



บทที่ 1

บทนำ

งูเป็นสัตว์เลื้อยคลานซึ่งพบได้ทั่วไปในประเทศเขตร้อนโดยเฉพาะแถบเอเชียใต้ ทั้งชนิดที่มีพิษและไม่มีพิษ โดยในกลุ่มที่มีพิษพบว่า มีผลต่อระบบต่าง ๆ ได้แก่ ระบบกล้ามเนื้อและเส้นประสาท (neuromuscular) ต่อเส้นใยกล้ามเนื้อ ทำให้เกิด myonecrosis และระบบโลหิต (hemostatic) ซึ่งงูที่มีพิษต่อระบบกล้ามเนื้อและเส้นประสาทและระบบโลหิตทำให้มีอัตราการความพิการ และอัตราการตายสูง

งูแมวเซา (Russell's viper) เป็นงูตระกูล Viperidae ที่มีพิษต่อระบบโลหิต พบได้ทั่วไปใน 10 ประเทศแถบเอเชีย แต่ที่เป็นสาเหตุการตายอันเนื่องจากงูแมวเซากัด คือ ประเทศปากีสถาน อินเดีย บังกลาเทศ ศรีลังกา พม่าและไทย สำหรับประเทศไทย พบได้ทั่วไปทุกภูมิภาค แต่จะชุกชุมในภาคกลางได้แก่ กรุงเทพฯ สมุทรปราการ ออยุธยา อ่างทอง สระบุรี ลพบุรี นนทบุรี และนครปฐม เป็นต้น ทั้งนี้ประเทศไทยประชาชนส่วนใหญ่มีอาชีพทำไร่ ทำนา เป็นกลุ่มอาชีพที่มีอัตราการถูกกัดสูง ด้วยงูแมวเซาชอบอยู่ตามที่ดอน ทุ่งหญ้ารก โดยผู้ที่ถูกกัดจะมีอาการปวด บวม บริเวณที่ถูกกัด มีเลือดออกบริเวณที่ถูกกัดและอวัยวะต่าง ๆ ทั่วร่างกาย ความดันโลหิตต่ำ และมีภาวะไตวายเฉียบพลัน ซึ่งเป็นสาเหตุการตายที่สำคัญ ดังนั้นปัญหาการถูกงูพิษกัดจึงเป็นปัญหาสุขภาพที่ไม่อาจมองข้าม เพราะจะก่อให้เกิดการสูญเสียทรัพยากร และบุคลากร เนื่องจากกระยะทางในการเดินทางมารับการรักษาค่อนข้างไกล ถึงแม้จะได้รับเซรุ่มแก้พิษงูที่จำเพาะเจาะจงก็ตาม แต่หากได้รับภายหลังถูกกัด 60 นาที ไม่สามารถแก้ไขภาวะไตวายเฉียบพลันที่จะเกิดขึ้นได้ (Lwin, 1985.)

ลักษณะของงูแมวเซา

งูแมวเซา มีหัวเป็นรูปสามเหลี่ยม ค้ำเล็ก บนหัวมีเกล็ดเล็ก ๆ ปกคลุม ไม่มีเกล็ดใหญ่เลย รูจมูกใหญ่ เขี้ยวยาวใหญ่ พบอยู่ทางตอนหน้าของขากรรไกรบน สีน้ำตาลอ่อน ลายเป็นวงรีสีน้ำตาลเข้มทั้งตัว ตัวยาวเต็มที่ 90-120 ซม. ลำตัวอ้วนสั้น ชอบอยู่ตามที่ดอน ทุ่งหญ้ารก ชุกชุมทางภาคกลาง

พิษงูแมวเซา

มีลักษณะเหลวใส และสีเหลืองอ่อน ประมาณ 90% ของพิษงู จะเป็นสารเชิงซ้อน จำพวกโปรตีน อาการต่าง ๆ และพยาธิสภาพที่พบในผู้ที่ถูกกัดนั้นจะเกี่ยวข้องกับสารประกอบจำพวกโปรตีนที่มีอยู่ในพิษงูที่สำคัญคือ

1. Phospholipase A₂ (PLA₂) พบมากกว่า 70% ของโปรตีนทั้งหมด โดยจะมีผลทำให้เม็ดเลือดแดงแตก (hemolysis) จากการทำให้เกิดไฮโดรลิซิสของผนังเซลล์เม็ดเลือดแดงในส่วนของ phospholipids ส่งผลให้มีการปลดปล่อยสารออโตคอยด์ (autacoid) ได้แก่ พรอสตาแกลนดิน (prostaglandin) ไคนิน (kinin) ฮีสตามีน (histamine) โดยจะทำให้เกิดการขยายตัวของหลอดเลือด ยับยั้งขบวนการเรนิน-แองจิโอเทนซิน (renin-angiotensin system) ส่งผลให้เกิดภาวะความดันเลือดต่ำ ซึ่งจะกลายเป็นการกระตุ้นการหลั่งเรนิน-แองจิโอเทนซิน ส่วนฮอร์โมนบอซเซิน เอทู (thromboxane A₂) ทำให้หลอดเลือดหดตัว แต่ฤทธิ์อ่อนกว่าพรอสตาแกลนดิน (Huang, 1984)

2. Factor X activator ซึ่งจะกระตุ้นให้ Factor X ไปเป็น Factor Xa รวมทั้งยังมี Factor V ซึ่งจะไปกระตุ้นให้เปลี่ยน Prothrombin ไปเป็น thrombin มีผลให้เกิดการย่อย fibrinogen ให้กลายเป็น fibrin ทำให้เกิดลิ่มเลือดในหลอดเลือด (Disseminated intravascular coagulation หรือ DIC) ดังแสดงในรูปที่ 1 ลิ่มเลือดที่เกิดขึ้นก่อให้เกิดการอุดตันของหลอดเลือดเล็ก ๆ ตามอวัยวะต่าง ๆ ก่อให้เกิดภาวะขาดเลือดและทำงานล้มเหลวได้ โดยเฉพาะที่ไต

3. Hyaluronidase และ Proteinase จะทำให้เกิดการทำลายเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน ทำให้เพิ่มการซึมผ่านที่ผนังหลอดเลือด (permeability) จึงเพิ่มการกระจายของพิษงูเข้าร่างกายทั้งยังส่งเสริมการดูดซึมของพิษงู และยังก่อให้เกิดภาวะเนื้อตายได้ โดยที่เซรุ่มแก่พิษงูไม่สามารถทำลายฤทธิ์นี้ได้ (Warrell, et al, 1988)

4. Hemorrhagin มีฤทธิ์สลายโปรตีน (proteolytic) จึงทำลายหลอดเลือดทำให้ช่องว่างระหว่าง endothelial cell เสียไป ทำให้เกิดภาวะเลือดออกในผิวหนังรอบ ๆ บริเวณแผลที่ถูกงูกัด (Chakrabarty, 1993) และเลือดออกที่อวัยวะอื่น ๆ

5. Lecithinase จะไปออกฤทธิ์ที่ผนังเซลล์ และก่อให้เกิดเซลล์แตกได้

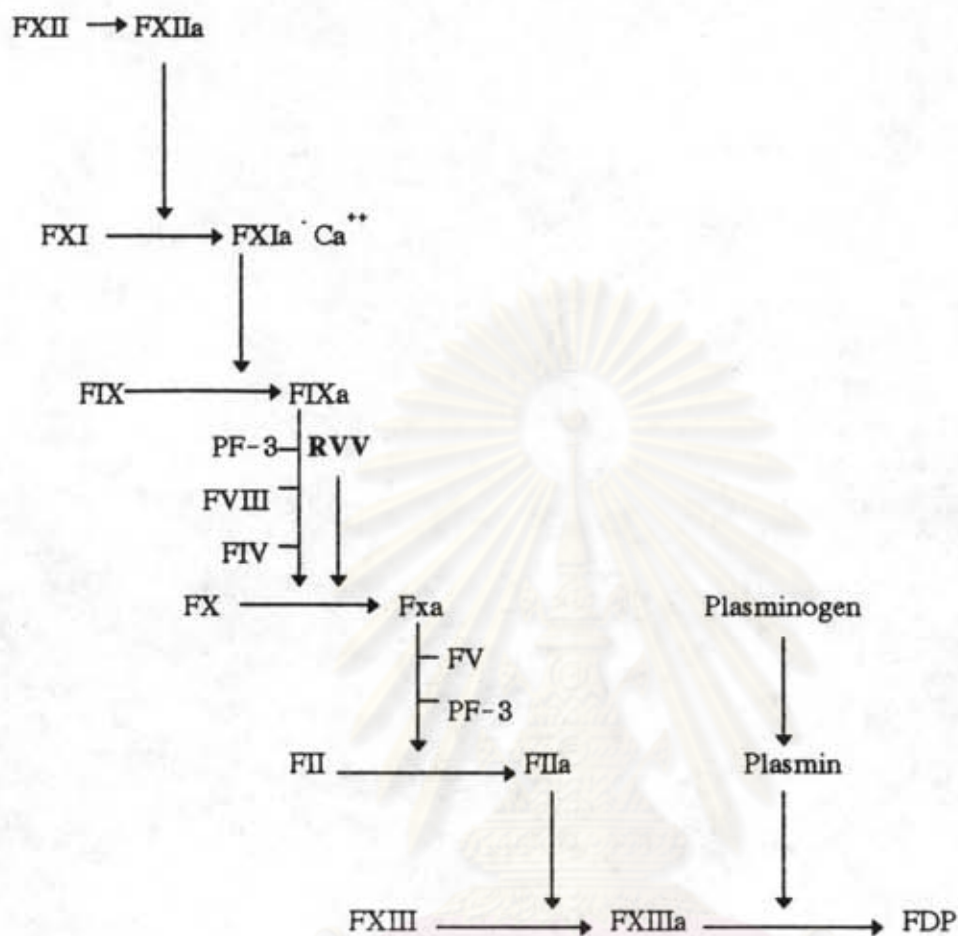
นอกจากนี้ยังมีเอ็นไซม์อีกหลายชนิด ซึ่งยังไม่ทราบบทบาทที่แน่นอน ได้แก่ L-amino acid oxidase. endonuclease. phosphodiesterase และ 5-nucleotidase เป็นต้น

ผลของพิษงูแมวเซาต่อระบบโลหิตวิทยา

งูแมวเซามีพิษต่อระบบโลหิตวิทยา โดยพบว่าพิษงูแมวเซามีผลต่อทั้งเม็ดเลือดแดง เกร็ดเลือด และที่สำคัญผลต่อกลไกการแข็งตัวของเลือดในร่างกาย

1. ผลของพิษงูแมวเซาต่อเม็ดเลือดแดง พบว่ามีผลทำให้เม็ดเลือดแดงแตกได้ เป็นผลจาก Phospholipase A₂ ซึ่งจะไปออกฤทธิ์ที่ผนังเซลล์ โดยมีส่วนประกอบของ phospholipids ชนิดต่าง ๆ หากได้รับพิษงูแมวเซาในขนาดต่ำจะทำให้เม็ดเลือดแดงแตกไม่รุนแรงนัก ยกเว้นว่าได้รับพิษงูแมวเซาในขนาดสูง ซึ่งผู้ป่วยมักจะเสียชีวิตก่อน

2. ผลของพิษงูแมวเซาต่อกลไกการแข็งตัวของเลือด (hemostatic mechanism) ของร่างกาย โดยพิษงูประกอบด้วย procoagulant ที่สำคัญคือ Factor X activator ซึ่งกระตุ้นให้ Factor



รูปที่ 1 ภาพแสดงขั้นตอนต่าง ๆ ในกระบวนการแข็งตัวของเลือด และกระบวนการละลายลิ่มเลือด รวมทั้งบทบาทที่สำคัญของ Russell's Viper Venom (RVV) หรือพิษงูแมวเซา ต่อทั้งสองกระบวนการ (Lee and Lee, 1979)

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

X เปลี่ยนไปเป็น Factor Xa รวมทั้งยังมี Factor V ก่อให้เกิดการกระตุ้นสาร Prothrombin เปลี่ยนเป็น thrombin ซึ่งจะไปย่อย fibrinogen ไปเป็น fibrin ก่อให้เกิดลิ่มเลือดในร่างกาย ลิ่มเลือดที่เกิดขึ้นจะไปอุดตันตามเส้นเลือดฝอยของอวัยวะต่าง ๆ ชัดขวางการไหลเวียนโลหิต เป็นผลให้อวัยวะต่าง ๆ ขาดเลือด ขาดออกซิเจน ทำให้การทำงานล้มเหลว ที่สำคัญได้แก่ การทำงานของไต ในขณะเดียวกัน ผลจากการกระตุ้นของพิษงูแมวเซาในการทำให้เกิดลิ่มเลือด และปัจจัยหรือสารที่ใช้ในการเกิดลิ่มเลือดต่าง ๆ ถูกใช้ไปโดยเฉพาะไฟบริโนเจนลดต่ำลงและเกร็ดเลือดลดต่ำลงทั้งจากการถูกทำลายโดยตรงของพิษงูแมวเซาและการเพิ่ม cAMP อันมีผลยับยั้งการจับกันของเกร็ดเลือด (aggregation) (Li, Lui, and Wang, 1986) ทำให้เกิดภาวะเลือดออกที่รุนแรง นอกจากนี้การกระตุ้นระบบการกลายเป็นลิ่มเลือดโดยพิษงูแมวเซานี้ ส่งเสริมให้มากขึ้นจากฤทธิ์ของเอ็นไซม์โคโรนาจินเนส และพิษงูแมวเซายังกระตุ้นการเกิดสารโคโรนาจินและฮีปสตามีน ก่อให้เกิดการขยายตัวของหลอดเลือด ทำให้การไหลเวียนโลหิตช้าลง เกิดเลือดคั่งในหลอดเลือด โดยเฉพาะบริเวณช่องท้องจำนวนมาก (Lee and Lee, 1979) เป็นการกระตุ้นระบบการกลายเป็นลิ่มเลือดในหลอดเลือด (DIC) มากขึ้น นอกจากนี้พิษงูแมวเซายังมีผลบ่งชี้ไปในทางห้ามการละลายลิ่มเลือดของร่างกาย จึงทำให้อวัยวะต่าง ๆ ขาดเลือดไปเลี้ยงก่อให้เกิดพยาธิสภาพในอวัยวะนั้น ๆ ได้

