิ่มสูงขึ้นนั้นน่าจะเป็นผลเนื่องมาจาก มีการเปลี่ยนแปลงของกระบวนการหลั่งของเรนิน ซึ่งจากการทดลองในหนูแรท ที่ได้รับ CsA ขนาด 25 มก.ต่อกก.ต่อวัน โดยป้อนผ่านทางท่อ (gastric tube) นาน 6

ต้ปคาค์ พบว่าค่าของโปรเรนนินในเลือดลดลงอย่างมีนัยสำคัญ แต่จะมีเรนนินภายในไตเพิ่มสูงขึ้นแทน ส่วนการศึกษาของ Tufro-McReddie และคณะ(1993) เสนอว่าการหลังของเรนนินที่เพิ่มสูงขึ้นนั้นเป็นผลจากการเพิ่มจำนวนและขยายขนาดของ JG เซลล์ ซึ่งเป็นผลมาจากการกระตุ้นของ CsA โดยการศึกษาในหลอดเลือดที่นำเลือดเข้ากลอโมลูลัส ของหนูแรท พบว่าเซลล์ชนิดที่มีแกรนูลมีขนาดใหญ่ขึ้นและเพิ่มจำนวนมากขึ้น จะเห็นได้ว่า CsA มีผลกระตุ้นการสังเคราะห์และหลังของเรนนินออกมามากขึ้น ปริมาณเรนนินในกระแสเลือดจะเป็นตัวจำกัดอัตราการสร้างของ AII (Keeton and Campbell, 1981) ซึ่งเป็นสารออกฤทธิ์ทางสรีรวิทยาของระบบนี้ ดังนั้นอาจกล่าวได้ว่า CsA มีผลในการกระตุ้นให้เกิดการสร้าง AII เพิ่มมากขึ้น ที่จะส่งผลให้ความดันเลือดเพิ่มสูงตามมาได้ ตามรายงานการทดลองในหนูแรทที่เกิดความดันเลือดสูงตามสายพันธุ์ ได้รับ CsA นาน 14 วัน พบว่าระดับความดันเลือดแดงสูงสุดในหลอดเลือด เพิ่มขึ้นสูงอย่างมีนัยสำคัญหลังได้รับ CsA เมื่อเปรียบเทียบกับช่วงก่อนได้รับ CsA และสอดคล้องกับการเพิ่มขึ้นของระดับเรนนินในพลาสมาด้วย และเมื่อทดสอบในหนูแรทที่ได้รับ CsA ร่วมกับการให้ ACEI ชนิด captopril สามารถลดระดับความดันเลือดลงมาได้ แสดงให้เห็นว่าในหนูแรทชนิดนี้ การให้ CsA ทำให้ระดับความดันเลือดเพิ่มสูงขึ้นมากไปกว่าเดิม โดยเกี่ยวข้องกับ การกระตุ้นให้มีการหลังของเรนนินเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ (Lusting *et al.*, 1987)

บทบาทของระบบ RAS ต่อการเหนี่ยวนำของ CsA ที่ทำให้เกิดความดันเลือดสูงอาจแสดงให้เห็นได้โดยการใช้สารยับยั้งการทำงานของระบบนี้ จากการศึกษาของ Mourad, Ribstein และ Mimarani (1993) ในผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดเปลี่ยนไต และได้รับยา CsA โดยให้ระดับของยาในกระแสเลือดมีค่า 150 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร ในช่วง 6 เดือนแรกหลังผ่าตัด และลดลงมาอยู่ที่ 100 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตรหลังจากนั้น การเกิดความดันเลือดสูงในผู้ป่วยโดยดูจากค่าความดันเลือดแดงต่ำสุดในหลอดเลือด ที่สูงกว่า 95 มม.ปรอท และให้ได้รับยา ACEI ชนิด lisinopril หลังผ่าตัดแล้ว 5 เดือน ที่ขนาดเริ่มต้น 5 มก.ต่อวัน และเพิ่มเป็น 10 และ 15 มก.ต่อวัน พบว่าในช่วง 1 ปีแรกของการได้รับยา lisinopril สามารถลดระดับความดันเลือดแดงเฉลี่ย ลงได้ 12 ± 3 มม.ปรอท และสามารถลดได้ 18 ± 3 มม.ปรอท เมื่อสิ้นสุดที่เวลา 2.5 ปี เมื่อเปรียบเทียบกับช่วงก่อนได้รับยา โดยไม่มีการเปลี่ยนแปลงของอัตราการกรองที่ไต การไหลของเลือดไปยังไต แต่ความต้านทานของหลอดเลือดที่ไตลดลงอย่างมีนัยสำคัญ และค่าสัดส่วนการกรองลดลงอย่างมีนัยสำคัญร่วมกับการลดลงของความดันเลือดภายในหลอดเลือดของกลอ-

เมอร์ลิส รายงานนี้สอดคล้องกับการศึกษาของ Sennesacl และคณะ (1996) ในผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดเปลี่ยนไตและเกิดความดันเลือดสูงหลังได้รับ CsA ร่วมกับ prednisolone และในผู้ป่วยบางคนได้รับ azathioprine เป็นเวลานาน 6 เดือนหลังผ่าตัด นำผู้ป่วยมาศึกษาโดยให้ได้รับ ACEI (perindopril) ที่ขนาดเริ่มต้น 2-4 มก.ต่อวัน เป็นเวลานาน 8 สัปดาห์ พบว่าสามารถลดระดับความดันเลือดแดงเฉลี่ยลงได้อย่างมีนัยสำคัญ จาก 126.9 ± 2.5 เป็น 117.9 ± 3.9 มม.ปรอท ($p < 0.01$) เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม (placebo) ซึ่งการลดลงของความดันเลือดไม่มีผลต่อค่าอัตราการกรอง การไหลของเลือดที่ไปยังไต แต่สามารถลดค่าสัดส่วนการกรอง และลดค่าความต้านทานของหลอดเลือดที่ไตได้อย่างมีนัยสำคัญ แสดงให้เห็นว่าการให้ ACEI สามารถควบคุมระดับความดันเลือด และช่วยป้องกันความเสียหายของไตไว้ได้ ดังนั้นผลของ CsA ที่ทำให้เกิดความดันเลือดสูง น่าจะเป็นการกระตุ้นการทำงานของ RAS



สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



บทที่ 3

วัสดุอุปกรณ์และวิธีการทำวิจัย

การเตรียมสัตว์ทดลอง

สัตว์ทดลอง

ทำการศึกษาในสุนัขเพศผู้ น้ำหนักตัวประมาณ 13-18 กิโลกรัม มีสุขภาพสมบูรณ์ จำนวน 15 ตัว นำมาเลี้ยงให้มีความคุ้นเคยกับสภาพแวดล้อมและอุปกรณ์ที่ใช้ในการทดลอง เพื่อลดความตื่นตัวของสุนัขในวันที่ทำการทดลอง ตลอดช่วงการทดลองให้อาหารกระป๋องที่ควบคุมปริมาณของโซเดียมให้อยู่ในระดับ 80 มิลลิอิกวิวาเลนซ์ต่อวัน (Big boss®) แต่ให้สุนัขได้รับน้ำสะอาดได้ตลอดเวลา แบ่งสุนัขออกเป็น 3 กลุ่ม กลุ่มละ 5 ตัวดังนี้

1. เป็นกลุ่มที่ได้รับ enalapril ขนาด 0.5 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมน้ำหนักตัวต่อวัน โดยแบ่งให้กินวันละสองครั้งและให้กินนาน 10 วัน
2. เป็นกลุ่มที่ได้รับ CsA ขนาด 20 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมน้ำหนักตัวต่อวัน โดยให้กินนาน 7 วัน
3. เป็นกลุ่มที่ได้รับ enalapril ขนาด 0.5 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมน้ำหนักตัวต่อวัน ร่วมกับ CsA ขนาด 20 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมน้ำหนักตัวต่อวัน โดยให้ enalapril เป็นเวลา 3 วันก่อนแล้วจึงให้ร่วมกับ CsA นาน 7 วัน

การผ่าตัด

ก่อนการผ่าตัด ให้สุนัขงดน้ำและอาหารเป็นเวลาอย่างน้อย 12 ชั่วโมง ในวันที่ทำการผ่าตัด เหนี่ยวหน้าให้สลบด้วย thiopental sodium ขนาด 20 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมน้ำหนักตัว ฉีดเข้าทางหลอดเลือดดำที่ขา (cephalic หรือ saphenous vein) หลังจากสลบแล้วสอดท่อหลอดคอ (endotracheal tube) เข้าหลอดลมเพื่อช่วยในการหายใจและใช้ในการรักษาระดับของการสลบ โดยใช้ก๊าซฮาโลเทน (halothane) ผ่านเข้าทางท่อหลอดคอก่อนนี้ ทำการผ่าตัดในสภาวะปลอดเชื้อ เริ่มผ่าตัดด้วยการเปิดผ่าผิวหนังบริเวณโคนขาหลังด้านใน ที่ตำแหน่ง femoral triangle เพื่อหาหลอดเลือดแดง femoral สอดท่อ polyvinyl ที่ประดิษฐ์ขึ้นเป็นพิเศษตามวิธีของ Bovee และ

คณะ (1993) เข้าหลอดเลือดแดงใหญ่นี้ โดยฝังท่อนี้ไว้ใต้ผิวหนังให้ปลายเปิดอีกด้านหนึ่งโผล่
ออกจากผิวหนังบริเวณหลังกระดูกซี่โครงซี่สุดท้าย เพื่อการเก็บตัวอย่างเลือด วัดความดันเลือด
แดงและอัตราการเต้นของหัวใจ โดยฉีดล้างท่อวันเว้นวัน ด้วยส่วนผสมของสารป้องกันการ
แข็งตัวของเลือด (heparin) กับน้ำเกลือ (0.9% NaCl) ที่ความเข้มข้น 1000 ยูนิตต่อมิลลิลิตร และ
ปิดปลายท่อไว้ด้วยจุกเกลียว ให้สุนัขได้รับยาปฏิชีวนะ (ampicillin) ขนาด 250 มก.ต่อวันต่อตัว
ตลอดช่วงการทดลอง

การทดลอง

1.การศึกษาการทำงานของระบบไหลเวียนเลือด

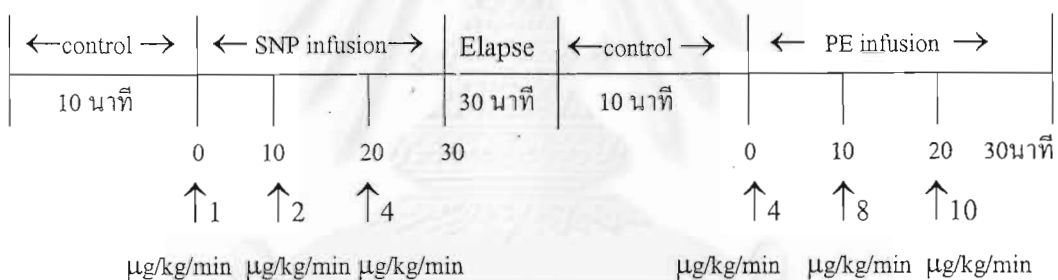
1.1 ความดันเลือดแดงและอัตราการเต้นของหัวใจ

วัดความดันเลือดแดงและอัตราการเต้นของหัวใจในช่วงควบคุมเป็นเวลานาน 2 วัน
โดยจะนำค่าที่ได้เป็นเวลานาน 10 นาทีต่อวัน มาหาค่าเฉลี่ย และเฉลี่ยรวมทั้งสองวันแล้วเสนอ
เป็นค่าควบคุม (control) ของทั้งสามกลุ่ม และภายหลังจากที่ได้รับยาต่างๆแล้ว วัดความดัน
เลือดแดงและอัตราการเต้นของหัวใจ และนำค่าที่ได้เป็นเวลานาน 10 นาทีต่อวัน มาหาค่าเฉลี่ย
และเฉลี่ยรวมทั้งสองวันแล้วเสนอค่าเป็นค่าหลังการได้รับยา (post treatment) การบันทึกค่า
ความดันเลือดแดงและอัตราการเต้นของหัวใจ ใช้เครื่องฟิสิกส์โกราฟ (Physiograph; Coulbourn
instruments, USA) ซึ่งสัญญาณที่ได้จากเครื่องบันทึกจะถูกส่งเข้าเครื่องคอมพิวเตอร์
โดยวิเคราะห์ข้อมูลผ่านโคดาส์ บอร์ด (Codas board) ซึ่งสามารถรับสัญญาณได้ 3,000 จุดต่อ
วินาทีและเปลี่ยนสัญญาณภาพ (analogue) เป็นสัญญาณตัวเลข (digital) และเก็บข้อมูลไว้ใน
ฮาร์ดดิสก์ (hard disk) เพื่อทำการวิเคราะห์ต่อไป

1.2 การทำงานของ baroreceptor reflex

ศึกษาโดยดูการตอบสนองของการทำงานของ baroreceptor reflex ภายหลังจากที่
เหนี่ยวนำให้ความดันเลือดแดงลดต่ำลงและเพิ่มสูงขึ้น เริ่มการทดลองโดยบันทึกค่าความดัน
เลือดแดงและอัตราการเต้นของหัวใจในภาวะปกติ (baseline) เป็นเวลา 10 นาที แล้วเหนี่ยวนำ
ให้ความดันเลือดแดงลดต่ำลงด้วยการฉีดสาร SNP ที่ผสมอยู่ในน้ำเกลือเข้าทางหลอดเลือดดำที่

ขา แบบต่อเนื่อง (infusion) ที่อัตรา 1, 2 และ 4 ไมโครกรัมต่อกิโลกรัมน้ำหนักตัวต่อนาที ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) โดยแต่ละอัตรานาน 10 นาที ในช่วงที่ฉีดสารบันทึกการเปลี่ยนแปลงของทั้งความดันเลือดแดงและอัตราการเต้นของหัวใจจนสิ้นสุดการทดลอง หลังจากสิ้นสุดการฉีด SNP ให้สัตว์พักเป็นเวลานาน 20-30 นาที เพื่อให้ค่าความดันเลือดแดงและอัตราการเต้นของหัวใจกลับมาเป็นปกติ หลังจากนั้น เริ่มบันทึกความดันเลือดแดงและอัตราการเต้นของหัวใจในภาวะปกติเป็นเวลา 10 นาที แล้วเริ่มเหนี่ยวนำให้ความดันเลือดแดงเพิ่มสูงขึ้นด้วยการฉีดสาร PE ที่ผสมอยู่ในน้ำเกลือเช่นเดียวกัน เข้าหลอดเลือดดำที่ขาแบบต่อเนื่องที่อัตรา 4, 8 และ 10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ โดยแต่ละอัตรานาน 10 นาที บันทึกการเปลี่ยนแปลงของความดันเลือดแดงและอัตราการเต้นของหัวใจตลอดช่วงการทดลอง (ภาพที่ 1) ศึกษาการทำงานของ baroreceptor reflex ในช่วงก่อนได้รับยาและหลังได้รับยาต่างๆ (ภาพที่ 3) ในการวิเคราะห์ข้อมูลใช้ค่าที่บันทึกเฉพาะ 5 นาทีสุดท้ายของแต่ละช่วงที่บันทึก เพื่อหา set point และ sensitivity ของ baroreceptor reflex



ภาพที่ 1 วิธีการศึกษาการทำงานของ baroreceptor reflex

การคำนวณหา sensitivity และ set point ของ baroreceptor reflex

sensitivity

นำค่าความดันเลือดแดงเฉลี่ยในภาวะปกติและที่เพิ่มสูงขึ้นและลดต่ำลง และค่าของอัตราการเต้นของหัวใจในภาวะปกติและที่เปลี่ยนแปลงไปตามการเปลี่ยนแปลงของความดันเลือดแดงเฉลี่ย จากการเหนี่ยวนำด้วย PE และ SNP ในช่วง 5 นาทีสุดท้าย นำมาหาค่าเฉลี่ยในแต่ละช่วงของสุนัขแต่ละตัว ($n=5$) แล้วนำมาเฉลี่ยรวมกับสุนัขภายในกลุ่มเดียวกัน ($n=5$) ซึ่งจะได้อัตราเฉลี่ยของความดันเลือดแดงเฉลี่ย และอัตราการเต้นของหัวใจเฉลี่ย ในภาวะปกติ อัตราที่

1, 2 และ 3 มาสร้างเป็นกราฟเส้นถดถอย (regression line) โดยให้แกนตั้งของกราฟเป็นค่าอัตราการเต้นของหัวใจ ส่วนแกนนอนของกราฟเป็นค่าความดันเลือดแดงเฉลี่ย โดยสร้างกราฟที่ตอบสนองต่อ PE และต่อ SNP แยกกัน ของทั้งช่วงก่อนได้รับยาและหลังได้รับยาของแต่ละกลุ่ม ซึ่งค่าความชัน (slope) ของกราฟแสดงเป็นค่า sensitivity ของ baroreceptor reflex เสนอเป็นค่าควบคุม และค่าหลังการทดลอง

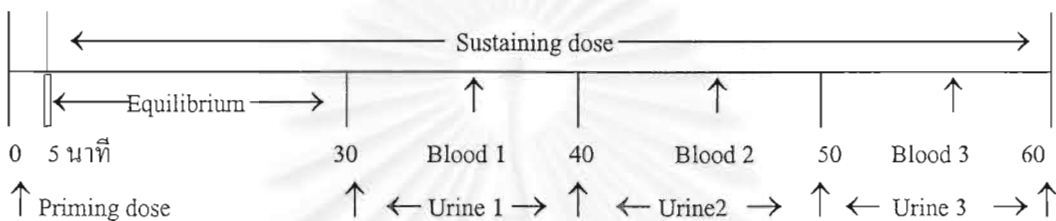
set point

จากสมการเส้นถดถอย $y = a+bx$ ที่สร้างจากการตอบสนองต่อ SNP และ PE ทั้งช่วงก่อนได้รับยาและช่วงหลังได้รับยาของแต่ละกลุ่ม นำค่าเฉลี่ยของอัตราการเต้นของหัวใจ (y) ในภาวะปกติก่อนให้ SNP และ PE แทนลงไปในสมการ จะได้ค่าความดันเลือดแดงเฉลี่ย (x) ที่เป็นค่า set point ของ baroreceptor reflex ที่เสนอเป็นค่าควบคุม และค่าหลังการทดลอง

