

แบบสรุปย่อการวิจัย

1. รายละเอียดเกี่ยวกับโครงการวิจัย

1.1 ชื่อเรื่อง

(ภาษาไทย) ภาวะผิดปกติของกระบวนการรับรู้ความเจ็บปวดจากหลอดเลือด

สมองในหนูแรท 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

1.3 งบประมาณและระยะเวลาทำวิจัย

ได้รับทุนอุดหนุนการวิจัยประจำปี 2551 จำนวนเงิน 439000 บาท

ระยะการทำวิจัย 11 เดือน ตั้งแต่ 1 พฤศจิกายน 2551 ถึง 31 ตุลาคม 2552

2. ความสำคัญและที่มาของปัญหาการวิจัย

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

ในประเทศไทยพบว่าการใช้ยาพาราเซตามอล ในการลดปวดนั้นเป็นที่นิยมสูงมาก แทบทุกครัวเรือนมักจะมียาชนิดนี้ติดบ้านไว้เสมอ และในกลุ่มที่มีอาการปวดศีรษะหรือมีไข้ ยาพาราเซตามอลก็จะเป็นตัวเลือกแรกที่จะนำมาใช้ อย่างไรก็ตามจากผลการศึกษาวิจัยในคนไข้ของคณะผู้วิจัยในปี 1998 กลับพบว่า การได้รับยาลดปวดต่อเนื่องเป็นระยะเวลานานนั้น มีผลกระทบต่อสมดุลของสารเคมีที่หลังในสมอง และมีผลเสียต่ออาการปวดศีรษะของคนไข้ โดยพบว่าในคนไข้ที่ได้รับยาลดปวดปริมาณมากและใช้ยาต่อเนื่องเป็นระยะเวลานาน มีปริมาณของแกรนูโลบซึ่งเป็นแกรนูโลที่เป็นแหล่งเก็บซีโรโตนิน ลดลงต่ำกว่าในกลุ่มคนไข้ปกติที่ไม่มีประวัติใช้ยาต่อเนื่อง โดยที่ซีโรโตนินซึ่งเป็นสารสื่อประสาทที่มีสำคัญในการควบคุมความเจ็บปวด ดังนั้นการลดลงของแกรนูโลบที่บรรจุซีโรโตนินในคนไข้กลุ่มนี้ บ่งชี้ว่าการได้รับยาลดปวดปริมาณมากและใช้ยาต่อเนื่องกัน น่าจะมีผลต่อระบบควบคุมความเจ็บปวด (Srikiatchachorn และ Anthony 1996; Srikiatchachorn และคณะ., 1998)

ซึ่งภาวะผิดปกติของระบบควบคุมความเจ็บปวดของหลอดเลือดบริเวณศีรษะที่พบว่า การได้รับยาลดปวดเป็นเวลานานสามารถเหนี่ยวนำให้เกิดอาการปวดศีรษะได้ เป็นที่ยอมรับกันในระดับนานาชาติแล้วว่า อาการนี้เป็นกลุ่มอาการปวดหัวอีกชนิดหนึ่ง ที่ถูกเรียกว่า Medication overused headache (Headache

classification subcommittee of the international Headache society, 2004 :Cupini และ Calabresi, 2005) อย่างไรก็ตาม การศึกษาวิจัยในกลไกของการเกิดภาวะผิดปกติของกระบวนการควบคุมความเจ็บปวดของหลอดเลือดบริเวณศีรษะจากการได้รับยาระงับปวดต่อเนื่องนั้นยังมีการศึกษาวิจัยน้อยมาก มีเพียงผลการศึกษาวิจัยที่บ่งชี้ว่าการได้รับยาระงับปวด(พาราเซตามอล)ต่อเนื่องเป็นเวลานานมีผลกระทบต่อ ระบบซีโรโตนินให้ผิดปกติ (Hering และคณะ.,1993; Piniและคณะ.,1994) โดยพบว่าปริมาณตัวรับซีโรโตนินชนิด 2A เพิ่มขึ้นทั้งในสมอง และ ใน กระดูกเลือด (Srikiatchachorn และคณะ., 1998 ,2000)

จากการศึกษาระบบการควบคุมความเจ็บปวด ของหลอดเลือดบริเวณศีรษะ (trigemovascular system) พบว่าเป็นระบบที่มีความเกี่ยวพันระหว่างวงจรประสาทที่ส่งผ่าน ความรู้สึกเจ็บปวด (trigeminal nerve) กับหลอดเลือดบริเวณศีรษะ ทั้งยังมีความเกี่ยวข้องกับสารเคมีอื่นๆ ที่หลั่งเมื่อมีการกระตุ้นระบบการควบคุมความเจ็บปวด ของหลอดเลือดบริเวณศีรษะนอกเหนือไปจากซีโรโตนินด้วย ดังนั้นภาวะผิดปกติของระบบนี้จึงน่าจะประกอบด้วย(เป็นผลร่วมกันของ) ความผิดปกติของระบบหลอดเลือดบริเวณศีรษะ และ ความผิดปกติของเซลล์ประสาทซึ่งจะก่อให้เกิดความผิดปกติในการหลั่งสารสื่อประสาทต่างๆที่เกี่ยวข้องกับการควบคุมระบบรับรู้สึกเจ็บปวดจากหลอดเลือดสมอง ซึ่งภาวะความผิดปกติเหล่านี้ยังไม่มีการศึกษาวิจัยมาก่อน .

3. วัตถุประสงค์การวิจัย

การศึกษานี้จัดทำขึ้นโดยมีวัตถุประสงค์ที่จะศึกษาผลการได้รับยาพาราเซตามอลติดต่อกันอย่างต่อเนื่องต่อการเปลี่ยนแปลงการรับรู้ความเจ็บปวดจากหลอดเลือดสมองและความผิดปกติของหลอดเลือดสมอง หลังจากที่ได้รับกระตุ้นด้วยปรากฏการณ์ CSD นอกจากนี้ยังทำการศึกษายาของ NO ต่อภาวะผิดปกติดังกล่าวด้วย

4. ระเบียบวิธีวิจัย

ทำการศึกษาวิจัยในหนู โดยแบ่งการวิจัยออกเป็น 2 กลุ่มใหญ่ คือ

กลุ่มที่ 1 ศึกษาผลของการได้รับยาพาราเซตามอลอย่างเฉียบพลันเป็นกลุ่มที่ได้รับยาพาราเซตามอล 200 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมน้ำหนักตัว ทางช่องท้อง 60 นาที ก่อนที่จะถูกกระตุ้นด้วยปรากฏการณ์ CSD

กลุ่มที่ 2 ศึกษาผลของการได้รับยาพาราเซตามอลอย่างเรื้อรังเป็นกลุ่มที่ได้รับยาพาราเซตามอล ต่อเนื่องทุกวันเป็นระยะเวลา 30 วันก่อนที่จะถูกกระตุ้นด้วยปรากฏการณ์ CSD

ทำการศึกษาวิจัยในหนูทั้งหมดโดยมีการกระตุ้นด้วยปรากฏการณ์CSDโดย KCl ซึ่งเป็นโมเดลมาตรฐานในการศึกษาโรคปวดหัวไมเกรนสัตว์ทดลองทุกกลุ่มจะถูกนำมา วัดการรับรู้ความเจ็บปวดจากหลอดเลือดสมองโดยการวัดการส่งออกของฟอสโพรตีนในไซตันหลัง วัดการเปลี่ยนแปลงอัตราการสร้าง NO ทั้งในบริเวณสมองและใน ไซตันหลัง โดยการตรวจหาปริมาณของเอนไซม์ ไนตริกออกไซด์ซินเทส (Nitric oxide synthase) นอกจากนั้นยังทำการศึกษาผลของการได้รับยาพาราเซตามอลอย่างเฉียบพลันและอย่างเรื้อรัง ต่อความผิดปกติของหลอดเลือดสมอง โดยศึกษาเปรียบเทียบกับการแสดงออกของ Vascular Cell Adhesion Molecules (V-CAM 1) บนผิวหลอดเลือดสมอง

5. ผลการวิจัย

โดยผลการทดลองพบว่า การได้รับยาพาราเซตามอลอย่างเฉียบพลันนั้นสามารถลดการกระตุ้นต่อระบบความเจ็บปวดของหลอดเลือดสมองลงได้โดยพบว่าเซลล์ประสาทที่แสดง FOS –โปรตีนน้อยลงเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ไม่ได้รับยา แต่ในการที่หนูทดลองได้รับยาพาราเซตามอลต่อเนื่อง 30 วันติดต่อกันกลับทำให้มีการกระตุ้นต่อระบบรับรู้ความเจ็บปวดของหลอดเลือดสมองมากกว่ากลุ่มควบคุมอย่างชัดเจน โดยพบว่าเซลล์ประสาทที่แสดง FOS –โปรตีนมากกว่ากลุ่มควบคุม ซึ่งภาวะไวต่อการกระตุ้นด้วยปรากฏการณ์ CSD ในหนูกลุ่มนี้ยังสอดคล้องกับการเพิ่มจำนวนของเซลล์ประสาทที่มีเอนไซม์ NOS ด้วย โดยหนูทดลองที่ได้รับยาพาราเซตามอล 30 วันต่อเนื่องกันนั้น มีจำนวนของ NOS IR cells เพิ่มขึ้นทั้งในส่วนสมองและในไซตันหลังนอกจากนั้นผลการทดลองยังพบว่าหลอดเลือดสมองของกลุ่มหนูทดลองที่ได้รับยาพาราเซตามอลเรื้อรังมีการแสดงออกของ V-CAM-1 หลังจากที่ได้รับกระตุ้นด้วยปรากฏการณ์ CSD มากกว่ากลุ่มควบคุม ในขณะที่การได้รับยาพาราเซตามอลในระยะสั้น หรือ เฉียบพลัน ไม่มีผลเปลี่ยนแปลงการแสดงออกของ NOS-IR เซลล์ และ V-CAM-1 ในหลอดเลือดสมอง เมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม

6. ข้อเสนอแนะที่ได้จากการวิจัย

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

ที่จะสรุปแนวคิดนี้เพื่อเผยแพร่ความรู้ออกไปจำเป็นต้องมีการศึกษาเพิ่มเติมทั้งในส่วนของการเปรียบเทียบผลกระทบใน dose ของยาที่แตกต่างกันออกไป และการตรวจยืนยันการเพิ่มของโปรตีน NOS และ

VCAM-1 โดยการตรวจวัดปริมาณซึ่งวิธีที่จะตรวจปริมาณของแอนไซม์ตัวนี้ได้ (เช่น western blot analysis) และการศึกษาความผิดปกติของโครงสร้างหลอดเลือดสมองโดยละเอียดว่า เช่น โครงสร้างระดับจุลทรรศน์ อิเล็กตรอน และ ความผิดปกติของ integrity ของ blood brain barrier ก็น่าที่จะต้องทำการศึกษายืนยันด้วย

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

7. การนำไปใช้ประโยชน์

ผลการศึกษาวิจัยนี้สามารถใช้เป็นข้อมูลพื้นฐานในการที่จะเข้าใจถึงพยาธิกำเนิดของโรคปวดศีรษะ ชนิด Medical overused Headache และในขณะเดียวกันข้อมูลการวิจัยนี้ได้บ่งชี้ให้ทราบถึงผลกระทบของการได้รับยาลดปวดพาราเซตามอลเป็นเวลานานต่อระบบหลอดเลือดสมองและระบบประสาทไทรเจมินาล ซึ่งจะเป็นข้อมูลที่ช่วยให้เราตระหนักถึงผลเสียของการได้รับยาลดปวดอย่างต่อเนื่องเป็นเวลานาน ซึ่งหากมีการทบทวนและคำนวณปรับความเข้มข้นของยาเทียบกับการใช้ในคนไข้แล้ว ควรจะมีการเผยแพร่ให้แก่ประชาชนและผู้บริโภคได้เข้าใจ เพื่อป้องกันผลเสียของการใช้ยาดังกล่าว