ผลของพิษงูแมวเซาต่อระบบไหลเวียนโลหิต

พิษงูแมวเซานอกจากจะมีผลต่อระบบโลหิตวิทยาแล้ว ยังพบว่ายังมีผลต่อระบบไหลเวียนโลหิตด้วย พิษงูแมวเซาทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงในระบบการไหลเวียนโลหิตได้เป็น 2 ระยะ คือ ระยะแรกเป็นฤทธิ์ที่เกิดขึ้นทันทีภายหลังได้รับพิษงูแมวเซา และระยะหลังเป็นฤทธิ์ที่ตรงข้ามกับระยะแรกและคงอยู่เป็นเวลานาน แต่ทั้งนี้ความรุนแรงและระยะเวลาของการออกฤทธิ์จะขึ้นกับปริมาณพิษงูแมวเซาที่ได้รับ

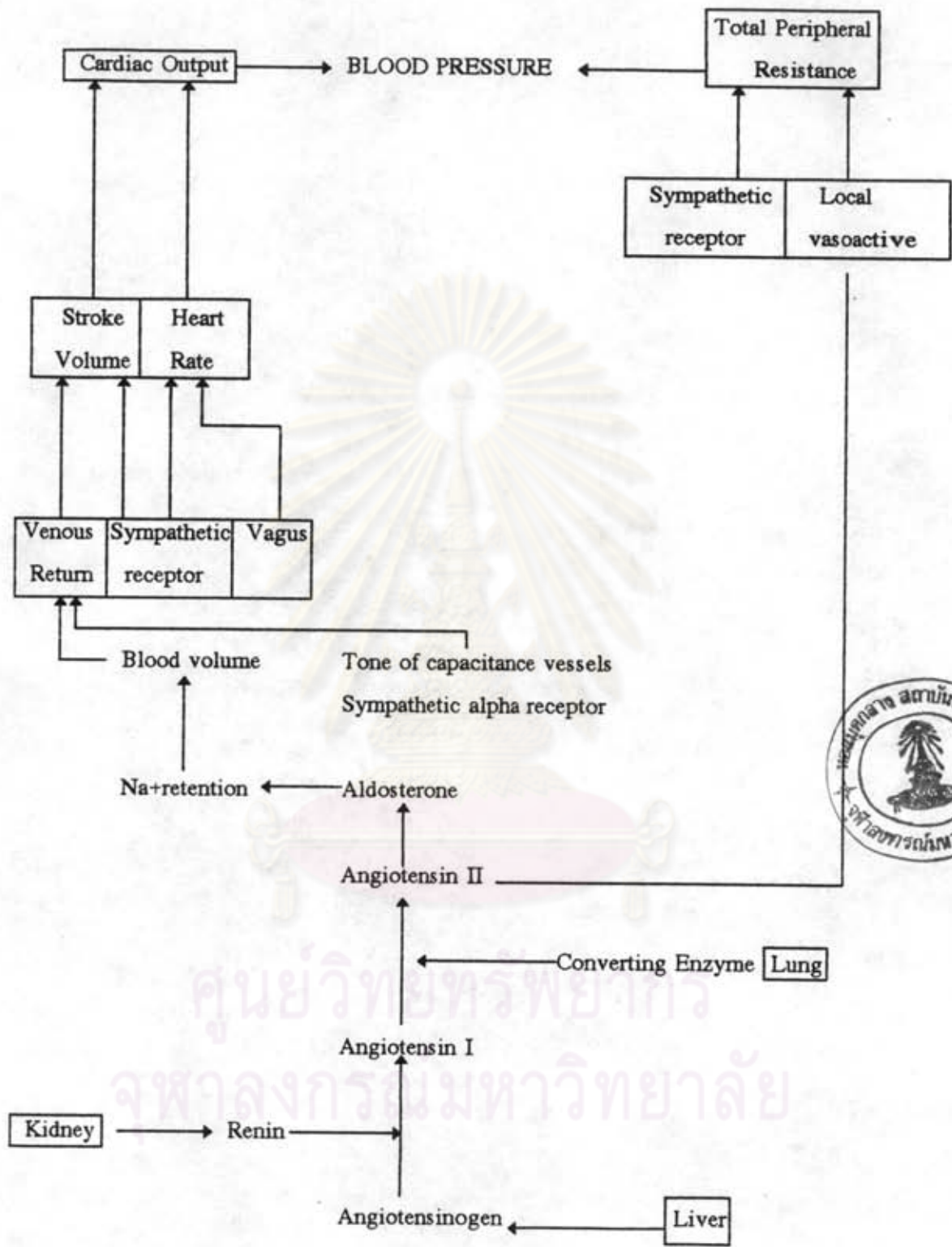
พิษงูแมวเซามีผลทำให้เกิดภาวะความดันเลือดต่ำ โดย hemorrhagins จะทำลายผนังหลอดเลือด เกิดการรั่วของเลือดออกไปในช่องว่างระหว่างเซลล์ภายนอกหลอดเลือด และมีการขยายตัวของหลอดเลือดจากการหลั่งสารต่าง ๆ ได้แก่ พรอสตาแกลนดิน โคโรนาจิน และฮีปสตามีน เป็นต้น โดยเฉพาะการขยายของหลอดเลือดบริเวณช่องท้อง ทำให้อวัยวะในช่องท้อง มีเลือดคั่งจำนวนมาก สุดท้ายเกิดภาวะช็อค (shock) และเสียชีวิตได้ (Lee and Lee, 1979) แต่ร่างกายมีกลไกที่จะปรับการทำงานทดแทน (compensatory mechanism) กระตุ้นที่ baroreceptor reflex มีผลทำให้อัตราการเต้นของหัวใจเร็วขึ้นเนื่องจากร่างกายจำเป็นต้องบีบเลือดไปเลี้ยงร่างกายให้ได้ปริมาณเพียงพอ แต่ร่างกายมีภาวะเลือดออกและการคั่งของเลือดตามหลอดเลือดต่าง ๆ ทำให้ปริมาณเลือดกลับสู่หัวใจลดลง เป็นผลให้หัวใจต้องทำงานบีบเลือดให้เร็วขึ้นเพื่อให้ร่างกายได้รับเลือดอย่างเพียงพอ ในบางรายงานรายงานว่าอัตราการเต้นของหัวใจอาจช้าลงแล้วกลับสู่ภาวะปกติจากการกระตุ้น vagus nerve (Prapaporn Tungthanathanich, Narongsak Chaiyabutr and Visith Sitprija, 1986) ผลของพิษงูแมวเซาเพิ่มความต้านภายในหลอดเลือด

ส่วนปลายและหลอดเลือดไต เป็นผลจากพรอสตาแกลนดินไปกระตุ้นระบบเรนิน-แองจิโอเทนซิน มีผลทำให้หลอดเลือดส่วนปลายหดตัว ส่งผลให้ความโลหิตเพิ่มขึ้น ซึ่งเป็นกลไกควบคุมความดันเลือดของร่างกาย ดังแสดงในรูปที่ 2

ผลของพิษงูแมวเซาต่อการทำงานของไต

พิษงูแมวเซาจะทำให้เกิดพยาธิสภาพที่ไต ตั้งแต่ glomerulus, tubule และ interstitial โดยที่ glomerulus พบว่ามีการบวมของเอนโดทีเลียม เกิดหลอดเลือดฝอยโป่งพอง เกิดภาวะเนื้อตายจากการอุดตันของไฟบริน มีการคั่งของน้ำในช่องว่างของ Bowman's และมีการเพิ่มจำนวนของเซลล์ด้วย ส่วนที่ tubular เกิดการเสื่อมและตายของเซลล์ มีการสร้างเซลล์ใหม่ มีการสะสมของ casts และไฟบรินในทิวบูล สำหรับ interstitium มีการบวมของเซลล์ เกิด fibrosis การสะสมของไฟบริน (Soe et al, 1993)

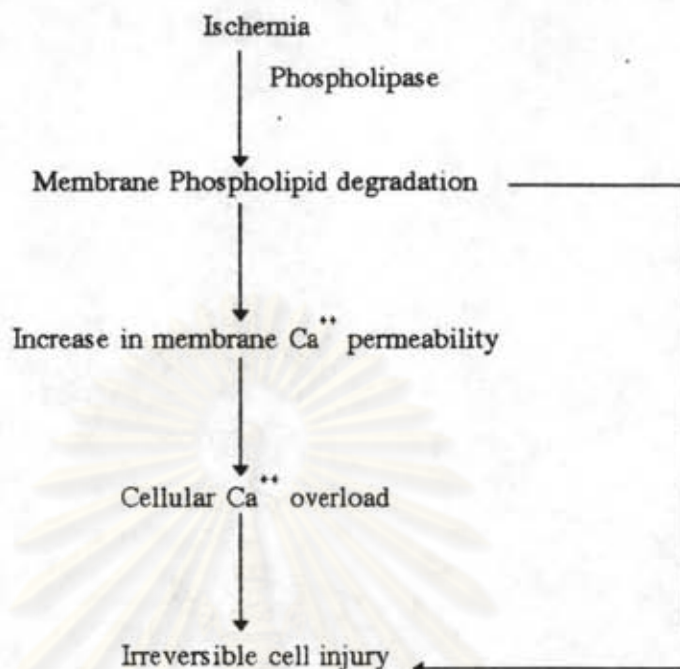
จากผลนี้ทำให้การทำงานของไตลดลง เกิดภาวะขาดเลือด ภาวะไตวายเฉียบพลัน เป็นผลจากภาวะการเกิดลิ่มเลือดในร่างกายน (DIC) ทำให้มีการอุดตันของไฟบรินที่หลอดเลือดฝอยของไต ภาวะความดันโลหิตต่ำ ภาวะเลือดออกทั่วร่างกายและการรั่วของเลือดออกนอกหลอดเลือด ผลเลือดจึงมาเลี้ยงบริเวณไตลดลง รวมทั้งความดันทานภายในหลอดเลือดไตเพิ่มขึ้น จากการที่ phospholipase A₂ กระตุ้นการหลั่ง พรอสตาแกลนดิน แล้วส่งผลกระตุ้นการหลั่งเรนิน มีผลทำให้ angiotensin I เปลี่ยนไปเป็น angiotensin II ซึ่งจะกระตุ้นการหลั่งแอลโดสเตอโรน เกิดการดูดกลับของโซเดียมและน้ำ ทั้ง angiotensin II ทำให้หลอดเลือดหดตัวโดยกระตุ้นที่ปลายประสาทซิมพาเทติก ทำให้มีการปลดปล่อยสารสื่อประสาทไปกระตุ้น phospholipase C ในผนังหลอดเลือด ทำให้มีการ hydrolysis ส่วน phospholipid และ phosphatidylinositol 4,5 biphosphate (PIP₂) มีผลทำให้ได้ second messenger ได้แก่ IP₃ และ 1,2-diacylglycerol (DAG) โดย IP₃ มีผลทำให้มีการปลดปล่อยแคลเซียมจากเอนโดพลาสมิกเรติคูลัม (Fedida, Braun, and Giles, 1993.) และปริมาณแคลเซียมที่เพิ่มขึ้นจะไปกระตุ้นให้มีการผ่านของแคลเซียมนอกเซลล์เข้ามาภายในเซลล์ทาง voltage-sensitive, L-type calcium channels รวมทั้ง angiotensin II มีฤทธิ์กระตุ้นที่ voltage-sensitive, L-type calcium channels โดยตรง ทำให้หลอดเลือดหดตัว และพิษงูแมวเซามีพิษทำลายเซลล์ของไตโดยตรง ผลทำให้อัตราการไหลของเลือดที่ไต และ อัตราการกรองที่โกลเมอรูลัสลดลง มีการขับถ่ายโปรตีนในปัสสาวะเพิ่มขึ้น และสัดส่วนการขับถ่ายโซเดียม โปตัสเซียม และฟอสเฟตทางปัสสาวะเพิ่มขึ้น (Sanay Sanguanrungrasirikul et al, 1989) ซึ่งภายหลังจากที่ความดันโลหิตกลับสู่ภาวะปกติพบว่าการทำงานของไตยังคงลดลง จึงคิดว่าน่าจะเป็นเกิดความดันทานภายในหลอดเลือดไตที่เพิ่มขึ้นมาก อาจเกิดจากเรนิน เมื่อได้ทำการทดลองแล้วให้ยา enalapril ยับยั้ง angiotensin converting enzyme พบว่าการทำงานของไตดีขึ้น แต่น้อยกว่าภาวะปกติ ดังนั้นอาจมี vasoconstrictor อื่น โดยเฉพาะสารพวกพรอสตาแกลนดิน ในกลุ่มของธอมบอซัน เมื่อให้ยา indomethacin ยับยั้งการ



รูปที่ 2 แผนภาพแสดงกลไกการควบคุมความดันโลหิต

สังเคราะห์สารพอสตาแกลนดินและธอมบอกเซน พบว่าการทำงานของไตดีขึ้น แต่ในบางรายงานกลับพบว่าการทำงานของไตลดลง ได้มีการทำการทดลองโดยใช้ยา dopamine ในขนาดต่ำขยายหลอดเลือดแดงที่ไต ร่วมกับยาขับปัสสาวะ furosemide พบว่าทำให้การทำงานของไตดีขึ้น (Chutinath Harncharyakul, 1991) หากยังมีสมมติฐานเกี่ยวกับเมื่อเซลล์ต่าง ๆ ได้รับสารพิษเซลล์มักจะมีการตอบสนองโดยมีการเพิ่มของปริมาณแคลเซียมภายในเซลล์จากการปลดปล่อยมาจากไมโทคอนเดรียและกระตุ้นการผ่านของแคลเซียมเข้ามาในเซลล์เพิ่มขึ้น ทำให้มีการสะสมของแคลเซียมในเซลล์เป็นจำนวนมากก่อให้เกิดพิษต่อเซลล์ทำให้เซลล์ตายได้ (Humes, 1986) ดังแสดงในรูปที่ 3 และแคลเซียมยังเกี่ยวข้องกับการหดตัวของหลอดเลือด จากบทบาทของแคลเซียมต่อเซลล์และวิธีการที่แคลเซียมในเซลล์เพิ่มขึ้น จึงเป็นสิ่งที่น่าจะนำมาทำการศึกษาว่ายา กลุ่ม calcium channel blocker จะมีผลช่วยลดอันตรายของพิษงูแมวเซาต่อไต โดยยับยั้งการนำแคลเซียมเข้าสู่เซลล์ทาง voltage-sensitive, L-type calcium channel จากการถูกกระตุ้นด้วย angiotensin II ทางปลายประสาทซิมพาเทติก ซึ่งจะมีผลยับยั้งการหดตัวของหลอดเลือดที่ไตหรือไม่ ทั้งนี้เป็นเพราะผลการศึกษาที่ได้ขึ้นกับขนาดและวิธีการให้พิษงูแมวเซาแก่สัตว์ทดลอง พบว่าการให้พิษงูแมวเซาโดยตรงทางหลอดเลือดเข้าสู่ไตในสุนัข จะทำให้เกิดการขยายตัวของหลอดเลือดที่ไตเด่นชัดกว่าผลของ autoregulation ที่เกิดขึ้นเมื่อนัดพิษงูแมวเซาเข้าหลอดเลือดดำและเกิดภาวะความดันโลหิตต่ำทั่วร่างกาย จึงมีการกระตุ้นกลไกที่จะปรับการทำงานทดแทน การเกิดการขยายตัวของหลอดเลือดที่ไต สามารถรักษาระดับการทำงานของไตไว้ได้ เชื่อว่าเกี่ยวข้อง กับพอสตาแกลนดิน เพราะ indomethacin จะยับยั้งฤทธิ์นี้ได้ และทำให้การทำงานของไตลดลง (Sopit Thamaree et al, 1994b) ดังนั้นการทำให้หลอดเลือดแดงที่ไตขยาย จึงเป็นวิธีที่จะช่วยป้องกันภาวะไตวายได้

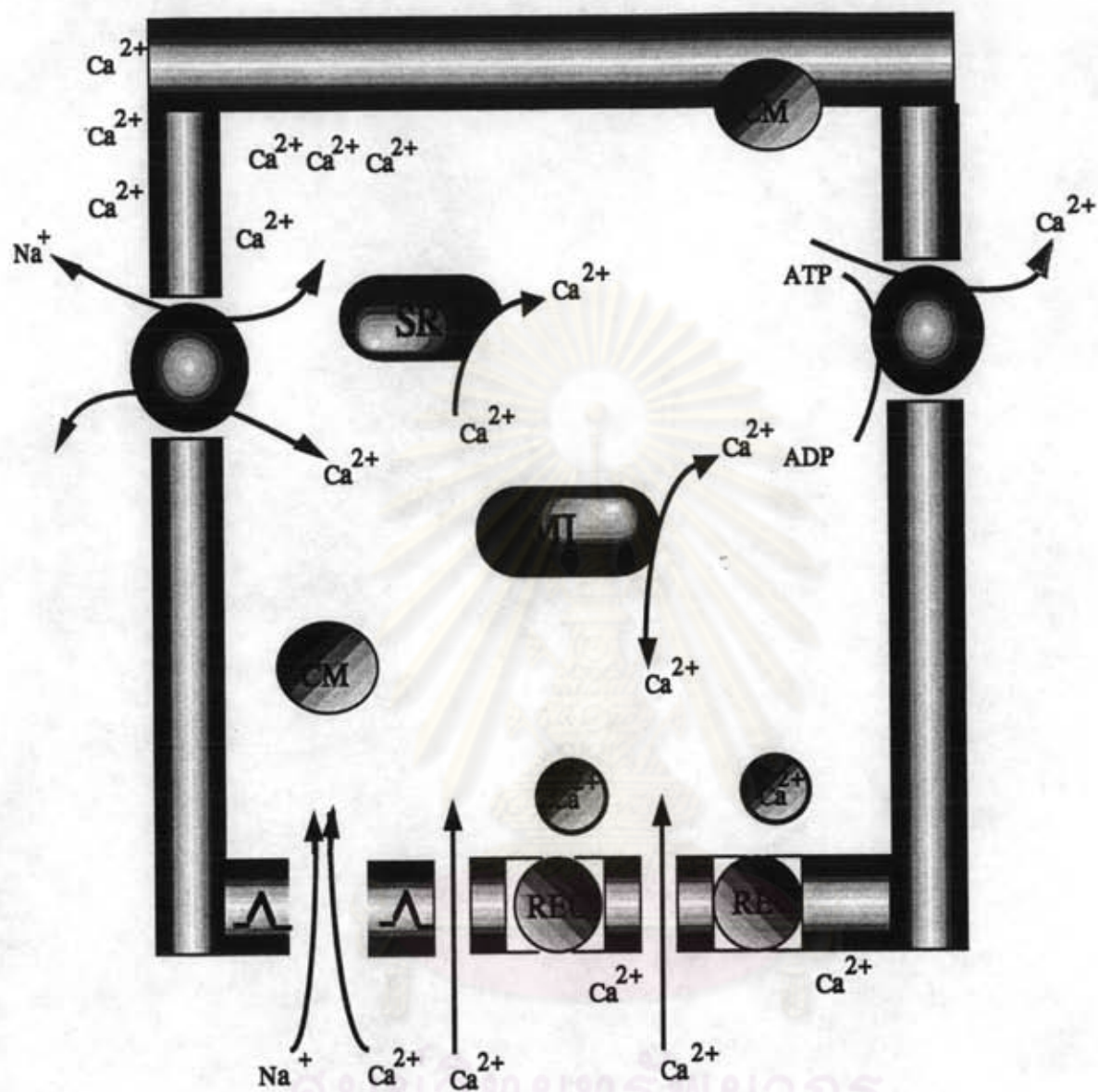
ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



รูปที่ 3 ภาพแสดงขบวนการเกิดอันตรายต่อเซลล์จากการเพิ่มขึ้นของแคลเซียมภายในเซลล์ (Humes, 1986)

ความสำคัญของยากลุ่ม calcium channel blocker

ยากลุ่ม calcium channel blocker เป็นยากลุ่มที่ได้ทำการทดลองศึกษาถึงประสิทธิภาพต่าง ๆ ในการรักษาโรค สามารถรักษาได้ทั้งภาวะความดันเลือดสูง ภาวะหัวใจขาดเลือด ภาวะหัวใจเต้นผิดปกติ โดยจะมีผลต่อ vascular tissue, cardio cells, และ hemodynamic จากการยับยั้งการเข้าเซลล์ของแคลเซียม ปกติในระยะ resting stage จะมีแคลเซียมภายในเซลล์น้อยกว่า 10^{-7} M โดยจะเก็บสะสมแคลเซียมไว้ใน mitochondria และ endoplasmic reticulum เมื่อถูกกระตุ้นแคลเซียมภายในเซลล์เพิ่มขึ้นน้อยเพียงประมาณ 5×10^{-6} ซึ่งจากการปลดปล่อยแคลเซียมภายในเซลล์และการไหลผ่านผนังเซลล์ของแคลเซียมทาง Ca^{2+} -ATPase และการแลกเปลี่ยนระหว่าง $\text{Na}^+ : \text{Ca}^{2+}$ ซึ่งการตอบสนองภายในเซลล์นั้นแคลเซียมจะจับกับโปรตีนในการเกิดปฏิกิริยา ได้แก่ calmodulin การผ่านเข้าเซลล์ของแคลเซียมจะมีช่องทางที่จำเพาะเจาะจง และโดยการซึมผ่านเข้ามา ดังแสดงในภาพที่ 4 แสดงการเข้าและออกเซลล์ของแคลเซียม และหากสามารถกระตุ้นให้เกิด excitation ได้ด้วย membrane depolarization จาก K^+ จะทำให้มีปริมาณแคลเซียมภายในเซลล์เพิ่มมากขึ้น ดังนั้นกลไกเนื้อที่ตอบสนองต่อ K^+ depolarization ก็จะไปต่อ calcium antagonist โดยพบว่าการเพิ่มขึ้นของปริมาณแคลเซียมในเซลล์ขึ้นอยู่กับ 3 ทางหลักดังนี้



รูปที่ 4 ภาพแสดงการเข้าและออกเซลล์ของแคลเซียมตามกระบวนการต่าง ๆ (Svamy and Triggler, 1990)

1. voltage-sensitive calcium channel ตอบสนองต่อการเกิด depolarization ของผนังเซลล์
 2. sarcoplasmic reticulum ปลดปล่อยแคลเซียมอิสระออกมาภายในเซลล์
 3. receptor-operated calcium channel ที่จำเพาะเจาะจงคือ calmodulin
- หากเปรียบเทียบปริมาณแคลเซียมภายในเซลล์จะพบความแตกต่างของปริมาณ



แคลเซียมภายนอกเซลล์ เช่น ในกล้ามเนื้อลาย จะมีปริมาณการสะสมของแคลเซียมภายใน sarcoplasmic reticulum มากที่สุด ดังนั้นปริมาณแคลเซียมภายนอกเซลล์จึงมีผลน้อยมากต่อการหดตัวของกล้ามเนื้อลาย หากแต่ในเซลล์กล้ามเนื้อหัวใจ การหดตัวขึ้นอยู่กับ excitation-contraction coupling และการเกิด depolarization ของ SA และ AV nodes ซึ่งขึ้นอยู่กับ การเคลื่อนย้ายของแคลเซียมเข้าออกเซลล์ (slow channel) หากมีการสะสมของแคลเซียมภายใน เซลล์น้อยกว่ากล้ามเนื้อลาย ดังนั้นปริมาณแคลเซียมภายนอกเซลล์จึงมีผลมากพอสมควรต่อการหดตัวของกล้ามเนื้อหัวใจ ส่วนในกล้ามเนื้อเรียบของหลอดเลือด จะมีการสะสมของแคลเซียม ภายในเซลล์น้อยที่สุด การหดตัวของหลอดเลือดจึงขึ้นอยู่กับปริมาณแคลเซียมภายนอกเซลล์มาก จึงถูกยับยั้งได้โดยการยับยั้งการเข้าออกเซลล์ของแคลเซียม ซึ่งยาในกลุ่มนี้จะยับยั้งที่ voltage-sensitive calcium channel และ slow channel ดังนั้นยาในกลุ่มนี้จะมีผลต่อการหดตัวของ กล้ามเนื้อลายน้อยมากแต่จะมีผลต่อการหดตัวของเซลล์หัวใจและเส้นเลือดมาก โดยแบ่งออกเป็น 3 กลุ่มดังนี้

1. dihydropyridines ได้แก่ nifedipine และ nicardipine
2. phenylalkylamines ได้แก่ verapamil
3. benzothiazepine ได้แก่ diltiazem

ซึ่งในแต่ละกลุ่มมีผลจำเพาะต่อเนื้อเยื่อต่าง ๆ ได้ดีแตกต่างกัน (tissue selectivity) เช่น ผลต่อหัวใจเรียงจากมากไปหาน้อย $2 > 3 > 1$ ผลต่อเส้นเลือดเรียงจากมากไปหาน้อย กลุ่ม $1 > 3 > 2$ ยากลุ่มนี้จึงสามารถใช้ในการรักษาโรคต่าง ๆ ได้มาก เช่น รักษาภาวะความดันเลือดสูง ภาวะหัวใจเต้นเร็ว ภาวะหัวใจขาดเลือด และยังมีฤทธิ์คล้ายยาขับปัสสาวะด้วย ซึ่งยาในกลุ่ม dihydropyridines เป็นยากลุ่มที่มีผลต่อหลอดเลือดมากกว่าต่อหัวใจ โดยมีฤทธิ์กดการทำงานของหัวใจน้อยมากจึงใช้เป็นยารักษาความดันเลือดสูง และยังมีผลเพิ่มการทำงานของไต แต่ไม่เปลี่ยนแปลงการกรองของโกลเมอรูลัส เป็นผลจากการที่ยามีผลจำเพาะต่อหลอดเลือดมากกว่าหัวใจ ทำให้ไม่เกิดอาการข้างเคียงทางหัวใจ ทั้งยังมีผลป้องกันอันตรายของอวัยวะต่าง ๆ จากการที่มีฤทธิ์ antiischemic activity, vlytoprotectant activity, antiatherogenic potency เป็นต้น

ผลของยากลุ่มนี้ต่อระบบไหลเวียนโลหิต (hemodynamic)

