บทที่ 4
อภิปราย และสรุปผลการวิจัย

งานวิทยานิพนธ์นี้ได้ศึกษาถึงผลของยา dopamine และ furosemide ต่อการทำงานของไตในสุนัขที่ได้รับพิษงูแมวเซาในช่วง 6 ชั่วโมงแรกภายหลังจากที่ได้รับพิษงูแมวเซา นอกจากนี้ยังจะดูผลต่อระบบไหลเวียนโลหิต โดยจะวัดจากค่าเฉลี่ยความดันเลือดแดง และอัตราการเต้นของหัวใจ สำหรับผลต่อการทำงานของไตศึกษาถึงอัตราการไหลของเลือดที่ไต, อัตราการไหลของพลาสม่าที่ไต, อัตราการกรองที่โกลเมอรูลัส, อัตราส่วนการกรอง, ค่าความต้านทานภายในหลอดเลือดแดงที่ไต และอัตราการไหลของปัสสาวะ รวมทั้งการขับถ่ายอิเลคโตรไลท์ออกทางปัสสาวะที่สำคัญ คือ โซเดียม และโปตัสเซียม โดยแบ่งการศึกษาออกเป็น 4 กลุ่มศึกษาคือ กลุ่มแรก ซึ่งเป็นกลุ่มควบคุมจะศึกษาถึงผลของพิษงูแมวเซาอย่างเดียว กลุ่มที่ 2 ศึกษาถึงผลของยา dopamine ภายหลังจากสุนัขได้รับพิษงูแมวเซา กลุ่มที่ 3 ศึกษาถึงผลของยา furosemide ภายหลังจากสุนัขได้รับพิษงูแมวเซา และกลุ่มที่ 4 ศึกษาถึงผลของยา dopamine ให้ร่วมกับ furosemide ภายหลังจากสุนัขได้รับพิษงูแมวเซา

1. <u>ผลต่อระบบไหลเวียนโลหิต</u> พบว่าในกลุ่มศึกษาทั้ง 4 กลุ่ม เมื่อให้พิษงูแมวเซา ในขนาด 0.1 มก./นน.ตัว 1 กก. เข้าทางหลอดเลือดดำ ครบ 30 นาทีแล้ว ความดันโลหิตจะลดลงทันที และลดลงต่ำสุดในช่วง 30 - 40 นาที ตั้งแต่เริ่มให้พิษงูแมวเซา หลังจากนั้นความดันโลหิตจะค่อยๆกลับสู่ระดับปกติ ผลต่อความดันโลหิตในช่วง 30 นาทีแรกจะเหมือนกันทั้ง 4 กลุ่มศึกษา คือความดันโลหิตจะลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อเปรียบเทียบกับระยะควบคุมที่เวลา 0 ก่อนให้พิษงูแมวเซา เช่นเดียวกับอัตราการเต้นของหัวใจพบว่าจะลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และความดันโลหิตจะกลับเข้าสู่ระดับปกติในชั่วโมงที่ 2 หลังจากได้รับพิษงูแมวเซา ส่วนอัตราการเต้นของหัวใจจะเพิ่มขึ้นช้าๆและยังคงต่ำกว่าระดับปกติก่อนให้พิษงูแมวเซา ผลการศึกษานี้สอดคล้องกับรายงานการศึกษาของนักวิจัยกลุ่มอื่นๆ (Chopra and Chowman, 1934; Lee and Lee, 1979; ณรงค์ศักดิ์ ชัยบุตร และคณะ, 2527; Tungthanathanich, et al. 1986) การที่พิษงูแมวเซา

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ทำให้ความดันโลหิตลดลง เชื่อว่าน่าจะเกิดจากหลอดเลือดขยายตัว ซึ่งเป็นผลของ phospholipase A_2 (PLA_2) ในพิษงูแมวเซาที่ทำให้เกิดการหลั่งสารในกลุ่ม prostaglandins (PGS) และ kinin รวมทั้ง slow reacting substances (Huang, 1984) เพราะความดันโลหิตที่ลดลงจากพิษงูแมวเซานี้สามารถป้องกันได้โดยการให้ indomethacin (โสภิต ธรรมอารี และคณะ; 2530;) ขณะที่ความดันโลหิต และอัตราการเต้นของหัวใจค่อยๆเพิ่มขึ้น จนกลับสู่ระดับปกติ ณรงค์ศักดิ์ ชัยบุตร และคณะ(2527) ยังพบว่าค่าความต้านทานของหลอดเลือดเพิ่มขึ้นเช่นกัน น่าจะเกิดจากกลไกการปรับตัวของร่างกายที่ทำให้หลอดเลือดทั่วร่างกายหดตัว เพื่อตอบสนองต่อการลดลงของความดันโลหิตและปริมาตรของเลือดที่ลดลง (Corcondilas, Donald and Shepherd, 1964) อาจเป็นผลมาจาก PGS มีผลกระตุ้น renin-angiotensin system จนได้สารที่สำคัญคือ angiotensin II ที่ทำให้หลอดเลือดแดงหดตัว และ ความต้านทานของหลอดเลือดสูงขึ้น

