

โรคอัลไซเมอร์ เป็นหนึ่งในภาวะสมองเสื่อม (dementia) เป็นความผิดปกติของสมองที่พบได้บ่อยในผู้สูงอายุ โดยผู้ป่วยมีความบกพร่องในด้านความจำ (memory) และการรู้คิด (cognition) เช่น ทักษะการใช้ชีวิตประจำวัน การรับรู้สิ่งแวดล้อมต่างๆ ซึ่งกลไกการเกิดโรคมีได้จากหลายสาเหตุ แม้ว่าโรคนี้จะไม่สามารถป้องกันและไม่สามารถรักษาได้ แต่ในช่วงไม่กี่ทศวรรษที่ผ่านมา มีแนวโน้มการใช้ยาที่ช่วยออกฤทธิ์เพิ่มความจำเพิ่มมากขึ้น ยาที่เพิ่มความจำนี้อาจรู้จักได้ในชื่อ ยา nootropic

คำว่า nootropic ถูกกล่าวขึ้นครั้งแรกโดย Cornelia Giurigea ในปี ค.ศ. 1972 โดยคำว่า nootropic มาจากภาษากรีก โดยคำว่า noos หมายถึงจิต (mind) และ tropeins หมายถึง ข้างหน้า (forward)<sup>1-3</sup> nootropic นอกจากนี้ยังถูกเรียกได้อีกหลายชื่อ ได้แก่ smart drugs หรือ cognitive enhancer หรือ brain boosters<sup>4,5</sup> หรือ ยาบำรุงสมอง เป็นต้น

Nootropic อาจจัดประเภทได้เป็น 2 ชนิด ได้แก่ กลุ่มยาที่ได้จากการสังเคราะห์ และกลุ่มยาที่ได้จากธรรมชาติ<sup>6</sup> ซึ่งจากหลักฐานทางวิชาการในปัจจุบันเชื่อว่า ยาสามารถเพิ่มความจำได้ผ่านกลไกเช่น cholinergic system, glutaminergic signaling, amyloid precursor protein, secondary messenger<sup>7</sup> เนื่องจากยาในกลุ่มนี้จึงเป็นยาที่มีฤทธิ์ในการเพิ่มการทำงานของสมอง ทั้งในด้านการเรียนรู้ ความจำ สติปัญญา แรงจูงใจ และความตื่นตัว ปัจจุบันมีการใช้ยาในกลุ่มนี้เพิ่มมากขึ้นอาจเนื่องจากประเทศไทยกำลังเข้าสู่สังคมผู้สูงอายุ โดยประชาชนเริ่มหันมาดูแลรักษาสุขภาพซึ่งเน้นไปในการป้องกันการเกิดโรคมากขึ้น ทำให้มีการค้นหาหรือผลิตภัณฑ์เสริมอาหารที่ช่วยในการบำรุง ป้องกันหรือรักษาภาวะต่างๆ ที่อาจจะเกิดขึ้นได้ โดยเฉพาะอย่างยิ่งโรคในผู้สูงอายุ เช่น โรคสมองเสื่อม เป็นต้น อย่างไรก็ตาม nootropic มีรายงานการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ จึงควรติดตามอาการไม่พึงประสงค์ในระหว่างการใช้ยา

## กลไกการออกฤทธิ์ที่เกี่ยวข้องของยา nootropic

### 1. Neurotransmitter modulation

#### • Cholinergic system

Cholinergic system เป็นระบบศูนย์กลางของความจำของมนุษย์<sup>8</sup> nootropic drugs มีกลไกที่เกี่ยวข้อง

## ยา Nootropic ในประเทศไทย

ณัฐนิชา พลประเสริฐ,  
ฉัตรชัย วราฤทธิ์

ณัฐนิชา พลประเสริฐ<sup>1</sup>, ฉัตรชัย วราฤทธิ์<sup>2</sup>

<sup>1</sup>หน่วยพยาธิ พยาธิศาสตร์ โรงพยาบาลศิริราช

<sup>2</sup>หน่วยบริการด้านอายุเวช พยาธิศาสตร์ โรงพยาบาลศิริราช

ผู้รับผิดชอบบทความ:

ฉัตรชัย วราฤทธิ์

หน่วยบริการด้านอายุเวช พยาธิศาสตร์ โรงพยาบาลศิริราช

บางกอกน้อย กรุงเทพมหานคร

E-mail: chatchai.war@mahidol.edu

กับ cholinergic system มีการศึกษาในสัตว์ทดลองพบ การเพิ่มของระดับ acetylcholine<sup>9</sup> ออกฤทธิ์ต่อ nicotinic acetylcholine receptors<sup>10</sup> เพิ่มการกระตุ้น cholinergic pathways ที่สมองส่วน hippocampus<sup>11</sup> เพิ่มความหนาแน่นของ muscarinic cholinergic receptor ที่สมองส่วน frontal cortex<sup>12</sup> เพิ่มการ uptake ของ choline ซึ่งเป็นสารสำคัญในกระบวนการสังเคราะห์ของ acetylcholine ที่สมองส่วน hippocampus เป็นต้น<sup>12</sup>

#### • Glutaminergic signaling

สารกลูตาเมตเป็นสารสื่อประสาทที่สำคัญอีกชนิดหนึ่งของกระบวนการรับรู้<sup>13</sup> และยังเกี่ยวข้องกับการเกิด long-term potentiation โดยกลไกเชื่อว่าผ่านทางตัวรับชนิด N-methyl-D-aspartate (NMDA) และ  $\alpha$ -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid (AMPA)<sup>14</sup> การปลดปล่อยกลูตาเมตจะไปกระตุ้นตัวรับชนิด NMDA และ AMPA โดยที่ตัวรับชนิด AMPA จะเกี่ยวข้องกับการส่งผ่านสารสื่อประสาท ในขณะที่ตัวรับ NMDA จะเกี่ยวข้องกับการเรียนรู้และความจำ<sup>15</sup> ตัวรับชนิด NMDA ยังทำหน้าที่เกี่ยวข้องกับการอุดรูของเซลล์ประสาท โดยหากเกิดการกระตุ้นตัวรับตำแหน่ง synaptic NMDA ส่งผลให้เกิด neuroprotective pathways ช่วยให้เซลล์ประสาทอุดรูได้ แต่ในกรณีกระตุ้นตัวรับตำแหน่ง extrasynaptic NMDA ทำให้เกิด cell death pathways และกระตุ้นกระบวนการเสื่อมของระบบประสาท (exacerbates neurodegenerative processes) ส่งผลให้ลดการอุดรูของเซลล์ประสาท<sup>16</sup>

#### 2. Secondary messenger modulation

Cyclic adenosine monophosphate (cAMP) เป็น secondary messenger ที่สำคัญของกระบวนการความจำ (cognitive)<sup>17</sup> โดยมีเอนไซม์ phosphodiesterases (PDEs) ซึ่งเป็นเอนไซม์ที่ทำหน้าที่สลาย (hydrolyze) cAMP โดยการศึกษพบว่าหากยับยั้งเอนไซม์ phosphodiesterases โดยใช้ PDE inhibitors ส่งผลให้เกิดการเพิ่มความจำ (cognition-enhancing effects) ซึ่งสัมพันธ์กับการกระตุ้นของ cAMP<sup>18</sup>

#### 3. Amyloid precursor protein

Amyloid precursor protein (APP) เป็นโปรตีนชนิดที่อยู่บริเวณเยื่อหุ้มเซลล์ (membrane-bound) เชื่อว่า

ในโรคที่มีการเสื่อมของระบบประสาท เช่น โรคอัลไซเมอร์ มีการสร้าง APP ในปริมาณมากกว่าปกติ ภายหลังถูกเปลี่ยนเป็น amyloid plaques ซึ่งทำให้เกิดความเป็นพิษต่อเซลล์ประสาท<sup>19</sup> การศึกษาในหลอดทดลองยังพบว่า nootropic บางชนิดมีฤทธิ์ neuroprotective effects ช่วยลดความเป็นพิษของ  $\beta$ -amyloid<sup>20</sup> เช่น nicergoline ช่วยเพิ่มระดับ transforming-growth factor- $\beta$  และ glial-derived neurotrophic factor ช่วยป้องกันความเป็นพิษต่อเซลล์ประสาทจาก  $\beta$ -amyloid นอกจากนี้ใน memantine ยังลดการสร้าง  $\beta$ -amyloid ผ่านกระบวนการภายในเซลล์ (intracellular trafficking of APP)<sup>21</sup>

#### 4. Cell membrane formation

นอกจากนี้ยาในกลุ่ม nootropic เชื่อว่ามีคุณสมบัติสามารถช่วยเพิ่มการสร้างเซลล์ประสาทได้ (brain regenerators) โดยทั่วไปเกิดจะผ่านการส่งเสริมหรือปรับปรุง nerve growth factors (NGF) และ brain-derived neurotrophic factors (BDNF) ซึ่งส่งผลในการปรับปรุงความรู้ความเข้าใจที่เสียหายในผู้ป่วย และในขณะเดียวกันจากคุณสมบัตินี้ทำให้อาจปกป้องความเสียหายในภายหลังที่อาจเกิดต่อความรู้ ความเข้าใจของผู้ป่วยได้ ทำให้สามารถเพิ่มระดับการทำงานของสมองได้<sup>22</sup>

#### 5. Oxidative stress

ยาในกลุ่ม nootropic บางชนิดถูกพบว่าสามารถกำจัดอนุมูลอิสระของออกซิเจน มีฤทธิ์ต้านการรวมตัว และสามารถปรับปรุงสภาพของเม็ดเลือดแดงได้ ซึ่งสิ่งเหล่านี้ช่วยในการปรับปรุงคุณสมบัติการไหลเวียนของเลือดและเพิ่มการไหลเวียนของเลือดไปยังสมอง<sup>23,24</sup> ที่อาจส่งผลต่อความจำได้

### รายการยา nootropic ที่มีการใช้ในประเทศไทย

#### Acetylcholinesterase inhibitors

ยาในกลุ่ม acetylcholinesterase inhibitors เช่น donepezil, galantamine, rivastigmine มีข้อบ่งใช้ในโรค Alzheimer's disease กลไกการออกฤทธิ์ของยาจะเข้ายับยั้ง acetylcholinesterase ทำให้เพิ่มระดับของสารสื่อประสาท acetylcholine โดยยา donepezil เป็นยาหลักใช้ในการรักษากลุ่มผู้ป่วยอัลไซเมอร์ระดับเล็กน้อย, ปานกลาง และระดับรุนแรง<sup>25</sup> และยังมีการศึกษาในกลุ่ม

ประชากรสุขภาพดีกลุ่มเล็ก พบว่ายาสามารถเพิ่มความจำได้ชั่วคราวเพียงระยะสั้นที่ 7 วัน และผลไม่สามารถคงอยู่ได้ถึง 14 วัน<sup>26</sup> อย่างไรก็ตาม การศึกษา donepezil รูปแบบสู่มในระยะเวลา 30 วัน พบว่ายาสามารถเพิ่ม pilot performance ได้<sup>26</sup> ส่วน rivastigmine จากการศึกษาในรูปแบบสู่ม<sup>27</sup> พบว่ายาสามารถช่วยเพิ่มประสิทธิภาพ สามารถช่วยเพิ่มความรู้ความเข้าใจ และการมีส่วนร่วมในกิจกรรมในชีวิตประจำวันในกลุ่มผู้ป่วยอัลไซเมอร์ระดับเล็กน้อยถึงรุนแรงปานกลางได้ ส่วนการศึกษา rivastigmine ในกลุ่มผู้สูงอายุสุขภาพดี ในระยะสั้น (7 วัน) พบว่ายาไม่มีผลต่อ working memory และยา galantamine ยานี้มีกลไกสามารถยับยั้ง presynaptic nicotinic modulator ได้ ซึ่งพบว่ามีประสิทธิภาพเมื่อเปรียบเทียบกับยาหลอกในการใช้รักษาผู้ป่วยอัลไซเมอร์ระดับเล็กน้อยถึงรุนแรงปานกลางแต่ยังไม่มีการศึกษาในประชากรสุขภาพดี ซึ่งจะเห็นได้ว่ายาในกลุ่ม acetylcholinesterase inhibitors ยังต้องการการศึกษายืนยันประสิทธิภาพว่าสามารถช่วยเพิ่มความจำในประชากรสุขภาพดี<sup>28</sup>

### Memantine

Memantine มีกลไกการออกฤทธิ์ในการออกฤทธิ์ปิดกั้น N-methyl-D-aspartate (NMDA) ซึ่งเป็น receptor subtype หนึ่งของ glutamate receptor โดยมีผลในการป้องกันการเกิด over-activation ของ NMDA receptor<sup>29</sup> ในผู้ป่วยอัลไซเมอร์ได้ นอกจากนี้ยังเชื่อว่า NMDA receptor มีผลต่อการอยู่รอดของเซลล์ประสาท (neuronal survival) โดยผลของการยับยั้ง extrasynaptic NMDA receptor ส่งผลให้เกิดการยับยั้ง synaptic damage และ neuronal death แต่ในทางตรงกันข้ามหากกระตุ้น extrasynaptic NMDA receptor ทำให้เกิดการกระตุ้น pro-apoptotic signaling ส่งผลให้เกิด synaptic damage และ neuronal death ตามมา<sup>30</sup>

Memantine เป็นยาที่ได้รับการขึ้นทะเบียนจากองค์การอาหารและยาสหรัฐอเมริกา<sup>31</sup> สำหรับรักษาโรคอัลไซเมอร์ ระยะปานกลางถึงรุนแรง เนื่องจากมีการศึกษาหลายการศึกษา เช่น การศึกษาของ Barry และคณะ<sup>32</sup> ที่พบว่ายาที่ได้รับยา memantine รับประทานวันละครั้งติดต่อกันนาน 28 สัปดาห์มีประสิทธิภาพในการ

รักษาผู้ป่วยอัลไซเมอร์ระยะปานกลางถึงรุนแรง นอกจากนี้ยังมีการนำยา memantine ใช้ในกรณีอื่นๆ เช่น Parkinson's disease dementia, dementia with lewy bodies<sup>33,34</sup> หรือ mild to moderate vascular dementia<sup>35</sup> และยังใช้ลดผลข้างเคียงด้าน neurocognitive function ในคนไข้ที่มีภาวะโรคมะเร็งแพร่กระจายมายังสมองระหว่างที่ได้รับการฉายรังสีทั้งสมอง (whole brain radiotherapy)<sup>36</sup> หรือใช้บรรเทาปวดแบบเรื้อรัง (chronic pain)<sup>37</sup>

นอกจากนี้ในภายหลังยังมีการศึกษา memantine ที่ใช้ร่วมกับยาในกลุ่มอื่นๆ เช่น ในการศึกษาของ Anton และคณะ<sup>38</sup> ที่ศึกษาการใช้ยา memantine ในกลุ่มผู้ป่วยอัลไซเมอร์ระยะเล็กน้อยถึงปานกลางที่ได้รับยา cholinesterase Inhibitors (ChEIs) (donepezil, rivastigmine, galantamine) พบว่า memantine มีประสิทธิภาพเมื่อใช้ร่วมกับผู้ป่วยที่ได้รับ ChEIs ส่วนในการศึกษาในประชากรสุขภาพดีมีการศึกษาการใช้ memantine เทียบกับยาหลอก ในอาสาสมัครชายสุขภาพดี พบว่า memantine ไม่มีผลอย่างมีนัยสำคัญต่ออารมณ์ ความสนใจ หรือการรับรู้ทางด้านเวลาและความจำเกี่ยวกับระยะและทิศทางรูปแบบทันทีและล่าช้าของผู้ป่วย<sup>39</sup> ซึ่งจะเห็นว่าหลักฐานสนับสนุนการใช้ memantine ในประชากรสุขภาพดีข้อมูลยังมีจำกัด ต้องการข้อมูลการศึกษาเพิ่มเติม

### Methylphenidate

Methylphenidate เป็นยาที่ออกฤทธิ์กระตุ้นระบบประสาทส่วนกลาง ผ่านระบบ noradrenergic และ dopaminergic system โดยยับยั้งการ reuptake ของสารสื่อประสาท dopamine และ norepinephrine เป็นยาทางเลือกแรกสำหรับ attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) ใช้ในโรคหลับ (narcolepsy)<sup>40</sup> ใช้ร่วมกับยาด้านเศร้าเพื่อเพิ่มประสิทธิภาพ (augmentation) การรักษาในโรคซึมเศร้า (major depressive disorder)<sup>41</sup> ใช้ในคนไข้ Alzheimer disease เพื่อรักษาอาการ apathy<sup>42,43</sup> และนอกจากนี้ยังใช้ในคนไข้โรคมะเร็งเพื่อบรรเทาอาการเหนื่อยที่เกี่ยวข้องกับโรคมะเร็ง (cancer-related fatigue)<sup>44</sup> จากการศึกษาแบบปิด (double-blind, placebo-controlled cross-over design) การให้ methylphenidate แบบครั้งเดียวช่วย

เพิ่ม working memory, speed of processing ในประชากรสุขภาพดีได้<sup>45</sup> จึงมีแนวโน้มที่อาจเป็นยาช่วยเพิ่มความจำได้

#### Modafinil

Modafinil เป็นยาในกลุ่ม stimulant drugs มีข้อบ่งใช้ในโรคหลับ (narcolepsy) ภาวะหยุดหายใจขณะหลับจากการอุดกั้น (obstructive sleep apnea) และภาวะความผิดปกติด้านการนอนที่เกิดจากการมีเวลาทำงานที่ไม่ปกติ (shift work sleep disorder) ยังใช้บรรเทาอาการ severe fatigue ในคนไข้โรคเมเร็ง<sup>46</sup> ใช้ร่วมกับยาด้านเศร้าเพื่อเพิ่มประสิทธิภาพ (augmentation) การรักษาในโรคซึมเศร้า (major depressive disorder)<sup>47</sup> และใช้ในผู้ป่วย Parkinson's disease ที่มีอาการ daytime sleepiness<sup>48</sup> โดยยามักกลไกการออกฤทธิ์โดยตรงในการยับยั้ง uptake transporter ของ dopamine และ norepinephrine การทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ (systematic review)<sup>49</sup> พบว่ายาไม่มีผลต่อความจำในขณะทำงาน (attention working memory) และการคิดยืดหยุ่น (cognitive flexibility) ส่วนในด้านการเรียนรู้และความจำยังไม่ชัดเจน

#### Armodafinil

Armodafinil เป็นยาในกลุ่ม stimulant drugs กลไกการออกฤทธิ์ของ armodafinil จะช่วยเพิ่มระดับของสารสื่อประสาท dopamine ผ่านการยับยั้งการเก็บกลับของสารสื่อประสาท<sup>51</sup> armodafinil มีคุณสมบัติเป็น (R)-enantiomer ของ modafinil ซึ่ง modafinil อยู่ในรูปสารผสมราซิมีก (racemic mixture) จากคุณสมบัติดังกล่าวทำให้ยานี้มีคุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์ที่แตกต่างกัน โดยพบว่าค่าครึ่งชีวิต (half-life) ของ (R)-enantiomer มีค่าประมาณ 15 ชั่วโมงซึ่งมากกว่า (S)-enantiomer ที่มีค่า 4-5 ชั่วโมง<sup>50</sup> ยังพบว่า armodafinil มีระดับยาในเลือดได้ถึง 6-14 ชั่วโมงซึ่งเป็นระยะเวลาที่นานกว่าเมื่อเทียบกับ modafinil ทำให้ผู้ที่ใช้ armodafinil เกิดฤทธิ์ความตื่นตัว (wakefulness) ได้ยาวนานกว่า modafinil armodafinil ถูกใช้ในผู้ที่มีความผิดปกติด้านการนอนที่เกิดจากการมีเวลาทำงานที่ไม่ปกติ (shift work sleep disorder)<sup>50,52,53</sup> ใช้ในภาวะหยุดหายใจขณะหลับจากการอุดกั้น (obstructive sleep apnea)<sup>54</sup> และใช้ในการรักษา

โรคหลับ (narcolepsy)<sup>55</sup> พบผลการรักษาในการเพิ่มความจำพบว่าเมื่อใช้ armodafinil แบบเสริมการรักษา (adjunct treatment)<sup>56</sup> และยังพบว่าช่วยเพิ่มความจำได้ในการรักษาคนไข้ narcolepsy<sup>55</sup> จึงอาจมีแนวโน้มที่อาจเป็นยาช่วยเพิ่มความจำได้

#### Piracetam

Piracetam เป็นอนุพันธ์ของ pyrrolidone ซึ่งเป็นยาสังเคราะห์ต้นแบบรุ่นแรกของยาในกลุ่ม nootropics ที่มีการค้นพบโดยบังเอิญในปี ค.ศ. 1964 โดยนักวิทยาศาสตร์ในบริษัทยาในประเทศเบลเยียม จากการศึกษาของ Brown และคณะ<sup>57</sup> เป็นการศึกษาผลของ piracetam เปรียบเทียบกับยาหลอกในกลุ่มประชากร 21 รายที่มี disabling spontaneous, reflex หรือ action myoclonus ที่มีสาเหตุจากหลายสาเหตุ พบว่า piracetam สามารถออกฤทธิ์ต้านการชักได้ โดย piracetam มักใช้ร่วมกับยากันชักอื่นๆ ในการรักษาอาการชักที่มีจุดเริ่มต้นจากสมองส่วน cortical

ในปี ค.ศ. 1994 ได้มีการค้นพบยาอื่นๆ ในกลุ่ม nootropics<sup>58</sup> ที่มีโครงสร้างคล้ายคลึงกับ piracetam (piracetam-like nootropics) ได้แก่ oxiracetam, pramiracetam, etiracetam, nefiracetam, aniracetam และ rolziracetam ซึ่งยาในกลุ่มนี้พบว่าสามารถเปลี่ยนแปลงภาวะความจำเสื่อมที่เกิดจากการได้รับยาสงบประสาท (scopolamine), การบำบัดด้วยไฟฟ้า (electroconvulsive shock) และภาวะพร่องออกซิเจน (hypoxia) ได้ในสัตว์ทดลอง โดยการเพิ่มการเรียนรู้และเร่งการกลับมาของ electroencephalogram (EEG) ให้เป็นปกติในสัตว์ที่มีภาวะพร่องออกซิเจน นอกจากนี้ยากลุ่มนี้ยังสามารถป้องกันอาการพิษจากกลุ่มยานอนหลับและคลายกังวล (barbiturate intoxication) และในการศึกษาทางคลินิกยังพบว่ายังมีประโยชน์ต่อผู้ป่วยที่เป็นโรคสมองเสื่อมในระดับเล็กน้อยถึงปานกลาง โดยกลไกที่เกี่ยวข้องกับการเพิ่มความจำยังไม่ทราบชัดเจนมากนัก<sup>59</sup> แต่เชื่อว่าเกิดผ่านกลไกที่เกี่ยวข้องกับสารสื่อประสาท cholinergic

#### Nicergoline

Nicergoline มีโครงสร้างเป็นอนุพันธ์ของ ergoline ที่มีฤทธิ์ alpha-1 adrenergic blocking activity<sup>60</sup>

นอกจากนี้ยังมีกลไกที่เกี่ยวข้องกับระบบ cholinergic โดยจากการศึกษา หลังรับประทาน nicergoline ในระยะยาว<sup>61</sup> พบว่าสามารถเพิ่มการทำงานของเอนไซม์ choline-acetyltransferase และเพิ่มความหนาแน่นของ muscarinic receptor และจากการศึกษาทั้งในหลอดทดลองและภายในร่างกายยังพบว่า nicergoline สามารถลดการทำงานของ acetylcholinesterase ลงได้อย่างมีนัยสำคัญ<sup>61</sup> นอกจากนี้ nicergoline ยังสามารถบรรเทาความบกพร่องทางการรับรู้และเข้าใจของสัตว์ซึ่งเกิดจากสาเหตุต่างๆ กัน (ภาวะพร่องออกซิเจน, การรักษาทางจิตเวชด้วยไฟฟ้า (electroconvulsive therapy) การให้ nicergoline ชนิดรับประทาน ในขนาดยาคต่ำ สามารถเพิ่ม dopamine turnover ในสัตว์ที่มีอายุมากได้ โดยเฉพาะอย่างยิ่งในสมองส่วน mesolimbic area ซึ่งน่าจะเกิดจากผลต่อ dopaminergic receptors นอกจากนี้ nicergoline ยังเพิ่มการทำงานและการเคลื่อนย้ายไปยังเยื่อหุ้มเซลล์ของ Ca-dependent PKC isoforms มีบทบาทในกลไกการขับ soluble amyloid precursor protein (APP) ที่ซึ่งนำไปสู่การเพิ่มขึ้นของการปลดปล่อยและการลดลงของการผลิต  $\beta$ -amyloid ฤทธิ์กระตุ้นการทำงานของเอนไซม์กำจัดของเสียต่างๆ ทำให้ nicergoline สามารถป้องกันเซลล์ประสาทจากการเสื่อมที่มีสาเหตุมาจากอนุมูลอิสระ (oxidative stress) และจากการตายของเซลล์ (apoptosis) ได้<sup>62</sup> นอกจากนี้จากการศึกษาทางคลินิกแบบปกปิดข้อมูลสองทางควบคุมด้วยยาหลอก ในผู้ป่วยภาวะสมองเสื่อม (ภาวะสมองเสื่อมประเภทอัลไซเมอร์ ภาวะสมองเสื่อมเหตุสมองขาดเลือด และ หลายประเภทรวมกัน) มากกว่า 1,500 ราย ซึ่งได้รับ nicergoline เปรียบเทียบกับยาหลอก<sup>63</sup> หลังจากรักษาด้วย nicergoline ระยะยาว พบว่าความบกพร่องทางการรับรู้และเข้าใจและความบกพร่องทางพฤติกรรมที่เกี่ยวข้องกับภาวะสมองเสื่อมกระตือรือร้นอย่างต่อเนือง โดยเริ่มสังเกตเห็นการเปลี่ยนแปลงหลังจากรับการรักษาไปแล้ว 2 เดือน และพบการเปลี่ยนแปลงถาวรตลอดช่วงการรักษานานหนึ่งปี

### *Ginkgo biloba*

*Ginkgo biloba* หรือ แป๊ะก๊วย เป็นพืชสมุนไพรที่ได้ ได้รับความนิยมน้อยอย่างแพร่หลาย เนื่องจากมีการนำไปใช้

ประโยชน์ในด้านความจำและความรู้ความเข้าใจ ใบของ แป๊ะก๊วยมักเป็นที่รู้จักในการใช้รักษาโรคความดันสูง<sup>64</sup>, กล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด<sup>65</sup> และภาวะสมองขาดเลือดเฉพะที่<sup>66</sup> ซึ่งสารสกัดจากใบแป๊ะก๊วย (EGb) พบว่า สามารถช่วยลดความเสี่ยงของระบบประสาทในหลอดทดลองและในสัตว์ทดลองได้<sup>66,67</sup> โดยองค์ประกอบหลักที่ต้องมีในสาร EGb ได้แก่ สารออกฤทธิ์กลุ่มฟลาโวนไกลโคไซด์ (flavone glycosides) ร้อยละ 22-27 สารกิงโกโลด์ เอ บี และซี (ginkgolide) ร้อยละ 2.8-3.4 สารกลุ่มบิลบาไลด์ (bilobalide) ร้อยละ 2.6-3.2 และต้องมีกรดกิงโกลิก (ginkgolic acids) ไม่นเกิน 5 ส่วนในล้านส่วน (5 ppm)<sup>68</sup>

นอกจากนี้การศึกษาทางเภสัชวิทยาในปัจจุบัน ยังพบว่า การใช้สารสกัดจากใบแป๊ะก๊วยร่วมกับยา donepezil อาจมีประโยชน์ในการรักษาโรคอัลไซเมอร์ในสัตว์ทดลอง<sup>65</sup> และยังมีรายงานว่าสารกิงโกโลด์ บี (ginkgolide B) สามารถยับยั้งความเป็นพิษต่อระบบประสาทที่เกิดจาก  $\beta$ -amyloid ได้<sup>69</sup>

แม้ว่าจะมีการศึกษาในประชากรกลุ่มใหญ่บางส่วน ที่พบว่าสารสกัดจากใบแป๊ะก๊วยมีประสิทธิภาพในการชะลอภาวะสมองเสื่อม แต่ยังมีข้อโต้แย้งว่าสารสกัดจากใบแป๊ะก๊วยสามารถเพิ่มประสิทธิภาพด้านความจำได้หรือไม่ ดังเช่นในการศึกษาของ Kaschel และคณะ<sup>70</sup> พบว่า มีการใช้สารสกัดจากใบแป๊ะก๊วย (EGb 761) ในประชากรที่มี ภาวะรู้คิดบกพร่องเล็กน้อย (mild cognitive impairment หรือ MCI) และในผู้ป่วยที่มีภาวะสมองเสื่อม (dementia) นอกจากนี้ยังมีการศึกษาในประชากรสุขภาพดีวัยกลางคน โดยใช้สารสกัดจากใบแป๊ะก๊วย (EGb 761) เทียบกับยาหลอกในระยะเวลาของการศึกษา 6 สัปดาห์ พบว่า สารสกัดจากใบแป๊ะก๊วย (EGb 761) ช่วยเพิ่มความสามารถในการจำ (quantity of recall) ได้อย่างมีนัยสำคัญ<sup>71,72</sup>

### Melatonin

Melatonin เป็นฮอร์โมนที่หลั่งจาก pineal gland ทำหน้าที่ในการควบคุม circadian rhythm มีการใช้เป็นยาเสริมการรักษา (adjunctive) ใน chronic migraine with or without aura<sup>73</sup> ใช้ในการรักษาอาการนอนไม่หลับ ซึ่งเป็น non-motor symptoms ในโรค Parkinson

disease<sup>74</sup> ใช้ใน nonalcoholic steatohepatitis<sup>75</sup> ใน Alzheimer's disease พบว่าระดับของ melatonin ที่ลดลงนั้นควบคู่ขนานไปพร้อมกับการดำเนินของโรค (progression) เชื่อว่า melatonin มีบทบาทในการปกป้องเซลล์ประสาท (neuroprotective effect) โดยพบ

ว่ากลไกผ่านตัวรับ melatonin subtype MT1 และ MT2 ส่งผ่านไปยัง signaling pathway หลายกลไกส่งผลให้ลดการสร้าง A $\beta$  และการรวมตัว (assembly) เพิ่มการจับ A $\beta$ <sup>76</sup> นอกจากนี้ยังช่วยลดอนุมูลอิสระ (free radical) ได้<sup>77</sup>

ตารางที่ 1 อาการไม่พึงประสงค์ของ Nootropic drugs ที่มีการใช้ในประเทศไทย

ลำดับ	รายการยา	ปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์จากยา				
		ความถี่				
		พบบ่อยมาก	พบบ่อย	พบน้อย	พบน้อยมาก	
1.	donepezil <sup>80</sup>	diarrhea, nausea, insomnia, accidental injury	chest pain, hypertension, syncope, ecchymosis, eczema, hyperlipidemia, weight loss, anorexia, gastrointestinal hemorrhage, vomiting, urinary frequency, urinary incontinence, bruise, hemorrhage, abnormal dreams, confusion, depression, dizziness, drowsiness, emotional lability, fatigue, hallucination, headache, hostility, nervousness, pain, personality disorder, arthritis, asthenia, back pain, increased creatine phosphokinase in blood specimen, muscle cramps, fever	peptic ulcer	ไม่ได้ระบุความถี่	ไม่ได้ระบุความถี่
2.	rivastigmine <sup>82</sup>	weight loss, abdominal pain, anorexia, diarrhea, nausea, vomiting, application site erythema (transdermal), agitation, dizziness, headache, falling, tremor	bradycardia, hypertension, syncope, diaphoresis, dehydration, decreased appetite, dyspepsia, upper abdominal pain, urinary incontinence, urinary tract infection, application site irritation (transdermal), application site pruritus/rash (transdermal), abnormal gait, aggressive behavior, anxiety, cogwheel rigidity, confusion, depression, drowsiness, drug-induced Parkinson disease, exacerbation of Parkinson disease, fatigue, hallucination, insomnia, malaise, parkinsonism, psychomotor agitation, restlessness, asthenia, bradykinesia, dyskinesia, hypokinesia	atrial fibrillation, atrioventricular block, dystonia, tachycardia, allergic dermatitis (including disseminated allergic dermatitis), skin blister, Stevens-Johnson syndrome, urticarial, severe vomiting (with esophageal rupture; following inappropriate reinstitution of dose), abnormal hepatic function tests, hepatitis, application site reaction (hypersensitivity reaction), nightmares, seizure	ไม่ได้ระบุความถี่	ไม่ได้ระบุความถี่
3.	galantamine <sup>81</sup>	nausea, vomiting	bradycardia, syncope, weight loss, abdominal distress, abdominal pain, decreased appetite, diarrhea, dyspepsia, depression, dizziness, drowsiness, falling, fatigue, headache, lethargy, malaise, muscle spasm, tremor, laceration	first degree atrioventricular block, flushing, hypotension, palpitations, sinus bradycardia, supraventricular extrasystole, hyperhidrosis, dehydration, dysgeusia, retching, hypersomnia, myasthenia, paresthesia, blurred vision	ไม่ได้ระบุความถี่	ไม่ได้ระบุความถี่
4.	memantine <sup>31</sup>	ไม่ได้ระบุความถี่	hypertension, hypotension, weight gain, abdominal pain, constipation, diarrhea, vomiting, urinary incontinence, aggressive behavior, anxiety, confusion, depression, dizziness, drowsiness, fatigue, hallucination, headache, pain, back pain, cough, dyspnea	ไม่ได้ระบุความถี่	ไม่ได้ระบุความถี่	ไม่ได้ระบุความถี่

### ตารางที่ 1 อาการไม่พึงประสงค์ของ Nootropic drugs ที่มีการใช้ในประเทศไทย

ลำดับ	รายการยา	ปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์จากยา				
		ความถี่				
		พบบ่อยมาก	พบบ่อย	พบน้อย	พบน้อยมาก	
5.	methylpheni- date <sup>78</sup>	decreased appetite, nausea, xerostomia, headache, insomnia, irritability	Increased blood pressure, increased heart rate, palpitations, tachycardia, hyperhidrosis, decreased libido, weight loss, abdominal pain, anorexia, bruxism, constipation, dysmenorrhea, agitation, anxiety, confusion, depressed mood	ไม่ได้ระบุความถี่	ไม่ได้ระบุ ความถี่	ไม่ได้ระบุ ความถี่
6.	modafinil <sup>79</sup>	headache, decreased appetite, abdominal pain, nausea	chest pain, hypertension, palpitations, tachycardia, vasodilation, edema, nervousness, anxiety, dizziness, insomnia, depression, drowsiness, paresthesia, agitation, chills, confusion, emotional lability, hypertonia, vertigo, diaphoresis, Weight loss, increased thirst, diarrhea, dyspepsia, xerostomia, anorexia, constipation, dyspepsia, flatulence, oral mucosa ulcer, eosinophilia, hepatic insufficiency, back pain, dyskinesia, hyperkinesia, tremor, visual disturbance, rhinitis, pharyngitis, asthma, epistaxis	aggressive behavior, agranulocytosis, anaphylaxis, angioedema, asystole, cerebrovascular accident, delusions, DRESS syndrome, erythema multiforme (pediatric patients), hallucination, hypersensitivity reaction, mania, multiorgan hypersensitivity, psychomotor agitation, psychosis, skin rash, Stevens-Johnson syndrome, suicidal ideation, toxic epidermal necrolysis	ไม่ได้ระบุ ความถี่	ไม่ได้ระบุ ความถี่
7.	armodafinil <sup>87</sup>	headache	palpitations, increased heart rate, insomnia	dizziness, anxiety, fatigue, agitation, depressed mood, migraine, lack of concentration, nervousness, pain, paresthesia, skin rash, contact dermatitis, increased thirst nausea, xerostomia, diarrhea, dyspepsia, upper abdominal pain, anorexia, constipation, decreased appetite, loose stools, vomiting, seasonal allergy, tremor, polyuria, dyspnea, flu-like symptoms, fever	ไม่ได้ระบุ ความถี่	ไม่ได้ระบุ ความถี่
8.	piracetam <sup>83</sup>	ไม่ได้ระบุความถี่	อาการไม่พึงประสงค์ที่พบได้ ได้แก่ allergic reaction, experience difficulty breathing, swelling, fever, spontaneous bleeding, worse fits, hallucinations, difficulty balancing and unsteadiness when standing, anxiety and agitation, confusion, restlessness, nervousness, sleepiness, depression, weakness, weight increase, stomach pain, diarrhea, feeling or being sick, headache, being unable to sleep, swelling of the skin, particularly around the face, skin rash and itching			
9.	nicergoline <sup>84</sup>	ไม่ได้ระบุความถี่	abdominal discomfort	restless, insomnia, dizziness, headache, hypotension, flushing, nausea, vomiting, constipation, hyperuricemia, Itching	ไม่ได้ระบุ ความถี่	abdominal discomfort
10.	Ginkgo biloba (EGb 761) <sup>85</sup>	ไม่ได้ระบุความถี่	อาการไม่พึงประสงค์ที่พบได้ ได้แก่ mild gastro-intestinal disorders, headache, allergic skin reactions (reddening, swelling, itching), bleeding from organs has been reported			
11.	melatonin <sup>86</sup>	ไม่ได้ระบุความถี่	nightmares, dizziness, daytime sleepiness, headache, short-term feelings of depression, irritability, stomach cramps	ไม่ได้ระบุความถี่	ไม่ได้ระบุ ความถี่	ไม่ได้ระบุ ความถี่

