

อาการผิดปกติทางระบบประสาทเป็นปัญหาสุขภาพที่ผู้ป่วยทุกคนมีความกังวลใจทั้งสิ้น ไม่ว่าจะอาการจะเป็นอาการแขนขาอ่อนแรง มึน งง หนักหัว เหม่อ หัวใจเต้นเร็ว ออกเดินเซ วิงเวียนศีรษะ หลงลืม ความจำไม่ดี ผู้ป่วยจะมีความกังวลใจกลัวว่าจะเป็นอาการของโรคหลอดเลือดสมอง และโรคอัลไซเมอร์ เมื่อไปพบแพทย์ อาจตรวจไม่พบความผิดปกติทางระบบประสาทที่ชัดเจน ยกเว้นในกรณีที่ เป็นโรคหลอดเลือดสมอง ก็จะพบอาการแขนขาอ่อนแรงชัดเจน แพทย์ก็จะให้การตรวจวินิจฉัยโรคและพิจารณาให้ยารักษาโรคตามที่แพทย์ให้การวินิจฉัย แต่อาการผู้ป่วยก็ไม่ได้ดีขึ้นอย่างชัดเจน ผู้ป่วยก็จะพยายามเสาะหายาบำรุงสมองมาใช้รักษาเพิ่มเติม โดยอาจหาซื้อจากร้านขายออนไลน์ ร้านขายยาทั่วไป คลินิกแพทย์ และแพทย์บางท่านก็เป็นผู้สั่งการรักษาให้ด้วยยาบำรุงสมองซึ่งยาบำรุงสมองที่มีอยู่ในประเทศไทยขณะนี้ ดังตารางที่ 1

ตารางที่ 1 ยาบำรุงสมอง หรือยาในกลุ่ม nootropic ที่มี
การใช้ในประเทศไทย

Trade name	Contents	Actions	indication
Arcalion 200	Sulbultamine	Antiasthenic	Asthenia
Bainto	GABA	GABA	Sleep promotion
Cavinton	Vinpocetine	Anthiyanix	Cerebral insufficiency
Hydergine	Co-degocrine mesylate	Modified cerebral neurotransmission	Mental deterioration
Methylcobal	Mecobala- mine	B12	Peripheral neuropathy
Nimotop	Nimodipine	Ca antagonist	Vasospasm in SAH
Nootropil	Piracetam	Exerts CNS activity	Decline of cerebral function
Sermion	Nicergoline	Reduce vascular resistance, increased CBF	Mental deterioration
Sibelium	Flunarizine	Ca antagonist	Migraine prophylaxis, vertigo
Stugeron	Cinnarizine	Reduced smooth muscle contraction	Cerebral insufficiency
Tanakan	Ginkgo biloba	Antiplatelet aggregation	Cerebral insufficiency
Trental	Pentoxifyline	Improved blood flow rheological properties of blood	Cerebral insufficiency Peripheral arterial occlusive

การใช้ยา Nicergoline ในโรกระบบประสาท

จันทิสรา รอดเดช,
สมศักดิ์ เกียมเก่า,
นันทวรรณ ชัยนิรันดร์,
รัชฎาพร สุนทรภาส

จันทิสรา รอดเดช¹, สมศักดิ์ เกียมเก่า^{2,3},
นันทวรรณ ชัยนิรันดร์^{1,3}, รัชฎาพร สุนทรภาส¹

¹งานเภสัชกรรม โรงพยาบาลศรีนครินทร์ คณะแพทยศาสตร์
มหาวิทยาลัยขอนแก่น อ.เมือง จ.ขอนแก่น

²อนุสาขาวิชาประสาทวิทยา สาขาวิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์
มหาวิทยาลัยขอนแก่น อ.เมือง จ.ขอนแก่น

³ศูนย์วิจัยโรคสมองไขกไขกแบบบูรณาการ มหาวิทยาลัยขอนแก่น อ.เมือง จ.ขอนแก่น

ผู้รับผิดชอบบทความ:

อ.นพ.สมศักดิ์ เกียมเก่า

อนุสาขาวิชาประสาทวิทยา สาขาวิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์

มหาวิทยาลัยขอนแก่น อ.เมือง จ.ขอนแก่น

Email: somtia@kku.ac.th

ยาบำรุงสมอง คือ ยาที่ใช้เพิ่มประสิทธิภาพการทำงานของสมอง ออกฤทธิ์โดยการเพิ่มเลือดไปเลี้ยงสมองมากขึ้น เพิ่มการไหลเวียนของเม็ดเลือดแดงสู่สมองให้มากขึ้น เพิ่มปริมาณออกซิเจนให้สมองมากขึ้น ส่งผลให้สมองทำงานได้ดีขึ้น

ยาบำรุงสมองมีจริงหรือใหม่ คำตอบ คือ มีจริง ยาที่ใช้ในโรงพยาบาลของประเทศไทย เช่น trental, somazina, cerebrolysin, sermion, stugeron, sibelium, encephabal, nootropil, tanakan, tebonin, hydergine และ cavinton แพทย์บางท่านเรียกยาเหล่านี้ว่ายาดับอก เพราะยาเหล่านี้มีกลไกการออกฤทธิ์ที่ยังไม่ทราบแน่ชัด และผลการรักษา ก็มีหลักฐานทางการแพทย์ โดยการศึกษาส่วนใหญ่ทำการศึกษาในผู้ป่วยจำนวนไม่มากนัก และใช้รักษาอาการผิดปกติทางระบบประสาทที่ยกตัวอย่างข้างต้น ก็เป็นอาการที่ไม่ชัดเจนว่าเป็นอาการอะไรแน่ เช่น รู้สึกมึนๆ งงๆ รู้สึกหนักๆ หัว แต่บางส่วนของบอกรู้สึกเบาหัว เป็นต้น

ยาบำรุงสมองมีประโยชน์จริงหรือไม่ คำตอบ คือ มีประโยชน์จริงๆ เพราะยาทุกชนิดก็มีผลการศึกษาด้านทางการแพทย์อย่างถูกต้องตามมาตรฐานการศึกษาในมนุษย์ของคณะกรรมการจริยธรรมการศึกษาในมนุษย์ เพราะถ้าไม่มีการศึกษาที่ได้มาตรฐาน ก็คงไม่สามารถผ่านการรับรองจากองค์การอาหารและยาของแต่ละประเทศได้ จึงมีการนำมาใช้ร่วมรักษาด้วยยาที่ใช้รักษาหลัก แต่ยาบางชนิด หรือบางการศึกษาประโยชน์ที่พบอาจไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ

ยาบำรุงสมองทั้งหมดเป็นยาที่จัดอยู่นอกบัญชียาหลักแห่งชาติทั้งหมด หมายความว่ายาดังกล่าวนั้นยังมีข้อมูลจากการศึกษาถึงประสิทธิภาพและความคุ้มค่าไม่มากนัก จึงไม่ผ่านการรับรองจากคณะกรรมการพิจารณาบัญชียาหลักแห่งชาติ หรืออาจเป็นยาใหม่ล่าสุดที่ต้องใช้โดยแพทย์ผู้เชี่ยวชาญโดยเฉพาะ และยังไม่ผ่านการพิจารณาของคณะกรรมการพิจารณาบัญชียาหลักชื่อยานอกบัญชียานั้นจะมีทั้งแบบเบิกจ่ายค่ารักษาพยาบาลจากภาครัฐได้ และแบบที่เบิกไม่ได้ มีทั้งราคาสูงและราคาปกติ ยานอกบัญชียาหลักแห่งชาติไม่ได้หมายความว่าประสิทธิภาพดีกว่ายาที่อยู่ในบัญชียาหลักแห่งชาติ

ยาบำรุงสมองจะเบิกค่ารักษาพยาบาลจากภาครัฐได้เป็นบางส่วนเท่านั้น ดังนั้นผู้ป่วยต้องรับผิดชอบค่ายาดังกล่าวเอง จึงเกิดคำถามจากผู้ป่วยและครอบครัวว่า

ไม่ใช้หรือไม่ ถ้าไม่สามารถรับผิดชอบค่ายาดังกล่าวได้ จะส่งผลทำให้การรักษาโรคไม่ได้ผลหรือไม่ คำตอบ คือ ไม่ใช่ก็ได้ เพราะอย่างที่ดังกล่าวไว้ข้างต้นแล้ว ยาบำรุงสมองเป็นยาที่ใช้ร่วมรักษาด้วยยาหลัก ดังนั้นผู้ป่วยก็ยังมียาหลักที่ใช้รักษาโรค ผมจึงเปรียบเทียบยาบำรุงสมองว่าเหมือนการสวมใส่เครื่องประดับ ซึ่งไม่ได้มีความจำเป็นในการสวมใส่เครื่องประดับ แต่คนที่มีฐานะ พอที่จะมีเงินซื้อเครื่องประดับมาใส่ก็ใส่ เช่นเดียวกัน ใครที่พอจะรับผิดชอบค่ายาบำรุงสมองได้ก็ใช้ ถ้าไม่พร้อมก็ไม่จำเป็น ย้ำว่าการไม่ได้ใช้ยาบำรุงสมองก็ไม่มีผลเสียต่อการรักษา

ยาบำรุงสมองชนิดหนึ่ง ชื่อ Nicergoline เป็นยาในกลุ่มอนุพันธ์ของ ergot ออกฤทธิ์ด้วยหลายกลไก คือ ออกฤทธิ์เป็น Alpha-1 receptor antagonist^{1,2} ทำให้หลอดเลือดขยายตัว ส่งผลให้ความดันโลหิตลดลง เพิ่มการไหลเวียนเลือดไปยังหูชั้นในดีขึ้น และการไหลเวียนเลือดไปยังร่างกายบริเวณที่เกิดการขาดเลือดดีขึ้น เพิ่ม cerebral blood flow ทำให้เลือดและออกซิเจนเข้าไปสู่เซลล์ประสาท จึงช่วยเพิ่มการทำงานของเซลล์ประสาทได้ ยาออกฤทธิ์เป็น 5-HT_{2A} receptor antagonist³ มีฤทธิ์ต้านการเกาะกลุ่มของเกล็ดเลือด นอกจากนี้ยาออกฤทธิ์เป็น 5-HT_{1A} receptor agonist^{1,4,5} ช่วยเพิ่มการหลั่ง neurotransmitter ต่างๆ คือ norepinephrine, dopamine และ acetylcholine ยาที่มีกลไกในการออกฤทธิ์ในหลายกลไก ทำให้อาการดีขึ้นในผู้ป่วยที่มีปัญหาเรื่องอาการเวียนศีรษะ บ้านหมุน มีเสียงรบกวนในหู รักษาผู้ป่วยที่มีภาวะ cognitive function disorders⁴ เกสซ์ จลนศาสตร์ของยา¹ ค่า elimination half-life (t_{1/2}) ประมาณ 15 ชั่วโมง สามารถจับกับโปรตีนในพลาสมาได้มากกว่าร้อยละ 90 โดยจับกับ alpha-1 acid glycoprotein ได้ดี สามารถจับกับ albumin ได้ ควรใช้อย่างระมัดระวังในผู้ป่วยที่มีภาวะ hypoalbuminemia นอกจากนี้จะต้องระมัดระวังเกี่ยวกับขนาดยาที่ให้ในผู้ป่วยล้างไต เนื่องจากยาที่จับกับโปรตีนสูงจะไม่สามารถผ่าน dialysis membrane และยังคงค้างอยู่ในร่างกายได้มาก ดังนั้นผู้ป่วยอาจมีปริมาณยาในร่างกายสูงเกินไป และอาจเกิดผลข้างเคียงที่รุนแรง เช่น ความดันโลหิตตก หรือชักได้ ยาถูกเปลี่ยนแปลงที่ตับเป็นหลัก โดยถูกขับออกทางไตในรูปแบบเดิมเพียงเล็กน้อย อาการไม่พึง

ประสงค์^{1,3} ที่พบได้จาก Nicergoline ได้แก่ คลื่นไส้ วิงเวียน ปวดศีรษะ ภาวะวุ่นวาย ความดันโลหิตต่ำ บัสสาวะบ่อย และระดับ uric acid ในเลือดเพิ่มสูงขึ้น ในผู้ป่วยที่มีภาวะ poor metabolizer ของ CYP2D6 อาจทำให้เกิดภาวะ hypotension ได้ ซึ่งคนไทยส่วนใหญ่มีภาวะ intermediate metabolizer ของ CYP2D6 ซึ่งต้องระวังการใช้เช่นกัน ดังนั้น การให้ยา Nicergoline ควรค่อยๆ ปรับขนาดยาขึ้น ไม่พบความเสี่ยงในการทำให้เกิด ergotism ปัจจุบัน Nicergoline ได้รับการรับรองจาก

คณะกรรมการอาหารและยาของสหรัฐอเมริกา (USFDA) คือ benign prostatic hyperplasia, cerebrovascular disease, dementia, disorder of eye, peripheral circulatory disorder associated with diabetes mellitus และ pruritus of skin

การศึกษาทางคลินิกของยา Nicergoline

การศึกษาในระยะเริ่มแรกพบว่ายา Nicergoline มีผลต่อการเพิ่มเลือดที่ไปเลี้ยงสมองมากขึ้น⁶ (cerebral blood flow : CBF) ดังตารางที่ 2

ตารางที่ 2 ผลของยา Nicergoline ต่อ cerebral blood flow

Patient	Time after Nicergoline of second CBF measurement (min)	Cerebral blood flow		
		Before Nicergoline	After Nicergoline	% change
1	2	35.3	43.7	+23
2	2	24.6	20.3	-20
3	2	23.0	20.5	-9
4	10	31.7	47.8	+50
5	10	43.9	44.5	+2
6	10	23.4	20.3	-13
7	10	27.0	34.9	+30
8	10	19.6	19.3	0
9	12	37.3	51.3	+38
10	15	16.0	19.4	+19
11	20	30.8	21.0	-32
12	20	35.1	41.0	+17
13	20	25.9	25.4	0

Cases 3, 4, and 9 had transient ischemic attacks; the remainder had dementia

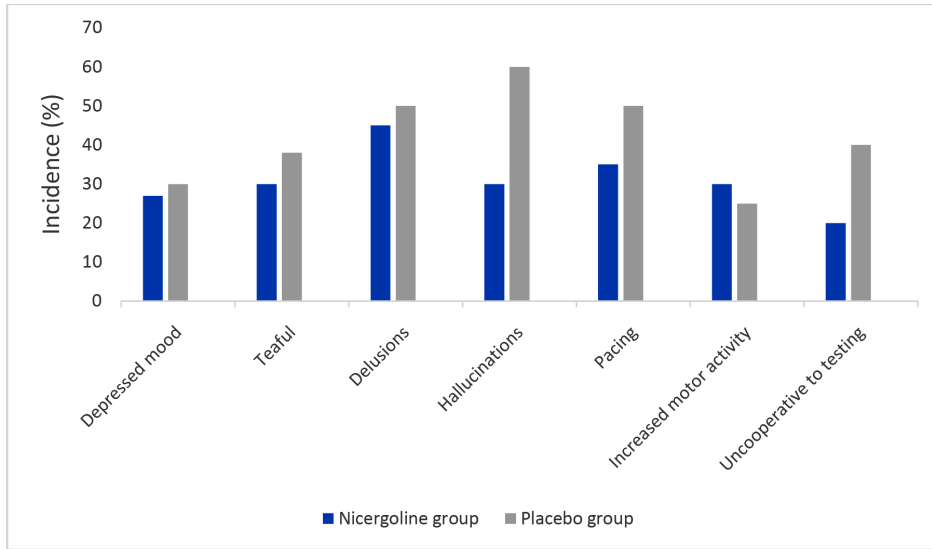
การศึกษาต่อมาในปี ค.ศ. 1997 โดยการให้ยา Nicergoline เป็นระยะเวลา 12 เดือนในผู้ป่วย mild to moderate senile dementia เป็นการศึกษาแบบ multi-center โดยศึกษาในผู้ป่วยจำนวน 54 ราย และกลุ่มยาหลอก 54 ราย ขนาดยา Sermion ที่ศึกษา คือ 30 มก. เข้า เย็น การประเมินผลการรักษาใช้ Sandoz Clinical Assessment Geriatric scale (SCAG) และ Mini Mental State Examination (MMSE) พบว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา Nicergoline มีการเปลี่ยนแปลงของค่า SCAG และ MMSE ดีกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ⁷ และยังมีการศึกษาแบบ meta-analysis พบว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา Sermion มีค่าคะแนน SCAG, MMSE และค่า Clinical Global Impression scale (CGI)⁸ ซึ่งผู้ป่วย dementia ในการศึกษาครั้งนี้มีทั้งแบบ Alzheimer's

disease และ mixed dementia โดยมีค่าคะแนนที่เพิ่มขึ้นทั้ง cognitive dysfunction, affective disorder, apathy, interpersonal relationships และ somatic functioning นอกจากนี้ยังมีการศึกษาในผู้ป่วย multi-infarct dementia จำนวน 50 คน ประเมินผลการรักษาที่ 2 เดือน ผู้ป่วย multi-infarct dementia จำนวน 139 คน ประเมินผลการรักษาที่ 6 เดือน และผู้ป่วย Alzheimer's disease และ multi-infarct dementia จำนวน 101 คน ประเมินผลการรักษาที่ 12 เดือน พบว่ามีค่าคะแนน CGI และ MMSE ดีขึ้น⁹

การศึกษา Cochrane review โดย Fioravanti M และคณะ¹⁰ พบว่ายา Sermion นั้นมีประโยชน์ในผู้ป่วย dementia and other age associated forms of cognitive impairment โดยมีค่าคะแนน ADAS – cog

(The Alzheimer’s Disease Assessment Scale-cognitive subscale) , CGI และ MMSE ดีขึ้น
 การศึกษาประสิทธิภาพของยา Nicergoline
 ในผู้ป่วย mild to moderate Alzheimer’s disease⁸

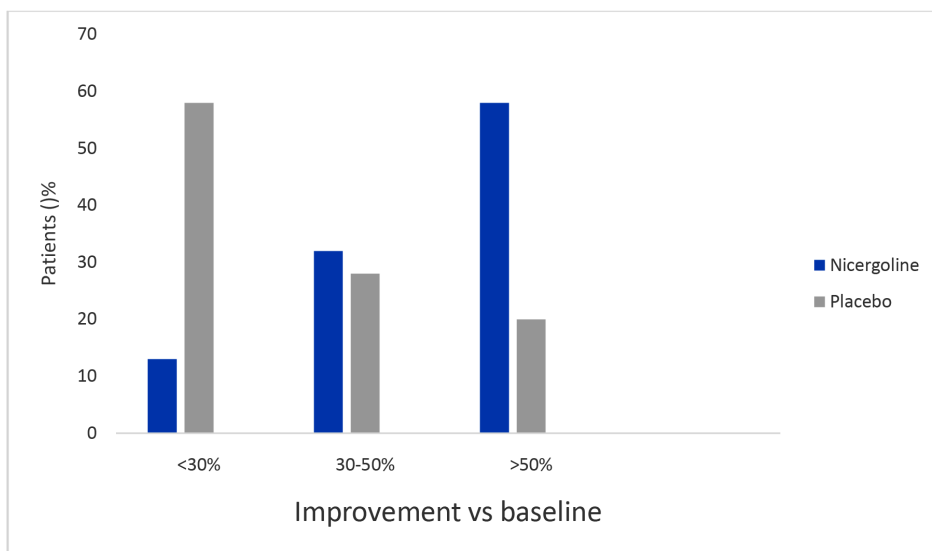
พบว่าค่าคะแนนของ non-cognitive portion ของ
 ADAS-cog ดีขึ้น ดังภาพที่ 1



ภาพที่ 1 non-cognitive portion of the Alzheimer’s Disease Assessment Scale (ADAS non-cog) ของผู้ป่วยที่ได้รับยา Nicergoline และยาหลอก

การศึกษาด้าน adverse events ของยา Nicergoline แบบ systematic review และ meta-analysis พบว่ามีความปลอดภัยไม่แตกต่างกับยาหลอก¹¹ และยังพบว่าถ้ามีการใช้ยา Nicergoline ในผู้ป่วยโรค Parkinson ที่มีปัญหา dementia ร่วมด้วย พบว่ายา Nicergoline

สามารถชะลอการเสื่อมของ cognitive function ลงได้¹²
 ยา Nicergoline ยังพบว่าเมื่อนำมาศึกษาในผู้สูงอายุที่มีปัญหาการทรงตัว พบว่าสามารถช่วยแก้ปัญหการทรงตัวได้¹³ ดังภาพที่ 2



ภาพที่ 2 ผลการรักษาอาการ dizziness ด้วยยา Nicergoline

นอกจากนี้ยังพบว่ายา Nicergoline สามารถเพิ่มระดับสาร substance P ในผู้ป่วย ischemic stroke ช่วยให้อาการดีขึ้น¹⁴

โรงพยาบาลศรีนครินทร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น เป็นโรงพยาบาลระดับ super tertiary มีผู้ป่วยที่ใส่ยา Nicergoline รักษาภาวะผิดปกติทางระบบประสาท ดังตารางที่ 3

ตารางที่ 3 ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยา Nicergoline ที่โรงพยาบาลศรีนครินทร์

Sermion in Srinagarind Hospital	
Dizziness and vertigo	1721
Cerebral infarction	1082
Hypertension	941
Parkinson's disease	502

ปี พ.ศ. 2558-2564 มีผู้ป่วยรวม 1,781 คน ชาย 680 คน หญิง 1,101 คน 1 คน มีโรคมากกว่า 1 โรค

เห็นได้ว่าผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยา Nicergoline เป็นผู้ป่วยที่มี atherosclerotic risk ผู้ป่วย cerebral infarction, Parkinson's disease และผู้ป่วยที่มีอาการ vertigo และ/หรือ dizziness ซึ่งส่วนใหญ่ได้ผลการรักษาดี และไม่มีผลข้างเคียงของยา Nicergoline

สรุป

ยาบำรุงสมอง หรือยากลุ่ม nootropic มีประสิทธิภาพในการรักษาโรคหรือภาวะผิดปกติทางระบบประสาท นิยมใช้เป็นยาเสริมร่วมกับยาหลักในการรักษา ยา Nicergoline เป็นยาบำรุงสมองชนิดหนึ่งที่มีผลการศึกษาดังประสิทธิภาพในการรักษาภาวะ cognitive impairment, mild to moderate dementia และผู้ป่วยกลุ่มอาการ dizziness หรือ vertigo จากผลการศึกษาและประสบการณ์ตรงของแพทย์จากการใช้ยาดังกล่าว พบว่ามีความปลอดภัยและได้ผลเป็นที่น่าพอใจ

เอกสารอ้างอิง

1. Winblad B, Carfagna N, Bonura L, et al. Nicergoline in dementia: a review of its pharmacological properties and therapeutic potential. *CNS Drugs* 2000;14:267-87.
2. Sermion. Summary of product characteristics; 2002.
3. Zajdel P, Bednarski M, Sapa J, et al. Ergotamine and Nicergoline – facts and myths. *Pharmacol Rep* 2015; 67:360-3.
4. Saletu B, Garg A, Shoeb A. Safety of Nicergoline as an agent for management of cognitive function disorders. *Biomed Res Int* 2014;6:10103.
5. Millan MJ. Improving the treatment of schizophrenia: focus on serotonin (5-HT)1A receptors. *J Pharmacol Exp Ther* 2000;295:853-61.
6. Iliff LD, Du Boulay GH, Marshall J, et al. Effect of Nicergoline on cerebral blood flow. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 1977;40:746-7.
7. Nappi G, Bono G, Merlo P, et al. Long-term Nicergoline treatment of mild to moderate senile dementia : results of a multicentre, double-blind, placebo-controlled study. *Clin Drug Investig* 1997;13:308-16.
8. Winblad B, Fioravanti M, Dolezal T, et al. Therapeutic use of Nicergoline. *Clin Drug Investig* 2008;28:533- 52.
9. Baskys A, C Hou A. Vascular dementia: pharmacological treatment approaches and perspectives. *Clin Interv Aging* 2007;2:327-35.
10. Fioravanti M, Flicker L. Nicergoline for dementia and other age associated forms of cognitive impairment. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2001, Issue 4. Art. No.: CD003159.
11. Fioravanti M, Nakashima T, Xu J, et al. A systematic review and meta-analysis assessing adverse event profile and tolerability of Nicergoline *BMJ Open* 2014;4:e005090.
12. Lee S, Na SH, Chung YA, et al. Efficacy of Nicergoline treatment in Parkinson's disease associated with dementia. *J Clin Neurosci* 2019;70:136-9.
13. Felisati G, Pignataro O, Di Girolamo A, et al. Nicergoline in the treatment of dizziness in elderly patients. A review. *Arch Gerontol Geriatr Suppl* 2004;...:163-70.
14. Nishiyama Y, Abe A, Ueda M, et al. Nicergoline increases serum substance P levels in patients with an ischaemic stroke. *Cerebrovasc Dis* 2010 29:194-8.