

บทนำ

โรคลมชัก (epilepsy) เป็นความผิดปกติทางระบบประสาทที่สำคัญซึ่งพบมากเป็นอันดับสอง รองจาก stroke โดยเกิดขึ้นประมาณ 0.5-1% ในประชากรทั่วไป (McCorry et al., 2004) สาเหตุของการเกิดโรคลมชักเป็นผลจากปัจจัยต่างๆที่ทำให้เกิดการทำงานผิดปกติของสมอง เช่น การติดเชื้อโรคต่างๆ อุบัติเหตุที่กระทบกระเทือนสมอง ภาวะสมองขาดเลือด โรคของระบบประสาทส่วนกลาง และการได้รับยาหรือสารพิษบางชนิด เป็นต้น สาเหตุดังกล่าวมีผลทำให้เกิดความผิดปกติของการทำงานของเซลล์ประสาทชนิดต่างๆในสมอง เกิดการส่งกระแสประสาทและคลื่นไฟฟ้าที่ผิดปกติในบริเวณต่างๆของสมอง และเมื่อคลื่นไฟฟ้าดังกล่าวมีปริมาณมากพอจะกระตุ้นให้เกิดการชักได้ในที่สุด (Benardo, 2003; Lee et al., 2003)

การเกิดคลื่นไฟฟ้าที่ผิดปกติจากเซลล์ประสาทเป็นผลจากการเกิด postsynaptic potential เนื่องจากกระตุ้นการทำงานของ calcium channels ชนิดต่างๆ ที่มากผิดปกติ โดยเฉพาะ T-type calcium channels ทำให้มี calcium เข้าสู่เซลล์ประสาทมากขึ้น เกิดภาวะ depolarization ส่งผลกระตุ้นเซลล์ประสาทชนิดต่างๆให้ส่งคลื่นไฟฟ้าที่ผิดปกติออกมามากขึ้น จนเกิดอาการแสดงของการชัก (Delorenzo et al., 2005; Errington et al., 2005) นอกจากการชักจะเกิดจากการทำงานของ calcium channels ที่มากเกินไปแล้ว ยังเกิดจากการที่ chloride channels ไม่สามารถทำงานได้หรือทำงานน้อยกว่าปกติ ซึ่งปกติการเปิดของ chloride channels ทำให้เกิด inhibitory postsynaptic potential ที่ยับยั้งการเกิด depolarization และการส่งกระแสประสาทรวมถึงคลื่นไฟฟ้าของเซลล์ประสาทในสมอง หากมีความผิดปกติของ chloride channels จนทำให้ไม่สามารถทำงานหรือทำงานน้อยกว่าปกติ การยับยั้งดังกล่าวจะไม่สามารถเกิดขึ้นอย่างสมบูรณ์ ส่งผลให้เกิดการส่งกระแสประสาทและคลื่นไฟฟ้าที่มากและผิดปกติออกมา (Jentsch et al., 2005; Lerche et al., 2005) ดังนั้นจะเห็นได้ว่าการชักเป็นความผิดปกติของเซลล์ประสาทในสมองที่เกิดขึ้นจากการทำงานที่เปลี่ยนแปลงไปของทั้ง T-type calcium และ chloride channels

Calcium channels สามารถพบได้ในบริเวณต่างๆของสมอง โดย calcium channels ที่พบได้มากชนิดหนึ่งในสมองคือ N-Methyl-D-aspartic acid (NMDA) receptor ซึ่งมีบทบาทหน้าที่ต่างๆเกี่ยวกับการทำงานของสมอง เช่น การเจริญของเซลล์ประสาท การสร้าง synapse และการเกิด plasticity ของเซลล์ประสาท เป็นต้น การกระตุ้น NMDA receptor ด้วย glutamate ซึ่งเป็น excitatory neurotransmitter ที่สำคัญในสมอง จะส่งผลให้ calcium เข้าสู่เซลล์ประสาท กระตุ้นให้เกิด postsynaptic depolarization อย่างต่อเนื่อง และเกิดการส่งกระแสประสาทตามมา (Aarts and Tymianski, 2003) หาก NMDA receptor ถูกกระตุ้นมากเกินไป ทั้งจากการที่มีระดับของ NMDA receptor เพิ่มขึ้นหรือ NMDA receptor มีความไวต่อการกระตุ้นมากขึ้น จะส่งผลให้เซลล์ประสาทส่งกระแสประสาทมากผิดปกติ จากการที่มี calcium เข้าสู่เซลล์ประสาทมากเกินไป จนเกิด paroxysmal depolarizing shift (PDS) ซึ่งเป็น action potential ที่เกิดขึ้นนานกว่าปกติ และส่งเสริมให้เกิดเป็นคลื่นไฟฟ้าที่ผิดปกติ จนนำไปสู่การเกิดอาการชัก (Chang and Lowenstein, 2003; Kulak et al., 2004) อย่างไรก็ตามจากการศึกษาในสัตว์ทดลองพบว่าการกระตุ้น NMDA receptors สามารถกระตุ้นให้เกิดการชักขึ้นได้ (Makarska-Bialek et al., 2005; Slamberova and Rokyta, 2005) และการเกิดอาการชักสัมพันธ์กับการเปลี่ยนแปลงของระดับของ NMDA receptor ในสมองส่วนต่างๆ ซึ่งบางการศึกษาพบว่าการเพิ่มขึ้นของระดับของ NMDA receptor ในสมองส่วน

hippocampus และ cortex ของผู้ป่วยโรคลมชัก (Mathern et al., 1999; Najm et al., 2000; Neder et al., 2002) ในขณะที่บางการศึกษาพบว่าในสมองผู้ป่วยโรคลมชักมีระดับของ NMDA receptor ลดลง (Hosford et al., 1991; Andre et al., 2004) ดังนั้นจึงยังไม่สามารถสรุปได้แน่ชัดว่าระดับของ NMDA receptor ในสมองที่มีพยาธิสภาพของโรคลมชักจะเป็นไปในทิศทางใด

Chloride channels ในสมองทำหน้าที่หลักในการยับยั้งการส่งกระแสประสาทโดยยับยั้งการเกิด depolarization จากการที่ chloride เข้าสู่เซลล์ประสาท จนเกิดภาวะ hyperpolarization และ inhibitory postsynaptic potentials การเปิดของ chloride channels นั้นส่วนใหญ่เป็นผลมาจากการที่ gamma-aminobutyric acid (GABA) ซึ่งเป็น inhibitory neurotransmitter ในสมอง ออกฤทธิ์กระตุ้น GABA_A receptor (Smith, 2001; Semyanov et al., 2004) จากการศึกษาในสมองของสัตว์ทดลองและในผู้ป่วยที่มีอาการชักพบว่าการทำงานของ GABA_A receptor ลดลงอย่างมีนัยสำคัญ (Calcagnotto et al., 2005; Palma et al., 2005) ส่วนระดับของ GABA_A receptors นั้น หลายการศึกษาพบว่ามีระดับลดลง (Kuwert et al., 1996; Koepp et al., 1997; Loup et al., 2000) ในขณะที่อีกบางการศึกษาพบว่าเพิ่มขึ้นหรือไม่เปลี่ยนแปลง (Kamphuis et al., 1995; Zilles et al., 1999) จึงทำให้ไม่สามารถบ่งชี้ได้อย่างชัดเจนว่าสาเหตุของการเกิดโรคลมชักเกิดจากการเปลี่ยนแปลงของ GABA_A receptor อย่างไร

ในปัจจุบันยาที่ใช้ในการรักษาโรคลมชักมีจำนวนมากและแบ่งออกเป็นหลายประเภทตามกลไกการออกฤทธิ์ ได้แก่ ยาที่ออกฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของ sodium channel เช่น phenytoin และ carbamazepine, ยาที่ออกฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของ NMDA receptor เช่น topiramate และยาที่ออกฤทธิ์เพิ่มการทำงานของ GABA เช่น benzodiazepines และ sodium valproate (Porter and Meldrum, 2002) แม้ว่ายาเหล่านี้จะให้ประสิทธิภาพในลดความถี่และความรุนแรงของโรคลมชัก อย่างไรก็ตามมีผู้ป่วยจำนวนไม่น้อยที่ไม่สามารถควบคุมอาการของโรคได้ด้วยการใช้ยาเพียงชนิดเดียว (French and Faught, 2009) และอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาดังกล่าวมักเกิดขึ้นได้บ่อย เช่น มึนงง เหนื่อย ความผิดปกติของเม็ดเลือด ความผิดปกติเกี่ยวกับตับ และผื่นแพ้ที่ผิวหนัง เป็นต้น (Walker et al., 2005) ทำให้ยังคงมีการพัฒนาและค้นคว้าศึกษาเกี่ยวกับยารักษาโรคลมชักที่มีประสิทธิภาพและทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์น้อยที่สุดต่อไป

สมุนไพรมีเป็นทางเลือกอีกทางหนึ่งในการนำมาใช้ในการรักษาโรคต่างๆ เนื่องจากสมุนไพรมีเป็นทรัพยากรที่มีอยู่มากมายในประเทศไทย และการนำสมุนไพรมานำมาใช้เป็นการสนับสนุนภูมิปัญญาไทยที่มีอยู่แต่โบราณให้เกิดประโยชน์ที่คุ้มค่า พริกไทยเป็นสมุนไพรมีที่พบได้มากในประเทศไทยและนำมาใช้กันอย่างแพร่หลายเพื่อเป็นเครื่องเทศในการปรุงอาหาร จากการศึกษาที่ผ่านมา สารภายในพริกไทย ได้แก่ piperine ซึ่งเป็นสารจำพวก alkaloid มีฤทธิ์ลดอาการชักในสัตว์ทดลอง (D'Hooge et al., 1996; Mori et al., 1985) อย่างไรก็ตามกลไกการออกฤทธิ์ของ piperine ในการลดอาการชักยังไม่ทราบแน่ชัด และเนื่องจากการเกิดอาการชักมีความสัมพันธ์กับการทำงานของตัวรับของสารสื่อประสาทที่เกี่ยวข้องกับการควบคุมการส่งสัญญาณประสาทและกระแสไฟฟ้า ซึ่งได้แก่ NMDA และ GABA_A receptors การวิจัยนี้จึงต้องการศึกษาถึงฤทธิ์ในการลดอาการชักของ piperine กับการเปลี่ยนแปลงปริมาณของ NMDA และ GABA_A receptors ในสมองของสัตว์ทดลอง เพื่อพิสูจน์ว่าฤทธิ์ในการลดอาการชักของ piperine สัมพันธ์กับการเปลี่ยนแปลงระดับของตัวรับเหล่านั้นหรือไม่ และอย่างไร โดยจะเน้นศึกษาที่สมองบริเวณ frontal cortex, temporal cortex และ

hippocampus เนื่องจากการศึกษาที่ผ่านมาพบว่าการเปลี่ยนแปลงของทั้ง NMDA และ GABA_A receptors (Isokawa, 1996; Mathern et al., 1998a; 1998b; Loup et al., 2000) รวมทั้งมีการสูญเสียของเซลล์ประสาทชนิดต่างๆ เกิดขึ้นในสมองส่วนเหล่านี้ในผู้ป่วยโรคลมชัก (de Lanerolle et al., 2003; Liu et al., 2007; Varho et al., 2005) ซึ่งผลการศึกษาที่ได้รับสามารถใช้เป็นแนวทางในการอธิบายถึงกลไกการออกฤทธิ์ระงับอาการชักของ piperine ในระดับโมเลกุลที่เกิดจากการเปลี่ยนแปลงของตัวรับชนิดต่างๆ โดยเฉพาะ NMDA และ GABA_A receptors อีกทั้งส่งผลให้เกิดการส่งเสริมและพัฒนาการรักษาโรคลมชักชนิดใหม่จากสมุนไพรที่มีผลปรับเปลี่ยนให้การเปลี่ยนแปลงของตัวรับแต่ละชนิดเป็นไปในแนวทางที่ดีขึ้น และทำให้เกิดผลในด้านการรักษาโรคลมชักที่มีประสิทธิภาพดียิ่งขึ้นในอนาคต