

ยารักษาโรคของประสาทส่วนปลายในผู้ป่วยเบาหวาน

พัชรวิทย์ ปันหน่งเพชร, บุญเกิด คงยิ่งยศ

ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น 40002

Drugs Treatment of Peripheral Diabetic Neuropathy

Patchareewan Pannangpetch, Bunkerd Kongyingyoes

Department of Pharmacology, Faculty of Medicine, Khon Kaen University, Khon Kaen, 40002

บทนำ

ผู้ป่วยเบาหวานเรื้อรังที่ไม่สามารถควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดได้นั้น จะมีภาวะแทรกซ้อนเกิดขึ้นหลายประการอันได้แก่ ภาวะความดันเลือดสูง โรคเรตินาและโรคไตชนิดไม่มีการอักเสบ (retinopathy, nephropathy) และพยาธิสภาพที่ระบบประสาทส่วนปลาย (diabetic neuropathy) ซึ่งองค์การอนามัยโลกให้คำนิยามไว้ว่า เป็นโรคที่มีการสูญเสียของประสาทส่วนปลายอย่างรุนแรง ทำให้สูญเสียการรับรู้ความรู้สึกและเป็นสาเหตุร่วมที่ทำให้เกิดแผลเปื่อยที่เท้า

เพื่อให้เกิดความเข้าใจโดยง่ายถึงกลไกการออกฤทธิ์ของยาแต่ละกลุ่มในการแก้ไขโรคของประสาทส่วนปลาย จึงจะขอกล่าวถึงกระบวนการและสาเหตุของการเกิดโรคของประสาทส่วนปลายในผู้ป่วยเบาหวานมาพอสังเขปดังนี้

ข้อมูลจากการศึกษาในสัตว์ทดลองที่ถูกเหนี่ยวนำให้เป็นเบาหวานโดยการฉีดสาร streptozotocin ไปทำลายเซลล์ตับอ่อน พบว่าประสาทส่วนปลายจะเริ่มเสียหายที่ก้น ต่อจากนั้นจึงเห็นความผิดปกติของโครงสร้างของเส้นประสาทสาเหตุของการเกิดโรคของประสาทส่วนปลาย มีสมมุติฐานดังนี้¹

1. Polyol pathway ทำงานมากขึ้น อันเนื่องจากมีน้ำตาลในเส้นประสาทในปริมาณสูง เอนไซม์ aldose reductase จึงเปลี่ยนน้ำตาลกลูโคส ให้เป็น sorbitol สะสมอยู่ภายในเซลล์ ทำให้ภายในเซลล์มีแรงดันออสโมซิสสูง เซลล์บวม และการทำงานของเอนไซม์บกพร่อง นอกจากนี้ sorbitol ยังยับยั้งการสร้าง myo-inositol ภายในเซลล์และยับยั้งการดูดซึม myo-inositol จากภายนอกเซลล์ ทำให้เซลล์ขาด myo-inositol ซึ่งส่งผลต่อเนื่องให้เมตาบอลิซึมของ phosphoinositol บกพร่องไป² การทำงานของ diacylglycerol, protein kinase C และ Na^+/K^+ -ATP-ase ลดลง นอกจากนี้แล้ว aldose reductase ยัง

แย่งใช้ NADPH ทำให้ nitric oxide synthase สร้าง nitric oxide ลดลง ส่งผลให้หลอดเลือดตีบ ขาดเลือดไปเลี้ยงเส้นประสาทการทำงานของเส้นประสาทจึงเสียไป

2. Nonenzymatic glycation process โมเลกุลของน้ำตาลจะเข้าไปเกาะจับกับ protein ซึ่งเป็นโครงสร้างต่างๆ ของเส้นประสาท ทำให้ทั้งโครงสร้างและหน้าที่ของระบบประสาทบกพร่อง

3. การขาดเอนไซม์ Δ^6 -desaturase ทำให้ไม่สามารถสังเคราะห์ γ -linolenic acid และ arachidonic acid ส่งผลต่อเนื่องให้สร้าง prostacyclin (PGI) ได้น้อย หลอดเลือดจึงตีบเลือดไปเลี้ยงในเส้นประสาทลดลง เส้นประสาทอยู่ในภาวะขาดเลือด

4. เกิดภาวะที่มีการสร้างอนุมูลอิสระเป็นจำนวนมาก (oxidative stress) จากกระบวนการ auto-oxidation ของน้ำตาลกลูโคส จากกระบวนการ protein glycation และการสร้าง advanced glycosylation end products และจากภาวะขาดเลือด

5. มีการสร้าง nerve growth factor ลดลง

โรคของประสาทส่วนปลายนี้ เป็นอาการแทรกซ้อนที่ทำให้ชีวิตของผู้ป่วยทุกข์ทรมานอย่างมาก ในระยะ 10 ปีที่ผ่านมาได้มีการศึกษาวิจัยทั้งในสัตว์ทดลองและในคน เพื่อพัฒนาให้ได้มาซึ่งยาใหม่ ๆ เพื่อช่วยให้ทั้งอาการและการทำงานของเส้นประสาทดีขึ้น หรือหยุดยั้งการทำลายเส้นประสาท แบ่งยาเป็นกลุ่มใหญ่ได้ดังนี้³

- 1) ยาที่ให้ผลควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดให้เป็นปกติ เช่น insulin

- 2) ยาที่ให้ผลยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ aldose reductase ตัวอย่างเช่น tolrestat

- 3) ยาที่ให้ผลป้องกันกระบวนการ protein glycation ตัวอย่างเช่น aminoguanidine

- 4) ยาที่ใช้บรรเทาภาวะขาดเลือดของเส้นประสาท ตัวอย่างเช่น ยาขยายหลอดเลือดกลุ่มยับยั้งการทำงานของ angiotensin converting enzyme (ACE-inhibitors)
- 5) ยาต้านอนุมูลอิสระ ตัวอย่างเช่น α -lipoic acid
- 6) สารกระตุ้นการเจริญของเส้นประสาท ตัวอย่างเช่น nerve growth factor

I. Aldose-reductase inhibitors (ARIs):

มีการศึกษากันมากเกี่ยวกับการนำสารยับยั้งเอนไซม์ aldose reductase มาใช้เพื่อบรรเทาหรือแก้ไขโรคประสาทส่วนปลายในผู้ป่วยเบาหวาน โดยทำการวิจัยกันมานานกว่า 18 ปี แต่ยังไม่มียาหลักฐานที่แสดงให้เห็นว่า มีประสิทธิภาพดีในการรักษา

ARIs แบ่งคร่าว ๆ ได้เป็น 2 กลุ่ม คือ อนุพันธ์ของ carboxylic acid และอนุพันธ์ของ hydantoin ซึ่งในกลุ่มอนุพันธ์ของ hydantoin นี้ จะออกฤทธิ์แรงกว่าอนุพันธ์ของ carboxylic acid แต่ก็ทำให้เกิดอาการข้างเคียงมากกว่าเช่นเดียวกัน ในปัจจุบันการศึกษายากลุ่มอนุพันธ์ของ hydantoin จึงหยุดไป

ยาในกลุ่ม ARIs ได้แก่ alrestatin, sorbinil, ponalrestat และ tolrestat ซึ่งทั้งหมดนี้มีรายงานการทำ clinical trial เพื่อรักษาโรคประสาทส่วนปลาย รวมกันแล้วไม่ต่ำกว่า 32 รายงาน⁴ ซึ่งอาจสรุปผลได้ดังนี้ มีจำนวน 19 รายงานที่แสดงให้เห็นว่าผู้ป่วยมีอาการประการใดประการหนึ่งดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ซึ่งโดยส่วนใหญ่แล้วจะรายงานว่าการนำสัญญาณประสาทของ motor nerve ดีขึ้น สำหรับ sensory nerve นั้นผลไม่แน่นอน ส่วนการวัดผลที่เป็นการประเมินโดยผู้ป่วย เช่น ความเจ็บปวด นั้นมีรายงานว่าดีขึ้นจำนวน 7 รายงาน ส่วนระยะเวลาที่ใช้ในการศึกษาจะอยู่ระหว่าง 1-2 ปี และมีเพียง 1 การศึกษาเท่านั้นที่ศึกษานานกว่า 2 ปี

