## SY12 NOOTROPIC DRUGS : EVALUATION ON THE SAFETY AND EFFICACY

รศ.พ.อ.ดร.บพิตร กลางกัลยา[1] และ รศ.นพ.สมศักดิ์ เทียมเก่า[2]

*ภาควิชาเภสัชวิทยา วิทยาลัยแพทยศาสตร์พระมงกุฎเกล้า[1]*
*ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น[2]*

ในปัจจุบันนี้ ประชาชนทั่วไปให้ความสนใจต่อปัญหาสุขภาพของตนเองและครอบครัวมากขึ้น ประกอบกับสภาพการทำงาน สิ่งแวดล้อม การใช้ยารักษาโรค ฯลฯ มีผลต่อสุขภาพของคนมากขึ้น อีกทั้งอัตราส่วนของประชาชนกลุ่มสูงอายุเพิ่มขึ้นมาก ทำให้มีการแสวงหาวิธีการต่าง ๆ ที่จะมาช่วยป้องกันหรือแก้ปัญหาสุขภาพของแต่ละคน โดยมีวัตถุประสงค์ที่สำคัญแตกต่างกันไป เช่น ให้มีชีวิตที่ยืนยาวแต่ไม่แก่ชรา เพื่อให้กินได้แต่ไม่อ้วน เพื่อให้ผิวพรรณดี สมรรถภาพทางเพศดี สมองดี เป็นต้น หนึ่งในวิธีการที่มีการแสวงหากันมากที่สุดคือเรื่องยาบำรุงสมอง ตั้งแต่เด็กเล็กจนถึงผู้สูงอายุต่างปรารถนาที่จะมีสมุนไพรหรือยาวิเศษ ที่สามารถใช้เพิ่มสติปัญญา การเรียนรู้และการจำตั้งแต่เด็ก เพิ่มไอคิว ลดภาวะหลงลืม ชะลอความชรา รักษาโรคความจำเสื่อม รักษาอาการอัลไซเมอร์ ฯลฯ มีข้อเท็จจริงในเรื่องนี้อย่างไร อะไรเท็จ อะไรจริง บางครั้งจะตอบได้ยาก ในบทความประกอบการอภิปรายนี้ จะพยายามสรุปข้อมูลตั้งแต่ประเด็นกว้าง ๆ ไปจนถึงข้อมูลของยาที่มีคนสนใจกันมากบางชนิด ว่ามีข้อควรพิจารณาอย่างไร มีข้อสรุปเกี่ยวกับความปลอดภัยและประสิทธิภาพของยานั้น ๆ อย่างไร

### คำจำกัดความ

Nootropics มาจากภาษากรีกคือคำ Noos แปลว่า จิต (mind) + troepin แปลว่า ข้างหน้า (forward) ความหมายทั่วไปหมายถึงยาที่มีฤทธิ์เพิ่มการทำงานของสมอง เนื่องจากมีคำต่าง ๆ ที่มีความหมายใกล้เคียงกัน หรือเหลื่อมกันอยู่จำนวนมาก ความหมายที่ใช้ในตำราและเอกสารต่าง ๆ อาจไม่ตรงกัน ในที่นี้จะใช้คำรวม ๆ คือ nootropics หมายถึงยาบำรุงสมองทั้งหมด โดยกลไกอะไรก็ตาม ที่มีข้อมูลหรือมีการใช้เพื่อบำรุงสมอง โดยรวมถึงกลุ่มที่ใช้กระตุ้นสมอง (neurotonics, cerebral activators) ใช้เพิ่มสติปัญญาการเรียนรู้ (cognitive enhancers)กลุ่มที่ใช้เป็นยาลดอาการสมองเสื่อม (antidementia drugs) ยารักษาอาการอัลไซเมอร์ รวมถึงสมุนไพรอีกหลายชนิดที่ใช้ในรูปผลิตภัณฑ์เสริมอาหาร (dietary supplements) หรืออาหารบำรุงสุขภาพ (functional food, medical foods, nutraceuticals)

### ข้อพิจารณา

ในการตั้งเป้าหมายว่าการใช้ยาหรือสารอาหารชนิดใดชนิดหนึ่ง จะไปมีผลต่อการทำงานของสมองหรือไปแก้ไขภาวะผิดปกติของสมองนั้น มักมีการสรุปหรือกล่าวอ้างด้วยทฤษฎีหรือ

สมมุติฐานง่ายๆ ไม่มีเหตุผลทางวิชาการสนับสนุนอย่างเพียงพอ และนำไปสู่การฉวยโอกาสทางธุรกิจจากผลิตภัณฑ์ที่เกิดจากกระแสความเชื่อที่ผิดหรือถูกต้องเพียงบางส่วนได้ง่าย วิธีการคิดอย่างง่ายๆ เพื่อตอบคำถามสำหรับการกล่าวอ้างสรรพคุณของผลิตภัณฑ์แต่ละอย่างได้ น่าจะพิจารณาจากเหตุผลต่อไปนี้

1. การทำหน้าที่ของสมอง หรือพยาธิสภาพที่สำคัญของสมองที่อ้างถึง (ที่ยาจะเข้าไปแก้ไขปัญหา) คืออะไร มีกลไกที่อธิบายได้อย่างไร

2. ผลิตภัณฑ์ที่อ้างถึงมีผลอะไรบ้าง มีกลไกอย่างไร และผลที่เกิดจากการใช้ผลิตภัณฑ์นั้น เป็นเหตุผลสำคัญที่จะทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของข้อ 1 หรือไม่

3. ข้อมูลการศึกษาประสิทธิผลของยาในผู้ป่วย หรือข้อมูลทางระบาดวิทยา มีวิธีการศึกษาเชื่อถือได้เพียงใด สามารถสรุปข้อมูลได้มากน้อยแค่ไหน เช่นมีความสัมพันธ์กันมากน้อยเพียงใดระหว่างการบริโภคผลิตภัณฑ์นั้นๆ กับระดับของสารในร่างกาย กับการลดความเสี่ยงของการเกิดโรค และลดไปมากน้อยเพียงใด สัมพันธ์กับปริมาณที่บริโภคหรือไม่ เป็นต้น

ยกตัวอย่างเช่น ถ้าพยาธิสภาพในสมองเกิดจากหลอดเลือดในสมองตีบ เลือดไปเลี้ยงสมองไม่พอ จนมีอาการหลงลืม (vascular dementia) แต่กลับไปใช้ยารักษาอาการหลงลืมแบบอัลไซเมอร์ ซึ่งพยาธิสภาพที่สำคัญเกิดจากการเสื่อมของเซลล์ประสาท acetylcholine และยาที่ใช้คือยาที่สามารถเพิ่มสาร acetylcholine ได้ ยานี้ก็จะไม่ได้ผลต่อผู้ป่วยในกรณีแรกดังกล่าว

หรือในกรณีที่พยาธิสภาพเกิดจากการขาดสารส่งกระแสประสาทชนิดหนึ่ง การให้อาหารหรือยาก็ต้องพิจารณาเหตุผลด้วยว่าจะสามารถไปเพิ่มสารส่งกระแสประสาทชนิดนั้นๆในสมองส่วนที่ต้องการได้จริงหรือไม่ เพราะมีขั้นตอนที่เกี่ยวข้องหลายสิบขั้นตอนในการดูดซึม การเปลี่ยนแปลง การสังเคราะห์ การเก็บ การหลั่ง และการออกฤทธิ์ของสารส่งกระแสประสาทแต่ละชนิด มีรายละเอียดของกลไกการควบคุมในแต่ละขั้นตอนซึ่งปรับเปลี่ยนไปตามภาวะการทำงานของสมองหรือการมีปัจจัยต่างๆ (ระดับการทำงานของเอนไซม์ การมี Co-factor ออกซิเจน และแร่ธาตุที่จำเป็น เป็นต้น) ที่แตกต่างกัน ทำให้คำตอบอาจไม่แน่นอนเสมอไป เช่น ถามว่าการบริโภค lecithin จะสามารถเพิ่ม acetylcholine ในสมองได้หรือไม่ การได้รับ tyrosine มีผลต่อการสังเคราะห์ dopamine และ noradrenaline เพียงใด การบริโภค tryptophan หรือ hydroxytryptophan มีผลต่อการทำหน้าที่ของระบบ serotonin มากน้อยแค่ไหน melatonin แก้ไขอาการผิดปกติต่างๆ ได้จริงหรือไม่ อย่างไร เป็นต้น

สำหรับกลไกที่สารอาหารหรือยาจะไปมีผลต่อการทำงานหรือแก้ไขความผิดปกติของสมองได้นั้น มีได้หลากหลายวิธี และสารบางอย่างก็มีผลต่อกลไกต่างๆ ได้หลายแบบ ซึ่งอาจสรุปได้เป็นกลุ่มใหญ่ๆ ได้ดังนี้.-

1. ผลต่อการทำหน้าที่ของสารส่งกระแสประสาทโดยตรง เช่น เป็นสารเริ่มต้น (precursor) ในการสังเคราะห์ หรือเป็นสารที่กระตุ้นระบบนั้นๆ โดยตรง เช่น กระตุ้นตัวรับ (receptors) หรือยับยั้งการรับกลับเข้าปลายประสาท (reuptake) หรือยับยั้งการทำลาย (เช่น

acetylcholine esterase inhibitor ใช้เพิ่ม acetylcholine, MAOB inhibitors ใช้เพิ่ม dopamine) มียาหลายกลุ่มมากที่อยู่ในข้อนี้ ซึ่งในการอภิปรายนี้ไม่สามารถครอบคลุมไปถึงได้

2. ผลต่อการไหลเวียนเลือดไปยังสมอง มีผลิตภัณฑ์ที่อ้างสรรพคุณในข้อนี้จำนวนมาก โดยกลไกที่เกิดขึ้นอาจเป็นผลจากการขยายหลอดเลือด (เช่นกลุ่ม ergots, papaverine, isoxsuprine, naftidrofuryl, flunarizine, cinnarizine calcium antagonists และยาที่ออกฤทธิ์เพิ่ม nitric oxide) หรือลดการเกาะกันของเกล็ดเลือด หรือการจับของเม็ดเลือดแดงที่ผนังหลอดเลือด (ginkgo biloba, piracetam,pentoxifylline)

3. ผลเสริมการทำงานของเซลล์ประสาททางอ้อมหรือโดยกลไกที่ไม่ทราบแน่ชัด เช่น hemodialysate, brain hydrolysate, piracetam, pyritinol, flunarizine, cinnarizine, โสมและสมุนไพรอีกหลายชนิด

4. ผลจากการลดปริมาณสารที่เกิดพิษต่อสมอง ได้แก่ฤทธิ์แบบ antioxidants หรือ free radical scavengers แนวโน้มของการค้นพบหรือมีข้อมูลสนับสนุนว่าสารชนิดใดบ้างที่ออกฤทธิ์เช่นนี้มีเพิ่มขึ้นอย่างรวดเร็วมากและในขณะเดียวกันก็ถูกนำไปแอบอ้างและใช้ประโยชน์ในการโฆษณาผลิตภัณฑ์สุขภาพและความสวยงามเป็นจำนวนมาก ในทางการแพทย์ก็ถือเป็นวิธีการที่น่าสนใจในการรักษาโรค เช่นในการรักษาโรคสันนิบาตพาร์กินสัน เดิมเคยเน้นเฉพาะวิธีการเพิ่มหรือกระตุ้นระบบ dopamine แต่วิธีการดังกล่าวเป็นเพียงการรักษาอาการเท่านั้น ไม่สามารถป้องกันการเสื่อมของเซลล์สมองที่มีมากขึ้นอยู่เรื่อยๆ ได้ การใช้สารที่มีฤทธิ์แบบ antioxidants ซึ่งสามารถป้องกันการทำลายเซลล์สมองเพิ่มขึ้น จึงได้รับความสนใจอย่างรวดเร็ว เรียกเป็นกลุ่มที่มีฤทธิ์ป้องกันสมอง (neuroprotectives) ยาบางตัวที่ใช้มาก่อนด้วยกลไกอื่น แต่มีข้อมูลเพิ่มเติมว่ามีฤทธิ์เป็น neuroprotective ด้วย (เช่น deprenyl หรือ selegiline, bromocriptine, NMDA antagonists, NOS inhibitors) ก็พลอยได้รับความสนใจและบางตัวมีการใช้เพิ่มขึ้นอย่างมากด้วย

## กลุ่มยา

ข้อมูลกลุ่มยาและรายชื่อยาที่มีจำหน่ายในประเทศไทย ได้สรุปจาก MIMS (เล่มที่ 2 ปี 2000) ไว้ในตารางที่ 1 โดยได้พยายามสรุปข้อมูลเกี่ยวกับการออกฤทธิ์และผลที่สำคัญของยานั้นๆ ไว้ แต่เนื่องจากข้อจำกัดของข้อมูลที่มีอยู่ รวมทั้งการที่ยามีฤทธิ์ผสมกันหลายแบบ ข้อสรุปดังกล่าวอาจไม่ตรงกับตำราอื่นๆ ก็ได้ สำหรับยากลุ่มอื่นๆ ที่มีข้อมูลในวารสารต่างๆ มากขึ้น ได้สรุปไว้ในตารางที่ 2 ข้อมูลรายละเอียดเกี่ยวกับประสิทธิผลและความปลอดภัยของยาที่สนใจกันมากๆ จะได้สรุปไว้ในหัวข้อต่อไป

**ตารางที่ 1** กลุ่มยาที่มีการใช้ (หรือมีข้อมูลสนับสนุนว่ามีผล) บำรุงสมอง

| Drugs | Trade names | Actions & effects |
|---|---|---|
| **I. Nootropics & Neurotonics (MIMS Thailand 2000)** | | |
| GABA | Bainto, Gammalon | ยับยั้งการส่งกระแสประสาทในสมอง |
| Hemodialysate, | Actovegin, Salcoseryl | เพิ่มสารอาหาร, neuroprotective |
| Isoniazid | Isoniazid Atlantic | MAO inhibitor, เพิ่มสารเอมีน |
| Mecobalamin | Methycobal, Neuromet, Sicobal, etc. | Vitamin B12, neuroprotective |
| Nimodipine | Nimotop | Calcium antagonist, ขยายหลอดเลือด |
| Piracetam | Embol, Mempil, Noocetam, Nootropil, etc. | Membrane action, กระตุ้น metabolism ลดการเกาะกันของเกล็ดเลือด |
| Pyritinol | Encephabal, Memonol | กระตุ้นเซลล์ประสาท ACh, neuroprotective |
| Sulbutamine | Arcalion | เพิ่มวิตามิน บี1, membrane actions |
| Vinpocetine | Cavinton | Sodium channel inhibition, antioxidant, ขยายหลอดเลือด |
| **II. Cerebral activators (MIMS Thailand 2000)** | | |
| Bencyclane | Fludilat | Calcium antagonist, ขยายหลอดเลือด |
| Cilostazol | Pletaal | Antiplatelet, ขยายหลอดเลือด |
| Cinnarizine | Stugeron (Many) | Calcium antagonist, ขยายหลอดเลือด |
| Co-dergocrine | Codergine, Hydergine,etc. | กระตุ้นระบบ adrenergic & dopamine |
| Dihydroergotoxine | Redergin | กระตุ้นระบบ adrenergic & dopamine |
| Etilefrine | Hyprosia | กระตุ้นระบบ adrenergic |
| Flunarizine | Sibelium (Many) | Calcium antagonist, ขยายหลอดเลือด |
| Ginkgo biloba | Tanakan | Antioxidant, ลดการเกาะกันของเกล็ดเลือด |
| Hydrolysate (brain) | Cerebrolysin, Socoseryl, Tricortin | เพิ่มสารอาหาร, neuroprotective |
| Isoxsuprine | Duvadilan | ขยายหลอดเลือด |
| Nicergoline | Sermion | Antioxidant, กระตุ้นระบบ dopamine |
| Nimodipine | Nimotop | Calcium antagonist, ขยายหลอดเลือด |
| α-Tocopherol | Hijuven | Vitamin E, antioxidant |

ตารางที่ 1 กลุ่มยาที่มีการใช้ (หรือมีข้อมูลสนับสนุนว่ามีผล) บำรุงสมอง (ต่อ)

| Drugs | Trade names | Actions & effects |
|---|---|---|
| **III. Neeurodeqenerative diseases (MIMS Thailand 2000)** | | |
| Almitrine bismesylate | Duxaril | กระตุ้นการหายใจเพิ่มกลูโคสและออกซิเจนไปสมอง |
| Donepezil | Aricept | AChE inhibitor เพิ่ม ACh |
| Riluzole | Rilutek | Antiglutamate, neuroprotective |
| Rivastigmine | Exelon | AChE inhibitor เพิ่ม ACh |
| **IV. Haemorrheologicals (MIMS Thailand 2000)** | | |
| Bencyclane | Fludilat | Calcium antagonist ขยายหลอดเลือด |
| Buflomedil | Irrodan | เพิ่มการไหลเวียนเลือด, ขยายหลอดเลือดฝอย |
| Naftidrofuryl | Praxilene | เพิ่มการไหลเวียนเลือต, ขยายหลอดเลือดฝอย |
| Oxpentifylline | Herden | Phosphodiesterase inhibitor, ขยายหลอดเลือด |
| Pentoxifylline | Elastab, Flexitol, Penlol Sipental, Trental | Phosphodiesterase inhibitor, endothelium-protective, ขยายหลอดเลือด, ลดการเกาะของเกล็ดเลือด |

**ตารางที่ 2 ยาอื่น ๆซึ่งมีข้อมูลสนับสนุนว่ามีผลบำรุงสมองหรือชะลอหรือลดอาการเสื่อมของสมอง**

**I. Antioxidants, Free radical scavengers**

- Co-enzyme Q10, Idebenone
- GP1-1046; immunophilin ligand
- Glutathione, Glutathione peroxidase
- Melatonin
- Superoxide dismutase (SOD)

**II. Hormones**

- Estrogens, Conjugated estrogen (Premarin)
- Dehydroepiandrosterone (DHEA)
- Melatonin
- Testosterone

**III. Neurotransmitters & modulators**

- Cholinergic drugs (Tacrine, Donepezil, Rivastigmine, Metrifonate, Galantamine)
- Dopaminergics : Deprenyl (Selegiline), Bromocriptine, Apomorphine, Ergots, Ergoloid mesylate
- 5-Hydroxytryptophan, Tryptophan
- Lecithin (Phosphatidylserine, PS)

**IV. Vitamins & minerals**

- Vitamin A(betacarotene), Vitamin B1(thiamine), B6(pyridoxine), B12(methcobalamin)
- Vitamin C(ascorbic acid), Vitamin E(alpha-tocopherol)
- Nicotinamide
- Selenium

**V. NSAIDs: Aspirin, Indomethacin, Ibuporfen**

**VI. สมุนไพร**

- ชาเขียว นมผึ้ง (อาหารสำหรับผึ้งตัวอ่อนและนางพญาผึ้ง) บี พอลเลน (น้ำหวานผสมเกษรดอกไม้)
- น้ำมันปลา, น้ำมันตับปลาฉลาม, กระดูกฉลาม
- แปะก๊วย (Ginkgo biloba)
- เม็ดองุ่น ( ส่วนประกอบในไวน์)
- โสม (Ginseng)
- หม่าฮวง (Ephedra)
- เห็ดหลินจือ
- Evening primrose oil (EPO)
- Yohimbine

**การใช้ยา nootropics ในโรคระบบประสาท**

ยา nootropics ที่มีการนำมาใช้ในผู้ป่วยโรคระบบประสาทมีหลายชนิดดังที่กล่าวมาแล้วข้างต้น ในบทความส่วนนี้จะกล่าวเฉพาะยาที่นำมาใช้รักษาโรคทางระบบประสาท 2 กลุ่มใหญ่ๆ ได้แก่

1. โรคหลอดเลือดสมอง ได้แก่ ยา Cavinton®, Nootropil®, Trental® Actovegin® และ Duxaril®

2. ภาวะความจำเสื่อม ได้แก่ ยา Sermion®, Encephabol®, Actovegin®, Duxaril®, Stugeron®, Tanakan®, Hydergine® และ Nootropil®

พบว่ามียาหลายชนิดที่อ้างว่าฤทธิ์ของยามีผลดีต่อทั้งโรคหลอดเลือดสมองและภาวะความจำเสื่อม การที่จะประเมินว่ายามีผลดีต่อผู้ป่วยที่มีความผิดปกติทางระบบประสาทหรือไม่นั้น ต้องพิจารณาถึงเครื่องมือที่ใช้ทดสอบและรูปแบบการศึกษาวิจัย

1. **เครื่องมือที่ใช้ทดสอบ** ประกอบด้วย

1.1 Specific disease scales (SDS) เป็นสิ่งสำคัญประการแรกเพราะการที่จะบอกได้ว่ายามีผลดีหรือไม่นั้น เครื่องชี้วัดต้องตรงกับโรคนั้นๆ เช่น การใช้ Barthel index score ในโรคหลอดเลือดสมอง และเครื่องชี้วัดนั้นต้องเป็นเครื่องชี้วัดมาตราฐานที่ใช้และได้รับการยอมรับโดยทั่วไป

1.2 Functional outcomes เป็นเครื่องชี้วัดหนึ่งที่สำคัญที่บ่งบอกผลที่เกิดขึ้นกับผู้ป่วย การใช้เครื่องชี้วัดที่ดีและตรงกับโรค แต่ไม่ได้บอกถึงผลที่เกิดขึ้นกับผู้ป่วยว่ายาชนิดนั้นสามารถทำให้ผู้ป่วยมีอาการดีขึ้นจริงๆ ก็เป็นการยากที่จะบอกว่ายานั้นดีจริง เช่น ในการศึกษายาชนิดหนึ่งว่ามีผลทำให้การอุดตันของหลอดเลือดที่เลี้ยงสมองลดลงหรือไม่ ถึงแม้ว่าผลการศึกษาจะพบว่าสามารถลดการอุดตันของหลอดเลือดได้ แต่อาการของผู้ป่วยไม่ดีขึ้น ดังนั้นประโยชน์ของยาที่จะเกิดขึ้นกับผู้ป่วยก็ยากที่จะบอกได้ว่าดีจริง

1.3 Quality of life เป็นเครื่องชี้วัดที่จำเป็นและควรประเมินด้วยเสมอ ในยาที่พบว่าการศึกษาเบื้องต้นได้ผลดีจริง เพราะบางครั้งพบว่ายาได้ผลดีแต่คุณภาพชีวิตของผู้ป่วยอาจไม่ดีขึ้น เนื่องจากเกิดผลข้างเคียงของยาที่เกิดขึ้นจากการรักษา เช่น ยาสามารถเพิ่มความจำ ความฉลาด การเรียนรู้หรือการใช้ภาษาได้ดีขึ้น แต่คุณภาพชีวิตของผู้ป่วยอาจไม่ได้ดีขึ้นตามผลของยานั้นๆ หรือยากันชักสามารถลดการชักได้ดีมาก แต่มีผลข้างเคียงจากยากันชักทำให้เดินเซ ง่วงนอน ซึ่งก็ไม่ได้ทำให้คุณภาพชีวิตของผู้ป่วยดีขึ้น

1.4 Global assessments เป็นวิธีการประเมินโดยภาพรวมของผู้ป่วยว่าดีขึ้นหรือไม่ เช่น การประเมินผลของยาในผู้ป่วยความจำเสื่อม ซึ่งนอกจากจะอาศัยตัวชี้วัดหลายแบบ เช่น ความจำ ความฉลาด การเรียนรู้ ความสามารถในการใช้ภาษาแล้ว ยังมีการประเมินในภาพรวมซึ่งไม่ได้แยกแยะเป็นแต่ละหมวด แต่จะเป็นการประเมินภาพรวมว่าผู้ป่วยดีขึ้นจริง หรือไม่

1.5 Cost – effectiveness คือความคุ้มค่าของการรักษา เป็นการเปรียบเทียบระหว่างยาที่มีหลายชนิดว่าชนิดใดให้ผลคุ้มค่าต่อการรักษามากกว่ากัน หรือยาที่ว่าได้ผลดีนั้นคุ้มค่าจริงหรือไม่ ซึ่งเป็นสิ่งที่ประเมินค่อนข้างยาก เพราะปัจจัยที่จะนำมาประเมินความคุ้มค่าของการรักษานั้นมีมากมาย ทั้งที่สามารถนำมาคิดได้และไม่สามารถที่จะนำมาคิดได้ เช่น ความพึงพอใจ เป็นต้น

2. รูปแบบการศึกษา การศึกษาที่เหมาะสมควรเป็น double-blind randomised controlled trial (RCT) ยาใดที่มีการศึกษาแบบ open trial นั้น จะมีความเชื่อถือค่อนข้างต่ำ

ดังนั้นก่อนที่จะสรุปว่ายาใดมีผลดีหรือไม่อย่างไรนั้น ควรพิจารณาถึงเครื่องมือที่ใช้ทดสอบและรูปแบบการศึกษาข้างต้น ต่อไปนี้จะกล่าวถึงรายละเอียดของยา nootropic บางชนิดที่มีการใช้บ่อยเรียงตามลำดับมูลค่าของการใช้ยาในโรงพยาบาลศรีนครินทร์ ได้แก่

1. **Trental®(Pentoxifylline)** ออกฤทธิ์โดยการลดความหนืดของเลือด ยับยั้งการเกาะกันของเกร็ดเลือด และเพิ่มการสร้าง prostacyclin ทำให้มีฤทธิ์ขยายหลอดเลือด ส่งผลให้มีการไหลของเลือดและการเคลื่อนผ่านของเม็ดเลือดแดงได้ดีขึ้น จากการศึกษา หนึ่ง RCT โดยการให้ยาภายใน 12 ชั่วโมงหลังเกิดอาการหลอดเลือดสมองตีบตัน และให้ติดต่อกันนาน 25 วัน ผลการศึกษาพบว่าไม่สามารถลดอัตราการเสียชีวิตและไม่มีผลต่อการฟื้น ตัวของเซลล์สมอง

2. **Stugeron®(Cinnarizine)** ออกฤทธิ์เป็น calcium antagonist ทำให้หลอดเลือดขยายตัว ได้ผลดีแน่ชัดในผู้ป่วย vestibular disorder เช่น peripheral vertigo หรือ dizziness ส่วนผลต่อ cognitive ยังไม่มีการศึกษาที่ได้ผลชัดเจน

3. **Encephabol®(Pyritinol)** ออกฤทธิ์โดยเพิ่มการสร้าง acetylcholine, เพิ่ม cholinergic transmission และการนำไปใช้ รวมทั้งเพิ่มพลังงานต่อเซลล์สมองมากขึ้น และเพิ่มการใช้ glucose ของเซลล์สมองมากขึ้นเช่นกัน จากการศึกษา 3 RCT การศึกษาแรกในผู้ป่วย senile dementia 26 ราย (mild to moderate) พบว่าสามารถเพิ่มเลือดไปเลี้ยงสมองและ cognitive function ดีขึ้น การศึกษาที่สองในผู้ป่วยสูงอายุ 120 ราย ที่มีปัญหา cerebral insufficiency โดยใช้ Sandoz Clinical Assessment Geriatric scale (SCAG) พบว่าสามารถเพิ่ม cognitive function และการศึกษาสุดท้ายในผู้ป่วย moderate dementia จำนวน 40 ราย พบว่าเพิ่ม cognitive function โดยใช้ Crichton Geriatric Behavioural Rating scale

4. **Hydergine® (Co-dergocrine)** ออกฤทธิ์โดยกระตุ้นระบบ adrenergic และ dopamine และยังสามารถทำให้เม็ดเลือดแดงปรับเปลี่ยนรูปร่างเพื่อผ่านไปยังหลอดเลือดที่ตีบแคบได้ดียิ่งขึ้น รวมทั้งมีฤทธิ์ขยายหลอดเลือดสมอง มีการศึกษาในมนุษย์ 2 การทดลอง พบว่าสามารถเพิ่มความสามารถในการพูด การเข้าสังคม ความเข้าใจ เพิ่มสมาธิและความจำ รวมทั้งการควบคุมอารมณ์ของเด็กที่มีความผิดปกติทางด้านการเรียนรู้ และอีกการศึกษาหนึ่งพบว่าในผู้ป่วยสูงอายุที่มีปัญหา mild to moderate cerebral insufficiency อาจเพิ่มความสามารถด้าน cognitive ได้บ้าง

**5. Tanakan®(Ginkgo)** เป็นสารสกัดจากใบแปะก๊วยออกฤทธิ์เป็น oxygen free radical scavengers และยับยั้ง platelet activating factor (PAF) ทำให้สามารถเพิ่ม local cerebral blood flow และทำให้การ recovery ของเซลล์สมองดีขึ้น มีรายงานว่าได้ผลในผู้ป่วย cerebral insufficiency และ Alzheimer disease ชนิด multi-infarction dementia

**6. Actovegin® (Hemodialysate)** เป็น deproteinised hemoderivative จาก calf blood ออกฤทธิ์โดยการเพิ่ม glucose transport เพิ่มการใช้ glucose เพิ่ม oxygen uptake กระตุ้นการ regenerate และ proliferative ของเซลล์สมอง มีการศึกษาระหว่างปี พ.ศ. 2531 – พ.ศ. 2535 จำนวน 7 double-blind placebo centrolled trial ในผู้ป่วย mild to moderate dementia จำนวนรวมทั้งหมด 368 ราย พบว่ายาสามารถเพิ่มความจำได้ดีขึ้น

**7. Sermion®(Nicergoline)** ออกฤทธิ์โดยการเพิ่ม neuronal energy metabolism, dopamine turn over, protein synthesis และ phosphatidyl inositol turn over มีการศึกษาระหว่างปี พ.ศ.2530-พ.ศ.2535 จำนวน 8 double-blind placebo controlled trial ในผู้ป่วย mild to moderated chronic cerebral insufficiency จำนวนรวมทั้งหมด 980 ราย โดยศึกษาถึงคลื่นไฟฟ้าสมอง (electroencephalography :EEG) และ brain mapping พบว่ามีการเพิ่มขึ้นของคลื่นไฟฟ้าสมองชนิด delta, theta และมีการลดลงของคลื่นไฟฟ้าสมองชนิด alpha ในปี พ.ศ. 2540 มีการศึกษาในผู้ป่วย multi-infarct dementia จำนวน 121 ราย ประเมินเมื่อ 6 เดือนหลังเกิดโรค โดยใช้ Mini-Mental State examination (MMSE) และ SCAG พบว่าสามารถเพิ่ม cognitive function

**8. Duxaril®(Almitrine bismesylate)** ออกฤทธิ์โดยการเพิ่มออกซิเจนต่อสมอง เพิ่ม 2,3 diphosphoglycerate และเพิ่ม glucose metabolism ต่อเซลล์สมอง มีการศึกษาในระหว่างปี พ.ศ.2523-2531 จำนวน 3 double-blind placebo controlled trial ใน ผู้ป่วย mild to moderate cognitive impairment จำนวนรวมทั้งหมด 117 ราย และจำนวน 1 open-trial ในผู้ป่วย 60 ราย พบว่าสามารถเพิ่มความจำและสมาธิได้

**9. Nootropil®(Piracetam)** ออกฤทธิ์โดยการเพิ่ม neurotransmission ลดความหนืดของเลือด เพิ่ม cerebral microcirculation ยับยั้งการเกาะกันของเกร็ดเลือดและเพิ่ม neuronal metabolism มีการศึกษาพบว่าได้ผลดีในผู้สูงอายุที่ความจำไม่ดี ขาดสมาธิ ภาวะซึม ขาดความสนใจ ผู้ป่วย coma จากอุบัติเหตุที่ศีรษะ และโรคหลอดเลือดสมองรวมทั้งเพิ่มการเรียนรู้ของเด็กที่มีปัญหาการเรียนในกลุ่มเด็กสมาธิสั้น นอกจากนี้ยังมีการศึกษาในผู้ป่วย age-associated memory impairment จำนวน 162 ราย พบว่าการใช้ยาร่วมกับการฝึกฝนความจำ สามารถเพิ่มความจำได้มากขึ้น รวมทั้งการศึกษาความคุ้มค่าของการใช้ยาดังกล่าวในผู้ป่วยที่ดูแลรักษาที่บ้านและได้รับยาเปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่รับการรักษาในโรงพยาบาลแต่ไม่ได้ใช้ยา พบว่าสามารถลดค่าใช้จ่ายในการรักษาได้ ส่วนการศึกษาแบบ systematic review ในโรคหลอดเลือดสมองเฉียบพลันในผู้ป่วย 501 ราย พบว่าไม่ได้ประโยชน์

**10. Cavinton®(Vinpocetine)** ออกฤทธิ์โดยการเพิ่ม cerebral metabolism, glucose และ oxygen utilization, cyclic-AMP level, ATP และเพิ่ม cerebral microcirculation รวมทั้งมีฤทธิ์ยับยั้งการเกาะกันของเกร็ดเลือด มีการศึกษาในผู้ป่วย mild to moderated organic psychosyndrome จำนวน 203 ราย พบว่าเพิ่ม Global Assessment and Cognitive performance และในผู้ป่วย chronic vascular senile cerebral dysfunction จำนวน 42 ราย พบว่า Clinical Global Assessment เพิ่มขึ้น

ข้อควรระวังและข้อห้ามใช้ของยากลุ่ม nootropic สรุปดังตารางที่ 3

**ตารางที่ 3** ข้อควรระวังและข้อห้ามใช้ของ nootropics

| ยา | ข้อควรระวังหรือข้อห้ามใช้ |
|---|---|
| Actovegin | อาจเกิดการแพ้ยาได้ ห้ามใช้ในผู้ป่วยเบาหวาน, หัวใจล้มเหลว (CHF) และโรคไต |
| Cavinton | อาจเกิดความดันเลือดต่ำ และ tachycardia |
| Duxaril | อาจทำให้น้ำหนักลด คลื่นไส้อาเจียน วิตกกังวล นอนไม่หลับ และมีรายงานเกิด peripheral neuropathy ห้ามใช้ร่วมกับ MAO inhibitors |
| Encephabol | ห้ามใช้ในผู้ป่วย myasthenia gravis, rheumatoid arthritis, auto-immune disease- SLE, โรคไต และโรคตับที่รุนแรง |
| Hydergine | อาจมีอาการท้องอืด ปวดศีรษะ คัดจมูก ผื่นคัน ตาพร่า วิงเวียน และ orthostatic hypotension |
| Nootropil | อาจมีอาการคลื่นไส้อาเจียน กระวนกระวาย นอนไม่หลับ ห้ามใช้ในผู้ป่วยโรคไตที่ รุนแรง |
| Tanakan | อาจมีอาการผื่นคัน คลื่นไส้อาเจียน ปวดศีรษะ และมีรายงานการเกิดภาวะเลือดออกในสมอง |
| Trental | อาจเกิดการแพ้ยา คลื่นไส้อาเจียน ปวดศีรษะ หน้าแดง ความดันเลือดต่ำ และ tachycardia ห้ามใช้ในผู้ป่วยภาวะเลือดออกในสมอง โรคหัวใจขาดเลือด (MI) โรคไต และโรคตับ |

จากที่กล่าวมาแล้วข้างต้นจะพบว่ายา nootropic เกือบทั้งหมดมีการศึกษาที่เป็น double-blind placebo controlled trial น้อยมาก เป็นการศึกษาในผู้ป่วยจำนวนน้อย ยาบางชนิดไม่มีการศึกษาที่เป็น double-blind placebo controlled trial และเครื่องชี้วัดที่ใช้นั้นจะพบว่าเป็นเครื่องชี้วัดที่ไม่เป็นที่นิยมใช้กัน เช่น Syndrome-Kurz test score (attention and memory), Sandoz Clinical Assessment Geriatric Scale score (disease severity), Information processing speed

ซึ่งเครื่องชี้วัดที่เป็นมาตราฐานและนิยมใช้ในการประเมิน cognitive function ได้แก่ Wechsler adult intelligence scale, revised (WAIS-R), Verbal memory, language, spatial memory, visual perception และ mini-mental state examination (MMSE)

ข้อจำกัดของการแปลผลการศึกษาขึ้นกับเครื่องชี้วัด วิธีการศึกษา จำนวนผู้ป่วยที่มีจำนวนน้อย และยังไม่มียาชนิดใดที่มีการศึกษาถึงความคุ้มค่าในการรักษา (cost-effectiveness) ซึ่งเป็นสิ่งที่จำเป็นในการประเมินว่ายาชนิดนั้นควรใช้หรือไม่ นอกจากนี้ลักษณะการดำเนินโรคของโรคหลอดเลือดสมองและภาวะความจำเสื่อมซึ่งเป็นโรคที่เรื้อรัง มีหลายปัจจัยที่ส่งผลต่อการรักษา ทำให้ยากต่อการวางแผนในการประเมินผลการรักษา ไม่ว่าจะเป็นยากลุ่มใดก็ตาม ดังนั้นจึงไม่เป็นที่น่าแปลกใจว่ายากลุ่ม nootropic นั้น เกือบทั้งหมดจะไม่ได้ถูกกล่าวถึงว่าเป็นยามาตราฐานที่ใช้รักษาโรคดังกล่าวในหนังสือที่ใช้อ้างอิงเลย ยกเว้น Trental® ที่ใช้รักษา peripheral vascular disease, Hydergine® ใช้รักษาพฤติกรรมที่ผิดปกติของผู้ป่วย Alzheimer disease และ Stugeron® ในผู้ป่วย vestibular dysfunction

**การใช้ยา nootropics ในโรงพยาบาลศรีนครินทร์**

ถึงแม้ว่ายาดังกล่าวอาจกล่าวได้ว่าแทบจะไม่มีการศึกษาใดสรุปได้ว่ามีข้อบ่งชี้ที่ชัดเจน ในการรักษาผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองและภาวะความจำเสื่อม แต่ก็พบว่ามีการใช้ยา กลุ่มดังกล่าวค่อนข้างมาก คือในปี พ.ศ. 2542 มีมูลค่าการใช้ยาดังกล่าวในราคาต้นทุนรวม 1,683,849 บาท ประมาณร้อยละ 50 เป็นค่าใช้จ่ายของยา Trental® (880,481 บาท) และในปี พ.ศ. 2543 ค่าใช้จ่ายรวมของยากลุ่มนี้คือ 1,133,146 บาท และประมาณร้อยละ 75 เป็นยา Trental® สาเหตุหลักที่ทำให้ค่าใช้จ่ายของยากลุ่มนี้ลดลงเพราะยาส่วนใหญ่อยู่นอกบัญชียาหลักแห่งชาติ ยกเว้น Trental®