2. การศึกษาหน้าที่ของไต

ศึกษาในช่วงก่อนได้รับยาและเมื่อวันสิ้นสุดการทดลอง (ภาพที่ 3) โดยหนึ่งขบวนให้สลบด้วยการฉีด thiopental sodium ขนาด 20 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมน้ำหนักตัว เข้าทางหลอดเลือดดำ และรักษาระดับของการสลบด้วยก๊าซฮาโลเธนผ่านเข้าทางหลอดคอ บันทึกค่าความดันเลือดแดงและอัตราการเต้นของหัวใจตลอดช่วงการทดลอง เก็บตัวอย่างปัสสาวะผ่านท่อที่สอดเข้าท่อทางเดินปัสสาวะ (urethra) เข้าไปยังกระเพาะปัสสาวะ และฉีดสารที่ใช้ในการทดลองผ่านทางหลอดเลือดดำที่ขา การศึกษาเคลียแรนซ์ ฉีดสารละลายที่ประกอบด้วย อินนูลิน (inulin) 0.8 กรัม para-aminohippurate (PAH) 0.16 กรัม ที่ละลายอยู่ในสารละลายแมนนิทอล (mannitol 20%) จำนวน 25 มิลลิลิตร และน้ำเกลือ จำนวน 30 มิลลิลิตร ซึ่งใช้เป็นขนาดเริ่มต้น (priming dose) เข้าทางหลอดเลือดดำ ในอัตรา 7.5 มิลลิลิตรต่อนาที ต่อมาฉีดสารละลายที่ประกอบด้วย inulin 1.0 กรัม PAH 1.0 กรัม ที่ละลายอยู่ใน mannitol 20% จำนวน 63 มิลลิลิตร และน้ำเกลือ จำนวน 167 มิลลิลิตร โดยเป็นการให้แบบต่อเนื่อง (sustaining dose) ในอัตรา 3.5 มิลลิลิตรต่อนาทีตลอดการทดลอง เมื่อให้สารละลาย sustaining dose ครบ 30 นาทีแล้ว เริ่มเก็บตัวอย่างปัสสาวะและตัวอย่างเลือดจากหลอดเลือดแดง femoral โดยเก็บตัวอย่างปัสสาวะทุกๆ 10 นาที จนครบ 3 ตัวอย่าง (นาทีที่ 30, 40, และ 50) ก่อนเก็บตัวอย่างปัสสาวะแต่ละครั้งทำการเอา

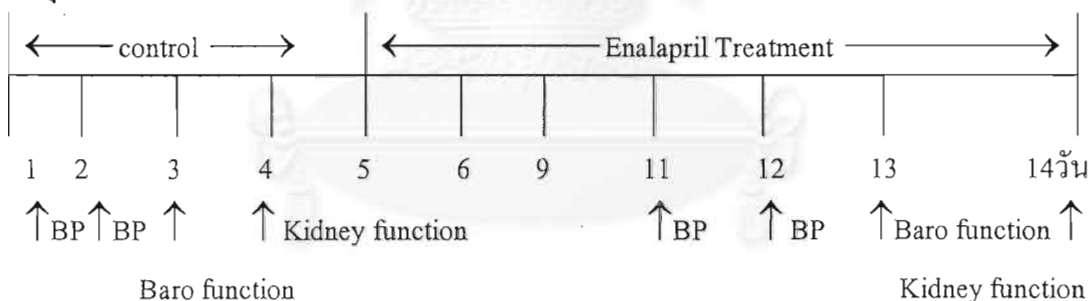
ปัสสาวะออกมาจากกระเพาะปัสสาวะให้หมดก่อนทุกครั้ง และเก็บตัวอย่างเลือดในช่วงกึ่งกลางของการเก็บตัวอย่างปัสสาวะในแต่ละครั้ง (นาฬิกาที่ 35,45, และ55) (ภาพที่ 2) เก็บตัวอย่างเลือดไว้ในหลอดที่มีสารป้องกันการแข็งตัวของเลือด (heparin) นำตัวอย่างเลือดส่วนหนึ่งหาค่าเม็ดเลือดแดงอัดแน่นภายหลังการสิ้นสุดการทดลอง ส่วนที่เหลือนำไปปั่นแยกพลาสมาแล้วเก็บพลาสมาพร้อมตัวอย่างปัสสาวะไว้ที่ -20°C จนกว่าจะนำไปวิเคราะห์หา PAH, Inulin, electrolytes และ osmolality



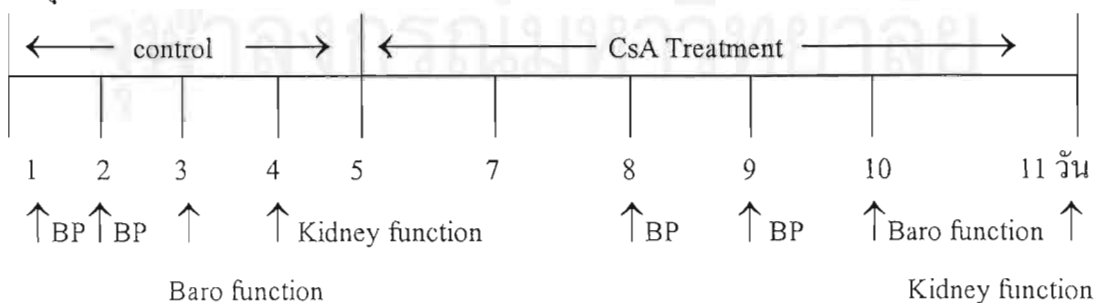
ภาพที่ 2 วิธีการศึกษาหน้าที่ของไต

สรุป

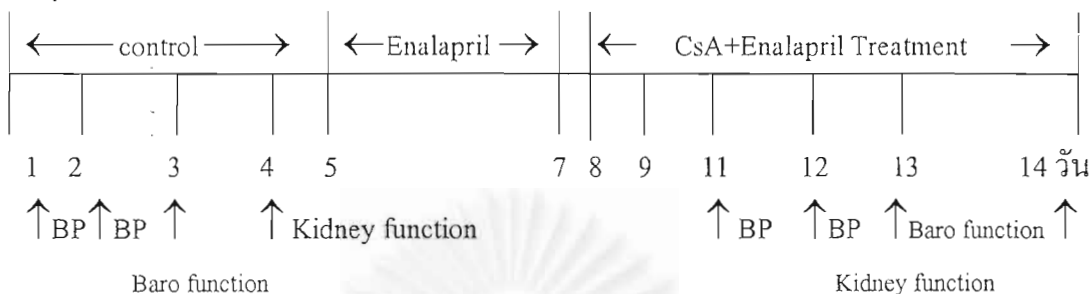
กลุ่มที่ 1



กลุ่มที่ 2



กลุ่มที่ 3



ภาพที่ 3 วันที่ทำการศึกษา วัดความดันเลือด อัตราการเต้นของหัวใจ การทำงานของ baroreceptor reflex และหน้าที่ของไต

การคำนวณการศึกษาหน้าที่ของไต

1. การวัดอัตราการกรองที่กลอเมอรูลัส

เนื่องจาก inulin เป็นสารที่ถูกกรองจากหลอดเลือดฝอยที่กลอเมอรูลัสได้เป็นอย่างดี ไม่ถูกดูดกลับและไม่ถูกขับเพิ่มในหลอดไต และไม่ถูกสลาย สังเคราะห์ และเก็บสะสมในเนื้อเยื่อไต ดังนั้นในหน่วยเวลาใดๆ ปริมาณของ inulin ที่ถูกกรองออกมาจะเท่ากับปริมาณของ inulin ในปัสสาวะที่ขับทิ้งออกมาใน 1 หน่วยเวลา ซึ่งเมื่อนำเอาปริมาตรของปัสสาวะที่ได้นี้มาคูณกับปริมาณของ inulin ที่มีอยู่ในปัสสาวะจำนวนนี้ ก็จะได้เท่ากับความเข้มข้นของ inulin ในพลาสมาคูณกับปริมาตรของพลาสมาที่ถูกกรองผ่านกลอเมอรูลัส ดังนั้นจึงนำเอา inulin มาเป็นตัวคำนวณหาอัตราการกรองของไต (GFR) โดยทำการวัดปริมาณของ inulin ในพลาสมาและในปัสสาวะและปริมาตรของปัสสาวะในหนึ่งหน่วยเวลา ซึ่งคำนวณตามสูตร

$$GFR = \frac{U_{in} \times V}{P_{in}} \quad \text{มล.ต่อ นาที}$$

U_{in} = ปริมาณของ inulin ในปัสสาวะ

P_{in} = ปริมาณของ inulin ในพลาสมา

V = อัตราการไหลของปัสสาวะ (มล.ต่อ นาที)

2. การวัดอัตราการไหลของพลาสมาที่ผ่านไต (renal plasma flow)

เนื่องจาก PAH เป็นสารที่ถูกกำจัดออกจากร่างกายโดยไตได้เป็นอย่างดี โดยอาศัยการกรองผ่านไตร่วมกับการหลั่งเพิ่มในหลอดเลือด จึงทำให้ไม่มีสาร PAH หลงเหลือเข้าไปในหลอดเลือดที่นำเลือดออกนอกไต (renal vein) เลย นั่นคือไตสามารถกำจัด PAH ออกจากพลาสมาที่เข้าสู่ไตได้ทั้งหมด ดังนั้น clearance ของ PAH จึงมีค่าเท่ากับปริมาตรของพลาสมาที่ไหลเข้าไต ซึ่งทำการวัดความเข้มข้นของ PAH ในพลาสมาและปัสสาวะ และปริมาตรของปัสสาวะในหนึ่งหน่วยเวลา แล้วนำมาคำนวณตามสูตร

$$RPF = \frac{U_{PAH} \times V}{P_{PAH}} \quad \text{มล.ต่อ นาที}$$

U_{PAH} = ปริมาณของ PAH ในปัสสาวะ
 P_{PAH} = ปริมาณของ PAH ในพลาสมา
 V = อัตราการไหลของปัสสาวะ (มล.ต่อ นาที)

แต่ ค่าเฉลี่ยรานซ์ของ PAH นี้ นิยมเรียกว่า effective renal plasma flow (ERPF) คือเป็น ส่วนที่ไหลผ่านไปยังเนฟรอนของไต โดยไม่นับรวมพลาสมาที่เหลือประมาณ 10% ที่ไปเลี้ยงบริเวณซึ่งไม่เกี่ยวกับการกรองและการหลั่งเพิ่ม เช่น renal capsule

ส่วนค่า effective renal blood flow (ERBF) คำนวณได้จากนำเอาค่าเม็ดเลือดแดงอัดแน่น (Hct) มาคำนวณดังสูตร

$$ERBF = \frac{ERPF}{1 - (Hct/100)} \quad \text{มล.ต่อ นาที}$$

3. ค่าความต้านทานของหลอดเลือดที่ไต (renal vascular resistance; RVR) คำนวณตามสูตร

$$RVR = \frac{MAP}{ERBF} \quad \text{มม.ปรอท ต่อ มล. ต่อ นาที ต่อ กก.}$$

MAP = ค่าความดันเลือดแดงเฉลี่ย (มม.ปรอท)

ERBF = ปริมาณเลือดที่ไหลผ่านไตในหนึ่งหน่วยเวลา

4. การวัดการทำงานของไตในการควบคุมความเข้มข้นของสารที่เกี่ยวกับแรงดันออสโมติก โดยวัดออสโมลาร์ เคลียร์เรนซ์ (osmolar clearance; C_{osm}) ซึ่งคำนวณตามสูตร

$$C_{osm} = \frac{U_{osm} \times V}{P_{osm}} \quad \text{มล. ต่อ นาที}$$

C_{osm} = osmolar clearance (มล. ต่อ นาที)

U_{osm} = ความเข้มข้นของสารที่รักษาแรงดันออสโมติกในปัสสาวะ (มิลลิโมล ต่อ ลิตร)

P_{osm} = ความเข้มข้นของสารที่รักษาแรงดันออสโมติกในพลาสมา (มิลลิโมล ต่อ ลิตร)

V = อัตราการไหลของปัสสาวะ (มล. ต่อ นาที)

5. อัตราการขับน้ำที่อย่างเดียวเรียกว่า free water clearance ซึ่งคำนวณตามสูตร

$$\text{free water clearance } (C_{H_2O}) = V - C_{osm} \quad \text{มล. ต่อ นาที}$$

V = อัตราการไหลของปัสสาวะ (มล. ต่อ นาที)

C_{osm} = osmolar clearance (มล. ต่อ นาที)

6. อัตราการขับทิ้งของอิเล็กโทรไลต์ทางปัสสาวะ (urinary electrolyte excretion) ได้แก่ โซเดียม โปแตสเซียม แคลเซียม ฟอสเฟต และคลอไรด์ คำนวณตามสูตร

$$\text{urinary electrolyte excretion} = U_e \times V \quad \text{มิลลิโมล ต่อ นาที}$$

U_e = ความเข้มข้นของอิเล็กโทรไลต์ในปัสสาวะ (มิลลิโมลต่อมิลลิลิตร)

V = อัตราการไหลของปัสสาวะ (มล. ต่อ นาที)

7. สัดส่วนของการขับทิ้งอิเล็กโทรไลต์ในปัสสาวะ เรียกว่า fractional excretion ของอิเล็กโทรไลต์ ได้แก่ โซเดียม โปแตสเซียม แคลเซียม ฟอสเฟต และคลอไรด์ ซึ่งคำนวณได้ตามสูตร

$$\text{fractional excretion of electrolytes (\%)} = \frac{U_E V / P_E}{\text{GFR}} \times 100$$

U_E = ความเข้มข้นของอิเล็กโทรไลต์ในปัสสาวะ (มิลลิโมลต่อมิลลิลิตร)

V = อัตราการไหลของปัสสาวะ (มล.ต่อนาที)

P_E = ความเข้มข้นของอิเล็กโทรไลต์ในพลาสมา (มิลลิโมลต่อมิลลิลิตร)

วิธีการตรวจวัดสารในตัวอย่างเลือดและปัสสาวะ

1. ปริมาณโซเดียมและโปแตสเซียม ด้วย Flame photometer (Flame photometer 410C, Ciba Corning Inc., USA)
2. ปริมาณคลอไรด์ด้วย Chloridometer (Chloride analyser 925, Ciba Corning Inc., USA)
3. ความเข้มข้นของ inulin ด้วยวิธี Anthrone method (Young and Raisz, 1952)
4. ความเข้มข้นของ PAH ด้วยวิธี Ethylenediamine (Brun, 1951)
5. วัด osmolarity ด้วยเครื่อง freezing osmometer (Osmometer 3D3, Advance Instruments Inc., USA)
6. วัดฟอสฟอรัสด้วยวิธี Colorimetric method (Fiske and Subbarow, 1952)
7. วัดแคลเซียมด้วยวิธี Colorimetric method (Moorehead and Biggs, 1974)

สถิติที่ใช้ในการวิจัย

แสดงผลการศึกษาด้วยค่าเฉลี่ย (\bar{X}) \pm ค่าความคลาดเคลื่อนมาตรฐาน (standard error of the mean; S.E.M.) (Mean \pm S.E.M.)

เปรียบเทียบข้อมูลภายในกลุ่มเดียวกันด้วย paired student's t-test

แสดงความมีนัยสำคัญที่ระดับ $p < 0.05$

บทที่ 4

ผลการทดลอง

ต่อระบบไหลเวียนเลือด

ความดันเลือด

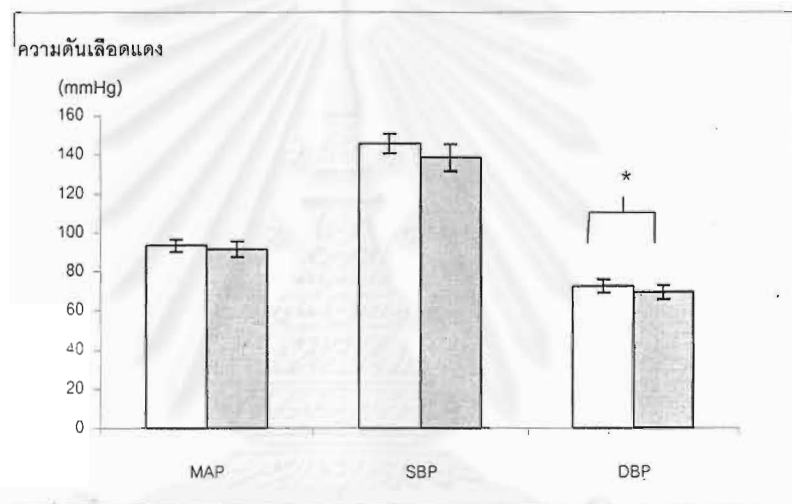
กลุ่ม enalapril (ภาพที่ 4) ความดันเลือดแดงเฉลี่ย (MAP) ความดันเลือดแดงสูงสุดในหลอดเลือด (SBP) ไม่มีความแตกต่างเมื่อเปรียบเทียบระหว่างก่อนและหลังได้รับยา (93.43 ± 3.14 , 91.57 ± 4.07 มม.ปรอท และ 145.85 ± 4.99 , 138.63 ± 6.88 มม.ปรอท ตามลำดับ) แต่ค่าความดันเลือดแดงต่ำสุดในหลอดเลือด (DBP) หลังได้รับ enalapril (69.4 ± 3.59 มม.ปรอท) ลดต่ำลงอย่างมีนัยสำคัญ ($p < 0.05$) เมื่อเปรียบเทียบกับช่วงควบคุม (75.52 ± 3.46 มม.ปรอท)

กลุ่ม CsA (ภาพที่ 5) หลังได้รับ CsA 20 มก.ต่อกก.ต่อวัน พบว่าความดันเลือดแดงทั้งสามค่าเพิ่มสูงขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ ($p < 0.05$) เมื่อเปรียบเทียบกับช่วงก่อนได้รับยา โดยค่า MAP เท่ากับ 87.56 ± 4.15 และเพิ่มสูงเป็น 108.81 ± 4.48 มม.ปรอท, ค่า SBP เท่ากับ 133.22 ± 6.12 และเพิ่มสูงเป็น 157.78 ± 5.77 มม.ปรอท, และค่า DBP เท่ากับ 67.15 ± 3.98 และเพิ่มสูงขึ้นเป็น 84.84 ± 3.56 มม.ปรอท

กลุ่ม enalapril ร่วมกับ CsA (ภาพที่ 6) เมื่อให้ enalapril ร่วมกับ CsA พบว่าสามารถลดระดับความดันเลือดทั้งสามค่าลงมาได้จนไม่มีความแตกต่างจากค่าควบคุม โดยค่าควบคุมของ MAP อยู่ที่ระดับ 85.62 ± 3.82 มม.ปรอท และหลังได้รับยาค่าอยู่ที่ระดับ 91.78 ± 3.85 มม.ปรอท ส่วนค่าควบคุม SBP อยู่ที่ระดับ 125.8 ± 4.81 มม.ปรอท หลังได้รับยาค่าอยู่ที่ระดับ 133.93 ± 3.94 มม.ปรอท และค่าควบคุมของ DBP อยู่ที่ระดับ 66.84 ± 3.43 มม.ปรอท และหลังได้รับยาค่าอยู่ที่ระดับ 72.47 ± 3.5 มม.ปรอท

