



ผลของโดปามีนในระดับต่ำต่อการเพิ่มการกรองของไตในสุนัขไตวายเรื้อรัง

คมสัน ศรีรัตนประทีป^{1, #} และเฉลิมพล เล็กเจริญสุข¹

¹ภาควิชาเวชศาสตร์คลินิกสัตว์เลี้ยง คณะสัตวแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเกษตรศาสตร์ 50 ถ.งามวงศ์วาน จตุจักร กทม. 10900

บทคัดย่อ: โดยปกติแล้ว low dose dopamine เป็นยาที่นิยมใช้ในการแก้ไขภาวะ oliguria และ anuria ในสุนัข ผลของ low dose dopamine ช่วยเพิ่มฤทธิ์ diuresis โดยจะเป็นการเพิ่มการขับของเสียและสารต่าง ๆ ออกจากร่างกาย อย่างไรก็ตามยังไม่มีผลจากการศึกษาที่สามารถสรุปได้ว่า dopamine มีผลช่วยหรือเหนี่ยวนำ diuresis ได้ โดยเฉพาะในสุนัขไตวายเรื้อรัง การศึกษานี้มีจุดประสงค์เพื่อหาผลของ dopamine ขนาด 1 ไมโครกรัมต่อกิโลกรัมต่อนาทีในการเหนี่ยวนำ diuresis และเพิ่ม glomerular filtration rate (GFR) ในสุนัขไตวายเรื้อรัง ข้อมูลสัตว์ป่วยที่มีภาวะไตวายเรื้อรัง 13 ตัวที่เข้ารับการรักษาที่หน่วยสัตว์ป่วยวิกฤต โรงพยาบาลสัตว์เพื่อการเรียนการสอนคณะสัตวแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเกษตรศาสตร์บางเขนถูกนำมาใช้ศึกษา ค่า creatinine clearance ความดันโลหิตตัวบนและอัตราส่วนของน้ำออกต่อน้ำเข้าในขั้นตอนที่ไม่ได้รับและได้รับ dopamine ในสุนัขแต่ละตัวถูกนำมาเปรียบเทียบกับสถิติชนิด generalized linear models (GLM) แบบ cross-over analysis ด้วยโปรแกรมสำเร็จรูปทางสถิติ (NCSS 2007[®]) ผลการศึกษาพบว่า creatinine clearance ของสุนัขในขั้นตอนที่ไม่ได้รับและได้รับ dopamine มีค่าเฉลี่ยเท่ากับ 0.43 ± 0.25 มิลลิตรต่อนาทีและ 0.44 ± 0.30 มิลลิตรต่อนาทีตามลำดับ ($P = 0.9063$) ความดันโลหิตตัวบนของสุนัขในขั้นตอนที่ไม่ได้รับและได้รับ dopamine มีค่าเฉลี่ยเท่ากับ 127.30 ± 20.68 มิลลิเมตรปรอทและ 129.23 ± 28.71 มิลลิเมตรปรอทตามลำดับ ($P = 0.7465$) อัตราส่วนของน้ำออกต่อน้ำเข้าของสุนัขในขั้นตอนที่ไม่ได้รับและได้รับ dopamine มีค่าเฉลี่ยเท่ากับ 1.01 ± 0.20 และ 1.00 ± 0.27 ตามลำดับ ($P = 0.4733$) สรุปว่าการให้ dopamine ขนาด 1 ไมโครกรัมต่อกิโลกรัมต่อนาทีไม่มีผลต่อค่า creatinine clearance ค่าความดันโลหิตตัวบนและอัตราส่วนของน้ำออกต่อน้ำเข้า ดังนั้นการให้ dopamine ขนาด 1 ไมโครกรัมต่อกิโลกรัมต่อนาทีในสุนัขไตวายเรื้อรังไม่สามารถเพิ่ม diuresis และ GFR

คำสำคัญ: โดปามีน สุนัข การกรองของไต การขับปัสสาวะ

#ผู้รับผิดชอบบทความ

สัตวแพทยมหาวิทยาลัย. 2561. 13(1): 61-75.

E-mail address: renkee_cup@hotmail.co.th, fvetcpl@ku.ac.th

Efficiency of Low Dose Dopamine on Glomerular Filtration Rate of Dogs with Chronic Renal Failure

Komsan Srirattanaprteep^{1,#} and Chalernpol Lekcharoensuk¹

¹Department of Companion Animal Clinical Sciences, Faculty of Veterinary Medicine, Kasetsart University,
Ngam Wong Wan road, Chatuchak district, Bangkok 10900

Abstract: Normally, low dose dopamine is the popular medication used for treatment of the oliguric and anuric condition in dogs. The effect of low dose dopamine is for increase of diuretic potency resulted in increased elimination of waste products and other substances from the body. However, the evidences to support the diuretic potency of dopamine are inconclusive, especially in dogs with chronic renal failure. Objective of this study was to evaluate the effect of 1 µg/kg/min of dopamine on diuretic induction and increase of glomerular filtration rate (GFR). The records of 13 dogs with chronic renal failure admitted to critical care unit, Kasetsart Veterinary Teaching Hospital, Bangkok were studied. The creatinine clearance, systolic blood pressure and water out to water in ratio from each dog were used to compare during the period of without and with dopamine administration. The generalized linear model with cross-over analysis was used with the commercial statistical software (NCSS 2007®). The results indicated that creatinine clearance during without and with dopamine administration was 0.43 ± 0.25 ml/min and 0.44 ± 0.30 ml/min, respectively ($P = 0.9063$). Also, systolic blood pressure during without and with dopamine administration was 127.30 ± 20.68 mm. Hg and 129.23 ± 28.71 mm. Hg, respectively ($P = 0.7465$). Likewise, water out to water in ratio during without and with dopamine administration was 1.01 ± 0.20 and 1.00 ± 0.27 , respectively ($P = 0.4733$). In conclusion, administration of 1 µg/kg/min dopamine had no effect on creatinine clearance, systolic blood pressure and water out to water in ratio. Therefore, dosage of 1 µg/kg/min of dopamine could not increase diuresis and GFR.

Keywords: Dopamine, Dogs, Glomerular filtration rate, Diuresis

#Corresponding author

J. Mahanakorn Vet. Med. 2018. 13(1): 61-75.

E-mail address: renkee_cup@hotmail.co.th, fvetcpl@ku.ac.th

บทนำ

การแก้ไขภาวะปัสสาวะน้อย (oliguria) และภาวะไร้ปัสสาวะ (anuria) นั้นโดยปกติจะมีการให้ยาที่มีฤทธิ์การขับปัสสาวะ (diuresis) และเพิ่มอัตราการกรองของไต (GFR) เพื่อช่วยเพิ่มการขับของเสียหรือสารต่าง ๆ ออกจากร่างกาย ในทางคลินิกยาที่พบการใช้คือ furosemide mannitol และ dopamine ซึ่ง furosemide และ mannitol นั้นมีการศึกษามากมาย ส่วนการศึกษา dopamine ในสุนัขไตวายเรื้อรังยังขาดข้อมูลการศึกษาอยู่ ซึ่งจากการค้นคว้าเอกสารพบว่ามีการศึกษาในคนไตวายเฉียบพลันโดย dopamine ไม่ได้มีผลช่วยลดอัตราการป่วยและอัตราการตาย ส่วนในสุนัขไตวายเฉียบพลันยังมีข้อมูลจากการศึกษาไม่มาก อย่างไรก็ตามในวงการสัตวแพทย์ยังมีการใช้ในวงกว้าง (Sigrist, 2007)