หากพิจารณาผลของยาแต่ละตัว พบว่า alrestatin และ sorbinil นั้น แม้จะมีประสิทธิภาพในการรักษาแต่ก็ก่อให้เกิดอาการข้างเคียงได้บ่อย เกิดการแพ้ยาได้ร้อยละ 10 ซึ่งมีตั้งแต่เล็กน้อยจนถึงอาการปานกลาง โดยมักจะเกิดขึ้นภายใน 2 สัปดาห์หลังจากได้รับยา และยังมีรายงานว่าอาจทำให้เกิดอาการข้างเคียงรุนแรง ได้แก่ adult respiratory distress syndrome และ Stevens-Johnson syndrome⁵ ส่วน ponalrestat นั้น ไม่พบว่ามีประสิทธิภาพในการรักษา ทั้งนี้เนื่องจาก ponalrestat กระจายตัวผ่านเข้าสู่เส้นประสาทได้น้อย ไม่เพียงพอที่จะออกฤทธิ์ยับยั้งการสร้าง sorbitol ได้⁶ และเป็นที่น่าเสียดายที่ผลจากการวิจัยทางคลินิกนาน 18 เดือน กลับไม่พบว่า tolrestat มีประสิทธิภาพในการรักษาและยังมีรายงานการเสียชีวิตของผู้ป่วย 3 ราย เนื่องจากตับล้มเหลว

และเข้าใจว่าสัมพันธ์กับการใช้ tolrestat^{3,7}

สรุปได้ว่า ARIs ยังให้ผลการรักษาไม่ดีนัก และให้ผลชะลอความรุนแรงและการคุกคามของโรคประสาทส่วนปลายมากกว่าที่จะทำให้พยาธิสภาพหายเป็นปกติ

II สารยับยั้งกระบวนการ protein glycation

เมื่อน้ำตาลเข้าไปจับกับโปรตีน (protein glycation) ซึ่งเป็นโครงสร้างของเส้นประสาท เช่น ที่ myelin, tubulin และ neurofilaments จะมีผลทำให้ทั้งโครงสร้างและหน้าที่ของเส้นประสาทเสียไป และถ้าโปรตีนนั้นมีค่าครึ่งชีวิตยาวนานกว่า 2-3 สัปดาห์ ก็จะทำให้เกิดกระบวนการ glycation แบบก้าวหน้า (advanced glycosylation) จนกลายเป็น advanced glycation end products (AGEs) ในกระบวนการ advanced glycosylation นี้จะมีการสร้างสารระหว่างกลาง (intermediates) ออกมา ซึ่งสารนี้อาจออกซิไดซ์กรดไขมัน และทำให้เกิดการเกาะเชื่อมกันของโปรตีนกับไลปิด หรือโปรตีนกับโปรตีน ทำให้เซลล์นั้นเสียหายที่ไป นอกจากนี้แล้ว AGEs ก็อาจรบกวนหน้าที่ของเซลล์เม็ดเลือดขาวและเซลล์เยื่อหลอดเลือด โดยจับกับตัวรับจำเพาะที่อยู่บนเยื่อหุ้มเซลล์⁸

Pimagedine (aminoguanidine) สามารถยับยั้งกระบวนการ protein glycation ได้ โดยที่ amino group ที่ส่วนปลายของ aminoguanidine จะจับได้อย่างเฉพาะเจาะจงกับสารระหว่างกลางในกระบวนการ advanced glycosylation มีหลายการทดลองที่แสดงให้เห็นว่า aminoguanidine นั้นสามารถป้องกันการเกิด AGEs หรือป้องกันการเกิดอาการแทรกซ้อนจากภาวะเบาหวานอันเนื่องจากการกระบวนการ protein glycation ในสัตว์ทดลอง ตัวอย่างเช่น เมื่อให้ aminoguanidine แก่หนูขาวเบาหวานติดต่อกัน 2 เดือนจะช่วยป้องกันไม่ให้เกิดการนำสัญญาณประสาทใน motor nerve และ sensory nerve ลดลงได้ร้อยละ 22 และ 10 ตามลำดับ โดยไม่มีผลต่อปริมาณของ sorbitol, fructose และ myoinositol⁹ แต่จะทำให้ปริมาณ AGEs ลดลงร้อยละ 40 ในหนูเบาหวานที่ได้รับการรักษาด้วย aminoguanidine ขนาด 10-50 มก./กก.น้ำหนักตัว เป็นเวลา 16 สัปดาห์ ส่วนโครงสร้างและการทำงานของ Na⁺/K⁺-AT-Pase นั้นไม่แตกต่างกันเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ไม่ได้รับการรักษา¹⁰

สำหรับการศึกษาก่อนนำ aminoguanidine มาใช้ในผู้ป่วยเบาหวานนั้น ยังอยู่ในระหว่างดำเนินการทั้งในสหรัฐอเมริกาและในยุโรป

III ยาขยายหลอดเลือด

ภาวะขาดเลือดไปเลี้ยงเส้นประสาทอาจเป็นสาเหตุหนึ่งที่สำคัญที่ทำให้เกิดพยาธิสภาพขึ้นที่เส้นประสาท ดังนั้น

การได้รับยาขยายหลอดเลือดจะช่วยให้เลือดไปเลี้ยงยังเส้นประสาทส่วนปลายเพิ่มมากขึ้น จึงอาจเป็นกลไกหนึ่งที่ยาขยายหลอดเลือดจะช่วยให้การทำงานของเส้นประสาทของผู้ป่วยเบาหวานดีขึ้น ยาขยายหลอดเลือดที่ได้นำมาศึกษา

ได้แก่ ยาต้าน adrenergic, ยาปิดกั้น calcium channel, ยายับยั้ง angiotensin-converting enzyme, ยาต้านเอนโดทีลิน และ analogues ของ prostaglandins (ตารางที่ 1)¹

ตารางที่ 1 ผลของยาขยายหลอดเลือดต่อการนำสัญญาณประสาท และการไหลเวียนของเลือดไปเลี้ยงเส้นประสาทในหนูเบาหวาน

	การนำสัญญาณประสาท	การไหลเวียนของเลือดไปยังเส้นประสาท
Noradrenergic antagonists		
Guanethidine	+++	+++
Prazosin/doxazosin	+++	+++
Carvediol	+++	+++
Calcium channel antagonists		
Nifedipine	+++	*
Nimodipine	++	++
ACE-inhibitors		
Lisinopril	+++	+++
Endothelin-1 antagonists		
BQ123 and BMS182874 (ET _A)	+++	+++
Nitrovasodilators		
Isosorbide dinitrates	++	++
Phosphodiesterase inhibitors		
Cilostazol	++	+++
Prostanoid analogues		
Iloprost/beraprost (PGI ₂)	+++	+++
TFC612/OP1206 α -CD(PGE ₁)	++	++

+++ : มีฤทธิ์แรง, ++: มีฤทธิ์พอควร, *: ไม่มีรายงาน

ผลการศึกษาในสัตว์ทดลองโดยรวมพบว่า ยาขยายหลอดเลือดจะช่วยให้การนำสัญญาณประสาทดีขึ้นและมีเลือดไปเลี้ยงเส้นประสาทเพิ่มขึ้น (ตารางที่ 1) กลุ่มที่ให้ผลดังกล่าวดีที่สุดคือ ยาต้าน adrenergic และยายับยั้ง angiotensin converting enzyme ส่วนกลุ่มอื่น ๆ นั้นให้ผลป้องกันและย้อนกลับภาวะขาดเลือดและความบกพร่องในการนำสัญญาณประสาทได้เพียงเล็กน้อย¹

ในปัจจุบันยังมีข้อมูลการนำยาขยายหลอดเลือดมาใช้ในผู้ป่วยเบาหวานเพื่อหวังผลในการรักษาโรคของประสาทส่วนปลายค่อนข้างน้อย อย่างไรก็ตาม มีรายงานว่า iloprost¹¹ (analogue ของ PGI) และ lisinopril¹² (ACE-inhibitor) มีฤทธิ์

เพิ่มการนำสัญญาณประสาท และทำให้ผลการตรวจสอบการรับรู้สัมผัสของผู้ป่วยเบาหวานดีขึ้น

IV. สารต้านอนุมูลอิสระ (Antioxidants)

เป็นที่ทราบกันดีว่าในภาวะที่น้ำตาลในเลือดสูงจะก่อให้เกิดการสร้างอนุมูลอิสระที่เป็นอันตรายต่อเซลล์เป็นจำนวนมาก ซึ่งสารต้านอนุมูลอิสระที่มีอยู่ภายในร่างกาย เช่น สาร glutathione (GSH) และ เอนไซม์ GSH-peroxidase, GSH-reductase, catalase ที่ทำหน้าที่กำจัดอนุมูลอิสระ จะมีปริมาณค่อนข้างน้อยในเส้นประสาทส่วนปลาย เมื่อเทียบกับเนื้อเยื่ออื่นๆ และจะยิ่งน้อยลงไปอีกในผู้ป่วยเบาหวาน ตัวอย่างเช่น

ใน sciatic nerve จะมีเพียงร้อยละ 10 ของสมอง แต่สำหรับเอนไซม์ superoxide dismutase จะมีใกล้เคียงกันทั้งในเส้นประสาทและสมอง¹³ เป็นที่น่าสนใจว่าในภาวะเบาหวาน ทั้งสารและเอนไซม์ต้านอนุมูลอิสระดังกล่าวนี้ จะมีปริมาณลดลงอย่างมีนัยสำคัญ¹⁴ และเส้นประสาทนั้นประกอบด้วยสาร phospholipid เป็นจำนวนมาก จึงง่ายที่จะเกิดกระบวนการ lipid peroxidation

ดังนั้นการนำสารต้านอนุมูลอิสระมาใช้เพื่อลดการทำลายเส้นประสาทส่วนปลายในผู้ป่วยเบาหวาน จึงเป็นอีกทางเลือกหนึ่งที่เป็นไปได้ อย่างไรก็ตามถึงแม้จะมีข้อมูลการทดลองใช้สารต้านอนุมูลอิสระต่าง ๆ ในสัตว์ทดลองอยู่มากพอสมควร แต่สารที่มีข้อมูลของการนำมาใช้ในคนนั้น มีเพียง lipoic acid เท่านั้น

สาร α -lipoic acid เป็นสารต้านอนุมูลอิสระ จะถูกวิธีดิวท์ภายในเซลล์ให้เป็นสาร dihydrolipoate ซึ่งถูกพาออกสู่ภายนอกเซลล์ได้ ดังนั้นฤทธิ์ในการป้องกันหรือต้านอนุมูลอิสระ จึงเกิดขึ้นได้ทั้งภายในและภายนอกเซลล์¹⁵ นอกจากนี้ lipoic acid จะมีคุณสมบัติดังกล่าวแล้ว ยังถูกอ้างว่าช่วยเสริมการนำกลูโคสเข้าสู่เส้นประสาทส่วนปลาย กระตุ้น nerve growth factor¹⁶ และเสริมการงอกใหม่ของเส้นประสาท

การศึกษาการนำ α -lipoic acid มาใช้ในผู้ป่วยเบาหวานโดยการทดลองแบบ randomized, double-blind placebo controlled จากศูนย์การศึกษา ALADIN (Alpha-lipoic Acid in Diabetic Neuropathy study) ผู้ป่วยเบาหวานชนิดไม่พึ่งอินซูลินจำนวน 328 ราย ที่มีอาการของโรคประสาทส่วนปลาย จะถูกสุ่มให้ได้รับ α -lipoic acid ทางหลอดเลือดดำ 3 ขนาดคือ 100, 600 และ 1200 มก. เป็นระยะเวลามากกว่า 3 สัปดาห์ และประเมินผลจากความรู้สึกลปวด (pain), แสบไหม้ (burning), ปั่นผิว (paresthesia) และชา (numbness) ที่บริเวณเท้าของผู้ป่วย ซึ่งคะแนนรวมของการประเมินความรู้สึกลปวดจะลดลงต่ำกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญในวันที่ 19 หลังจากได้รับ α -lipoic acid ในขนาด 600 และ 1200 มก. ติดต่อกัน¹⁷ อัตราการเกิดฤทธิ์ข้างเคียงจะเพิ่มขึ้นเมื่อได้รับ α -lipoic acid ในขนาดสูงคือ 1200 มก. พบได้ร้อยละ 32.6 ซึ่งส่วนใหญ่จะเป็นอาการข้างเคียงที่เกิดในระบบทางเดินอาหาร ส่วนในขนาด 600 มก. นั้น พบอาการข้างเคียงร้อยละ 18.2 ดังนั้นจะเห็นว่าการเพิ่มขนาดสูงกว่า 600 มก. จะทำให้เกิดอาการข้างเคียงเพิ่มขึ้นโดยไม่เพิ่มประสิทธิภาพการรักษา

V. Essential Fatty acids

ผู้ป่วยเบาหวานมีความบกพร่องในการเปลี่ยน linoleic acid จากอาหารให้เป็น γ -linolenic acid (GLA) พบว่าเมตาบอลิซึมของ γ -linolenic acid คือ dihomogamma-linolenic acid (DGLA) และ

arachidonic acid (AA) เป็นองค์ประกอบที่สำคัญของโครงสร้างของเยื่อหุ้มเซลล์และการทำงานของเซลล์และเส้นประสาท ผู้ป่วยเบาหวานจึงต้องการ linoleic acid ในปริมาณที่สูงมาก จึงจะสามารถสังเคราะห์ DGLA และ AA ได้ในปริมาณเท่าปกติ DGLA และ AA อาจจะช่วยควบคุมการทำงานของเส้นประสาทผ่าน inositol/calcium cycle และการสร้าง prostaglandins พบว่า prostaglandins E และ prostacyclin มีฤทธิ์ขยายหลอดเลือดช่วยให้เลือดไหลไปเลี้ยงเส้นประสาทได้ดี¹⁸

การศึกษาในผู้ป่วยเบาหวานเท่าที่มีรายงานอย่างน้อย 3 การศึกษาที่มีแบบแผนการทดลองแบบ randomized, placebo-controlled โดยผู้ป่วยเบาหวานจะถูกสุ่มให้ได้รับยาหลอกหรือ GLA 480 มก./วัน และได้รับการตรวจวัดความเร็วในการนำสัญญาณประสาทและความสูงของ action potential วัดการรับรู้สักร้อนเย็นทางผิวหนัง และทดสอบทางคลินิก เช่น ตรวจ sensory function วัดความแข็งแรงของกล้ามเนื้อและตรวจรีเฟล็กซ์ ในการทดลองแรกมีผู้ป่วยเข้าร่วม 22 คน รักษาอยู่ 6 เดือน¹⁹ รายงานว่า ค่าตรวจวัดทุกตัวดังที่กล่าวมานั้นดีขึ้นในกลุ่มที่ได้รับ GLA ส่วนอีกสองการศึกษาซึ่งมีระยะเวลาการรักษานาน 12 เดือน มีผู้ป่วยรวมกันทั้งหมด 404 คน ผลการศึกษาออกมาคล้ายคลึงกัน โดยสรุปได้ว่า GLA มีประสิทธิภาพในการรักษาโรคเส้นประสาทส่วนปลายในผู้ป่วยเบาหวาน และมีความปลอดภัยสูง²⁰ อาการข้างเคียงที่อาจพบได้ได้แก่การบวมต่อกระเพาะอาหารและลำไส้เล็กน้อย

VI. Nerve Growth Factor (NGF)

การสังเคราะห์โปรตีนหลาย ๆ ชนิดของเซลล์ประสาทเช่น neurofilaments ถูกควบคุมโดย neurotrophic factors จากเซลล์ที่เส้นประสาทนั้นไปควบคุม ซึ่ง neurotrophic factors นี้จะถูกส่งย้อนขึ้นไปตาม axon ไปยังนิวเคลียสของเซลล์ประสาท neurotrophic factors นี้ช่วยให้เซลล์ประสาทอยู่รอด และมีส่วนช่วยในการเจริญเติบโตและส่งเสริมการงอกใหม่ของเส้นประสาท²¹ NGF เป็น neurotrophic factor ชนิดหนึ่ง สารในกลุ่มเดียวกันนี้จะประกอบด้วย brain-derived neurotrophic factor, neurotrophin-3 และ neurotrophin-4/5 มีสมมุติฐานว่า NGF นั้นจะช่วยคงขนาดของ axon ผ่านการควบคุมการสังเคราะห์ neurofilament และควบคุมการแสดงออกของตัวรับของ NGF เอง เป็นที่น่าสนใจที่หนูขาวเบาหวานมี NGF และ mRNA ของตัวรับลดลง²²

จากการศึกษาในหนูขาวเบาหวานโดยให้ NGF ในขนาด 0.1 หรือ 0.5 มก./กก. น้ำหนักตัว เป็นเวลา 12 สัปดาห์ และตรวจสอบ sural nerve พบว่ามีลักษณะทั่วไปเช่นความหนาของปลอก myelin เป็นปกติ ซึ่งจะมีผลต่อเส้นใยประสาทรับ

ความรู้สึกชนิดมีปลอก myelin ทั้งหมด นอกจากนี้ NGF จะทำให้ปริมาณของ calcitonin-gene related peptide และ substance P ใน dorsal root ganglia และ dorsal horn ของ spinal cord มีปริมาณเพิ่มมากขึ้น²³ ส่วนผลของ NGF ต่อการทำงานของเส้นประสาทนั้น Apfel และคณะ²⁴ แสดงให้เห็นว่าหนูขาวเบาหวานที่ได้รับ NGF นั้น จะตอบสนองต่อความร้อนไวขึ้น

จากข้อมูลดังกล่าวมา จะเห็นได้ว่า NGF นั้น อาจจะเป็นอีกทางเลือกหนึ่งที่มีประสิทธิภาพในการรักษาโรคประสาทส่วนปลายในผู้ป่วยเบาหวาน แต่ผลการศึกษากการใช้ NGF ในการรักษาทางคลินิกในปัจจุบันยังมีอยู่ไม่มากนัก Apfel และคณะ²⁵ ได้ศึกษาแบบมีกลุ่มควบคุม โดยสุ่มให้ recombinant human NGF และยาหลอก แก่ผู้ป่วยจำนวน 250 คนเป็นเวลา 6 เดือน ประเมินอาการและอาการแสดงของโรคประสาทส่วนปลาย ทั้งก่อนและหลังจากได้รับ NGF พบว่าการทำงานของเส้นประสาทรับรู้สัมผัสและอาการโดยทั่วไปดีขึ้นในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ NGF เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาหลอก ผู้ป่วยส่วนใหญ่จะทนต่อ NGF ได้ดี อาการข้างเคียงมีเพียงรู้สึกไม่สบาย และเจ็บบริเวณที่ฉีดเท่านั้น ในปัจจุบัน NGF อยู่ในระหว่างการทดสอบทางคลินิก ในระยะที่ 3 กับผู้ป่วยเบาหวาน

สรุป

โรคประสาทส่วนปลาย เป็นภาวะแทรกซ้อนที่เกิดขึ้นในผู้ป่วยเบาหวานเรื้อรังที่ไม่สามารถควบคุมระดับน้ำตาลได้ ซึ่งเป็นอันตรายและทำให้คุณภาพชีวิตของผู้ป่วยลดลงอย่างมาก ในระยะเวลาหลายปีที่ผ่านมา นักวิทยาศาสตร์และแพทย์ผู้สนใจได้พยายามศึกษาค้นคว้าเพื่อให้ได้ยาที่มีประสิทธิภาพในการรักษาอาการ ช่วยให้เส้นประสาททำงานได้ดีขึ้น ลดการทำลายเส้นประสาท และเสริมให้มีการงอกใหม่ของเส้นประสาทที่ถูกทำลาย เป็นที่น่าเสียดายที่ยังไม่พบว่ายานชนิดใดชนิดหนึ่ง จะมีประสิทธิภาพดีจนเป็นที่น่าพอใจในการรักษาโรคประสาทส่วนปลายในผู้ป่วยเบาหวานที่มีอาการแสดงของโรคประสาทส่วนปลายเกิดขึ้นแล้ว ถึงแม้ว่าจะมีข้อมูลสนับสนุนจากการศึกษาในสัตว์ทดลองแล้วก็ตาม ซึ่งอาจเป็นเพราะว่าโรคของประสาทส่วนปลาย มีสาเหตุหลายประการ การยับยั้งเพียงขั้นตอนใดขั้นตอนหนึ่งจึงอาจไม่เพียงพอในการนำมาใช้ทางคลินิก ดังนั้นวิธีที่ดีที่สุดคงเป็นการป้องกันไม่ให้เกิดโรคของประสาทส่วนปลายโดยการควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดให้อยู่ในระดับใกล้เคียงปกติอย่างสม่ำเสมอ