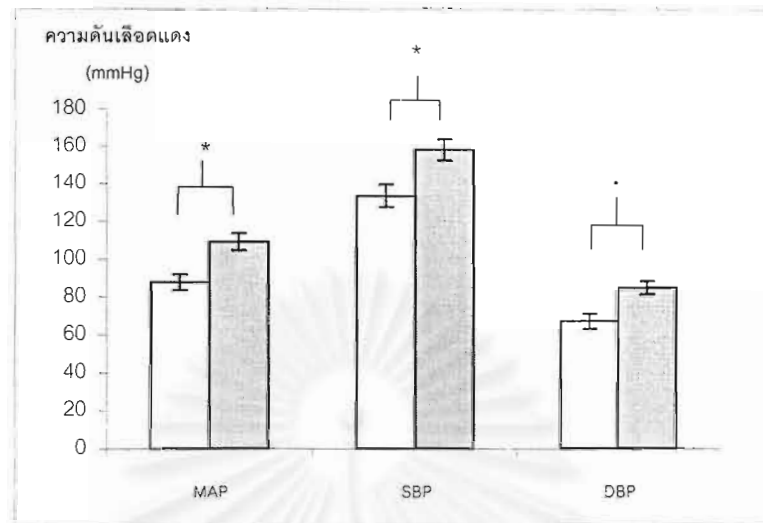
อัตราการเต้นของหัวใจ (ภาพที่ 7)

พบว่าค่าอัตราการเต้นของหัวใจไม่มีความแตกต่างเมื่อเปรียบเทียบระหว่างช่วงควบคุม และช่วงหลังได้รับยาของกลุ่มที่ได้รับ enalapril และ CsA แต่ในกลุ่มที่ได้รับ enalapril ร่วมกับ CsA พบว่าหลังได้รับยาอัตราการเต้นของหัวใจ 77.68 ± 4.57 ครั้งต่อนาที ลดลงอย่างมีนัยสำคัญ ($p < 0.05$) เมื่อเปรียบเทียบกับช่วงควบคุม 84.65 ± 4.15 ครั้งต่อนาที

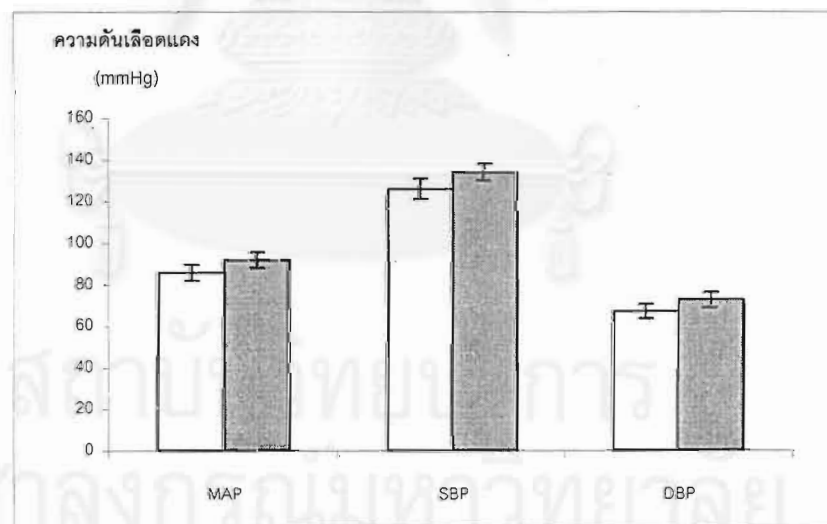


ภาพที่ 4 ระดับความดันเลือดแดงเฉลี่ย (MAP) ความดันเลือดแดงสูงสุดในหลอดเลือด (SBP) และความดันเลือดแดงต่ำสุดในหลอดเลือด (DBP) ก่อน (□) และ หลัง (■) ได้รับ enalapril (* $p < 0.05$)

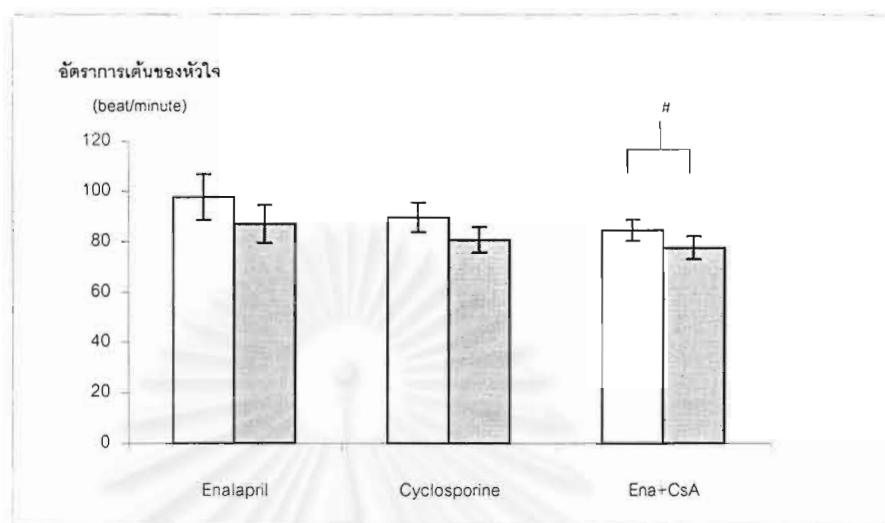
สงวนลิขสิทธิ์
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



ภาพที่ 5 ระดับความดันเลือดแดงเฉลี่ย (MAP) ความดันเลือดแดงสูงสุดในหลอดเลือด (SBP) และ ความดันเลือดแดงต่ำสุดในหลอดเลือด (DBP) ก่อน (□) และหลัง (■) ด้รับ cyclosporin A (* $p < 0.05$)



ภาพที่ 6 ระดับความดันเลือดแดงเฉลี่ย (MAP) ความดันเลือดแดงสูงสุดในหลอดเลือด (SBP) และความดันเลือดแดงต่ำสุดในหลอดเลือด (DBP) ก่อน (□) และหลัง (■) ด้รับ enalapril ร่วมกับ cyclosporin A



ภาพที่ 7 ค่าอัตราการเต้นของหัวใจในกลุ่ม Enalapril (Ena), Cyclosporin A (CsA) และ Ena ร่วมกับ CsA ก่อน (□) และหลัง (■) ได้รับความยา (# $p < 0.05$)

การทำงานของ baroreceptor reflex

กลุ่ม enalapril (ภาพที่ 8 และตารางที่ 1) จากภาพที่แสดงความสัมพันธ์ของอัตราการเต้นของหัวใจที่ตอบสนองต่อการลดลงของความดันเลือดโดยฉีด SNP พบว่าค่า set point ในช่วงควบคุมมีค่า 112.12 ± 13.5 มม.ปรอท ($r = 0.43 \pm 0.09$) ซึ่งไม่แตกต่างเมื่อเปรียบเทียบกับช่วงหลังได้รับความยา 120.05 ± 8.92 มม.ปรอท ($r = 0.71 \pm 0.12$) ส่วนค่า sensitivity ของรีเฟลกซ์นี้ไม่มีความแตกต่างระหว่างช่วงควบคุม -0.57 ± 0.23 เมื่อเปรียบเทียบกับช่วงหลังได้รับความยา -1.032 ± 0.28 จากการศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างอัตราการเต้นของหัวใจที่ตอบสนองต่อการเพิ่มสูงขึ้นของความดันเลือดโดยฉีด PE (ภาพที่ 9) พบว่าค่า set point ของช่วงควบคุม 92.73 ± 7.64 มม.ปรอท ($r = 0.95 \pm 0.01$) ไม่มีความแตกต่างเมื่อเปรียบเทียบกับช่วงหลังได้รับความยา 96.25 ± 6.16 มม.ปรอท ($r = 0.88 \pm 0.02$) ส่วนค่า sensitivity ไม่มีความแตกต่างระหว่างช่วงควบคุม -0.65 ± 0.09 และช่วงหลังได้รับความยา -0.62 ± 0.08

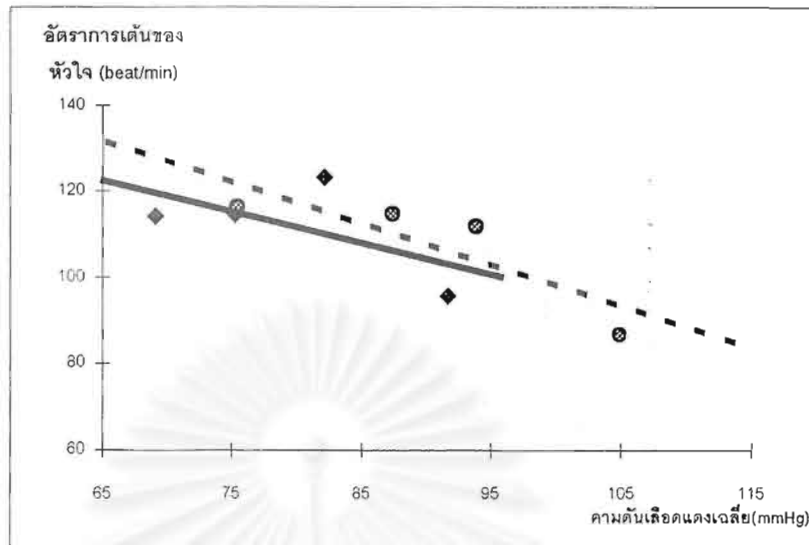
กลุ่ม CsA (ภาพที่ 10 และตารางที่ 1) จากภาพที่แสดงความสัมพันธ์ของอัตราการเต้นของหัวใจที่ตอบสนองต่อการลดลงของความดันเลือดโดยฉับ SNP พบว่าค่า set point ไม่มีความแตกต่างระหว่างช่วงควบคุม 98.68 ± 4.33 มม.ปรอท ($r=0.79 \pm 0.11$) กับช่วงหลังได้รับยา 96.81 ± 8.82 มม.ปรอท ($r=0.73 \pm 0.13$) ส่วนค่า sensitivity ไม่มีความแตกต่างระหว่างช่วงควบคุม -2.17 ± 0.78 กับช่วงหลังได้รับยา -1.84 ± 0.53 และเมื่อศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างอัตราการเต้นของหัวใจที่ตอบสนองต่อการเพิ่มสูงขึ้นของความดันเลือดโดยฉับ PE (ภาพที่ 11) พบว่าค่า set point ไม่มีความแตกต่างระหว่างช่วงควบคุม 89.26 ± 5.61 มม.ปรอท ($r=0.93 \pm 0.02$) กับช่วงหลังได้รับยา 106.94 ± 27.09 มม.ปรอท ($r=0.63 \pm 0.16$) แต่ค่า sensitivity ลดลงจากค่าในช่วงควบคุม -0.73 ± 0.09 ภายหลังได้รับยา -0.37 ± 0.14 อย่างมีนัยสำคัญ ($p < 0.05$)

กลุ่ม enalapril ร่วมกับ CsA (ภาพที่ 12 และตารางที่ 1) จากภาพที่แสดงความสัมพันธ์ของอัตราการเต้นของหัวใจที่ตอบสนองต่อการลดลงของความดันเลือดโดยฉับ SNP พบว่าค่า set point ในช่วงควบคุม 91.81 ± 6.19 มม.ปรอท ($r=0.79 \pm 0.05$) ไม่มีความแตกต่างกับช่วงหลังได้รับยา 95.56 ± 5.21 มม.ปรอท ($r=0.87 \pm 0.02$) ส่วนค่า sensitivity ของในช่วงควบคุม -3.50 ± 1.00 ไม่มีความแตกต่างกับช่วงหลังได้รับยา -3.01 ± 0.66 และเมื่อศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างอัตราการเต้นของหัวใจที่ตอบสนองต่อการเพิ่มสูงขึ้นของความดันเลือดโดยฉับ PE (ภาพที่ 13) พบว่าค่า set point ในช่วงควบคุม 79.67 ± 8.71 มม.ปรอท ($r=0.82 \pm 0.02$) ไม่แตกต่างจากช่วงภายหลังได้รับยา 88.56 ± 4.79 มม.ปรอท ($r=0.69 \pm 0.11$) อย่างมีนัยสำคัญ และค่า sensitivity ไม่มีความแตกต่างระหว่างช่วงควบคุม -0.27 ± 0.03 กับช่วงหลังได้รับยา -0.21 ± 0.05

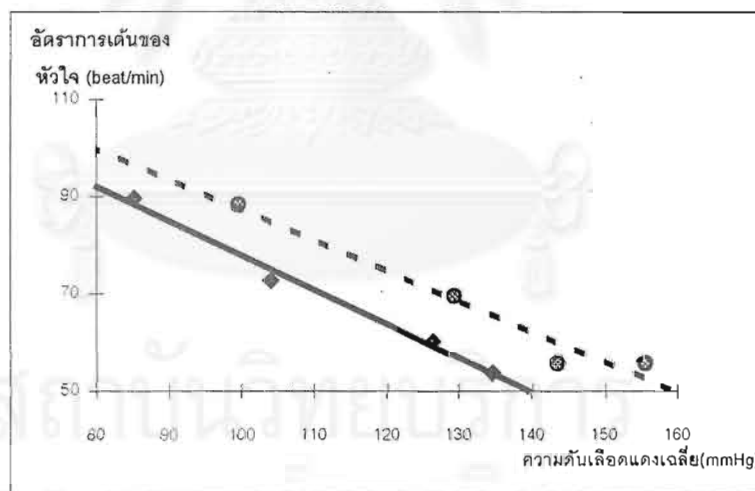
ตารางที่ 1 ค่า sensitivity และ setpoint ของ baroreceptor reflex ที่ตอบสนองต่อ SNP และ PE ในกลุ่มที่ได้รับ enalapril, cyclosporin A และ enalapril ร่วมกับ cyclosporin A ก่อนและหลังได้รับยา ค่าที่ได้แสดงในรูป Mean± S.E.M.

Group	Sensitivity	set point(mmHg)	sensitivity	set point (mmHg)
	SNP	SNP	PE	PE
Enalapril				
before	-0.57±0.23	112.12±13.50	-0.65±0.09	92.73±7.64
after	-1.032±0.28	120.05±8.92	-0.62±0.08	96.25±6.16
Cyclosporin A				
before	-2.17±0.78	98.68±4.33	-0.73±0.09	89.26±5.61
after	-1.84±0.53	96.81±8.82	-0.37±0.14*	106.94±27.09
Enalapril+CyclosporinA				
before	-3.05±1.00	91.81±6.19	-0.27±0.03	79.67±8.71
after	-3.01±0.66	95.61±5.21	-0.21±0.05	88.56±4.79

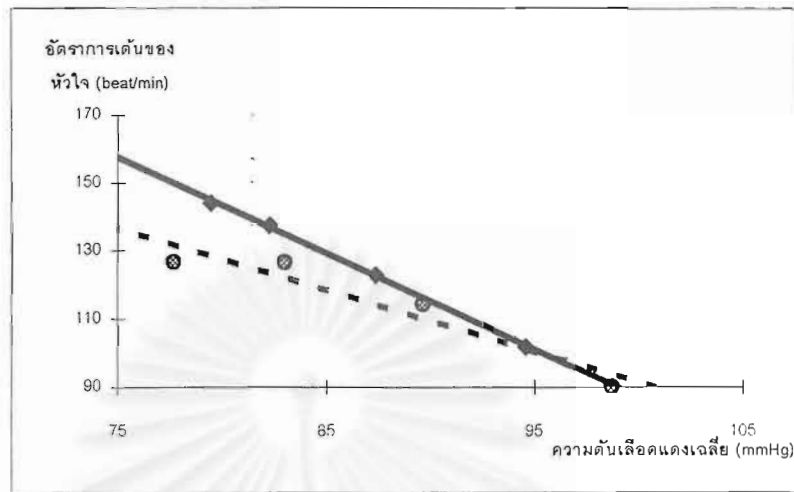
* p<0.05



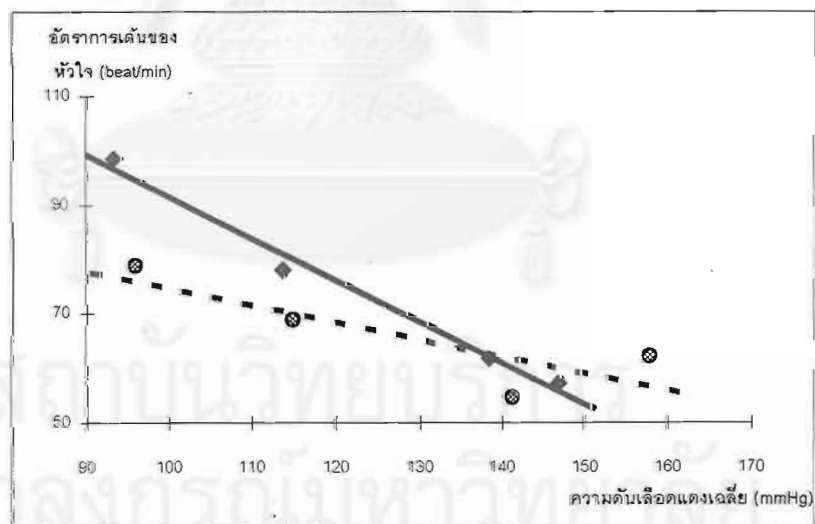
ภาพที่ 8 ความสัมพันธ์ระหว่างอัตราการเต้นของหัวใจที่ตอบสนองต่อความดันเลือดแดงเฉลี่ยที่ลดลงด้วย sodium nitroprusside ก่อน (—) และหลัง (-----) ได้รับ enalapril ค่าแต่ละจุดได้จากค่าเฉลี่ยรวมของสุนัขภายในกลุ่มเดียวกัน (n=5)



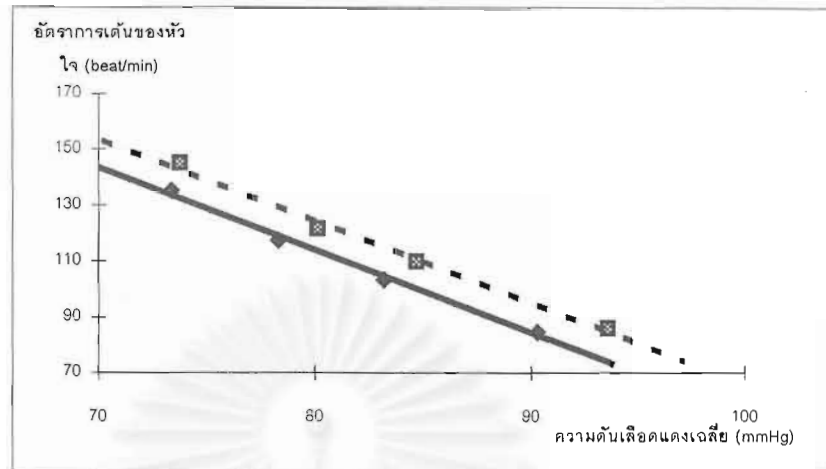
ภาพที่ 9 ความสัมพันธ์ระหว่างอัตราการเต้นของหัวใจที่ตอบสนองต่อความดันเลือดแดงเฉลี่ยที่เพิ่มขึ้นด้วย phenylephrine ก่อน (—) และหลัง (-----) ได้รับ enalapril ค่าแต่ละจุดได้จากค่าเฉลี่ยรวมของสุนัขภายในกลุ่มเดียวกัน (n=5)



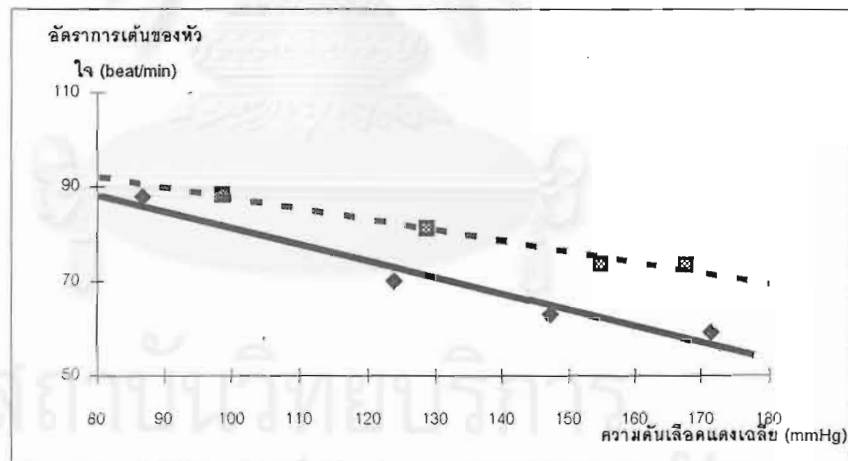
ภาพที่ 10 ความสัมพันธ์ระหว่างอัตราการเต้นของหัวใจที่ตอบสนองต่อความดันเลือดแดงเฉลี่ยที่ลดลงด้วย sodium nitroprusside ก่อน (—) และหลัง (-----) ที่ได้รับ Cyclosporin A ค่าแต่ละจุดได้จากค่าเฉลี่ยรวมของสุนัขภายในกลุ่มเดียวกัน (n=5)



ภาพที่ 11 ความสัมพันธ์ระหว่างอัตราการเต้นของหัวใจที่ตอบสนองต่อความดันเลือดแดงเฉลี่ยที่เพิ่มขึ้นด้วย phenylephrine ก่อน (—) และหลัง (-----) ที่ได้รับ Cyclosporin A ค่าแต่ละจุดได้จากค่าเฉลี่ยรวมของสุนัขภายในกลุ่มเดียวกัน (n=5)



ภาพที่ 12 ความสัมพันธ์ระหว่างอัตราการเต้นของหัวใจที่ตอบสนองต่อความดันเลือดแดงเฉลี่ยที่ลดลงด้วย sodium nitroprusside ก่อน (—) และหลัง (-----) ที่ได้รับ enalapril ร่วมกับ cyclosporin A ค่าแต่ละจุดได้จากค่าเฉลี่ยรวมของสุนัขภายในกลุ่มเดียวกัน (n=5)

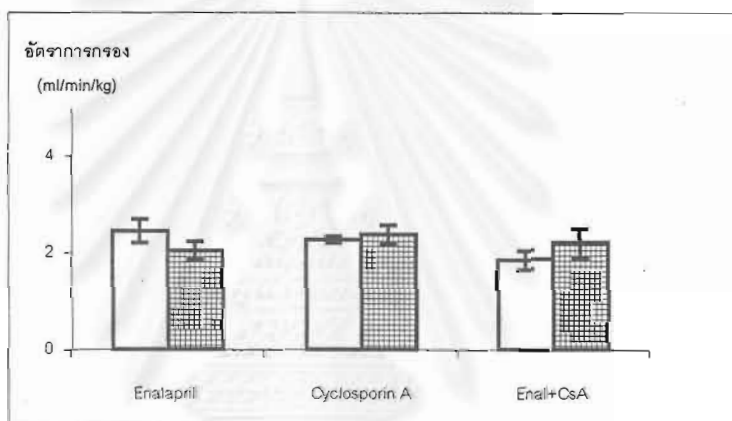


ภาพที่ 13 ความสัมพันธ์ระหว่างอัตราการเต้นของหัวใจที่ตอบสนองต่อความดันเลือดแดงเฉลี่ยที่เพิ่มขึ้นด้วย phenylephrine ก่อน (—) และหลัง (-----) ที่ได้รับ enalapril ร่วมกับ cyclosporin A ค่าแต่ละจุดได้จากค่าเฉลี่ยรวมของสุนัขภายในกลุ่มเดียวกัน (n=5)

ผลต่อการทำหน้าที่ของไต

อัตราการกรอง (ภาพที่ 14)

ไม่พบความแตกต่างของค่าอัตราการกรองระหว่างช่วงควบคุมกับช่วงหลังได้รับยาของกลุ่มที่ได้รับ enalapril, CsA และ enalapril ร่วมกับ CsA เมื่อเปรียบเทียบภายในกลุ่มเดียวกัน

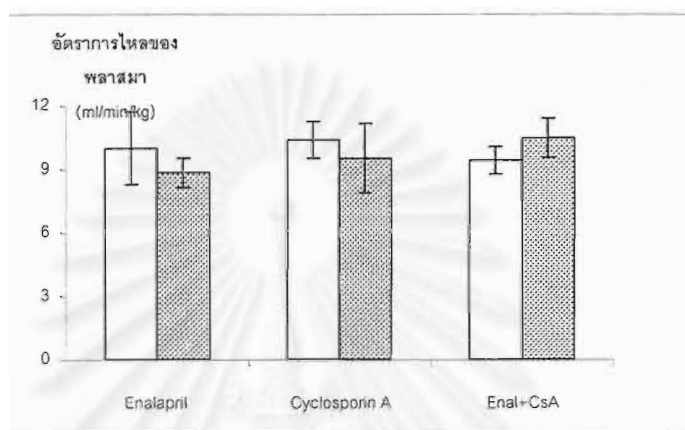


ภาพที่ 14 อัตราการกรองที่ไตในกลุ่มที่ได้รับ enalapril (Enal), cyclosporin A (CsA) และ enal ร่วมกับ CsA ในช่วงก่อน (□) และหลังได้รับยา (▨)

อัตราการไหลของพลาสมาผ่านไต (ภาพที่ 15)

ไม่พบความแตกต่างของค่าอัตราการไหลของพลาสมาผ่านไตระหว่างช่วงควบคุมกับช่วงหลังได้รับยาของทั้งสามกลุ่มเมื่อเปรียบเทียบภายในกลุ่มเดียวกัน โดยในกลุ่มที่ได้รับ enalapril พบว่าอัตราการไหลของพลาสมาผ่านไตมีแนวโน้มลดลง โดยลดลงจาก 10.0 ± 1.72 มล.ต่อนาทีต่อกก. เป็น 8.83 ± 0.68 มล.ต่อนาทีต่อกก. ส่วนในกลุ่มที่ได้รับ CsA มีแนวโน้มลดลงโดยลดลงจาก 10.39 ± 0.86 มล.ต่อนาทีต่อกก. เป็น 9.52 ± 1.63 มล.ต่อนาทีต่อกก. และในกลุ่มที่

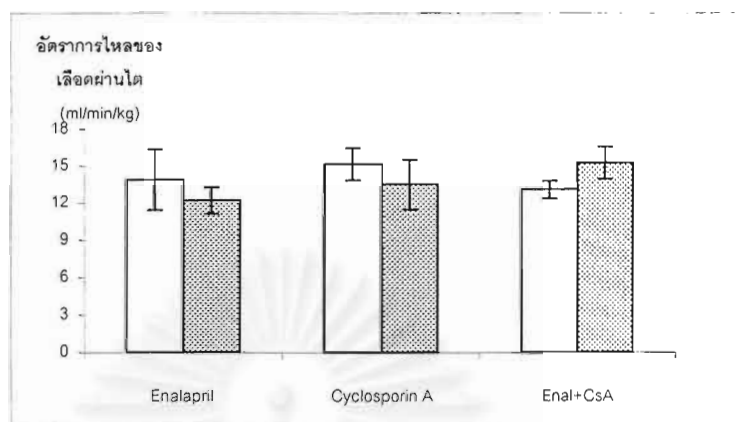
ได้รับ enalapril ร่วมกับ CsA มีแนวโน้มเพิ่มขึ้น โดยเพิ่มจาก 9.44 ± 0.65 มล.ต่อนาทีต่อกก. เป็น 10.48 ± 0.93 มล.ต่อนาทีต่อกก.



ภาพที่ 15 อัตราการไหลของพลาสมาผ่านไต ในกลุ่มที่ได้รับ Enalapril (Enal), Cyclosporin A (CsA) และ Enal ร่วมกับ CsA ในช่วงก่อน (□) และหลังได้รับยา (▨)

อัตราการไหลของเลือดผ่านไต (ภาพที่ 16)

ไม่พบความแตกต่างของค่าอัตราการไหลของเลือดผ่านไตระหว่างช่วงควบคุมกับช่วงหลังได้รับยาของทั้งสามกลุ่มเมื่อเปรียบเทียบภายในกลุ่มเดียวกัน โดยในกลุ่มที่ได้รับ enalapril พบว่าอัตราการไหลของเลือดผ่านไตมีแนวโน้มลดลง โดยลดลงจาก 13.90 ± 2.49 มล.ต่อนาทีต่อกก. เป็น 12.19 ± 1.07 มล.ต่อนาทีต่อกก. ส่วนในกลุ่มที่ได้รับ CsA มีแนวโน้มลดลงโดยลดลงจาก 15.16 ± 1.32 มล.ต่อนาทีต่อกก. เป็น 13.51 ± 2.03 มล.ต่อนาทีต่อกก. และในกลุ่มที่ได้รับ enalapril ร่วมกับ CsA มีแนวโน้มเพิ่มขึ้นโดยเพิ่มจาก 13.08 ± 0.71 มล.ต่อนาทีต่อกก. เป็น 15.28 ± 0.31 มล.ต่อนาทีต่อกก.

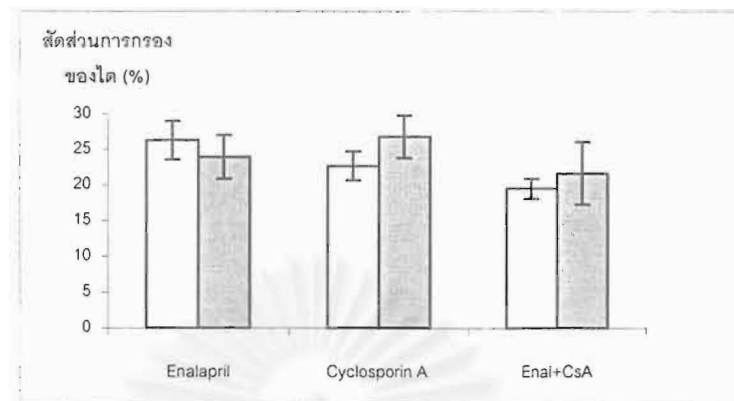


ภาพที่ 16 อัตราการไหลของเลือดไปผ่านไตในกลุ่มที่ได้รับ enalapril (Enal), Cyclosporin A (CsA) และ Enal ร่วมกับ CsA ในช่วงก่อน (□) และหลังได้รับยา (▨)

ค่าสัดส่วนของการกรองของไต (ภาพที่ 17)

ไม่พบความแตกต่างของค่าสัดส่วนการกรองของไตระหว่างช่วงควบคุมกับช่วงหลังได้รับยาของทั้งสามกลุ่มเมื่อเปรียบเทียบภายในกลุ่มเดียวกัน โดยในกลุ่มที่ได้รับ enalapril พบว่าอัตราการไหลของพลาสมาผ่านไตมีแนวโน้มลดลง โดยลดลงจาก $26.26 \pm 2.74\%$ เป็น $23.92 \pm 3.11\%$ ส่วนในกลุ่มที่ได้รับ CsA มีแนวโน้มเพิ่มขึ้นโดยเพิ่มจาก $22.68 \pm 2.01\%$ เป็น $26.83 \pm 3.01\%$ และในกลุ่มที่ได้รับ enalapril ร่วมกับ CsA มีแนวโน้มเพิ่มขึ้นโดยเพิ่มจาก $19.52 \pm 1.39\%$ เป็น $21.68 \pm 4.42\%$

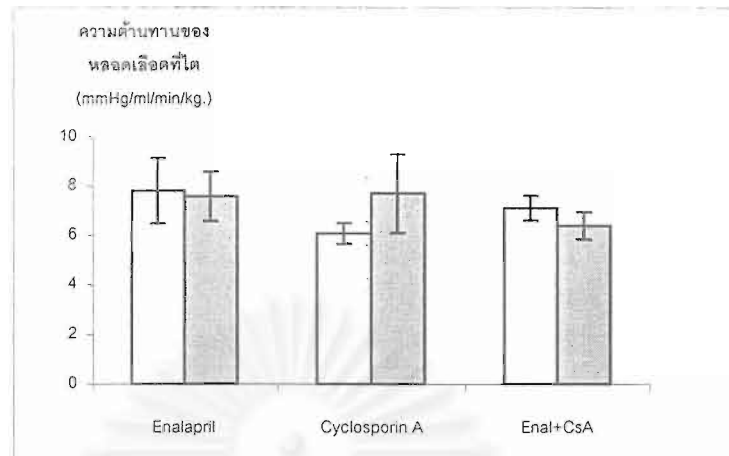
สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



ภาพที่ 17 สัดส่วนการกรองของไตในกลุ่มที่ได้รับ Enalapril (Enal), Cyclosporin A (CsA) และ Enal ร่วมกับ CsA ในช่วงก่อน (□) และหลังได้รับยา (■)

ค่าความต้านทานของหลอดเลือดที่ไต (ภาพที่ 18)

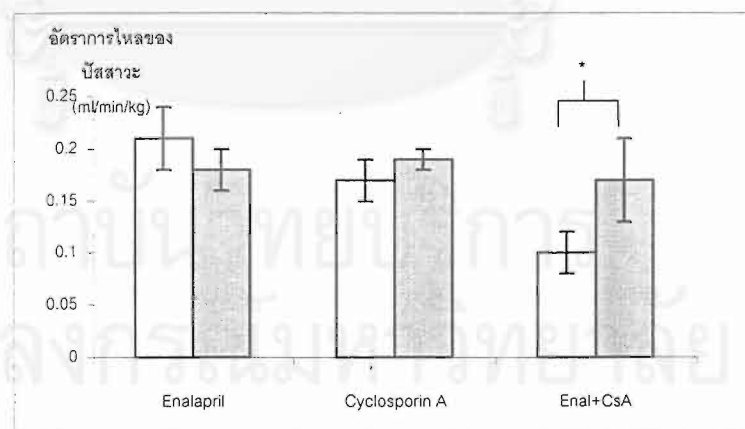
ไม่พบความแตกต่างของค่าความต้านทานของหลอดเลือดที่ไตระหว่างช่วงควบคุมกับช่วงหลังได้รับยาของทั้งสามกลุ่มเมื่อเปรียบเทียบภายในกลุ่มเดียวกัน แต่ในกลุ่มที่ได้รับ CsA ค่าความต้านทานของหลอดเลือดในไตมีแนวโน้มเพิ่มขึ้นอย่างชัดเจนโดยเพิ่มจาก 6.08 ± 0.42 มม.ปรอทต่อมล.ต่อนาทีต่อกก. เป็น 7.70 ± 1.59 มม.ปรอทต่อมล.ต่อนาทีต่อกก. และในกลุ่มที่ได้รับ enalapril ร่วมกับ CsA มีแนวโน้มลดลงโดยลดลงจาก 7.11 ± 0.5 มม.ปรอทต่อมล.ต่อนาทีต่อกก. เป็น 6.39 ± 0.55 มม.ปรอทต่อมล.ต่อนาทีต่อกก.



ภาพที่ 18 ค่าความต้านทานของหลอดเลือดที่ไตในกลุ่มที่ได้รับ Enalapril (Enal), Cyclosporin A (CsA) และ Enal ร่วมกับ CsA ในช่วงก่อน (□) และหลังได้รับยา (■)

อัตราการไหลของปัสสาวะ (ภาพที่ 19)

ไม่พบความแตกต่างของค่าอัตราการไหลของปัสสาวะอย่างมีนัยสำคัญระหว่างช่วงควบคุมกับช่วงหลังได้รับยาในกลุ่มที่ได้รับ enalapril และ CsA แต่ในกลุ่มที่ได้รับ enalapril ร่วมกับ CsA พบว่าค่าอัตราการไหลของปัสสาวะในช่วงควบคุม 0.10 ± 0.02 มล.ต่อนาทีต่อกก. เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ ($p < 0.05$) หลังได้รับยา 0.17 ± 0.04 มล.ต่อนาทีต่อกก.