Dopamine จัดอยู่ในกลุ่ม nonselective dopamine receptor agonist ที่มีผลต่อทั้ง DA₁ receptors และ DA₂ receptors (Abay *et al.*, 2007) อีกทั้ง dopamine สามารถออกฤทธิ์ที่ α - และ β -adrenergic receptors ได้อีกด้วย ในแต่ละ receptors เหล่านี้มีการตอบสนองที่หลากหลายและมีอยู่ในตำแหน่งที่แตกต่างกันไปในร่างกาย ผลของ exogenous-delivered dopamine ต่อร่างกายสามารถเกิดขึ้นได้หลากหลายซึ่งขึ้นกับขนาดของ dopamine ที่ได้รับ (Abay *et al.*, 2007; Burton and Tomson, 1999; Furukawa *et al.*, 2002; Girbes *et al.*, 2000; Lynch *et al.*, 2003; Prins *et al.*, 2001; Singer and Epstein, 1998) เนื่องจากมีความชอบแตกต่างกันใน receptors ที่แตกต่างกันและขนาดที่ต่างกัน (Furukawa *et al.*, 2002; Karthik and Lisbon, 2006; Marinosci *et al.*, 2012; Verderese *et al.*, 2003)

ผลของ low dose dopamine ออกฤทธิ์ส่วนใหญ่เฉพาะใน dopaminergic effect เมื่อเพิ่มขนาดมากขึ้นจะเพิ่ม β -adrenergic effects แต่ dopaminergic effects ยังคงเด่นชัดกว่า ผลของ moderate dopamine ออกฤทธิ์สำคัญที่ β -adrenergic effects โดย α -adrenergic effects เริ่มจะมีผลออกฤทธิ์ ผลของ high dose dopamine จะออกฤทธิ์ทั้ง α - และ β -adrenergic effects (Bellomo *et al.*, 2000; Denton *et al.*, 1996; Karthik and Lisbon, 2006; Lauschke *et al.*, 2006; McCrory and Cunningham, 1997; Nguyen *et al.*, 1999; Olsen *et al.*, 1997; Schenarts *et al.*, 2006; Venkataraman and Kellum, 2007) ในแต่ละเอกสารทางวิชาการได้แนะนำช่วงต่าง ๆ ของ low dose dopamine ไว้ เช่น ในช่วง 0.5-5 ไมโครกรัมต่อกิโลกรัมต่อนาที ($\mu\text{g/kg/min}$) (Karthik and Lisbon, 2006) น้อยกว่า 3 ไมโครกรัมต่อกิโลกรัมต่อนาที (Abay *et al.*, 2007) 1-3 ไมโครกรัมต่อกิโลกรัมต่อนาที (Denton *et al.*, 1996; Singer and Epstein, 1998) 0.3-5 ไมโครกรัมต่อกิโลกรัมต่อนาที (Marinosci *et al.*, 2012) และน้อยกว่าเท่ากับ 3 ไมโครกรัมต่อกิโลกรัมต่อนาที (Furukawa *et al.*, 2002)

ผลของ low dose dopamine ออกฤทธิ์ต่อไตโดยเพิ่ม renal blood flow ลด flow resistance เหนียวน้ำ diuresis เพิ่ม GFR และเพิ่มการชำระครีเอตินิน (creatinine clearance) (Armstrong *et al.*, 1986; Bradshaw *et al.*, 1980; Burton and Tomson, 1999; Karthik and Lisbon, 2006; Kindgen-Milles and Tarnow, 1997; Luippold *et al.*, 1998; Lynch *et al.*, 2003; Marinosci *et al.*, 2012; Missale *et al.*, 1998; Schoeppe, 1977;

Singer and Epstein, 1998; Verderese *et al.*, 2003) การให้ low dose dopamine เข้าทางเส้นเลือดในขนาด 1-3 ไมโครกรัมต่อกิโลกรัมต่อนาที เหนียวนาให้เกิด renal vasodilation และได้ถูกรายงานถึงผลในการป้องกันและทำให้ภาวะไตวายเฉียบพลันดีขึ้นในคนและสัตว์ทดลอง (Yatsu *et al.*, 1998) และการศึกษาหนึ่งที่ศึกษาไตวายเฉียบพลันในคนระบุว่า dopamine เป็น selective renal vasodilator ที่ขนาดประมาณ 1 ไมโครกรัมต่อกิโลกรัมต่อนาทีและไม่ควรใช้ที่ขนาด 3-5 ไมโครกรัมต่อกิโลกรัมต่อนาทีในกรณีที่ใช้เป็นประจำ โดยทำให้เกิดการขับโซเดียมออกทางปัสสาวะ (natriuresis) และเพิ่มอัตราการสร้างปัสสาวะ (urine output) (Star, 1998)

เนื่องจากการออกฤทธิ์ของ dopamine ที่ receptors ต่างกันและที่ขนาดแตกต่างกัน อีกทั้งยังมีการตอบสนองในแต่ละตัวที่ไม่เท่ากันด้วย จึงยังไม่มีขนาดที่แน่ชัดในการใช้ dopamine (Burton and Tomson, 1999; Luippold *et al.*, 1998; Marinosci *et al.*, 2012) รวมถึงผลข้างเคียงหรือปัจจัยแทรกซ้อนอื่น ๆ ของ dopamine คือยับยั้งการกระตุ้น angiotensin-mediated และการหลั่ง aldosterone (Adam, 1980; Lokhandwala and Hegde, 1990) เหนียวนาให้เกิดปัญหา sick euthyroid syndrome มากขึ้น (Abay *et al.*, 2007; Karthik and Lisbon, 2006; Marinosci *et al.*, 2012) มีผลกระทบต่อกลไก cellular mediates ของในระบบภูมิคุ้มกัน มีผลต่อ mucosa blood flow ในลำไส้ กัดการทำงานของต่อมไธมัส เกิดการทำงานของปอดของต่อมไทรอยด์ (Marinosci *et al.*, 2012) และมีผลข้างเคียงจาก α - และ β -adrenergic effects ซึ่งพบได้บ่อยเนื่องจากความ

แปรปรวนของ receptor affinity (Abay *et al.*, 2007; Chertow *et al.*, 1996; Denton *et al.*, 1996; Prins *et al.*, 2001; Schenarts *et al.*, 2006)

Dopamine ที่ให้เข้าทางเส้นเลือดจะเริ่มออกฤทธิ์ที่ 5 นาที โดยประมาณ 25 เปอร์เซ็นต์ของ dopamine ที่ให้จะถูกกระบวนการเปลี่ยนไปเป็น norepinephrine ใน nerve endings ส่วน dopamine ที่เหลือถูกกระบวนการเปลี่ยนให้อยู่ในรูปไม่ออกฤทธิ์ที่ไต ตับ พลาสมาและ pulmonary endothelium อย่างรวดเร็วโดยกระบวนการเมตาบอลิซึมที่ไม่สามารถเปลี่ยนกลับได้โดย catechol-O-methyltransferase ดังนั้น dopamine เป็นยาออกฤทธิ์ระยะสั้นและมีครึ่งชีวิตในการขับออกอยู่ที่ 1-2 นาที (Juste *et al.*, 1998; Karthik and Lisbon, 2006; Plumb, 2008; Schenarts *et al.*, 2006)

ในทางคลินิกยังพบว่ามีการใช้ low dose dopamine เพื่อเหนียวนา diuresis และ GFR ในสุนัขไตวายเรื้อรังที่มีภาวะ oliguria หรือ anuria โดยยังขาดข้อมูลการศึกษาในส่วนนี้อยู่ ทำให้ไม่สามารถสรุปผลการตอบสนองของการให้ low dose dopamine ในสุนัขไตวายเรื้อรังได้อย่างชัดเจน

การศึกษานี้มีจุดประสงค์เพื่อสรุปผลการให้ low dose dopamine ที่ขนาด 1 ไมโครกรัมต่อกิโลกรัมต่อนาทีว่าสามารถเหนียวนา diuresis และเพิ่ม GFR ในสุนัขไตวายเรื้อรังได้หรือไม่ ซึ่งผลจากการศึกษานี้จะเป็นข้อมูลที่มีประโยชน์ต่อสัตวแพทย์และสัตว์ป่วยในการวางแผนแนวทางการรักษาต่อไป และเป็นข้อมูลอ้างอิงที่จะนำไปใช้ในการศึกษาขนาดที่เพิ่มขึ้นของ dopamine ต่อไปในอนาคต

อุปกรณ์และวิธีการ

ข้อมูลสุนัขไถวรายร้อยรังที่เข้ารับการรักษาที่หน่วยสัตว์ป่วยวิกฤต โรงพยาบาลสัตว์เพื่อการเรียนการสอนคณะสัตวแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเกษตรศาสตร์บางเขนถูกนำมาใช้ศึกษา โดยแบ่งเป็นสองช่วง คือช่วงที่หนึ่งและช่วงที่สอง กลุ่มที่หนึ่งเป็นช่วงที่ได้รับสารน้ำ (ตารางที่ 1) เข้าทางเส้นเลือดดำร่วมกับยารักษาอื่น ๆ ตามอาการจากไถวรายร้อยรัง โดยอัตราเร็วของสารน้ำคำนวณตามจริงจากปริมาตรปัสสาวะที่ผลิตออกมารวมกับปริมาตรน้ำที่สูญเสียไปในทางอื่น ๆ มีหน่วยเป็นมิลลิลิตรต่อชั่วโมง (ml/hr) หรือให้อัตราและปริมาตรตามความเหมาะสมขึ้นอยู่กับสภาพสุนัข (All in-All out) เป็นเวลา 24 ชม. โดย 24 ชม.ต่อมาเป็นช่วงที่สองที่ได้รับสารน้ำ 0.9% normal saline ร่วมกับ dopamine (Innopin® บริษัทผู้ผลิตคือ Siam Bheasach มีตัวยา dopamine HCl 250 mg ในสารละลาย 10 ml) ขนาด 1 ไมโครกรัมต่อกิโลกรัมต่อนาทีเข้าทางเส้นเลือดดำด้วยวิธี constant rate infusion (CRI) โดยผ่านเครื่อง volumetric infusion pump ARGUS 707 V โดยเว้นระยะเวลาประมาณ 4 ชั่วโมงก่อนที่จะเริ่มให้ dopamine กลุ่มที่สองช่วงแรกได้รับสารน้ำ 0.9% normal saline ร่วมกับ dopamine ขนาด 1 ไมโครกรัมต่อกิโลกรัมต่อนาทีเข้าทางเส้นเลือดดำก่อนเป็นเวลา 24 ชม. โดย 24 ชม.ต่อมาเป็นช่วงที่ได้รับสารน้ำ (ตารางที่ 1) เข้าทางเส้นเลือดดำโดยไม่มี dopamine โดยเว้นระยะห่างประมาณ 4 ชั่วโมง อัตราเร็วและปริมาตรของสารน้ำคำนวณเช่นเดียวกัน

สุนัขในหน่วยสัตว์ป่วยวิกฤตจะถูกใส่สายสวนปัสสาวะและถูกวัดปริมาตรปัสสาวะทุก ๆ 4 ชม. ก่อนการศึกษาปัสสาวะถูกนำออกจากกระเพาะปัสสาวะสุนัขจนหมด ชั่งน้ำหนักตัวและให้สารน้ำ (ตารางที่ 1) ในอัตราที่คำนวณได้จากสูตรที่ 1 (DiBartola and Bateman, 2012) มีหน่วยเป็นมิลลิลิตรต่อวัน (ml/day) และคำนวณต่อให้มีหน่วยเป็นมิลลิลิตรต่อชั่วโมง (ml/hr) (สามารถปรับอัตราเร็วสารน้ำตามปริมาณปัสสาวะที่ผลิตรวมถึงปริมาณน้ำที่สูญเสียไปในทางอื่น ๆ ตามความเหมาะสม)

ทำการตรวจ creatinine ในเลือดหลังจากได้รับสารน้ำไปแล้ว 12 ชั่วโมง วัดปริมาตรทั้งหมดของปัสสาวะ และตรวจ creatinine ในปัสสาวะทั้งหมดหลังจากได้รับสารน้ำไปแล้วครบ 24 ชั่วโมง โดยผสมปัสสาวะทั้ง 24 ชั่วโมงให้เข้ากัน และวัดความดันโลหิตตัวบน (systolic blood pressure) เมื่อครบ 24 ชั่วโมง จะรออีก 4 ชั่วโมงก่อนจะให้หรือไม่ให้ dopamine ขนาด 1 ไมโครกรัมต่อกิโลกรัมต่อนาทีเข้าทางเส้นเลือดดำร่วมกับสารน้ำแล้วแต่กลุ่มศึกษา

ทำการตรวจ creatinine ครั้งที่สองในเลือดหลังจากได้รับสารน้ำไปแล้ว 12 ชั่วโมง วัดปริมาตรทั้งหมดของปัสสาวะ และตรวจ creatinine ในปัสสาวะทั้งหมดหลังจากได้รับสารน้ำไปแล้วครบ 24 ชั่วโมง โดยผสมปัสสาวะทั้ง 24 ชั่วโมงให้เข้ากัน และวัดความดันโลหิต นำผลจากห้องปฏิบัติการมาคำนวณค่า creatinine clearance และอัตราส่วนของน้ำออกต่อน้ำเข้า

$$\text{ปริมาตรสารน้ำ(มิลลิลิตร)} = 1.6 \times (70 \times \text{น้ำหนักในหน่วยกิโลกรัม}^{0.75}) \dots \text{สูตรที่ 1}$$