สำหรับใน กลุ่มที่ 2 ที่ได้รับยา dopamine ภายหลังจากได้รับพิษงูแมวเซา พบว่าความดันโลหิตลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติใน 30 นาที ตั้งแต่เริ่มให้พิษงูแมวเซา และกลับสู่ระดับปกติอย่างรวดเร็วในช่วงชั่วโมงแรกหลังจากได้รับพิษงูแมวเซา เชื่อว่าน่าจะเป็นผลของยา dopamine เอง เนื่องจากยา dopamine ขนาด 3 ไมโครกรัม/นน.ตัว 1 กก. มีฤทธิ์ในการกระตุ้น $beta_1$-adrenergic receptors ที่หัวใจด้วย (Goldberg, 1985) ทำให้หัวใจเต้นเร็วและแรงขึ้น cardiac output เพิ่มขึ้น รวมทั้งความดันโลหิตสูงขึ้น

นอกจากนี้จะพบว่าปริมาตรเม็ดเลือดอัดแน่น (PCV) เพิ่มขึ้นภายหลังให้พิษงูแมวเซาในสุนัขทั้ง 4 กลุ่ม และเมื่อเปรียบเทียบกับระยะควบคุมที่เวลา 0 ก่อนให้พิษงูแมวเซาจะมีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ลักษณะการเพิ่มขึ้นของปริมาตรเม็ดเลือดแดงอัดแน่น จะคล้ายคลึงกันในสุนัขทั้ง 4 กลุ่มศึกษาและผลที่ได้สอดคล้องกับรายงานการศึกษาของกลุ่มผู้วิจัยอื่น ๆ (ณรงค์ศักดิ์ ชัยบุตร และคณะ, 2527; Tungthanathanich, 1986) การที่ปริมาตรเม็ดเลือดแดงอัดแน่นเพิ่มขึ้นอาจเกิดจากพิษงูแมวเซากระตุ้นที่ alpha adrenergic receptor

ทำให้มีการบีบตัวของม้ามเพิ่มขึ้น มีผลให้ปริมาณเม็ดเลือดแดงในกระแสเลือดเพิ่มขึ้น (Tongvongchai,1984) นอกจากนี้อาจจะเป็นผลการออกฤทธิ์ของพิษงูแมวเซาในการเพิ่มขนาดของเม็ดเลือดแดง (ณรงค์ศักดิ์ ชัยบุตร, ชลลดา บูรณกาล, และ ประภา ลอยเพ็ชร, 1987

2. <u>ผลต่อระบบไหลเวียนโลหิตภายในไตและการขับถ่ายอิเลคโตรไลท์</u>

ผลต่อระบบไหลเวียนโลหิตภายในไต พบว่าในกลุ่มศึกษาที่ 1 (RVV) ภายหลังได้รับพิษงูแมวเซา อัตราการไหลของเลือดที่ไต, อัตราไหลของพลาสม่าที่ไต,อัตราการกรองที่โกลเมอรูลัส, และอัตราการไหลของปัสสาวะลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติตลอดการศึกษา ขณะเดียวกันความต้านทานภายในหลอดเลือดแดงที่ไตเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ผลที่ได้สอดคล้องกับรายงานการศึกษาก่อน ๆ (ณรงค์ศักดิ์ ชัยบุตรและคณะ, 2527; Tungthanathanich et al., 1986) การที่อัตราการไหลของเลือดที่ไต และอัตราการกรองที่โกลเมอรูลัสลดลงนั้น เชื่อว่าน่าจะเกิดจากความต้านทานภายในหลอดเลือดแดงสูงขึ้น แสดงว่ามีการหดตัวของหลอดเลือดแดงภายในไต การหดตัวของหลอดเลือดแดงดังกล่าวอาจจะเป็นผลมาจาก vasoactive substances หลายชนิดได้แก่ catecholamines, angiotensin II หรือ prostaglandin ในกลุ่ม thromboxane A_2 การที่ความต้านทานภายในหลอดเลือดแดงที่ไตสูงขึ้นส่วนหนึ่งเชื่อว่าน่าจะเกิดจากการกระตุ้น renin-angiotensin system ที่ไตโดยผ่านทาง prostaglandins (Bolger et al., 1978) เนื่องจากการศึกษาครั้งนี้ไม่ได้ทำการวัดหาปริมาณ renin ในพลาสม่า แต่จากการศึกษาของ Huang(1984) พบว่าระดับของ renin ในพลาสม่าเพิ่มขึ้น และเมื่อศึกษาโดยการให้ enalapril ยับยั้ง angiotensin converting enzyme พบว่าแม้ว่าการทำงานของไตดีขึ้น แต่ไม่สามารถทำให้การทำงานของไตกลับคืนสู่ระดับปกติได้หมด (Thamaree et al.,1990) ดังนั้นน่าจะมี vasoconstrictors อื่นโดยเฉพาะอย่างยิ่ง catecholamines เข้ามามีบทบาทด้วย (Tungthanathanich et al., 1986) และสำหรับอัตราส่วนการกรองในกลุ่มที่ 1 (RVV) ลดลงในชั่วโมงที่ 2 และ 4 หลังให้พิษงูแมวเซา แสดงว่า

ศูนย์วิทยทรัพยากร จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

อัตราการกรองที่โกลเมอรูลัสลดลง มากกว่าอัตราการไหลของพลาสม่าที่ไต แต่กลุ่มที่ 2 (RVV & DA) อัตราส่วนการกรองเพิ่มขึ้นตลอดการศึกษา แสดงว่าอัตราการกรองที่โกลเมอรูลัสลดลง น้อยกว่าการลดลงของอัตราการไหลของพลาสม่าที่ไต ทั้งๆที่อัตราการไหลของพลาสม่าที่ไตในกลุ่มที่ 2 ลดลงในปริมาณที่น้อยกว่ากลุ่มที่ 1 และ 3 เนื่องจาก dopamine มีฤทธิ์กระตุ้น dopaminergic receptors ที่หลอดเลือดแดงที่ไตทำให้หลอดเลือดแดงขยาย จะเห็นได้จากความต้านทานภายในหลอดเลือดแดงที่ไตเพิ่มขึ้นน้อยกว่า กลุ่มที่ 1 และ 3 ทำให้อัตราการกรองที่โกลเมอรูลัสและอัตราไหลของพลาสม่าที่ลดลงในชั่วโมงที่ 2 กลับเพิ่มขึ้นในเวลาต่อมา อัตราส่วนการกรองในกลุ่มที่ 3 (RVV & Fu) เปลี่ยนแปลงไม่มาก แสดงว่า furosemide ช่วยรักษาระดับการทำงานของไต โดยทำให้อัตราไหลของพลาสม่าที่ไตลดลงในปริมาณที่ไม่มาก ขณะเดียวกันการกรองที่โกลเมอรูลัสลดลงไม่มาก ส่วนกลุ่มที่ 4 (RVV & DA & Fu) อัตราการไหลของพลาสม่าที่ไตลดลงไม่มากเช่นเดียวกับอัตราการกรองที่โกลเมอรูลัสที่ลดลงน้อยมาก จึงทำให้อัตราส่วนการกรองลดลงเพียงเล็กน้อยในชั่วโมงที่ 2 และเพิ่มมากขึ้นในชั่วโมงที่ 4 และ 6 แสดงว่าฤทธิ์ของ dopamine ทำให้หลอดเลือดแดงขยาย และ furosemide ออกฤทธิ์เสริมกับ dopamine จะเห็นว่าความต้านทานของหลอดเลือดแดงที่ไตในกลุ่มที่ 4 เพิ่มเพียงเล็กน้อย ต่างจากกลุ่มที่ 1, 2 และ 3 อย่างเด่นชัด ฤทธิ์ของ furosemide ต่ออัตราการไหลของพลาสม่าที่ไต และอัตราการกรองที่โกลเมอรูลัส อาจเกิดจาก prostaglandin E ที่สร้างในไต และอีกส่วนหนึ่งเกิดจาก angiotensin II ที่มีฤทธิ์เด่นต่อ efferent arteriole ของโกลเมอรูลัสทำให้เพิ่มแรงดันในการกรองที่โกลเมอรูลัส

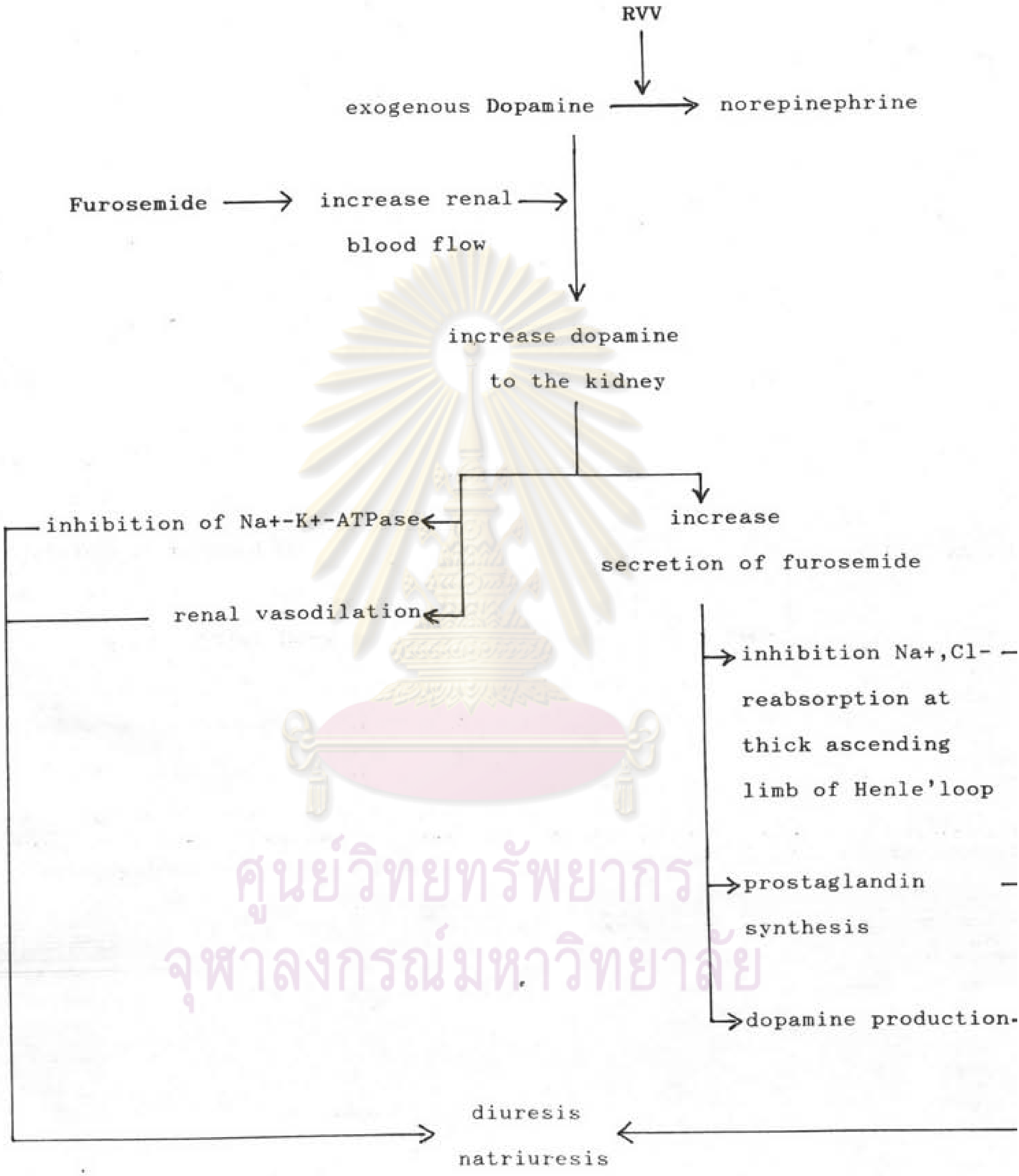
เมื่อเปรียบเทียบผลการศึกษาของกลุ่มที่ 1 (RVV) กับกลุ่มที่ 4 (RVV & DA & Fu)พบว่าหลังจากสุนัขได้รับพิษงูแมวเซา อัตราการกรองที่โกลเมอรูลัสจะลดลงตลอด 6 ชั่วโมงที่ศึกษา แต่สำหรับกลุ่มที่ 4 พบว่า อัตราการไหลของเลือดที่ไต และอัตราการไหลของพลาสม่าที่ไตจะลดลงเล็กน้อยในชั่วโมงที่ 2 และจะลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในชั่วโมงที่ 4 และ 6 แต่จะเห็นว่าความต้านทานภายในหลอดเลือดแดงที่ไตจะเพิ่มขึ้นน้อยกว่ากลุ่มอื่นๆ โดยในชั่วโมงที่ 2

อัตราการไหลของเลือดที่ไตลดลงเพียงเล็กน้อยน่าจะเป็นผลมาจากยา furosemide ซึ่งเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ 3 ที่ได้รับยา furosemide เพียงชนิดเดียวหลังจากได้รับพิษงูแมวเซา พบว่าอัตราการไหลของเลือดที่ไตลดลงเพียงเล็กน้อย อัตราการกรองที่โกลเมอรูลัสในชั่วโมงที่ 2 เช่นกัน จะเห็นว่าแตกต่างจากกลุ่มที่ 2 ซึ่งได้รับยา dopamine เพียงอย่างเดียว อัตราการกรองที่โกลเมอรูลัส และอัตราการไหลของเลือดที่ไตกลับลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ อาจเป็นไปได้ว่า dopamine ขนาดที่ให้ 3 ไมโครกรัม/กิโลกรัม/กก. ถึงแม้ว่าจะเป็นขนาดที่ทำให้เกิดหลอดเลือดขยายตัว (Goldberg, 1985) แต่พบว่า dopamine ที่ให้ทางหลอดเลือดดำบางส่วนจะถูกเปลี่ยนแปลงโดยเอนไซม์ monoamine oxidase และ catechol-o-methyl transferase ได้สารที่ไม่ออกฤทธิ์คือ homovanillic acid (Kopin,1985) และนี้ยังพบว่า 25 % ของขนาด dopamine ที่ให้ จะถูกเปลี่ยนแปลงเป็น norepinephrine ซึ่ง norepinephrine จะให้ผลที่ตรงกันข้ามกับ dopamine คือทำให้หลอดเลือดหดตัว นอกจากนี้ ยังพบว่าส่วนประกอบในพิษงูแมวเซาจะประกอบด้วยเอ็นไซม์หลายชนิด ในจำนวนนี้พบว่ามี L-amino acid oxidase ซึ่งอาจจะเปลี่ยน dopamine เป็น norepinephrine ได้ และทำให้หลอดเลือดหดตัวมากขึ้น ดังนั้นจึงพบว่าในชั่วโมงที่ 2 หลังให้พิษงูแมวเซาค่าความต้านทานภายในหลอดเลือดแดงที่ไตของกลุ่มที่ 2 จะลดลงมากกว่าในกลุ่มที่ 1 ทำให้อัตราการไหลของเลือดที่ไตในกลุ่มที่ 2 ในชั่วโมงที่ 2 ต่ำกว่าในกลุ่มที่ 1 แต่อย่างไรก็ตามพบว่าใน 4-6 ชั่วโมงหลังจากได้รับพิษงูแมวเซา ความต้านทานภายในหลอดเลือดแดงที่ไตลดลงจากช่วง 2 ชั่วโมงแรก รวมทั้งอัตราการไหลของเลือดที่ไต และอัตราการกรองที่โกลเมอรูลัสเพิ่มขึ้นเป็นผลมาจาก dopamine ที่ infuse ติดต่อกัน จนอาจมีระดับในเลือดสูงเพียงพอที่จะออกฤทธิ์ต่อไตเห็นผลชัดเจน ถึงแม้ว่าค่าต่างๆเหล่านี้จะต่ำกว่าระดับปกติอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่มีแนวโน้มที่จะเพิ่มขึ้นในช่วงหลังๆ ซึ่งแตกต่างจากกลุ่มที่ 3 ที่ได้รับ furosemide พบว่า ถึงแม้ว่าอัตราการไหลของเลือดที่ไต และอัตราการกรองที่โกลเมอรูลัสใน 2 ชั่วโมงแรกจะลดลงน้อยกว่ากลุ่มที่ 1 และกลุ่มที่ 2 แต่จะลดลงไปอีกในชั่วโมงที่ 4 และ 6 อาจจะเป็นผลมาจากการที่ยา furosemide

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

เอง จะมีผลทำให้เกิดหลอดเลือดขยายตัวโดยการออกฤทธิ์ผ่านทาง prostaglandins ทำให้เพิ่มอัตราการไหลของเลือดที่ไต (Williamson,1975 ; Miyanoshita, Terada and Endou, 1989) แต่ฤทธิ์ดังกล่าวอยู่ได้ไม่นาน ดังนั้นจึงพบว่าค่าต่าง ๆ เหล่านี้ คือ อัตราการไหลของเลือดที่ไต และอัตราการกรองที่โกลเมอรูลัส จึงลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ในชั่วโมงที่ 4 และ 6 หลังจากได้รับพิษงูแมวเซา แต่พบว่าในกลุ่มที่ 4 ที่ได้รับยาทั้ง 2 ชนิดร่วมกัน สามารถรักษาสภาวะอัตราการกรองที่โกลเมอรูลัสไว้ได้ ในขณะที่อัตราการไหลของเลือดที่ไตลดลงเล็กน้อยในชั่วโมงที่ 2 แต่ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในชั่วโมงที่ 4 และ 6 อย่างไรก็ตามอัตราการไหลของพลาสม่า และเลือดที่มายังไตยังสูงกว่าทุกกลุ่ม แสดงว่ายา dopamine และ furosemide จะช่วยรักษาอัตราการไหลของเลือดมายังไตได้มากกว่ายา dopamine หรือ furosemide แต่เพียงอย่างเดียว โดยกลไกการออกฤทธิ์นั้นเชื่อว่าน่าจะเกิดจาก furosemide ทำให้เกิดหลอดเลือดที่ไตคลายตัว โดยการออกฤทธิ์ผ่านสาร prostaglandins ทำให้เลือดมาเลี้ยงที่ไตมากขึ้น และสามารถทำให้ dopamine สามารถออกฤทธิ์ยังตำแหน่งเป้าหมายได้ นอกจากนี้จะพบว่า furosemide เองมีผลต่อการกระตุ้นการสร้าง endogenous dopamine ที่ไต (Kuchel.et.al, 1978) ทำให้รักษาสภาวะการไหลเวียนภายในไตได้ ถึงแม้ว่า dopamine ที่ให้ในช่วงแรกๆ อาจจะถูกเปลี่ยนแปลงโดยพิษงูแมวเซา แต่เมื่อพิษงูแมวเซาในกระแสเลือดลดลง และการให้ dopamine จะให้ติดต่อกันตลอดการศึกษา ทำให้ dopamine สามารถออกฤทธิ์ได้ ดังนั้นจึงพบว่าในชั่วโมงที่ 4 และ 6 การให้ยา dopamine ร่วมกับ furosemide สามารถรักษาสภาวะการไหลเวียนภายในไตได้ และยังทำให้อัตราการไหลของปัสสาวะเพิ่มขึ้น บทบาทของยา dopamine และ furosemide ต่อการรักษาสภาวะการทำงานของไตอันเนื่องมาจากพิษงูแมวเซา แสดงในรูปที่ 19 ถึงแม้ว่าในช่วงชั่วโมงหลัง อัตราการไหลของเลือดที่ไตจะลดลง อาจจะเกิดจากปริมาณของเหลวในร่างกายลดลงจากการขับออกทางปัสสาวะในปริมาณมากในช่วงแรก แต่ร่างกายพยายามรักษาอัตราการกรองที่โกลเมอรูลัส โดยจะมีการกระตุ้นการหลั่ง renin ทำให้มีการหดตัวของ efferent arteriole

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



รูปที่ 19 แผนภาพแสดงบทบาทของยา dopamine และ furosemide ในการรักษาภาวะไตวายเฉียบพลันอันเนื่องมาจากพิษงูแมวเซา

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ทำให้เพิ่มความดันภายในโกลเมอรูลัสจะรักษาอัตราการกรองที่โกลเมอรูลัสไว้ได้ โดยจะพบว่าค่าความต้านทานภายในหลอดเลือดแดงที่ไตเพิ่มขึ้นเล็กน้อยในชั่วโมงที่ 4และ 6 ซึ่งผลที่ได้จะคล้ายคลึงกับการศึกษาของ Kikkogi et.al.,1988 ที่พบว่า dopamine ทำให้หลอดเลือดคลายตัวมีผลให้เลือดเลี้ยงไตมากขึ้น ทำให้มีการหลั่ง furosemide มากขึ้น และทำให้ furosemide สามารถออกฤทธิ์ที่อวัยวะเป้าหมายคือ ที่ intralumina site of thick ascending limb ของ Henle's loop มากขึ้น จะแตกต่างเฉพาะช่วงแรกที่การศึกษานี้พบว่า furosemide ออกฤทธิ์เด่นชัดในขณะที่ dopamine นั้นจะถูกเปลี่ยนแปลงโดยเอ็นไซม์ L-amino acid oxidase ในพิษงูแมวเซา แต่ต่อมาจะเป็นผลของยาทั้ง 2 ชนิดออกฤทธิ์ร่วมกันจะเห็นได้จากผลของยา dopamine ในกลุ่มที่ 2 พบว่าทำให้อัตราการไหลของเลือดที่ไตสูงขึ้นในชั่วโมงที่ 4 และ 6 ในขณะที่ความต้านทานภายในหลอดเลือดแดงที่ไตลดลงจากชั่วโมงที่ 2 และ ไม่แตกต่างไปจากค่าปกติถึงแม้ว่าค่าที่ได้ยังสูงอยู่ก็ตาม และถ้าพิจารณาถึงผลของยา furosemide ในกลุ่มที่ 3 อัตราการกรองที่โกลเมอรูลัส และ อัตราการไหลของเลือดที่ไตกลับลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ รวมทั้งค่าความต้านทานภายในหลอดเลือดแดงที่ไตสูงขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในช่วง 4-6 ชั่วโมงหลัง ดังนั้นผลต่อการไหลเวียนภายในไต จึงเป็นไปได้ว่ายาทั้ง 2 ชนิด คือ dopamine และ furosemide มีผลในการรักษาสภาวะไหลเวียนภายในไตอันเนื่องมาจากพิษงูแมวเซา โดยที่ furosemide จะมีผลรักษาอัตราการกรองที่โกลเมอรูลัส และอัตราการไหลของเลือดที่ไตในช่วง 2 ชั่วโมงแรก และ dopamine จะมีผลในช่วง 4-6 ชั่วโมงหลังจากได้รับพิษงูแมวเซา โดยการที่ dopamine กระตุ้นที่ $beta_1$-adrenergic receptors ทำให้หัวใจบีบตัวแรงขึ้นเลือดจะไหลไปสู่อวัยวะต่างๆได้ดีขึ้นด้วย

ผลต่อการขับถ่ายอิเลคโตรไลท์ ในกลุ่มที่ 1 (RVV) พบว่าการขับถ่ายอิเลคโตรไลท์จะลดลง ตามการลดลงของอัตราการไหลของเลือดที่ไต (Tungthanathanich, 1986) รวมทั้งในกลุ่มที่ 2 (RVV & DA)สำหรับกลุ่มที่ 3 (RVV & Fu) จะขับโซเดียมและโปตัสเซียมเพิ่มขึ้นเล็กน้อยในชั่วโมงที่ 2 ในขณะที่จะพบผลเด่นชัดที่สุดในกลุ่มที่ 4 (RVV & DA & Fu) พบว่าในช่วง 2 ชั่วโมง

แรกจะมีการขับถ่ายโซเดียมออกมามากกว่าค่าปกติอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และยังสามารถขับถ่ายโซเดียมสูงขึ้นตลอดการศึกษา ถึงแม้ว่าจะแตกต่างจากค่าปกติอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ สำหรับการขับถ่ายโปตัสเซียมในกลุ่มที่ 4 (RVV & DA & Fu) พบว่าเพิ่มขึ้นจากระยะปกติก่อนให้ยาและพิษงูแมวเซา แต่อัตราการขับถ่ายโปตัสเซียมออกทางปัสสาวะจะมีความแตกต่างอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ซึ่งผลดังกล่าวทั้งการขับถ่ายโซเดียมและโปตัสเซียมออกทางปัสสาวะ จะเป็นผลที่เด่นชัดของ furosemide ซึ่งเป็นยาขับปัสสาวะที่มีฤทธิ์แรง ในการยับยั้งการดูดซึมกลับโซเดียม และคลอไรด์ที่ thick ascending limb ของ Henle's loop และเพิ่มการขับถ่ายโปตัสเซียม ที่ distal part ของ nephron ในขณะที่ dopamine ทำให้หลอดเลือดขยายตัวมีผลให้เลือดไปเลี้ยงไตเพิ่มขึ้นทำให้มีการขับ furosemide เพิ่มขึ้น ทำให้ยา furosemide สามารถไปออกฤทธิ์ที่ thick ascending limb ของ Henle's loop ทำให้สามารถรักษาสภาวะการขับถ่ายอิเลคโตรไลท์ที่สำคัญ คือ โซเดียม และโปตัสเซียมได้

นอกจากนี้ ยา dopamine เองจะออกฤทธิ์ที่ dopamine receptor โดยพบว่าที่ proximal tubule จะพบว่ามีทั้ง 1- และ 2- receptor โดยที่ dopamine 1-receptor ทำให้มีการยับยั้งขบวนการ Na+-H+ antiport ทำให้มีการขับโซเดียมออกทางปัสสาวะมากขึ้น นอกจากนี้ การกระตุ้นที่ dopamine receptor ยังจะยับยั้งเอ็นไซม์ Na^{+}-K^{+} ATP ase มีผลให้ร่างกายเก็บโซเดียมได้ลดลง มีการขับออกทางปัสสาวะมากขึ้น

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

สรุปผลการวิจัย

สุนัขภายหลังจากได้รับพิษงูแมวเซา ขนาด 0.1 มก./นน.ตัว 1 กก. จะพบว่ามีผลต่อการไหลเวียนโลหิตอย่างชัดเจน โดยความดันโลหิตลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติใน 30 - 40 นาที และจะกลับสู่ระดับปกติในช่วง 2 ชั่วโมงหลังจากได้รับพิษงูแมวเซา ในขณะที่การทำงานของไตไม่ดีขึ้น คือจะพบว่าการไหลเวียนเลือดภายในไตและการขับถ่ายอิเลคโตรไลท์ที่สำคัญ คือ โซเดียมและโปตัสเซียมลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อศึกษาการใช้ยา 2 ชนิด คือ dopamine

และ furosemide พบว่าสามารถรักษาสภาวะอัตราการกรองที่โกลเมอรูลัสได้ตลอดการศึกษา ในขณะที่อัตราการไหลของเลือดที่ไตจะค่อย ๆ ลดลง แต่ความต้านทานภายในหลอดเลือดแดงที่ไตสูงขึ้นเพียงเล็กน้อย เพื่อที่จะรักษาสภาวะการไหลเวียนเลือดภายในไต เมื่อเปรียบเทียบกับเมื่อไม่ได้รับยาใดๆ หรือได้รับยา dopamine หรือ furosemide เพียงอย่างเดียว กลไกการออกฤทธิ์ของยาทั้ง 2 ชนิด ที่น่าจะเป็นไปได้ คือ การที่ furosemide ในขนาดสูง ยับยั้ง glomerulotubular feedback mechanism (Lindner, Culter and Goodman, 1979) ทำให้มีผลต่อการสร้างและการหลั่ง renin ที่ macula densa ที่ distal tubule แต่จากรายงานการศึกษาที่ให้ angiotensin converting enzyme inhibitor พบว่า ไม่สามารถทำให้การทำงานของไตดีขึ้น ทั้งนี้อาจจะเป็นเพราะกลไกการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันขึ้นกับหลายๆ ปัจจัย และมีกลไกที่สลับซับซ้อน ดังนั้นการให้ dopamine ในขนาด 3 ไมโครกรัม/นาที/กก. ทำให้หลอดเลือดที่ไตขยายตัวเพิ่มขึ้น ทำให้รักษาสภาวะการไหลเวียนภายในไต เมื่อให้ furosemide ร่วมด้วย จะทำให้มีการขับ furosemide มาสู่ท่อไตบริเวณ thick ascending limb ของ Henle's loop ทำให้ยา furosemide ออกฤทธิ์ได้ดีขึ้น ในการขับปัสสาวะและขับอิเลคโตรไลท์ออกทางปัสสาวะ และ furosemide เองยังมีผลในการเพิ่มอัตราไหลของเลือดที่ไต โดยการออกฤทธิ์ผ่านสาร prostaglandins และ furosemide มีบทบาทสำคัญในการรักษาสภาวะไหลเวียนเลือดภายในไตช่วงแรกเนื่องมาจาก dopamine ที่ให้อาจถูกเปลี่ยนแปลงโดยเอ็นไซม์ L-amino acid oxidase ในพิษงู ทำให้อัตราการไหลของเลือดที่ไตสูงขึ้นในช่วงสั้นๆ ซึ่งเพียงพอต่อการรอคอยการออกฤทธิ์ของ dopamine จากการศึกษาครั้งนี้พบว่า dopamine จะออกฤทธิ์ได้อย่างเต็มที่ภายหลัง 2 ชั่วโมง ดังนั้นยาทั้ง 2 ชนิดจึงเสริมฤทธิ์กันในการรักษาสภาวะการทำงานของไต โดยที่ไม่มีผลต่อระบบไหลเวียนโลหิต แต่เนื่องจากการศึกษาครั้งนี้เป็นการศึกษาเพียงระยะสั้นคือ 6 ชั่วโมง แต่พอจะกล่าวได้ว่าผู้ป่วยที่ได้รับพิษงูแมวเซาและได้รับการรักษาอย่างเร่งด่วน น่าที่จะทำให้อัตราการรอดชีวิตสูงขึ้น อัตราเสี่ยงของการเกิดภาวะ

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ไตวายเฉียบพลันลดลง ดังนั้นในการศึกษาครั้งนี้น่าจะเป็นแนวทางในการศึกษาต่อไปในคน

ข้อเสนอแนะ

เนื่องจากการศึกษาครั้งนี้ ศึกษาระยะสั้นเพียง 6 ชั่วโมง หลังจากสุนัขได้รับพิษงูแมวเซา ซึ่งในทางปฏิบัติกับผู้ป่วยที่ได้รับพิษงูแมวเซาน่าจะมีการศึกษาในระยะยาว 24-48 ชั่วโมง เพื่อที่จะให้เกิดความมั่นใจในการรักษาภาวะไตวายเฉียบพลันจากพิษงูแมวเซา และควรที่จะศึกษาต่อไปเพื่อที่จะทดสอบสมมติฐานของการเสริมฤทธิ์กันของยา dopamine และ furosemide เมื่อได้รับพิษงูแมวเซา รวมทั้งบทบาทของพิษงูแมวเซาต่อการเปลี่ยนแปลงยา dopamine

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย