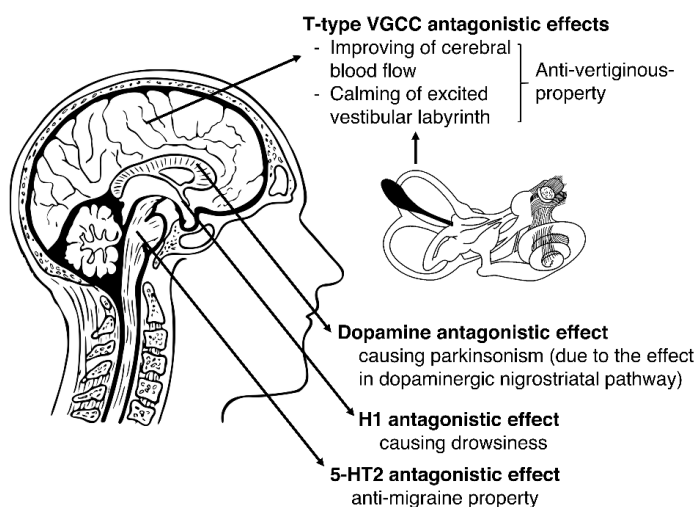


บทนำ

ยา cinnarizine (ยาต้นแบบ คือ Stugeron[®]) และยา flunarizine (ยาต้นแบบ คือ Sibelium[®]) เป็นยาที่ถูกใช้มาอย่างยาวนานในการรักษาอาการเวียนศีรษะบ้านหมุนที่เกิดจากความผิดปกติของหูส่วนในหรือเส้นประสาทหู (peripheral vertigo)¹⁻³ และในการควบคุมโรคปวดศีรษะไมเกรน (prophylactic treatment for migraine headache)³⁻⁷ โดยเฉพาะผู้ป่วยโรคปวดศีรษะไมเกรนที่มีอาการเวียนศีรษะบ้านหมุนร่วมด้วย^{5,7}

ในอดีตเชื่อว่ายาทั้งสองชนิดนี้มีคุณสมบัติออกฤทธิ์ต้านต่อตัวรับแคลเซียม (calcium channel blockers) ชนิด T-type low-voltage-gated calcium channel ที่ส่งผลต่อความตึงตัวของหลอดเลือด (vascular tone) ในสมองเพียงอย่างเดียว^{3,8} อย่างไรก็ตามโดยแท้จริงแล้วยาทั้งสองตัวยังสามารถออกฤทธิ์ต่อตัวรับอื่นๆ ในสมองได้ (รูปที่ 1) ไม่ว่าจะเป็นการต้านต่อตัวรับฮิสตามีน 1 (histamine 1 receptor antagonist) การต้านต่อตัวรับเซโรโทนิน 2 (5-HT2 receptor antagonist) และการต้านต่อตัวรับโดปามีน 1 และ 2 (dopamine 1 & 2 receptors antagonist สำหรับ cinnarizine และ dopamine 2 receptor antagonist สำหรับ flunarizine)⁸



รูปที่ 1 ตัวรับที่เป็นเป้าหมายของ cinnarizine และ flunarizine บริเวณสมองและหูชั้นใน (5-HT2: serotonin 2 receptor, H1: histamine 1 receptor, VGCC: voltage-gated calcium channel)

การเกิดกลุ่มอาการพาร์กินสัน และการเคลื่อนไหวผิดปกติจากการใช้ยา Cinnarizine และ Flunarizine

ธนฤต พงพิทักษ์เมธา,
นิพัญจน์ อิศรเสนา ณ อยุธยา,
เสกข์ แกนประเสริฐสุข

ธนฤต พงพิทักษ์เมธา^{1,2},
นิพัญจน์ อิศรเสนา ณ อยุธยา^{1,2}, เสกข์ แกนประเสริฐสุข^{2,3}
¹ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
²ศูนย์ประสาทศาสตร์ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย
³ภาควิชาสรีรวิทยา คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ผู้รับผิดชอบบทความ:
ธนฤต พงพิทักษ์เมธา
ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
1873 ถนนพระราม 4 ปทุมวัน กรุงเทพฯ 10330 ประเทศไทย
02-256-4000, อีเมล: thanakit.p@chula.md

ด้วยเหตุที่ยาทั้งสองชนิดออกฤทธิ์ต้านต่อตัวรับโดปามีนในสมอง โดยเฉพาะตัวรับโดปามีน 2 บริเวณสมองส่วนควบคุมการเคลื่อนไหว (nigrostriatal pathway) การรับประทานยาอย่างต่อเนื่องจึงสามารถทำให้เกิดความไม่สมดุลของโดปามีนจนนำไปสู่การเกิดกลุ่มอาการพาร์กินสันที่มีสาเหตุจากยา (drug-induced parkinsonism) ได้ โดยผู้ป่วยมักมีอาการ เคลื่อนไหวช้า (bradykinesia) และอาการสั่น (tremor) ที่เกิดขึ้นในร่างกายทั้งสองซีกพอกๆ กัน (symmetrical) การดำเนินโรคค่อนข้างเร็ว (acute) โดยอาการแข็งเกร็ง (rigidity) นั้นพบได้ไม่บ่อยนัก ต่างจากผู้ป่วยโรคพาร์กินสันแท้ (idiopathic Parkinson's disease) ที่มักมีอาการในซีกใดซีกหนึ่งนำมาก่อน (asymmetrical) หลังจากนั้นอาจจะมีอาการทั้งสองข้างได้ แต่อาการระหว่างสองข้างมักไม่เท่ากัน มักจะมีการดำเนินโรคแบบค่อยเป็นค่อยไปในช่วงหลายปี (chronic progressive) และพบอาการแข็งเกร็ง (rigidity) ได้บ่อยกว่า⁹ นอกจากนี้ผู้ป่วยอาจมีความผิดปกติของการเคลื่อนไหวอื่นๆ ที่เกิดขึ้นจากการใช้ยา (extrapyramidal side effects; EPSEs) ร่วมด้วย เช่น อาการบิดเกร็งของกล้ามเนื้อ (dystonia) อาการอยู่ไม่สุข ต้องการขยับตลอดเวลา (akathisia) และอาการเคลื่อนไหวช้าขัดข้องชนิดทาร์ดีฟ (tardive dyskinesia) เป็นต้น¹⁰

ในอดีตมีรายงานขนาดเล็กเกี่ยวกับ drug-induced parkinsonism ในกลุ่มผู้ใช้ยาทั้งสองชนิดมาตั้งแต่ก่อนปี ค.ศ. 2000 เป็นระยะ โดยบางรายงานพบว่าในกลุ่มผู้สูงอายุและกลุ่มที่มีอาการสั่นแบบ essential tremor จะมีความเสี่ยงมากเป็นพิเศษ¹¹⁻¹³ หลังจากนั้นในช่วงประมาณ 10 ปีที่ผ่านมา ได้มีรูปแบบการศึกษาวิจัยในระยะยาวที่ติดตามผลข้างเคียงของผู้ที่ได้รับยาจำนวนมาก ทำให้เราเข้าใจลักษณะของผู้ป่วยและปัจจัยเสี่ยงชัดเจนมากขึ้น สำหรับบทความนี้จะกล่าวถึงการทบทวนวรรณกรรมเกี่ยวกับงานวิจัยที่สำคัญเพื่อให้ความเข้าใจและความตระหนักถึงปัญหาที่มีโอกาสเกิดขึ้นจากการใช้ยาทั้งสองชนิดโดยสังเขป

การศึกษาเกี่ยวกับ cinnarizine-induced parkinsonism (CIP) หรือ cinnarizine-related EPSEs

ในช่วง 10 ปีที่ผ่านมา ยังไม่มีการศึกษาที่รายงานที่กล่าวถึงกลุ่มอาการพาร์กินสันหรือความผิดปกติของการเคลื่อนไหวอื่นๆ ที่เกิดจากการใช้ยา cinnarizine เพียงอย่างเดียว

การศึกษาเกี่ยวกับ flunarizine-induced parkinsonism (FIP) หรือ flunarizine-related EPSEs

1) Kim S และคณะ¹⁴ ได้ศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างการได้รับยาและการเกิดกลุ่มอาการพาร์กินสันในฐานข้อมูลประชากรของประเทศเกาหลี (National Health Insurance Service-National Sample Cohort Database) ระหว่างปี ค.ศ. 2007-2013 โดยได้ศึกษาวิจัยในรูปแบบ matched case-control study ซึ่งนำข้อมูลเกี่ยวกับเพศ อายุ รายได้ ชนิดของประกันสุขภาพ และ Charlson comorbidity index มาพิจารณาเพื่อทำให้ประชากรสองกลุ่มมีลักษณะใกล้เคียงกัน ร่วมกับการเก็บข้อมูลประวัติยาที่มีโอกาสทำให้เกิดกลุ่มอาการพาร์กินสัน ได้แก่ ยาในกลุ่ม propulsives (metoclopramide, domperidone, clebopride, itopride) ยาต้านโรคจิต (antipsychotics) และยา flunarizine ตั้งแต่ 1 ปีก่อนก่อนที่จะมีอาการพาร์กินสัน ซึ่งมีข้อมูลทั้งวันที่รับประทาน ยาล่าสุดและขนาดยาที่ได้รับสะสม (cumulative dose)

ผลการศึกษาจากกลุ่มประชากร 5,496 คนที่มีอาการพาร์กินสัน และ 5,496 คนที่เป็นประชากรควบคุม พบว่าการใช้ยาในกลุ่ม propulsives (OR 2.8; 95%CI = 2.47-3.21) ยาต้านโรคจิต (OR 3.01; 95%CI = 1.67-5.43) และยา flunarizine (OR 4.95; 95%CI = 2.71-9.04) ล้วนเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดกลุ่มอาการพาร์กินสันมากกว่าผู้ที่ไม่ได้รับยาทั้งสามดังกล่าวอย่างมีนัยสำคัญ และเมื่อพิจารณาถึงเวลาที่ได้รับและขนาดยา

แล้ว พบว่าหากกำลังรับประทานอยู่หรือได้รับยาครั้งสุดท้ายมาไม่เกิน 7 วัน ก็จะมีความเสี่ยงสูงมากขึ้น และหากได้รับขนาดยาสะสม (cumulative dose) มาเป็นเวลานานก็จะมีความเสี่ยงสูงมากขึ้นเช่นกัน นอกจากนี้ยังพบว่าโรคหรือภาวะร่วมต่างๆ ได้แก่ โรคหลอดเลือดสมอง (cerebrovascular diseases) โรคหลอดเลือดส่วนปลาย (peripheral artery disease) ภาวะอ่อนแรงแขนขาครึ่งซีกหรืออ่อนแรงขาสองข้าง (hemiplegia, paraplegia) และภาวะสมองเสื่อม (dementia) จะเพิ่มความเสี่ยงของการเกิดกลุ่มอาการพาร์กินสัน

2) Jhang KM และคณะ¹⁵ ได้ศึกษาปัจจัยเสี่ยงของผู้ได้รับยา flunarizine แล้วเกิดอาการเคลื่อนไหวผิดปกติ ซึ่งหมายรวมถึงทั้งกลุ่มอาการพาร์กินสันและกลุ่มอาการเคลื่อนไหวมากผิดปกติ (hyperkinetic syndrome) ได้แก่ อาการเคลื่อนไหวขัดข้อง (dyskinesia) และอาการบิดเกร็งของกล้ามเนื้อ (dystonia) ที่เกิดขึ้นระหว่างการใช้ยาหรือภายใน 3 เดือนหลังจากหยุดยา คณะผู้วิจัยได้ศึกษาจากฐานข้อมูลของระบบประกันสุขภาพในประเทศเกาหลี (The Longitudinal Health Insurance Databases) ในปี ค.ศ. 2005-2010 โดยมีประชากรเป้าหมาย คือ ผู้ที่ได้รับยา flunarizine นานกว่า 1 เดือนและไม่รวมถึงผู้ป่วยที่มีโรคร่วม ผู้ป่วยที่ได้รับยาอื่นๆ ที่อาจทำให้เกิดกลุ่มอาการพาร์กินสัน (เช่น ยากลุ่ม propulsives และยาด้านโรคจิต) และผู้ป่วยที่เคยได้รับการวินิจฉัยกลุ่มอาการเคลื่อนไหวผิดปกติก่อนได้รับยา flunarizine

ผลการศึกษาในกลุ่มประชากรทั้งหมด 10,020 คน พบว่าประชากร 240 คน เกิดอาการพาร์กินสัน ประชากร 48 คน เกิดอาการเคลื่อนไหวมากผิดปกติ และพบว่าปัจจัยเสี่ยงในการเกิดอาการเหล่านี้คือการได้รับยาสะสมขนาดสูง (cumulative defined daily dose \geq 87.75 มิลลิกรัม; OR 3.80, 95%CI = 2.61-5.52) ผู้สูงอายุ (OR 1.07, 95%CI = 1.14-1.9) ประวัติ essential tremor (OR 6.39, 95%CI = 2.29-17.78) และประวัติโรคหลอดเลือดสมอง (OR 1.47, 95%CI 1.14-1.9) นอกจากนี้ยังพบว่าขนาดของยาที่ได้รับต่อวันที่เป็นตัวบ่งบอกถึงความเสี่ยงในการเกิดอาการเคลื่อนไหวผิดปกติ

คือ 58.5 มิลลิกรัม (sensitivity 0.67, specificity 0.60) หรือเทียบเท่ากับการได้รับยาทั้งหมด 585 มิลลิกรัมตลอดการรักษา ยิ่งไปกว่านั้นหากได้รับยาต่อเนื่องเป็นระยะเวลานาน คือ ตั้งแต่ 49 วันขึ้นไป ก็ยังเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดกลุ่มอาการเคลื่อนไหวผิดปกติเมื่อเทียบกับการได้รับยาน้อยกว่า 49 วัน

3) Liang CY และคณะ¹⁶ ได้ออกแบบงานวิจัยเพื่อศึกษาความสัมพันธ์ของการเกิดกลุ่มอาการพาร์กินสันหลังจากได้รับยา flunarizine ในผู้ป่วยที่เพิ่งได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นเบาหวานชนิดที่ 2 โดยได้เก็บข้อมูลแบบ nested case-cohort study ในฐานข้อมูลของประกันสุขภาพในประเทศไต้หวัน (The Taiwan Longitudinal Health Insurance 2005) โดยได้เก็บข้อมูลอายุ เพศ และระยะเวลาการติดตามมีลักษณะใกล้เคียงกัน

ผลการศึกษาในกลุ่มประชากรทั้งหมด 44,644 คนที่เพิ่งได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นเบาหวานชนิดที่ 2 ตั้งแต่ปี ค.ศ. 2001-2013 โดยในประชากรกลุ่มนี้ มีผู้ที่เกิดกลุ่มอาการพาร์กินสัน 464 คน ตลอดระยะเวลาการติดตาม ผลการวิเคราะห์พบว่าการใช้ยา flunarizine เพิ่มความเสี่ยงการเกิดกลุ่มอาการพาร์กินสัน (OR 2.75, 95%CI = 2.26-3.36) นอกจากนี้ยังพบว่าผู้ที่ได้รับยา flunarizine อย่างต่อเนื่องน้อยกว่า 1 เดือน มีความเสี่ยงในการเกิดกลุ่มอาการพาร์กินสันคิดค่า OR เป็น 1.77 หากได้รับยาต่อเนื่อง 1-3 เดือน จะมีความเสี่ยงในการเกิดกลุ่มอาการพาร์กินสันคิดค่า OR เป็น 3.97 และหากได้รับยาต่อเนื่องนานกว่า 3 เดือน ค่า OR จะสูงขึ้นเป็น 7.03 เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ไม่ได้รับยา ซึ่งแสดงให้เห็นว่าระยะเวลาที่รับประทานยาส่งผลต่อการเกิดกลุ่มอาการพาร์กินสัน เมื่อศึกษาเพิ่มเติมพบว่าผู้ป่วยได้รับขนาดยาสะสม (cumulative dose) ตั้งแต่ 36 มิลลิกรัมขึ้นไปจะมีความเสี่ยงในการเกิดกลุ่มอาการพาร์กินสันเพิ่มขึ้น และจะมีความเสี่ยงมากขึ้นเมื่อได้รับขนาดยาสูงขึ้นเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ไม่ได้รับประทานยาเลย

4) Lin W และคณะ¹⁷ ได้ศึกษาความสัมพันธ์ของการเกิด FIP ในผู้ป่วยไม่เกรนจากฐานข้อมูลประชากรของไต้หวัน (National Health Insurance Research Dataset of Taiwan) ระหว่างปี ค.ศ. 2000-2012 ผู้วิจัย

ได้เก็บข้อมูลผู้ป่วยไมเกรนทั้งหมด 6,470 คน โดยแบ่งออกเป็นกลุ่มที่ได้รับยา flunarizine และไม่ได้รับยา กลุ่มละเท่าๆ กัน ผลการศึกษาพบว่าอุบัติการณ์ (incidence) การเกิดกลุ่มอาการพาร์กินสันในกลุ่มที่ได้รับยาและไม่ได้รับยา คือ 8.72 และ 1.92 ต่อ 1,000 คนต่อปีตามลำดับ เมื่อคำนวณโอกาสการเกิดกลุ่มอาการพาร์กินสันด้วยวิธีอัตราส่วนความเสี่ยงอันตราย (adjusted hazard ratio) ในกลุ่มที่ได้รับยาเมื่อเทียบกับกลุ่มไม่ได้รับยา พบว่ามีความเสี่ยงเป็น 4.07 เท่า (95%CI = 2.84-5.85) และเมื่อคำนวณอัตราส่วนความเสี่ยงอันตรายตามช่วงอายุต่างๆ ในกลุ่มที่ได้รับยาเทียบกับกลุ่มไม่ได้รับยา พบว่าในช่วงอายุ 45-64 ปี จะมีความเสี่ยงเป็น 3.18 เท่า (95%CI = 1.63-6.20) และในช่วงอายุ ≥ 65 ปี จะมีความเสี่ยงเป็น 4.89 เท่า (95%CI = 3.09-7.72) นอกจากนี้ในกลุ่มที่ได้รับยาหากมีโรคร่วม ได้แก่ ความดันโลหิตสูง เบาหวาน ไขมันในโลหิตสูง ความผิดปกติของการนอนหลับ โรควิตกกังวล และโรคซึมเศร้า จะเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดกลุ่มอาการพาร์กินสัน และเมื่อคำนวณขนาดยาเฉลี่ยที่ได้รับต่อปี (average annual cumulative dose) แล้ว หากผู้ป่วยได้รับยาเฉลี่ยเกิน 445 mg ต่อปี ร่วมกับมีโรคร่วมข้างต้น และใช้ยานานเกิน 60 วัน จะถือเป็นปัจจัยเสี่ยงสำคัญที่บ่งบอกถึงการเกิด FIP ในอนาคตได้

การศึกษาเกี่ยวกับ cinnarizine-induced parkinsonism (CIP) และ flunarizine-induced parkinsonism (FIP)

Lin HL และคณะ¹⁸ ได้ศึกษาแบบติดตามข้อมูลประชากรระยะยาว (population-based retrospective cohort study) จากฐานข้อมูลประชากรของไต้หวัน (National Health Insurance Research Dataset of Taiwan) โดยได้ศึกษากลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา cinnarizine หรือ flunarizine เป็นระยะเวลาเกินกว่า 1 เดือน ในช่วงปี ค.ศ. 2000-2005 โดยติดตามผู้ป่วยที่มีกลุ่มอาการพาร์กินสันภายในช่วงเวลา 3 ปีหลังได้รับยา

ผลการศึกษาจากกลุ่มประชากรที่ได้รับยาทั้งหมด 9,830 คน พบว่า 280 คน (ร้อยละ 2.9) ได้รับการวินิจฉัย

ว่ามีกลุ่มอาการพาร์กินสันภายในช่วงการติดตามเฉลี่ยประมาณ 1.2 ปี ส่วนกลุ่มประชากรเปรียบเทียบกับไม่ได้รับยาทั้งหมด 9,830 คน พบว่า 49 คน (ร้อยละ 0.5) ได้รับการวินิจฉัยว่ามีกลุ่มอาการพาร์กินสันภายในช่วงการติดตามเฉลี่ยประมาณ 1.9 ปี ค่าอัตราส่วนความเสี่ยงอันตรายในกลุ่มที่ได้รับยาเมื่อเทียบกับกลุ่มไม่ได้รับยาได้เป็น 5.12 เท่า (95%CI = 3.76-6.97)¹⁸ นอกจากนี้จากการศึกษาซึ่งพบว่าอายุที่เพิ่มขึ้น การมีโรคหลอดเลือดสมอง การมีโรคเบาหวาน นั้นเป็นความเสี่ยงที่ทำให้เกิดกลุ่มอาการพาร์กินสันได้มากขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ในขณะที่เพศและขนาดของยาไม่พบว่ามีความสัมพันธ์กับการเกิดกลุ่มอาการพาร์กินสัน

การศึกษาเกี่ยวกับ cinnarizine และ flunarizine-related extrapyramidal side effects (EPSEs)

Jhang KM และคณะ¹⁰ ได้ออกแบบงานศึกษาวิจัยเพื่อประเมินอุบัติการณ์ (incidence) และเวลาที่เกิด (occurrence time) ของ EPSEs ที่เกี่ยวข้องกับการใช้ cinnarizine และ flunarizine โดยได้ทำการศึกษาผู้ป่วยที่ได้รับประทานยาเป็นระยะเวลาเกินกว่า 1 เดือน จากฐานข้อมูลประชากรของไต้หวัน (National Health Insurance Research Dataset of Taiwan) ในช่วงปี ค.ศ. 2005-2010 สำหรับนิยามของ EPSEs ที่เกิดจากยาในการศึกษานี้ หมายถึง กลุ่มอาการพาร์กินสัน อาการเคลื่อนไหวขัดข้อง (dyskinesia) หรืออาการหดเกร็งของกล้ามเนื้อ (dystonia) ระหว่างการเข้ายาหรือภายใน 3 เดือนหลังจากหยุดการใช้ยา

ผลการศึกษาจากผู้ป่วยที่รับประทานยา flunarizine 26,133 คน และ cinnarizine 7,186 คน พบว่ามีอุบัติการณ์ของ flunarizine-induced EPSEs 21.03 ต่อ 10,000 คนต่อเดือน และ cinnarizine-induced EPSEs 10.3 ต่อ 10,000 คนต่อเดือน ค่าอัตราส่วนความเสี่ยงอันตรายในกลุ่มที่ได้รับยา flunarizine และ cinnarizine เทียบกับกลุ่มประชากรควบคุมที่ไม่ได้รับยาได้เป็น 8.03 (95%CI = 6.55-9.84) และ 3.41 (95%CI

= 2.50-4.63) ตามลำดับ โดยผู้ป่วยที่ได้รับประทานยาชนิดใดชนิดหนึ่งมีค่าอุบัติการณ์สะสม (cumulative incidence) ของ EPSEs มากกว่ากลุ่มประชากรควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.001$) นอกจากนี้ยังพบว่าอุบัติการณ์ของการเกิด EPSEs ในปีที่ 2 จะมากกว่าปีที่ 1 หลังจากได้รับยา และเมื่อเปรียบเทียบอุบัติการณ์ในการเกิด EPSEs จะเกิดในกลุ่ม flunarizine มากกว่า cinnarizine อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.001$) สำหรับปัจจัยเสี่ยงของการเกิด EPSEs นอกจากตัวยาได้แก่ อายุที่เพิ่มขึ้น ประวัติ essential tremor ประวัติโรคหลอดเลือดสมอง และประวัติการได้รับยาด้านโรคจิต

สรุป

เมื่อพิจารณาถึงประสิทธิภาพและผลเสียของยา cinnarizine และ flunarizine ทำให้ยาทั้งสองตัวไม่ได้รับการอนุมัติข้อบ่งใช้ในแง่ทั้งกลุ่มอาการเวียนศีรษะบ้านหมุน และโรคปวดศีรษะไมเกรน รวมถึงจัดจำหน่ายจากองค์การอาหารและยาของสหรัฐอเมริกา (United States Food and Drug Administration)¹⁹ สำหรับในประเทศไทยนั้น คู่มือการใช้ยาอย่างสมเหตุผลตามบัญชียาหลักแห่งชาติ ยาระบบประสาทส่วนกลาง เล่ม 1 โดยคณะกรรมการพัฒนาบัญชียาหลักแห่งชาติ²⁰ ได้กล่าวว่ายาททั้งสองชนิดได้ถูกตัดออกจากบัญชียาหลักแห่งชาติฉบับปี พ.ศ. 2551 เนื่องจากกังวลเรื่องความปลอดภัยของการใช้ในผู้สูงอายุที่มักจะมีโรคร่วมและมักใช้เป็นระยะเวลานาน และมียาอื่นที่ปลอดภัยกว่าให้เลือกใช้สำหรับอาการเวียนศีรษะบ้านหมุน อย่างไรก็ตามยาทั้งสองชนิดยังคงมีการขึ้นทะเบียนเพื่อใช้ในข้อบ่งชี้ต่างๆ ในประเทศไทย

หากมีความจำเป็นต้องเลือกใช้ยา cinnarizine หรือ flunarizine ทางผู้ประพันธ์มีข้อเสนอแนะในการปฏิบัติและการหลีกเลี่ยงปัจจัยต่างๆ ที่เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดกลุ่มอาการพาร์กินสันและการเคลื่อนไหวผิดปกติ (รูปที่ 2) ดังนี้

1) เนื่องจากผลข้างเคียงมีความสัมพันธ์กับขนาดและระยะเวลาที่ได้รับยาอย่างชัดเจน จึงแนะนำให้ใช้ในขนาดที่ต่ำที่สุด และใช้ระยะเวลาสั้นที่สุดที่เหมาะสมกับ

โรคตามข้อบ่งชี้ที่จำเป็น และพิจารณาปรับลดยาให้ต่ำกว่าปกติในกลุ่มผู้สูงอายุ เพื่อลดผลข้างเคียงที่ทำให้เกิดกลุ่มอาการพาร์กินสันที่มีสาเหตุจากยา (drug-induced parkinsonism) และความผิดปกติของการเคลื่อนไหวอื่นๆ ที่เกิดขึ้นจากการใช้ยา (extrapyramidal side effects; EPSEs) ให้น้อยที่สุด โดยจากการทบทวนวรรณกรรมพบว่า flunarizine อาจมีความเสี่ยงและผลข้างเคียงมากกว่า cinnarizine

2) ไม่ควรใช้ยา cinnarizine และ flunarizine ร่วมกันเนื่องจากออกฤทธิ์กลไกเดียวกันและมีโอกาสเกิดผลข้างเคียงได้มากขึ้น

3) ระมัดระวังการใช้ในกลุ่มเสี่ยงที่มีการศึกษายืนยันชัดเจน เช่น กลุ่มผู้สูงอายุ ผู้ป่วยโรค essential tremor ผู้ป่วยที่มีโรคการเคลื่อนไหวผิดปกติอยู่เดิม ผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมอง ผู้ป่วยโรคเบาหวาน เป็นต้น

4) หลีกเลี่ยงการใช้ยาอื่นๆ ที่มีโอกาสทำให้เกิดกลุ่มอาการพาร์กินสันและการเคลื่อนไหวผิดปกติ ร่วมกับยา cinnarizine และ flunarizine ยาเหล่านี้ได้แก่²¹

a) ยาด้านโรคจิต ทั้งยากลุ่มเก่าและยากลุ่มใหม่ เช่น haloperidol, chlorpromazine, perphenazine, risperidone, olanzapine

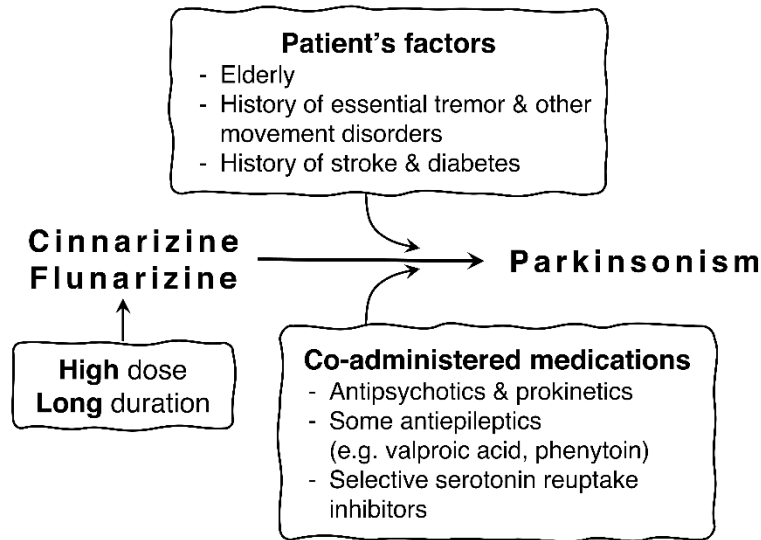
b) ยาแก้คลื่นไส้อาเจียนบางชนิด เช่น metoclopramide, domperidone

c) ยากันชักบางชนิด เช่น valproic acid, phenytoin

d) ยากลุ่มรักษาโรคซึมเศร้า กลุ่ม selective serotonin reuptake inhibitors เช่น citalopram, fluoxetine, sertraline

5) หากมีความจำเป็นต้องใช้ยา ควรหมั่นติดตามผลข้างเคียงทั้งกลุ่มอาการพาร์กินสันและการเคลื่อนไหวผิดปกติอื่นๆ อยู่เสมอ ซึ่งมักจะเกิดในช่วง 1-2 ปี หลังจากรับประทานยา

6) หากพบผลข้างเคียงดังกล่าวควรหยุดยาทั้งหมดที่เกี่ยวข้อง และปรึกษาแพทย์ผู้เชี่ยวชาญต่อไป



รูปที่ 2 ปัจจัยที่เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดกลุ่มอาการพาร์กินสันและการเคลื่อนไหวผิดปกติจากยา cinnarizine และ flunarizine

เอกสารอ้างอิง

- Lacour M, van de Heyning PH, Novotny M, et al. Betahistine in the treatment of Ménière's disease. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2007;3:429-40.
- Asadi P, Zia Ziabari SM, Majdi A, et al. Cinnarizine/betahistine combination vs. the respective monotherapies in acute peripheral vertigo: a randomized triple-blind placebo-controlled trial. *Eur J Clin Pharmacol* 2019;75:1513-9.
- Olesen J. Calcium antagonists in migraine and vertigo. *Eur Neurol* 1990;30(Suppl. 2):31-4.
- Karsan N, Palethorpe D, Rattanawong W, et al. Flunarizine in migraine-related headache prevention: results from 200 patients treated in the UK. *Eur J Neurol* 2018;25:811-7.
- Lepcha A, Amalanathan S, Augustine AM, et al. Flunarizine in the prophylaxis of migrainous vertigo: a randomized controlled trial. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2014;271:2931-6.
- Jackson JL, Cogbill E, Santana-Davila R, et al. A Comparative effectiveness meta-analysis of drugs for the prophylaxis of migraine headache. *PLoS ONE* [Internet]. 2015 Jul 14 [cited 2020 May 18];10(7). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4501738/>
- Taghdiri F, Togha M, Razeghi Jahromi S, et al. Cinnarizine for the prophylaxis of migraine associated vertigo: a retrospective study. *SpringerPlus* 2014;3:231.
- Chu MK, Wang S-J. Nomenclature for flunarizine, cinnarizine, and lomerizine. *Cephalalgia* 2020 1;40:321-2.
- Miguel R, Correia ASA, Bugalho P. Iatrogenic Parkinsonism: The Role of Flunarizine and Cinnarizine. *J Park Dis* 2014;4:645-9.
- Jhang K-M, Huang J-Y, Nfor ON, et al. Extrapyramidal symptoms after exposure to calcium channel blocker-flunarizine or cinnarizine. *Eur J Clin Pharmacol* 2017;73:911-6.
- Gimenez-Roldan S, Mateo D. Cinnarizine-Induced Parkinsonism Susceptibility Related to Aging and Essential Tremor. *Clin Neuropharmacol* 1991;14:156-64.
- Negrotti A, Calzetti S. A long-term follow-up study of cinnarizine- and flunarizine-induced parkinsonism. *Mov Disord* 1997;12:107-10.
- Terland O, Flatmark T. Drug-induced parkinsonism: cinnarizine and flunarizine are potent uncouplers of the vacuolar H⁺-ATPase in catecholamine storage vesicles. *Neuropharmacology* 1999;38:879-82.
- Kim S, Cheon S-M, Suh HS. Association Between Drug Exposure and Occurrence of Parkinsonism in Korea: A Population-Based Case-Control Study. *Ann Pharmacother* 2019;53:1102-10.

15. Jhang K-M, Huang J-Y, Nfor ON, et al. Flunarizine related movement disorders: a nationwide population-based study. *Sci Rep* 2019;9:1705.
16. Liang C-Y, Yeh Y-C, Lee C-J, et al. Flunarizine and the risk of parkinsonism in a newly diagnosed type 2 diabetic population in Taiwan: A nested case-control study. *J Clin Neurosci* 2018;50:281-6.
17. Lin W, Lin C-L, Hsu CY, et al. Flunarizine induced parkinsonism in migraine group: A nationwide population-based study. *Front Pharmacol* 2019;10:1495.
18. Lin H-L, Lin H-C, Tseng Y-F, et al. Risk of parkinsonism induced by flunarizine or cinnarizine: a population-based study. *Eur J Clin Pharmacol* 2017;73:365-71.
19. Micromedex® (electronic version). IBM Watson Health, Greenwood Village, Colorado, USA. 2020.
20. สำนักงานประสานการพัฒนาบัญชียาหลักแห่งชาติ กองควบคุมยา สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา. คู่มือการใช้ยาอย่างสมเหตุสมผลตามบัญชียาหลักแห่งชาติ ยาระบบประสาทส่วนกลาง (Thai National Formulary 2010 Central Nervous System). 1st ed. Vol. 1. โรงพิมพ์ชุมนุมสหกรณ์การเกษตรแห่งประเทศไทย; 2553.
21. Munhoz RP, Bertucci Filho D, Teive HAG. Not all drug-induced parkinsonism are the same: the effect of drug class on motor phenotype. *Neurol Sci Off J Ital Neurol Soc Ital Soc Clin Neurophysiol* 2017;38:319-24.