

PL1/1 เกสัชวิทยาของระบบการทรงตัว

(Pharmacology of the Vestibular System)

รองศาสตราจารย์ ดร. จินตนา สัตยาศัย

ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

บทนำ

ในช่วงไม่กี่ปีที่ผ่านมา การศึกษาทางด้าน neurochemistry และ neuropharmacology ของ vestibular system ทั้งในส่วนกลาง (central) และนอกส่วนกลาง (peripheral) ได้มีความก้าวหน้าไปอย่างมาก จากการเข้าใจถึงการทำงานของสารส่งผ่านประสาท (neurotransmitters) สเตียรอยด์ (steroid) และเปปไทด์ฮอร์โมน (peptide hormones) ที่มีผลต่อการเกิดอาการเวียนศีรษะร่วมกับอาการรู้สึกหมุน (vertiginous-dizziness) รวมทั้งสาเหตุที่ทำให้เกิดการทำงานที่ผิดปกติของระบบประสาทและการตอบสนองต่อสาเหตุดังกล่าวทำให้มีแนวทางของการใช้ยาเพื่อรักษาผู้ป่วยที่มีอาการเวียนศีรษะร่วมกับอาการรู้สึกหมุนเพิ่มมากขึ้น

อาการเวียนศีรษะร่วมกับอาการรู้สึกหมุน นับว่าเป็นอาการสำคัญอย่างหนึ่งที่ทำให้ผู้ป่วยจำนวนมากต้องไปพบแพทย์ ทั้งนี้อาการเวียนศีรษะ (dizziness) อาจเกิดร่วมกับอาการรู้สึกหมุน (vertigo) เรียกว่า vertiginous dizziness หรือไม่มีอาการรู้สึกหมุนเรียก non-vertiginous dizziness ก็ได้ ถ้ามีอาการรู้สึกหมุนรุนแรงมากขึ้นก็มักจะพบอาการคลื่นไส้ (nausea) และอาเจียน (vomiting) ร่วมด้วย ทั้งนี้มีการศึกษาจากประชากรกลุ่มต่างๆ พบว่าโอกาสเกิดอาการเวียนศีรษะจะเพิ่มขึ้นตามอายุและประชากรกลุ่มที่มีอายุมากกว่า 65 ปี จะมีโอกาสเกิดอาการเวียนศีรษะมากกว่าร้อยละ 30

multisensory & sensorimotor syndrome

อาการและสาเหตุของอาการเวียนศีรษะร่วมกับอาการรู้สึกหมุน

อาการเวียนศีรษะร่วมกับอาการรู้สึกหมุนอาจเกิดได้จากหลายสาเหตุ ทั้งจากการกระตุ้นทางสรีรวิทยา (physiological stimulation) ที่เกิดต่อ sensorimotor system และอาจเกิดความผิดปกติทางพยาธิสภาพที่เกิดขึ้นในส่วนใดส่วนหนึ่งของระบบประสาทที่เกี่ยวข้อง โดยเฉพาะที่ระบบทรงตัวในหูชั้นใน (vestibular system) ตัวอย่างของสาเหตุต่าง ๆ ที่พบได้ให้ดูในตารางที่ 1

ตารางที่ 1 ตัวอย่างของสาเหตุการเกิดอาการเวียนศีรษะร่วมกับรู้สึกหมุน (Brandt, 1999)

Physiological stimulation	Height vertigo <i>จีนป๋อจีว.</i> Motion sickness Labyrinthine and vestibular nerve disorders
Pathological stimulation	Central vestibular disorders

อาการแสดงที่อาจพบเมื่อเวียนศีรษะร่วมกับรู้สึกหมุนจะเกี่ยวข้องทั้งการรับรู้ (perception) การเคลื่อนไหวของลูกตา (ocular motor) การทรงตัวและท่าของร่างกาย (postural) และอาการแสดงทางด้านระบบประสาทอัตโนมัติ (autonomic manifestations) ได้แก่

- อาการรู้สึกหมุน จากการที่มี cortical spatial disorientation
- อาการตากระตุก (nystagmus) เป็นอาการทุติยภูมิ (secondary) ที่เกิดจากความไม่สมดุลใน vestibulo-ocular reflex ซึ่งส่งผลไปกระตุ้นวงจรประสาทภายในก้านสมอง (brainstem)
- ภาวะกล้ามเนื้อเสียสหการ (ataxia) และการเสียดุลของท่าทาง (posture imbalance) อันเนื่องมาจากมีความผิดปกติของการทำงานของ vestibulospinal pathway
- การตอบสนองทางระบบประสาทอัตโนมัติในรูปแบบที่ไม่ต้องการเช่น รู้สึกคลื่นไส้ อาเจียน และวิตกกังวล (anxiety) ทั้งนี้เนื่องจากการส่งสัญญาณผ่าน vestibulo-autonomic pathway ไปกระตุ้นศูนย์อาเจียน (vomiting center) ในสมองส่วนเมดัลลา (medulla) อาการเวียนศีรษะร่วมกับอาการรู้สึกหมุนสามารถแยกจัดกลุ่มได้หลายกลุ่มตามสาเหตุของการเกิด ตัวอย่างเช่น

(1) **Positional vertigo** เป็นอาการรู้สึกหมุนที่เกิดจากการกระตุ้น vestibular pathway อย่างเฉียบพลันอันเนื่องจากการเปลี่ยนแปลงท่าทาง โดยอาจพบรอยโรค (lesion) ที่ otolith organs (ตัวรับในหูชั้นในที่ไวต่อการเปลี่ยนแปลงทิศทางของแรงโน้มถ่วง) หรือในส่วนที่เชื่อมโยงกับ vestibular nuclei และสมองน้อย (cerebellum) ตัวอย่างของกลุ่มอาการที่พบได้แก่ benign paroxysmal positioning vertigo

(2) ความผิดปกติของ vestibular nerve และห้องหูชั้นใน (labyrinth) เช่น Meniere's disease

(3) **Vascular vertigo** มีต้นเหตุมาจากหลอดเลือดส่งผลให้เกิดภาวะการขาดเลือดเฉพาะที่ (ischemia) ซึ่งเป็นสาเหตุสำคัญที่ทำให้เกิดกลุ่มอาการทางการทรงตัว ตัวอย่างเช่นการเกิด stroke และโรคไมเกรน (migraine) เป็นต้น

(4) **Vertigo** ในกลุ่มผู้สูงอายุ มักพบว่ามีภาวะการขาดเลือดชั่วคราว (transient ischemic attack, TIA) เป็นสาเหตุสำคัญ ทั้งนี้อาจเป็นผลมาจากการทำงานของหัวใจที่มีประสิทธิภาพด้อยลง ความดันต่ำ หรือมีการอุดตันของระบบหลอดเลือด นอกจากนี้โดยกระบวนการเสื่อมตามวัย (aging) ก็ยังส่งผลให้การทำงานของระบบประสาทด้อยประสิทธิภาพด้วย

(5) **Traumatic vertigo** ตัวอย่างเช่นอาการรู้สึกหมุนที่เกิดจาก barotrauma ที่พบจากการดำน้ำ (diving) หรือขึ้นสู่ที่สูงจากการบิน (flying)

(6) อาการรู้สึกหมุนที่ไม่เกี่ยวกับการทรงตัว เช่นการอยู่ในที่สูงและ motion sickness

(7) **Psychogenic vertigo** พบได้ในผู้ที่มีความกลัวสิ่งใดสิ่งหนึ่งเป็นพิเศษ เช่น กลัวที่สูง (agoraphobia) และกลัวที่สูง (acrophobia) เป็นต้น

(8) ความผิดปกติทางกรรมพันธุ์ เช่นมีความผิดปกติของช่องทางไอออน (channelopathy) สำหรับ K^+ และ Ca^{2+} เป็นต้น

(9) Vertigo อันเกิดจากการใช้ยา ตัวอย่างเช่นได้รับยาที่มีพิษต่อหู หรือยาที่ทำให้เกิดพิษต่อสมองน้อย เป็นต้น

กลุ่มอาการดังกล่าวที่ยกตัวอย่างมาข้างบนนี้ ถึงแม้ว่าอาจมีสาเหตุของการเกิดที่แตกต่างกัน แต่กระบวนการที่นำไปสู่อาการเวียนศีรษะร่วมกับอาการรู้สึกหมุนก็จะมีส่วนสัมพันธ์กันหลายประการ เช่นการที่เซลล์ประสาทขาดเลือดหรือการขาดออกซิเจน (ภาวะ ischemia/hypoxia) และกระบวนการเสื่อมของเซลล์ประสาทที่เกิดจากการตอบสนองต่อภาวะเค้น (stress condition) หรือกระบวนการเสื่อมตามวัย นอกจากนี้ในกรณีที่เกิด vestibular damage ขึ้นแล้วยังพบว่าร่างกายสามารถเกิด vestibular compensation เพื่อให้มีอาการผิดปกติต่าง ๆ ลดน้อยลง ดังนั้นการศึกษาดังกล่าวที่เกี่ยวข้องจึงมีความสำคัญต่อการพัฒนายาเพื่อใช้ป้องกันและรักษาอาการเวียนศีรษะร่วมกับอาการรู้สึกหมุนได้

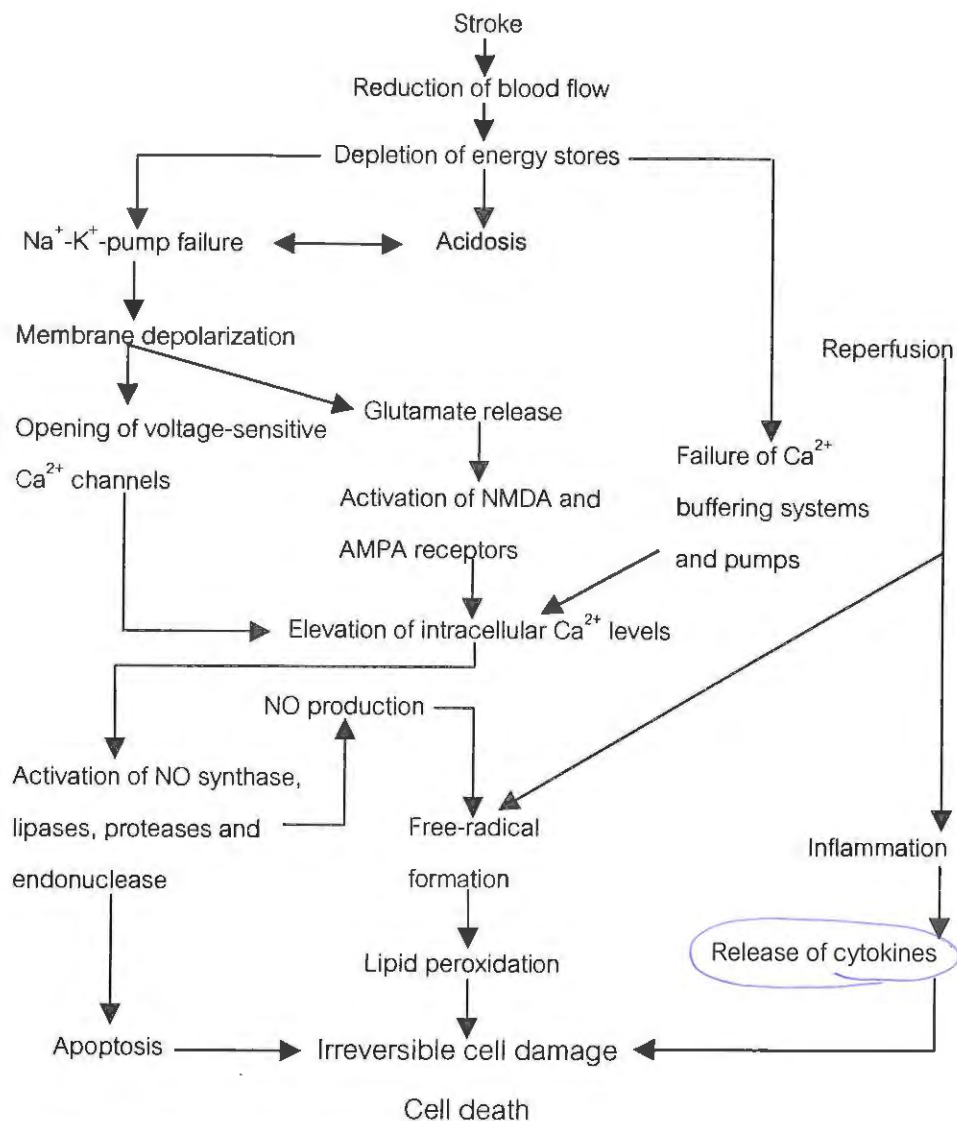
- 1) Pathophysiology - aging, ischemic/hypoxic condition & cell death.
2) Drugs in vertigo/dizziness -
- การเสื่อมตามวัย (aging) และภาวะขาดเลือด/ออกซิเจน (ischemia/hypoxia) : ผลต่อการทำงานของเซลล์ประสาท vascular pathology (defect) → ischemia

เป็นที่ทราบกันดีว่าเซลล์ประสาท เป็นเซลล์ที่มีความต้องการพลังงานสูงมากดังจะเห็นได้ว่าสมองของมนุษย์เราเป็นอวัยวะที่ใช้ออกซิเจนมากที่สุดจากปริมาณทั้งหมดที่ร่างกายใช้ เมื่อเกิดกระบวนการใดก็ตามที่ทำให้เกิดภาวะขาดเลือดหรือขาดออกซิเจน จึงมีผลกระทบต่อการทำงานของเซลล์ประสาทอย่างรวดเร็วจนอาจเกิดการตายของเซลล์ประสาท บาดเจ็บหรือการตายของเซลล์ประสาทได้ (รูปที่ 1)

สภาวะที่มีการเสื่อมตามวัยที่พบได้ในผู้สูงอายุ นั้น เป็นการเสื่อมที่เกิดขึ้นตามธรรมชาติ ซึ่งผลกระทบย่อมเกิดขึ้นได้ต่อทุกระบบของร่างกายไม่ว่าจะเป็นระบบหัวใจร่วมหลอดเลือด ระบบต่อมไร้ท่อ ระบบประสาท ฯลฯ อย่างไรก็ตามในปัจจุบันยังไม่มีข้อมูลชัดเจนว่าสาเหตุของการเสื่อมตามวัยนั้นจุดเริ่มต้นเกิดที่ระบบใด แต่จะพบการเสื่อมได้ในทุกๆ ระบบ สำหรับระบบประสาทนั้นมีรายงานว่าพบอัตราการเกิดการบาดเจ็บของเซลล์ประสาทอันเนื่องจากการขาดเลือดและออกซิเจนหรือที่เรียกว่า hypoxic-ischemic neuronal injury เพิ่มขึ้นตามอายุ

การตอบสนองของเซลล์ประสาทที่เกิดจากสภาวะขาดเลือด/ออกซิเจน อาจพบได้ทั้งในแบบ necrosis หรือ apoptosis ทั้งนี้ขึ้นกับความรุนแรงของสภาวะขาดเลือด/ออกซิเจน (ดูรูปที่ 2) ในกรณีภาวะขาดเลือด/ออกซิเจนไม่รุนแรงมากนักจะกระตุ้นการตายแบบช้าๆ ซึ่งเป็นกลุ่มของการตายแบบ apoptosis แต่ถ้าภาวะขาดเลือด/ออกซิเจน เกิดอย่างรุนแรงจะกระตุ้นการตายแบบรวดเร็วซึ่งเป็นกลุ่มของการตายแบบ necrosis การตอบสนองของเซลล์ประสาททั้งสองรูปแบบมีความสัมพันธ์กับการทำงานของกลูตาเมต (glutamate) ซึ่งเป็นสารส่งผ่านประสาทชนิดกระตุ้น เชื่อว่าการกระตุ้นตัวรับของกลูตาเมตจะกระตุ้นให้เกิดกระบวนการต่าง ๆ ที่ก่อให้เกิดการทำลายของเซลล์

dysf. of neurons (vertigo, imbalance, swim).
↓
neuronal cell death.
↓
apoptosis
↓
necrosis
↓
rapid degeneration



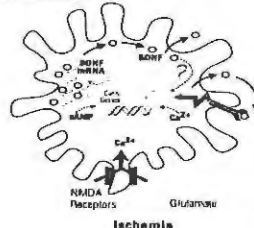
รูปที่ 1 แผนภูมิการเกิดการบาดเจ็บ และการตายของเซลล์ (จาก De Keyser *et al.*, 1999)

Cellular Responses to Ischemia

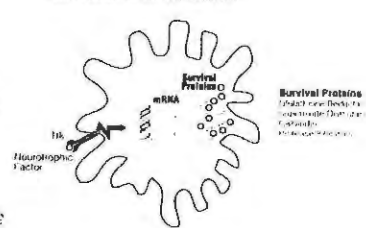
A. Response of Neurons to Ischemia



B. Response of Ischemia-Resistant Neurons Synthesis of Neurotrophins in Some Neurons



C. Actions of Neurotrophic Factors Which Lead to Neuron Survival



รูปที่ 2 การตอบสนองของเซลล์ต่อการเกิดภาวะขาดเลือด (ischemia) (จาก Lipton and Kalil, 1995)

การตอบสนองของเซลล์ประสาทต่อภาวะขาดเลือด/ออกซิเจนยังส่งผลให้เซลล์ประสาทมีการสร้าง neurotrophic factors เพิ่มมากขึ้น ซึ่งมีความสำคัญในการทำให้เซลล์ประสาทสามารถฟื้นตัวและคงอยู่ได้หลังจากเกิดการขาดเลือด/ออกซิเจน ผลในการช่วยป้องกันเซลล์ประสาทที่เกิดจากการเพิ่ม neurotrophic factors นั้น มีข้อมูลรายงานว่าอาจเกิดได้หลายทางเช่น การเพิ่มการสร้างสารยับยั้ง protease เพิ่มการสร้าง calbindin ซึ่งเป็นโปรตีนที่สามารถจับกับแคลเซียม และเพิ่มการสร้างเอนไซม์ที่สามารถจับอนุมูลอิสระเช่น superoxide dismutase และ glutathione reductase เป็นต้น

Vestibular compensation

โดยปกติแล้วเมื่อมีการบาดเจ็บหรือการทำลายของเซลล์ประสาทเกิดขึ้น ระบบประสาทจะมี post-lesional plasticity เพื่อเป็นการปรับสมดุลใหม่และลดอาการที่จะเกิดขึ้น ในระบบการทรงตัวก็เช่นเดียวกับระบบประสาทในสมองโดยพบว่าในกรณีที่เกิด unilateral labyrinthectomy จะส่งผลให้ลดการทำงานของเซลล์ประสาทด้านนั้นลง ในขณะที่เซลล์ประสาทจากหูชั้นในด้านตรงข้ามยังคงทำงานตามปกติจึงเกิดความไม่สมดุลระหว่างสัญญาณของทั้งสองด้าน ซึ่งเป็นสาเหตุที่ทำให้เกิดอาการผิดปกติทางการทรงตัว เช่นอาการรู้สึกหมุนและคลื่นไส้ อาเจียน เป็นต้น อย่างไรก็ตามอาการเหล่านี้จะลดลงได้เมื่อเกิดกระบวนการ vestibular compensation

บทบาทของกลูตาเมตกับการเกิด vestibular compensation

จากการศึกษาในโมเดลของสัตว์ทดลอง ทำให้มีผู้เสนอแนะว่า การเกิด vestibular compensation นั้นน่าจะเกิดจาก lesion-induced plasticity ใน central vestibular pathways ทั้งนี้ อาจเกิดโดยมีการปรับเพิ่มขึ้น (up-regulation) ของตัวรับกลูตาเมต (glutamate receptor) ชนิด NMDA (N-methyl-D-aspartate) ภายใน medial vestibular nucleus (MVN) ของด้านที่มีรอยโรค และมีการปรับลดลง (down-regulation) ของการทำงานของตัวรับ GABA (GABA receptor) ใน MVN ด้านตรงข้ามกับรอยโรค ส่งผลให้เกิดความสมดุลของสัญญาณที่มาจากด้านที่มีรอยโรคและด้านปกติ

กลูตาเมตจัดเป็นสารส่งผ่านประสาทชนิดกระตุ้นที่สำคัญใน MVN โดยพบตัวรับทั้งชนิด NMDA, AMPA (α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole propionate) และ metabotropic (m GluR) ทั้งนี้ตัวรับ NMDA ที่พบใน MVN จะมีอย่างน้อย 2 ชนิด ได้แก่

NMDA R1/NMDA R2C เป็นชนิดที่มีความไวต่อ Mg^{2+} ต่ำ

NMDA R1/NMDA R2A เป็นชนิดที่มีความไวต่อ Mg^{2+} สูง

ทั้งนี้ NMDA R1/NMDA R2C จะเกี่ยวข้องกับการนำสัญญาณประสาทตามปกติ ส่วน NMDA R1/NMDA R2A มีความสำคัญในการก่อ long term potentiation (LTP) ซึ่งทำให้เกิด synaptic plasticity

ตัวรับกลูตาเมตชนิด mGluR ก็มีความสำคัญต่อการเกิด synaptic plasticity เช่นกัน โดยเฉพาะ mGluR-I ซึ่งเป็นตัวเร่งการหลั่งของกลูตาเมตโดยพบได้ที่ปลายประสาทด้าน presynaptic ตัวรับชนิดนี้จะถูกกระตุ้นเมื่อเกิด synaptic plasticity เท่านั้น

บทบาทของ PAF (platelet activating factor) กับการเกิด vestibular compensation

มี lipid mediators หลายตัวที่มีผู้เสนอแนะว่าน่าจะเป็นสารสำคัญที่เกี่ยวข้องกับการเกิด synaptic plasticity ซึ่งสารที่มีผู้สนใจมากที่สุดตัวหนึ่งได้แก่ PAF ซึ่งเป็น lipid mediator ที่มีประสิทธิภาพสูง ถูกสร้างขึ้นได้จากเซลล์หลายชนิด เช่น เม็ดเลือดขาว เกล็ดเลือด macrophage เซลล์บุโพรง (endothelial cell) และเซลล์ประสาทเป็นต้น ทั้งนี้ PAF จะมีบทบาทเกี่ยวข้องทั้งในด้านสรีรวิทยาและพยาธิวิทยาของร่างกาย

ในช่วง 10 ปีที่ผ่านมาได้มีการค้นพบตัวรับของ PAF ในเนื้อเยื่อหลายอย่าง โดยที่การกระตุ้นตัวรับ PAF จะทำให้มีการกระตุ้น phospholipase C, A₂ และ D และนำไปสู่การเพิ่ม Ca²⁺ ภายในเซลล์ บทบาทของ PAF ต่อ synaptic plasticity จะเกิดผ่านทางตัวรับโดยส่งผลให้มีการเพิ่มการหลั่งของกลูตาเมต ทั้งนี้การกระตุ้นตัวรับ NMDA ที่ postsynaptic จะเพิ่มการหลั่งของ arachidonic acid และ PAF ซึ่งจะทำหน้าที่เป็น retrograde messenger กลับไปกระตุ้น mGluRI ที่ presynaptic บทบาทของ PAF ต่อการเกิด vestibular LTP จะเด่นชัดในการทำให้เกิด full LTP expression แต่ไม่มีผลต่อการกระตุ้นให้เกิด vestibular LTP

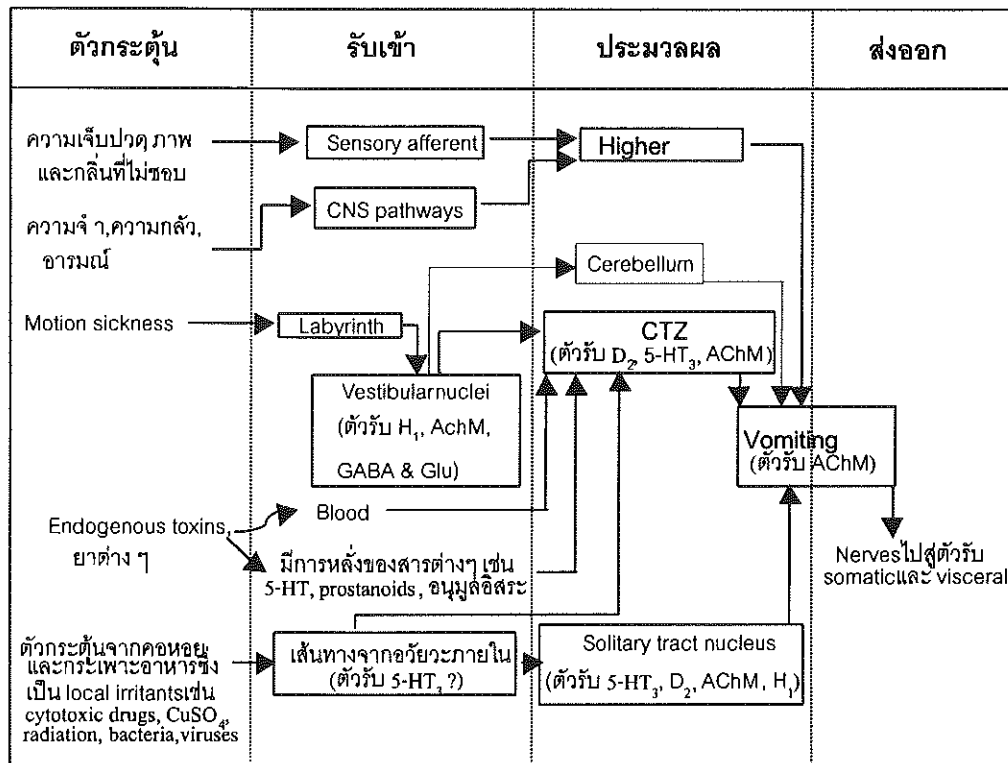
บทบาทของ nitric oxide (NO) กับการเกิด vestibular compensation

จากการที่ PAF ไม่มีบทบาทในการกระตุ้นให้เกิด vestibular LTP ในช่วงแรก ๆ ดังนั้นจึงมีผู้พยายามศึกษาหา retrograde messengers ตัวอื่นที่น่าจะเกี่ยวข้อง สารที่อาจจะเป็นตัวสำคัญได้แก่ NO (nitric oxide) ทั้งนี้มีข้อมูลว่า NO มีบทบาทสำคัญในการชักนำให้เกิด LTP ในสมองส่วนอื่น ๆ จากการศึกษาโดยใช้ NO scavenger และสารยับยั้ง NO-synthase พบว่าสารดังกล่าวสามารถยับยั้งการชักนำให้เกิด vestibular LTP ได้ ส่วนสารที่ให้ NO เช่น sodium nitroprusside ก็สามารถชักนำให้เกิด LTP ใน MVN ดังนั้นจึงน่าจะเชื่อได้ว่า NO เป็น retrograde messenger ที่สำคัญในการชักนำให้เกิด LTP ใน MVN

ยาที่ใช้สำหรับรักษาอาการเวียนศีรษะร่วมกับอาการรู้สึกหมุน

จากการที่ทราบเกี่ยวกับบทบาทของสารส่งผ่านประสาทซึ่งมีความเฉพาะเจาะจง และเกี่ยวข้องกับการนำสัญญาณประสาททั้งในระบบการทรงตัวจากหูชั้นในเข้าสู่สมอง และการเกิดอาการคลื่นไส้ อาเจียน (รูปที่ 3) รวมทั้งการเกิดการเสื่อม และการ compensate ของเซลล์ประสาท ทำให้มีการนำยาต่าง ๆ มาใช้ในการรักษาและป้องกันอาการเวียนศีรษะร่วมกับอาการรู้สึกหมุน ทั้งที่มีคลื่นไส้และอาเจียนร่วมด้วยหรือไม่ก็ตาม นอกจากนี้ยังใช้เป็นแนวทางในการพัฒนายาใหม่อีกด้วย ทั้งนี้ยาที่มีการใช้กันอยู่ทั่วไปและยาที่มีแนวทางการพัฒนาอาจแบ่งออกได้เป็นกลุ่มหลัก ๆ 3

กลุ่ม ได้แก่ vestibular suppressants, antiemetics และกลุ่มลดหรือป้องกันอันตรายต่อเซลล์ประสาท



รูปที่ 3 แผนภาพแสดงปัจจัยต่าง ๆ ที่มีส่วนเกี่ยวข้องกับการควบคุมการอาเจียน (ดัดแปลงจาก Brunton, 1996; Rang *et al.*, 1999)

Vestibular suppressants

เป็นยาที่ออกฤทธิ์ในระดับ vestibular nuclei โดยการป้องกันการส่งผ่านของสัญญาณจากเส้นประสาท vestibular ไปสู่สมองน้อย ศูนย์อาเจียน และ autonomic centers อื่น ๆ ภายในก้านสมอง สารส่งผ่านประสาทที่เกี่ยวข้องในระบบนี้มีหลายชนิด ได้แก่ histamine (ผ่านตัวรับชนิด H₁) , acetylcholine (ผ่านตัวรับชนิด muscarinic), GABA (ผ่านตัวรับชนิด GABA-A), dopamine (ผ่านตัวรับชนิด D₂) และ กลูตาเมต (ผ่านตัวรับหลายชนิดดังกล่าวมาแล้ว) ยาในกลุ่ม vestibular suppressant ที่มีการใช้สามารถแบ่งเป็นกลุ่มย่อยได้หลายกลุ่มตามกลไกการออกฤทธิ์ ได้แก่ antihistamines, anticholinergics, benzodiazepines และ dopamine antagonists ซึ่งยาทุกตัวจะมีฤทธิ์เป็น antiemetics ด้วยเช่นกัน (ดูรายละเอียดใน antiemetics) สำหรับยาซึ่งมีฤทธิ์สัมพันธ์กับกลูตาเมตจะได้พูดถึงในกลุ่มลดหรือป้องกันอันตรายต่อเซลล์ประสาท

การเลือกใช้ vestibular suppressants จะได้ประโยชน์เฉพาะในกรณีที่อาการรู้สึกหมุนนั้นเกิดขึ้นและคงอยู่ไม่น้อยกว่า 30 นาที เนื่องจากยาในกลุ่มนี้จะให้ฤทธิ์สูงสุดประมาณ 2 ชั่วโมง หลังได้รับยา ดังได้กล่าวแล้วว่าระบบประสาทการทรงตัวจะสามารถเกิด vestibular compensation ได้ในกรณีที่มีความผิดปกติที่ peripheral vestibular ข้างใดข้างหนึ่ง และผลจากการเกิด compensation จะทำให้ผู้ป่วยมีอาการดีขึ้น การใช้ยาในกลุ่ม vestibular suppressants อาจส่งผลกระทบต่อกระบวนการเกิด compensation ได้ ดังนั้นเมื่อผู้ป่วยมีอาการดีขึ้นจึงควรรับหยุดยา เกี่ยวกับการเกิด vestibular compensation นั้นมีการพบว่ายาหลายชนิดสามารถเร่งการเกิดกระบวนการนี้ได้ และนำมาใช้ในการลดอาการรู้สึกหมุนชนิดเฉียบพลัน ได้แก่ acetyl-DL-leucine ทั้งนี้โดยมีผลทำให้ membrane potential ของเซลล์ประสาทใน MVN กลับเข้าสู่ค่าปกติ (ประมาณ -65 ถึง -60 mV)

ในกรณีที่ผู้ป่วยมีอาการเรื้อรังควรเลือกใช้ vestibular suppressants ซึ่งมีฤทธิ์สงบระงับ (sedate) ที่ค่อนข้างน้อย จะได้ไม่มีผลรบกวนการทำงานในชีวิตประจำวันของผู้ป่วยมากนัก ส่วนยาที่มีฤทธิ์สงบระงับสูงก็จะมีประโยชน์ในกรณีที่ผู้ป่วยมีอาการรู้สึกหมุนที่รุนแรงและต้องการให้ผู้ป่วยได้พักผ่อน ฤทธิ์สงบระงับของ vestibular suppressants และแนวทางในการเลือกใช้แสดงไว้ในตารางที่ 2

ตารางที่ 2 ประโยชน์ใช้ของยาในกลุ่ม vestibular suppressants (จาก Baloh, 1998)

Type of Vertigo	← Less sedating More sedating →									
	Scopolamine	Meclizine	Cyclizine	Bucizine	Dimenhydrinate	Diphenhydramine	Promethazine	Diazepam	Lorazepam	Properidol
Acute peripheral vertigo							+	+	+	+
Chronic recurrent peripheral vertigo	+	+	+	+	+	+	+			
Central vertigo								+	+	+
Motion sickness	+	+	+	+	+	+	+			

can improve bc & protect neurons.

1. ↑ BF & O₂ availability

his analogs: betahistine-H₁
anti-hypertensive agent
Almitrine-raubacoline
Duxaril. ↓ ant
stim chemoreceptor
→ ↑ partial O₂ press. →

ยาแก้อาเจียน (Antiemetics)

ยาแก้อาเจียนหลายตัวเป็นยาที่มีฤทธิ์เป็น vestibular suppressants ร่วมด้วย ในกรณีที่ไม่มีฤทธิ์กด vestibular ก็ยังสามารถนำมารักษาอาการรู้สึกหมุนได้เช่นกัน ทั้งนี้โดยการออกฤทธิ์ที่เส้นทางภายในระบบประสาทส่วนกลาง ซึ่งจะมีประโยชน์อย่างมากในกรณีที่ผู้ป่วยมีอาการคลื่นไส้อาเจียนร่วมด้วยอย่างชัดเจน ตัวอย่างยาแก้อาเจียนดูได้ในตารางที่ 3

ตารางที่ 3 ตัวอย่างยาแก้อาเจียนที่มีใช้โดยแบ่งกลุ่มตามฤทธิ์หลัก (ดัดแปลงจาก Baloh, 1998)

กลุ่มยา/ตัวยา (ชื่อการค้า)	บัญชียาหลักแห่งชาติ* (พ.ศ. 2542)	ฤทธิ์เสริม
1. Antihistamine Diphenhydramine (BENADRYL®) Dimenhydrinate (DRAMAMINE®) Meclizine (ANTIVERT®) Cinnarizine (STUGERON®)	ก	} anticholinergic
2. Anticholinergic Promethazine (PHENERGAN®) Scopolamine (SCOPODERM TTS®)	ก	
3. Dopamine antagonist Chlorpromazine (CHLORPROMED®) Perphenazine (TRILAFON®) Prochlorperazine (STEMETIL®) Droperidol (DEHYDROBENZPERIDOL®)	ก	} anticholinergic
4. 5-HT antagonists Ondansetron (ZOFTRAN®) Granisetron (KYTRIL®)	ง	
5. Prokinetic Metoclopramide (PLASIL®)	ก	Anticholinergic, antidopaminergic และ antiserotonergic
Domperidone (MOTILUM®)	ข	
6. Benzodiazepine - GABA modulators Diazepam (VALIUM®) Lorazepam (ATIVAN®)		Anticholinergic และ antidopaminergic
7. Cannabinoids-opioids Dronabinol (MARINOL®)		
8. Steroids Dexamethasone, Methylprednisolone		

BDZ - antago-
↑

R → vasodilator

R antagonist
or presynaptic

go
vasodilator
↑
mt release

P.G. to neuron

GABA

modify membrane

- opioid - R

* บัญชียาหลักแห่งชาติ พ.ศ. 2542

บัญชี ก. หมายความว่า รายการยาที่มีความจำเป็นสำหรับสถานพยาบาลทุกระดับ

บัญชี ข. หมายความว่า รายการยาที่อาจจำเป็นต้องใช้ในสถานพยาบาลบางระดับ หรือจำกัดข้อบ่งใช้สำหรับอาการหรือโรคบางชนิดที่ใช้อยู่ในบัญชี ก. ไม่ได้ หรือไม่ได้ผล หรือเป็นยาที่ใช้แทนยาในบัญชี ก. ชั่วคราว ในกรณีที่จัดหาในบัญชี ก. นั้นไม่ได้

บัญชี ค. หมายความว่า รายการยาที่ต้องใช้โดยผู้เชี่ยวชาญที่ได้รับมอบหมายจากผู้อำนวยการของสถานพยาบาลนั้น ๆ เนื่องจากเป็นยาที่มีอันตรายถ้าใช้ไม่ถูกต้องอาจเกิดพิษหรือเป็นอันตรายต่อผู้ป่วย หรือเป็นสาเหตุให้เกิดเชื้อมีได้ง่าย

บัญชี ง. หมายความว่า รายการยาที่อาจมีความจำเป็นต้องใช้สำหรับช่วยชีวิตผู้ป่วยบางราย แต่อาจทำให้เกิดอันตรายต่อผู้ป่วยหรือก่อปัญหาเชื้อมีที่ร้ายแรง และ/หรือมีราคาแพงมาก การสั่งใช้ยาซึ่งต้องให้สมเหตุสมผลเกิดความคุ้มค่าสมประโยชน์ จะต้องอาศัยการตรวจวินิจฉัยและพิจารณาโดยผู้เชี่ยวชาญที่ได้รับการฝึกอบรม ฉะนั้นในยาบัญชียังกล่าวจะสั่งใช้ได้โดยผู้เชี่ยวชาญเฉพาะโรคที่ได้รับการฝึกอบรมในสาขาวิชาที่เกี่ยวข้องจากสถานฝึกอบรม หรือได้รับวุฒิบัตรหรือหนังสืออนุมัติจากแพทยสภาหรือทันตแพทยสภาเท่านั้น และโรงพยาบาลจะต้องมีระบบการกำกับประเมินและตรวจสอบการใช้ยา (ระบบ Drug Utilization Evaluation) โดยมีการเก็บข้อมูลการใช้เพื่อตรวจสอบในภายหลังได้

บัญชี จ. หมายความว่า รายการยาสำหรับใช้เฉพาะโครงการพิเศษของกระทรวง ทบวง กรม หรือเทียบเท่าที่ได้รับความเห็นชอบจากคณะกรรมการพัฒนายาบัญชียาหลักแห่งชาติ

Antihistamines

สารที่มีฤทธิ์เป็นตัวต้านที่ตัวรับของ histamine ชนิด H_1 มีคุณสมบัติในการแก้แพ้แเจียนอันเกิดจากการเคลื่อนที่ (motion sickness) ซึ่งเป็นอาการที่มักเรียกกันว่า เมารถ เมาเรือ นอกจากนี้ยังใช้ได้ผลในกรณีที่การอาเจียนเกิดจากสารซึ่งออกฤทธิ์เฉพาะที่ที่กระเพาะอาหาร ตัวอย่างของสาร antihistamines ซึ่งใช้แก้แพ้แเจียนได้ เช่น cinnarizine, flunarizine, cyclizine, dimendydrinate สารเหล่านี้ทุกตัวจะมีฤทธิ์ anticholinergic ที่ตัวรับชนิด muscarinic ด้วย ซึ่งเชื่อว่าฤทธิ์ดังกล่าวมีส่วนช่วยเสริมในการแก้แพ้แเจียน ยา antihistamines บางตัวยังเป็นยาที่มีประโยชน์ในการรักษาอาการรู้สึกหมุนได้อย่างดี ตัวอย่างเช่น cinnarizine, flunarizine และ dimenhydrinate เป็นต้น ทั้งนี้ cinnarizine และ flunarizine ยังมีฤทธิ์เป็น Ca^{2+} -channel antagonist อีกด้วย การใช้ antihistamines จะก่อให้เกิดอาการข้างเคียงที่พบบ่อยได้แก่ มีอาการง่วงซึม และปากแห้ง เป็นต้น

Anticholinergics

ยาที่สามารถต้านฤทธิ์ของ acetylcholine (ACh) ที่ตัวรับชนิด muscarinic จะมีฤทธิ์แก้แพ้แเจียนได้ดีในกรณีที่มิสาเหตุอยู่ที่ห้องหูชั้นใน หรือมีการกระตุ้นเฉพาะที่ที่กระเพาะอาหาร เช่น scopolamine ซึ่งเป็นสารที่ใช้ป้องกันอาการของ motion sickness ได้ดีมากแต่ไม่ค่อยได้ผลถ้ามีอาการเกิดขึ้นแล้ว อาการข้างเคียงที่พบได้บ่อย ได้แก่ เกิดอาการง่วงซึม และปากแห้ง ในขนาดที่ใช้สำหรับแก้แพ้แเจียนจะไม่ค่อยพบผลเสียต่อการมองเห็นหรือทางเดินปัสสาวะ ยาเตรียม scopolamine เพื่อใช้ป้องกันการอาเจียนจะอยู่ในรูปของยาเตรียมที่ให้ผ่านทางผิวหนัง

Dopamine antagonists

สารหลายตัวที่มีคุณสมบัติเป็น dopamine antagonists โดยเฉพาะที่ตัวรับชนิด D_2 มีฤทธิ์เป็นยาแก้อาเจียนที่แรง dopamine antagonists บางตัวก็ถูกจัดกลุ่มอยู่ใน prokinetic agents เนื่องจากมีผลต่อการเคลื่อนไหวของทางเดินอาหารโดยตรง dopamine antagonists ซึ่งถูกจัดอยู่ในกลุ่มยารักษาโรคจิตตัวอย่างเช่น chlorpromazine ก็สามารถใช้เป็นยาแก้อาเจียนได้เช่นกัน โดยใช้ในขนาดค่อนข้างต่ำ ซึ่งใช้ได้ดีในการควบคุมการอาเจียนที่พบในหลายๆ โรค รวมทั้งการอาเจียนที่เกิดจากการได้รับรังสี และยาเคมีรักษา

อาการข้างเคียงของ dopamine antagonists ที่อาจพบได้เช่น ความดันเลือดต่ำ ง่วงซึม และความผิดปกติของการเคลื่อนไหวในระบบ extrapyramidal เป็นต้น

5-HT antagonists

การหลั่ง serotonin หรือ 5-HT จะพบได้ทั้งในระบบประสาทส่วนกลางและที่ทางเดินอาหารซึ่ง 5-HT จัดเป็นสารส่งผ่านประสาทสำคัญที่เกี่ยวข้องกับการอาเจียน สารที่มีความเฉพาะเจาะจงในการต้านฤทธิ์ 5-HT ที่ตัวรับชนิด $5-HT_3$ เช่น ondansetron จะเป็นสารที่มีประโยชน์มากในการป้องกันและแก้การอาเจียนอันเกิดจากยาพวกที่เป็นพิษต่อเซลล์ (cytotoxic drugs) การให้ ondansetron อาจกระทำได้โดยการให้ทางปากหรือฉีดเข้าหลอดเลือดดำ โดยค่าชีวปริมาณการออกฤทธิ์ (bioavailability) ของการให้ทางปากมีประมาณ 60% และได้รับระดับยาออกฤทธิ์ภายใน 30-60 นาทีหลังได้รับยา ยาจะถูกเปลี่ยนแปลงที่ตับโดยมีค่าระยะเวลาครึ่งชีวิตในพลาสมาประมาณ 3-4 ชั่วโมง การใช้ ondansetron โดยทั่วไปผู้ป่วยมักทนได้ดี อาจมีอาการข้างเคียงที่เกิดขึ้นในช่วงสั้นๆ เช่น ปวดศีรษะ ท้องผูก และมึนงง

5-HT antagonists ตัวอื่นที่มีการนำมาใช้เป็นยาแก้อาเจียน เช่น granisetron และ tropisetron

Prokinetic agents

จากการที่ระบบประสาทซึ่งควบคุมการเคลื่อนไหวของทางเดินอาหารจะเกี่ยวข้องทั้งการกระตุ้นโดยเซลล์ประสาท cholinergic การยับยั้งโดยเซลล์ประสาท adrenergic และการปรับเปลี่ยนที่สลับซับซ้อนจากระบบประสาทภายในทางเดินอาหารซึ่งผ่านทาง dopamine และ 5-HT ดังนั้นการต่อต้านหรือยับยั้งตัวรับของ dopamine ชนิด D_2 และตัวรับ 5-HT ชนิด $5-HT_3$ รวมทั้งการกระตุ้นที่ตัวรับ $5-HT_4$ จะสามารถกระตุ้นการเคลื่อนไหวของทางเดินอาหารได้โดยผ่านทาง cholinergic ตัวอย่างของยาในกลุ่มนี้ ได้แก่ metoclopramide และ domperidone

ในทางเดินอาหารพบว่า metoclopramide จะเร่งการเคลื่อนไหวของกล้ามเนื้อเรียบจากหลอดอาหารไปสู่ลำไส้เล็กส่วนต้น เร่งการเคลื่อนย้ายอาหารออกจากกระเพาะอาหารและลดการไหลกลับของอาหารจากลำไส้เล็กส่วนต้นเข้าสู่กระเพาะอาหารและหลอดอาหาร กลไกการออกฤทธิ์ของ metoclopramide ในการเป็น prokinetic agent ยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัดนัก เชื่อกันว่า

metoclopramide จะเสริมการปลดปล่อยของ ACh จากเซลล์ประสาท myenteric Metoclopramide เป็นยาที่มีประโยชน์ในการป้องกันการเกิดอาการคลื่นไส้ และอาเจียนจากสาเหตุต่างๆ รวมทั้งการตั้งครภ์ อย่างไรก็ตามการจะเลือกใช้ยานี้ในสตรีมีครรภ์ควรพิจารณาถึงโอกาสที่อาจเกิดผลเสียต่อทารกในครรภ์ด้วย การให้ทางหลอดเลือดดำก็เป็นวิธีที่นิยมใช้แก้อาเจียนอันเกิดจากการได้รับเคมีรักษาในโรคมะเร็ง ซึ่งอาจให้ diphenhydramine หรือ lorazepam ร่วมด้วยเพื่อลดผลเสียต่อการเคลื่อนไหวระบบ extrapyramidal ของ metoclopramide ในกรณีที่เกิดการอาเจียนเกิดจากการได้รับสารที่มีฤทธิ์ก่อให้เกิดการอาเจียนที่รุนแรงอาจให้ metoclopramide ร่วมกับยากลุ่มอื่นๆ เช่น กลุ่มสเตียรอยด์, benzodiazepines, anticholinergic, antihistaminics และ cannabinoids Domperidone เป็นอนุพันธ์ของ benzimidazole ซึ่งมีฤทธิ์แก้อาเจียนและ prokinetic โดยมีคุณสมบัติเป็นตัวต้าน dopamine แต่เนื่องจากไม่สามารถผ่าน blood-brain barrier ผลของ domperidone จึงพบได้เฉพาะผลบริเวณรอบนอก การใช้ domperidone ยังคงพบสถานะที่มีระดับฮอร์โมน prolactin ในเลือดต่ำได้ แต่ผลต่อการเคลื่อนไหวระบบ extrapyramidal จะพบได้น้อยมาก ผลต่อการเคลื่อนไหวของทางเดินอาหารจะคล้ายคลึงกับผลที่พบจากการใช้ metoclopramide Motilin เป็นเปปไทด์ที่พบในทางเดินอาหาร ซึ่งมีคุณสมบัติเป็น prokinetic agent โดย motilin จะกระตุ้นการกำจัดอาหารและการบีบตัวของทางเดินอาหาร ทั้งนี้โดยการที่ motilin จะเกิดอันตรกิริยากับตัวรับที่เฉพาะเจาะจงที่บริเวณกระเพาะส่วนปลาย (antrum) และลำไส้เล็กส่วนต้น (duodenum) ยาปฏิชีวนะกลุ่ม macrolide ได้แก่ erythromycin ก็สามารถออกฤทธิ์เป็น agonist ที่ตัวรับดังกล่าวได้ทำให้ erythromycin มีคุณสมบัติเป็น prokinetic agent เช่นกัน ซึ่งการปรับปรุงหาสารในกลุ่ม macrolide ที่มีหน้าที่คล้าย motilin ก็จะเป็นการทำให้ได้ prokinetic agents ตัวใหม่ๆ เพิ่มขึ้น

Benzodiazepines

Benzodiazepines เป็นยาที่มีฤทธิ์แก้อาเจียนอย่างอ่อนๆ โดยออกฤทธิ์ในระดับของ cerebral cortex ควบคุมสัญญาณเข้าสู่ศูนย์อาเจียน และลดอาการรู้สึกหมุนที่ระดับของ vestibular nuclei จากการที่ยากลุ่มนี้ทำให้เกิดภาวะสงบ คลายความวิตกกังวล และเสียความจำช่วงสั้นๆ จึงอาจนำ benzodiazepines มาใช้ร่วมกับสารในกลุ่มสเตียรอยด์หรือ metoclopramide เป็นต้น ตัวอย่างในกลุ่มนี้ที่นำมาใช้ร่วมในการแก้อาเจียนได้แก่ diazepam, lorazepam และ alprazolam

Cannabinoids

สารสกัดจากกัญชา เช่น dronabinol และสารสังเคราะห์กลุ่ม cannabinoids เช่น nabilone สามารถลดการอาเจียนอันเกิดจากการกระตุ้นที่ chemoreceptor trigger zone (CTZ) ได้ ซึ่งฤทธิ์ดังกล่าวจะสามารถยับยั้งได้ด้วย naloxone แสดงว่าฤทธิ์แก้อาเจียนของ cannabinoids จะเกิดผ่านทางตัวรับ opioid ทั้งนี้ได้มีการพบตัวรับ opioid ทั้งชนิด δ และ μ ที่ศูนย์อาเจียน

การใช้ยาในกลุ่ม cannabinoids นั้นสามารถให้ทางปากได้ ซึ่งยานี้จะถูกดูดซึมได้อย่างดีจากทางเดินอาหาร และถูกเปลี่ยนแปลงได้ที่เนื้อเยื่อต่างๆหลายชนิด ค่าครึ่งชีวิตในพลาสมาของยาประมาณ 2-4 ชั่วโมง และสารที่เกิดขึ้นจะถูกขับออกทางปัสสาวะและอุจจาระ ผลเสียของยากลุ่มนี้ที่พบได้บ่อย ได้แก่ ง่วงซึม มึนงง และปากแห้ง ในผู้ป่วยบางรายอาจพบการเปลี่ยนแปลงทางอารมณ์ ประสาทหลอน (hallucination) และอาการทางโรคจิตคล้ายกับผลของ cannabinoids ได้

สเตียรอยด์

สารจำพวก glucocorticoids ในขนาดสูงจะมีฤทธิ์แก้อักเสบและลดอาการรู้สึกหมุนได้ ซึ่งกลไกการออกฤทธิ์ยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัด มีรายงานว่า neuroactive steroid สามารถ modulate central vestibular system ได้โดยผ่านทาง GABA และ glutamatergic pathways จากการศึกษาในสัตว์ทดลอง พบว่า prednisolone สามารถกระตุ้นเซลล์ประสาทใน MVA ได้โดยออกฤทธิ์โดยตรงต่อ neuronal membrane อย่างไรก็ตามการใช้สเตียรอยด์ยังอาจรบกวนการเกิด vestibular compensation อีกด้วย ด้วยยาที่นำมาใช้ เช่น dexamethasone และ methylprednisolone โดยอาจใช้ตัวเดียวหรือใช้ร่วมกับยาในกลุ่ม dopamine antagonists และ 5-HT antagonists

กลุ่มลดหรือป้องกันอันตรายต่อเซลล์ประสาท

จากความรู้เกี่ยวกับกระบวนการต่างๆ ที่มีผลกระทบต่อการทำงาน รวมทั้งการก่อเกิดการเสื่อมสลายของเซลล์ประสาท ทำให้มียารักษาอาการเวียนศีรษะร่วมกับอาการรู้สึกหมุนหลายตัวที่สามารถอธิบายฤทธิ์การรักษาได้โดยอาศัยกระบวนการเหล่านี้

ยาเพิ่มการไหลเวียนเลือดและออกซิเจน

(1) ANTI-HYPOXIC AGENT

ยาผสม almitrine-raubasine (DUXARIL®)

ยาผสม almitrine-raubasine เป็นยาที่นิยมนำมาใช้ในการรักษาความผิดปกติของระบบประสาทในกลุ่มที่สัมพันธ์กับอายุ เช่น ความผิดปกติของระบบประสาทรับความรู้สึกและหลอดเลือดรวมทั้งความผิดปกติของ ประสาท vestibular ซึ่งมีอาการรู้สึกหมุนร่วมด้วย ทั้งนี้ almitrine จะมีผลต่อความพร้อมใช้ของออกซิเจน โดยทำให้ปริมาณออกซิเจนที่ละลายในเลือดแดงสูงขึ้น ส่วน raubasine มีผลต่อการไหลเวียนเลือดระดับฝอย (microcirculation) และเร่งขบวนการเมแทบอลิซึมในระดับไมโทคอนเดรียของเซลล์ประสาทแบบใช้ออกซิเจนทำให้ปริมาณพลังงานอิสระที่จำเป็นของเซลล์สูงขึ้นมาก

Almitrine เป็นสารซึ่งจัดอยู่ในกลุ่มกระตุ้นการหายใจและมีฤทธิ์ที่นอกส่วนกลางด้วย โดยจะกระตุ้น chemoreceptor ส่งผลให้ความดันของออกซิเจนในเลือดแดง (PaO_2) เพิ่มขึ้น ส่วน

raubasine เป็นอัลคาลอยด์ที่ได้จากรากระย้อม (*Rauwolfia serpentina*) สามารถต้านฤทธิ์ของ noradrenaline ที่ตัวรับชนิดอัลฟา1 ทำให้หลอดเลือดขยายตัวและยังสามารถออกฤทธิ์เป็น agonist ที่บริเวณที่จับของ benzodiazepine ได้ด้วย

อาการข้างเคียงที่อาจพบได้เช่น น้ำหนักลด โรคเส้นประสาทหลายเส้น (peripheral neuropathy) และอาการเกี่ยวกับทางเดินอาหารเป็นต้น

(2) HISTAMINE ANALOGUE

Betahistine (MERISLON®) *

เป็นยาซึ่งใช้ในการรักษาความผิดปกติของ vestibular หลายชนิด ถึงแม้ betahistine จะถูกจัดว่าเป็นสารซึ่งคล้าย histamine แต่กลไกการออกฤทธิ์ที่แท้จริงก็ยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัด เชื่อว่า betahistine จะมีฤทธิ์เป็นทั้งตัวต้านที่ตัวรับ histamine ชนิด H_3 และกระตุ้นตัวรับ histamine ชนิด H_1 ทั้งนี้ตัวรับชนิด H_3 จะเป็นตัวรับซึ่งอยู่ที่ presynaptic membrane มีหน้าที่ในการลดการหลั่ง histamine ดังนั้น betahistine จึงส่งผลเพิ่มการหลั่งของ histamine จากปลายประสาท เมื่อรวมกับฤทธิ์กระตุ้นตัวรับชนิด H_1 จึงทำให้มีฤทธิ์ขยายหลอดเลือดโดยเฉพาะในส่วนของหูชั้นใน ส่งผลให้การไหลเวียนของเลือดไปสู่ vestibular เพิ่มขึ้น จึงเป็นยาที่มีประโยชน์ในกรณีที่มีการขาดเลือดของหูชั้นในเข้ามาเกี่ยวข้อง เช่น ในโรค Meniere ซึ่งมีการสูญเสียการได้ยินอย่างทันทีทันใด ร่วมกับมีอาการรู้สึกหมุน แต่ไม่ค่อยได้ผลถ้าผู้ป่วยมีสภาวะหลอดเลือดแดงแข็งซึ่งจะจำกัดการไหลเวียนของเลือด นอกจากผลเพิ่มการไหลเวียนของเลือดในหูชั้นในแล้ว betahistine ยังมีผลเพิ่มการไหลเวียนของเลือดในสมองด้วย

อาการข้างเคียงที่อาจพบได้จากการใช้ betahistine ได้แก่ อาการคลื่นไส้อาเจียน รวมทั้งอาการจากความไวเกิน (hypersensitivity) นอกจากนี้ควรระมัดระวังในการใช้กับผู้ป่วยที่มีประวัติหรือกำลังมีอาการของโรคแผลในทางเดินอาหาร ผู้ป่วยที่มีโรคหอบหืด และผู้ป่วยโรค pheochromocytoma

(3) MISCELLANEOUS

สารสกัดจากใบจิงโกะ (*Ginkgo biloba* extract)

antioxidant, PAF (A B F) antagonist

สารสกัดจากใบจิงโกะ (Egb 761) จะมีสารจำพวก glycosides และ terpene lactones หลายชนิด ซึ่งมีฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาอย่างหลากหลาย ทำให้มีประโยชน์ใช้ในกรณีที่เกิดภาวะขาดเลือดทั้งในสมอง จอตา หูชั้นใน หัวใจ และส่วนอื่นๆ นอกส่วนกลาง จากการศึกษาจำนวนมากมีข้อมูลสนับสนุนว่าสารสกัดจากใบจิงโกะมีคุณสมบัติเป็นตัวดักจับอนุมูลอิสระที่มีประสิทธิภาพสูง และยังสามารถต้าน PAF ได้อย่างดี ทำให้มีการนำสารสกัดจากใบจิงโกะมาใช้ในการแก้ไขปัญหาคอเลสเตอรอล ความดันโลหิตสูง การเวียนศีรษะ รวมทั้งอาการรู้สึกหมุนด้วย

จากการที่สารสกัดจากใบจิงโกะมีผลต้าน PAF จึงควรระมัดระวังการใช้ยานี้ร่วมกับยาที่มีฤทธิ์ป้องกันการแข็งตัวของเลือดและยาต้านการเกาะกลุ่มของเกร็ดเลือด เช่น warfarin, aspirin, ticlopidine และ clopidogrel นอกจากนี้ยังเป็นที่น่าสนใจว่าจากฤทธิ์ดักจับอนุมูลอิสระ และต้าน PAF ของสารสกัดจากใบจิงโกะจะมีผลรบกวนกระบวนการของการเกิด vestibular compensation ได้หรือไม่ เนื่องจากกระบวนการดังกล่าวอาจเกี่ยวข้องกับ NO และ PAF ดังที่ได้กล่าวไปแล้ว อย่างไรก็ตามการศึกษาในผู้ป่วยที่มีอาการเวียนศีรษะในประชากรกลุ่มใหญ่พบว่าผลของยาไม่แตกต่างจากยาหลอก

Nicergoline (SERMION®)

เป็นยาที่สามารถลดความต้านทานของหลอดเลือดทำให้การไหลเวียนของเลือดเพิ่มขึ้น โดยเฉพาะในระบบประสาทส่วนกลาง จึงมีการนำ nicergoline มาใช้แก้ไข้ปัญหาที่เกิดจากการไหลเวียนของเลือดไม่เพียงพอ เช่น ความจำเสื่อม อารมณ์ซึมเศร้า เบื่ออาหาร มีเสียงในหู และเวียนศีรษะ เป็นต้น เมื่อไม่นานมานี้จากการศึกษาถึงฤทธิ์ในการป้องกันเซลล์ประสาทของ nicergoline ยังมีข้อมูลสนับสนุนว่า nicergoline น่าจะมีผลเพิ่มระดับของ nerve growth factor และ brain-derived neurotrophic factor ในสมองได้ แต่ยังไม่มีการศึกษาที่เด่นชัดในผู้ป่วยโรคเวียนศีรษะ

Glutamate antagonists

จากการที่ทราบกันแล้วว่ากลูตาเมตเป็นสารส่งผ่านประสาทที่พบได้มากใน vestibular nuclei มีความสำคัญทั้งในการกระตุ้นทำให้เกิด vestibular compensation และยังเป็น excitotoxin ที่เกี่ยวข้องในการเกิดทั้ง necrosis และ apoptosis ดังนั้นการหาสารออกฤทธิ์ที่มีผลต่อตัวรับของ glutamate ก็น่าจะมีผลลดการทำลายเซลล์ประสาทได้ อย่างไรก็ตามการศึกษายาในกลุ่มนี้จำเป็นต้องหาที่มีความเฉพาะเจาะจงมิเช่นนั้นอาจมีผลกระทบการเกิด vestibular compensation ด้วย สารที่เป็น glutamate antagonists ที่มีแนวโน้มในการใช้ป้องกันการทำลายเซลล์ประสาท ได้แก่ lubeluzole (ใช้ใน acute ischemic stroke) และ riluzole (ใช้ใน amyotrophic lateral sclerosis) riluzole ยังมีฤทธิ์กระตุ้นการสร้าง neurotrophic factors ได้อีกด้วย

→ but evident from death rate

บทสรุป

จากความรู้ทางด้าน neuroscience ที่ก้าวหน้าไปอย่างมากเกี่ยวกับการทำงาน และการควบคุมของระบบการทรงตัว รวมทั้งความสัมพันธ์กับส่วนอื่นๆ ของสมอง การเกิดการเปลี่ยนแปลงทางพยาธิสภาพทั้งสาเหตุ และกระบวนการเกิด และการ compensate เพื่อแก้ไขความผิดปกติที่เกิดขึ้น ส่งผลให้มีความเข้าใจเกี่ยวกับการออกฤทธิ์ของยารักษาอาการเวียนศีรษะร่วมกับอาการรู้สึกรบกวนที่มีอยู่ในปัจจุบัน และมีแนวทางในการค้นคว้าหาวิธีใหม่เพื่อให้มีประสิทธิภาพที่ดี มี

costly^{inh} - vestibular compensation

balance
induces of
necrosis &
apoptosis

ความเฉพาะเจาะจง และมีข้อเสียอย่างน้อยที่สุด ทั้งนี้เพื่อให้ผู้ป่วยที่มีอาการเวียนศีรษะร่วมกับอาการรู้สึกรบกวนได้รับประโยชน์อย่างสูงสุดจากการรักษาด้วยยา

เอกสารอ้างอิง

1. Allain H, Bentue-Ferrer D. Clinical efficacy of almitrine-raubasine. An overview. *Eur Neurol* 1998; 39 Suppl 1: 39-44.
2. Baloh RW. Antiemetic and antivertigo drugs. In: Rowland LP, ed. *Current neurologic drugs* 2nd ed. Philadelphia; Lippincott Williams & Wilkins 1998: 184-9.
3. Banasiak KJ, Xia Y, Haddad GG. Mechanisms underlying hypoxia-induced neuronal apoptosis. *Prog Neurobiol* 2000; 62: 215-49.
4. Brunton LL. Agents affecting gastrointestinal water flux and motility; emesis and antiemetics; bile acids and pancreatic enzymes. In: Hardman JG, Limbird LE, Molinoff PB, Ruddon RW, Gilman FG, eds. *Goodman & Gilman's The pharmacological basis of therapeutic* 9th ed. New York; McGraw-Hill 1996: 917-36.
5. Clostre F. Extrait de Ginkgo biloba (Egb 761). State of knowledge in the dawn of the year 2000. *Ann Pharm Fr* 1999; 57 Suppl 1: 1S8-88.
6. Brandt T. Vertigo. Its multisensory syndromes 2nd ed. London; Springer-Verlag 1999.
7. Darlington CL, Smith PF. Molecular mechanisms of recovery from vestibular damage in mammals: recent advances. *Prog Neurol* 2000; 62: 313-25.
8. De Keyser J, Sulter G, Luiten PG. Clinical trials with neuroprotective drugs in acute ischaemic stroke: are we doing the right thing? *Trends Neurosci* 1999; 22: 535-40.
9. Doble A. The role of excitotoxicity in neurodegenerative disease: implications for therapy. *Pharmacol Ther* 1999; 81: 163-221.
10. Dziadziola JK, Laurikeinen EL, Rachel JD, Quirk WS. Betahistine increases vestibular blood flow. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1999; 120: 400-5.
11. Ehrenberger K, Felix D. Receptorpharmacological models for the therapy of labyrinthine vertigo. *Acta Otolaryngol* 1996; 116: 189-91.
12. Giardino L, Giuliani A, attaglia A, Carfaga , Aloe L, Calza' L. Neuroprotection and aging of the cholinergic system: a role for the ergoline derivative nicergoline (Sermion ([reg])). *Neurosci* 2002; 109: 487-97.
13. Grassi S, Pettorossi VE. Synaptic plasticity in the medial vestibular nuclei: role of glutamate receptors and retrograde messengers in rat brainstem slices. *Prog Neurobiol* 2001; 64: 527-53.
14. Hunter AJ, Mackay KB, Rogers DC. To what extent have functional studies of ischaemia in animals been useful in the assessment of potential neuroprotective agents? *TIPS* 1998; 19: 59-66.
15. Kitahara T, Takeda N, Kiyama H, Kubo T. Molecular mechanisms of vestibular compensation in the central vestibular system--review. *Acta Otolaryngol Suppl* 1998; 539: 19-27.
16. Lipton P, Kalil R. Neurotrophic factors-their role in development, trauma and disease. *Neural Notes* 1995; 1: 3-7.
17. Marini AM, Choi J, Labutta R. Synaptic deprivation and age-related vulnerability to hypoxic-ischemic neuronal injury. A hypothesis. *Ann N Y Acad Sci* 2001; 939: 238-53.
18. Mizuta I, Ohta M, Ohta K, Nishimura M, Mizuta E, Kuno S. Riluzole stimulates nerve growth factor, brain-derived neurotrophic factor and glial cell line-derived neurotrophic factor synthesis in cultured mouse astrocytes. *Neurosci Lett* 2001; 310: 117-20.
19. Pauwels PJ, Leysen JE, Janssen PA. Ca⁺⁺ and Na⁺ channels involved in neuronal cell death. Protection by flunarizine. *Life Sci* 1991; 48: 1881-93.
20. Rang HP, Dale MM, Ritter JM. *Pharmacology* 4th ed. Edinburg; Churchill Livingstone 1999: 377-80.
21. Schmidt-Kastner R, Truettner J, Lin B, Zhao W, Saul I, Busto R, Ginsberg MD. Transient changes of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) mRNA expression in hippocampus during moderate ischemia induced by chronic bilateral common carotid artery occlusions in the rat. *Brain Res Mol Brain Res* 2001; 92: 157-66.
22. Seemungal BM, Gresty MA, Bronstein AM. The endocrine system, vertigo and balance. *Curr Opin Neurol* 2001; 14: 27-34.
23. Smith PF. Pharmacology of the vestibular system. *Curr Opin Neurol* 2000; 13: 31-7.

24. Tusa RJ. Vertigo. *Neurol Clin* 2001; 19: 23-55.
25. Vibert N, Vidal PP. In vitro effects of acetyl-DL-leucine (tanganil) on central vestibular neurons and vestibulo-ocular networks of the guinea-pig. *Eur J Neurosci* 2001; 13: 735-48.
26. Walton M, Conner B, Lawlor P, Young D, Sirimanne E, Gluckman P, Cole G, Dragunow M. Neuronal death and survival in two models of hypoxic-ischemic brain damage. *Brain Res Rev* 1999; 29: 137-68.
27. Yamagata K, Tagami M, Ikeda K, Tsumagari S, Yamori Y, Nara Y. Differential regulation of glial cell line-derived neurotrophic factor (GDNF) mRNA expression during hypoxia and reoxygenation in astrocytes isolated from stroke-prone spontaneously hypertensive rats. *Glia* 2002; 37: 1-7.
28. Yamamoto T, Yamanaka T, Matsunaka T. The effect of stress application on vestibular compensation. *Acta Otolaryngol* 2000; 120: 504-7.
29. Yamanaka T, Amano T, Sasa M, Matsunaka T. Prednisolone excitation of medial vestibular nucleus neurons in cats. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 1995; 252: 112-8.