

บทที่ 4

อภิปราย และสรุปผลการศึกษา

งานวิทยานิพนธ์นี้ได้ทำการศึกษาถึงผลของยา manidipine ต่อการทำงานของไตในสุนัขที่ได้รับพิษงูแมวเขาสขนาด 0.1 มก/กก. ใช้ระยะเวลาในการทดลองนาน 4 ชั่วโมง โดยวัดจากอัตราการไหลของเลือดที่ไต, ค่าความต้านทานภายในหลอดเลือดแดงที่ไต และอัตราการไหลของปัสสาวะ รวมทั้งการขับถ่ายอิเล็กโทรไลต์ออกทางปัสสาวะที่สำคัญ คือ โซเดียม โพตัสเซียม และคลอไรด์ ทั้งนี้พิษงูแมวเขายังมีพิษต่อระบบไหลเวียนโลหิต จึงได้ทำการศึกษาผลต่อระบบไหลเวียนโลหิตด้วย โดยวัดจากค่าเฉลี่ยความดันเลือด และอัตราการเต้นของหัวใจ โดยแบ่งออกเป็น 5 กลุ่มศึกษา คือ กลุ่มที่ 1 ศึกษาผลของตัวทำละลายยา manidipine กลุ่มที่ 2 ศึกษาผลของยา manidipine กลุ่มที่ 3 ศึกษาผลของยา manidipine ก่อนให้พิษงูแมวเขาดตาม กลุ่มที่ 4 ศึกษาผลของยา manidipine หลังได้รับพิษงูแมวเขา และกลุ่มที่ 5 ศึกษาผลของพิษงูแมวเขา

ผลต่อระบบไหลเวียนโลหิต

พิษงูแมวเขาทำให้ความดันเลือดลดลงเหมือนรายงานการศึกษาก่อนหน้านี้ (Prapaporn Tungthanathanich, Narongsak Chaiyabutr and Visit Sitprijia, 1986) เชื่อว่าเป็นผลทางอ้อมของพิษงูแมวเขาที่ทำให้มีการหลั่ง autocoids หลายชนิดที่มีฤทธิ์ขยายหลอดเลือดแดง ได้แก่ kinin ที่ถูกกระตุ้นการหลั่งโดย kininogenase ซึ่งเป็นส่วนประกอบของพิษงูแมวเขา (Oshima et al., 1969) histamine ก็ถูกหลั่งได้โดยผลของพิษงูแมวเขา (Fearan et al., 1964) มีการหลั่ง prostacyclin (Sopit Thamaree et al., 1994a) autacoids เหล่านี้สามารถลดความดันเลือดได้ทั้งสิ้น และเมื่อใช้สารยับยั้งฤทธิ์การขยายตัวของหลอดเลือดแดง เช่นการให้ยา indomethacin ซึ่งเป็น cyclooxygenase inhibitor ยับยั้งการสังเคราะห์ prostacyclin ก็พบว่าทำให้ความดันเลือดลดลงไม่มาก (Sopit Thamaree et al., 1994b) พิษงูแมวเขาทำให้เกิด hemorrhage และ hypovolemia ก็มีส่วนทำให้ความดันเลือดลดลงเช่นกัน เมื่อความดันเลือดลดลงจะมีการกระตุ้น sympathetic activity ซึ่งเป็น compensatory mechanism ที่จะปรับความดันเลือดให้กลับสู่ระดับปกติ ยืนยันได้จากระดับ norepinephrine ในพลาสมาที่สูงขึ้น (Sopit Thamaree et al., 1995) และมีการกระตุ้น renin-angiotensin system (Huang, 1984b) ทำให้มีการเปลี่ยน angiotensin I ไปเป็น angiotensin II ซึ่ง angiotensin II จะมีผลต่อต้านฤทธิ์ของ cyclic AMP หรือ protein kinase C (PKC) และยังมีผลกระตุ้น voltage-sensitive, L-type (slow) calcium channels (Lindopaintaner and Ganten, 1994) มีผลทำให้เกิดการหดตัวของหลอดเลือดส่วนปลายรวมทั้งยังทำให้หัวใจบีบตัวแรงขึ้น ทำให้ความดันเลือดปรับตัวสูงขึ้นใกล้เคียงระดับปกติ

นอกจากนี้การกระตุ้น sympathetic activity เนื่องจาก baroreceptor reflex มีผลทำให้อัตราการเต้นของหัวใจเพิ่มขึ้นเช่นกัน

ส่วนผลของยา manidipine ทำให้หลอดเลือดขยายโดยไปยับยั้งการเคลื่อนที่ของแคลเซียมผ่าน voltage-sensitive, L-type calcium channels ที่ผนังเซลล์กล้ามเนื้อเรียบของหลอดเลือด ทำให้กระบวนการ excitation-contraction coupling ไม่สามารถเกิดขึ้น หลอดเลือดจึงคลายตัว (Zwieten, 1993) ความดันเลือดลดลงทำให้เกิด baroreceptor reflex ซึ่งเป็นฤทธิ์ที่พบมากในยาในกลุ่ม calcium channel blockers กลุ่ม 1,4-dihydropyridines เพราะยาในกลุ่มนี้มีฤทธิ์ขยายหลอดเลือดเป็นหลักและมีฤทธิ์กีด atrioventricular nodal conduction เพียงเล็กน้อยเท่านั้น ผิดกับยา verapamil และ diltiazem ซึ่งมีโครงสร้างทางเคมีต่างออกไปและกีดการทำงานของหัวใจมากกว่าขยายหลอดเลือด (Morad et al, 1988) นอกจากนี้ยา manidipine จะมีฤทธิ์ลดความดันเลือดในภาวะความดันเลือดสูง หากอยู่ในภาวะความดันเลือดปกติ จะมีฤทธิ์ลดความดันเลือดเพียงเล็กน้อย และจะปรับกลับสู่ระดับปกติ (Takabatake et al., 1993)

เมื่อนำยา manidipine มาให้ร่วมกับพิซุงแมวเขาไม่ว่าจะให้ก่อนหรือหลังพิซุงแมวเขา ทำให้ความดันเลือดลดลงมากกว่าเมื่อให้พิซุงแมวเขาอย่างเดียว แสดงว่าฤทธิ์ของ manidipine ที่ขยายหลอดเลือดเสริมกับฤทธิ์ของพิซุงแมวเขา จะยิ่งทำให้เกิดการขยายตัวของหลอดเลือดมากยิ่งขึ้น ความดันเลือดจึงลดลงมากกว่าในกลุ่มอื่น ๆ จากนั้นความดันเลือดจะเพิ่มขึ้นในระยะหลังเป็นผลจาก compensatory mechanism ที่กระตุ้น sympathetic activity และกระตุ้น renin-angiotensin system ทำให้หลอดเลือดหดตัว เพิ่มความต้านทานของหลอดเลือดส่วนปลาย ทำให้ความดันเลือดกลับสูงขึ้นโดยเฉพาะอย่างยิ่งในกลุ่มที่ให้ยา manidipine ก่อนให้พิซุงแมวเขา การให้ยา manidipine ภายหลังให้พิซุงแมวเขาจะปรับความดันเลือดเข้าสู่ระดับปกติได้ช้าพอ ๆ กับการให้พิซุงแมวเขาอย่างเดียว ผลต่ออัตราการเต้นของหัวใจพบว่าไม่เปลี่ยนแปลงในทั้ง 2 กลุ่ม โดยมีรายงานว่าพิซุงแมวเขามีผลทำให้อัตราการเต้นของหัวใจลดลงเนื่องจากการกระตุ้นที่ vagus nerve (Prapaporn Tungthanathanich et al., 1986; Lee and Lee, 1979) ซึ่งเป็น primary effect ของ peripheral chemoreceptors แต่ในขณะที่เกิดภาวะความดันเลือดต่ำก็จะกระตุ้น baroreceptor reflex ทำให้อัตราการเต้นของหัวใจเร็วขึ้น เป็นผลให้อัตราการเต้นของหัวใจไม่เปลี่ยนแปลง

การเปลี่ยนแปลงของเม็ดเลือดอัดแน่นที่เพิ่มขึ้นในทุกกลุ่มที่ได้รับพิซุงแมวเขาเป็นไปได้ทั้งการเพิ่มจำนวนเม็ดเลือดเนื่องจากเกิดการบีบตัวของม้าม (Prapaporn Tungthanathanich et al., 1986) หรือมีการเปลี่ยนแปลงรูปร่างของเม็ดเลือดแดง (Danon, Gitter, and Rosen, 1961) ทำให้ปริมาตรเพิ่มขึ้น เนื่องจาก phospholipase A₂ ในพิซุงแมวเขา ที่มีผลต่อผนังเม็ดเลือดแดง ทำให้ไม่สามารถทำหน้าที่ตามปกติ manidipine ที่ให้ร่วมกับพิซุงแมวเขาไม่สามารถป้องกันหรือแก้ไขการเปลี่ยนแปลงของเม็ดเลือดแดงได้ ส่วนกลุ่มที่ให้ยา manidipine อย่างเดียวทำให้ปริมาตรเม็ดเลือดอัดแน่นเพิ่มขึ้นเช่นกันนั้น ยังไม่ทราบกลไกที่แน่ชัด น่าจะเป็นผลมาจากการกระตุ้น sympathetic activity ซึ่งเป็น compensatory mechanism เกิดหลังจากความดันเลือด

ลดลงนั่นเอง ทำให้มีการเพิ่มจำนวนเม็ดเลือดเนื่องจากเกิดการบีบตัวของม้าม หรือมีการเปลี่ยนแปลงรูปร่างของเม็ดเลือดแดง ทำให้ปริมาตรเพิ่มขึ้น

ผลต่อระบบไหลเวียนโลหิตภายในไตและการทำงานของไต

แต่การให้พิษงูแมวเซาทางหลอดเลือดดำมีผลทำให้เกิดการปลดปล่อย autacoid ที่ทำให้เกิดการขยายตัวของหลอดเลือดในช่วงต้น แต่การขยายตัวของหลอดเลือดจะมากโดยเฉพาะบริเวณอวัยวะในช่องท้อง ส่งผลให้มีการคั่งค้างของเลือดในช่องท้องเป็นจำนวนมาก (Lee and Lee, 1979) ส่งผลให้มีเลือดไปเลี้ยงที่ไตลดน้อยลง และผลจากการที่ prostaglandin กระตุ้นให้มีการหลั่งเรนิน เปลี่ยน angiotensin I ไปเป็น angiotensin II มีผลทำให้เกิดการหดตัวของหลอดเลือดที่ไต ความต้านทานภายในหลอดเลือดไตเพิ่มขึ้น ยังมีผลทำให้อัตราการไหลของเลือดที่ไต, อัตราการไหลของพลาสมาที่ไต และอัตราการกรองที่ไตลดลง โดยในการศึกษาค้นคว้าความต้านทานภายในหลอดเลือดแดงที่ไตจะเพิ่มขึ้นอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติก็ตาม แต่ก็มีแนวโน้มสูงขึ้น และในกลุ่มที่ได้รับพิษงูแมวเซาและตามด้วยยา manidipine ในระยะแรกพบว่าค่าความต้านทานภายในหลอดเลือดแดงเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ $p < 0.05$ ซึ่งเป็นเวลาที่ยังไม่ได้รับยา manidipine จึงเป็นผลจากพิษงูแมวเซาอย่างเดียว ส่วนผลของพิษงูแมวเซาไม่มีผลต่ออัตราการกรอง แต่จะมีผลทำให้อัตราการขับถ่ายอิเล็กโทรไลต์ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เป็นผลจากการที่หลอดเลือดที่ไตหดตัว และค่าความต้านทานภายในหลอดเลือดแดงที่ไตเพิ่มสูงขึ้น รวมทั้งยังมีพิษโดยตรงที่เซลล์ ซึ่งได้มีการทำการศึกษาโดยการวัดค่าเอ็นไซม์ N-acetyl-beta-D-glucosaminidase (NAG) ในปัสสาวะ ที่เป็นตัวบ่งชี้ถึงการถูกทำลายของเซลล์ (Sopit Thamaree et al, 1987) และยังเป็นผลจากภาวะการเป็นลิ่มเลือด (DIC) ที่ทำให้มีการสะสมของไฟบรินภายในเส้นเลือดฝอยที่ไต ทำให้เกิดภาวะขาดเลือด การทำงานของไตลดลงหรือเสียไป

ยา manidipine มีผลเปลี่ยนแปลงการทำงานของไตน้อย เนื่องจากการออกฤทธิ์ของยา manidipine ที่ไตสัมพันธ์กับระดับการหดตัวของหลอดเลือดที่ไต (Takabatake, T. et al, 1993) ซึ่งผลต่อการขับถ่ายอิเล็กโทรไลต์ปัสสาวะนั้น ยา manidipine มีฤทธิ์ในการยับยั้งการดูดกลับของโซเดียมและน้ำ จึงจำเป็นต้องมีการดูดกลับโปตัสเซียมเพิ่มขึ้น ผ่านทาง $Na^+ - K^+$ pump แม้จะพบว่า การขับโซเดียมไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ เป็นเพราะผลในการออกฤทธิ์ของยาน้อยมากในภาวะความดันโลหิตปกติ แต่ก็ยังมีฤทธิ์ในการดูดกลับโปตัสเซียมอยู่บ้าง จึงทำให้อัตราการขับโปตัสเซียมในปัสสาวะลดลง และค่าอัตราส่วนการขับถ่ายโปตัสเซียมสูงขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยไม่เปลี่ยนแปลงอัตราการกรอง

ส่วนกลุ่มที่ให้ยา manidipine ก่อนหรือหลังการให้พิษงูแมวเซาพบว่า อัตราการไหลของเลือดที่ไต อัตราการไหลของพลาสมาที่ไตและการกรองที่ไกลเมอรูลัสลดลงทั้ง 2 กลุ่ม และลดลงมากกว่ากลุ่มที่ได้รับยา manidipine อย่างเดียว การให้ยา manidipine ก่อนให้พิษงูแมวเซาทำให้อัตราการไหลของเลือดที่ไต อัตราการไหลของพลาสมาที่ไต และอัตราการกรองที่ไกลเมอรูลัส

ลดลงในอัตราส่วนที่น้อยกว่ากลุ่มที่ให้ยา manidipine หลังการให้พิษงูแมวเซา และพบว่า การให้ยา manidipine หลังจากให้พิษงูแมวเซายังทำให้อัตราการไหลของเลือดที่ไต อัตราการไหลของพลาสมาที่ไตและอัตราการกรองที่โกลเมอรูลัสลดลงมากกว่ากลุ่มที่ได้รับพิษงูแมวเซาอย่างเดียว ผลที่ปรากฏนี้น่าจะเป็นผลมาจากฤทธิ์ลดความดันเลือดแดงของยา manidipine ร่วมกับฤทธิ์ของพิษงูแมวเซา เพราะในขณะที่กลุ่มที่ได้รับพิษงูแมวเซาตามด้วยยา manidipine มีค่าเฉลี่ยความดันเลือดแดงต่ำสุด พบว่าอัตราการไหลของเลือดที่ไตมีค่าต่ำสุดด้วย ในขณะที่ความต้านทานภายในหลอดเลือดแดงที่ไตไม่แตกต่างกันใน 3 กลุ่มนี้ ในระยะอัตราการไหลของเลือดที่ไต อัตราการไหลของพลาสมาที่ไตและอัตราการกรองที่โกลเมอรูลัสในกลุ่มที่ได้รับพิษงูแมวเซาก่อนได้รับยา manidipine และกลุ่มที่ได้รับพิษงูแมวเซาอย่างเดียว ยังคงมีค่าน้อย ทั้ง ๆ ที่ค่าเฉลี่ยความดันเลือดแดงได้เพิ่มขึ้นใกล้เคียงระดับปกติแล้วก็ตาม จากรายงานการศึกษาผลของพิษงูแมวเซาในสุนัขก่อนหน้านี้นี้พบว่า ในขณะที่ความดันเลือดแดงของระบบไหลเวียนโลหิตของร่างกายค่อย ๆ เพิ่มขึ้น จนถึงระดับปกติแล้วนั้น หลอดเลือดแดงที่ไตยังคงหดตัว มีความต้านทานภายในหลอดเลือดสูงอยู่ (Prapaporn Tungthanathanich et al, 1986 ; Sopit Thamaree, 1994b) ซึ่งเป็นผลมาจากการกระตุ้น sympathetic activity และกระตุ้น renin-angiotensin system หรืออาจเป็นผลมาจาก vasoconstrictors อื่น ๆ ได้แก่ catecholamine และ thromboxane A₂ ยา manidipine ที่ให้ก่อนพิษงูแมวเซามีฤทธิ์เป็นตัวขยายหลอดเลือด จึงมีส่วนช่วยลดการหดตัวของหลอดเลือดภายในได้บ้าง ทำให้อัตราไหลของเลือดที่ไต อัตราการไหลของพลาสมาที่ไต อัตราไหลของโกลเมอรูลัสลดลงในอัตราส่วนที่น้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับพิษงูแมวเซาอย่างเดียว ส่วนกลุ่มที่ได้รับพิษงูแมวเซาก่อนได้รับยา manidipine พิษงูแมวเซาจะออกฤทธิ์ต่อไตทั้งฤทธิ์โดยตรงและโดยทางอ้อม โดยเฉพาะอย่างยิ่งพิษโดยตรงต่อไต (Ratcliffe et al, 1989; Sopit Thamaree et al, 1994b) ถ้าความเข้มข้นของพิษงูแมวเซาสองจะทำให้เกิดการทำลายเซลล์ endothelium, mesangium และ smooth muscle cells ได้ เมื่อ endothelial cells ถูกทำลายจะไม่สามารถสร้าง nitric oxide ซึ่งเป็น endothelial-derived relaxing factor นอกจากนี้การที่เซลล์ถูกทำลายอาจปลดปล่อยสาร adenosine ซึ่งมีฤทธิ์เป็น vasoconstrictor ทำให้เกิดการหดตัวของหลอดเลือดที่ไต (Yao et al., 1994) การให้ calcium antagonist จึงไม่สามารถยับยั้งการหดตัวของหลอดเลือดได้ ส่วนผลต่ออัตราส่วนการกรองในสัตว์ทดลองทั้ง 5 กลุ่ม ถึงแม้ว่าการเปลี่ยนแปลงไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ แต่กลุ่มที่ให้ยา manidipine อย่างเดียวจะมีค่าอัตราส่วนการกรองสูงขึ้น แสดงว่าอัตราการกรองที่โกลเมอรูลัสลดลงน้อยกว่าอัตราการไหลของพลาสมาที่ไต อาจเป็นเพราะยา manidipine ทำให้หลอดเลือดขยายทำให้เพิ่ม capillary surface area ดังนั้นจึงเพิ่ม Glomerular ultrafiltration coefficient (K_g) อัตราไหลของปัสสาวะในกลุ่มที่ได้รับยา manidipine จะเพิ่มขึ้นมากกว่าทุกกลุ่มตลอดจนการขับถ่ายโซเดียมและคลอไรด์ก็เพิ่มขึ้น เนื่องจากยา manidipine มีฤทธิ์ยับยั้งการดูดกลับของโซเดียมและคลอไรด์ จึงมีฤทธิ์ขับปัสสาวะ (Morimoto, and Matsumura, 1991) แต่เมื่อให้ยา manidipine ไม่ว่าก่อนหรือหลังพิษงูแมวเซาจะไม่มียาขับปัสสาวะ ทั้งนี้เนื่องจากยา manidipine ไม่สามารถออกฤทธิ์ยับยั้งการหดตัวของหลอดเลือดที่ไต หักล้างกับฤทธิ์ของพิษงูแมวเซาทั้งโดยตรงและโดยทางอ้อมได้นั่นเอง

สรุปผลการศึกษา

ในการศึกษาผลของยา manidipine ขนาด 10 ไมโครกรัม/นน.ตัว ให้ทางหลอดเลือดดำ ต่อการทำงานของไตสุนัขที่ได้รับพิษงูแมวเซา ในขนาด 0.1 มก./กก. ให้ทางหลอดเลือดดำนาน 20 นาที พบว่า ยา manidipine มีผลในการลดความดันโลหิต และเมื่อให้ร่วมกับพิษงูแมวเซายังทำให้ความดันโลหิตลดต่ำลงมากขึ้น แต่ก็จะปรับระดับสูงขึ้นจนใกล้เคียงปกติ โดยไม่ทำให้สุนัขเสียชีวิต ผลต่อการทำงานของไตพบว่าการให้ยาก่อนให้พิษงูแมวเซาสามารถที่จะป้องกันการหดตัวของหลอดเลือดที่ไตได้บ้าง ทำให้เลือดมาเลี้ยงไตได้ค่อนข้างปกติ และไม่ทำให้การทำงานของไตบกพร่อง แต่การให้ยาภายหลังจากรับพิษงูแมวเซากลับพบว่ายังทำให้เลือดที่มาเลี้ยงไตลดลงมากกว่าในกลุ่มที่ได้รับพิษงูอย่างเดี่ยว ซึ่งปกติร่างกายมีระบบควบคุมไตที่จะรักษาระดับการทำงานของไตให้ปกติได้ การที่ได้รับยาภายหลังนั้นพิษงูแมวเซาออกฤทธิ์ต่อหลอดเลือดต่าง ๆ ถึงในส่วนของหลอดเลือดหดตัวแล้ว และยังมีสะสมของไฟบรินในหลอดเลือดฝอยต่าง ๆ ยิ่งทำให้การที่จะทำให้หลอดเลือดขยายตัวเพื่อให้เลือดไปเลี้ยงอวัยวะต่าง ๆ โดยเฉพาะที่ไตได้เป็นปกติจึงยาก หากการได้รับยาก่อนจะทำให้หลอดเลือดคลายตัวเล็กน้อย และเมื่อถูกกระตุ้นก็จะทำให้ออกฤทธิ์ได้ดียิ่งขึ้น หลอดเลือดจึงหดตัวน้อยลง ไม่เป็นการส่งเสริมการเกิดภาวะการเป็นลิ่มเลือดเพิ่มขึ้นอีก ทำให้เลือดสามารถไปเลี้ยงอวัยวะต่าง ๆ ได้เป็นปกติ จึงพบว่าการทำงานของไตในกลุ่มที่ได้รับยา manidipine ก่อนได้รับพิษงูแมวเซาไม่ลดลงอยู่ในสภาวะปกติ จากการควบคุมการหดตัวของหลอดเลือดของยา manidipine ซึ่งผู้ทำวิจัยคิดว่ายา manidipine นี้ไม่สามารถที่จะแก้ไขภาวะไตวายแต่อาจส่งเสริมให้การทำงานของไตลดลงมากขึ้น เนื่องจาก reflex กระตุ้น sympathetic activity แต่ไม่ทำให้สุนัขเสียชีวิต ดังนั้นการศึกษาคครั้งนี้ทำให้ได้ข้อมูลเกี่ยวกับข้อควรระวังในการใช้ vasodilator เพื่อเพิ่มเลือดมายังไต แต่ฤทธิ์ของยาต่อระบบไหลเวียนโลหิตของร่างกายตลอดจน reflex ปรับและควบคุมความดันเลือดของร่างกายกลับมีผลเสียต่อไต

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย