การประเมินประสิทธิผลและความปลอดภัยของการใช้สารสกัดกัญชาในผู้ป่วยโรคพาร์กินสันโรงพยาบาลประสาทเชียงใหม่

ศศิธร ศิริมหาราช พ.บ., แวววรรณ กองมี พ.บ., ฉวีวรรณ แสงสว่าง พย.ม., อดิศร ตรีทิพยรักษ์ ภก., นิตยา กระจ่างแก้ว พย.บ., ภัทราภรณ์ ธรรมป๊อก วทบ.
โรงพยาบาลประสาทเชียงใหม่ ตำบลสุเทพ อำเภอเมืองเชียงใหม่ จังหวัดเชียงใหม่ 50200

Abstract: Effectiveness and Safety Evaluation of Medical Cannabis in Parkinson's disease in Chiang Mai Neurological Hospital

Sasitorn Sirimaharaj, M.D., Waewwan Kongmee, M.D.,
Chaweewan Sangsawang, M.N.S., Adisorn Threetipayarak, Pharm.D,
Nittaya Krajangkaew, B.N.S., Patttaraporn Thammapok, B.Sc
Chiang Mai Neurological Hospital, Suthep, Mueang Chiang Mai, Chiang Mai, 50200
(E-mail:daffodil_120@hotmail.com)
(Received: December 2, 2020; Revised: January 15, 2021; Accepted: January 20, 2021)

Background: Parkinson's disease (PD) is one of the chronic disorders due to degeneration of a nervous system. Recent medical treatments are unable to cure or prevent progression. To alleviate the symptoms, there are needs to find efficient medications. **Objective:** This study aimed to evaluate efficacy and safety of medical cannabis extract as part of treatment for patients with PD. **Methods:** This was an open label study comparing 12 individuals' conditions before and after administration of medical cannabis. The follow-up visits were appointed at the end of 1st, 3rd and 6th months after the first administration. The collected information included records of any adverse effects, Unified Parkinson's Rating Scale Disease (UPDRS), The Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI), Stress Test, Patient Health Questionnaire (PHQ9) and Self-Rating Anxiety Scale (SAS). **Result:** 8 of 12 participants (66.7%) were male with overall average age of 60.3 years and average duration after onset was 7.5 years. Participants were in stage 2 (41.7%) or 3 (58.3%). The dose was between two and five drops daily. After six months, there were statistically significant differences ($p<0.05$) of symptoms and severity of PD, level of stress, and quality of sleep between baseline and six-month assessments. The reported adverse effects included dry throat (16.7%), depression (8.3%), and dizziness (8.3%). **Conclusion:** The administration of cannabis in elderly participants described in this study was safe with minor adverse effects and tended to reduce symptoms and severity of PD, level of stress and improve quality of sleep.

Keywords: Medical cannabis, Parkinson patient, Safety

บทคัดย่อ

ภูมิหลัง: โรคพาร์กินสันเป็นโรคเรื้อรังที่เกิดจากความเสื่อมของระบบประสาท ปัจจุบันยังไม่มียารักษาโรคให้หายขาดหรือหยุดยั้งการดำเนินของโรคได้ จึงต้องหายาที่มีประสิทธิผลเพื่อช่วยบรรเทาอาการของโรค **วัตถุประสงค์:** เพื่อศึกษาความปลอดภัยและประสิทธิผลของการใช้สารสกัดจากกัญชาทางการแพทย์ในผู้ป่วยโรคพาร์กินสันในโรงพยาบาลประสาทเชียงใหม่ **วิธีการ:** ทำการศึกษาวิจัยแบบเปิด (open label study) เปรียบเทียบความแตกต่างก่อนและหลังการได้รับการรักษาด้วยกัญชา ในกลุ่มตัวอย่างผู้ป่วยโรคพาร์กินสันจำนวน 12 ราย ติดตามผลการรักษาในเดือนที่ 1,3, และ 6 เครื่องที่ใช้ในการวิจัย ประกอบด้วยแบบประเมินอาการไม่พึงประสงค์ แบบประเมิน Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) แบบประเมินคุณภาพการนอนหลับ แบบประเมินอาการซึมเศร้า ความเครียด และความวิตกกังวล **ผล:** กลุ่มตัวอย่างส่วนใหญ่เป็นเพศชาย (ร้อยละ 66.7) อายุเฉลี่ย 60.3 ปี ระยะเวลาของการเป็นโรคพาร์กินสัน 7.5 ปี ส่วนใหญ่อาการของโรคอยู่ในระยะที่ 3 (ร้อยละ58.3) ได้รับกัญชาตั้งแต่ 2-5 หยดต่อวัน ผลการศึกษาเมื่อครบ 6 เดือนพบว่าอาการและความรุนแรงของโรคพาร์กินสันความเครียด และการนอนหลับ มีความแตกต่างจากก่อน

ให้กัญชาอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p< 0.05$) อาการข้างเคียงที่พบได้แก่ อาการคอแห้ง (ร้อยละ 16.7) อาการซึมเศร้า (ร้อยละ 8.3) และมึนเวียนศีรษะ (ร้อยละ 8.3) **สรุป:** การใช้น้ำมันกัญชา ตามขนาดยาที่ระบุข้างต้นในกลุ่มตัวอย่างซึ่งเป็นผู้สูงอายุมีความปลอดภัยและมีแนวโน้มที่จะลดอาการและความรุนแรงของโรค ลดความเครียดและเพิ่มคุณภาพการนอนหลับ

คำสำคัญ: สารสกัดจากกัญชาทางการแพทย์ ผู้ป่วยโรคพาร์กินสัน ความปลอดภัย

บทนำ

โรคพาร์กินสัน (Parkinson's disease) เป็นโรคเรื้อรังที่เกิดจากความเสื่อมของระบบประสาทในส่วนควบคุมการเคลื่อนไหวของร่างกาย ซึ่งพบบ่อยเป็นอันดับ 2 รองจากอัลไซเมอร์[1,2] อุบัติการณ์และความชุกของโรคเพิ่มมากขึ้นสัมพันธ์กับอายุที่มากขึ้นและพบในเพศชายมากกว่าเพศหญิง[3,4] จากสถิติในปี พ.ศ. 2553 – 2559 พบผู้ป่วยโรคพาร์กินสันทั่วโลก เพิ่มจาก 2.1 ล้านคนเป็น 6.1 ล้านคน[5] คาดว่าในปี พ.ศ. 2573 จะมีจำนวนผู้ป่วยพาร์กินสันทั่วโลกเพิ่มขึ้นเป็น 9 ล้านคน[2] ในเอเชียพบว่าอัตราความชุกทุกช่วงอายุพบเป็น 51.3-176.9 คนต่อแสนประชากร อุบัติการณ์พบเป็น 8.7 คนต่อหนึ่งแสนประชากรต่อปี[6] ส่วนในประเทศไทยจากทะเบียนโรคพาร์กินสันในปี พ.ศ. 2554 พบมีผู้ป่วยทั้งหมด 60,565 ราย คิดเป็นความชุก 95.34 คนต่อแสนประชากร อัตราความชุกสัมพันธ์กับอายุที่มากขึ้น[7]

โรคพาร์กินสันเกิดจากความเสื่อมของระบบประสาทส่วนกลางส่วนใหญ่จะเกิดขึ้นในส่วนของเซลล์สมองเบซาล แกงเกลีย (basal ganglia) เซลล์ในส่วนนี้มีหน้าที่สำคัญในการผลิตสารสื่อประสาทโดปามีน ซึ่งมีหน้าที่สำคัญในการทำให้เกิดการเชื่อมโยงและการผ่านของกระแสประสาทในส่วนต่างๆ ของการเคลื่อนไหว การลดลงของสารโดปามีนทำให้เกิดลักษณะอาการของโรคที่สำคัญประกอบด้วยอาการที่เกี่ยวข้องกับการเคลื่อนไหวที่มีลักษณะจำเพาะ ได้แก่อาการสั่น อาการเคลื่อนไหวช้า อาการแข็งเกร็งและการเสียการทรงตัว[1] นอกจากอาการหลักด้านการเคลื่อนไหวดังกล่าวแล้ว ร้อยละ 60 ของผู้ป่วยโรคพาร์กินสันอาจมีอาการอื่นๆ นำมาก่อนปัญหาการเคลื่อนไหวโดยที่ผู้ป่วยอาจไม่รู้ตัวมาก่อน อาการเหล่านี้สามารถพบได้บ่อยพอๆ กับปัญหาด้านการเคลื่อนไหว ซึ่งมีลักษณะอาการที่หลากหลายและเกิดขึ้นได้ในทุกระยะของโรค[1] ได้แก่ อาการทางระบบประสาทอัตโนมัติ ปัญหาเรื่องการนอนหลับ อาการทางจิตประสาท อาการปวด และอาการอ่อนล้า รวมถึงปัญหาบกพร่องด้านการรับรู้และการตัดสินใจ[8] ความรุนแรงของโรคพาร์กินสันมีความแตกต่างกันในแต่ละบุคคล[9]และการดำเนินของโรครุนแรงมากขึ้นสัมพันธ์กับระยะเวลาที่เพิ่มขึ้น[10]