การวัดค่า creatinine clearance มีหน่วยเป็น มิลลิลิตรต่อนาที (mL/min) โดย C คือ clearance ของ creatinine U คือปริมาณของ creatinine ในปัสสาวะมีหน่วยเป็นมิลลิกรัมต่อมิลลิลิตร (mg/mL) P คือปริมาณของ creatinine ในซีรัมมีหน่วยเป็น มิลลิกรัมต่อมิลลิลิตร (mg/mL) และ V คืออัตราเร็วของการขับปัสสาวะมีหน่วยเป็นมิลลิลิตรต่อนาที (mL/min) ค่า U จะหาจากค่าเฉลี่ยของค่า creatinine ของปัสสาวะทั้ง 24 ชั่วโมง ค่า P จะหาจากค่าเฉลี่ยของค่า creatinine ของเลือดชั่วโมงที่ 12 หลังจากให้สารน้ำ และค่า V จะหาจากปริมาตรของปัสสาวะทั้งหมด 24 ชั่วโมงหารด้วยจำนวนนาที่ทั้งหมดที่เก็บปัสสาวะ ค่า creatinine clearance คำนวณจากสูตรที่ 2 (Finco Delmar *et al.*, 2001; Heiene and Moe, 1998)

$$C = \frac{U}{P} \times V \dots \text{สูตรที่ 2}$$

การหาค่า creatinine clearance ที่เพิ่มขึ้นมีหน่วยเป็นเปอร์เซ็นต์ ถ้าค่าจากการคำนวณค่า creatinine clearance ที่เพิ่มขึ้นเป็นบวกหมายความว่า creatinine clearance เพิ่มขึ้นจากผลของ dopamine ถ้าติดลบหมายความว่า clearance ลดลงจากผลของ dopamine ค่า creatinine clearance ที่เพิ่มขึ้นคำนวณได้จากสูตรที่ 3

การวัดความดันโลหิตตัวบน (systolic blood pressure) มีหน่วยเป็นมิลลิเมตรปรอท (mm.Hg.) โดยใช้ doppler flow detector model 811-B ในการวัด โดยค่าความดันโลหิตที่เพิ่มขึ้นมีหน่วยเป็น

เปอร์เซ็นต์ ถ้าค่าจากการคำนวณค่าความดันโลหิตที่เพิ่มขึ้นเป็นบวกหมายความว่าความดันโลหิตเพิ่มขึ้นจากผลของ dopamine ถ้าติดลบหมายความว่าความดันโลหิตลดลงจากผลของ dopamine ค่าความดันโลหิตที่เพิ่มขึ้นคำนวณได้จากสูตรที่ 4

การวัดค่าอัตราส่วนของน้ำออกต่อน้ำเข้า (water out to water in ratio) เป็นค่าที่ต้องการบอกถึงอัตราส่วนของปริมาณน้ำที่ออกจากร่างกายต่อปริมาณน้ำที่ได้รับเข้าร่างกายโดยนำมาเปรียบเทียบกับ โดยถ้าอัตราส่วนมากกว่า 1 หมายความว่าปริมาณน้ำที่ออกจากร่างกายมากกว่าปริมาณน้ำที่ได้รับเข้าร่างกาย ซึ่งจะแปลความหมายได้ว่ามีปริมาณปัสสาวะมากกว่าที่ควรจะเป็น โดยน่าจะเกิดจากผลของ dopamine ถ้าอัตราส่วนน้อยกว่า 1 หมายความว่าปริมาณน้ำที่ออกจากร่างกายน้อยกว่าปริมาณน้ำที่ได้รับเข้าร่างกาย ซึ่งจะแปลความหมายได้ว่ามีปริมาณปัสสาวะน้อยกว่าที่ควรจะเป็น โดยเกิดจากผลหรือไม่มีผลของ dopamine แต่ถ้าเท่ากับ 1 หมายความว่าปริมาณน้ำที่ออกจากร่างกายเท่ากับปริมาณน้ำที่ร่างกายได้รับ คำนี้นี้เป็นค่าที่พยายามลดปัจจัยกวนจากการได้รับสารน้ำในแต่ละขั้นตอนการศึกษาที่ไม่เท่ากัน ทำให้ไม่สามารถนำ urine output มาเปรียบเทียบได้โดยตรง ส่วนปริมาณน้ำที่สูญเสียทางลมหายใจและผิวหนังเป็นน้ำที่ร่างกายสูญเสียออกมาเป็นปกติในสัตว์มีหน่วยเป็นมิลลิลิตร (mL) อัตราส่วนของน้ำออกต่อน้ำเข้าคำนวณจากสูตรที่ 5

การคำนวณปริมาณน้ำที่สูญเสียทางลมหายใจและผิวหนังมีหน่วยเป็นมิลลิลิตร (mL) นั้นคำนวณจากสูตรที่ 6 (DiBartola and Bateman, 2012)

$$\text{creatinine clearance ที่เพิ่มขึ้น} = \frac{\text{creatinine clearance} \text{ ขั้นตอนที่ได้รับ dopamine} - \text{creatinine clearance} \text{ ขั้นตอนที่ไม่ได้รับ dopamine}}{\text{creatinine clearance} \text{ ขั้นตอนที่ไม่ได้รับ dopamine}} \times 100 \dots \text{สูตรที่ 3}$$

$$\text{ความดันโลหิตที่เพิ่มขึ้น} = \frac{\text{ความดันโลหิตชั้นตอนที่ได้รับ dopamine} - \text{ความดันโลหิตชั้นตอนที่ไม่ได้รับ dopamine}}{\text{ความดันโลหิตชั้นตอนที่ไม่ได้รับ dopamine}} \times 100 \dots \text{สูตรที่ 4}$$

$$\text{อัตราส่วนของน้ำออกต่อน้ำเข้า} = \frac{\text{ปริมาณปัสสาวะ} + \text{ปริมาณน้ำที่สูญเสียทางลมหายใจและผิวหนัง}}{\text{ปริมาณสารน้ำที่ได้รับ}} \dots \text{สูตรที่ 5}$$

$$\text{ปริมาณน้ำที่สูญเสียทางลมหายใจและผิวหนัง} = \text{น้ำหนัก (กิโลกรัม)} \times 20 \dots \text{สูตรที่ 6}$$

ขนาดตัวอย่างของการศึกษาคำนวณจากการคาดเดา creatinine clearance ของสุนัขในชั้นตอนที่ไม่ได้ได้รับ dopamine มีค่าลดลงเหลือ 0.5 มิลลิลิตรต่อนาทีเปรียบเทียบกับชั้นตอนที่ได้รับ dopamine ซึ่งมีค่าเพิ่มขึ้นเป็น 1 มิลลิลิตรต่อนาทีโดยมีส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน 0.5 มิลลิลิตรต่อนาทีที่ค่า α เท่ากับ 0.05 และ power เท่ากับ 0.8 ใช้สถิติ paired t-test โดยคำนวณจากโปรแกรมสำเร็จรูป G*power version 3.1.9.2 (Faul, 2014) ได้ขนาดตัวอย่างที่ต้องการคือ 11 ตัว

สถิติในการวิเคราะห์นั้น ค่า creatinine clearance ความดันโลหิตและอัตราส่วนของน้ำออกต่อน้ำเข้าในชั้นตอนที่ไม่ได้รับและได้รับ dopamine ในสุนัขแต่ละตัวนำมาเปรียบเทียบโดยใช้สถิติ generalized linear models (GLM) แบบ cross-over design ด้วยโปรแกรมสำเร็จรูปทางสถิติ NCSS® (Hintze, 2007) โดยยึดถือค่า P-value น้อยกว่า 0.05 เป็นระดับที่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ระดับความเชื่อมั่นเท่ากับ 95 เปอร์เซนต์

ผลการทดลอง

สุนัขไต้หวันเรอรั้งที่ได้รับ dopamine ขนาด 1 ไมโครกรัมต่อกิโลกรัมต่อนาที มีทั้งหมด 13 ตัว เป็นสุนัขเพศผู้ 7 ตัว สุนัขเพศเมีย 6 ตัว มีอายุเฉลี่ย $\pm$

ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐานเท่ากับ 9.46 ± 3.23 ปี (พิสัยเท่ากับ 4 – 14 ปี) น้ำหนักเฉลี่ย $\pm$ ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐานเท่ากับ 14.02 ± 9.89 กิโลกรัม (พิสัยเท่ากับ 3.1 – 27.5 กิโลกรัม) โดยเป็นสุนัขพันธุ์ Cross breed 5 ตัว พันธุ์ Pomeranian 3 ตัว พันธุ์ Golden retriever 2 ตัว พันธุ์ Poodle 2 ตัว และ Shih tzu 1 ตัว ซึ่งสุนัข 6 ตัวเป็นสุนัขไต้หวันเรอรั้งเพียงอย่างเดียว สุนัขไต้หวันเรอรั้งร่วมกับโรคตับอ่อนอีกเสบ 4 ตัว สุนัขไต้หวันเรอรั้งร่วมกับเนื้องอกที่ตับและตับอ่อน 1 ตัว สุนัขไต้หวันเรอรั้งร่วมกับพยาธิในเม็ดเลือด 1 ตัวและสุนัขไต้หวันเรอรั้งร่วมกับดีซ่าน 1 ตัว (ตารางที่ 1)

Creatinine clearance ของสุนัขในชั้นตอนที่ไม่ได้รับ dopamine มีค่าเฉลี่ย $\pm$ ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐานเท่ากับ 0.43 ± 0.25 มิลลิลิตรต่อนาที (พิสัยเท่ากับ 0.09 – 0.95 มิลลิลิตรต่อนาที) creatinine clearance ของสุนัขในชั้นตอนที่ได้รับ dopamine มีค่าเฉลี่ย $\pm$ ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐานเท่ากับ 0.44 ± 0.30 มิลลิลิตรต่อนาที (พิสัยเท่ากับ 0.10 – 0.99 มิลลิลิตรต่อนาที) creatinine clearance ของสุนัขในชั้นตอนที่ได้รับ dopamine ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P = 0.9063$) เมื่อเทียบกับ creatinine clearance ของสุนัขในชั้นตอนที่ไม่ได้รับ dopamine โดย creatinine clearance มีค่าเฉลี่ยเพิ่มขึ้น -1.09

เปอร์เซ็นต์ ซึ่งเพิ่มขึ้นน้อยที่สุดเท่ากับ -29.89 เปอร์เซ็นต์และมากที่สุด 70.49 เปอร์เซ็นต์ สุนัขที่ได้รับ dopamine มี creatinine clearance ดีขึ้น 7 ตัว คิดเป็น 53.85 เปอร์เซ็นต์ และมีสุนัขที่แย่ลง 6 ตัว คิดเป็น 46.15 เปอร์เซ็นต์ (ตารางที่ 2)

ความดันโลหิตของสุนัขในชั้นตอนที่ไม่มีได้รับ dopamine มีค่าเฉลี่ย $\pm$ ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน เท่ากับ 127.30 ± 20.68 มิลลิเมตรปรอท (พิสัย เท่ากับ 90 - 160 มิลลิเมตรปรอท) ความดันโลหิตของสุนัขในชั้นตอนที่ได้รับ dopamine มีค่าเฉลี่ย $\pm$ ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐานเท่ากับ 129.23 ± 28.71 มิลลิเมตรปรอท (พิสัยเท่ากับ 90 - 180 มิลลิเมตรปรอท) ความดันโลหิตของสุนัขในชั้นตอนที่ได้รับ dopamine ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P = 0.7465$) เมื่อเทียบกับความดันโลหิตของสุนัขในชั้นตอนที่ไม่มีได้รับ dopamine โดยความดันโลหิตมีค่าเฉลี่ยเพิ่มขึ้น 1.19 เปอร์เซ็นต์ ซึ่งเพิ่มขึ้นน้อยที่สุด -21.43 เปอร์เซ็นต์และมากที่สุด 18.18 เปอร์เซ็นต์ สุนัขที่ได้รับ dopamine มีความดันโลหิตเพิ่มขึ้น 5 ตัว คิดเป็น 38.46 เปอร์เซ็นต์ มีสุนัขที่ความดันโลหิตลดลง 4 ตัว คิดเป็น 30.77 เปอร์เซ็นต์ และมีสุนัขที่ไม่มีการเปลี่ยนแปลงความดันโลหิต 4 ตัว คิดเป็น 30.77 เปอร์เซ็นต์ (ตารางที่ 2)

อัตราส่วนของน้ำออกต่อน้ำเข้าของสุนัขในชั้นตอนที่ไม่มีได้รับ dopamine มีค่าเฉลี่ย $\pm$ ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐานเท่ากับ 1.01 ± 0.20 (พิสัยเท่ากับ 0.65 - 1.41) อัตราส่วนของน้ำออกต่อน้ำเข้าของสุนัขในชั้นตอนที่ได้รับ dopamine มีค่าเฉลี่ย $\pm$ ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐานเท่ากับ 1.00 ± 0.27 (พิสัยเท่ากับ 0.55 - 1.62) อัตราส่วนของน้ำออกต่อน้ำเข้าของสุนัขในชั้นตอนที่ได้รับ dopamine ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P = 0.4733$) เมื่อ

เทียบกับอัตราส่วนของน้ำออกต่อน้ำเข้าของสุนัขในชั้นตอนที่ไม่มีได้รับ dopamine โดยอัตราส่วนของน้ำออกต่อน้ำเข้ามีค่าเฉลี่ยเพิ่มขึ้น -0.73 เปอร์เซ็นต์ โดยเพิ่มขึ้นน้อยที่สุด -34.26 เปอร์เซ็นต์และมากที่สุด 43.02 เปอร์เซ็นต์ สุนัขที่ได้รับ dopamine มีอัตราส่วนของน้ำออกต่อน้ำเข้าเพิ่มขึ้น 5 ตัว คิดเป็น 38.46 เปอร์เซ็นต์ และลดลง 8 ตัว คิดเป็น 61.54 เปอร์เซ็นต์ (ตารางที่ 2)

วิจารณ์ผลการทดลอง

สุนัขไถวายเป็นเรื้อรังที่ได้รับ dopamine ขนาด 1 ไมโครกรัมต่อกิโลกรัมต่อน้ำที่ไม่มีผลต่อค่า creatinine clearance ความดันโลหิตตัวบนและอัตราส่วนของน้ำออกต่อน้ำเข้าเมื่อวิเคราะห์ผลทางสถิติ

เนื่องจากกลุ่มสุนัขไถวายเป็นเรื้อรังที่นำมาศึกษา บางตัวมีโรคอื่น ๆ ร่วมด้วย เช่น โรคตับอ่อนอักเสบ โรคพยาธิในเม็ดเลือด โรคไตซ่าน โรคเนื้องอกที่ตับและม้าม อีกทั้งยังมีความแตกต่างทางด้านอายุ เพศ พันธุ์ ซึ่งอาจจะส่งผลทำให้มีความรุนแรงของโรค อาการป่วยของสุนัขแตกต่างกันไป รวมถึงในแง่ความเสียหายหรือความสามารถการทำงานที่เกิดขึ้นในระบบอวัยวะต่าง ๆ ของร่างกายจึงอาจจะเป็นสาเหตุทำให้อิทธิพลของ dopamine ที่ให้มีการตอบสนองที่แตกต่างกันไปในตัวป่วยแต่ละราย อาการข้างเคียงทางคลินิกของสุนัขที่ทำการศึกษาก็ไม่มีการรายงานพบว่ามีภาวะหัวใจเต้นเร็วกว่าปกติ ส่วนความดันโลหิตไม่มีการเปลี่ยนแปลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติตามข้อมูลจากผลการทดลอง