ภาพที่ 19 อัตราการไหลของปัสสาวะในกลุ่มที่ได้รับ Enalapril (Enal), Cyclosporin A (CsA) และ Enal ร่วมกับ CsA ในช่วงก่อน (□) และหลังได้รับยา (■) (* $p < 0.05$)

ผลที่มีต่อการทำงานของไตในการควบคุมความเข้มข้นของสารที่เกี่ยวข้องกับแรงดันออสโมติก

ค่าออสโมลาลิตีของพลาสมา (ตารางที่ 2)

ไม่พบความแตกต่างของค่าออสโมลาลิตีในพลาสมาอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเปรียบเทียบระหว่างช่วงควบคุมกับช่วงหลังได้รับยาของกลุ่มที่ได้รับ enalapril, CsA และ enalapril ร่วมกับ CsA

ค่าออสโมลาลิตีของปัสสาวะ (ตารางที่ 2)

ไม่พบความแตกต่างของค่าออสโมลาลิตีในปัสสาวะอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเปรียบเทียบระหว่างช่วงควบคุมกับช่วงหลังได้รับยาของกลุ่มที่ได้รับ enalapril และ CsA แต่ในกลุ่มที่ได้รับ enalapril ร่วมกับ CsA พบว่าค่าออสโมลาลิตีในปัสสาวะลดลงอย่างมีนัยสำคัญ ($p < 0.05$) เมื่อเปรียบเทียบระหว่างช่วงควบคุม 526.85 ± 29.57 มิลลิออสโมล/ลิตร และช่วงหลังได้รับยา 412.63 ± 4.9 มิลลิออสโมล/ลิตร

ความเข้มข้นของโซเดียมในพลาสมา (ตารางที่ 2)

กลุ่ม Enalapril พบว่าความเข้มข้นของโซเดียมในพลาสมาลดลงอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเปรียบเทียบระหว่างช่วงควบคุม 138.95 ± 1.24 mEq/ml กับช่วงหลังได้รับยา 134.85 ± 1.44 mEq/ml

กลุ่ม CsA พบว่าความเข้มข้นของโซเดียมในพลาสมาลดลงอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเปรียบเทียบระหว่างช่วงควบคุม 136.45 ± 0.48 mEq/ml กับช่วงหลังได้รับยา 133.65 ± 0.76 mEq/ml

กลุ่ม Enalapril ร่วมกับ CsA พบว่าความเข้มข้นของโซเดียมในพลาสมาลดลงอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเปรียบเทียบระหว่างช่วงควบคุม 133.17 ± 0.54 mEq/ml กับช่วงหลังได้รับยา 129.83 ± 0.50 mEq/ml

ความเข้มข้นของโปแตสเซียมในพลาสมา (ตารางที่ 2)

ไม่พบความแตกต่างของความเข้มข้นของโปแตสเซียมในพลาสมาอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเปรียบเทียบระหว่างช่วงควบคุมกับช่วงหลังได้รับยาของกลุ่มที่ได้รับ enalapril, CsA และ enalapril ร่วมกับ CsA

ความเข้มข้นของแคลเซียมในพลาสมา (ตารางที่ 2)

ไม่พบความแตกต่างของความเข้มข้นของแคลเซียมในพลาสมาอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเปรียบเทียบระหว่างช่วงควบคุมกับช่วงหลังได้รับยาของกลุ่มที่ได้รับ enalapril, CsA และ enalapril ร่วมกับ CsA

ความเข้มข้นของฟอสเฟตในพลาสมา (ตารางที่ 2)

ไม่พบความแตกต่างของความเข้มข้นของฟอสเฟตในพลาสมาอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเปรียบเทียบระหว่างช่วงควบคุมกับช่วงหลังได้รับยาของกลุ่มที่ได้รับ enalapril, CsA และ enalapril ร่วมกับ CsA

ความเข้มข้นของกลูโคสในพลาสมา (ตารางที่ 2)

ไม่พบความแตกต่างของความเข้มข้นของกลูโคสในพลาสมาอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเปรียบเทียบระหว่างช่วงควบคุมกับช่วงหลังได้รับยาของกลุ่มที่ได้รับ enalapril, CsA และ enalapril ร่วมกับ CsA

อัตราการขับทิ้งของโซเดียมในปัสสาวะ (ตารางที่ 3)

ไม่พบความแตกต่างของอัตราการขับทิ้งของโซเดียมในปัสสาวะอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเปรียบเทียบระหว่างช่วงควบคุมกับช่วงหลังได้รับยาของกลุ่มที่ได้รับ enalapril, CsA และ enalapril ร่วมกับ CsA แต่ในกลุ่มที่ได้รับ enalapril ร่วมกับ CsA พบว่าอัตราการขับทิ้งของ

โซเดียมในปัสสาวะมีแนวโน้มเพิ่มสูงขึ้นจากช่วงควบคุม 158.34 ± 29.20 มิลลิอ็อกซิวาเลนต่อนาที เป็น 221.83 ± 71.33 มิลลิอ็อกซิวาเลนต่อนาที ช่วงหลังได้รับยา

อัตราการขับทิ้งของโปแตสเซียมในปัสสาวะ (ตารางที่ 3)

ไม่พบความแตกต่างของอัตราการขับทิ้งของโปแตสเซียมในปัสสาวะอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเปรียบเทียบระหว่างช่วงควบคุมกับช่วงหลังได้รับยาของกลุ่มที่ได้รับ enalapril, CsA และ enalapril ร่วมกับ CsA

อัตราการขับทิ้งของแคลเซียมในปัสสาวะ (ตารางที่ 3)

ไม่พบความแตกต่างของอัตราการขับทิ้งของแคลเซียมในปัสสาวะอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเปรียบเทียบระหว่างช่วงควบคุมกับช่วงหลังได้รับยาของกลุ่มที่ได้รับ enalapril, CsA และ enalapril ร่วมกับ CsA

อัตราการขับทิ้งของฟอสเฟตในปัสสาวะ (ตารางที่ 3)

ไม่พบความแตกต่างของอัตราการขับทิ้งของฟอสเฟตในปัสสาวะอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเปรียบเทียบระหว่างช่วงควบคุมกับช่วงหลังได้รับยาในกลุ่มที่ได้รับ enalapril, CsA และ enalapril ร่วมกับ CsA

อัตราการขับทิ้งของคลอไรด์ในปัสสาวะ (ตารางที่ 3)

ไม่พบความแตกต่างของอัตราการขับทิ้งของคลอไรด์ในปัสสาวะอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเปรียบเทียบระหว่างช่วงควบคุมกับช่วงหลังได้รับยาของกลุ่มที่ได้รับ enalapril, CsA และ enalapril ร่วมกับ CsA แต่ในกลุ่มที่ได้รับ enalapril ร่วมกับ CsA พบว่าอัตราการขับทิ้งของคลอไรด์ในปัสสาวะมีแนวโน้มเพิ่มสูงขึ้นโดยเพิ่มจากช่วงควบคุม 73.84 ± 19.57 มิลลิอ็อกซิวาเลนต่อนาที เป็น 122.24 ± 49.99 มิลลิอ็อกซิวาเลนต่อนาที ช่วงหลังได้รับยา

ตารางที่ 2 ค่าออกโมลาลิตีของพลาสมา (Posm), ออกโมลาลิตีของปัสสาวะ (Uosm), ออกโมลาร์เคลียแรนซ์ (Cosm) อัตราการขับทิ้งของน้ำ (C_{H_2O}) และความเข้มข้นของอิเล็กโทรไลต์ (โซเดียม, Na^+ ; โปแตสเซียม, K^+ ; แคลเซียม, Ca^{2+} ; ฟอสเฟต, Pi และคลอไรด์, Cl^-) ในพลาสมา ในกลุ่มที่ได้รับ Enalapril, Cyclosporin A (CsA) และ Enalapril ร่วมกับ CsA (Mean \pm S.E.M.)

Group	Posm (mEq/ml)	Uosm (mEq/ml)	Cosm (ml/min)	C_{H_2O} (ml/min)	P[Na^+] (mEq/ml)	P[K^+] (mEq/ml)	P[Ca^{2+}] (mEq/ml)	P[Pi] (mEq/ml)	P[Cl^-] (mEq/ml)
Enalapril									
Before	305.2 \pm 3.18	399.27 \pm 57.55	4.19 \pm 0.5	-0.79 \pm 0.46	138.95 \pm 1.24	3.56 \pm 0.17	9.79 \pm 0.31	3.83 \pm 0.26	110.74 \pm 1.3
After	306.67 \pm 1.38	408.10 \pm 37.23	3.7 \pm 0.5	-0.88 \pm 0.31	134.85 \pm 1.44	3.84 \pm 0.28	9.54 \pm 0.16	4.31 \pm 0.38	112.65 \pm 1.22
Cyclosporin A									
Before	302.7 \pm 1.59	435.05 \pm 26.83	3.72 \pm 0.4	-1.08 \pm 0.19	136.45 \pm 0.48	3.84 \pm 0.19	10.91 \pm 0.33	4.30 \pm 0.09	110.25 \pm 1.09
After	310.53 \pm 2.46	453.4 \pm 28.85	4.26 \pm 0.23	-1.31 \pm 0.22	133.65 \pm 0.76	3.43 \pm 0.15	10.41 \pm 0.26	4.03 \pm 0.33	111.25 \pm 1.81
Enalapril+Cyclosporin A									
Before	303.22 \pm 1.01	526.85 \pm 29.57	2.91 \pm 0.29	-1.21 \pm 0.16	133.17 \pm 0.54	3.80 \pm 0.10	8.37 \pm 0.26	3.82 \pm 0.17	112.68 \pm 1.06
After	307.38 \pm 2.77	412.63 \pm 4.9	3.50 \pm 0.57	-0.87 \pm 0.13	129.83 \pm 0.50	3.62 \pm 0.09	8.26 \pm 0.50	3.65 \pm 0.18	112.28 \pm 1.28

* แสดงค่าความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ $p < 0.05$

สัดส่วนของการขับทิ้งโซเดียมในปัสสาวะ (ตารางที่ 3)

ไม่พบความแตกต่างของสัดส่วนการขับทิ้งของโซเดียมในปัสสาวะอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเปรียบเทียบระหว่างช่วงควบคุมกับช่วงหลังได้รับยาของกลุ่มที่ได้รับ enalapril, CsA และ enalapril ร่วมกับ CsA

สัดส่วนของการขับทิ้งโปแตสเซียมในปัสสาวะ (ตารางที่ 3)

ไม่พบความแตกต่างของสัดส่วนการขับทิ้งของโปแตสเซียมในปัสสาวะอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเปรียบเทียบระหว่างช่วงควบคุมกับช่วงหลังได้รับยาของกลุ่มที่ได้รับ enalapril, CsA และ enalapril ร่วมกับ CsA

สัดส่วนของการขับทิ้งแคลเซียมในปัสสาวะ (ตารางที่ 3)

ไม่พบความแตกต่างของสัดส่วนการขับทิ้งของแคลเซียมในปัสสาวะอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเปรียบเทียบระหว่างช่วงควบคุมกับช่วงหลังได้รับยาของกลุ่มที่ได้รับ enalapril, CsA และ enalapril ร่วมกับ CsA

สัดส่วนของการขับทิ้งฟอสเฟตในปัสสาวะ (ตารางที่ 3)

ไม่พบความแตกต่างของสัดส่วนการขับทิ้งของฟอสเฟตในปัสสาวะอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเปรียบเทียบระหว่างช่วงควบคุมกับช่วงหลังได้รับยาของกลุ่มที่ได้รับ enalapril, CsA และ enalapril ร่วมกับ CsA

สัดส่วนของการขับทิ้งคลอไรด์ในปัสสาวะ (ตารางที่ 3)

ไม่พบความแตกต่างของสัดส่วนการขับทิ้งของคลอไรด์ในปัสสาวะอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเปรียบเทียบระหว่างช่วงควบคุมกับช่วงหลังได้รับยาของกลุ่มที่ได้รับ enalapril, CsA และ enalapril ร่วมกับ CsA

ตารางที่ 3 อัตราการขับทิ้งของอิเล็กโทรไลต์ในปัสสาวะ (โซเดียม, UNa^{+*V} ; โพแทสเซียม, UK^{+*V} ; แคลเซียม, UCa^{2+*V} ; ฟอสเฟต, $UPIV$; และคลอไรด์, $UCIV$) สัดส่วนการขับทิ้งของอิเล็กโทรไลต์ในปัสสาวะ (โซเดียม, $FENa^{+}$; โพแทสเซียม, FEK^{+} ; แคลเซียม, $FECa^{2+}$; ฟอสเฟต, $FEPI$; และคลอไรด์, $FECI^{-}$) ก่อนและหลังได้รับยาในกลุ่มที่ได้รับ Enalapril, Cyclosporin A (CsA) และ Enalapril ร่วมกับ CsA (Mean±S.E.M.)

Group	UNa^{+*V} (mEq/min)	UK^{+*V} (mEq/min)	UCa^{2+*V} (mEq/min)	$U[PO_4]^{3-*V}$ (mEq/min)	UCI^{*V} (mEq/min)	$FENa^{+}$ (%)	FEK^{+} (%)	$FECa^{2+}$ (%)	$FE[PO_4]^{3-}$ (%)	$FECI^{-}$ (%)
Enalapril										
before	351.01±52.67	58.99±17.58	11.17±1.95	29.92±6.69	205.44±33.46	6.35±0.48	40.63±8.12	2.91±0.39	20.36±4.30	5.24±0.91
after	319.85±68.1	55.14±10.73	9.79±2.26	22.11±3.43	215.73±65.29	6.69±1.06	44.79±8.23	2.99±0.45	16.48±2.94	5.50±1.29
Cyclosporin A										
before	264.84±54.06	55.24±5.22	14.57±3.16	25.56±4.22	166.37±46.27	5.35±0.93	40.38±2.98	3.57±0.6	16.30±2.14	4.14±1.02
after	271.46±42.17	51.88±5.22	13.26±1.84	23.89±2.94	169.56±42.8	5.50±0.87	40.64±1.85	3.52±0.54	16.74±2.67	4.21±1.18
Enalapril+CyclosporinA										
before	158.34±29.20	44.59±4.15	5.89±1.78	20.69±3.27	73.84±19.57	3.89±0.63	39.36±4.36	2.23±0.75	17.07±1.91	2.11±0.54
after	221.83±71.33	51.08±8.54	7.70±2.43	22.72±3.6	122.24±49.99	4.84±1.35	40.79±4.74	2.70±0.86	17.79±1.27	2.57±0.88



วิจารณ์ผลการทดลอง

ความดันเลือดแดงที่เพิ่มสูงขึ้นภายหลังได้รับ CsA ในการศึกษาครั้งนี้ให้ในรูปแบบของการกิน และเป็นการศึกษาในระยะสั้น ตรงกับรายงานก่อนหน้าทั้งในคนปกติ (Sturrock *et al.*, 1993; Hansen *et al.*, 1997) หรือผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดเปลี่ยน หัวใจ (Scherrer *et al.*, 1990) หรือในสัตว์ทดลอง (Rego *et al.*, 1991; Chiu *et al.*, 1992; Rouillet *et al.*, 1993; Lyson *et al.*, 1994) แต่วิธีการให้ยาแตกต่างกันไปในแต่ละรายงาน ความดันเลือดที่เพิ่มสูงเกิดขึ้นจากหลายสาเหตุ เช่น เป็นผลมาจากการกระตุ้นการทำงานของระบบประสาทซิมพาเทติก (Morrigan *et al.*, 1991; Chiu *et al.*, 1992; Lyson *et al.*, 1994; Ryuzaki *et al.*, 1997) การทำงานของหลอดเลือดที่ตอบสนองต่อสารที่ก่อให้เกิดการหดตัวและคลายตัวของหลอดเลือดผิดปกติไป โดยมีความผิดปกติในการทำงานของเซลล์ endothelium ของผนังหลอดเลือด (Rego *et al.*, 1990a; Morrigan *et al.*, 1991; Rego *et al.*, 1991; Gallego *et al.*, 1994; Auch-Schwelk *et al.*, 1995) มีความผิดปกติของการสร้างสารที่มีผลต่อการทำงานของหลอดเลือดจากเซลล์ endothelium ที่ไม่สมดุลกัน (Bunchman and Brookshire, 1991; Lanese and Conger, 1993; Conger *et al.*, 1994) และการกระตุ้นการทำงานของ RAS (Stern *et al.*, 1987; Helmchen *et al.*, 1988; Kurtz *et al.*, 1988; Lusting *et al.*, 1988; Tufro-McReddie *et al.*, 1993; Young *et al.*, 1995) ในการศึกษาครั้งนี้พบว่า การเกิดความดันเลือดสูงส่วนหนึ่งเป็นผลมาจากการออกฤทธิ์ของ AII เนื่องจากเมื่อให้ ACE inhibitor คือ enalapril พบว่าสามารถป้องกันการเพิ่มสูงขึ้นของระดับความดันเลือดได้อย่างมีนัยสำคัญ ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาก่อนหน้านี้ที่ให้ enalapril ภายหลังจากที่เกิดความดันเลือดสูงอันเนื่องมาจากได้รับ CsA พบว่าสามารถลดระดับความดันเลือดลงได้อย่างมีนัยสำคัญ (Mourad *et al.*, 1993; Sennesael *et al.*, 1996) ส่วนในกลุ่มที่ได้รับ enalapril เพียงชนิดเดียวพบว่าความดันเลือดแดงต่ำสุดในหลอดเลือดลดลงอย่างมีนัยสำคัญ โดยไม่พบการเปลี่ยนแปลงของความดันเลือดแดงเฉลี่ย และความดันเลือดแดงสูงสุดในหลอดเลือด และไม่มีการเปลี่ยนแปลงของอัตราการเต้นของหัวใจ การที่ระดับความดันเลือดไม่ลดลงอย่างมีนัยสำคัญเมื่อได้รับ enalapril อาจแสดงให้เห็นว่าระดับของ AII ในร่างกาย ไม่มีบทบาทในการรักษา ระดับความดันเลือดในภาวะปกติ และขนาดของ enalapril ที่ให้ในการศึกษาครั้งนี้เป็นขนาดแนะนำให้ในการรักษา (therapeutic dose) ซึ่งจะให้ผลชัดเจนในกรณีที่มีการสร้างของ AII ใน

กระแสเลือดออกมามาก (Sweet *et al.*, 1980; Howlett and Longman, 1983; Ryan *et al.*, 1983; Smith *et al.*, 1987) ซึ่งเมื่อเปรียบเทียบกับการศึกษาอื่นที่ใช้ขนาดทดลอง (experimental dose) ในระยะเวลาการศึกษาที่นานกว่า และให้ในรูปแบบฉีด พบว่าสามารถลดความดันเลือดได้อย่าง มีนัยสำคัญ

ในด้านอัตราการเต้นของหัวใจ พบว่าในกลุ่มที่ได้รับ enalapril ไม่มีการเปลี่ยนแปลง อัตราการเต้นของหัวใจ ในกลุ่มที่ได้รับ CsA ซึ่งระดับความดันเลือดเพิ่มสูงขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ แต่ไม่พบการเปลี่ยนแปลงของอัตราการเต้นของหัวใจ ซึ่งตรงกับการศึกษาส่วนใหญ่ก่อนหน้านี้ แม้ว่าในการศึกษาครั้งนี้ไม่ได้ทำการวัดปริมาตรของเลือดที่ส่งออกมาจากหัวใจในช่วงเวลา หนึ่ง (cardiac output) แต่มีรายงานในการศึกษาอื่น (Whitworth *et al.*, 1987; Morgan *et al.*, 1991) พบว่า CsA มีผลกระทบน้อยมาก หรือไม่มีผลกระทบต่อปริมาตรของเลือดที่ถูกส่งออกมาจากหัวใจ ดังนั้นในการศึกษาครั้งนี้อาจสรุปได้ว่าความดันเลือดที่เพิ่มขึ้นไม่ได้เกิดขึ้นเนื่อง จากการทำงานของหัวใจโดยเฉพาะอัตราการเต้นของหัวใจ (chronotropic effect) ในขณะที่ ความดันเลือดเพิ่มสูงขึ้นแต่อัตราการเต้นของหัวใจไม่เปลี่ยนแปลงนี้อาจสะท้อนถึงความผิดปกติของ baroreceptor reflex ที่ควบคุมอัตราการเต้นของหัวใจ (Ryuzaki *et al.*, 1997) มีหลาย รายงานที่กล่าวถึงการเกิดความบกพร่องของการทำหน้าที่ของกลไกดังกล่าวในสภาวะที่เกิด ความดันเลือดสูง (Bristow *et al.*, 1969; Mancina *et al.*, 1978; Sleight, 1991; Cowley, 1992) ซึ่ง สาเหตุที่เกิดขึ้นอาจเกิดจากฤทธิ์ของ AII (Casto and Phillips, 1986; Matsumura *et al.*, 1989; Reid and Chou, 1990; Kumagai and Reid, 1994; Huang and Leenen, 1999) เนื่องจากการให้ CsA สามารถกระตุ้นการทำงานของ RAS ได้ ดังนั้นอาจกล่าวได้ว่าการศึกษานี้ผลของ CsA ที่ทำให้เกิดความดันเลือดสูงแต่ไม่ทำให้อัตราการเต้นของหัวใจเปลี่ยนไปน่าจะมาจากการ กระตุ้นการสร้าง AII เพิ่มสูงขึ้นในกระแสเลือด ซึ่ง AII นี้จะไปทำให้เกิดความบกพร่องของ การทำงานของ baroreceptor reflex ที่ควบคุมอัตราการเต้นของหัวใจ ส่วนในกลุ่มที่ได้รับ enalapril ร่วมกับ CsA พบว่าอัตราการเต้นของหัวใจลดลงอย่างมีนัยสำคัญ ซึ่งแสดงให้เห็นว่า การทำงานของ baroreceptor reflex ที่ควบคุมอัตราการเต้นของหัวใจยังคงทำงานเป็นปกติ ซึ่ง ช่วยปรับสมดุลความดันเลือดในกลุ่มนี้ที่ยังคงสูงกว่าระดับปกติเล็กน้อย โดยการลดอัตราการ เต้นของหัวใจลงอย่างมีนัยสำคัญ ระดับความดันเลือดที่สูงอยู่ในกลุ่มนี้แม้ได้รับ enalapril อาจ เกิดจากผลของ CsA ที่ทำให้ความดันเลือดเพิ่มสูงขึ้นด้วยกลไกอื่นๆ เช่นการทำให้เกิดการหด

ตัวของหลอดเลือดที่ไม่สมดุลกับการคลายตัวของหลอดเลือด (Morgan *et al.*, 1991) โดยผ่านการกระตุ้นการสร้าง ET ที่ทำให้หลอดเลือดหดตัว (Bunchman and Brookshire, 1991; Lanese and Conger, 1993; Conger *et al.*, 1994) และลดการสร้างสารที่ทำให้เกิดการคลายตัวของหลอดเลือด เช่น NO (Vaziri *et al.*, 1998), cGMP (Rego *et al.*, 1990; Gallego *et al.*, 1994) หรือการทำลายเซลล์ endothelium (Rego *et al.*, 1991b; Auch-Schwelk *et al.*, 1995) ซึ่งทำให้ความดันเลือดเพิ่มสูงขึ้น โดยการเพิ่มความต้านทานของหลอดเลือดทั่วร่างกาย และร่างกายสามารถปรับสมดุลได้โดยลดอัตราการเต้นของหัวใจลงมาได้ อย่างมีนัยสำคัญ

จากการศึกษาอื่นๆเกี่ยวกับฤทธิ์ของ AII ต่อการทำงานของ baroreceptor reflex พบความแตกต่างกันในด้านการเปลี่ยนแปลงของ set point และค่า sensitivity ของรีเฟล็กซ์นี้ (Reid, 1992) โดยในบางรายงานพบเกิดการเปลี่ยน set point โดยไม่มีการเปลี่ยนแปลงของค่า sensitivity ของการทำงาน (Matsumura *et al.*, 1989; Matsukawa and Reid, 1990; Reid and Chou, 1990; Kumagai and Reid, 1994) แต่บางรายงานแสดงถึงการเปลี่ยน set point ร่วมกับการลดค่า sensitivity ของการทำงานเฉพาะในวันแรกที่ได้รับ AII (Brooks *et al.*, 1993) และมีรายงานการลดค่า sensitivity ของการทำงาน โดยไม่ได้กล่าวถึงค่า set point (Casto and Phillips, 1986; Garner *et al.*, 1987) แต่ในผลการศึกษาส่วนใหญ่พบว่าฤทธิ์ของ AII ทำให้เกิดการเปลี่ยน set point ไปยังระดับความดันเลือดที่สูงกว่าปกติ แต่มีการลดค่า sensitivity ในการทำงานในบางรายงาน ในการศึกษาครั้งนี้เมื่อทดสอบการทำงานของ baroreceptor ในกลุ่มที่ได้รับ CsA โดยการเหนี่ยวนำให้ระดับความดันเลือดเพิ่มสูงขึ้นจาก PE พบว่าค่า sensitivity ของ baroreceptor reflex ลดลงอย่างมีนัยสำคัญ เมื่อเปรียบเทียบกับช่วงควบคุม แต่ค่า set point ของ baroreceptor reflex ไม่มีความแตกต่างจากช่วงควบคุมอย่างมีนัยสำคัญ แต่พบว่ามีแนวโน้มที่เพิ่มสูงขึ้นไปยังระดับความดันที่สูงกว่า ซึ่งเหตุผลของความแตกต่างจากการศึกษาในครั้งนี้ อาจเป็นเพราะความแตกต่างของปริมาณของ AII ที่ออกฤทธิ์ เนื่องจากในการศึกษาส่วนใหญ่เป็นการฉีด AII ขนาดต่างๆ (physiological dose) เข้าสู่ร่างกายโดยตรง ที่ทำให้เห็นผลอย่างชัดเจนในการเปลี่ยน set point แต่ในการศึกษาครั้งนี้ผลของ CsA ที่มีต่อการทำงานของ baroreceptor reflex อาจมีการออกฤทธิ์ผ่าน AII ภายในร่างกาย หรืออาจเป็นไปได้ว่าในขนาดน้อยๆของ AII ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงเฉพาะค่า sensitivity ของการทำงาน แต่ถ้ามีในปริมาณที่สูงอาจทำให้เห็นการเปลี่ยนแปลงทั้งค่า set point และค่า sensitivity ของรีเฟล็กซ์นี้ และในการศึกษาครั้งนี้

เมื่อทดสอบการทำงานของ baroreceptor reflex ในกลุ่มที่ได้รับ enalapril ร่วมกับ CsA ที่เหนี่ยวนำให้ความดันเลือดเพิ่มสูงขึ้นด้วย PE พบว่าสามารถป้องกันการเปลี่ยนแปลงค่า sensitivity ของการทำงานได้ และไม่เกิดการเปลี่ยนแปลงค่า set point ของทำงาน ตรงกับรายงานการศึกษาที่พบว่า ACE inhibitor สามารถเพิ่ม sensitivity ของการทำงานของ baroreceptor reflex ได้ในผู้ป่วยที่เกิดความดันเลือดสูง (Mancia *et al.*, 1982; Ylitalo *et al.*, 1999) หรือสามารถเปลี่ยน set point ไปยังระดับความดันที่ต่ำกว่าในลูกแกะเกิดใหม่ (Segar *et al.*, 1994) การออกฤทธิ์ของ AII ที่ทำให้เกิดความผิดปกติของ baroreceptor reflex มีการเสนอว่าเกิดขึ้นที่ area postrema (Ferrario *et al.*, 1972; Otsuka *et al.*, 1986; Cox and Bishop, 1991) ซึ่งเป็นบริเวณที่อยู่รอบโพรงสมอง และไม่มี blood-brain barrier (Unger, 1988; Carpenter, 1991) และมีตัวรับของ AII อยู่ในระดับสูง (Sirett *et al.*, 1977; Speth *et al.*, 1985; Mendelsohn *et al.*, 1986) ทำให้ AII สามารถเข้าไปออกฤทธิ์ในบริเวณดังกล่าวได้ และแม้ว่าจะมีรายงานการสร้าง AII ได้ในเนื้อเยื่อต่างๆรวมทั้งเนื้อเยื่อของสมอง (Johnston, 1994; Egido, 1996; Lee, 1997; Malik *et al.*, 1997) มีรายงานว่าทำให้ enalapril สามารถป้องกันการเปลี่ยนแปลง sensitivity ของการทำงานของ baroreceptor reflex เป็นผลเนื่องมาจากการยับยั้งการสร้าง AII ในกระแสเลือด จึงทำให้ระดับของ AII ไม่มากพอที่จะเข้าไปออกฤทธิ์ที่ area postrema ได้ เนื่องจาก enalapril ไม่สามารถผ่าน blood-brain barrier ได้ (Cohen and Kurtz, 1982; Gohlke *et al.*, 1989) enalapril จึงไม่สามารถเข้าไปยับยั้งการสร้าง AII ในสมองได้ ดังนั้นการทำงานของ enalapril น่าจะเป็นการลดระดับการสร้าง AII ในกระแสเลือดมากกว่าที่จะเข้าไปยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ในสมอง ส่วนการทดสอบการทำงานของ baroreceptor reflex ในกลุ่มที่ได้รับ enalapril เพียงชนิดเดียว ไม่พบการเปลี่ยนแปลงการทำหน้าที่ของ baroreceptor reflex ทั้งค่า set point และ ค่า sensitivity แสดงว่า AII ไม่มีบทบาทในการควบคุมการทำหน้าที่ของ baroreceptor reflex ในภาวะปกติ แต่ผลที่ได้มีแนวโน้มไปในทิศทางเดียวกับกลุ่มที่ได้รับ enalapril ร่วมกับ CsA

ในการศึกษาครั้งนี้เมื่อทดสอบการทำงานของ baroreceptor reflex โดยการลดระดับความดันเลือดด้วยการฉีด SNP พบว่าในกลุ่ม enalapril ค่า sensitivity ของการทำงานมีแนวโน้มเพิ่มสูงขึ้น (81.05%) และ set point มีแนวโน้มเพิ่มขึ้นด้วย (+7.07%) เมื่อเปรียบเทียบกับช่วงควบคุม ส่วนในกลุ่มที่ได้รับ CsA พบว่าค่า sensitivity มีแนวโน้มลดลง (-15.20%) ส่วนค่า set point มีแนวโน้มเปลี่ยนแปลงไปในทางลดลง (-1.89%) และในกลุ่มที่ได้รับ enalapril ร่วมกับ CsA ค่า sensitivity ไม่เปลี่ยนแปลง ส่วนค่า set point มีแนวโน้มเพิ่มขึ้น (+4.14%) แม้ว่า

การเปลี่ยนแปลงทั้งหมดในสามกลุ่มไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ แต่พบว่าแนวโน้มการเปลี่ยนแปลงของกลุ่มที่ได้รับ enalapril มีความสอดคล้องกับกลุ่มที่ได้รับ enalapril ร่วมกับ CsA และมีแนวโน้มตรงข้ามกับกลุ่มที่ได้รับ CsA ซึ่งอาจกล่าวได้ว่า enalapril สามารถช่วยลดการเปลี่ยนแปลงที่เกิดจาก CsA ได้

ในด้านการทำงานของไต จากการศึกษาครั้งนี้พบว่า enalapril ไม่มีผลต่ออัตราการกรองของไต การไหลของพลาสมาและเลือดผ่านไตอย่างมีนัยสำคัญ แต่พบว่ามีแนวโน้มที่ลดลง ทำให้ค่าสัดส่วนของการกรองมีแนวโน้มลดลงตามไปด้วย แสดงให้เห็นว่า enalapril ไม่มีผลกระทบต่ออัตราการกรองและการไหลเวียนของเลือดของหลอดเลือดภายในไต ส่วนค่าความต้านทานของหลอดเลือดภายในไตมีแนวโน้มลดลงเช่นเดียวกันแต่ไม่แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ จึงทำให้ไม่สามารถเพิ่มการไหลของเลือดผ่านไตได้ ซึ่งแตกต่างจากในการศึกษาในสุนัขปกติในภาวะสลบพบว่าการฉีด enalapril เข้าสู่หลอดเลือดโดยตรงสามารถเพิ่มการไหลของเลือดผ่านไตให้สูงขึ้นได้ร่วมกับสามารถลดความต้านทานของหลอดเลือดที่ไตได้อย่างมีนัยสำคัญ (Kaplan *et al.*, 1989) ทั้งนี้อาจเนื่องมาจากการให้ enalapril เข้าทางหลอดเลือดโดยตรงทำให้การออกฤทธิ์ได้แรง (potent) กว่าที่ให้ยาโดยการกิน และขนาดที่ให้สูงมากกว่าการศึกษาในครั้งนี้ทำให้ผลที่ได้แตกต่างกัน นอกจากนี้ในการศึกษาอื่นพบว่าผลของ enalapril ที่ให้โดยการกินและฉีดเข้าหลอดเลือดจะเห็นผลตอบสนองของไตได้ดีในภาวะที่มีการกระตุ้นการทำงานของระบบ RAS เพิ่มสูงขึ้น โดยการจำกัดเกลือในอาหาร (Kaplan *et al.*, 1989) และในผู้ป่วยที่เป็นโรคความดันเลือดสูงชนิดที่ไม่มีโรคแทรกซ้อน (uncomplicated hypertension) (Simon *et al.*, 1983; Navis *et al.*, 1987) และศึกษาในระยะเวลานาน (Bauer *et al.*, 1987) จึงอาจกล่าวได้ว่าในการศึกษาในสุนัขปกติที่ได้รับ enalapril ในครั้งนี้ แนวโน้มลดลงของเลือดที่ผ่านไตอาจเนื่องมาจากระดับความดันเลือดต่ำสุดในหลอดเลือดที่ลดลงอย่างมีนัยสำคัญ แต่การเปลี่ยนแปลงไม่ชัดเจนเนื่องจากใช้ในขนาดที่ต่ำ

ส่วนในกลุ่มที่ได้รับ CsA จากการศึกษาครั้งนี้พบว่าอัตราการกรองไม่เปลี่ยนแปลงอย่างมีนัยสำคัญ แต่ในการศึกษาในระยะยาว (Myers *et al.*, 1984) ในผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดเปลี่ยนไตที่ได้รับ CsA นาน 12 เดือนหรือนานกว่าพบว่าอัตราการกรองลดลงอย่างมีนัยสำคัญ พบว่ามีการทำลายผนังหลอดเลือดแดงฝอยในกลอเมอรูลัสและเนื้อเยื่อของไต (tubulointerstitial injury) และเกิดพังผืดบริเวณกลอเมอรูลัส แสดงให้เห็นว่าผลในระยะยาว

ของการได้รับ CsA ทำให้เกิดความเสียหายต่อไต สามารถเห็นการเปลี่ยนแปลงการทำหน้าที่ของไตได้อย่างชัดเจน ในการให้ CsA ในระยะสั้นโดยการฉีดเข้าหลอดเลือด หรือฉีดเข้าช่องท้อง พบว่าอัตราการกรองและการไหลของเลือดที่ไปยังไตลดลงอย่างมีนัยสำคัญ (Murray *et al.*, 1985) ซึ่งผลความแตกต่างของการศึกษารั้งนี้และในรายงานอื่นๆ อาจเนื่องมาจากวิธีการศึกษาที่แตกต่างกัน โดยเฉพาะการฉีดเข้าสู่ว่างกายทำให้มีการออกฤทธิ์ของยาที่ดีกว่า เนื่องจากยาสามารถเข้าไปถึงอวัยวะเป้าหมายได้อย่างรวดเร็วกว่าการให้โดยการกิน มีการศึกษาที่ให้โดยการกินในช่วงเวลาสั้น (Zhong *et al.*, 1998) ที่พบว่าอัตราการกรองลดลงอย่างมีนัยสำคัญ โดยมีการทำลายกลomerulus อย่างมีนัยสำคัญ แต่ขนาดที่ให้สูงกว่าขนาดที่ใช้ในการศึกษารั้งนี้ถึง 5 มก.ต่อกก.ต่อวัน และแม้ว่าการศึกษารั้งนี้ CsA ทำให้ความดันเลือดเพิ่มสูงขึ้นแต่ไม่ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของอัตราการกรองของไต ซึ่งอาจเกิดจากกลไกควบคุมตนเองของไต โดยทำให้เกิดการหดตัวของหลอดเลือดที่ไต โดยเฉพาะหลอดเลือด afferent (Guyton, 1996) เพื่อลดแรงดันเลือดที่มายังไต แต่จากผลของ CsA ที่กระตุ้นให้มีการสร้าง AII เพิ่มสูงขึ้น ซึ่ง AII นี้มีผลให้เกิดการหดตัวของหลอดเลือด โดยเฉพาะหลอดเลือด efferent (Hsu *et al.*, 1980; Yuan *et al.*, 1990) ทำให้เกิดการหดตัวของหลอดเลือดทั้ง afferent และ efferent แต่การหดตัวของหลอดเลือด efferent เกิดขึ้นมากกว่าจึงทำให้สามารถรักษาระดับอัตราการกรองให้คงที่อยู่ได้ ซึ่งสอดคล้องกับรายงานการฉีด AII เข้าสู่หลอดเลือดที่ทำให้ระดับความดันเลือดเพิ่มสูงขึ้น แต่ไม่มีผลเปลี่ยนแปลงอัตราการกรองที่ไต (Rosivall and Navar, 1983) คาดว่าเกิดจากการหดตัวของหลอดเลือดภายในไตที่ไม่เท่ากัน เนื่องจากหลอดเลือด efferent มีความไวในการตอบสนองต่อ AII มากกว่า (Hsu *et al.*, 1980; Yuan *et al.*, 1990) จากการศึกษาในครั้งนี้อีกเมื่อให้ CsA พบว่าการไหลของเลือดและพลาสมาที่ไปยังไตไม่แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ แต่มีแนวโน้มลดลงเช่นเดียวกับแนวโน้มของความต้านทานของหลอดเลือดภายในไตที่เพิ่มสูงขึ้นแต่ไม่แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ ซึ่งผลที่ได้ไม่ชัดเจนเหมือนการศึกษาที่ได้มีรายงานไว้ (Myers *et al.*, 1984; Murray *et al.*, 1985) ซึ่งพบว่าการไหลของเลือดที่ไปยังไตลดลงอย่างมีนัยสำคัญภายหลังได้รับ CsA นั้นเกิดจากการหดตัวของหลอดเลือด (Garr and Paller, 1990; Kon *et al.*, 1990; Lanese and Conger, 1993; Conger *et al.*, 1994; Shehata *et al.*, 1994; Young *et al.*, 1995) แต่ผลของรายงานอื่นๆที่แตกต่างจากการศึกษารั้งนี้อาจมาจากรูปแบบการศึกษาที่แตกต่างกัน แต่อย่างไรก็ตามในการศึกษารั้งนี้มีแนวโน้มลดลงของการไหลของเลือดผ่านไต โดยไม่มีการเปลี่ยน

แปลงอัตราการกรองที่ไต ทำให้ค่าสัดส่วนการกรองมีแนวโน้มเพิ่มสูงขึ้น ซึ่งสอดคล้องกับแนวโน้มที่เพิ่มสูงขึ้นของความต้านทานของหลอดเลือดที่ไต

ในการศึกษาครั้งนี้เมื่อให้ enalapril ร่วมกับ CsA พบว่าอัตราการกรองไม่เปลี่ยนแปลงอย่างมีนัยสำคัญ แต่มีแนวโน้มเพิ่มสูงขึ้น ร่วมกับแนวโน้มการไหลของพลาสมาและเลือดที่ผ่านไตเพิ่มสูงขึ้น และสอดคล้องกับแนวโน้มการลดลงของความต้านทานของหลอดเลือดที่ไต แต่ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ น่าจะเกิดจาก enalapril สามารถยับยั้งการสร้าง AII ในร่างกายได้ ทำให้ไม่มี AII มาออกฤทธิ์ต่อหลอดเลือดภายในไตโดยเฉพาะหลอดเลือด efferent และ enalapril สามารถทำให้หลอดเลือด afferent ขยายตัวได้มากกว่า (Anderson *et al.*, 1985) นับเป็นผลดีของ enalapril ในการป้องกันความเสียหายต่อไตได้ นอกจากนี้ enalapril ช่วยป้องกันการหดตัวของเซลล์ mesangial จากฤทธิ์ของ AII ทำให้เพิ่มประสิทธิภาพของการกรองเป็นการช่วยเพิ่มอัตราการกรองได้ด้วยส่วนหนึ่ง ดังนั้นการให้ enalapril มีส่วนช่วยป้องกันความเสียหายต่อผนังหลอดเลือดในกลอเมอรูลัสได้ (Anderson *et al.*, 1985; Meyer *et al.*, 1985; Anderson *et al.*, 1986)

