

บทที่ 1  
บทนำ



ปัจจุบันอุบัติการณ์การเกิดมะเร็งมีเพิ่มมากขึ้น การรักษามีหลายวิธี เช่น รักษาโดยการผ่าตัด การฉายแสง และการให้ยาเคมีบำบัด ยาเคมีบำบัดที่ใช้ในการรักษา ได้แก่ ยากลุ่ม antimitotic เช่น cisplatin , doxorubicin , cyclophosphamide และ taxol เป็นต้น การรักษาด้วย ยากลุ่ม antimitotic จะก่อให้เกิดผลข้างเคียงหลายประการ เช่น การเกิดภาวะ hypersensitivity reaction , cardiac toxicities , alopecia , haematological toxicities และ neurotoxicities เป็นต้น

ในปัจจุบันได้มีการใช้ยาเทคซอล หรือ พาคลิแทคเซล รักษามะเร็งอย่างกว้างขวาง<sup>1,2</sup> จากการใช้ยาพาคลิแทคเซล จะทำให้เกิดผลข้างเคียงหลายประการ ผลข้างเคียงประการหนึ่ง คือ การมีพยาธิสภาพของเส้นประสาท ( neuropathies ) อาการเริ่มต้นของการมีพยาธิสภาพของเส้นประสาท คือ มีอาการชา ปวด และเสียว ในรายที่มีพยาธิสภาพของเส้นประสาทที่รุนแรง เป็นข้อบ่งชี้ให้ต้องลดปริมาณยาที่ใช้ในการรักษาลง เพื่อให้ผู้ป่วยทนต่อภาวะ การมีพยาธิสภาพของเส้นประสาทได้ ประสิทธิภาพการรักษามะเร็งลดลงเช่นกัน ดังนั้น จึงมีการนำสารต่างๆมาศึกษาเพื่อป้องกันหรือ ลดผลของการมีพยาธิสภาพของเส้นประสาท เช่น ศึกษผลของ Nerve Growth Factor ( NGF )<sup>3,4</sup> และ ORG 2766<sup>5,6</sup> เป็นต้น

ในปี ค.ศ. 1982 Peterson และ Crain<sup>3</sup> ศึกษาผลของ NGF ในตัวอ่อนหนูถีบจักร พบว่า ยาพาคลิแทคเซลทำให้เซลล์ประสาทรับความรู้สึก ( sensory neurons ) เสื่อมสภาพมีขนาดเล็กลง และเนื้อเยื่อของไขสันหลัง ( spinal cord ) มี 1 ชั้น แต่เมื่อให้ NGF ร่วมด้วย พบว่า เซลล์ประสาทรับความรู้สึก และเนื้อเยื่อของไขสันหลังสามารถเจริญเติบโตได้ตามปกติ ขนาดของเซลล์ประสาทรับความรู้สึกใหญ่ขึ้นเมื่อเทียบกับขณะที่รับ ยาพาคลิแทคเซล เพียงอย่างเดียว

ปี ค.ศ. 1991 Apfel และคณะ<sup>4</sup> ศึกษาผลของ NGF ในหนูถีบจักรโดยสกัด NGF จากต่อมน้ำลาย ( submaxillary glands ) ของหนู mouse วิจัยเจริญพันธุ์ พบว่า ยาพาคลิแทคเซลทำให้ระดับการตอบสนองการรับความรู้สึกเจ็บปวด ( thermal pain threshold ) สูงขึ้น 20 % ปริมาณของสารสื่อประสาท Substance P วัดที่ dorsal root ganglion ( DRG ) ลดลง 88 % นอกจากนี้ พบว่า ความสูงของ compound sensory amplitude ลดลง 25 % แต่ latency เปลี่ยนแปลงไม่เด่นชัด และเมื่อให้ NGF ร่วมด้วย พบว่า ระดับการตอบสนองการรับความรู้สึกเจ็บปวด ปริมาณของ Substance P และค่า amplitude เป็นปกติ แสดงว่า NGF สามารถป้องกันผลการเกิดพยาธิสภาพของเส้นประสาทที่เกิดจาก ยาพาคลิแทคเซล ได้ แต่ยังไม่สามารถนำ NGF มาใช้ในมนุษย์ได้

ต่อมาในปี ค.ศ. 1990 Hoop และคณะ<sup>5</sup> ศึกษาผลของ Adrenocorticotrophic hormone [ ACTH (4-9) ] analogue , ORG 2766 ในผู้ป่วยมะเร็งรังไข่ พบว่า ผู้ป่วยรับยา cisplatin และ cyclophosphamide มีระดับการรับรู้การสั่นของผิวหนังต่ำลง ( vibration perception threshold ) และไม่ปรากฏผลข้างเคียงของ ORG 2766 แต่การใช้ ORG 2766 ยังไม่แพร่หลาย และยังไม่มีการศึกษาผลของ ORG 2766 ในผู้ป่วยที่เกิดพยาธิสภาพของเส้นประสาทที่เกิดจากการรักษาด้วย ยาพาคลิแทคเซล

ปี ค.ศ. 1993 Hamers และคณะ<sup>6</sup> นำ ORG 2766 ศึกษาในหนูแรท ( Wistar rats ) พบว่า ยาพาคลิแทคเซล ทำให้อัตราความเร็วการนำกระแสประสาท ( Nerve Conduction Velocity ) ลดลง และเมื่อให้ ORG 2766 ร่วมด้วย สามารถลดผลการเกิดพยาธิสภาพของเส้นประสาทของ ยาพาคลิแทคเซล ได้ เนื่องจาก ORG 2766 ไปเร่งให้เส้นประสาทเกิดการงอกใหม่ ( nerve regeneration )

ในปัจจุบันมีการใช้ แองกลิโอไซด์ ( exogenous gangliosides ) รักษาภาวะ การมีพยาธิสภาพของเส้นประสาทในโรคเบาหวาน<sup>7</sup> โรคพิษสุราเรื้อรัง การเป็นพิษของระบบประสาทเนื่องจากได้รับสารพิษ เป็นต้น เป็นที่น่าสนใจว่า แองกลิโอไซด์ อาจจะป้องกัน การมีพยาธิสภาพของเส้นประสาท หรืออาจจะลดการมีพยาธิสภาพของเส้นประสาท ในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย ยาพาคลิแทคเซล ได้

## วัตถุประสงค์ของการวิจัย ( OBJECTIVES )

เพื่อศึกษาผลของ แองกลิโอไซด์ ว่าอาจจะสามารถป้องกัน หรืออาจจะลดความรุนแรงการเกิดพยาธิสภาพของเส้นประสาท ที่เกิดจาก ยาพาคลิแทคเซล ในหนูแรท

## สมมติฐาน ( HYPOTHESIS )

ยาแองกลิโอไซด์ อาจจะป้องกัน หรืออาจจะลดความรุนแรง การเกิดพยาธิสภาพของเส้นประสาท หลังจากได้รับ ยาพาคลิแทคเซล ในหนูแรทได้

## ผลประโยชน์ที่จะได้รับ ( EXPECTED BENEFIT AND APPLICATION )

จากการศึกษานี้จะได้ข้อมูลเกี่ยวกับ ผลของ ยาแกงกลิโอไซด์ ที่มีผลต่อเส้นประสาทของหนูแรท ซึ่งเป็นสัตว์ที่มีสายวิวัฒนาการสายเดียวกับมนุษย์ คือ กลุ่ม ( primate )

ผลของ แกงกลิโอไซด์ สามารถนำไปใช้ในผู้ที่เกิดพยาธิสภาพของเส้นประสาท หลังจากได้รับ ยาพาคลิแทคเซล ได้ ซึ่งจะทำให้ประสิทธิภาพในการรักษามะเร็งเพิ่มมากขึ้น เนื่องจากไม่ต้องลดปริมาณยาที่ใช้ในการรักษาลง 20 % จากกรณีที่ผู้ป่วยได้รับ ยาพาคลิแทคเซล แล้วเกิดมีพยาธิสภาพของเส้นประสาทขึ้น