การศึกษาส่วนใหญ่เป็นการศึกษาผู้ป่วยในภาวะไถวายเป็นเรื้อรังและไม่พบขนาดของยาในภาวะไถวายเป็นเรื้อรัง ผู้วิจัยจึงอ้างอิงขนาดของยาที่ใช้ใน

ตารางที่ 1 ข้อมูลพันธุ์ เพศ โรคของสุนัขที่เข้ามาทำการรักษา สำนักรับรักษา สถานะหลังจากออกจากโรงพยาบาลสัตว์ (รพส.) อายุและน้ำหนักของสุนัขที่ตายหรือร้อง

ตัวที่	พันธุ์	เพศ	โรคที่เข้ามาทำการรักษา	สำเนาที่ได้รับ*	สถานะหลังจากออก รพส.	อายุ (ปี)	น้ำหนัก (กิโลกรัม)
1	Cross breed	เมีย	ไตวายเรื้อรัง	NSS	รอด	5	23
2	Poodle	เมีย	ไตวายเรื้อรัง	NSS	รอด	12	2.7
3	Cross breed	เมีย	ไตวายเรื้อรัง	NSS	ตาย	7	13
4	Golden retriever	เมีย	ไตวายเรื้อรัง	NSS	ตาย	4	26.8
5	Shih tzu	เมีย	ไตวายเรื้อรังและพยาธิในเม็ดเลือด	NSS	ตาย	11	5.5
6	Poodle	ผู้	ไตวายเรื้อรังและตับอ่อนอักเสบ	ARS	รอด	14	6.8
7	Cross breed	ผู้	ไตวายเรื้อรังและดีซ่าน	NSS	รอด	9	22.2
8	Pomeranian	ผู้	ไตวายเรื้อรังและตับอ่อนอักเสบ	ARS	รอด	12	3.1
9	Pomeranian	ผู้	ไตวายเรื้อรังและตับอ่อนอักเสบ	ARS	รอด	12	7.5
10	Cross breed	เมีย	ไตวายเรื้อรัง	NSS	รอด	6	16
11	Pomeranian	ผู้	ไตวายเรื้อรังและตับอ่อนอักเสบ	ARS	ตาย	10	2.6
12	Cross breed	ผู้	ไตวายเรื้อรัง	NSS	รอด	13	27.5
13	Golden retriever	ผู้	ไตวายเรื้อรังและเนื้องอกที่ตับและ	NSS	รอด	8	25.5

* สำนักรับรักษาในขั้นตอนที่ไม่ได้รับ dopamine

NSS = 0.9% Normal saline

ARS = Acetate ringer's solution

ตารางที่ 2 ข้อมูลค่า creatinine clearance ความดันโลหิตและอัตราส่วนของน้ำออกต่อน้ำเข้าในขั้นตอนที่ไม่ได้รับและได้รับ dopamine ขนาด 1 ไมโครกรัมต่อกิโลกรัมต่อนาทีในสุนัขไตวายเรื้อรัง

ตัวที่	การรับ dopamine	Creatinine clearance		Creatinine clearance		ความดันโลหิต		ความดันโลหิต		อัตราส่วนของน้ำ		อัตราส่วนของน้ำ	
		ไม่ได้รับ dopamine	ได้รับ dopamine	ไม่ได้รับ dopamine	ได้รับ dopamine	ไม่ได้รับ dopamine	ได้รับ dopamine	เพิ่มขึ้น (เปอร์เซ็นต์)	ไม่ได้รับ dopamine	ออกต่อน้ำเข้า	ได้รับ dopamine	ออกต่อน้ำเข้า	เพิ่มขึ้น (เปอร์เซ็นต์)
1	ก่อน	0.68	0.59	-13	120	110	-8		1.06	1.18	12		
2	ก่อน	0.37	0.39	6	160	180	13		1.15	0.99	-14		
3	หลัง	0.1	0.11	4	150	170	13		0.83	1.18	43		
4	หลัง	0.09	0.1	8	140	110	-21		0.94	1.12	19		
5	หลัง	0.27	0.2	-25	115	100	-13		0.93	0.83	-11		
6	ก่อน	0.75	0.64	-14	120	120	0		0.82	0.79	-4		
7	ก่อน	0.57	0.97	70	120	120	0		1.128	1.133	0.4		
8	ก่อน	0.3	0.27	-11	150	150	0		0.94	0.92	-2		
9	ก่อน	0.31	0.33	7	110	130	18		1.18	0.77	-34		
10	ก่อน	0.26	0.2	-25	150	160	7		1.16	1.06	-9		
11	ก่อน	0.45	0.32	-30	110	100	-9		0.65	0.55	-16		
12	ก่อน	0.54	0.56	4	120	140	17		1.41	1.62	15		
13	ก่อน	0.95	0.99	5	90	90	0		0.88	0.81	-8		
ค่าเฉลี่ย		0.43	0.44	-1.09	127.31	129.23	1.19		1.01	1	-0.73		
ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน		0.25	0.3	25.54	20.68	28.71	12.08		0.2	0.27	19.3		

รายไธวายเฉียบพลันเป็นหลัก โดยเลือกขนาดยาที่ 1 ไมโครกรัมต่อกิโลกรัมต่อนาทีเพราะว่างานวิจัยของ Star (1998) ได้ระบุถึงขนาดของยาไว้ชัดเจนกว่าการศึกษาอื่น ๆ ที่มีกระบวนขนาดของยาไว้เป็นช่วง นอกจากนั้นยังไม่พบข้อมูลในส่วนการออกฤทธิ์ของ low dose dopamine ในรายไธวายเรื้อรัง ทางผู้วิจัยคาดว่า low dose dopamine น่าจะออกฤทธิ์ในส่วน dopaminergic effect ในไตเช่นเดียวกับในรายที่มีการทำงานของไตปกติ โดยที่ dopamine receptors ถูกค้นพบอยู่ที่ renal arterial tree (Lokhandwala and Hegde, 1990) proximal tubule ที่ apical และ basolateral membrane (Baum and Quigley, 1998) cortical collecting duct และ medullary thick ascending limb (Jose et al., 1992; Olsen et al., 1997) โดยจะมีผลเพิ่ม renal blood flow ลด flow resistance เหนี่ยวนำ diuresis เพิ่ม GFR และเพิ่ม creatinine clearance โดยไม่พบข้อมูลบ่งชี้ว่าในรายไธวายเรื้อรังจะมีปริมาณ receptors มากน้อยเท่าใดที่สามารถตอบสนองต่อ dopamine ซึ่งอาจจะเป็นปัจจัยที่ส่งผลในการตอบสนองต่อ dopamine ที่ได้รับ

ในระหว่างขั้นตอนการศึกษามีการเว้นระยะห่าง 4 ชั่วโมงไว้ เนื่องจากต้องการให้ dopamine ถูกขับออกจากร่างกายจนไม่สามารถออกฤทธิ์มาส่งผลกระทบต่อขั้นตอนต่อไปได้ ซึ่ง dopamine มีครึ่งชีวิตเพียง 1-2 นาที (Juste et al., 1998; Karthik and Lisbon, 2006; Schenarts et al., 2006) เมื่อเวลาผ่านไป 4 ชั่วโมงจะทำให้ dopamine หลงเหลือในร่างกายน้อยมาก

อัตราส่วนของน้ำออกต่อน้ำเข้า (water out to water in ratio) ที่ใช้ในการศึกษานี้เป็นค่าที่

คำนวณออกมาเพื่อบอกถึงอัตราส่วนของปริมาณน้ำที่ออกจากร่างกายต่อปริมาณน้ำที่ร่างกายได้รับ โดยสามารถนำมาเปรียบเทียบกัน คำนี้นี้เป็นค่าที่พยายามลดปัจจัยกวนจากการได้รับสารน้ำในแต่ละขั้นตอนการศึกษาที่ไม่เท่ากัน ทำให้ไม่สามารถนำ urine output มาเปรียบเทียบได้โดยตรงและค่านี้จะสามารถเปรียบเทียบปริมาณปัสสาวะออกจากร่างกายได้แม่นยำกว่าในสุนัขแต่ละตัว

ในการศึกษานี้เก็บข้อมูลจากสัตว์ป่วยจริงจึงได้ใช้ endogenous creatinine clearance เป็นดัชนีที่ใช้บ่งบอก GFR ซึ่งเป็นวิธีที่ปลอดภัยเนื่องจากไม่ต้องให้สารอื่นเข้าสู่ร่างกายเพิ่มเติม อีกทั้งง่ายและสะดวกแก่การเก็บข้อมูลเพื่อการวิเคราะห์ในพื้นที่ปฏิบัติงาน (Braun et al., 2003) และอาจมีดัชนีอื่นที่บ่งบอก GFR ได้ดีกว่า เช่น สาร sodium iothalamate สาร sodium iodohippurate สาร Cr- ethylene diaminetetraacetic (EDTA) สาร ^{99m}Tc -diethylenetriaminepentaacetic acid (DTPA) ซึ่งเป็นสารที่ผ่านการกรองอิสระที่ glomerulus และไม่มีการดูดกลับหรือหลังที่ renal tubules หรือสาร iothexol (Von Hendy- Willson and Pressler, 2011) แต่มักใช้ในสัตว์ทดลองและในปัจจุบันมีการศึกษาพบว่า cystatin C อาจจะเป็นดัชนีที่บ่งบอกการกรองของไตได้ดีกว่า creatinine clearance ในระยะแรกของโรคไต แต่ก็ยังต้องมีการศึกษาอื่น ๆ เพิ่มเติมในแง่การใช้เป็นดัชนีบ่งบอก GFR ในสุนัข อีกทั้งยังไม่ได้เป็นการตรวจทั่วไปในทางคลินิกและไม่มีห้องปฏิบัติการที่สามารถตรวจได้อย่างแพร่หลาย เท่ากับการใช้ creatinine clearance (Almy Frederic et al., 2002; Cobrin et al., 2013) หรือ inulin clearance ซึ่งเป็น gold standard ในการหา

ค่า GFR (Horio et al., 2009; Miyagawa et al., 2010; Von Hendy-Willson and Pressler, 2011) จากการศึกษาก่อนหน้านี้การเก็บข้อมูลค่า creatinine clearance นั้นส่วนใหญ่จะทำเพียงไม่กี่ชั่วโมง อย่างไรก็ตามมีรายงานแนะนำว่าการเก็บข้อมูลนาน 24 ชั่วโมงจะให้ความแม่นยำในการหาค่า creatinine clearance ที่ดีกว่า (Abay et al., 2007) ในการศึกษาจึงใช้เวลา 24 ชั่วโมงในการเก็บข้อมูลเพื่อนำมาหาค่า creatinine clearance เพื่อความแม่นยำมากยิ่งขึ้น

ผลการศึกษาสรุปว่าการให้ dopamine ขนาด 1 ไมโครกรัมต่อกิโลกรัมต่อนาทีในสุนัขไตวายเรื้อรังที่มีภาวะ oliguria หรือ anuria พบว่าไม่มีผลต่อความสามารถในการเพิ่ม diuresis และ GFR ได้ จึงไม่ควรแนะนำให้ใช้ในสุนัขดังกล่าว และผลจากการศึกษานี้จะเป็นข้อมูลที่มีประโยชน์ต่อสัตวแพทย์และสัตว์ป่วยในการวางแผนทางการรักษาต่อไป และเป็นข้อมูลอ้างอิงที่จะนำไปใช้ในการศึกษาขนาดที่เพิ่มขึ้นของ dopamine ต่อไปในอนาคต

เอกสารอ้างอิง

- Abay, M.C., Reyes, J.D., Everts, K. and Wisser, J. 2007. Current literature questions the routine use of low-dose dopamine. AANA. J. 75(1): 57-63.
- Adam, W.R. 1980. Aldosterone and dopamine receptors in the kidney: sites for pharmacologic manipulation of renal function. Kidney Int. 18(5): 623-635.
- Almy Frederic, S., Christopher Mary, M., King Don, P. and Brown Scott, A. 2002. Evaluation of cystatin C as an endogenous marker of glomerular filtration rate in dogs. J. Vet. Int. Med. 16(1): 45-51.
- Armstrong, D.K., Dasta, J.F., Reilley, T.E. and Tallman, Jr., R.D. 1986. Effect of haloperidol on dopamine-induced increase in renal blood flow. Drug Intell. Clin. Pharm. 20(7-8): 543-546.
- Baum, M. and Quigley, R. 1998. Inhibition of proximal convoluted tubule transport by dopamine. Kidney Int. 54(5): 1593-1600.
- Bellomo, R., Chapman, M., Finfer, S., Hickling, K. and Myburgh, J. 2000. Low-dose dopamine in patients with early renal dysfunction: A placebo-controlled randomised trial. Australian and New Zealand Intensive Care Society (Anzics) Clinical Trials Group. Lancet 356(9248): 2139-2143.
- Bradshaw, E.G., Pleuvry, B.J. and Sharma, H.L. 1980. Effect of droperidol on dopamine-induced increase in effective renal plasma flow in dogs. Br. J. Anaesth. 52(9): 879-883.
- Braun, J.P., Lefebvre, H.P. and Watson, A.D. 2003. Creatinine in the dog: A review. Vet. Clin. Pathol. 32(4): 162-179.
- Burton, C.J. and Tomson, C.R. 1999. Can the use of low-dose dopamine for treatment of acute renal failure be justified? Postgrad. Med. J. 75(883): 269-274.