ในด้านสมดุลอิเลคโตรไลต์และค่าออสโมลาลิตี พบว่าการศึกษานี้ การทดลองทั้งสามกลุ่มไม่มีผลต่อสมดุลออสโมลาลิตีในพลาสมา แม้ว่าค่าออสโมลาลิตีในปัสสาวะในกลุ่มที่สามซึ่งเป็นกลุ่มที่ได้รับ enalapril ร่วมกับ CsA ลดลงอย่างมีนัยสำคัญแต่อัตราการไหลของปัสสาวะในกลุ่มนี้เพิ่มสูงขึ้นอย่างมีนัยสำคัญเช่นเดียวกัน เมื่อดูค่าของออสโมลาลิตีรานซ์ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญของการทดลองทั้งสามกลุ่ม ค่าอัตราการขับน้ำทิ้งไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทั้งสามกลุ่มเช่นเดียวกันเมื่อเปรียบเทียบระหว่างช่วงก่อนและหลังทดลอง แสดงให้เห็นว่าการให้ยาทั้งสามกลุ่มไม่มีผลต่อค่าออสโมลาลิตีในพลาสมา ในปัสสาวะ และการขับทิ้งปัสสาวะ สำหรับผลของยาที่ทดลองต่อความเข้มข้นของอิเล็กโตรไลต์แต่ละชนิดการทดลองทั้งสามกลุ่มทั้งในกลุ่มที่ได้รับ enalapril, CsA และ enalapril ร่วมกับ CsA พบว่าความเข้มข้นของโซเดียมในพลาสมาลดลงอย่างมีนัยสำคัญทั้งสามกลุ่มเมื่อเปรียบเทียบระหว่างช่วงควบคุมกับหลังได้รับยา ซึ่งผลที่เกิดขึ้นนี้ไม่น่าจะเนื่องมาจากฤทธิ์ของยา แต่ทำให้สามารถบอกได้ว่าการเพิ่มสูงของความดันเลือดในกลุ่มสุนัขทดลองที่ได้รับ CsA ไม่ได้เกิดเนื่องจากการค้างคั่งของโซเดียมและน้ำในร่างกาย แม้จะมีรายงานถึงผลของ CsA ทำให้เกิดการค้างคั่งของโซเดียมในสุนัขปกติ (Ciresi *et al.*, 1992) และในผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัด

เปลี่ยนหัวใจ (Braith *et al.*, 1996) โดยในสุนัขปกติที่ได้รับ CsA การคั่งค้างของโซเดียมในร่างกายเกิดจากการสะสมของโซเดียมในร่างกาย (positive sodium balance) มีการกระตุ้นการสร้างฮอร์โมนที่มีฤทธิ์ในการเพิ่มการดูดกลับของเกลือโซเดียมที่ท่อไตส่วนปลายคือ aldosterone hormone แต่ลดการสร้าง atrial natriuretic factor (ANF) ซึ่งเป็นสารที่เพิ่มการขับทิ้งของเกลือโซเดียมที่สร้างมาจากหัวใจส่วน atrium และลดการตอบสนองต่อการเพิ่มปริมาตรของของเหลวในร่างกายในระยะเฉียบพลัน (acute volume expansion) ซึ่งในผู้ป่วยที่ผ่าตัดเปลี่ยนหัวใจการลดการตอบสนองต่อการเพิ่มปริมาตรของของเหลวในร่างกายเกิดขึ้นเนื่องจากความล้มเหลวของกลไกอัตโนมัติในการกระตุ้นการสร้างฮอร์โมนที่ควบคุมสมดุลของเหลวในร่างกาย ที่ผ่านการรับรู้โดยหัวใจ ไต และระบบประสาท (cardiorenal neuroendocrine reflexes) เนื่องจากในผู้ป่วยดังกล่าวได้ถูกตัดเส้นประสาทที่มาจากหัวใจออกไป (cardiac denervation) ร่วมด้วยผลจาก CsA โดยตรง ที่กระตุ้นการทำงานของระบบเรนิน-แองจิโอเทนซิน-อัลโดสเตอโรน จึงอาจเป็นไปได้ว่าผลที่เกิดขึ้นเนื่องจาก CsA ไปทำให้ต่อมหมวกไตไม่ตอบสนองต่อการกระตุ้นของ AII ต่อการคัดหลั่งของอัลโดสเตอโรนฮอร์โมน (hyper-reninemic hypoaldosteronism) เหมือนกับรายงานที่ศึกษาในหนูแรท (Lusting *et al.*, 1987; Stern *et al.*, 1987) อย่างไรก็ตามไม่พบความแตกต่างของความเข้มข้นของโซเดียมในปัสสาวะ และไม่พบความแตกต่างของค่าสัดส่วนการขับทิ้งของโซเดียมในการทดลองทั้งสามกลุ่มเมื่อเปรียบเทียบช่วงควบคุมกับหลังได้รับยาอย่างมีนัยสำคัญ แต่ในกลุ่มที่ได้รับ enalapril ร่วมกับ CsA มีแนวโน้มของการขับทิ้งโซเดียมและคลอไรด์มากขึ้นสอดคล้องกับการเพิ่มการขับทิ้งของปัสสาวะและลดการดูดกลับน้ำ ซึ่งอาจเป็นผลมาจากฤทธิ์ของ enalapril ที่ยับยั้งการสร้าง AII ร่วมกับผลของ CsA ในการยับยั้งการสร้างของ aldosterone จึงทำให้มีการเพิ่มการขับน้ำ โซเดียมและคลอไรด์มากขึ้นซึ่งอาจเป็นกลไกในการช่วยลดความดันเลือดแดงในกลุ่มนี้ แต่ไม่พบการเปลี่ยนแปลงการทำหน้าที่ของไตในการรักษาสมดุลของ โปแตสเซียม แคลเซียม และฟอสเฟต ด้วยแสดงให้เห็นว่าทั้ง CsA และ enalapril ไม่มีผลกระทบต่อสมดุลอิเล็กโทรไลต์โปแตสเซียม แคลเซียม และฟอสเฟต ในร่างกายในระยะสั้น

จากการทดลองนี้สรุปได้ว่า CsA ทำให้เกิดความดันเลือดสูง การเปลี่ยนแปลงนี้สามารถลดลงได้เมื่อได้รับสารที่ยับยั้งการสร้าง AII แสดงให้เห็นว่าการเพิ่มความดันเลือดเป็นการกระตุ้นการทำงานของระบบเรนิน-แองจิโอเทนซิน นอกจากนี้ CsA มีผลควบคุมความดันเลือดผ่านการทำงานของ baroreceptor reflex ที่ควบคุมความดันเลือดในระยะสั้น โดยลด

sensitivity ในการทำงานของ baroreceptor reflex เมื่อให้สารเพิ่มความดันเลือด PE ทำให้ร่างกายไม่สามารถปรับระดับความดันเลือดให้ลดลงมาอยู่ในช่วงปกติในเวลาช่วงสั้นได้ ระดับความดันเลือดจึงยังคงสูงอยู่ตลอดช่วงที่ได้รับ CsA ซึ่งส่งผลให้ set point มีแนวโน้มเปลี่ยนไปอยู่ในระดับความดันเลือดที่สูงขึ้น เมื่อยับยั้ง AII ด้วยการให้ enalapril สามารถป้องกันการเพิ่มสูงของระดับความดันเลือดเมื่อได้รับ CsA ได้ และทำให้การตอบสนองของ baroreceptor reflex กลับคืนสู่จุดปกติ ไม่พบผลของ CsA ที่ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงการทำหน้าที่ของไต แต่พบว่าค่าความต้านทานของหลอดเลือดภายในไตมีแนวโน้มเพิ่มสูงขึ้น และการให้ enalapril ร่วมกับ CsA มีแนวโน้มทำให้มีการขับทิ้งของน้ำและอิเล็กโทรไลต์เพิ่มสูงขึ้น แสดงว่าอาจมีส่วนช่วยลดปริมาตรน้ำในร่างกายที่เป็นกลไกในการช่วยปรับความดันเลือดให้ลดต่ำลงอีกทางหนึ่งด้วย



สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

เอกสารอ้างอิง



- Abbas,A.K., Lichtman,A.H., and Pober,J.S.1991. Molecular basis of T cell antigen recognition and activation.In:Cellular and molecular immunology. W.B.Saunders,USA: p.7-15-7-18.
- Alicandri,C.,Boni,E.,Fariello,R.,Zaninelli,A.,corda,L.,Valenti,L.Borra,E.,and Grassi,V. 1991. Baroreceptor sensitivity in hypertension and vagal activity. J. hypertens.9(suppl.6):p.s90-s91.
- Anderson,S., Meyer,T.w., Rennke,H.G., and Brenner,B.M.1985.Control of glomerular hypertension limits glomerular injury in rats with reduced renal mass.J.Clin.Invest.76:p.612-619.
- Anderson,S., Rennke,H.G., and Brenner,B.M. 1986. Therapeutic advantage of enzyme inhibitors in arresting progressive renal disease associated with systemic hypertension in the rat. J.Clin.Invest.77:p.1993-2000.
- Auch-Schwelk,W., Claus,D.M., Grafe,K., and Fleck,E.1995.Endothelium-mediated vasodilation during ACE inhibition. Eur Heart J.16(suppl.C): p.59-65.
- Bader,H.1967.Dependence of wall stress in the human thoracic aorta on age and pressure. Cir Res.20:p.354-361.
- Banting,J.D.,Wiseman,S.L., and Adams,M.A.1995.hypertension without cardiac hypertrophy does not induce a cardiac baroreflex deficit. J.Hypertens.14:p.1209-1214.
- Bartges,J.W.,Willis,A.M., and Polzin,D.J.1996.Hypertension and renal disease. Vet.Clin.North.Am.(Small Anim.Pract.)26(6):p.1331-1345.

- Bauer, J.H., Reams, G.P., and Lal, S.M. 1987. Renal protective effect of strict blood pressure control with enalapril therapy. Arch Int Med. 147: p. 1397-1400.
- Bovee, K.C., Buranakarl, C., and Watatabe, T. 1993. Comparison of direct arterial blood pressure between repeated short interval measurements and continuous 24-hour recording in genetically hypertensive dogs. Am. J. Vet. Int. Med. 7(2): p. 47.
- Braith, R.W., Mills, R.M., Wilcox, C.S., Davis, G.L., and Wood, C.E. 1996. Breakdown of blood pressure and body fluid homeostasis in heart transplant recipients. J. Am. Coll. Cardiol. 27: p. 375-383.
- Bristow, J.D., Honour, A.J., Phil, D., Pickering, G.W., Sleight, P., and Smrth, H.S. 1969. Diminished baroreflex sensitivity in high blood pressure. Circulation. 39: p. 48-54.
- Brooks, V.L., Ell, K.R., and Wright, R.M. 1993. Pressure-independent baroreflex resetting produced by chronic infusion of angiotensin II in rabbits. Am. J. Physiol. 256: p. H1275-H1282.
- Brun, C. 1951. A rapid method for the determination of para-aminohippuric acid in kidney function tests. J. Lab and Clin Med. 37: p. 955-958.
- Bunchman, T.E., and Brookshire, C.A. 1991. Cyclosporine-induced synthesis of endothelin by cultured human endothelial cells. J. Clin. Invest. 88: p. 310-314.
- Buranakarl, C. 1998. Canine hypertension: Review. Thai J. Vet. Med. 28(3): p. 17-47.
- Carpenter, M.B. 1991. Meninges and cerebrospinal fluid. In: Cortex of Neuroanatomy. 4th ed. Williams & Wilkins: p. 20-21, 123.
- Casto, R., and Phillips, M.I. 1986. Angiotensin II attenuates baroreflexes at nucleus tractus solitarius of rats. Am. J. Physiol. 250: p. R193-R198.

- Charlton, J.D., Baertschi, A.J. 1982. Responses of aortic baroreceptors to changes of aortic blood flow and pressure in rat. Am.J.Physiol. 242:p.H520-H525.
- Chiu, P.J.S., Vemulapalli, S., Sabin, C., Rivelli, M., Bernardino, V., and Sybertz, E.J. 1992. Sympathoadrenal stimulation, not endothelin, plays a role in acute pressure response to cyclosporin in anesthetized rats. J Pharmacol. Exp. Ther. :p.994-999.
- Ciresi, D.L., Lloyd, M.A., Sandberg, S.M., Heublein, D.M., and Edwards, B.S. 1992. The sodium retaining effects of cyclosporine. Kidney Int. 41:p.1599-1605.
- Clipstone, N.A., and Crabtree, G.R. 1992. Identification of calcineurin as a key signalling enzyme in T-lymphocyte activation. Nature. 357:p.695-697.
- Cohen, M.L., and Kurz, K.D. 1982. Angiotensin converting enzyme inhibition in tissue from spontaneously hypertensive rats after treatment with captopril or MK-421. J Pharmacol. Exp. Ther. 220:p.63-69.
- Conger, J.D., Kim, G.E., and Robinette, J.B. 1994. Effects of AngII, ET_A, and TxA₂ receptor antagonists on cyclosporin A renal vasoconstriction. Am.J.Physiol. 267:p.F443-F449.
- Cowley, A.W. 1992. Long-term control of arterial blood pressure. Physiol. Rev. 72(1):p.231-300.
- Cox, B.F., and Bishop, V.S. 1991. Neural and humoral mechanisms of angiotensin- dependent hypertension. Am.J.Physiol. 261:p.H1284-1291.
- Cunningham, J.T., Wachtel, R.E., and Abboud, F.M. 1995. mechanosensitive currents in Putative aortic baroreceptor neurons in vitro. J. Neurophysiol. 73(5): p.2094-2098.

- Dibona, G.F., Jones, S.Y., and Sawin, L.L. 1998. Effect of endogenous angiotensin II on renal nerve activity and its cardiac baroreflex regulation. J. Am. Soc. Nephrol. 9: p. 1983-1989.
- Dukes, J. 1992. Hypertension: A review of mechanisms, manifestations and management. J. Small Anim Pract. 33: p. 119-129.
- Elgert, K.D. 1996. Immunomodulin. In: Immunology: Understanding the immune system. Wiley-Liss company: p. 374-377.
- Egido, J. 1996. Vasoactive hormones and renal sclerosis. Kidney Int. 49: p. 578-597.
- Ferrario, C.M., Gildenberg, P.L., and McCubbin, J.W. 1972. Cardiovascular effects of angiotensin mediated by the central nervous system. Cir. Res. XXX(3): p. 257-262.
- Fiske, C.H. and Subbarow, Y. 1952. The colorimetric determination of phosphorus. J. Biol. Chem. 66: p. 375-400.
- Gallego, M.J., Villalon, A.L.G., Farre, A.J.L., Garcia, J.L., Garron, M.P., Casado, S., Hernando, L., and Caramelo, C.A. 1994. Mechanisms of the endothelial toxicity of cyclosporin A: Role of nitric oxide, cGMP, and Ca^{2+} . Cir. Res. 74: p. 477-484.
- Garner, M.G., Phippard, A.F., Fletcher, P.J., Maclean, J.M., Duggin, G.G., Horvath, J.S., and Tiller, D.J. 1987. Effect of angiotensin II on baroreceptor reflex control of heart rate in conscious baboons. Hypertension. 10: p. 628-634.
- Garr, M.D., and Paller, M.S. 1990. Cyclosporine augments renal but not systemic vascular reactivity. Am. J. Physiol. 258: p. F211-F217.
- Gribbin, B., Pickering, T.G., Sleight, P., and Peto, R. 1971. Effect of age and high blood pressure on baroreflex sensitivity in man. Cir. Res. XXXIX: p. 424-431.

- Gohlke,P., Urbach,H., Scholkens,B., and Unger,T.1989. Inhibition of converting enzyme in the cerebrospinal fluid of rats after oral treatment with converting enzyme inhibitors.J. Pharmacol. Exp. Ther.249(2):p.609-616.
- Guo,G.B., and Abboud,F.M.1984.AngiotensinII attenuates baroreflex control of heart rate and sympathetic activity.Am.J.Physiol.246:p.H80-H89.
- Gunning, M.E., Ingelfinger, J.R., King, A.J., and Brenner,B.M.1996. Vasoactive peptides and the kidney. In: The Kidney. 5th ed. Brenner,B.M.editor. W.B.Saunders,Philadelphia:p.627-649.
- Guyton,A.C.1996. Dominant role of the kidneys in long-term regulation of arterial pressure and in hypertension: The integrated system for pressure control.In: Textbook of medical physiology,9th ed. W.B.Saunders,Philadelphia:p.221-237.
- Hansen,J.M., Fogh-Andersen,N., Christensen,N.J., and Strandgaard,S.1997. Cyclosporine-induced hypertension and decline in renal function in healthy volunteers. J Hypertens. 15:p.319-326.
- Hajduczuk,G.,Chapleau,M.W.,ferlic,R.J.,Mao,H.Z.,and abboud,F.M.1994.Gadolinium inhibits mechanoelectrical transduction in rabbit carotid baroreceptor:Implication of stretch-activated channels. J.Clin.Invest,94:p.2392-2396.
- Heesch,C.M., Crandall,M.E., and Turbek,J.A.1996.Convertng enzyme inhibitors cause pressure-independent resetting of baroreflex control of sympathetic out flow.Am.J.Physiol.270:p.R728-R737.
- Heesch,C.M.,Thames,M.D., and Abboud,F.M.1984.Acute resetting of carotid sinus baroreceptors:I.Dissociation between discharge and wall changes. Am.J.Physiol.247:p.H824-H832.

- Helmchen,U., Bach,D.,Rohland,C. and Groene,H.J.1988.Dissociation of renal renin content (RRC) and plasma renin concentration(PRC)in cyclosporine A(CyA)-treated two kidney, one-clip hypertensive rats. Kidney Int. 33: p.267.
- Howlett,D.R., and Longman,S.D.1983.Effects of chronic enalapril (MK421) treatment on the renin angiotensin system in the sodium deficient rat. Bri.J.Pharmacol.79:p.323p.
- Hsu,C.H., Kurz,T.W., and Slavicek,J.M.1980.Effect of exogenous angiotensin II on renal hemodynamics in the awake rat:Measurement of afferent arteriolar diameter by the microsphere method.Cir.Res.46(5):p.646-650.
- Huang,B.S., and Leenen,F.H.H.1998.Both brain angiotensin II and "ouabain" contribute to sympathoexcitation and hypertension in DahlS rats on high salt intake.Hypertension.32:p.1028-1033.
- Johnston,C.I.,1990.Biochemistry and pharmacology of the renin-angiotensin system.Drugs.39 (suppl.1):p.21-31.
- Johnston,C.I.1992.Renin-angiotensin system:a dual tissue and hormonal system for cardiovascular control.J Hypertens.10(suppl.7):p.S13-S26.
- Johnston,C.I.1994.Tissue angiotensin converting enzyme in cardiac and vascular hypertrophy, repair, and remodeling.Hypertension.23(2):p.258-268.
- Kahan,B.D.1989.Cyclosporine. N Engl J Med.321(5):p.1752-1738.
- Kaplan,H.R., Taylor,D.G., Olson,S.C., and Andrews,L.K. 1989. Quinalapril-A preclinical review of pharmacology, pharmacokinetics, and toxicology.Angiology.40 (part2):p.335-350.

- Kecton, T.K., and Cambell, W.B. 1981. The pharmacologic alteration of renin release. Pharmacol. Rev. 31(2):p.85.
- Koch, J., Pedersen, H.D., Jensen, A.L., Flagstad, A., Poulsen, K., and Bie, P. 1994. Short term effects of acute inhibition of the angiotensin-converting enzyme on the renin-angiotensin system and plasma atrial natriuretic peptide in the healthy dogs fed a low-sodium diet versus a normal-sodium diet. Zentralbl Veterinarmed[A]. 41(2):p.121(abstract).
- Kon, V., Sugiura, M., Inagami, T., Harvie, B.R., Ichikawa, I., and Hoover, R.L. 1990. Role of endothelin in cyclosporine-induced glomerular dysfunction. Kidney Int. 37:p.1487-1491.
- Kraske, S., Cunningham, J. T., Haiduczok, G., Chapleau, M. W., Abboud, F. M., and Wachtel, R. E. 1998. Mechanosensitive ion channels in putative baroreceptor neurons. Am. J. Physiol. 275:p.H1497-1501.
- Kumagai, K., and Reid, I. A. 1994. Angiotensin II exerts differential actions on renal nerve activity and heart rate. Hypertension. 24:p.451-456.
- Kurtz, A., Bruna, R. D. and Kuhn, K. 1988. Cyclosporine A enhances renin secretion and production in isolated juxtaglomerular cells. Kidney Int. 33: p.947-953.
- Lanese, D. M., and Conger, J. D. 1993. Effects of endothelin receptor antagonist on cyclosporine-induced vasoconstriction in isolated rat renal arterioles. J Clin. Invest. 91:p.2144-2149.
- Lantelme, P., Lo, M., and Sassard, J. 1994. decrease cardiac baroreflex sensitivity is not due to cardiac Hypertrophy in N^G -nitro-L-arginine methyl ester-induced hypertension. J. Hypertens. 12:p.791-795.
- Lec, D. B. N. 1997. Cyclosporine and the renin-angiotensin axis. Kidney Int.

52:p.248-260.

- Lee,W.B.,Ismay,M.J., and Lumbers,E.R.1980.Mechanisms by which angiotensinII affects the heart rate of the conscious sheep.Cir.Res.47:p.286-292.
- Ligtenberg,G., Blankestijn,P.J., Oey,P.L., Klein,I.H.H., Dijkhorst-Oei,L.T., Boomsma,F., Wieneke,G.H., van Huffelen,A.C., and Koomans,H.A.1999.Reduction of sympathetic hyperactivity by enalapril in patients with chronic renal failure. N Engl J Med.340:p.1321-1328.
- Littman,M.P., and Drobat,K.J.1995.Hypertensive and hypotensive disorders.In: Veterinary Internal Medicine.Ettinger and Feidman editor.W.B.Saunders company,Philadelphia:p.93-100.
- Lusting,S., Eggena,P., Barrett,J., Stern,N.and Lee,D.B.N.1988. Futher studies on cyclosporine A (CsA)induced hyperreninemic hypoaldosteronism:evidence for a direct stimulatory action of CsA on renin release. Kidney Int.33:p.274.
- Lyson,T., McMullan,D.M., Ermel,L.D., Morgan,B.J., and Victor,R.G.1994.Mechanism of cyclosporine-induced sympathetic activation and acute hypertension in rats.Hypertension.23:p.667-675.
- Malik,F.S.,Lavie,C.J.,Mehra,M.R.,Milani,R.V., and Re,R.N.1997.Renin-angiotensin system:Genes to beside.Am Heart J.134:p.514-526.
- Mancia,G., and Mark,L.A.1983. Arterial baroreflexes in humans. In:Handbook of Physiology:The cardiovascularsystem.vol.III.part 2.Shepherd and Abboud editor:p.755-793.
- Mancia,G.,Ludbrook,J.,Ferrari,A.,Gregorini,L., and Zanchetti,A.1978.Baroreceptor reflex in human hypertension.Cir.Res.43(2):p.170-177.

- Mancia, G.M., Parati, G., Pomidossi, G., Grassi, G., Bertinieri, G., Buccino, N., Ferrario, A., Gregorini, L., Rupoli, L., and Zanchetti, A. 1982. Modification of arterial baroreflexes by captopril in essential hypertension. Am.J.Cardiol. 49:p.1415-1419.
- Manson, J. 1989. Pharmacology of cyclosporine (Sandimmune): Pathophysiology and toxicology of cyclosporine in humans and animals. Pharmacol. Rev. 42(3):p.423-434.
- Matsumura, Y., Hasser, E.M., and Bishop, V.S. 1989. Central effect of angiotensin II on baroreflex regulation in conscious rabbits. Am.J.Physiol. 256:p.R694-R700.
- Matsukawa, S., and Reid, I.A. 1990. Role of the area postrema in the modulation of the baroreflex control of heart rate by angiotensin II. Cir.Res. 67:p.1462-1473.
- McMahon, N.C., Drinkhill, M.J., and Hainsworth, R. 1996. reflex vascular responses from aortic arch, carotid sinus and coronary baroreceptors in the anesthetized dog. Experimental Physiol. 81:p.397-408.
- Mendelsohn, F.A.O., Allen, A.M., Chai, S.Y., Sexton, P.M., and Figdor, R. 1986. Overlapping distributions of receptors for atrial natriuretic peptide and angiotensin II visualized by in vitro autoradiography: morphological basis of physiological antagonism. Can.J.Physiol.Pharmacol. 65:p.1517-1521.
- Mento, P.E., and Wilkes, B.M. 1987. Plasma angiotensins and blood pressure during converting enzyme inhibition. Hypertension(suppl.3):p.III42-III48.
- Meyer, T.W., Anderson, S., Renke, H.G., and Brenner, B.M. 1985. Converting enzyme inhibitor therapy limits progressive glomerular injury in rats with renal insufficiency. Am.J.Med. 19(suppl.3C):p.31-36.

- Meyers,B.D.,Deen,W.M., and Brenner,B.M.1975.Effects of norepinephrine and angiotensin II on the determinants of glomerular ultrafiltration and proximal tubule fluid reabsorption in the rat.Cir.Res.37:p.101-110.
- Meyer-lehnert,H., and Schrier,R.W.1989.Potential mechanism of cyclosporine A-induced vascular smooth muscle contraction.Hypertension.13:p.352-360.
- Minisi,A.J.,Dibner-Dunlap,M., and Thames,M.D.1989.Vagal cardiopulmonary baroreflex activation during phenylephrine infusion. Am.J.physiol. 257:p.R1147-R1153.
- Mohrman,D.E., and Heller,L.J.1997.Regulation of arterial pressure.In:Cardiovascular Physiology,4th ed.McGraw-Hill:p.151-173.
- Moorehead,W.R. and Biggs,H.G.1974.2-Amino-2-methyl-1-propanol as the alkalizing agent in an improved continuous flow cresolphthalein complexone alkalizing agent in an improved continuous flow cresolphthalein complexone procedure for calcium in serum.Clin.Chem.20:p.1458-1460.
- Morgan,B.J., Lyson,T., Scherrer,U., and Victor,R.G.1991.Cyclosporine cause sympathetically mediated elevations in arterial pressure in rats. Hypertension.18:p.458-466.
- Mourad,G., Ribstein,J., and Mimran,A.1993.Converting-enzyme inhibitor versus calcium antagonist in cyclosporine-treated renal transplants. Kidney Int.43:p.419-425.
- Murray,B.M., Paller,M.S., and Ferris,T.F.1985.Effect of cyclosporine administration on renal hemodynamics in conscious rats.Kidney Int.28:p.767-774.
- Munch,P., and Longhurst.J.C.1991.contrasting effects of vasopressin and angiotensin II on rabbit aortic baroreceptors.Am.J.Physiol.260:p.H811-H820.

- Myers,B.D., Ross,J., Newton,L., Luetscher,J., and Perlroth,M.1984.Cyclosporine-associated chronic nephropathy.N Engl J Med.311:p.699-705.
- Navis,G., de Jong,P.E., Donker,A.B.J.M., van de Hem,G.K., and de Zeeuw,D.1987. Moderate sodium restriction in hypertensive subjects:renal effects of ACE-inhibition.Kidney Int.31:p.815-819.
- Nishida,Y.,Ryan,K.L., and Bishop,V.S.1995.Angiotensin II modulates arterial baroreflex function via a central α_1 -adrenoceptor mechanism in rabbits. Am.J.Physiol.269:p.R1009-R1016.
- Ondetti,M.A.,1991.Angiotensin converting enzyme inhibitors:An overview. Hypertension.18 (suppl.3):p.III134-III135.
- Otsuka,A.,Barnes,K.L.,and Ferrario,C.M.1986.contribution of area postrema to pressor actions of angiotensin II in dog.Am.J.Physiol.251.(20):p.H538-H546.
- Read,R.A.1996.Cyclosporin and its treatment of ophthalmic diseases in animals. Aust.Vet.Pract.26(2):p.80-99.
- Rego,A., Vargas,R., Wroblewska,B., Foegh,M.L., and Ramwell,P.W.1990a. Attenuation of vascular relaxation and cyclic GMP responses by cyclosporin A. J Pharmacol Exp Ther.252(1):p.165-170.
- Rego,A., Vargas,R., Suarez,K.R., Foegh,M.L., and Ramwell,P.W.1990b.Mechanism of cyclosporin potentiation of vasoconstriction of the isolated rat mesenteric arterial bed:Role of extracellular calcium.J Pharmacol Exp Ther.254(3):p.799-808.

- Rego,A., Vargas.R., Cathapermal,S., Kuwahara,M., Foegh,M.L., and Ramwell,P.W.
1991.Systemic vascular effects of cyclosporin A treatment in normotensive rats.
J Pharmacol Exp Ther.259(2):p.905-914.
- Reid,I.A.1992.Interactions between ANGII,sympathetic nervous system, and baroreceptor
reflexes in regulation of blood pressure.Am.J.Physiol. 262:p.E763-E778.
- Reid,I.A., and Chou,L.1990.Analysis of the action of angiotensin II on the baroreflex
control of heart rate in conscious rabbits.Endocrinology.126:p.2749-2756.
- Rosivall,L., and Navar,L.G.1983.Effects on renal hemodynamics of intra-arterial
infusions of angiotensin I and II.Am.J.Physiol.245:p.F182-F187.
- Rouillet,J., Xue.H., McCarron,D.A., Holcomb,S., and Bennett,W.M.1993.Vascular
mechanisms of cyclosporin-induced hypertension in the rat.J.Clin.Invest. 93:p.2244-
2250.
- Ryan,M.J., Boucher,D.M., Cohen,D.M., Essenburg,A.D., Major,T.C., mertz,T.E.,
Olszewski.B.J.,Randolph, A.E., Singer, R.M., and Kaplan,R.H.1983.
Antihypertensive effects of CI-907(Indolapril):A novel nonsulfhydryl angiotensin
converting enzyme inhibitor.J.Pharmacol.Exp.Ther.223:p.312-318.
- Ryuzaki,M., Stahl.L.K., Lyson,T., Victor,R.G., and Bishop,V. 1997. Sympathoexcitatory
response to and baroreflex resetting. Hypertension. 29:p.576-582.
- Schuster,V.L., Kokko,J.P., and Jacobson,H.R.1983.Angiotensin II directly stimulates
sodium transport in rabbit proximal convoluted tubules. J.Clin.Invest. 73:p.507-515.
- Scherrer,U., Vissing.S.F., Morgan,B.J., Rollins,J.A., Tindall,R.S.A., Ring.S.,
Hanson.P., Mohanty,P.K., and Victor,R.G.1990. Cyclosporine-induced
sympathetic activation and hypertension after heart transplantation.N Engl J
Med.323:p.693-699.

- Schreiber,S.L., and Crabtree,G.R.1992.The mechanism of action of cyclosporin A and FK 506.Immunology Today.13(4):p.136-141.
- Segar,J.L.,Merrill,D.C., and Robillard,J.E.1994.Role of endogenous ANGII on resetting arterial baroreflex during development.Am.J.Physiol.266: p.H52-H59.
- Sennesael,J.J., Lamote,J.G., Violet,I., Tasse,S., and Verbeelen,D.L.1996.Divergent effects of calcium channel and angiotensin converting enzyme blockade on glomerulotubular function in cyclosporine-treated renal allograft recipients.Am J Kidney Dis.27(5):p.701-708.
- Sharma,R.V.,Chapleau,M.W.,Hajduczuk,G.,Wachtel,R.E.,Waite,L.J.,Bhalla,R.C., and Abboud,F.M. 1995..Mechanical stimulation increases intracellular calcium concentration in nodose sensory neurons.Neuroscience.66(2):p.433-441.
- Shehata,M., Nahas,M.E., Barkworth,E., Cope,G.H., Raftery,A.T.1994.Increased platelet-derived growth factor in the kidneys of cyclosporin-treat rats.Kidney Int.46:p.726-732.
- Simon,G., Morioka,S., Snyder,D.K., and Cohn,J.N.1983.Increased renal plasma flow in long-term enalapril treatment of hypertension.Clin.Pharmacol.Ther. 34:p.459-465.
- Sirett,N.E., Mclean,A.S., bray,J.J., and Hubbard,J.I.1977.Distribution of angiotensin II receptors in rat brain.Brain Res.122:p.299-312.
- Sleight,P.1991.Role of the baroreceptor reflexes in circulatory control with particular referrence to hypertension.Hypertension.18(suppl.III):p.III31-III34.
- Smith,S.G., Seymour,A.A., Mazack,E.K., Boger,J., and Blaine,E.H.1987.Comparison of a new renin inhibitor and enalaprilat in renal hypertensive dogs. Hypertension. 9:p.150-156.

- Speth,R.C.,Warmesley,J.K., Gehlert,D.R., Chermicky,C.L., Barnes,K.L., and Ferrario,C.M.
1985.Angiotensin II receptor localization in the canine CNS.Brain Res.326:p.137.
- Stern,N., Lusting,S., Petrasek,D., Jensen,G., Eggena,P., Lee,D.B.N., and Tuck,M.L.
1987.Cyclosporin A-induced hyperrenemic hypoaldosteronism:A model of adrenal resistanse to angiotensin II.Hypertension.9(suppl.3):p.III31-III35.
- Sturrock,N.D.C., Lang,C.C., and Struthers,A.D.1993.Cyclosporine-induced hypertension precedes renal dysfunction and sodium retention in man. J Hypertens. 11:p.1209-1216.
- Sturrock,N.D.C., Lang,C.C., and Struthers,A.D.1994.Indomethacin and cyclosporin together produce marked renal vasoconstriction in humans. J Hypertens. 12:p.919-924.
- Sullivan,M.J.,Sharma,R.V.,Wachtel,R.E.,Chapleu,M.W.,Waite,L.J.,Bhalla,R.C., and Abboud,F.M.1997.Non-voltage gated Ca^{2+} influx through mechanosensitive ion channels in aortic baroreceptor neurons.Cir.Res.80:p.861-867.
- Sweet,S.C., Gross,D.M., Arbegast,P.T., Gaul,S.E., Britt,P.M., Ludden,C.T.,Weitz,D., and Stone,C.A.1980.Antihypertensive activity of N-[(s)-1-(Ethoxycarbonyl)-3-Phenylpropyl]-L-Ala-L-Pro(MK421), an orally active converting enzyme inhibitor.J.Pharmacol. Exp.Ther.216:p.558-566.
- Todd.P.A., and Goa,K.L.1992.Enalapril:A reappraisal of its phamacology and therapeutic use in hypertension.Drugs.43(3):p.346-381.
- Tufro-McReddie,A.,Gomez,R.A.,Norling,L.L.,Omar,A.A.,Moore,L.C.and Kaskel,F.J.1993. Effect of CsA on the expression of renin and angiotensin type1 receptor genes in the rat kidney.Kidney Int.43:p.615-622.
- Unger,T.,Badoer,E.,Ganten,D.,Lang,R.E. and Rettig,R.1988.Brain angiotensin:

Pathways and pharmacology. *Circulation*. 77(suppl I):p.I40-I63.

Vaziri, N.D., Ni, Z., Zhang, Y.P., Ruzics, E.P., Maleki, P., and Ding, Y. 1998. Depressed renal and vascular nitric oxide synthase expression in cyclosporine-induced hypertension. *Kidney Int*. 54:p.482-491.

Vertes, V., and Haynie, R. 1992. Comparative pharmacokinetics of captopril, enalapril, and quinapril. *Am. J. Cardiol*. 69:p.8C-16C.

Whitworth, J.A., Mills, E.H., Coghlan, J.P., McDougall, J.G., Nelson, M.A., Spence, C.D., Tresham, J.J., and Scoggins, B.A. 1987. The haemodynamic effects of cyclosporin A in sheep. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol*. 14:p.573-580.

Xie, M.L.F., Wong, P.C., Timmermans, P.B.M.W.M., and Cogan, M.G. 1990. Proximal nephron and renal effects of DuP 753, a non-peptide angiotensin II receptor antagonist. *Kidney Int*. 38:p.473-479.

Ylitalo, A., Airaksinen, K.E.J., Sellin, L., and Huikuri, H.V. 1999. Effects of combination antihypertensive therapy on baroreflex sensitivity and heart rate variable in systemic hypertension. *Am. J. Cardiol*. 83:p.885-889.

Young, B.A., Burdmann, E.A., Johnson, R.J., Andoh, T., Bennette, W.M., Couser, W.G., and Alpers, C.E. 1995. Cyclosporine A induced arteriopathy in 9 rat model of chronic cyclosporine nephropathy. *Kidney Int*. 48:p.431-438.

Young, Jr M.K. and Raisz, L.G. 1952. An anthrone procedure for determination of inulin in biological fluids. *Proc Soc Exper Biol Med*. 80:p.771-774.

Yuan, B.H., Robinette, J.B., and Conger, J.D. 1990. Effect of angiotensin II and norepinephrine on isolated rat afferent and efferent arterioles. *Am. J. Physiol*. 258:p.F741-F750.

Zhong, Z., Arteel, G.E., Connor, H.D., Yin, M., Frankenberg, M.V., Stachlewitz, R.F.,

Raleigh,J.A.,Manson,R.P., and Thurman,R.G.1998.Cyclosporin A increases hypoxia and free radical production in rat kidneys:prevention by dietary glycine.Am.J.Physiol,275:p.F595-F604.



จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



ประวัติผู้เขียน

นาย สุรสิทธิ์ อ้อยสุวรรณ เกิดเมื่อวันที่ 25 เมษายน 2516 จังหวัดชุมพร จบการศึกษา
สัตวแพทยศาสตรบัณฑิต จากคณะสัตวแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย เมื่อปีการศึกษา
2539



จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย