

การใช้ Glycerol ในระบบประสาท

คณิตพงษ์ ปราบพาล¹

สุวรรณา เศรษฐวิชรานิช²

Abstract:

Glycerol in neurological disorder

Phabphal K, Setthawatcharawanich S.

Division of Neurology, Department of Internal Medicine,

Prince of Songkla University, Hat Yai, Songkhla, 90110, Thailand

Songkla Med J 2005;23(3):193-201

The common causes of dangerously increased intracranial pressure are cerebrovascular disease and head injury. Glycerol has been mostly used in neurological patients who have increased intracranial pressure. The mechanism depends on the different osmolalities between blood vessel and brain parenchyma leading to fluid shift from brain parenchyma into blood vessel, resulting in decreasing intracranial pressure. Most studies found that glycerol can decrease intracranial pressure but it has no effect on mortality or morbidity. The clinical utility of glycerol in neurological disease is reviewed in this article.

Key words: glycerol and neurology

¹พ.บ.,(อายุรศาสตร์), ว.ว.(ประสาทวิทยา) อาจารย์ ²พ.บ., ว.ว.(อายุรศาสตร์), ว.ว.(ประสาทวิทยา) ผู้ช่วยศาสตราจารย์ หน่วยประสาทวิทยา
ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์
อ. หาดใหญ่ จ. สงขลา 90112
รับต้นฉบับวันที่ 1 ธันวาคม 2547 รับลงตีพิมพ์วันที่ 20 เมษายน 2548

บทคัดย่อ:

ความดันภายในกะโหลกศีรษะสูงเป็นภาวะฉุกเฉินทางระบบประสาทที่สำคัญ Glycerol เป็นสารเคมีที่นำมาใช้ในการรักษาผู้ป่วยที่มีความดันภายในกะโหลกศีรษะสูงโดยอาศัยความแตกต่างของ osmolarity ระหว่างหลอดเลือดและเนื้อสมอง ทำให้มีการดึงน้ำจากเนื้อสมองเข้ามาในหลอดเลือดส่งผลให้ความดันภายในกะโหลกศีรษะลดลง โรคที่มีความดันภายในกะโหลกศีรษะสูงที่พบบ่อยได้แก่โรคหลอดเลือดสมองและบาดเจ็บที่ศีรษะ โดยพบว่าสามารถลดความดันภายในกะโหลกศีรษะได้แต่ไม่มีผลลดอัตราการตายหรือภาวะทุพพลภาพซึ่งในบทความนี้ได้ทบทวนบทความเกี่ยวกับการใช้ glycerol ในโรคทางระบบประสาท

คำสำคัญ: glycerol and neurology

บทนำ

Glycerol เป็นสารเคมีที่มีการนำมาใช้ในทางระบบประสาทมานานกว่า 40 ปี¹ ส่วนใหญ่มักนำมาใช้เกี่ยวกับการรักษาความผิดปกติของระบบประสาทส่วนกลางโดยเฉพาะสมองโดยมีกลไกที่สำคัญ คือ การลดความดันภายในกะโหลกศีรษะ อย่างไรก็ตามในปัจจุบันมีการนำ glycerol มาใช้กันอย่างแพร่หลายในด้านอื่นๆ มากขึ้นเช่นเป็น neuroprotective agent²⁻⁵ เป็นต้น ในบทความนี้ได้รวบรวมประโยชน์ของการใช้ glycerol ในระบบประสาทด้านต่างๆ โดยพิจารณาถึงผลที่ได้รับ และผลเสียที่เกิดขึ้นโดยอาศัยข้อมูลจากการศึกษาเป็นพื้นฐาน

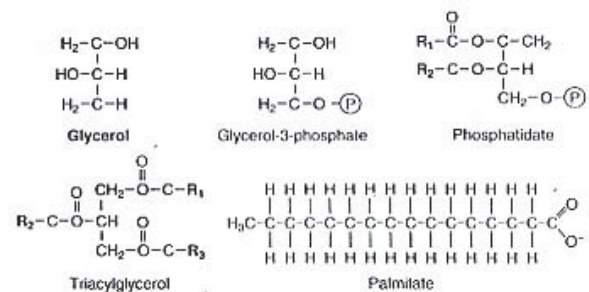
คุณสมบัติของ glycerol⁶

Glycerol (1, 2, 3, propanetriol) (รูปที่ 1, 2) มีน้ำหนักโมเลกุลประมาณ 92 กรัม สร้างขึ้นภายในหลอดเลือดจากไขมันชื่อ triacylglycerol โดยอาศัยเอนไซม์ lipase ในการสังเคราะห์ นอกจากนี้ glycerol สามารถสร้างขึ้นภายในเซลล์จาก glycerol-3-phosphate ในภาวะปกติร่างกายมี glycerol ในระดับความเข้มข้นน้อยกว่า 0.1 มิลลิโมลต่อลิตร มีคุณสมบัติละลายในน้ำได้ดีกว่าไขมัน มีสภาพเป็นกรดซึ่งเป็นได้ทั้ง inorganic acid และ organic acid สามารถซึมผ่าน blood brain barrier ได้แต่ช้ามาก^{7,8} และสามารถสะสมในเนื้อเยื่อสมองได้อันเป็นสาเหตุสำคัญของการเกิดปรากฏการณ์ rebound⁹⁻¹² ดังจะกล่าวรายละเอียดต่อไป

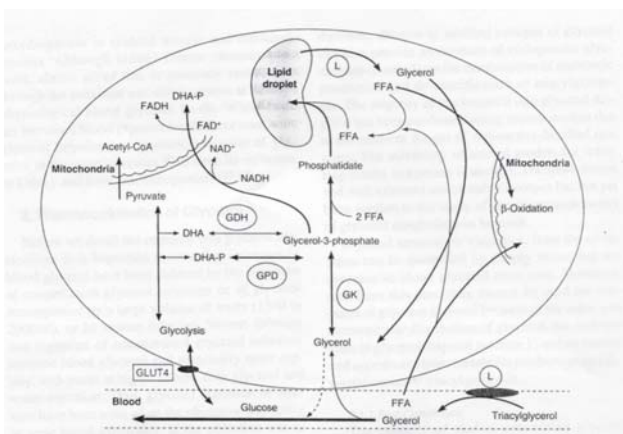
เมื่อร่างกายรับ glycerol เข้าไปจะมีการกระจายตัวไปตามส่วนต่างๆ ของร่างกาย โดยจะมี volume of distribution ประมาณร้อยละ 65 ของ total body mass ซึ่งเรียกว่า glycerol space

การกำจัด glycerol ออกจากร่างกายมี 2 วิธีคือ ผ่านกระบวนการสลายภายในร่างกายและการขับถ่ายทางไต การสลาย

โดยผ่านกระบวนการสลายภายในร่างกายเป็นขบวนการหลักของการกำจัด glycerol โดยอาศัยเอนไซม์หลักคือ glycerol dehydrogenase ซึ่งพบได้ที่ตับ ไต กล้ามเนื้อลาย ลำไส้ และเนื้อเยื่อ adipose ส่วนในเนื้อสมองนั้นพบน้อยมาก กระบวนการสลายในร่างกายแบ่งเป็น 2 ชนิด ได้แก่ กระบวนการ oxidation และ gluconeogenesis การสลายด้วยวิธี oxidation นั้น มีอัตราการกำจัดประมาณ 0.6 กรัมต่อชั่วโมง ปัจจัยที่มีผลต่อการกำจัด ได้แก่ ความอ้วน, โรคเบาหวาน และอายุที่มากเป็นต้น โดยพบว่าผู้ที่อ้วนและเป็นเบาหวานจะมีอัตราการกำจัดประมาณ 1.4 กรัม ต่อชั่วโมง เชื่อว่าในผู้ป่วยกลุ่มนี้มี basal lipid oxidation สูงกว่า ส่วนการสลายด้วยวิธีเปลี่ยนเป็น gluconeogenesis นั้นจะมีค่าประมาณร้อยละ 38 ของการสลายทั้งหมดและจะสูงมากถึงร้อยละ 79 ใน ผู้ป่วยอ้วน การกำจัด glycerol นั้นนอกจากจะขึ้นกับปัจจัยดังกล่าวข้างต้นยังขึ้นกับระดับของ glycerol ในกระแสเลือดด้วย โดยจะแปรผันตรงกับระดับความเข้มข้นในเลือด ในกรณีที่ความเข้มข้นในเลือดสูงมากกว่า 1.6 มิลลิโมลต่อลิตร จะเกินขีดความสามารถของกระบวนการสลายในร่างกาย ต้องกำจัดโดยการขับออกทางไตโดยไม่มีกรเปลี่ยนแปลงรูปโครงสร้าง



รูปที่ 1 แสดงโครงสร้างของ glycerol, glycerol-3-phosphate, phosphatidate,



รูปที่ 2 แสดงการเปลี่ยนแปลงทางเคมีของ glycerol ในร่างกาย

DHA: dihydroxyacetone, DHA-P: dihydroxyacetone phosphate, FAD⁺: oxidized form of flavin
 Adenine dinucleotide, FADH: reduced form of flavin adenine dinucleotide, FFA: free fatty acid,
 GAD: glycerol dehydrogenase, GK glycerol kinase,
 GLUT₄: glucose transport protein, GPD: glycerol phosphate dehydrogenase, L: lipase, NAD⁺: oxidized form of nicotinamide adenine dinucleotide,
 NADH: reduced form of nicotinamide adenine dinucleotide

โดยสรุป การกำจัด glycerol ของร่างกายมี 2 วิธี คือ ผ่านกระบวนการสลายในร่างกายและการขับออกทางไต ซึ่งโดยทั่วไปจะมีอัตราส่วน 80 ต่อ 20 ตามลำดับ การบริหาร glycerol สามารถให้ได้ 2 ทาง คือ ในรูปปรับประทานมีความเข้มข้นขนาด 50% และ 100% glycerol มีน้ำตาลเป็นองค์ประกอบจึงมีรสหวาน ขนาดที่ให้ 0.5-1.0 กรัม/กิโลกรัม ทุก 8-12 ชั่วโมง ส่วนในรูปทางหลอดเลือดดำมีความเข้มข้นขนาด 10% เริ่มขนาด 0.5 กรัม/กิโลกรัม ทุก 4-6 ชั่วโมง ในอัตรา 125 มิลลิลิตร/ชั่วโมง ระยะเวลาที่สามารถให้ได้ไม่มีการสรุปชัดเจน แต่มีรายงานที่ให้ glycerol นานถึง 10 วัน⁹ อย่างไรก็ตามมีรายงานการให้ glycerol เป็นระยะเวลานาน เกินกว่า 72 ชั่วโมง จะทำให้เกิดมีการสะสมของ glycerol ในเนื้อสมองได้ซึ่งสามารถทำให้เกิดปรากฏการณ์ rebound จนมีอาการแสดงของความดันภายในสมองที่เพิ่มขึ้น ดังนั้นการให้ยาเกินกว่า 72 ชั่วโมง จึงควรระมัดระวังปรากฏการณ์ดังกล่าว

การให้ glycerol ในรูปปรับประทานมี peak distribution half life 22.6 นาที และ elimination half life 143 นาที ส่วนการให้ทางรูปหยดเข้าหลอดเลือดดำมี peak distribution half life 12 นาที

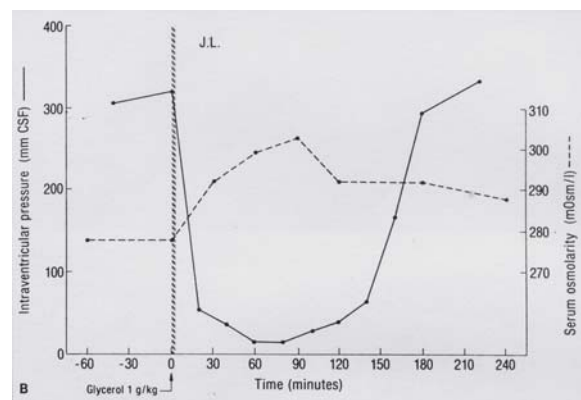
จึงต้องให้บ่อยกว่ารูปปรับประทาน เนื่องจากฤทธิ์ของ glycerol ที่ต้องการคือทำให้เกิดความแตกต่างของ osmolarity ระหว่างเลือดกับเนื้อสมอง การที่จะทำให้ความแตกต่างนั้นต้องให้ glycerol อย่างรวดเร็วเพื่อเพิ่ม osmolarity ในเลือดจากการศึกษาพบว่าการศึกษาที่มีความเข้มข้นของ glycerol สูง 15 มิลลิโมลต่อลิตร จะเพิ่ม serum osmolarity 10 มิลลิออสโมลต่อกิโลกรัม แต่บางการศึกษาพบว่าฤทธิ์ของการลดความดันภายในกะโหลกศีรษะ ไม่สัมพันธ์กับระดับความเข้มข้นของ glycerol และ serum osmolarity^{9,10}

กลไกการออกฤทธิ์ของ glycerol

Glycerol ถูกนำมาใช้ในการรักษาผู้ป่วยทางระบบประสาท ครั้งแรกโดย Bovet D. ในปี พ.ศ. 2504 และมีการใช้มากขึ้นเรื่อย ๆ จนถึงปัจจุบัน กลไกการออกฤทธิ์ของ glycerol ในการรักษาผู้ป่วยสรุปได้ดังนี้

ลดความดันภายในกะโหลกศีรษะ

การใช้ glycerol ในการลดความดันภายในกะโหลกศีรษะนั้น เริ่มมีการศึกษาครั้งแรกโดย Cantone และคณะในปี พ.ศ. 2507 ในผู้ป่วย head trauma จากนั้นก็มีการศึกษาต่อในผู้ป่วยที่เป็น pseudotumor cerebri, ไข้สมองอักเสบ, Reye's syndrome และโรคหลอดเลือดสมองทั้งชนิดหลอดเลือดอุดตันและเลือดออก^{9, 13-17} โดยใช้ glycerol ชนิดรับประทานขนาด 0.5-1.0 กรัม/กิโลกรัม สามารถลดความดันภายในกะโหลกศีรษะได้ดี โดยจะออกฤทธิ์ภายใน 30 นาที อยู่ได้นานประมาณ 90 นาที⁹ (รูปที่ 3)



รูปที่ 3 แสดงความสัมพันธ์ระหว่าง intraventricular pressure, serum osmolarity และการให้ glycerol ชนิดรับประทาน ครั้งเดียวขนาด 1 กรัม/กิโลกรัม เส้นประ แสดง serum osmolarity เส้นทึบ แสดง intraventricular pressure

กลไกการลดความดันภายในกะโหลกศีรษะคือ อาศัยความแตกต่างของ osmolarity ระหว่างหลอดเลือด และเนื้อสมอง การเพิ่ม serum osmolarity ให้มากกว่าปกติอย่างรวดเร็วจะทำให้เกิดความแตกต่างระหว่าง osmolarity ในเลือดขณะนั้นกับในเนื้อเยื่อบริเวณ blood brain barrier ที่ปกติทำให้มีการดึงน้ำจากบริเวณที่มี osmolarity ต่ำซึ่งคือเนื้อเยื่อสมองที่ปกติ และบวม (บริเวณที่ blood brain barrier ดี) เข้ามาในหลอดเลือด ทำให้มีการไหลเวียนของ cerebral blood flow ดีขึ้นและน้ำที่ดึงเข้ามาในหลอดเลือดจะไหลเวียนไปยังส่วนต่างๆของร่างกายและขับออกทางปัสสาวะทำให้ความดันภายในกะโหลกศีรษะลดลง จากการศึกษพบว่า การลดความดันภายในกะโหลกศีรษะให้ได้ผลดี ควรให้ osmolarity ในเลือดเพิ่มขึ้นประมาณ 30-35 มิลลิออสโมล เพื่อให้มีการดึงน้ำจากเนื้อสมองเข้ามาในหลอดเลือด อย่างไรก็ตามมีหลายการศึกษาพบว่า การเพิ่ม osmolarity ในหลอดเลือดเพียงเล็กน้อยก็สามารถที่จะลดความดันภายในสมองได้ดี¹⁰ กลไกอื่นๆ คือ ลดการสร้างน้ำไขสันหลังโดยยับยั้ง K^+ -ATPase ที่ choroids plexus ซึ่งเป็นเอนไซม์ ที่จำเป็นในการสร้างน้ำไขสันหลัง¹⁸

2. Neuroprotective property^{4, 5, 19, 20}

2.1 Hemodynamic effect ของสมอง Glycerol ทำให้ cerebral blood volume เพิ่มขึ้น โดยอาจเป็นผลของการลดความดันภายในกะโหลกศีรษะของ glycerol การเพิ่ม cerebral blood flow และ cerebral blood volume นั้นสามารถเพิ่มทั้งส่วนของบริเวณที่มีพยาธิสภาพและบริเวณที่ปกติซึ่งยืนยันได้จากการใช้ isotope technique และลักษณะของ EEG

2.2 Systemic effect เมื่อฉีด glycerol เข้าไปในร่างกาย จะพบว่า มีระดับของ glucose, pyrophosphate, lactate และ triglyceride เพิ่มขึ้น แต่ free fatty acid และ inorganic phosphate ลดลง แสดงว่ามีการลดการเผาผลาญของ organic phosphate อันเป็นแหล่งให้พลังงานสูงแก่ร่างกาย และเป็นส่วนประกอบของเซลล์ที่สำคัญของร่างกาย การเพิ่มระดับของ glucose เป็นผลจาก gluconeogenesis ของ glycerol ส่วนการเพิ่มระดับ pyruvate และ lactate เป็นผลจากการที่มี glucose สูงขึ้น

2.3 Cerebral metabolic effect Meyer และคณะ⁵ ได้แสดงให้เห็นว่า hemispheric blood flow เพิ่มขึ้น ส่วน metabolic index of oxygen consumption, carbon dioxide production และ hemispheric respiration quotient ลดลงภายหลังการให้ glycerol โดยไม่มีการเปลี่ยนแปลงของ hemispheric glucose consumption แม้ว่าระดับน้ำตาลจะสูงขึ้นและไม่พบการใช้ anaerobic metabolism เพราะไม่มีการเปลี่ยนแปลงของ pyruvate และ lactate ใน cerebral circulation

ในกรณีที่มีการอุดตันของหลอดเลือดในสมองจะพบ free fatty acid และ inorganic phosphate สูงขึ้น แสดงว่ามีการทำลายผนังเซลล์ การสลายไขมันและ organic phosphate ซึ่งเป็นแหล่งพลังงานที่สำคัญของสมอง เมื่อมีการให้ glycerol จะพบว่า free fatty acid และ inorganic phosphate ต่ำลง โดยสรุปผลของ glycerol ต่อเมตาบอลิซึมของสมองมีดังนี้

1. เพิ่มเลือดไปเลี้ยงสมอง และเพิ่ม cerebral distribution perfusion ในสมองส่วนที่ปกติและผิดปกติซึ่งอาจจะเป็นผลมาจากการลดความดันภายในสมอง

2. ปรับสมดุลของเมตาบอลิซึมโดยมีผลกับเมตาบอลิซึมของไขมัน ทำให้มีผลโดยตรงต่อกระบวนการการทำงานของเซลล์ โดยเฉพาะ oxidative phosphorylation และมีการลดการใช้ ออกซิเจนของสมอง

ผลแทรกซ้อนหรือผลข้างเคียงของ glycerol

1. ภาวะ rebound increased intracranial hypertension^{11, 21}

Osmotic agent ที่พบว่าเกิด rebound increased intracranial hypertension ได้บ่อยคือ mannitol แต่ glycerol ก็สามารถทำให้เกิดได้หลังจากการใช้เป็นระยะเวลาสั้นๆ เมื่อพิจารณารูปที่ 3 จะพบว่าเมื่อ serum osmolarity สูงขึ้น (เส้นประ) ความดันภายในโพรงสมองจะลดลง อธิบายได้จากความแตกต่างระหว่าง osmolarity ในเลือดและเนื้อสมอง ทำให้มีการดึงน้ำออกจากเนื้อสมองส่งผลให้ความดันภายในกะโหลกศีรษะลดลง เมื่อเวลาผ่านไปนานๆ กลับพบว่า ความดันภายในกะโหลกศีรษะค่อยๆ สูงขึ้น ทั้งนี้ อธิบายได้จากกลไก 2 ประการ ประการแรก เกิดการซึมผ่านของ glycerol เข้าไปสะสมในเนื้อสมองส่งผลให้ความแตกต่างระหว่าง osmolarity ในเนื้อสมองและหลอดเลือดน้อยลง ถ้ามีการสะสม glycerol ในเนื้อสมองมากจนถึงระดับที่มี osmolarity ของเนื้อสมองมากกว่าในเลือด จะทำให้มีการดึงน้ำจากหลอดเลือดเข้ามาในเนื้อสมอง^{6, 7, 12} ประการที่สอง การเพิ่ม osmolarity ในหลอดเลือด จะทำให้มีการดึงน้ำจากเนื้อสมอง ทำให้เนื้อสมองขาดน้ำ ดังนั้นเนื้อสมองจึงพยายามป้องกันตัวเองจากภาวะขาดน้ำ โดยการสร้างและสะสมสารที่เรียกว่า osmolyte ขึ้นมาเพื่อรักษาภาวะสมดุลทำให้ osmolarity ในเนื้อเยื่อสมองสูงขึ้น สาร osmolyte ดังกล่าวคือ กรดอะมิโน ที่สำคัญ ได้แก่ glutamine การสร้างสารดังกล่าวจะเกิดใน 1 ชั่วโมงหลังจากการเปลี่ยนแปลง serum osmolarity^{18, 22}

2. Macrohematuria

Albizzati²³ ได้รายงานภาวะ macrohematuria ในผู้ป่วยที่ได้รับ

glycerol ในรูปทางหลอดเลือดดำถึงร้อยละ 34 โดยส่วนใหญ่แล้วไม่รุนแรงหายเองได้หลังหยุดยา การเกิด macrohematuria ยังไม่ทราบกลไกที่แน่ชัดและไม่ทราบถึงปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้เกิด macrohematuria ดังนั้นควรที่จะเฝ้าติดตามผู้ป่วยเป็นระยะๆ

3. Hemolysis

Albizzati²³ พบ intravascular hemolysis ถึงร้อยละ 98 และ hemoglobin ลดลง 1.2g% แต่ไม่มีอาการทางคลินิก สามารถอธิบายได้จากการเปลี่ยนแปลงของ osmolarity และพบมากขึ้นถ้าให้ glycerol ในอัตราที่มากกว่า 125 มิลลิลิตร/ชั่วโมง หรือให้ glycerol ที่มีความเข้มข้นมากกว่าร้อยละ 10 ในรูปหยดเข้าหลอดเลือดดำ

4. Increased systolic blood pressure²⁴

เนื่องจาก osmolarity ที่สูงขึ้นในหลอดเลือดจาก glycerol ทำให้มีการดึงน้ำจากสมองเข้ามาอยู่ในหลอดเลือด ส่งผลให้ปริมาตรของเหลวเพิ่มมากขึ้น ดังนั้นความดันโลหิตจึงเพิ่มมากขึ้นโดยทั่วไปจะเพิ่มประมาณ 5 มิลลิเมตรปรอท โดยไม่มีอันตราย

5. Biochemical abnormalities²⁵

ความผิดปกติดังกล่าว ได้แก่ hyperglycemia และ hyperosmolarity เนื่องจาก glycerol มีน้ำตาลเป็นองค์ประกอบและเป็นตัวเร่งปฏิกิริยา gluconeogenesis จึงทำให้น้ำตาลสูงขึ้นในเลือด ควรเฝ้าระวังโดยเฉพาะในผู้ป่วยเบาหวาน สำหรับ hyperosmolarity อธิบายได้ในทำนองเดียวกัน โดยทั่วไปแนะนำให้ตรวจ osmolarity ในเลือดเป็นระยะๆ ไม่ควรสูงกว่า 320 มิลลิออสโมล/ลิตร เพราะที่ขนาด 320 มิลลิออสโมล/ลิตร เป็นขนาดที่ลดความดันภายในกะโหลกศีรษะและสมองบวมได้เต็มที่แล้ว หากสูงกว่านี้ จะทำให้ความดัน ลดลง ไตเสียการทำงาน แม้จะยังดึงน้ำจากสมองได้ แต่เลือดจะไปเลี้ยงสมองไม่พอทำให้อาการทางสมองเลวลงแทนที่จะดีขึ้น ที่สำคัญและเป็นข้อควรระวังคือ การคำนวณ osmolarity ในเลือดโดยการใช้สูตร $2(\text{Na} + \text{K}) + (\text{glucose}/18) + (\text{BUN}/1.8)$ นั้นไม่สามารถนำมาใช้แทนการวัดโดยตรงได้ เนื่องจาก glycerol เป็นสารแปลกปลอมและไม่มีการแทนค่าในสูตรดังกล่าว ดังนั้นค่าที่ได้จากการคำนวณจะต่ำกว่าความเป็นจริง นอกจากนั้นการใช้ urine specific gravity ก็ไม่สามารถนำมาใช้ในการบอกถึงความเข้มข้นในเลือดได้เช่นกัน เพราะ glycerol ที่ถูกขับออกมาในปัสสาวะจะทำให้ urine specific gravity สูงกว่าความเป็นจริง ดังนั้นจึงควรวัด serum osmolarity โดยตรงแทนการใช้สูตรคำนวณ

Glycerol สามารถใช้กับโรคทางระบบประสาทหลายโรคได้ผลดี นอกจากนี้ยังสามารถใช้กับโรคอื่นๆ ได้อีกด้วย (ตารางที่ 1) ในบทความนี้จะนำเสนอเฉพาะส่วนของระบบประสาทเท่านั้น

ตารางที่ 1 แสดงการใช้ glycerol ในทางการแพทย์^{6,20}

Disease	Mechanism
I. Neurology	
Intracranial hypertension	Osmotic dehydration + neuroprotective
Traumatic head injury	
Stroke (infraction and hemorrhage)	
Tumor and carcinomatous meningitis	
Meningitis, Encephalitis, Reye's syndrome	
Cerebral edema from other cause	
Trigeminal neuralgia	
Normal pressure hydrocephalus	
II. Diabetes (type2)	Alternative glycolytic
	Intermediate decrease
	blood free fatty acid
III. Intraocular hypertension	Osmotic dehydration
Glaucoma	
IV. Acute gastrointestinal disease	Increase intestinal water absorption
V. Dehydration eg. For sport	Osmotic retention of added fluid intake

1. การใช้ glycerol กับกรดลดความดันภายในกะโหลกศีรษะ

การใช้ glycerol ลดความดันภายในกะโหลกศีรษะ เป็นที่นิยมมากที่สุดโดยลดความดันภายในกะโหลกศีรษะที่เกิดจากสาเหตุต่างๆ ที่สำคัญได้แก่

1.1 โรคหลอดเลือดสมอง^{13-16,26-29}

ภาวะแทรกซ้อนที่สำคัญและเป็นสาเหตุที่ทำให้มีการเสียชีวิตของคนที่ใช้โรคหลอดเลือดสมอง คือ การเพิ่มความดันภายในกะโหลกศีรษะและทำให้สมองเลื่อน^{26,30-32} การรักษาที่ลดความดันภายในกะโหลกศีรษะได้ดีคือ decompressive surgery³³ ในขณะที่คอบเวลาในการผ่าตัดนั้น การรักษาอื่นที่ช่วยลดความดันภายในกะโหลกศีรษะได้ ได้แก่ การทำ hyperventilation และการใช้ osmotic agent เช่น hypertonic glucose, sucrose, urea, mannitol และ glycerol การใช้ osmotic agent จะทำให้เกิด osmotic gradient จึงมีการเคลื่อนที่ของของเหลวในเนื้อเยื่อสมองในส่วนที่ปกติ และส่วนที่บวมไปยังหลอดเลือดดำฝอยเป็นผลให้ปริมาตรสมองลดลงและความดันภายในกะโหลกศีรษะลดลงในที่สุด ปัจจุบัน hypertonic agent ที่มีหลักฐานยืนยันว่าได้ประโยชน์คือ mannitol แต่ไม่ลดอัตราการตาย³⁴

เมื่อสมองขาดเลือดจากการอุดตันของหลอดเลือดสมอง จะมีการเปลี่ยนแปลงของเมตาโบลิซึมชนิดไม่ต้องพึ่งออกซิเจน ร่วมกับการเปลี่ยนแปลงของ ion homeostasis โดยมีการรั่วไหลของแคลเซียมเข้าเซลล์และโปแตสเซียมออกนอกเซลล์พร้อมกับโซเดียมและน้ำเข้าไปในเซลล์ทำให้เซลล์บวมเป็นเหตุให้ความดันภายในกะโหลกศีรษะเพิ่มขึ้นและชักนำให้เกิดสมองเลื่อนกลไกดังกล่าวมักจะเกิดใน 2-3 วันแรกหลังการอุดตันของหลอดเลือดสมองซึ่งเป็นสาเหตุของการเสียชีวิตและทุพพลภาพ

ภาวะเลือดออกในสมองจะทำให้สมองบวมชนิด cytotoxic และ vasogenic บางครั้งทำให้โพรงสมองโตจากการกดเบียดโพรงสมองหรือมีเลือดออกในโพรงสมองร่วมด้วย นอกจากนี้เนื้อสมองบริเวณรอบๆ ก้อนเลือดจะขาดเลือดจากการกดเบียดของก้อนเลือดทำให้เนื้อสมองตาย และมีกลไกเช่นเดียวกันกับเนื้อสมองตายในโรคหลอดเลือดสมองอุดตัน เหตุการณ์เหล่านี้จะให้ความดันภายในกะโหลกศีรษะเพิ่ม

การศึกษาการใช้ glycerol ในโรคหลอดเลือดสมองมีจุดมุ่งหมาย 2 ประการ คือ ลดความดันภายในกะโหลกศีรษะ และลดอัตราการเสียชีวิตรวมถึงภาวะทุพพลภาพที่เกิดขึ้น

1.1.1 การลดความดันภายในกะโหลกศีรษะ

Misiuk NS และ Kurgaev VI³⁵ ได้ศึกษาผู้ป่วยที่เป็นโรคหลอดเลือดสมองทั้งชนิดเลือดออกและชนิดอุดตัน ร่วมกัน มีความดันภายในกะโหลกศีรษะสูงโดยใช้ glycerol, mannitol และ furosemide พบว่าสามารถลดความดันภายในกะโหลกศีรษะร้อยละ 70-80, 65-70, และ 25-30 ตามลำดับ เมื่อวัดความดันภายในกะโหลกศีรษะ 7 ชั่วโมงหลังให้ยาพบว่าความดันภายในกะโหลกศีรษะเพิ่มขึ้นสู่ระดับปกติประมาณร้อยละ 50-60, 70-80 และ 4-6 ตามลำดับ ในรายงานอื่นๆ ก็ได้ผลในทำนองเดียวกัน³⁶⁻³⁸

1.1.2 การลดอัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองภาวะทุพพลภาพ

จากการศึกษาของ Righetti และคณะ¹⁶ มีการศึกษาแบบ systematic review ถึงผลของการใช้ glycerol ในผู้ป่วยหลอดเลือดสมองโดยแบ่งเป็นผลในระยะสั้นและระยะยาวดังนี้

1.1.2.1 ในระยะสั้น (< 14 วัน) จากการรวบรวมการศึกษาในอดีตชนิด randomized study ซึ่งบางการศึกษาได้ทำก่อนที่มี CT scan พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับ Glycerol จำนวน 482 ราย เปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุมจำนวน 463 ราย พบว่า glycerol ไม่สามารถลดอัตราการเสียชีวิตในระยะสั้น

เมื่อพิจารณาในรายละเอียดโดยแยกผู้ป่วยเป็นโรคหลอดเลือดสมองอุดตันและเลือดออกในสมองพบว่ากลุ่มที่มีเลือดออกในสมองอัตราการเสียชีวิตไม่ลดลง เมื่อพิจารณา

ในกลุ่มโรคหลอดเลือดสมองอุดตัน glycerol สามารถลดอัตราการเสียชีวิตได้

1.1.2.2 การลดอัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองในระยะยาว (6 เดือน)

จากการรวบรวมการศึกษาทั้งหมด 8 การศึกษา ชนิด randomized study ซึ่งเป็นการศึกษาระยะยาว (6 เดือน) กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ glycerol 412 ราย เปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม 389 ราย ผลการศึกษาพบว่า glycerol ไม่สามารถลดอัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วยได้ แม้เมื่อพิจารณาแยกกลุ่มโรคหลอดเลือดสมองอุดตันและโรคเลือดออกในสมองก็พบว่า glycerol ไม่สามารถลดอัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วยได้เช่นกัน

1.1.2.3 การลดภาวะทุพพลภาพ

จากการศึกษาทั้งหมดที่เป็นการศึกษาติดตามผู้ป่วยพบเพียง 2 การศึกษาที่ติดตามผู้ป่วยได้ดี โดยใช้ Modified Rankin Score เป็นตัวชี้วัด ผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองจำนวน 127 ราย เปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม 107 ราย โดยติดตามผู้ป่วยนาน 6 เดือนทั้งสองกลุ่มได้รับการทำกายภาพบำบัดเหมือนกันพบว่าภาวะทุพพลภาพไม่แตกต่างกันทั้งสองกลุ่ม

สรุป Glycerol สามารถลดความดันในกะโหลกศีรษะที่สูงได้แต่ยังไม่มีหลักฐานชัดเจนว่าลดอัตราการเสียชีวิต และภาวะทุพพลภาพ

1.2 โรค traumatic intracranial hypertension^{1,10,39}

การรักษา traumatic intracranial hypertension มีหลายวิธีการใช้ osmotic agent เป็นวิธีหนึ่งที่ยิยมใช้ในการลดความดันภายในกะโหลกศีรษะและสารที่ใช้กันมากที่สุดคือ mannitol แม้จะลดความดันภายในกะโหลกศีรษะได้ดี แต่มีข้อเสียหลายประการ เช่น rebound increased intracranial hypertension, systemic dehydration สำหรับการใช้นั้น Wald และคณะ³⁹ ได้ศึกษาในผู้ป่วยที่ได้รับอุบัติเหตุทางสมองและมีความดันภายในกะโหลกศีรษะสูงพบว่า glycerol สามารถลดความดันภายในกะโหลกศีรษะได้มากกว่าร้อยละ 50-70 ในระยะเวลา 30 นาที ระยะเวลาออกฤทธิ์สูงสุดนาน 60-90 นาที มีผลแทรกซ้อนน้อยมาก นอกจากนั้นยังพบว่า การลดความดันภายในกะโหลกศีรษะไม่ได้ขึ้นกับการเปลี่ยนแปลงของ serum osmolarity³⁹ อย่างไรก็ตามการศึกษาดังกล่าวไม่ได้พิจารณาผลด้านอื่น เช่น การลดอัตราการตายหรือภาวะทุพพลภาพ

1.3 โรคเยื่อหุ้มสมองอักเสบ

มีรายงานการใช้ glycerol ในเด็กที่เป็นโรคเยื่อหุ้มสมองอักเสบจากเชื้อแบคทีเรีย พบว่าสามารถลดการเกิดหูหนวกได้⁴⁰ ส่วนเยื่อหุ้มสมองอักเสบจากวัณโรคและเชื้อ cryptococcus ยังไม่มี

รายงานแต่ด้วยกลไกการออกฤทธิ์ของยาน่าจะใช้ลดความดันภายในกะโหลกศีรษะได้

1.4 โรคอื่นๆ

มีรายงานประปรายถึงการใช้ glycerol ในภาวะสมองบวมจากสาเหตุอื่นๆ เช่น Reye's syndrome⁴¹, benign intracranial hypertension⁴² พบว่าได้ผลดี

2. การใช้ glycerol ใน normal pressure hydrocephalus^{20,44}

Kimura และคณะ⁴³ ได้ศึกษาโดยใช้ xenon-133 (single-photon emission) CT scan เพื่อดูและประเมิน hemodynamic ที่บริเวณ periventricular ในผู้ป่วย normal pressure hydrocephalus พบว่าการไหลเวียนของเลือดบริเวณดังกล่าวลดลง ต่อมา Ischikava และคณะ²⁰ ได้ศึกษาต่อในผู้ป่วย normal pressure hydrocephalus ที่ทำการรักษาด้วย shunt พบว่า ผู้ป่วย secondary normal pressure hydrocephalus ที่ทำ shunt จะมี cerebral blood flow และ metabolic rate of oxygen เพิ่มขึ้นขณะที่ cerebral oxygen extraction fraction ลดลงและมีอาการดีขึ้นชัดเจน กลไกหนึ่งของ glycerol คือทำให้ cerebral blood flow เพิ่มขึ้น ดังนั้นจึงมีการนำ glycerol มาใช้ในผู้ป่วย normal pressure hydrocephalus ชนิดไม่ทราบสาเหตุ และชนิดมีสาเหตุที่ไม่ตอบสนองต่อการใส่ shunt พบว่าได้ผลดีในด้านเพิ่ม cerebral blood flow, metabolism rate of oxygen และมี cerebral oxygen extraction fraction ลดลงแต่ในด้านการลดอาการผิดปกตินั้นยังไม่มีการศึกษา

3. การใช้ glycerol ใน trigeminal neuralgia⁴⁵⁻⁴⁷

Trigeminal neuralgia เป็นโรคทางระบบประสาทที่พบบ่อยซึ่งส่วนใหญ่เป็น idiopathic มีเพียงส่วนน้อยที่มีสาเหตุชัดเจน เช่น multiple sclerosis การรักษามักตอบสนองดีต่อยา tricyclic antidepressant และ antiepileptic drug กลุ่มที่ต่อต้านการรักษาด้วยยาจะใช้วิธีผ่าตัดในผู้ป่วยบางรายที่ไม่สามารถผ่าตัดได้นั้น glycerol เป็นทางเลือกอีกทางที่ได้ผลดีโดยใช้ขนาด 0.5-1.0 มิลลิลิตร ฉีดผ่านทาง gasserian fossa ในปัจจุบันมีการศึกษาการใช้ glycerol ในการรักษา trigeminal neuralgia มากขึ้นและพบการตอบสนองค่อนข้างดี สามารถความเจ็บปวดได้ถึงร้อยละ 80-90 มีส่วนน้อยที่ต้องรักษาซ้ำ และเมื่อได้ glycerol ซ้ำก็ยังคงตอบสนองดี การติดตามผู้ป่วยนาน 5 ปี พบว่าไม่มีความเจ็บปวดถึงร้อยละ 78

Trigeminal neuralgia ที่สัมพันธ์กับ multiple sclerosis ก็มีการศึกษาเช่นกันโดยเฉพาะในรายที่ดื้อต่อยารักษาทั่วไป Kondzioka และคณะ⁴⁷ ใช้วิธี percutaneous retrogasserian glycerol rhizotomy พบว่าได้ผลดีมากสามารถหยุดยาที่ใช้บรรเทาปวดได้

สรุป

Glycerol เป็นสารเคมีที่ใช้กันมากในชั้นในทางระบบประสาทโดยอาศัยกลไกการออกฤทธิ์ของ glycerol ในด้านการลดความดันภายในกะโหลกศีรษะ โดยเฉพาะในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองและผู้ป่วยที่ได้รับบาดเจ็บทางสมองที่มีความดันในกะโหลกศีรษะสูง อย่างไรก็ตาม glycerol ไม่มีผลต่ออัตราการตายของผู้ป่วยหรือภาวะทุพพลภาพ ส่วนการใช้ในด้านอื่น ๆ ได้แก่ normal pressure hydrocephalus และ trigeminal neuralgia เริ่มมีการศึกษามากขึ้น และได้ผลน่าพอใจ ผลแทรกซ้อนของ glycerol พบน้อยมาก การใช้เป็นระยะเวลาสั้นๆ จะทำให้มีความดันในกะโหลกศีรษะเพิ่มขึ้นเช่นเดียวกับ osmotic agent อื่นๆ

เอกสารอ้างอิง

1. Cantone GP, Guidetti B, Vimo M. Oral glycerol for the reduction of intracranial pressure. *J Neurosurg* 1964;2: 278-83.
2. Dietis Aes, Harison MJG. The effect of isovolumic hemodilution and intravenous glycerol on the sequela of middle artery occlusion in the rat. *J Neurol Neurosurg Neuropsychol* 1986;49:248-30.
3. Ott EO, Mathew NT, Meyer JS. Redistribution of regional blood flow after glycerol infusion in acute cerebral infarction. *Neurology* 1974;24:1117-26.
4. Bruce DA, Langfitt JW. Regional blood flow intracranial pressure and brain metabolism in comatose patient. *J Neurosurg* 1973;38:131-44.
5. Mayer JS, Fukuuchi Y, Shimazu K, Huchi T, Ericsson AD. Effect of intravenous infusion of glycerol on hemispheric blood flow and metabolism in patients with acute cerebral infarction. *Stroke* 1972;3:168-72.
6. Robert AR, Sharon EG. Glycerol: biochemistry, pharmacokinetics and clinical and practical applications. *Sport Med* 1998;26:145-67.
7. Waterhouse JM, Coxon RV. The entry of glycerol into brain tissue. *J Neurol Sci* 1970;10:305-11.
8. Guisado R, Ariest AL, Massry SG. Effects of glycerol infusions on brain nature and electrolyte. *Am J Physiol* 1974;227:865-72.

9. Rottenberg DA, Hurwitz BJ, Posner JB. The effect of glycerol on intraventricular pressure in man. *Neurology* 1977;27:600-8.
10. Briestro A, Alberti R, Galli R, Cancela M, Soca A, Panzardo, et al. Osmotherapy for increase intracranial pressure: comparisons between mannitol and glycerol. *Acta Neurochir (wien)* 1997;139:725-32.
11. Newkirk TA, Tourtellotte WW, Reingrass JL. Prolonged control of increase intracranial pressure with glycerol. *Arch Neurol* 1972;95-6.
12. Guisado R, Tourtellotte WW, Arieff AI, Tomiyasu U, Misahra SK, Schotz MC. Rebound phenomenon complicating cerebral dehydration with glycerol. *J Neurosurg* 1975;42:226-28.
13. Plotniov JS. Antiedematic action of glycerol in intracranial hemorrhage. *Neurology* 1981;32:1178-85.
14. Mayer JS, Chavney JS. Treatment with glycerol of cerebral edema due to acute cerebral infarction. *Lancet* 1971;2:993-97.
15. Yu yl, Kamura CR, Lauder IJ, Chaung YK, Chan FL, Kou M, et al. Treatment of cerebral hemorrhage with intravenous glycerol. *Stroke* 1992;23:967-71.
16. Righetti E, Celani MG, Cantisani T, Sterzi R, Boysen G, Ricci S. Glycerol for acute stroke. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000;4:CD000096.
17. Mickell JJ, Reigel DH, Cook DR, Binda RE, Safar P. Intracranial pressure; monitoring and normalization therapy in children. *Pediatrics* 1977;59:606-13.
18. Albers RW, Koval GJ. Sodium-potassium-activated adenosine triphosphate VII. Concurrent inhibition of Na^+ - K^+ -adenosine triphosphatase and activation of K^+ -nitrophenylphosphate activities. *J Biol Chem* 1972;247:3088-92.
19. Toni D, Fiorelli M, Gentile M, Bastianello S, Sacchetti ML, Argentino C, et al. Prognosis neurological deficit secondary to acute ischemic stroke: a study on predictability, pathogenesis, and prognosis. *Arch Neurology* 1995;52:670-75.
20. Ishikawa M, Kikuchi K, Taki w, Suzuki A, Yasui N, Uemura K. Regional cerebral blood flow and oxygen metabolism in normal pressure hydrocephalus after subarachnoid hemorrhage. *Neuro Med Chri (Tokyo)*1989;29:382-88.
21. Tourtellotte WW, Reingrass JL, Newkirk TA. Cerebral dehydration of glycerol: I. Historical aspects with emphasis on the toxicity and intravenous administration. *Cli Pharmacol Ther* 1972;13:159-71.
22. Crone C. The permeability of brain capillaries to non-electrolyte. *Acta Physiol Scand* 1965;64:407-17.
23. Albizzati MG, Candelise L, Capitani E, Colombo A, Spinnler H. Association of glycerol to dexamethasone in treatment of stroke patients. *Acta Neurol Scand* 1979;60:77-84.
24. Frei A, Cottier C, Wunderlich P, Ludin E. Glycerol and dextran combined in the therapy of acute stroke. A placebo-controlled, double blind trial with a planned interim analysis. *Stroke* 1987;18:373-79.
25. Friedli W, Imbach P, Ghisleni-Steinegger S, Schwarz C, Maire P. Treatment with 10% glycerin in acute cerebral infarction. Double blind study. *Schweiz Med Wochenschr* 1979;109:737-43.
26. Mathew JS, Chavney JS. A double blind evaluation of glycerol therapy in acute cerebral infarction. *Lancet* 1972;12:1327-29.
27. Larsson O, Marinovich N, Barber K. Double-blind trial of glycerol therapy in early stroke. *Lancet* 1976;17:832-34.
28. Bayer A, Pathy MSJ, Newcome R. Double blind randomized trial of intravenous glycerol in acute stroke. *Lancet* 1987;21:405-8.
29. Yu yl, Kamura CR, Lauder IJ, Cheung YK, Chan FL, Kou M, et al. Treatment of acute cortical infarction with intravenous glycerol. *Stroke* 1993;24:1119-24.
30. Helwey-Lersen S, Sommer W, Strange P, Lester P, Boysen G. Prognosis for patients treated conservatively spontaneous intracranial hematoma. *Stroke* 1984;15:1045-48.
31. Silver FL, Norris JW, Lewis AJ, Hachinski VC. Early mortality following stroke: A prospective review. *Stroke* 1984;15:492-96.

32. Pongvarin N, Bhoopat W, Virlyavejakul A, Rodprasekl P, Buranasiri P, Sukondhabhant S, et al. Effect of dexamethasone in primary supratentorial intracranial hemorrhage. *N Engl J Med* 1987;316:547-48.
33. Fernandes HM, Gregson B, Siddique S. Surgery in intracranial hemorrhage. *Stroke* 2000;31:2511-16.
34. Berezki D, Liu M, Prado GF, Fekete I. Mannitol in stroke. *Cochrane Database Syst Rev*. 2001;1:CD001153. 35.
35. Misiuk NS, Kurgaev VI. Effect of glycerol, mannitol, and lasix on cerebrospinal fluid pressure in the acute period of a stroke. *Zh Nevropatol Psikhiatr Im S S Korsakova* 1981; 81:1149-52.
36. Gagliardi RJ, Guedes ML, Carvalho Neto RD. Evaluation of glycerol in the treatment of cerebral infarction. *AMB Rev Assoc Med Bras* 1991;37:27-35.
37. Tanaka S, Yoshimoto T, Suzuki J. Recirculation in the acute period of cerebral infarction: experimental research—brain swelling and its suppression using mannitol and glycerol. *No Shinkei Geka* 1980;8:633-8.
38. Suzuki J, Tanaka S, Yoshimoto T, Seki H. Recirculation in the acute period of cerebral infarction: experimental research on brain swelling and its suppression by using mannitol or glycerol. *Acta Neurochir (Wien)* 1980;54: 219-31.
39. Wald SL, McLaurin RL. Oral glycerol for the treatment of traumatic intracerebral hypertension. *J Neurosurg* 1982; 56:323-31.
40. Kilpi T, Peltola H, Jauhiainen T, Kallio MJ. Oral glycerol and intravenous dexamethasone in prevention neurologic and audiological sequelae of childhood bacterial meningitis. The Finnish Study Group. *Peadiatr Infec Dis J* 1995;14: 270-8.
41. Lovejoy JR, Brashan MJ, Lombroso CT, Smith AL. Anticerebral oedema therapy in Reye's syndrome. *Acta Dis Child* 1975;54:933-37.
42. Absolon MJ. Unusual presentation of benign intracranial hypertension: Early treatment with oral glycerol. *Br J Ophthalmol* 1966;50:683-88.
43. Kimura M, Tanaka A, Yoshinaga S. Significance of periventricular hemodynamics in normal pressure hydrocephalus. *Neurosurgery* 1992;30:701-4
44. Del Bigic MR, Bruni JE. Changes in perivascular vasculature of rabbit brain following induction of hydrocephalus and after shunting. *J Neurosurg* 1988;69:115-20.
45. Burchiel KJ. Percutaneous retrogasserian glycerol rhizolysis in the management of trigeminal neuralgia. *J neurosurg* 1988;69:361-6.
46. Young RF. Glycerol rhizolysis for treatment of trigeminal neuralgia. *J neurosurg* 1988;69:39-45.
47. Kondziolka D, Lunsford LD, Bissonette DJ. Long term results after glycerol rhizotomy for multiple sclerosis-related trigeminal neuralgia. *Can J Neurol Sci* 1994;2: 137-40.