ในปัจจุบันยังไม่มีการรักษาโรคพาร์กินสันให้หายขาดหรือหยุดยั้งการดำเนินของโรคได้ วิธีการรักษาที่ใช้โดยทั่วไป ได้แก่ การรักษาด้วยยา ซึ่งเป็นการรักษาตามอาการ และการรักษาโดยการผ่าตัดกระตุ้นสมองส่วนลึกในกรณีที่การรักษาด้วยยาไม่ให้ผลดีเท่าที่ควร[11] ในปัจจุบันจากการทบทวนวรรณกรรมในต่างประเทศพบว่าทางเลือกหนึ่งในการรักษาโรค คือการนำสารสกัดจากกัญชามาใช้ในการรักษาผู้ป่วยโรคทางระบบประสาทและโรคพาร์กินสัน[12] ซึ่งสารสำคัญที่พบในกัญชามีมากกว่า 400 ชนิดที่พบเป็นสารหลักสำคัญในกลุ่ม cannabinoids และมีผลต่อจิตประสาทมี 2 ชนิด คือ delta-9-tetrahydrocannabinol (THC) และ cannabidiol (CBD) โดยตัวรับการทำงานของสารกลุ่มนี้ในร่างกายเรียกว่า cannabinoid receptors (CB) ที่แบ่งเป็น CB1 และ CB2 ซึ่ง CB1 พบการแสดงออกส่วนใหญ่ในประสาทส่วนกลาง และมีผลให้ THC ออกฤทธิ์ส่วนใหญ่ในประสาทส่วนกลาง สำหรับ CB2 พบในส่วนอื่นๆ และพบมากที่เซลล์เม็ดเลือดขาวและสัมพันธ์กับระบบภูมิคุ้มกัน ผลการศึกษาต่างๆ พบว่า THC ส่งผลเฉียบพลันให้ร่างกายผ่อนคลายและมีความรู้สึกสนุก แต่มีอาการข้างเคียงต่อจิตประสาท กระวนกระวาย ซึมเศร้า มีความพร่องในความจำและการเรียนรู้ ตลอดจนการทำงานของระบบเคลื่อนไหวและการพูดและการใช้ศัพท์ มีผลต่อการเต้นของหัวใจและความดันโลหิต ส่วน CBD พบว่า CBD มีฤทธิ์ต้านการชัก ทำให้ง่วง ลดความกระวนกระวาย เมื่อให้ CBD ร่วมกับ THC สามารถลดอาการไม่พึงประสงค์ของ THC ได้[13] จากการศึกษาการใช้กัญชาในผู้ป่วยโรคพาร์กินสันในต่างประเทศ กัญชาสามารถลดอาการสั่น อาการปวด[14] กล้ามเนื้อแข็งเกร็ง[15,16] อาการซึมเศร้า พลัดตกหกล้มและอาการนอนไม่หลับ[16] อารมณ์ดีขึ้น ความจำ และอาการอ่อนเพลียดีขึ้น[17] แต่พบอาการข้างเคียงของกัญชาได้แก่ อาการไอ และอาการประสาทหลอน[16] สำหรับในประเทศไทยยังมีหลักฐานทางวิชาการจำนวนจำกัด

โรงพยาบาลประสาทเชียงใหม่ เป็นโรงพยาบาลตติยภูมิในสังกัดกรมการแพทย์ กระทรวงสาธารณสุขซึ่งเป็นกรมวิชาการที่สนับสนุนวิชาการแก่กระทรวงสาธารณสุข ทำหน้าที่ดูแล และให้บริการผู้ป่วยด้านระบบประสาทในเขตภาคเหนือ คณะผู้วิจัยจึงสนใจศึกษาการใช้กัญชาทางการแพทย์ในผู้ป่วยโรคพาร์กินสัน เพื่อดูผลของขนาดยาที่ปลอดภัยจากการรักษา ผลของการรักษาและผลข้างเคียง เพื่อเป็นข้อมูลพื้นฐานในการขับเคลื่อนนโยบายในการใช้กัญชาทางการแพทย์ของวงการสาธารณสุขไทยในอนาคตให้มีความเหมาะสมกับโรคและบริบทของประเทศ เพื่อให้เกิดประโยชน์สูงสุดแก่ผู้ป่วยโรคพาร์กินสัน

วัตถุและวิธีการ

การศึกษาวิจัยนี้เป็นการวิจัยแบบเปิด (open label study) โดยเป็นการศึกษาความปลอดภัยและผลการใช้สารสกัดจากกัญชาทางการแพทย์ในผู้ป่วยโรคพาร์กินสัน ที่มารับการรักษาในโรงพยาบาลประสาทเชียงใหม่จำนวน 12 ราย ติดตามผลการรักษาในเดือนที่ 1,3, และ 6

Inclusion criteria

1) ผู้ป่วยที่รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคพาร์กินสันโดยประสาทอายุรแพทย์

2) ผู้ป่วยได้รับการรักษาโรคพาร์กินสันได้รับยาในกลุ่ม levodopa และ dopamine agonist

3) ผู้ป่วยเป็นผู้มีสัญชาติไทย

4) ยินดีเข้าร่วมการวิจัย

Exclusion criteria

1) ผู้ป่วยมีการใช้สารสกัดจากกัญชาใดๆ ภายใน 1 เดือนก่อนเข้าร่วมโครงการ

2) มีภาวะทางกายภาพที่ไม่สามารถเข้ารับยาที่มีส่วนผสมของกัญชา เช่นโรคตับเรื้อรัง, ไตวาย, HIV

3) ผู้ที่มีอาการรุนแรงของ unstable cardio-pulmonary disease หรือมีปัจจัยเสี่ยงของโรคหลอดเลือดหัวใจ

4) ผู้ป่วยมีประวัติใช้/ติดสารเสพติด รวมถึงนิโคติน หรือเป็นผู้ดื่มสุราอย่างหนัก

5) ผู้ที่มีประวัติเป็นโรคหลอดเลือดสมอง

6) ผู้ป่วยที่มีประวัติเป็นโรคจิต

7) มีประวัติพยายามฆ่าตัวตาย

8) ผู้ที่แพ้ยาหรือส่วนประกอบสารสกัดกัญชา

เกณฑ์ยุติงานวิจัย

1) ผู้ป่วยที่ขอยุติการได้รับกัญชา

2) ค่าการทำงานของไตลดลงมากกว่าร้อยละ 30 ของค่าเริ่มต้น

3) ค่าการทำงานของตับเพิ่มขึ้น 2 เท่าของค่าปกติ

4) ผู้ป่วยมีอาการเจ็บแน่นหน้าอก แขน ขา อ่อนแรงสับสน กระวนกระวาย ประสาทหลอน

เครื่องมือที่ใช้ในงานวิจัยประกอบด้วย

1. ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย ประกอบด้วย เพศ อายุ ประวัติโรคประจำตัว ประวัติการใช้สารเสพติด ระยะของโรค ยาที่ผู้ป่วยได้รับ

2. ข้อมูลผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการตรวจกัญชาในปัสสาวะ (เฉพาะครั้งแรก) CBC, BUN, Cr, Electrolyte, liver function test ทั้งก่อนและหลังการได้รับกัญชา (วัดผลเดือนที่ 1, 3, 6)

3. การติดตามความปลอดภัยโดยใช้แบบประเมินอาการไม่พึงประสงค์ (adverse events)

4. การติดตามผลลัพธ์การรักษาโดยใช้แบบประเมิน Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS)[18] โดยประสาทอายุรแพทย์, แบบประเมินคุณภาพการนอนหลับ (The Pittsburgh Sleep Quality Index; PSQI)[19], แบบประเมินความเครียด (Stress Test)[21], แบบประเมินอาการซึมเศร้า (Patient Health Questionnaire; PHQ9)[22] และแบบประเมินความวิตกกังวล (Self-rating Anxiety Scale; SAS)[23] ทั้งก่อนและหลังการได้รับกัญชา (วัดผลเดือนที่ 1, 3, 6)

ผู้วิจัยที่มีหน้าที่เป็นผู้สั่งใช้/จ่าย สารสกัดกัญชาทางการแพทย์ได้รับประกาศนียบัตรรับรองผ่านการอบรม "การใช้สารสกัดจากกัญชาทางการแพทย์สำหรับบุคลากรทางการแพทย์" และได้รับใบอนุญาตเป็นผู้สั่งใช้/จ่ายสารสกัดจากกัญชาในทางการแพทย์ มีการเฝ้าระวังและรายงาน ADR รวมถึงรายงานการรับจ่ายผลิตภัณฑ์กัญชา โดยใช้การรักษากรณีจำเป็นสำหรับผู้ป่วยเฉพาะราย (Special Access Scheme; SAS)

แหล่งที่มาของกัญชา

สารสกัดกัญชาทางการแพทย์ที่ใช้ในโครงการเป็นผลิตภัณฑ์ที่ใช้เพื่อการรักษา (medical grade) จากองค์การเภสัชกรรม (THC: CBD = 1:1) ใน 1 มิลลิลิตร ประกอบด้วยสาร delta-9-tetrahydrocannabinol (THC) 27 มิลลิกรัม และสาร cannabidiol (CBD) 25 มิลลิกรัม ผู้ป่วยแต่ละคนจะเริ่มต้นสารสกัดกัญชา (1:1) ขนาดต่ำและปรับเพิ่มขนาดช้าๆ การวิจัยครั้งนี้ผู้ป่วยได้รับกัญชา ตั้งแต่ 2-5 หยดต่อวัน หยดใต้ลิ้นเช้าและก่อนนอน ค่าเฉลี่ยจำนวนหยดเพิ่มขึ้น จาก 2 หยดเป็น 4 หยดต่อวันในเดือนที่ 6

การวิเคราะห์ข้อมูล

ข้อมูลที่ได้นำมาวิเคราะห์โดยใช้สถิติเชิงพรรณนา (descriptive statistics) แสดงค่าเป็นความถี่ ร้อยละ ค่ากลางและส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน เปรียบเทียบความแตกต่างก่อนและหลังการได้รับการรักษาด้วยกัญชา (วัดผลเดือนที่ 1, 3, 6) ด้วยสถิติ Friedman test และ Wilcoxon signed-ranks Test

