

แบบสรุปผู้บริหาร

[Executive Summary]

1. รายละเอียดเกี่ยวกับโครงการวิจัย

1.1 ชื่อเรื่อง

(ภาษาไทย) ภาวะผิดปกติของกระบวนการรับรู้ความเจ็บปวดจากหลอดเลือด
สมอง จากการได้รับยาพาราเซตามอลอย่างเรื้อรัง

(ภาษาอังกฤษ) Abnormality in trigeminovascular nociception: analgesic abuse
headache in chronic paracetamol treatment

1.2 ชื่อคณะผู้วิจัย

1. ผศ. ดร. ศุภางค์ มณีศรี

หน่วยงานที่สังกัด ภาควิชาพยาธิวิทยา คณะแพทยศาสตร์
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย กรุงเทพฯ 10330
หมายเลขโทรศัพท์ 0-2256-4000 ext 3519
e-mail smedsms@md2.md.chula.ac.th

2. อ. ดร. วีระ สุพรศิลป์ชัย

หน่วยงานที่สังกัด ภาควิชาสรีรวิทยา คณะทันตแพทยศาสตร์
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย กรุงเทพฯ
หมายเลขโทรศัพท์ 0-22188690
e-mail supronsinchai@yahoo.com

1.2 งบประมาณและระยะเวลาทำวิจัย

ได้รับทุนอุดหนุนการวิจัยประจำปี 2551 จำนวนเงิน 439000 บาท

ระยะการทำวิจัย 11 เดือน ตั้งแต่ 1 พฤศจิกายน 2551 ถึง 31 ตุลาคม 2552

2. สรุปโครงการวิจัย

พาราเซตามอลจัดเป็นยาลดไข้บรรเทาปวดที่นิยมใช้ทั่วไปทั้งในประเทศที่พัฒนาแล้ว และในประเทศที่กำลังพัฒนา ซึ่งรวมถึงในประเทศไทย ที่พบว่า พาราเซตามอลเป็นยาที่สะดวกในการซื้อ ราคาไม่แพง และมีผลข้างเคียงน้อย ดังนั้นจึงเป็นที่นิยมอย่างแพร่หลาย โดยเฉพาะอย่างยิ่งในเขตนอกเมืองและในชนบท เนื่องจากสามารถซื้อได้ตามร้านขายยาทั่วไปโดยไม่จำเป็นต้องมาพบแพทย์ แต่ถึงแม้ว่าจะมีการใช้ยาพาราเซตามอล ในการลดปวดมาเป็นเวลานาน แล้วก็ตาม แต่การศึกษากลไกการลดปวดของยานี้กลับมีน้อยมาก

ในประเทศไทยพบว่าการใช้ยาพาราเซตามอล ในการลดปวดนั้นเป็นที่นิยมสูงมาก แทบทุกครัวเรือนมักจะมียานี้นัดบ้านไว้เสมอ และในกลุ่มที่มีอาการปวดศีรษะหรือมีไข้ ยาพาราเซตามอลก็จะเป็นตัวเลือกแรกที่จะนำมาใช้ อย่างไรก็ตามจากผลการศึกษาวิจัยในคนไข้ของคณะผู้วิจัยในปี 1998 กลับพบว่า การได้รับยาลดปวดต่อเนื่องเป็นระยะเวลานานนั้น มีผลกระทบต่อสมดุลของสารเคมีที่หลังในสมอง และมีผลเสียต่ออาการปวดศีรษะของคนไข้ โดยพบว่าในคนไข้ที่ได้รับยาลดปวดปริมาณมากและใช้ยาต่อเนื่องเป็นระยะเวลานาน มีปริมาณของแกรนูทีบซึ่งเป็นแกรนูทีบเป็นแหล่งเก็บซีโรโตนิน ลดลงต่ำกว่าในกลุ่มคนไข้ปกติที่ไม่มีประวัติไข้ยาต่อเนื่อง โดยที่ซีโรโตนินซึ่งเป็นสารสื่อประสาทที่มีสำคัญในการควบคุมความเจ็บปวด ดังนั้นการลดลงของแกรนูทีบที่บรรจุซีโรโตนินในคนไข้กลุ่มนี้ บ่งชี้ว่าการได้รับยาลดปวดปริมาณมากและใช้ยาต่อเนื่องกัน น่าจะมีผลต่อระบบควบคุมความเจ็บปวด (Srikiatchachorn และ Anthony 1996; Srikiatchachorn และคณะ., 1998)

ซึ่งภาวะผิดปกติของระบบควบคุมความเจ็บปวดของหลอดเลือดบริเวณศีรษะที่พบว่า การได้รับยาระงับปวดเป็นเวลานานสามารถเหนี่ยวนำให้เกิดอาการปวดศีรษะได้ เป็นที่ยอมรับกันในระดับนานาชาติแล้วว่า อาการนี้เป็นกลุ่มอาการปวดหัวอีกชนิดหนึ่ง ที่ถูกเรียกว่า Medication overused headache (Headache classification subcommittee of the international Headache society, 2004 :Cupini และ Calabresi, 2005) อย่างไรก็ตาม การศึกษาวิจัยในกลไกของการเกิดภาวะผิดปกติของกระบวนการควบคุมความเจ็บปวดของ

หลอดเลือดบริเวณศีรษะจากการได้รับบาดเจ็บปวดต่อนั้นยังมีการศึกษาวิจัยน้อยมาก มีเพียงผลการ
ศึกษาวิจัยที่บ่งชี้ว่าการได้รับบาดเจ็บปวด(พาราเซตามอล)ต่อเนื่องเป็นเวลานานมีผลกระทบต่อ ระบบซีโร
โตนินให้ผิดปกติ (Hering และคณะ.,1993; Piniและคณะ.,1994) โดยพบว่าปริมาณตัวรับซีโรโตนินชนิด 2A
เพิ่มจำนวนขึ้นทั้งในสมอง และ ใน เกร็ดเลือด (Srikiatchachorn และคณะ., 1998 ,2000)

จากการศึกษาระบบการควบคุมความเจ็บปวด ของหลอดเลือดบริเวณศีรษะ (triginovascular
system) พบว่าเป็นระบบที่มีความเกี่ยวพันระหว่างวงจรประสาทที่ส่งผ่าน ความรู้สึกเจ็บปวด (trigeminal
nerve) กับหลอดเลือดบริเวณศีรษะ ทั้งยังมีความเกี่ยวข้องกับสารเคมีอื่นๆ ที่หลั่งเมื่อมีการกระตุ้นระบบการ
ควบคุมความเจ็บปวด ของหลอดเลือดบริเวณศีรษะนอกเหนือไปจากซีโรโตนินด้วย ดังนั้นภาวะผิดปกติของ
ระบบนี้จึงน่าจะประกอบด้วย(เป็นผลร่วมกันของ) ความผิดปกติของระบบหลอดเลือดบริเวณศีรษะ และ
ความผิดปกติของเซลล์ประสาทซึ่งจะก่อให้เกิดความผิดปกติในการหลั่งสารสื่อประสาทต่างๆที่เกี่ยวข้องกับ
การควบคุมระบบรับรู้ความรู้สึกเจ็บปวดจากหลอดเลือดสมอง ซึ่งภาวะความผิดปกติเหล่านี้ยัง**ไม่มีการ
ศึกษาวิจัยมาก่อน**

ดังนั้นการศึกษานี้ จัดทำขึ้นโดยมีวัตถุประสงค์ที่จะ ศึกษาผลการได้รับยาพาราเซตามอล
ติดต่อกันอย่างเรื้อรังต่อการเปลี่ยนแปลงการรับรู้ความเจ็บปวดจากหลอดเลือดสมอง และความผิดปกติของ
หลอดเลือดสมอง หลังจากที่ได้รับกระตุ้นด้วยปรากฏการณ์ CSD นอกจากนี้ยังทำการศึกษายาทบาของ
NO ต่อภาวะผิดปกติดังกล่าวด้วย

ระเบียบวิธีวิจัย

ทำการศึกษาวิจัยในหนูโดยแบ่งหนูออกเป็น 2 กลุ่มใหญ่ คือ

กลุ่มที่ 1 ศึกษาผลของการได้รับยาพาราเซตามอลอย่างเฉียบพลัน

กลุ่มที่ 2 ศึกษาผลของการได้รับยาพาราเซตามอลอย่างเรื้อรัง

ทำการศึกษาวิจัยในหนูทั้งหมดโดยมีการกระตุ้นด้วยปรากฏการณ์ CSD โดย KCl ซึ่งเป็น
โมเดลมาตรฐานในการศึกษาโรคปวดหัวไมเกรน โดยในการศึกษาวิจัยครั้งนี้ทำการศึกษาการเปลี่ยนแปลง
ต่างๆ ดังนี้

ทำการศึกษาการรับรู้ความเจ็บปวดจากหลอดเลือดสมองโดยศึกษาจากการแสดงออกของ FOS –โปรตีน ในเซลล์ไขสันหลัง lamina I+II จากชั้นเนื้อไขสันหลังระดับ C1-C2

ทำการศึกษาการแสดงออกของเอนไซม์ Nitric oxide synthase (NOS) ทำในสมองและไขสันหลัง โดยวิธี NOS-immunohistochemistry

ทำการศึกษาความผิดปกติของหลอดเลือดสมองโดยการศึกษาการแสดงออกของ V-CAM1 บนผิว endothelial เซลล์

ผลการวิจัย

โดยผลการวิจัยพบว่า การได้รับยาพาราเซตามอลอย่างเฉียบพลันนั้นสามารถลดการกระตุ้นต่อระบบความเจ็บปวดของหลอดเลือดสมองลงได้ โดยพบว่าเซลล์ประสาทที่แสดง FOS –โปรตีนน้อยลงเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ไม่ได้รับยา แต่ในการที่หนูทดลองได้รับยาพาราเซตามอลต่อเนื่อง 30 วันติดต่อกันกลับทำให้มีการกระตุ้นต่อระบบรับรู้ความเจ็บปวดของหลอดเลือดสมองมากกว่ากลุ่มควบคุมอย่างชัดเจน โดยพบว่าเซลล์ประสาทที่แสดง FOS –โปรตีนมากกว่ากลุ่มควบคุม ซึ่งภาวะไวต่อการกระตุ้นด้วยปรากฏการณ์ CSD ในหนูกลุ่มนี้ยังสอดคล้องกับการเพิ่มจำนวนของเซลล์ประสาทที่มีเอนไซม์ NOS ด้วย โดยหนูทดลองที่ได้รับยาพาราเซตามอล 30 วันต่อเนื่องกันนั้น มีจำนวนของ NOS IR cells เพิ่มขึ้นทั้งในส่วนสมองและในไขสันหลัง นอกจากนี้ผลการทดลองยังพบว่าหลอดเลือดสมองของกลุ่มหนูทดลองที่ได้รับยาพาราเซตามอลเรื้อรังมีการแสดงออกของ V-CAM-1 หลังจากที่ได้รับการกระตุ้นด้วยปรากฏการณ์ CSD มากกว่ากลุ่มควบคุม ในขณะที่การได้รับยาพาราเซตามอลในระยะสั้น หรือ เฉียบพลัน ไม่มีผลเปลี่ยนแปลงการแสดงออกของ NOS-IR เซลล์ และ V-CAM-1 ในหลอดเลือดสมอง เมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม

ข้อเสนอแนะ

ถึงแม้ว่างานวิจัยนี้จะมีผลสรุปออกมาว่า การได้รับยาพาราเซตามอลอย่างต่อเนื่องเป็นเวลานานจะทำให้กระบวนการรับรู้ความเจ็บปวดและหลอดเลือดสมองถูกกระตุ้นจากปรากฏการณ์ CSD ได้มากกว่ากลุ่มควบคุม รวมถึงผลการทดลองที่บ่งชี้ว่า การได้รับยาลดปวดนี้ติดต่อกันเป็นเวลานานน่าจะมีผลกระทบต่อหลอดเลือดสมองได้ จากผลการวิจัยที่พบว่าหลอดเลือดสมองของหนูกลุ่มที่ได้รับยาลดปวดพาราเซตามอลติดต่อกัน 30 วันจะมีการแสดงออกของ VCAM-1 หลังจากที่ถูกกระตุ้นด้วยปรากฏการณ์ CSD สูงกว่ากลุ่มควบคุม และความผิดปกติที่เกิดขึ้นนั้นน่าจะมีผลเกี่ยวข้องกับการสร้าง NO ที่เพิ่มขึ้นในสมอง แต่การ

ที่จะสรุปแนวคิดนี้เพื่อเผยแพร่ความรู้ออกไปจำเป็นต้องมีการศึกษาเพิ่มเติมทั้งในส่วนของการเปรียบเทียบผลกระทบใน dose ของยาที่แตกต่างกันออกไป และการตรวจยืนยันการเพิ่มของโปรตีน NOS และ VCAM-1 โดยการตรวจวัดปริมาณซึ่งวิธีที่จะตรวจปริมาณของเอนไซม์ตัวนี้ได้ (เช่น western blot analysis) และการศึกษาความผิดปกติของโครงสร้างหลอดเลือดสมองโดยละเอียดว่า เช่น โครงสร้างระดับจุลทรรศน์ อิเล็กตรอน และ ความผิดปกติของ integrity ของ blood brain barrier ก็น่าที่จะต้องทำการศึกษายืนยันด้วย

และเนื่องจากการเกิดปรากฏการณ์ CSD นั้นสามารถเหนี่ยวนำให้เกิดการหลั่งสารเคมีหลายชนิดออกมาจาก cortical neuron นอกเหนือจาก NO ดังนั้นบทบาทของสารเคมีตัวอื่น เช่น Glutamate, NO ..ect จึงควรที่จะถูกศึกษาด้วยเช่นกัน

ภาวะผิดปกติของกระบวนการรับรู้ความเจ็บปวดจากหลอดเลือดสมองจากการได้รับยาพาราเซตามอลอย่างเรื้อรัง

(Abnormality in trigeminovascular nociception: analgesic abuse headache in chronic paracetamol treatment)

ได้รับทุนอุดหนุนการวิจัยประจำปี 2551 จำนวนเงิน 439000 บาท

ระยะการทำวิจัย 11 เดือน ตั้งแต่ 1 พฤศจิกายน 2551 ถึง 31 ตุลาคม 2552

รายนามคณะผู้วิจัย

1. ดร. ศุภางค์ มณีศรี เลอกรองด์¹ ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ภาควิชาพยาธิวิทยา คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
2. ดร. วีระ สุพรศิลป์ชัย² อาจารย์ ภาควิชาสรีรวิทยา คณะทันตแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

การศึกษานี้มีจุดประสงค์เพื่อศึกษาผลของการได้รับยาพาราเซตามอลแบบนับปล้นและแบบต่อเนื่องต่อระบบรับ โดยแบ่งการทดลองออกเป็นกลุ่มที่ได้รับยาพาราเซตามอล 200 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมน้ำหนักตัว ทางช่องท้อง 60 นาที และกลุ่มที่ได้รับยาพาราเซตามอลต่อเนื่องทุกวันเป็นระยะเวลา 30 วัน แบ่งกลุ่มควบคุมออกเป็นกลุ่มที่ได้รับ 12.5% of 1,2-propane-diol ใน 0.9% sterile saline ทางช่องท้อง 60 นาที และกลุ่มที่ได้รับต่อเนื่องทุกวันเป็นระยะเวลา 30 วัน ก่อนการกระตุ้นให้เกิดปรากฏการณ์คอร์ติคัลสเปรดดิ้งดีเพรสชันโดยการวางฟลิกโปแทสเซียมคลอไรด์ขนาด 3 มิลลิกรัม ลงบนผิวสมอง สัตว์ทดลองทุกกลุ่มจะถูกนำมา วัดการรับรู้ความเจ็บปวดจากหลอดเลือดสมองโดยการวัดการแสดงออกของฟอสโฟริตินในไซสันหลัง วัดการเปลี่ยนแปลงอัตราการสร้าง NO ทั้งในบริเวณสมองและใน ไซสันหลัง โดยการตรวจหาปริมาณของเอนไซม์ ไนตริกออกไซด์ซินเทส (Nitric oxide synthase) นอกจากนั้นยังทำการศึกษาผลของการได้รับยาพาราเซตามอลอย่างเฉียบพลันและอย่างเรื้อรัง ต่อความผิดปกติของหลอดเลือดสมอง โดยศึกษาเปรียบเทียบการแสดงออกของ Vascular Cell Adhesion Molecules (V-CAM 1) บนผิวหลอดเลือดสมอง

ผลการศึกษาพบว่า การได้รับยาพาราเซตามอลอย่างเฉียบพลันนั้นสามารถลดการกระตุ้น ต่อระบบความเจ็บปวดของหลอดเลือดสมองลงได้ โดยพบว่าเซลล์ประสาทที่แสดง FOS –โปรตีนน้อยลง เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ไม่ได้รับยาแต่ในการที่หนูทดลองได้รับยาพาราเซตามอลต่อเนื่อง 30 วันติดต่อกัน กลับทำให้มีการกระตุ้นต่อระบบรับรู้ความเจ็บปวดของหลอดเลือดสมองมากกว่ากลุ่มควบคุมอย่างชัดเจน โดยพบว่าเซลล์ประสาทที่แสดง FOS –โปรตีนมากกว่ากลุ่มควบคุม ซึ่งภาวะไวต่อการกระตุ้นด้วยปรากฏการณ์ CSD ในหนูกลุ่มนี้ยังสอดคล้องกับการเพิ่มจำนวนของเซลล์ประสาทที่มีเอนไซม์ NOS ด้วย โดยหนูทดลองที่ได้รับยาพาราเซตามอล 30 วันต่อเนื่องกันนั้น มีจำนวนของ NOS IR cells เพิ่มขึ้นทั้งในส่วนสมองและใน ไซสันหลังนอกจากนั้นผลการทดลองยังพบว่าหลอดเลือดสมองของกลุ่มหนูทดลองที่ได้รับยาพาราเซตามอลเรื้อรังมีการแสดงออกของ V-CAM-1 หลังจากที่ได้รับกระตุ้นด้วยปรากฏการณ์ CSD มากกว่ากลุ่มควบคุม ในขณะที่การได้รับยาพาราเซตามอลในระยะสั้น หรือ เฉียบพลัน ไม่มีผลเปลี่ยนแปลงการแสดงออกของ NOS-IR เซลล์ และ V-CAM-1 ในหลอดเลือดสมอง เมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม

จากผลการศึกษาดังกล่าวแสดงให้เห็นว่าการได้รับยาพาราเซตามอลต่อเนื่องเป็นระยะเวลานานนั้นสามารถเพิ่มความไวของระบบประสาทรับความเจ็บปวดจากหลอดเลือดสมอง โดยผ่านกลไกการทำงานของระบบ NO ซึ่งผลจากการศึกษานี้จะช่วยให้อำนาจในการวินิจฉัยของอาการปวดศีรษะจากการได้รับยาแก้ปวดเป็นระยะเวลานานได้

Abnormality in trigeminovascular nociception: analgesic abuse headache in chronic paracetamol treatment

Supang Maneesri le Grand¹ Assistant professor Dr Department of pathology Faculty of Medicine Chulalongkorn University

Weera Supronsilpchai¹ Dr department of Physiology Faculty of Dentistry Chulalongkorn University

The present study aims to investigate the effect of acute and chronic paracetamol administration on trigeminal nociception. The study comprised of two experiments based on acute and chronic paracetamol administration. In the experiment with acute paracetamol treatment, the rats were divided into control, control with CSD, paracetamol treated and paracetamol treated with CSD groups (8 rats each). A single dose of paracetamol (200 mg/kg BW, intraperitoneally) was given to the paracetamol treated group whereas vehicle (12.5% of 1,2-propane-diol in 0.9% sterile saline) was given to the control group. The cortical spreading depression (CSD) was induced by the topical application of 3 mg solid KCl on the paraital cortex. The CSD was elicited at 60 minutes after paracetamol injection. In the chronic paracetamol experiment, the rats were divided into control, control with CSD, paracetamol treated and paracetamol treated with CSD groups (8 rats each). Paracetamol (200 mg/kg BW, intraperitoneally) or vehicle was injected daily for a period of 30 days. After 30 days, the CSD was induced by the same method as in the experiment with acute paracetamol treatment. In both experiments, the electrocorticogram was measured continuously for one hour using glass microelectrode. The expression of the immediate early gene product, Fos, in the trigeminal nucleus caudalis was used as an indicator for trigeminal nociception. The expression of nitric oxide synthase (NOS) was studied in both the cerebral cortex and TNC. The VCAM-1 immunohistochemistry was studied in the cerebral vessels in the cerebral cortex as well.

The results showed that cortical application of KCl resulted in a series of depolarization shifts which coincided with the Fos expression in the TNC. Acute treatment with paracetamol significantly attenuated the CSD-evoked Fos-immunoreactive cells in the TNC. On the other hand, chronic paracetamol administration substantially increased in the number of Fos-immunoreactive cells in the TNC, indicating the increase in trigeminal activation. In addition, the NOS immunohistochemistry showed that chronic paracetamol exposure could also induce an increase in the NOS-immunoreactive cells in both the cerebral cortex and TNC as compared with the control group. The results also demonstrated the increase in the VCAM-1 immunohistochemistry in the rats with chronic treatment of paracetamol.

The results of the present study indicate that chronic paracetamol exposure can lead to an increase in trigeminovascular nociception. The increase in the production of nitric oxide may be at least one mechanism responsible for this hyperexcitability. These observations provide better understanding regarding the pathogenesis of medication-induced headache and may shed light for future pharmacologic intervention.

Keywords: Cortical spreading depression, paracetamol, trigeminovascular nociception, Fos, NOS, VCAM-1