โดยยาจะยับยั้งการเข้าเซลล์ของแคลเซียมที่ potential-operated L-type channels (POCs) มีผลขยายหลอดเลือดแดงส่วนปลาย (peripheral arterial) และเส้นเลือดแดงกล้ามเนื้อหัวใจ (coronary arterial system)

ฤทธิ์ขับโซเดียมทางปัสสาวะ (natriuretic activity)

ซึ่งยาในกลุ่ม 1 จะมีฤทธิ์นี้มากที่สุด หากใช้ในระยะสั้นจะทำให้เพิ่มการขับโซเดียมและน้ำออกจากร่างกาย ทำให้ความดันเลือดลดลง โดยไม่เปลี่ยนแปลงอัตราการกรองที่โกลเมอรูลัส แต่มีการเพิ่มปริมาณเลือดไปเลี้ยงที่ไต หากใช้ในระยะยาวจะทำให้การขับโซเดียมออกทางปัสสาวะปกติ แต่ปริมาณเลือดไปเลี้ยงที่ไตยังคงเพิ่มขึ้น จึงคิดว่ายาน่าจะมีผลโดยตรงต่อ tubular ในการดูดกลับโซเดียม ทั้งนี้ค่าสารเคมีต่าง ๆ ในเลือดไม่เปลี่ยนแปลง

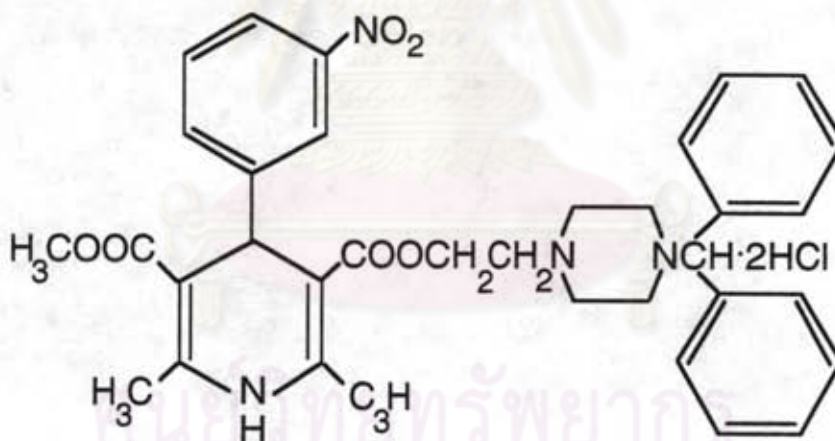
ฤทธิ์ป้องกันอันตรายต่อไต (renal protectant)

จะออกฤทธิ์ต้านการหดตัวของหลอดเลือด เมื่อมีการกระตุ้นด้วย catecholamine, angiotensin II หรือ endothelin โดยสามารถป้องกันพิษต่อไตจากการได้รับ radiocontrast, cyclosporine และ aminoglycoside เป็นต้น ยาที่ออกฤทธิ์ได้ดีในกลุ่มนี้ได้แก่ manidipine, และ nifedipine เป็นต้น

ซึ่งการศึกษาครั้งนี้ได้ใช้ยา Manidipine ซึ่งเป็นผลิตภัณฑ์จาก Takeda Chemical Industries.Ltd., Lsaka, Japan. มาทำการศึกษา

Manidipine [CV-4093(2HCl)]

มีสูตรโครงสร้างทางเคมีดังนี้



ละลายใน dimethylsulfoxide และ polyethyleneglycol-400 ไม่ละลายใน ethylacetate และ ethylether

Pharmacology

ใช้ในการต้านภาวะความดันเลือดสูง ซึ่งได้ทำการทดลองในหนูที่มีความดันเลือดสูง (spontaneous hypertensive rats, SHR) โดยให้ยา manidipine ในขนาด 10 มก/น.ตัว ทางปาก พบว่ามีฤทธิ์ในการลดความดันเลือดได้นาน ซึ่งจะลดความดันเลือดทั้ง systolic pressure และ diastolic โดยไม่เพิ่มอัตราการเต้นของหัวใจ ไม่มีผลต่อปริมาณเลือดที่ออกจากหัวใจ แต่

สามารถลดความต้านทานของหลอดเลือดส่วนปลาย โดยประสิทธิภาพของยาขึ้นกับขนาดยาที่ได้รับ (dose dependent) แต่ในหนูที่มีความดันเลือดปกติ พบว่าไม่ทำให้ความดันเลือดตกลง ซึ่งยาเริ่มออกฤทธิ์ช้า (slow onset) จะออกฤทธิ์หลังจากให้ยาเข้าทางหลอดเลือดดำแล้ว 10-20 นาที

ผลของยาต่อหลอดเลือดที่กระตุ้นการหดตัวด้วย 60 mM K^+ ในหลอดเลือด aorta, coronary, mesenteric และ femoral arteries ของสุนัข พบว่ายาสามารถยับยั้งการหดตัวของหลอดเลือดได้น้อยกว่า nifedipine และ nicardipine หากแต่ที่ portal และ femoral vein สามารถยับยั้งการหดตัวของหลอดเลือดได้ดีเท่ากับ nifedipine และ nicardipine โดย manidipine มีความจำเพาะต่อหลอดเลือดมาก และยาเริ่มออกฤทธิ์ช้าภายหลังได้รับยา แต่ออกฤทธิ์ในยับยั้งการผ่านของแคลเซียมเข้าเซลล์ได้นาน

ผลของยาต่อการทำงานของหัวใจพบว่าเมื่อให้ยาขนาด 3 มก./น.ตัว ในสุนัขที่มีความดันเลือดปกติ โดยการกิน สามารถทำให้ปริมาณเลือดออกจากหัวใจ (cardiac output, CO) และอัตราการเต้นของหัวใจเพิ่มขึ้น โดยลดความต้านทานของหลอดเลือดส่วนปลาย (peripheral resistance) ซึ่งทำให้เห็นว่ายา manidipine มีความจำเพาะต่อหลอดเลือดมากกว่าเนื้อเยื่อหัวใจ

ผลต่อการทำงานของไต พบว่าเมื่อให้ยาโดยการฉีดเข้าหลอดเลือดดำพบว่า ทำให้ความดันเลือดลดต่ำลง และเพิ่มอัตราการไหลของเลือดที่ไปยังไต (renal blood flow) จากการขยายหลอดเลือดที่ไต ทั้งยับยั้งการหดตัวของหลอดเลือดที่กระตุ้นด้วย norepinephrine หรือ angiotensin II และในหนู stroke-prone spontaneous hypertensive rats (SPSHRs) ได้ให้ยา manidipine 10 ไมโครกรัม/น.ตัว ทางหลอดเลือดดำพบว่า มีฤทธิ์ในการลดความดันเลือด (45 มม.ปรอท) โดยออกฤทธิ์ภายหลังได้รับยา 20-80 นาที ซึ่งเทียบกับยา nicardipine และ nisoldipine ในขนาดเดียวกันพบว่า มีฤทธิ์แรงกว่า และการให้ยาทางปากพบว่าเพิ่มอัตราการไหลเวียนของเลือดที่ไต โดยไม่มีผลต่ออัตราการกรองที่โกลเมอรูลัส และในขนาด 3 มก./น.ตัว โดยให้ทางปาก ทำให้มีการขับถ่ายโซเดียมและน้ำเพิ่มขึ้นในหนู SHRs การให้ยาทางหลอดเลือดดำจะ ทำให้เพิ่มปริมาณปัสสาวะ และการขับถ่ายโซเดียมทางปัสสาวะ ซึ่งเป็นผลโดยตรงของยาจากการยับยั้งการดูดกลับของโซเดียมและน้ำ และเป็นผลทางอ้อมจากการขยายหลอดเลือดที่ไต โดยที่ยา manidipine ไม่มีผลต่อการหลังเรณิน

Pharmacokinetics

สามารถดูดซึมได้ทางระบบทางเดินอาหาร เมื่อให้ในหนู และสุนัขจะมีระดับยาสูงสุด 2 และ 1.5 ชั่วโมงภายหลังได้รับยา ตามลำดับ และมีค่าครึ่งชีวิต 1.7 และ 5.1 ชั่วโมงตามลำดับ จับกับโปรตีนในพลาสมาได้ดี และกระจายไปยังอวัยวะต่าง ๆ ทั่วร่างกาย โดยเฉพาะที่ผนังหลอดเลือด เมื่อให้ยาในหนูและสุนัขแล้ว พบว่าจะมีปริมาณยาในร่างกาย 56 และ 36% ของยาที่ได้รับตามลำดับ ภายหลังจาก 2 ชั่วโมงที่ได้รับยาจะพบมากบริเวณที่ตับ ไต ต่อมอดรีนอล (adrenal glands) มากกว่าเนื้อเยื่อและอวัยวะอื่น ๆ ได้ทำการทดลองในหนูพบว่าสามารถผ่านรกไปยังตัวอ่อนได้ในปริมาณที่จำกัด ทั้งในหนูและสุนัขพบว่า การให้ยาทางปากจะขับยาออกทางอุจจาระ

84% ทางปัสสาวะ 17% ยาถูกทำลายที่ตับ โดยการ de-esterification และ metabolites ของยา manidipine นี้ไม่มีฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา เมื่อให้ในหนูขนาด 3 มก./นน.ตัว/วัน ทางปาก พบว่าไม่มีการสะสมของยาในเลือดและเนื้อเยื่อต่าง ๆ

จากการทดลองในอาสาสมัครโดยการให้รับประทานยา ขนาด 5-20 มก. พบว่ายาคูดซึมได้เร็ว และคูดซึมได้ดีหลังรับประทานอาหาร มีระดับยาสูงสุดในเลือด 1-2 ชั่วโมงภายหลังจากได้รับยา ค่าครึ่งชีวิตคือ 1.4-2.1 และ 3.9-8.0 ชั่วโมง เปรียบเทียบปริมาณยาภายในร่างกายที่รับประทานก่อนและหลังอาหารพบว่า มีค่าเท่ากับ 25.57 และ 36.75 นาโนกรัม/ชั่วโมง/มล. ตามลำดับ แม้ได้รับยาในระยะเวลาาน จะไม่มีการสะสมของยาในเลือด และจะพบ metabolite ของยาใน 24 ชั่วโมงภายหลังจากได้รับยา

Toxicology

ได้ทำการทดลองใน mice และ rat โดยให้ยาทางปาก ทางช่องท้อง ทางใต้ผิวหนัง มีค่า LD₅₀ สูง ประมาณ 156-247, 48.8-68.0 และ 199-387 มก. ตามลำดับ และการให้ยาทางปากขนาด 3 และ 10 มก./นน.ตัว นาน 5 สัปดาห์ ไม่พบการเปลี่ยนแปลงทางพยาธิสภาพ แต่การให้ยาในขนาด 30 มก./นน.ตัว กับหนูและสุนัขทางปาก พบว่า ทำให้น้ำหนักลดลงเล็กน้อย ความอยากอาหารลดลง โดยจะพบภายหลังได้รับยาไปแล้ว 3 สัปดาห์ หากให้ยาในขนาด 10 มก./นน.ตัว จะเพิ่มอัตราการเต้นของหัวใจเล็กน้อยภายหลังได้รับยาแล้ว 2 ชั่วโมง ต่อการทดลองเกี่ยวกับความเป็นพิษเรื้อรังได้ทำการให้ยาทางปากในขนาด 0.3, 1 และ 3 มก./นน.ตัว/วัน ในสุนัขนาน 26 และ 52 สัปดาห์ ไม่ทำให้น้ำหนักสูญเสียชีวิต แต่มีการเพิ่มของเม็ดเลือดแดง ฮีโมโกลบิน และค่าเม็ดเลือดแดงเล็กน้อย ในขนาดสูงถึง 20 มก./นน.ตัว/วัน นาน 52 สัปดาห์ ไม่พบอาการพิษต่อตัวอ่อน และไม่เกิดความพิการแต่กำเนิด ในกระต่าย ไม่มีการเปลี่ยนแปลงทางพันธุกรรมใน mice ของยาขนาด 25, 50 และ 100 มก./นน.ตัว/วัน

ยา manidipine จึงนำมาใช้ในการรักษาภาวะความดันเลือดสูง โดยที่ยามีความจำเพาะต่อหลอดเลือดที่ไตมาก เพิ่มอัตราการไหลของเลือดที่ไต ขยายหลอดเลือดไต (pre-postglomerular) และลดความต้านทานภายในหลอดเลือดที่ไต เพิ่มการขับออกของโซเดียม แคลเซียมและน้ำ รักษาปฏิกิริยาย้อนกลับของท่อไตต่อภาวะความดันเลือดสูงให้ปกติ จึงทำให้การทำงานของไตดีขึ้น โดยไม่ทำให้การกรองที่โกลเมอรูลัสเปลี่ยนแปลง ไม่เปลี่ยนแปลงระดับเรนิน และแอลโดสเตอโรนในพลาสมา อาการข้างเคียงที่พบ จะมีอาการคลื่นไส้อาเจียนได้เล็กน้อย

ผู้จัดทำวิทยานิพนธ์จึงนำมายา manidipine มาทำการศึกษาทดลองเพื่อที่จะทดสอบสมมติฐานว่า ยา manidipine มีผลทำให้การทำงานของไตในสุนัขที่ได้รับพิษงูแมวเขาเปลี่ยนแปลงในทางที่ดีขึ้น จากการที่ยามีความจำเพาะต่อหลอดเลือดแดงที่ไต จึงทำให้การทำงานของไตเพิ่มขึ้น ทั้งมีผลต่อหัวใจน้อยกว่ายาตัวอื่นในกลุ่มนี้