

# ยารักษาอาการเวียนศีรษะ (antivertigo drugs)

ฐิติรัตน์ จิรฐิติวงศ์  
ภาณินี จารุศรีพันธุ์

## บทนำ

อาการเวียนศีรษะคือ ความรู้สึกว่ามีอาการเคลื่อนไหว โคลงเคลง โยกไปมา หรือบ้านหมุนโดยที่ไม่ได้มีการเคลื่อนไหวจริงเกิดขึ้น ส่วนใหญ่เกิดจากความผิดปกติของระบบประสาทการทรงตัว ทำให้มีอาการเสียการทรงตัว คลื่นไส้ อาเจียน ซึ่งอาจจะมีระยะเวลาอันยาวนานเป็นวินาทีหรือเป็นวันก็ได้ขึ้นกับความผิดปกติของพยาธิสภาพที่เกิดขึ้น ผู้ป่วยหลายรายจำเป็นต้องได้รับยาเพื่อบรรเทาอาการและควบคุมการเกิดโรค

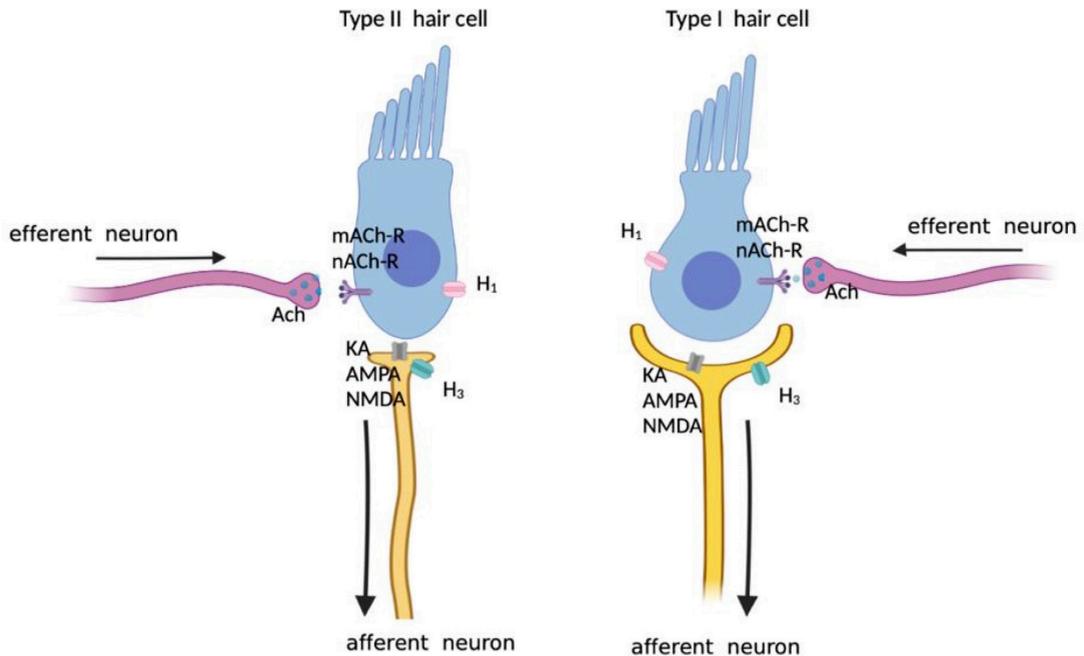
กลไกการทำงานของระบบประสาทการทรงตัวแบ่งออกเป็น ระบบประสาทการทรงตัวส่วนปลาย (peripheral vestibular system) และระบบประสาทการทรงตัวส่วนกลาง (central vestibular system) ซึ่งจำเป็นต้องมีสารสื่อประสาท (neurotransmitter) หลากหลายชนิดในการทำงาน

## สารสื่อประสาทสำหรับระบบประสาทการทรงตัวส่วนปลาย (neurotransmitter of peripheral vestibular system)<sup>(1)</sup>

เมื่อศีรษะมีการเคลื่อนไหว ของเหลวภายในหูชั้นใน (endolymph) เกิดการเคลื่อนที่ตามศีรษะ ส่งผลให้เกิดการพัดโบกของ vestibular hair cell ตามมาด้วยการหลั่งสารสื่อประสาทและส่งสัญญาณกระแสประสาทผ่าน afferent neuron ต่อไปยัง vestibular nucleus โดยที่ afferent synapse นี้จะมี glutamate เป็นสารสื่อประสาทหลักเข้าจับกับ excitatory amino acid (EAA)-receptors ซึ่งมีหลาย subtype ด้วยกัน ทั้ง N-methyl-D-aspartic acid (NMDA),  $\alpha$ -amino-3-hydroxyl-5-methyl-4-isoxazole-propionic acid (AMPA), kainic acid (KA) และ metabotropic receptor นอกจากนี้ยังพบ histamine type 3 receptor ( $H_3$  receptor) ที่ส่วน afferent neuron ในขณะที่ ส่วน vestibular hair cell พบ histamine type 1 receptor ( $H_1$  receptor) (รูปที่ 1)

กระแสประสาทจากระบบประสาทส่วนกลางส่งมาที่ vestibular hair cell ผ่านทาง efferent neuron โดยมี acetylcholine เป็นสารสื่อประสาทหลักเข้าจับกับ muscarinic (mACh) และ nicotinic (nACh) receptor (รูปที่ 1)

นอกจากนี้ยังพบเอนไซม์ nitric oxide synthase (NOS) ซึ่งจะสร้าง nitric oxide (NO) เพื่อทำงานเป็น intercellular messenger บริเวณ vestibular hair cell และ afferent neuron ด้วย



รูปที่ 1. แสดง synaptic relationships of vestibular hair cell

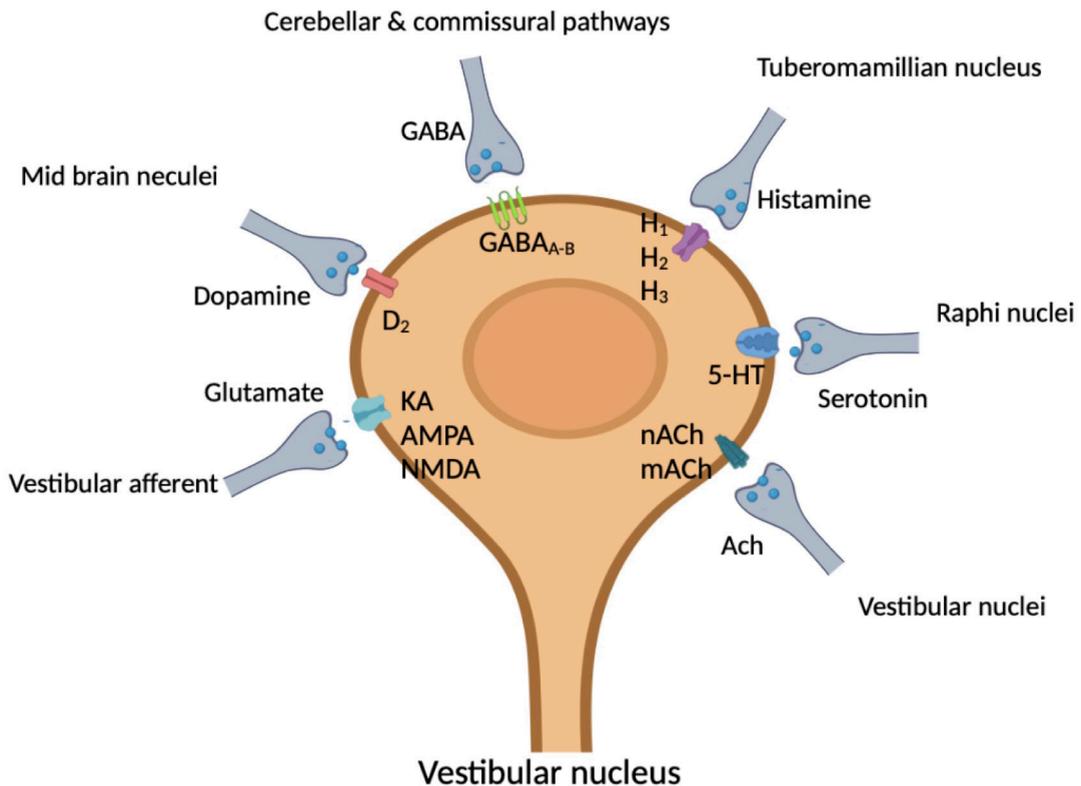
## สารสื่อประสาทสำหรับระบบประสาทการทรงตัวส่วนกลาง (neurotransmitter of central vestibular system)<sup>(1)</sup>

กระแสประสาทจากหูชั้นในส่งต่อมาที่ระบบประสาทส่วนกลางบริเวณก้านสมอง (brainstem) ผ่าน afferent neuron มายัง vestibular nucleus ซึ่งจะทำหน้าที่ส่งกระแสประสาทไปยังระบบประสาทส่วนกลางอื่น ๆ เช่น cerebellum, oculomotor nuclei, contralateral vestibular nuclei, autonomic nuclei, spinal cord, thalamus และ cerebral cortex

บริเวณ synaptic input ของ vestibular nucleus neuron มีการเชื่อมโยงกับระบบประสาทส่วนอื่น ๆ ซึ่งมีความซับซ้อนมาก โดย synaptic input ที่มาจาก vestibular hair cell เกิดจากสารสื่อประสาท glutamate ซึ่งจะเข้าจับกับ NMDA, AMPA และ KA receptor เป็นหลัก ส่วน synaptic input ที่มาจากระบบประสาทส่วนอื่น ๆ ที่พบ ได้แก่ GABAergic fiber จาก cerebellum และ contralateral vestibular nucleus ซึ่งจะทำงานโดยจับกับ GABA-A และ GABA-B receptors และ histaminergic fiber ซึ่งส่งมาจาก tuberomammillar nucleus จับกับ H<sub>1</sub>, H<sub>2</sub> และ H<sub>3</sub> receptor และ serotonergic fiber จาก raphe nuclei จับกับ 5-HT<sub>1</sub> และ 5-HT<sub>2</sub> receptor (รูปที่ 2)

ส่วนของ intrinsic และ commissural connection มีการส่งกระแสประสาทมาทาง glycinergic fibers แล้วจับกับ glycine inhibitory receptor สำหรับ noradrenergic fiber ซึ่งเกี่ยวข้องกับการทำงานของระบบประสาทอัตโนมัติที่มาจาก locus coeruleus จะจับกับ  $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$  และ  $\beta$  receptor

สำหรับ synaptic output จาก vestibular nucleus ส่วนใหญ่เป็น glutamatergic และ cholinergic projection แต่ก็พบว่ามีการทำงานของ GABAergic และ glycinergic projection อยู่ด้วย



รูปที่ 2. แสดง synaptic input on vestibular nucleus

### ยาที่ใช้ในการรักษาผู้ป่วยที่มีอาการเวียนศีรษะ

ยาที่ใช้ในการบรรเทาอาการผู้ป่วยเวียนศีรษะแบ่งออกเป็นกลุ่มใหญ่ ๆ คือ ยาลดอาการเวียนศีรษะ (vestibular suppressant) ยาแก้คลื่นไส้ อาเจียน (antiemetics) และยากลุ่มที่ออกฤทธิ์ไม่ชัดเจน (uncertain mechanism)

### ยาลดอาการเวียนศีรษะ (vestibular suppressant)

ยาในกลุ่มนี้ออกฤทธิ์ยับยั้งการส่งกระแสประสาทจาก vestibular hair cell หรือออกฤทธิ์ที่ระบบประสาทส่วนกลาง ยาในกลุ่มนี้ได้แก่

## Anticholinergic

Matsuoka และ Domino ได้ทำการศึกษาเพื่อดูบทบาทของ acetylcholine ในระบบประสาท การทรงตัวพบว่า cholinergic input พบได้ทั่วไปใน vestibular nucleus โดยเมื่อกระตุ้น vestibular nucleus ด้วย cholinergic agonist พบว่าให้ผลเหมือนกับการกระตุ้นที่ primary afferent neuron และผลของการกระตุ้นนี้เพิ่มมากขึ้นเมื่อทดสอบด้วยสาร AChE inhibitor แต่จะลดลงเมื่อได้รับ mACh antagonist เช่น scopolamine<sup>(2)</sup> กลุ่มของยาที่มีผลต่อ cholinergic activity นั้นพบว่า scopolamine และ atropine เป็นยาที่นำมาใช้ทางคลินิกในการรักษาอาการเวียนศีรษะมากที่สุด

### Scopolamine

อาจารย์จ๊กในชื่อของ butylscopolamine หรือ hyoscine butylbromide เป็นสารกลุ่ม natural alkaloid มีคุณสมบัติเป็น nonselective competitive inhibitor ของ mACh receptor ยาไม่ได้ ออกฤทธิ์ผ่าน blood brain barrier ดังนั้นจึงไม่มีผลต่อ central adaptation เป็นยาที่ใช้บ่อยในการรักษา อาการเวียนศีรษะและมีประสิทธิผลมากที่สุดในการรักษาอาการเมาเรือ (motion sickness)<sup>(3)</sup> โดยให้รับประทานยา 30 นาทีก่อนเดินทาง

ผลข้างเคียงจากยาที่พบได้บ่อย คือ ตาพร่ามัว (blurred vision) และปากแห้งคอแห้ง (dry mouth) นอกจากนี้ยังพบว่าหลังรับประทานยาประมาณ 90 นาทีอาจมีอาการใจสั่น (tachycardia) เป็นช่วงสั้น ๆ ได้ ในผู้สูงอายุอาจพบปัญหาปัสสาวะไม่ออก (urinary retention) และกระตุ้นให้เกิดต้อหิน (glaucoma) ดังนั้น เพื่อลดการเกิดผลข้างเคียงจึงนิยมให้ใช้เป็น transdermal patch (ประกอบด้วย 1.5 mg scopolamine) ซึ่งตัวยาค่อย ๆ ปล่อยออกมาและพบว่าอยู่ในกระแสเลือดได้นาน 8-9 วัน

### Diphenidol (1,1-diphenyl-1-piperidinebutanol)

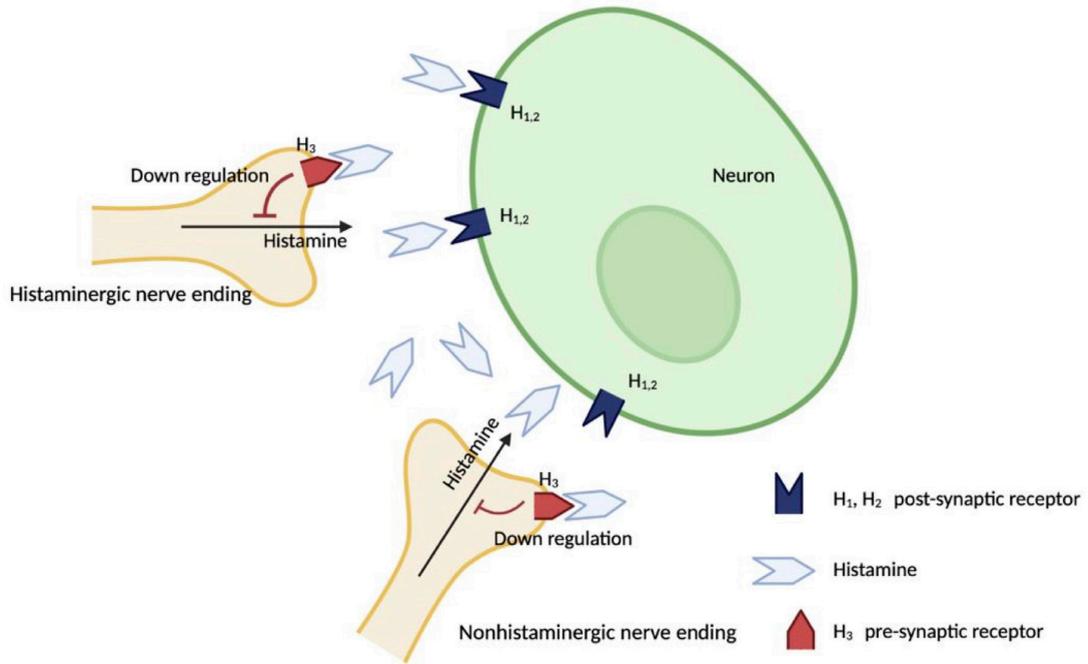
เป็นยาที่ใช้ในการบรรเทาอาการเวียนศีรษะและลดอาการคลื่นไส้ อาเจียน จากความผิดปกติของ ระบบประสาทส่วนปลาย นอกจากนี้ยังลดอาการคลื่นไส้ อาเจียนจากยาวิงเวียนหรือการฉายแสง ลดอาการ คลื่นไส้ในผู้ป่วยหลังผ่าตัดและผู้ป่วยโรคมะเร็ง สามารถรับประทาน 25-50 มก. ทุก 4 ชั่วโมง

กลไกการทำงานของยาต่อระบบประสาทการทรงตัวยังไม่ชัดเจน คาดว่าเป็นผลจาก anticholinergic effect ที่บริเวณ mACh receptor ทั้ง  $M_1$ ,  $M_2$ ,  $M_3$  และ  $M_4$  ซึ่งพบทั้งบริเวณ vestibular nucleus และ efferent synapse ของ vestibular hair cell<sup>(4)</sup>

## Antihistamine

histamine มีบทบาทในการควบคุมการทำงานของสมองหลายส่วน (neuromodulatory transmitter) ในระบบประสาทส่วนกลางจะพบ  $H_1$  และ  $H_2$  receptor ที่ postsynaptic terminal แต่พบ  $H_3$  receptor ที่ presynaptic terminal สำหรับ  $H_4$  จะพบที่ส่วนอื่นนอกกระบบประสาทส่วนกลาง<sup>(5,6)</sup> เมื่อ histamine nerve ending หลั่ง histamine ออกมา histamine จับกับ  $H_1$  และ  $H_2$  receptor ที่เซลล์บริเวณ vestibular nucleus และ tuberomammillary nuclei ทำให้ cGMP และ cAMP สูงขึ้นกระตุ้นการทำงานของ ระบบประสาทส่วนกลาง สำหรับ  $H_3$  receptor ซึ่งอยู่บริเวณ presynaptic nerve ending เมื่อจับกับ

histamine จะมีบทบาทในการยับยั้งการหลั่ง histamine (down regulation) ดังนั้นยาที่เป็น histamine analog อย่าง betahistine ซึ่งเป็น potent  $H_3$  antagonist จึงแย่ง histamine จับกับ  $H_3$  receptor ยับยั้งการเกิด down regulation ของการหลั่ง histamine จึงเป็นที่มาของการใช้ betahistine ในการกระตุ้น central vestibular compensation<sup>(7)</sup> (รูปที่ 3)



รูปที่ 3. แสดง histamine at central nervous system

ที่ระบบประสาทการทรงตัวส่วนปลาย histamine มีบทบาทในการกระตุ้นการทำงานเพิ่ม firing rate ของ afferent neuron<sup>(8)</sup> ดังนั้นยาที่มีฤทธิ์ยับยั้ง histamine (histamine antagonist) จึงลดการส่งกระแสประสาทไปยังสมองส่วนกลาง

ยาในกลุ่ม conventional antihistamine (first generation antihistamine) จะมีฤทธิ์ของ anticholinergic รวมอยู่ด้วยและมี sedating activity โดยยาผ่าน blood brain barrier ได้ดี ดังนั้นจึงนำมาใช้รักษาอาการเวียนศีรษะบ้านหมุนได้ ส่วนยาในกลุ่ม non-sedating antihistamine (second and third generation antihistamine) เช่น fexofenadine, levocetirizine, loratadine, desloratadine, rupatadine จะไม่มี anticholinergic activity มักนำมาใช้รักษาภูมิแพ้มากกว่า

#### Diphenhydramine (benadryl)

เป็นยาที่มีคุณสมบัติทางเภสัชวิทยาใกล้เคียงกับ promethazine โดยยามีค่าครึ่งชีวิต (half-life) ประมาณ 8 ชั่วโมงและดูดซึมได้ดีในรูปแบบเม็ดรับประทาน (bioavailability ร้อยละ 86) พบเป็นส่วนผสมในยาแก้ไอ (cough mixtures และ anti-allergic expectorant) ยามีผลลดการเวียนศีรษะบ้านหมุน คลื่นไส้ อาเจียนได้ดีแต่มีผลข้างเคียงคือ ง่วงปากแห้งคอแห้ง ตาพร่ามัว ท้องผูก ปัสสาวะไม่ออกในผู้สูงอายุได้

### Dimenhydrinate (dramamine)

เป็นยาที่ประกอบด้วย diphenhydramine ผสมกับ 8-chlorotheophylline ซึ่งเป็น theophylline derivative เพื่อลดผลข้างเคียงเรื่องง่วง เนื่องจาก theophylline มีฤทธิ์เป็น central stimulant

ใช้ป้องกันและรักษาอาการเมารถเมาเรือโดยให้ในขนาด 50-100 มก. รับประทาน 30 นาทีก่อนเดินทาง และรับประทานซ้ำได้โดยลดขนาดยาครึ่งหนึ่งของครั้งแรกทุก 6-8 ชั่วโมง สำหรับยาในรูปแบบฉีดมีขนาด 50 มก. สามารถให้ทางกล้ามเนื้อหรือเส้นเลือดก็ได้ โดยสามารถให้ยาซ้ำได้ทุก 4-6 ชั่วโมง<sup>(9)</sup>

### Meclizine (antivert)

ยานี้ออกฤทธิ์เป็น histamine antagonist ที่ H1 receptor และมีฤทธิ์ anticholinergic activity ระดับปานกลาง ออกฤทธิ์ช้าแต่นานมากกว่า antihistamine ตัวอื่น

เป็นยาที่ใช้ลดอาการเมารถเมาเรือได้ดี โดยรับประทาน 25-50 มก. ก่อนออกเดินทาง 1 ชั่วโมงและให้ซ้ำได้ทุก 24 ชั่วโมง กรณีอาการเวียนศีรษะบ้านหมุน คลื่นไส้อาเจียน สามารถรับประทานขนาด 25 มก. ทุก 4-6 ชั่วโมงหรือเมื่อมีอาการ<sup>(9)</sup> ยามีฤทธิ์ง่วงน้อยกว่า diphenhydramine นอกจากนี้ยังมีการศึกษาพบว่า Meclizine มีผลข้างเคียงเรื่องของปากแห้งคอแห้งน้อยกว่า transdermal scopolamine ในการรักษาอาการเมารถเมาเรือ

### Promethazine (phenergan)

เป็น potent antihistaminic (strong antagonist H<sub>1</sub> receptor) และ anticholinergic agent (moderate mACh receptor antagonist) ใช้บรรเทาอาการเวียนศีรษะบ้านหมุน คลื่นไส้อาเจียนโดยใช้ขนาดรับประทาน 25 มก. ทุก 6-8 ชั่วโมง หรือขนาด 12.5 มก. ฉีดเข้าหลอดเลือดดำ ซ้ำได้ทุก 6-8 ชั่วโมง กรณีใช้เพื่อป้องกันอาการคลื่นไส้อาเจียนจากการเมารถเมาเรือ ให้ใช้ขนาด 25 มก. เป็นเวลา 1-2 ชั่วโมงก่อนเดินทาง ผลข้างเคียงจากยา คือ ง่วง และพบ extrapyramidal side effect ได้<sup>(9)</sup>

### Betahistine

Betahistine (N-alpha-methyl-2-pyridylethylamine) เป็นยากลุ่ม histamine analogue ออกฤทธิ์เป็น potent H<sub>3</sub> receptor antagonist และ weak H<sub>1</sub> receptor agonist โดยมีผลต่อ H<sub>2</sub> receptor น้อย นอกจากนี้ ยังเชื่อว่ามีผลต่อ autonomic  $\alpha_2$  receptor อีกด้วย ปัจจุบันยากลุ่มนี้มี 2 แบบด้วยกันคือ betahistine dihydrochloride (Serc, Betaserc) และ betahistine mesylate (Merislon)

ผลของ potent H<sub>3</sub> receptor antagonist ที่ระบบประสาทส่วนกลางจะการยับยั้งบริเวณ presynaptic ของ H<sub>3</sub> receptor และกระตุ้นให้เกิดการหลั่ง histamine มากขึ้น (upregulation) ส่งผลให้กระตุ้นการเกิด central vestibular compensation ส่วนที่ระบบประสาทส่วนปลาย potent H<sub>3</sub> receptor antagonist ช่วยลดกระแสประสาทจาก afferent neuron<sup>(10)</sup> และผลของ weak H1 receptor agonist ทำให้เกิดการขยายตัวของหลอดเลือดเพิ่ม vestibular และ cochlear blood flow มากขึ้น<sup>(10-12)</sup> โดยพบว่าการเพิ่มการไหลเวียนของเลือดแปรผันตรงกับปริมาณของยา (dose-dependent)<sup>(13)</sup> เชื่อว่าการที่เลือดไหลเวียนดีขึ้นอาจมีส่วนช่วยลด endolymphatic hydrop โดยมีการดูดซึมของเหลวกลับสู่กระแสเลือดมากขึ้น ซึ่งสอดคล้องไปการศึกษาของ Strupp ที่พบว่าปริมาณ betahistine ที่สูงขึ้น

สามารถลดความถี่ของอาการเวียนศีรษะบ้านหมุนในผู้ป่วยโรคเมเนียร์ (Meniere's disease) ได้ดีกว่า ปริมาณยาที่น้อยกว่า<sup>(14)</sup>

ข้อควรระวังของยากลุ่มนี้ได้แก่ ผู้ป่วยที่มีแผลในกระเพาะอาหาร (peptic ulcer) เนื่องจากยามีฤทธิ์ histamine-like action เพิ่มการหลั่งกรดได้ ผู้ป่วย bronchial asthma จาก H<sub>1</sub>-receptor agonist effect ของยาทำให้เกิดการหดตัวของทางเดินหายใจ ผู้ป่วย pheochromocytoma เนื่องจากยาจะเพิ่มความดันโลหิตจากการมี adrenaline hypersecretion ส่วนอาการข้างเคียงจากยา ได้แก่ อาการระบบทางเดินอาหาร ปวดท้อง ท้องเสีย คลื่นไส้ อาเจียน ปวดศีรษะ ง่วง ตาพร่ามัว เอนไซม์ตับสูงขึ้น และเกิดผื่นตามร่างกายกรณีแพ้ยา

### GABA agonist (gamma aminobutyric acid)

เป็น inhibitory neurotransmitter ส่งผลให้เกิด inhibitory input ต่อ vestibular nucleus ผ่านการกระตุ้นทั้ง GABA-A (ionotropic) และ GABA-B (metabotropic) receptor นอกจากนี้ยังมีผลยับยั้ง central emesis reflex ด้วย<sup>(9)</sup>

#### Benzodiazepine<sup>(1)</sup>

การให้ benzodiazepine ปริมาณน้อยช่วยรักษาอาการเวียนศีรษะ เมารถเมาเรือ และยังสามารถใช้รักษา pendular nystagmus ได้ด้วย ผลข้างเคียงหลักจากยา คือ ง่วงและทำให้ความจำลดลง อีกทั้งยังทำให้ central compensation ลดลง ซึ่งจะเพิ่มความเสี่ยงของอุบัติเหตุหกล้มได้โดยเฉพาะในผู้สูงอายุ ตัวอย่างยาในกลุ่มนี้เช่น diazepam เป็นยาที่มีประสิทธิภาพมากที่สุดในกลุ่ม oral vestibular suppressant โดยใช้ในขนาด 2 หรือ 5 มก. lorazepam เป็นยาอีกตัวที่มีประสิทธิภาพในการรักษาและยาไม่มี active metabolite การใช้ยาในขนาดไม่เกิน 0.5 มก. วันละ 2 ครั้ง จะหลีกเลี่ยงการเกิดปัญหาจากการติดยาได้ นอกจากนี้การใช้ยาโดยให้แบบอมใต้ลิ้น (sublingual) ขนาด 1 มก. ช่วยลดอาการในผู้ป่วยที่มี acute vertigo attack ได้ clonazepam นิยมใช้ในการรักษา migraine-related vertigo และ postural vertigo ขนาดยา 0.5 มก. วันละ 2 ครั้ง ส่วน alprazolam ไม่แนะนำให้ใช้ เนื่องจากเกิด drug tolerance และ dependence ต่อยาที่ค่อนข้างเร็ว และมักมีปัญหาเกี่ยวกับ withdrawal symptom ที่บ่อยและรุนแรงกว่า

#### Baclofen<sup>(1)</sup>

เป็นยาในกลุ่ม selective GABA-B receptor agonist ออกฤทธิ์ช่วยเพิ่ม inhibition effect ของ vestibular nucleus จึงลดการกระตุกของตา (nystagmus) ได้ สามารถใช้รักษา periodic alternating nystagmus<sup>(9)</sup>

### Calcium channel blocker

เกือบทุกเซลล์ในร่างกายจะพบว่ามี ion channel อยู่ซึ่งมีความสำคัญในการทำงานของเซลล์ บริเวณ synaptic area ของ vestibular hair cell เองก็พบว่ามี ion channel หลาย subtype ด้วยกัน ซึ่งส่งผลต่อการทำงานของหูชั้นในทั้ง calcium, sodium, potassium channel

ยากลุ่ม calcium channels blocker มีผลต่อการหลั่งสารสื่อประสาททั้งที่ synaptic terminal ของ afferent neuron และที่ vestibular nucleus นอกจากการพบ calcium ion channel ที่ vestibular dark cell จึงอาจส่งผลต่อ ion concentration ใน endolymph ด้วย<sup>(15)</sup> calcium channel ที่ primary afferent neuron พบแบบ L-, N-, P- และ Q-type ส่วน vestibular nucleus จะพบ high-threshold L- และ N-type และยังพบ low-threshold T-type calcium channel แต่บริเวณ synapse ในระบบประสาทส่วนกลางจะพบแบบ N หรือ P/Q-type ที่เกี่ยวข้องกับการหลั่งสารสื่อประสาท ส่วนที่ synapse ระหว่าง vestibular hair cell กับ afferent neuron พบเป็น L-type calcium channel

Dihydropyridine เป็นยาที่ไวต่อ L-type channel จึงออกฤทธิ์ที่ระบบประสาทส่วนปลายเป็นหลักเนื่องจากที่ vestibular hair cell และ afferent neuron พบเป็น L-type channel โดยยาจะยับยั้ง calcium channel ทำให้มีผลต่อ calcium current ใน vestibular hair cell และยับยั้งการหลั่งสารสื่อประสาทที่ afferent neuron ยาในกลุ่มนี้ที่นำมาใช้บ่อย ได้แก่ nimodipine, nitrendipine และ verapamil

ยาอีกกลุ่มที่ใช้อย่างกว้างขวางในการรักษาอาการเวียนศีรษะบ้านหมุน คือ cinnarizine และ flunarizine ซึ่งเป็น derivative agent ของ piperazine ยาทั้งสองนี้ยังมีฤทธิ์ antihistaminic ( $H_1$  receptor) และ nicotinic receptor antagonist<sup>(1)</sup>

### Cinnarizine

มีคุณสมบัติเป็น L-type calcium channel blocker อีกทั้งยังยับยั้งการทำงานที่ pressure-sensitive potassium channel และยังมีฤทธิ์ antihistamine นอกจากนี้การที่ยามีคุณสมบัติเป็นทั้ง antihistaminic action ยามี จึงสามารถรักษาอาการเวียนศีรษะบ้านหมุนได้ รับประทาน 25 มก. วันละ 3 ครั้ง ผลข้างเคียงที่สำคัญ คือ extrapyramidal effect ซึ่งเกิดได้ในผู้ป่วยสูงอายุ หากใช้ยานี้ในผู้ป่วย parkinsonism อาจทำให้อาการของโรคแย่ลงได้ ผลข้างเคียงอื่น ๆ ได้แก่ อาการซึมเศร้าหากใช้เป็นเวลานาน น้ำหนักตัวเพิ่มขึ้น ง่วง ความผิดปกติระบบทางเดินอาหาร

### Flunarizine

เป็น fluorinated derivative ของ cinnarizine ซึ่งออกฤทธิ์แรงกว่าและมีค่าครึ่งชีวิตนานกว่า ยา flunarizine (Sibelium) มีประสิทธิผลในการรักษา vestibular disorder และยังช่วยกระตุ้นการเกิด vestibular compensation<sup>(16)</sup> ขนาดของยาที่ใช้ คือ 5-10 มก. วันละ 1 ครั้ง โดยให้รับประทานก่อนนอน เนื่องจากยามีผลทำให้ง่วง

### Nimodipine, Nitrendipine

เป็น typical L-type calcium channel blocker ซึ่งทำงานลดการหลั่งสารสื่อประสาทที่ afferent neuron ส่วนยาอื่น ๆ เช่น verapamil ซึ่งใช้รักษาภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะเป็นส่วนใหญ่แต่ก็มีรายงานว่านำมาใช้ในการรักษาผู้ป่วยกลุ่ม vestibular migraine ได้เช่นกัน<sup>(17)</sup>

## ยาแก้คลื่นไส้ อาเจียน (antiemetic)

อาการคลื่นไส้และอาเจียนเกิดร่วมกับอาการเวียนศีรษะได้บ่อย หลายครั้งที่อาการเวียนศีรษะเกิดขึ้นเพียง วินาทีหรือนาที แต่พบว่าผู้ป่วยมีอาการคลื่นไส้นานเป็นหลายชั่วโมง ผู้ป่วยบางส่วนจึงมารักษาด้วยอาการคลื่นไส้อาเจียนเป็นอาการหลัก ยาแก้อาเจียนที่ใช้เป็นหลัก ได้แก่ ยาที่ออกฤทธิ์ antihistamine, anticholinergic, antidopaminergic และ serotonin antagonist

ยากลุ่ม antihistamine ยาในกลุ่มนี้บางตัวนอกจากจะลดอาการเวียนศีรษะแล้วยังมีฤทธิ์ลดอาการคลื่นไส้อาเจียนได้ด้วย เช่น meclizine, dimenhydrinate, promethazine ดังได้กล่าวมาแล้ว

ยากลุ่ม serotonin antagonist ออกฤทธิ์จำเพาะที่ 5-hydroxytryptamine 3 (5-HT<sub>3</sub>) receptor ซึ่งพบที่ chemoreceptor trigger zone และ vomiting center ในระบบประสาทส่วนกลาง รวมถึงพบที่ peripheral sensory และ enteric nerve ซึ่งนำมาใช้เพื่อรักษาอาการคลื่นไส้อาเจียนได้เป็นอย่างดี แต่ไม่สามารถใช้ป้องกันอาการเมารถเมาเรือ<sup>(18)</sup> ยาที่ใช้กันบ่อย ได้แก่ ondansetron เนื่องจากยามีราคาที่สูงค่อนข้างแพงจึงนำมาใช้อย่างจำกัด รูปแบบยามีทั้งแบบยาเม็ด ยาน้ำ และยาลูกอม ข้อดีของยากลุ่มนี้คือไม่มีผลข้างเคียง extrapyramidal effect และใช้ได้ในเด็กอายุตั้งแต่ 4 ปีขึ้นไป ขนาดยาที่ใช้ คือ 4 มก. วันละ 2 ครั้ง หรือ ฉีดเข้าเส้นเลือดขนาด 0.15 มก./กก. ให้ซ้ำ ๆ ใน 15 นาที อาการข้างเคียงที่พบได้แก่ปวดศีรษะ หรือท้องเสีย

Dopamine เป็นสารสื่อประสาทที่ออกฤทธิ์หลายตำแหน่งในร่างกาย ประกอบด้วย 5 subtypes (D<sub>1</sub>-D<sub>5</sub>) ด้วยกัน ในสมองจะพบ D<sub>1</sub> และ D<sub>2</sub> receptor มากกว่า subtype อื่น โดยที่ D<sub>2</sub> subtype receptor จะพบบริเวณ chemoreceptor trigger zone เมื่อระบบทางเดินอาหารผิดปกติจะกระตุ้นการหลั่ง dopamine และ serotonin มากขึ้นก่อให้เกิดอาการคลื่นไส้อาเจียน ดังนั้นยากลุ่ม dopamine antagonist จึงมีฤทธิ์ลดอาการคลื่นไส้อาเจียน นอกจากนี้ยังเพิ่มการบีบตัวของลำไส้ (gastrokinetic action) ด้วย แต่ยากลุ่มนี้ก็กลับไม่สามารถป้องกันอาการเมารถเมาเรือได้ ยาในกลุ่มนี้ที่นิยมใช้ได้แก่ promethazine (มีทั้งฤทธิ์ antihistamine และ dopamine antagonist), prochlorperazine, metoclopramide<sup>(9, 19)</sup> อาการข้างเคียงที่สำคัญของยากลุ่มนี้คือ ง่วง และ extrapyramidal effect จึงมักใช้เป็น second-line drug และหลีกเลี่ยงการใช้ยาในเด็ก

## ยากลุ่มที่ออกฤทธิ์ไม่ชัดเจน (uncertain mechanism)

สารสกัดใบแปะก๊วย (Ginkgo Biloba, EGB 716) ประกอบด้วย 24% flavonoid, 6% triterpenes (2.8-3.4% ginkgolide A, B และ 2.6-3.2% bilobalide) โดยยามีฤทธิ์ขยายตัวของหลอดเลือด ยับยั้ง platelet aggregation เป็น antioxidant<sup>(20)</sup> ยาถูกนำมารักษาหลายอาการด้วยกันเช่น อัลไซเมอร์ โรคหัวใจและหลอดเลือด มะเร็ง ความจำเสื่อม อาการทางจิตเวช เช่น วิตกกังวล จิตเภท ภาวะการปรับปรับตัวผิดปกติ (adjustment disorder) เสี่ยงรบกวนในหู อาการเวียนศีรษะ โดยที่กลไกในการรักษาอาการเวียนศีรษะยังไม่ทราบชัดเจนแต่พบว่ามีผลต่อการหลั่งสารสื่อประสาท neuroplasticity และการเกิด vestibular compensation ขนาดยารับประทานเพื่อบรรเทาอาการเวียนศีรษะ 120-240 มก. ต่อวัน<sup>(21)</sup> โดยอาจต้องระวังผลข้างเคียงเรื่องเลือดออกง่าย

Nicergoline (sermion) เป็นยาในกลุ่ม ergot alkaloid derivative โดยยาจะมีผลหลายอย่างได้แก่ alpha(1)-adrenoceptor antagonist มีผลให้เกิดการขยายตัวของหลอดเลือดและเพิ่มเลือดไปเลี้ยงสมอง กระตุ้นการทำงานของ cholinergic และ catecholaminergic neurotransmitter ยับยั้ง platelet aggregation กระตุ้นการเผาผลาญ (metabolic mechanism) และยังเป็น neurotrophic และ antioxidant ด้วย จึงมีการนำยามาใช้ในการรักษา โรคสมองเสื่อม อัลไซเมอร์ หลอดเลือดส่วนปลาย ปัญหาการทรงตัว อาการเวียนศีรษะ ขนาดยาที่ใช้บรรเทาอาการเวียนศีรษะ 30 มก. วันละ 2 ครั้ง ยาอาจมีผลข้างเคียงแต่ไม่รุนแรงเช่น ปวดหัว ร้อนวูบวาบ ความดันโลหิตต่ำ กรดยูริกสูงขึ้น ห้ามใช้ในผู้ป่วยเส้นเลือดหัวใจตีบ เลือดออกง่าย หัวใจเต้นช้าอย่างรุนแรง ความดันโลหิตต่ำ และผู้ป่วยแพ้ยากลุ่ม ergot alkaloid derivative<sup>(22)</sup>

จะพบว่าผู้ป่วยที่มีอาการเวียนศีรษะมีสาเหตุหลากหลายชนิดให้เลือกใช้ โดยในการเลือกยาควรคำนึงถึงสาเหตุของอาการเวียนศีรษะว่าเกิดจากโรคของหูชั้นใน หรือระบบประสาทส่วนกลาง หรือระบบหัวใจและหลอดเลือด หรือโรคทางจิตเวช หรือจากการเมารถเมาเรือ เป็นต้น เพราะมีแนวทางการรักษาแตกต่างกันไปตามสาเหตุ อาการที่พบร่วมอย่างคลื่นไส้ อาเจียน แม้อย่าแก้อาการเวียนศีรษะหลายตัวมีฤทธิ์บรรเทาอาการเหล่านี้ แต่อาจต้องให้ยาเพิ่มเติมในรายที่คลื่นไส้ อาเจียนรุนแรง อาการข้างเคียงของยาก็น่าสนใจเพราะต้องเลือกให้เหมาะสมกับผู้ป่วยแต่ละรายด้วย

### เอกสารอ้างอิง

1. Soto E, Vega R. Neuropharmacology of vestibular system disorders. *Curr Neuropharmacol* 2010;8:26-40.
2. Matsuoka I, Domino EF. Cholinergic mechanisms in the cat vestibular system. *Neuropharmacology* 1975;14:201-10.
3. Spinks AB, Wasiak J, Villanueva EV, Bernath V. Scopolamine for preventing and treating motion sickness. *Cochrane Database Syst Rev* 2004:CD002851.
4. Varoli L, Andreani A, Burnelli S, Granaiola M, Leoni A, Locatelli A, et al. Diphenidol-related diamines as novel muscarinic M4 receptor antagonists. *Bioorg Med Chem Lett* 2008;18:2972-6.
5. Hill SJ, Ganellin CR, Timmerman H, Schwartz JC, Shankley NP, Young JM, et al. International Union of Pharmacology. XIII. Classification of histamine receptors. *Pharmacol Rev* 1997;49:253-78.
6. Leurs R, Bakker RA, Timmerman H, de Esch IJ. The histamine H3 receptor: from gene cloning to H3 receptor drugs. *Nat Rev Drug Discov* 2005;4:107-20.
7. Lacour M, Sterkers O. Histamine and betahistidine in the treatment of vertigo: elucidation of mechanisms of action. *CNS Drugs* 2001;15:853-70.

8. Jackson RT, Turner JS, Jr. Astemizole. Its use in the treatment of patients with chronic vertigo. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1987;113:536-42.
9. Hain TC, Uddin M. Pharmacological treatment of vertigo. *CNS Drugs* 2003;17:85-100.
10. Botta L, Mira E, Valli S, Zucca G, Benvenuti C, Fossati A, et al. Effects of betahistine and of its metabolites on vestibular sensory organs. *Acta Otorhinolaryngol Ital* 2001;21:24-30.
11. Valli P. Betahistine reduces the resting firing rate of vestibular receptors in the frog. *Acta Otolaryngol Suppl* 2000;544:8-10.
12. Bertlich M, Ihler F, Freytag S, Weiss BG, Strupp M, Canis M. Histaminergic H3-Heteroreceptors as a Potential Mediator of Betahistine-Induced Increase in Cochlear Blood Flow. *Audiol Neurootol* 2015;20:283-93.
13. Ihler F, Bertlich M, Sharaf K, Strieth S, Strupp M, Canis M. Betahistine exerts a dose-dependent effect on cochlear stria vascularis blood flow in guinea pigs in vivo. *PLoS One* 2012;7:e39086.
14. Strupp M, Hupert D, Frenzel C, Wagner J, Hahn A, Jahn K, et al. Long-term prophylactic treatment of attacks of vertigo in Meniere's disease--comparison of a high with a low dosage of betahistine in an open trial. *Acta Otolaryngol* 2008;128:520-4.
15. Takeuchi S, Marcus DC, Wangemann P. Maxi K<sup>+</sup> channel in apical membrane of vestibular dark cells. *Am J Physiol* 1992;262:C1430-6.
16. Tolu E, Mameli O. Pharmacological improvement of vestibular plasticity. Effects of a Ca<sup>2+</sup>-antagonist agent. *Pharmacol Res Commun* 1984;16:1161-73.
17. Rassekh CH, Harker LA. The prevalence of migraine in Meniere's disease. *Laryngoscope* 1992;102:135-8.
18. Stott JR, Barnes GR, Wright RJ, Ruddock CJ. The effect on motion sickness and oculomotor function of GR 38032F, a 5-HT<sub>3</sub>-receptor antagonist with anti-emetic properties. *Br J Clin Pharmacol* 1989;27:147-57.
19. Welliver M. Dopamine antagonists for nausea and vomiting: special considerations. *Gastroenterol Nurs* 2014;37:361-4.
20. EGb 761: ginkgo biloba extract, Ginkor. *Drugs R D* 2003;4:188-93.
21. Hallak B AA, Guntensperger D, Schapowal. Standardized ginkgo biloba extract in the treatment of vertigo and/or tinnitus: a review of the literature. *Advances in Aging Research* 2021:31-57.
22. 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.