จากการสอบถามอาจารย์แพทย์ แพทย์และเภสัชกรในโรงพยาบาลศรีนครินทร์จำนวน 27 ท่าน 18 ท่านและ 12 ท่าน ตามลำดับ โดยร้อยละ 70 ของอาจารย์แพทย์ทำงานนานกว่า 10 ปี แพทย์ร้อยละ 90 ทำงานนานกว่า 3 ปี และเภสัชกรร้อยละ 60 ทำงานนานกว่า 6 ปี พบว่าอาจารย์แพทย์ แพทย์และเภสัชกรเคยใช้ยาดังกล่าวร้อยละ 96, 90 และ 67 ตามลำดับ ซึ่งเป็นตัวเลขที่สูงมาก เมื่อถามถึงข้อบ่งชี้ในการใช้ยาพบว่ามีการใช้ในกรณีที่มีข้อบ่งชี้แน่ชัดในกลุ่มอาจารย์แพทย์ แพทย์และเภสัชกรเพียงร้อยละ 19, 6 และ 25 โดยส่วนใหญ่ที่ใช้ยาดังกล่าวด้วยเหตุผลที่ว่าเห็นอาจารย์หรือเพื่อนๆ ใช้จึงใช้ตาม (ร้อยละ 35, 72 และ 25 ตามลำดับ) ผู้ป่วยเคยได้รับยามาก่อนจึงใช้ตามผู้ที่เคยให้มาแล้ว (ร้อยละ 23, 28 และ 33 ตามลำดับ) นอกจากนี้ยังพบว่าใช้โดยไม่ทราบเลยว่าผลการศึกษาของยาเป็นอย่างไร (ร้อยละ 27, 33 และ 16 ตามลำดับ) ทราบผลว่าไม่ดีแต่ก็ยังใช้เพราะไม่ทราบว่าจะใช้ยาอะไร (ร้อยละ 12, 17 และ 24 ตามลำดับ) (ผู้สั่งยาบางท่านใช้ยาด้วยหลายข้อบ่งชี้)

ผลการรักษาพบว่ามีเพียงร้อยละ 7 ของอาจารย์แพทย์ และร้อยละ 8 ของเภสัชกรที่ตอบว่าได้ผลดี ร้อยละ 59 ของอาจารย์แพทย์ไม่แน่ใจในผลการรักษา ร้อยละ 67 ของแพทย์ตอบว่าได้ผลปานกลาง และร้อยละ 33 ของเภสัชกรตอบว่าไม่แน่ใจในผลการรักษาและร้อยละ 26 ของเภสัชกรตอบว่าไม่ได้ผลเลย

จากประสบการณ์การใช้ยาของอาจารย์แพทย์ แพทย์และเภสัชกร ได้มีข้อเสนอแนะว่ายากลุ่มนี้เป็นกลุ่มที่ยังมีผลการศึกษาไม่ชัดเจน ดังนั้นควรพิจารณาใช้ในเฉพาะผู้ป่วยที่มีข้อบ่งชี้แน่ชัดเท่านั้น ซึ่งเรื่องนี้ควรต้องมีการสอนและเน้นกับนักศึกษาแพทย์ด้วยว่าการใช้ยากลุ่มนี้ควรใช้ในเฉพาะผู้ป่วยที่มีข้อบ่งชี้แน่ชัดเท่านั้น ไม่ควรใช้ยาเนื่องจากผู้ป่วยขอยาหรือเห็นว่าผู้อื่นใช้มาก่อน นอกจากนี้บัญชียาหลักแห่งชาติควรมีระเบียบในการคัดกรองยาที่เหมาะสมกว่าในปัจจุบัน

เมื่อพิจารณาข้อมูลข้างต้นจะพบว่าอาจารย์แพทย์ แพทย์และเภสัชกรยังมีการใช้ยา กลุ่มนี้อย่างฟุ่มเฟือย เกินความจำเป็นซึ่งอาจเพราะปัจจัยดังต่อไปนี้

1. ปัจจัยทางด้านแพทย์และเภสัชกร เช่น ความรู้เกี่ยวกับโรคและการใช้ยากลุ่มนี้ไม่เพียงพอ ซึ่งอาจเกิดจากหลักสูตรที่เรียนนั้นไม่ได้ครอบคลุมถึงยากลุ่มนี้ แพทย์เองก็ไม่ได้มีการศึกษาเพิ่มเติมและพิจารณาข้อมูลให้ละเอียดก่อนใช้ เวลาที่ใช้ในการดูแลผู้ป่วยที่ห้องตรวจผู้ป่วยนอกแต่ละรายค่อนข้างสั้น (1-10 นาทีต่อราย) จึงทำให้ไม่สามารถอธิบายรายละเอียดของโรคและวิธีการรักษาที่ถูกต้องได้ รวมทั้งการดูแลผู้ป่วยที่คลินิกส่วนตัวจะพบว่ามีการใช้ยาดังกล่าวมากกว่าในโรงพยาบาลเพราะเกี่ยวกับค่ารักษา ตัวอย่างเช่น ผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองตีบ ยาที่จำเป็นต้องใช้จริงๆ คือ Aspirin 1 เม็ด ราคาประมาณ 25 สตางค์ต่อเม็ด เมื่อมารับยานาน 1 เดือน ราคาค่ายาจะถูกมากประมาณ 7.50 บาท/เดือน ถ้าแพทย์คิดค่ารักษาตามราคายาและเพิ่มค่าตรวจซึ่งยังไม่เป็นที่นิยมจากแพทย์และไม่เป็นที่ยอมรับของผู้ป่วยก็จะทำให้ราคาถูกมาก ผู้ป่วยเองก็ขาดความมั่นใจว่าการรักษาจะดีจริงหรือไม่ เพราะราคายาถูกมาก แพทย์จึงต้องใช้ยาอย่างอื่นเพิ่มเติม ซึ่งเป็นสิ่งที่ไม่ถูกต้อง

2. ปัจจัยด้านผู้ป่วย ซึ่งส่วนใหญ่ยังมีความเข้าใจที่ไม่ถูกต้องมาตลอดว่าการรักษาที่ดีต้องมียาหลายชนิด ราคาแพง เมื่อเกิดเลือดไปเลี้ยงสมองไม่พอก็เข้าใจว่าต้องได้ยาเพิ่มเลือดไปเลี้ยงสมอง เมื่อความจำไม่ดีก็ต้องได้ยาเพิ่มความจำ ซึ่งความเข้าใจ ความเชื่อและค่านิยมที่ไม่ถูกต้องต่างๆ เหล่านี้เป็นสาเหตุหนึ่งที่ทำให้ผู้ป่วยได้รับการรักษาที่ไม่ถูกต้อง แต่จริงๆแล้วที่สำคัญที่สุดน่าจะเป็นตัวแพทย์ที่ต้องมีความรู้ที่ดี มีหลักการใช้ยาที่ถูกต้องและต้องแก้ไขความเข้าใจที่ไม่ถูกต้องของประชาชนให้ถูกต้อง กระจายความรู้สู่แพทย์ บุคลากรด้านสาธารณสุขในวงกว้างรวมทั้งนำความรู้สู่ประชาชนและการสร้างมาตราฐานการรักษาที่มีคุณภาพ

## สรุป

การใช้ยา nootropic ของอาจารย์แพทย์ แพทย์และเภสัชกรส่วนใหญ่มีหลักการที่ไม่ถูกต้อง รวมทั้งผลการศึกษาของยากลุ่มนี้ก็ยังขาดเครื่องมือชี้วัดที่ดีพอ ทำให้ไม่สามารถประเมินได้ว่าผลของยาดีจริงหรือไม่ และยังขาดการศึกษาในด้านความคุ้มค่าของการรักษาดังนั้นสิ่งที่แพทย์และ

เภสัชกรต้องกระทำคือ การเผยแพร่ความรู้ที่ถูกต้องต่อแพทย์ เภสัชกร บุคลากรด้านสาธารณสุข อื่นๆ และผู้ป่วย เพื่อลดปัญหาการใช้ยาที่ไม่เหมาะสมและเพิ่มประสิทธิภาพในการรักษา

## เอกสารอ้างอิง


1. Sadock BT, Sadock VA. Comprehensive Textbook of Psychiatry. 7 th edn. Lippincott Williams & Wilkins 2000.
2. Dennehy CE, Tsourounis C. Botanicals ("herbal medications") & nutritional supplements. In: Katzung BG ed. *Basic & Clinical Pharmacology. 8th Edn.* Lange Medical Book/McGraw-Hill New York, 2001; 1088-1103.
3. Emre M, Hanagasi HA. Evidence-based pharmacological treatment of dementia. *Eur J Neurol* 2000; 7: 247-53.
4. Emilien G, Beyreuther K, Masters CL, Maloteaux JM. Prospects for pharmacological intervention in Alzheimer disease. *Arch Neurol* 2000; 57: 454-9.
5. MIMS Annual Thailand *TIMS* 2000.
6. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/PubMed/

**Ginkgo biloba**

7. Grassel E. Effect of Ginkgo biloba extract on mental performance. Double-blind study using computerized measurement conditions in patients with cerebral insufficiency. *Fortschr Med* 1992;110:73-6.
8. Kanowski S, Herrmann WM, Stephan K, et al. Proof of efficacy of the ginkgo biloba special extract EGb 761 in outpatients suffering from mild to moderate primary degenerative dementia of the Alzheimer type or multi-infarct dementia. *Pharmacopsychiatry* 1996; 29: 47-56.
9. Le Bars PL, Katz MM, Berman N et al. A placebo-controlled, double blind, randomized trial of an extract of Ginkgo biloba for dementia. *JAMA* 1997; 278: 1327-32.

**Hemodialysate**

10. Double-blind, placebo-controlled studies: Actovegin: Over view pharmacology, clinical efficacy and safety drug profile from the company.

**Almitrine**

11. Double-blind, placebo-controlled studies: Daxaril: Over view pharmacology, clinical efficacy and safety drug profile from the company.
12. Allain H, Bentue-Ferrer D. Clinical efficacy of almitrine-raubasine. An overview. *Eur Neurol* 1998; 39 suppl 1: 39-44.

**Nicergoline**

13. Double-blind, placebo-controlled studies: Sermion: Over view pharmacology, clinical efficacy and safety drug profile from the company.
14. Herrmann WM, Stephan K, Gaede K, Apeceche M. A multicenter randomized double-blind study on the efficacy and safety of nicergoline in patient with multi-infarct dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord* 1997; 8: 9-17.
15. Sortino MA, Battaglia A, Pamparana F, et al . Neuroprotective effects of nicergoline in immortalized neurons. *Eur J Pharmacol* 1999;368:285-90.

**Co-dergocrine**

16. Tareen KI, Bashir A, Saeed K, Hussain T. Clinical efficacy of codergocrine mesylate in children with learning difficulties. *J Int Med Res* 1988;16:204-9.
17. Capildeo R, Wallace MG, Clifford Rose F. Identification, evaluation and treatment of dementia patients in society. *Press Med* 1983; 12: 3176-8.
18. Olin J, Schneider L, Novit A, Luczak S. Hydergine for dementia. Cochrane Database Syst Rev. 2000; (2): CD000359.

**Pentoxifylline**

19. Hsu CY, Norris JW, Hogan EL, et al. Pentoxifylline in acute nonhemorrhagic stroke. A randomised, placebo-controlled double-blind trial. *Stroke* 988;19:16 -22.
20. Kruuse C, Jacobsen TB, Thomsen LL, et al. Effects of the non-selective phosphodiesterase inhibitor pentoxifylline on regional cerebral blood flow and large arteries in healthy subjects. *Eur J Neurol* 2000; 7: 629-38.

**Pyritinol**

21. Knezevic S, Mubrin Z, Risberg J, et al. Pyritinol treatment of SDAT patient: evaluation by psychiatric and neurological examination, psychometric testing and rCBF measurement. *Int Clin Psychopharmacol* 1989; 4: 25-38.
22. Hermann WM, Kern U, Rohmel J. On the effect of pyritinol on functional deficits of patients with organic mental disorders. *Pharmacopsychiatry* 1986; 19: 378-85.
23. Cooper AJ, Magnus RV. A placebo-controlled study of pyritinol in dementia. *Pharmatherapeutica* 1980; 2: 317-22.

**Piracetam**

24. Ricci S, Celani MG, Cantisani TA, Righetti E. Piracetam in acute stroke: a systematic review. *J Neurol* 2000; 247: 263-7.
25. Israel L, Myslinski M, Dubos G, Melac M. Combine therapies in family practice and hospitals. A controlled clinical study of a population of 162 patients with criteria of age-related memory disorder. *Press Med* 1997; 26: 1186-91.
26. Flicker L, Grimley EJ. Piracetam for dementia or cognitive impairment. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; (2): CD001011.

**Vinpocetine**

27. Hindmarch I, Fuchs HH, Erzigkeit H. Efficacy and tolerance of vinpocetine in ambulant patients suffering from mild to moderate organic psychosyndrome. *Int Clin Psychopharmacol* 1991; 6: 31-43.
28. Balesteri R, Fontana L, Astengo F. A double-blind placebo controlled evaluation of the safety and efficacy of vinpocetine in the treatment of patients with chronic vascular senile cerebral dysfunction. *J Am Geriatr Soc* 1987; 35: 425-30.
29. Bonoczk P, Gulyas B, Adam-Vizi V, et al. Role of sodium channel inhibition in neuroprotection : effect of vinpocitine. *Brain Res Bull* 2000; 53: 245-54.