เอกสารอ้างอิง

1. Cameron NE, Cotter MA. Metabolic and vascular factors in the pathogenesis of diabetic neuropathy. *Diabetes* 1997; 46(suppl 2):s31-s37.
2. Greene DA, Lattimer-Greene S, Sima AAF. Pathogenesis of diabetic neuropathy: Role of altered phosphoinositide metabolism. *Crit Rev Neurobiol* 1989; 5: 143-219.
3. Fedele D, Giugliano D. Peripheral diabetic neuropathy: Current recommendations and future prospect for its prevention and treatment. *Drugs* 1997; 53: 414-21.
4. Pfeifer MA, Schurer MP, Gelber DA. Aldose reductase inhibitors: The end of an era or the need for differential trial designs? *Diabetes* 1997; 46(suppl 2):s82-s89.
5. Benfield P. Aldose reductase inhibitors and late complications of diabetes. *Drugs* 1986; 32(suppl 2): 43-55.
6. Greene DA, Sima AAF. Effect of aldose reductase inhibitor on the progression of nerve damage. *Diabetic Med* 1993; 10(suppl 2): s31-s32.
7. Hicks DR, Krami M, Cayen MN, Dubuc J, Ryder S, et al. Tolrestat kinetics. *Clin Pharmac Ther* 1984; 36: 493-9.
8. Brownlee M. Glycation products and the pathogenesis of diabetic complications. *Diabetes Care* 1992; 15: 1835-43.
9. Cameron NE, Cotter MA, Dines K, Love A. Effects of aminoguanidine on peripheral nerve function and polyol pathway metabolites in streptozotocin diabetic rats. *Diabetologia* 1992; 35: 946-50.
10. Miyauchi Y, Shikama H, Takasu T, Okamiya H, Umeda M, Hirasaki E, Ohhata I, Nakayama H, Nakagawa S. Slowing of peripheral motor nerve conduction was ameliorated by aminoguanidine in streptozotocin-induced diabetic rats. *Eur J Endocrinol.* 1996;134:467-473.
11. Shindo H, Tawata M, Aida K, Onaya T. Clinical efficacy of a stable prostacyclin analogue, iloprost in diabetic neuropathy. *Prostaglandins* 1991; 41: 85-96.
12. Reja A., Tesfaye S, Harris ND, Ward JD. Is ACE inhibition with lisinopril helpful in diabetic neuropathy? *Diabetic Med* 1995;12:307-309.
13. Romero FJ, Monslave E, Hermenegildo C, Puertas FJ, Higuera V, Nies E, Segura-Agilar J, Roma J. Oxygen toxicity in the nervous system: comparison of antioxidant defense of rat brain and sciatic nerve. *Neurochem Res* 1991; 16: 157-61.
14. Low PA, Nickander KK. Oxygen free radical effects in sciatic nerve in experimental diabetes. *Diabetes* 1991; 40: 873-7.
15. Packer L, Tritschler HJ, Wessel K. Neuroprotection by the metabolic antioxidant alpha-lipoic acid. *Free Radical Biol Med* 1997; 22: 359-78.
16. Murase K, Hattori A, Kohno M, Hayashi K. Stimulation of nerve growth factor synthesis/secretion in mouse astroglial cells by coenzymes. *Biochem Mol Biol Int* 1993; 30: 615-21.