- Chertow, G.M., Sayegh, M.H., Allgren, R.L. and Lazarus, J.M. 1996. Is the administration of dopamine associated with adverse or favorable outcomes in acute renal failure? *American J. Med.* 101(1): 49-53.
- Cobrin, A.R., Blois, S.L., Kruth, S.A., Abrams-Ogg, A.C.G. and Dewey, C. 2013. Biomarkers in the assessment of acute and chronic kidney diseases in the dog and cat. *J. Small Anim. Pract.* 54(12): 647-655.
- Denton, M.D., Chertow, G.M. and Brady, H.R. 1996. "Renal-dose" dopamine for the treatment of acute renal failure: Scientific rationale, experimental studies and clinical trials. *Kidney Int.* 50(1): 4-14.
- DiBartola, S.P. and Bateman, S. 2012. Fluid, electrolyte, and acid-base disorders in small animal practice. 4thed. Elsevier Saunders. Missouri. 744 p.
- Faul, F. 2014. G*Power version 3.1.9.2, Universitat kiel, Germany.
- Finco Delmar, R., Braselton, W.E. and Cooper Tanya, A. 2001. Relationship between plasma iohexol clearance and urinary exogenous creatinine clearance in dogs. *J. Vet. Inter. Med.* 15(4): 368-373.
- Furukawa, S., Nagashima, Y., Hoshi, K., Hirao, H., Tanaka, R., Maruo, K. and Yamane, Y. 2002. Effects of dopamine infusion on cardiac and renal blood flows in dogs. *J. Vet. Med. Sci.* 64(1): 41-44.
- Girbes, A.R., Patten, M.T., McCloskey, B.V., Groeneveld, A.B. and Hoogenberg, K. 2000. The renal and neurohumoral effects of the addition of low-dose dopamine in septic critically ill patients. *Intensive Care Med.* 26(11): 1685-1689.
- Heiene, R. and Moe, L. 1998. Pharmacokinetic aspects of measurement of glomerular filtration rate in the dog: A review. *J. Vet. Inter. Med.* 12(6): 401-414.
- Hintze, J., 2007. NCSS and GESS. NCSS.LLC. Kaysville, Utah.
- Horio, M., Imai, E., Yasuda, Y., Hishida, A. and Matsuo, S. 2009. Simple sampling strategy for measuring inulin renal clearance. *Clin. Exp. Nephrol.* 13(1): 50-54.
- Jose, P.A., Raymond, J.R., Bates, M.D., Aperia, A., Felder, R.A. and Carey, R.M. 1992. The renal dopamine receptors. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2(8): 1265-1278.
- Juste, R.N., Moran, L., Hooper, J. and Soni, N. 1998. Dopamine clearance in critically ill patients. *Intensive Care Med.* 24(11): 1217-1220.
- Karthik, S. and Lisbon, A. 2006. Low-dose dopamine in the intensive care unit. *Semin. Dial.* 19(6): 465-471.
- Kindgen-Milles, D. and Tarnow, J. 1997. [Low dosage dopamine improves kidney function: Current status of knowledge

- and evaluation of a controversial topic]. *Anesthesiol. Intensivmed. Notfallmed. Schmerzther.* 32(6): 333-342.
- Lauschke, A., Teichgraber, U.K., Frei, U. and Eckardt, K.U. 2006. 'Low-dose' dopamine worsens renal perfusion in patients with acute renal failure. *Kidney Int.* 69(9): 1669-1674.
- Lokhandwala, M.F. and Hegde, S.S. 1990. Cardiovascular dopamine receptors: Role of renal dopamine and dopamine receptors in sodium excretion. *Pharmacol. Toxicol.* 66(4): 237-243.
- Luippold, G., H. Osswald and B. Muhlbauer. 1998. Renal Effects of Exogenous Dopamine: Modulation by Renal Nerves and Dopamine Receptor Antagonists. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 358 (4): 445-451.
- Lynch, S.K., K.V. Lemley and M.J. Polak. 2003. The Effect of Dopamine on Glomerular Filtration Rate in Normotensive, Oliguric Premature Neonates. *Pediatr Nephrol* 18 (7): 649-652.
- Marinosci, G.Z., De Robertis, E., De Benedictis, G. and Piazza, O. 2012. Dopamine use in intensive care: Are we ready to turn it down? *Transl. Med. UniSa.* 4: 90-94.
- McCrory, C. and Cunningham, A.J. 1997. Low-dose dopamine: Will there ever be a scientific rationale? *Br. J. Anaesth.* 78(4): 350-351.
- Missale, C., Nash, S.R., Robinson, S.W., Jaber, M. and Caron, M.G. 1998. Dopamine receptors: From structure to function. *Physiol. Rev.* 78(1): 189-225.
- Miyagawa, Y., Takemura, N. and Hirose, H. 2010. Assessments of factors that affect glomerular filtration rate and indirect markers of renal function in dogs and cats. *J. Vet. Med. Sci.* 72(9): 1129-1136.
- Nguyen, L.B., Lievano, G., Radhakrishnan, J., Fornell, L.C., Jacobson, G. and John, E.G. 1999. Renal effects of low to moderate doses of dopamine in newborn piglets. *J. Pediatr. Surg.* 34(6): 996-999.
- Olsen, N.V., Olsen, M.H., Bonde, J., Kanstrup, I.L., Plum, I., Strandgaard, S. and Leyssac, P.P. 1997. Dopamine natriuresis in salt-Repleted, water-loaded humans: A dose-response study. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 43(5): 509-520.
- Plumb, D.C. 2008. *Plumb's Veterinary Drug Handbook*. 6th ed. Blackwell Publishing. Iowa. 1120 p.
- Prins, I., Plotz, F.B., Uiterwaal, C.S. and van Vught, H.J. 2001. Low-dose dopamine in neonatal and pediatric intensive care: A systematic review. *Intensive Care Med.* 27(1): 206-210.
- Schenarts, P.J., Sagraves, S.G., Bard, M.R., Toschlog, E.A., Goettler, C.E., Newell, M.A. and Rotondo, M.F. 2006. Low-dose

- dopamine: A physiologically based review. *Current Surgery*. 63(3): 219-225.
- Schoeppe, W. 1977. Effects of Dopamine on kidney function. *Proc. R. Soc. Med.* 70(Suppl 2): 36-42.
- Sigrist, N.E. 2007. Use of dopamine in acute renal failure. *J. Vet. Emergency Critical Care*. 17(2): 117-126.
- Singer, I. and Epstein, M. 1998. Potential of dopamine α -1 agonists in the management of acute renal failure. *Am. J. Kidney Dis.* 31(5): 743-755.
- Star, R.A. 1998. Treatment of acute renal failure. *Kidney International*, 54(6): 1817-1831.
- Venkataraman, R. and Kellum, J.A. 2007. Prevention of acute renal failure. *Chest*. 131(1): 300-308.
- Verderese, M.A., Vianna, P.T., Ganem, E.M. and Vane, L.A. 2003. Renal and cardiovascular effects of dopamine and 7.5% sodium chloride infusion: Experimental study in dogs with water restriction. *Rev. Bras. Anesthesiol.* 53(5): 600-609.
- Von Hendy-Willson, V.E. and Pressler, B.M. 2011. An overview of glomerular filtration rate testing in dogs and cats. *Vet. J. (London, England : 1997)*. 188(2): 156-165.
- Yatsu, T., Arai, Y., Takizawa, K., Kasai-Nakagawa, C., Takanashi, M., Uchida, W., Inagaki, O., Tanaka, A. and Takenaka, T. 1998. Effect of Ym435, a dopamine D α 1 receptor agonist, in a canine model of ischemic acute renal failure. *Gen. Pharmacol.* 31(5): 803-807.