## บทสรุป

ยา nootropic เป็นยาที่ได้รับความสนใจเนื่องจากเชื่อว่ายาสามารถเพิ่มความจำได้ มีแนวโน้มทำให้ประชาชนเริ่มให้ความสนใจและเข้าถึงยาได้มากขึ้น การที่ยาสามารถเพิ่มความจำได้เชื่อว่ามาจากหลากหลายกลไกภายในร่างกาย อย่างไรก็ตามยังคงต้องการศึกษาประสิทธิภาพเพิ่มเติมเพื่อยืนยันประสิทธิภาพ ส่วนในด้านความปลอดภัยยังคงต้องใช้อย่างระมัดระวังเนื่องจากมีรายงานอาการไม่พึงประสงค์ และควรใช้ยาภายใต้การดูแลของผู้เชี่ยวชาญ

## กิตติกรรมประกาศ

บทความฉบับนี้สำเร็จลุล่วงด้วยดีเนื่องจากความกรุณาและความช่วยเหลืออย่างดียิ่งจาก นายแพทย์ วิกรม วรรณวงษ์ ศาखाอายุรศาสตร์ระบบประสาท โรงพยาบาลศิริราชปิยมหาราชการุณย์ ที่ท่านได้เสียสละเวลาอันมีค่าในการให้คำปรึกษาและให้คำแนะนำในการเขียนบทความตั้งแต่เริ่มดำเนินการจนกระทั่งดำเนินการเสร็จสมบูรณ์ ทางผู้พิมพ์จึงขอขอบพระคุณเป็นอย่างสูงไว้ ณ โอกาสนี้

## เอกสารอ้างอิง

1. Waters C. Cognitive enhancing agents: current status in the treatment of Alzheimer's disease. *Can J Neurol Sci* 1988;15:249-56.
2. Giurgea CE. The nootropic concept and its prospective implications. *Drug Dev Res* 1982;2:441-6.
3. Poschel BPH. New Pharmacological Perspectives on Nootropic Drugs [Internet]. *Handbook of Psychopharmacology*. Springer US; 1988. p. 437-69. Available from: [http://dx.doi.org/10.1007/978-1-4613-0933-8\\_11](http://dx.doi.org/10.1007/978-1-4613-0933-8_11)
4. Froestl W, Muhs A, Pfeifer A. Cognitive enhancers (nootropics). part 1: drugs interacting with receptors. *J Alzheimers Dis* 2012;32:793-887.
5. Getting smart to cognitive enhancers. *EClinicalMedicine* 2019;11:1-2.
6. Saiz Garcia H, Montes Reula L, Portilla Fernandez A, Pereira Sanchez V, Olmo Lopez N, Mancha Heredero E, et al. Nootropics: emergents drugs associated with new clinical challenges 2017;41;S877-8.
7. Suliman NA, Mat Taib CN, Mohd Moklas MA, Adenan MI, Hidayat Baharuldin MT, Basir R. Establishing natural nootropics: recent molecular enhancement influenced by natural nootropic. *Evid Based Complement Alternat Med* 2016;2016:4391375.
8. Eriksson M, Mitra S. Gene and cell therapy for the nucleus basalis of Meynert with NGF in Alzheimer's disease. *Handb Clin Neurol* 2021;179:219-29.
9. Pugsley TA, Shih YH, Coughenour L, Stewart SF. Some neurochemical properties of pramiracetam (CI-879), a new cognition-enhancing agent [Internet]. Vol. 3, *Drug Development Research*. Wiley; 1983. p. 407-20. Available from: <http://dx.doi.org/10.1002/ddr.430030503>
10. Wang J, Zhang HY, Tang XC. Cholinergic deficiency involved in vascular dementia: possible mechanism and strategy of treatment. *Acta Pharmacol Sin* 2009;30:879-88.
11. Giovannini MG, Rodinò P, Mutolo D, Pepeu G. Oxiracetam and aniracetam increase acetylcholine release from the rat hippocampus in vivo 2004;28;503-9.
12. Mondadori C. The pharmacology of the nootropics; new insights and new questions. *Behav Brain Res* 1993 Dec 31;59(1-2):1-9.
13. Amadio M, Govoni S, Alkon DL, Pascale A. Emerging targets for the pharmacology of learning and memory. *Pharmacol Res* 2004;50:111-22.
14. Sumi T, Harada K. Mechanism underlying hippocampal long-term potentiation and depression based on competition between endocytosis and exocytosis of AMPA receptors. *Sci Rep* 2020;10:14711.
15. Riedel G, Platt B, Micheau J. Glutamate receptor function in learning and memory. *Behav Brain Res* 2003; 140(1-2):1-47.
16. Hardingham GE, Bading H. Synaptic versus extrasynaptic NMDA receptor signalling: implications for neurodegenerative disorders. *Nat Rev Neurosci* 2010; 11:682-96.
17. Rose G, Hopper A, De Vivo M, Tehim A. Phosphodiesterase inhibitors for cognitive enhancement. *Curr Pharm Des* 2005;11:3329-34.
18. Bollen E, Puzzo D, Rutten K, Privitera L, De Vry J, Vanmierlo T, et al. Improved long-term memory via enhancing cGMP-PKG signaling requires cAMP-PKA signaling. *Neuropsychopharmacology* 2014;39:2497-505.
19. Ritter JM. Drugs for Alzheimer's disease. *Br J Clin Pharmacol* 2012;73:501-3.



20. Gao X, Zheng CY, Qin GW, Tang XC, Zhang HY. S-52, a novel nootropic compound, protects against  $\beta$ -amyloid induced neuronal injury by attenuating mitochondrial dysfunction. *J Neurosci Res* 2012;90:1981-8.
21. Ito K, Tatebe T, Suzuki K, Hirayama T, Hayakawa M, Kubo H, Tomita T, Makino M. Memantine reduces the production of amyloid- $\beta$  peptides through modulation of amyloid precursor protein trafficking. *Eur J Pharmacol* 2017;798:16-25.
22. Pro M. How to grow brain cells with nootropics for neurogenesis [Internet]. Mind Lab Pro®. Available from: <https://www.mindlabpro.com/blogs/nootropics/grow-brain-cells-nootropics-neurogenesis>
23. Kessler J, Thiel A, Karbe H, Heiss WD. Piracetam improves activated blood flow and facilitates rehabilitation of poststroke aphasic patients. *Stroke* 2000;31:2112-6.
24. Malik M, Tlustoš P. Nootropics as cognitive enhancers: types, dosage and side effects of smart drugs. *Nutrients* 2022;14:3367.
25. Tiwari S, Atluri V, Kaushik A, Yndart A, Nair M. Alzheimer's disease: pathogenesis, diagnostics, and therapeutics. *Int J Nanomedicine* 2019;14:5541-54.
26. Wezenberg E, Verkes RJ, Sabbe BGC, Ruigt GSF, Hulstijn W. Modulation of memory and visuospatial processes by biperiden and rivastigmine in elderly healthy subjects. *Psychopharmacology* 2005;181: 582-94.
27. Rösler M, Anand R, Cicin-Sain A, Gauthier S, Agid Y, Dal-Bianco P, Stähelin HB, Hartman R, Gharabawi M. Efficacy and safety of rivastigmine in patients with Alzheimer's disease: international randomised controlled trial. *BMJ* 1999;318(7184):633-8.
28. Mumenthaler MS, Yesavage JA, Taylor JL, O'Hara R, Friedman L, Lee H, Kraemer HC. Psychoactive drugs and pilot performance: a comparison of nicotine, donepezil, and alcohol effects. *Neuropsychopharmacology* 2003;28:1366-73.
29. Rogawski MA, Wenk GL. The neuropharmacological basis for the use of memantine in the treatment of Alzheimer's disease. *CNS Drug Rev* 2003;9:275-308.
30. Wang R, Reddy PH. Role of glutamate and NMDA receptors in alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 2017;57:1041-8.
31. Namenda® (memantine) [package insert]. Madison, NJ: Allergan USA Inc; November 2018.
32. Reisberg B, Doody R, Stöffler A, Schmitt F, Ferris S, Möbius HJ. Memantine in moderate-to-severe Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2003;348:1333-41.
33. Emre M, Tsolaki M, Bonuccelli U, Destée A, Tolosa E, Kutzelnigg A, et al. Memantine for patients with Parkinson's disease dementia or dementia with Lewy bodies: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2010;9:969-77.
34. Aarsland D, Ballard C, Walker Z, Bostrom F, Alves G, Kossakowski K, et al. Memantine in patients with Parkinson's disease dementia or dementia with Lewy bodies: a double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet Neurol* 2009;8:613-8.
35. Wilcock G, Möbius HJ, Stöffler A; MMM 500 group. A double-blind, placebo-controlled multicentre study of memantine in mild to moderate vascular dementia (MMM500). *Int Clin Psychopharmacol* 2002;17:297-305.
36. Brown PD, Pugh S, Laack NN, Wefel JS, Khuntia D, Meyers C, et al. Memantine for the prevention of cognitive dysfunction in patients receiving whole-brain radiotherapy: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Neuro Oncol* 2013;15:1429-37.
37. Shanthanna H. Memantine: features and application in the management of chronic pain [Internet]. *Treatments, Mechanisms, and Adverse Reactions of Anesthetics and Analgesics*. Elsevier; 2022. p. 121-30. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-12-820237-1.00013-2>
38. Porsteinsson AP, Grossberg GT, Mintzer J, Olin JT; Memantine MEM-MD-12 Study Group. Memantine treatment in patients with mild to moderate Alzheimer's disease already receiving a cholinesterase inhibitor: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Curr Alzheimer Res* 2008;5:83-9.
39. Schugens MM, Egerter R, Daum I, Schepelmann K, Klockgether T, Löschnann PA. The NMDA antagonist memantine impairs classical eyeblink conditioning in humans. *Neurosci Lett* 1997;224:57-60.
40. Bassetti CLA, Kallweit U, Vignatelli L, Plazzi G, Lecendreu M, Baldin E, et al. European guideline and expert statements on the management of narcolepsy in adults and children. *Eur J Neurol* 2021;28:2815-30.
41. American Psychiatric Association Practice Guidelines for the Treatment of Patients With Major Depressive Disorder 2010; Available from: <http://dx.doi.org/10.1176/appi.books.9780890423387.654001>
42. Mintzer J, Lanctôt KL, Scherer RW, Rosenberg PB, Herrmann N, van Dyck CH, et al. Effect of methylphenidate on apathy in patients With alzheimer disease: The AD-MET 2 randomized clinical trial. *JAMA Neurol* 2021; 78:1324-32.

43. Padala PR, Padala KP, Lensing SY, Ramirez D, Monga V, Bopp MM, et al. Methylphenidate for apathy in community-dwelling older veterans with mild alzheimer's disease: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Am J Psychiatry* 2018;175:159-68.
44. Belloni S, Arrigoni C, de Sanctis R, Arcidiacono MA, Dellafiore F, Caruso R. A systematic review of systematic reviews and pooled meta-analysis on pharmacological interventions to improve cancer-related fatigue. *Crit Rev Oncol Hematol* 2021;166:103373.
45. Linssen AM, Sambeth A, Vuurman EF, Riedel WJ. Cognitive effects of methylphenidate in healthy volunteers: a review of single dose studies. *Int J Neuropsychopharmacol* 2014;17:961-77.
46. Jean-Pierre P, Morrow GR, Roscoe JA, Heckler C, Mohile S, Janelsins M, et al. A phase 3 randomized, placebo-controlled, double-blind, clinical trial of the effect of modafinil on cancer-related fatigue among 631 patients receiving chemotherapy: a University of Rochester Cancer Center Community Clinical Oncology Program Research base study. *Cancer* 2010;116:3513-20.
47. Nuñez NA, Joseph B, Pahwa M, Kumar R, Resendez MG, Prokop LJ, et al. Augmentation strategies for treatment resistant major depression: A systematic review and network meta-analysis. *J Affect Disord* 2022;302:385-400.
48. Högl B, Saletu M, Brandauer E, Glatzl S, Ferauscher B, Seppi K, et al. Modafinil for the treatment of daytime sleepiness in Parkinson's disease: a double-blind, randomized, crossover, placebo-controlled polygraphic trial. *Sleep* 2002;25:905-9.
49. Müller U, Rowe JB, Rittman T, Lewis C, Robbins TW, Sahakian BJ. Effects of modafinil on non-verbal cognition, task enjoyment and creative thinking in healthy volunteers. *Neuropharmacology* 2013;64:490-5.
50. Tembe DV, Dhavale A, Desai H, Mane DN, Raut SK, Dhingra G, et al. Armodafinil versus Modafinil in patients of excessive sleepiness associated with shift work sleep disorder: a randomized double blind multicentric clinical trial. *Neurol Res Int* 2011;514351.
51. Daley JT. (2020). Sleep disorders. Amthor FR, & Theibert AB, & Standaert DG, & Roberson ED.(Eds.), *Essentials of Modern Neuroscience*. McGraw Hill. Available from: <https://accessmedicine-mhmedical-com.ejournal.mahidol.ac.th/content.aspx?bookid=2938&sectionid=247992885>
52. Darwish M, Kirby M, Hellriegel ET, Robertson P Jr. Armodafinil and modafinil have substantially different pharmacokinetic profiles despite having the same terminal half-lives: analysis of data from three randomized, single-dose, pharmacokinetic studies. *Clin Drug Investig* 2009;29:613-23.
53. Drake C, Gumenyuk V, Roth T, Howard R. Effects of armodafinil on simulated driving and alertness in shift work disorder. *Sleep* 2014;37:1987-94.
54. Kuan YC, Wu D, Huang KW, Chi NF, Hu CJ, Chung CC, et al. Effects of Modafinil and Armodafinil in patients with obstructive sleep apnea: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Ther* 2016;38:874-88.
55. Harsh JR, Hayduk R, Rosenberg R, Wesnes KA, Walsh JK, Arora S, et al. The efficacy and safety of armodafinil as treatment for adults with excessive sleepiness associated with narcolepsy. *Curr Med Res Opin* 2006;22:761-74.
56. Hirshkowitz M, Black JE, Wesnes K, Niebler G, Arora S, Roth T. Adjunct armodafinil improves wakefulness and memory in obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome. *Respir Med* 2007;101:616-27.
57. Brown P, Steiger MJ, Thompson PD, Rothwell JC, Day BL, Salama M, et al. Effectiveness of piracetam in cortical myoclonus. *Mov Disord* 1993;8:63-8.
58. Gouliarov AH, Senning A. Piracetam and other structurally related nootropics. *Brain Res Brain Res Rev* 1994;19:180-222.
59. Mondadori C, Petschke F, Häusler A. The effects of nootropics on memory: new aspects for basic research. *Pharmacopsychiat* 1989;22:102-6.
60. Herrmann WM, Stephan K, Gaede K, Apeceche M. A multicenter randomized double-blind study on the efficacy and safety of nicergoline in patients with multi-infarct dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord* 1997;8:9-17.
61. Winblad B, Fioravanti M, Dolezal T, Logina I, Milanov IG, Popescu DC, et al. Therapeutic use of nicergoline. *Clin Drug Investig* 2008;28:533-52.
62. Tanaka M, Yoshida T, Okamoto K, Hirai S. Antioxidant properties of nicergoline; inhibition of brain auto-oxidation and superoxide production of neutrophils in rats. *Neurosci Lett* 1998;248:68-72.
63. Saletu B, Garg A, Shoeb A. Safety of Nicergoline as an agent for management of cognitive function disorders. *BioMed Research International* 2014;1-6.

64. Abdel-Zaher AO, Farghaly HSM, El-Refaiy AEM, Abd-Eldayem AM. Protective effect of the standardized leaf extract of Ginkgo biloba (EGb761) against hypertension-induced renal injury in rats. *Clin Exp Hypertens* 2018;40:703-14.
65. Zhang J, Wang J, Zhou GS, Tan YJ, Tao HJ, Chen JQ, et al. Studies of the anti-amnesic effects and mechanisms of single and combined use of donepezil and ginkgo ketoester tablet on Scopolamine-induced memory impairment in mice. *Oxid Med Cell Longev* 2019;8636835.
66. Zhou X, Qi Y, Chen T. Long-term pre-treatment of antioxidant Ginkgo biloba extract EGb-761 attenuates cerebral-ischemia-induced neuronal damage in aged mice. *Biomed Pharmacother* 2017;85:256-63.
67. Li ZY, Chung YH, Shin EJ, Dang DK, Jeong JH, Ko SK, et al. YY-1224, a terpene trilactone-strengthened Ginkgo biloba, attenuates neurodegenerative changes induced by  $\beta$ -amyloid (1-42) or double transgenic overexpression of APP and PS1 via inhibition of cyclooxygenase-2. *J Neuroinflammation* 2017;14:94.
68. Chávez-Morales RM, Jaramillo-Juárez F, Rodríguez-Vázquez ML, Martínez-Saldaña MC, Del Río FAP, Garfías-López JA. The Ginkgo biloba extract (GbE) protects the kidney from damage produced by a single and low dose of carbon tetrachloride in adult male rats. *Exp Toxicol Pathol* 2017;69:430-4.
69. Shi C, Zhao L, Zhu B, Li Q, Yew DT, Yao Z, et al. Protective effects of Ginkgo biloba extract (EGb761) and its constituents quercetin and ginkgolide B against beta-amyloid peptide-induced toxicity in SH-SY5Y cells. *Chem Biol Interact* 2009;181:115-23.
70. Kaschel R. Specific memory effects of Ginkgo biloba extract EGb 761 in middle-aged healthy volunteers. *Phytomedicine* 2011;18:1202-7.
71. Yang X, Zheng T, Hong H, Cai N, Zhou X, Sun C, et al. Neuroprotective effects of Ginkgo biloba extract and Ginkgolide B against oxygen-glucose deprivation/reoxygenation and glucose injury in a new in vitro multicellular network model. *Frontiers of Medicine* 2017;12:307-18.
72. Liu H, Ye M, Guo H. An updated review of randomized clinical trials testing the improvement of cognitive function of Ginkgo biloba extract in healthy people and alzheimer's patients. *Front Pharmacol* 2020;10:1688.
73. Ebrahimi-Monfared M, Sharafkhan M, Abdolrazaghnejad A, Mohammadbeigi A, Faraji F. Use of melatonin versus valproic acid in prophylaxis of migraine patients: A double-blind randomized clinical trial. *Restor Neurol Neurosci* 2017;35:385-93.
74. Ma H, Yan J, Sun W, Jiang M, Zhang Y. Melatonin treatment for sleep disorders in parkinson's disease: a meta-analysis and systematic review. *Front Aging Neurosci* 2022;14:784314.
75. Akhavan Rezayat A, Ghasemi Nour M, Bondarsahebi Y, Hozhabrossadati SA, Amir Khanlou F, Akhavan Rezayat S, et al. The effects of melatonin therapy on the treatment of patients with Non-alcoholic steatohepatitis: A systematic review and Meta-analysis on clinical trial studies. *Eur J Pharmacol* 2021;905:174154.
76. Li Y, Zhang J, Wan J, Liu A, Sun J. Melatonin regulates A $\beta$  production/clearance balance and A $\beta$  neurotoxicity: A potential therapeutic molecule for Alzheimer's disease. *Biomed Pharmacother* 2020;132:110887.
77. Shukla M, Govitrapong P, Boontem P, Reiter RJ, Satayavivad J. Mechanisms of melatonin in alleviating alzheimer's disease. *Curr Neuropharmacol* 2017; 15:1010-31.
78. Ritalin<sup>®</sup> LA (methylphenidate) [package insert]. East Hanover, NJ: Novartis Pharmaceuticals; June 2021.
79. Provigil<sup>®</sup> (modafinil) [package insert]. North Wales, PA: Teva Pharmaceuticals USA Inc; August 2021.
80. Donepezil hydrochloride extended release tablets [package insert]. Pulaski, TN: AvKARE Inc; March 2015.
81. Galantamine (galantamine tablets, USP) [package insert]. Weston, FL: Apotex Corp; October 2020.
82. Rivastigmine tartrate capsules (rivastigmine) [package insert]. Ahmedabad, Gujarat, India: Cadila Pharmaceuticals Limited; February 2021.
83. Nootropil<sup>®</sup> (piracetam) [package insert]. Available from: <https://www.medicines.org.uk/emc/product/2990/smpc>.
84. Sermion<sup>®</sup>. [package insert]. Germany: : Dr. Willmar Schwabe GmbH & Co.; 2021.
85. Tebonin forte<sup>®</sup> [package insert]. Germany: : Dr. Willmar Schwabe GmbH & Co.; 2021.
86. Besag FMC, Vasey MJ, Lao KSJ, Wong ICK. Adverse events associated with melatonin for the treatment of primary or secondary sleep disorders: a systematic review. *CNS Drugs* 2019;33:1167-86.