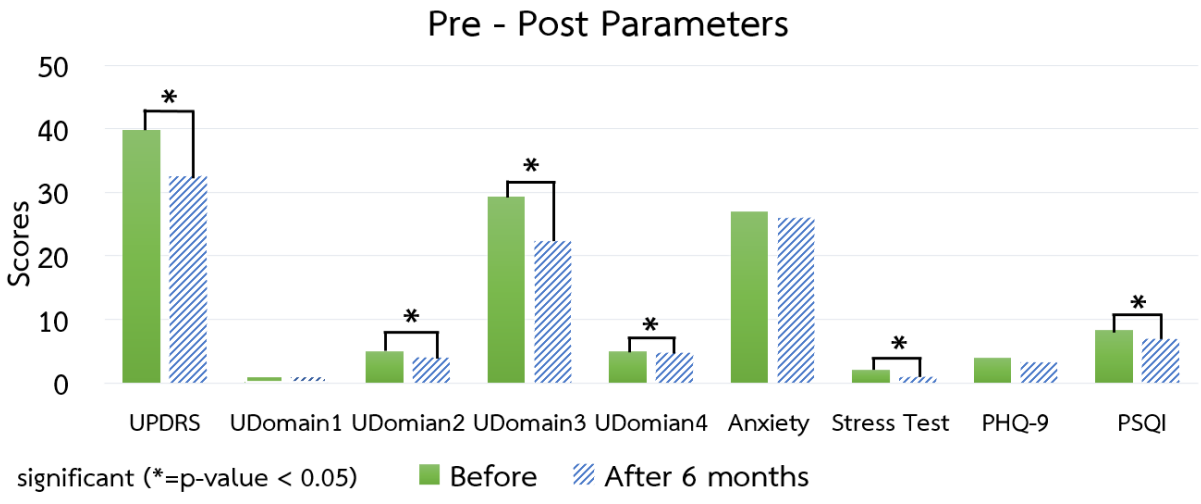
ผล

กลุ่มตัวอย่างผู้ป่วยโรคพาร์กินสันที่เข้าเกณฑ์การวิจัยเข้าร่วมงานวิจัยทั้งหมด 12 ราย ออกจากงานวิจัยก่อนครบกำหนดจำนวน 3 ราย เนื่องจากมีอาการซึมเศร้า ปัญหาการเดินทางและมีอาการเวียนศีรษะคงเหลือกลุ่มตัวอย่าง 9 รายกลุ่มตัวอย่างส่วนใหญ่เป็นเพศชาย (ร้อยละ 66.7) อายุเฉลี่ย 60.3 ปี ระยะเวลาของการเป็นโรคพาร์กินสัน 7.5 ปี ส่วนใหญ่อาการของโรคอยู่ในระยะที่ 3 (ร้อยละ58.3) ทุกราย (ร้อยละ 100) ได้รับยาในกลุ่ม levodopa ตารางที่ 1

ตารางที่ 1 ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วยโรคพาร์กินสันที่ได้รับกัญชาทางการแพทย์ (n=12)

	mean ± SD	จำนวน	ร้อยละ
เพศ			
ชาย		8	66.7
หญิง		4	33.7
อายุเฉลี่ย (ปี)	60.3 ± 7.6		
ระยะเวลาการเป็นโรค (ปี)	7.5 ± 2.8		
ระยะของโรคพาร์กินสัน			
ระยะที่ 2		5	41.7
ระยะที่ 3		7	58.3
ยาพาร์กินสันที่ได้รับ			
Levodopa		12	100
Dopamine agonist		7	58.3
MAO-B inhibitor		3	25.0
Anticholinergic		3	25.0

การศึกษานี้ผู้ป่วยได้รับกัญชา ตั้งแต่ 2-5 หยดต่อวัน หยดใต้ลิ้นเช้าและก่อนนอน ค่าเฉลี่ยจำนวนหยดเพิ่มขึ้นจาก 2 หยด เป็น 4 หยดต่อวันในเดือนที่ 6 เมื่อเปรียบเทียบข้อมูลก่อนและหลังการให้กัญชา (ครบ 6 เดือน) พบว่า ค่าเฉลี่ยของน้ำหนักของผู้ป่วยเพิ่มขึ้นจาก 60.1 กิโลกรัมเป็น 62.6 กิโลกรัมในเดือนที่ 6 (ไม่แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ) ในส่วนของการประเมินด้านอาการและความรุนแรงของโรคโดยใช้ค่า UPDRS พบว่า ค่า UPDRS โดยรวม ด้านชีวิตประจำวันที่เกี่ยวข้องกับการเคลื่อนไหว (part II-activities of daily living) ด้านการตรวจทางการเคลื่อนไหวของร่างกาย (part III-motor examination) และด้านภาวะแทรกซ้อนทางการเคลื่อนไหว (IV-complications of therapy), ความเครียด (Stress test) และการนอนหลับ (PHQI) เมื่อครบ 6 เดือนมีความแตกต่างจากก่อนให้กัญชาอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดย UPDRS มีแนวโน้มลดลง (จาก 39.8 เป็น 32.6) เช่นเดียวกับผลการประเมินความเครียด (มีแนวโน้มลดลง จากระดับ 2 เป็นระดับ 1) และการนอนหลับมีแนวโน้มดีขึ้น (จาก 8.3 เป็น 7) รูปที่ 1 และตารางที่ 2



รูปที่ 1 Pre-post parameters

ตารางที่ 2 เปรียบเทียบค่าเฉลี่ยน้ำหนัก, ปริมาณกัญชาที่ใช้, UPDRS, Anxiety, Stress Test, PHQ-9, PSQI

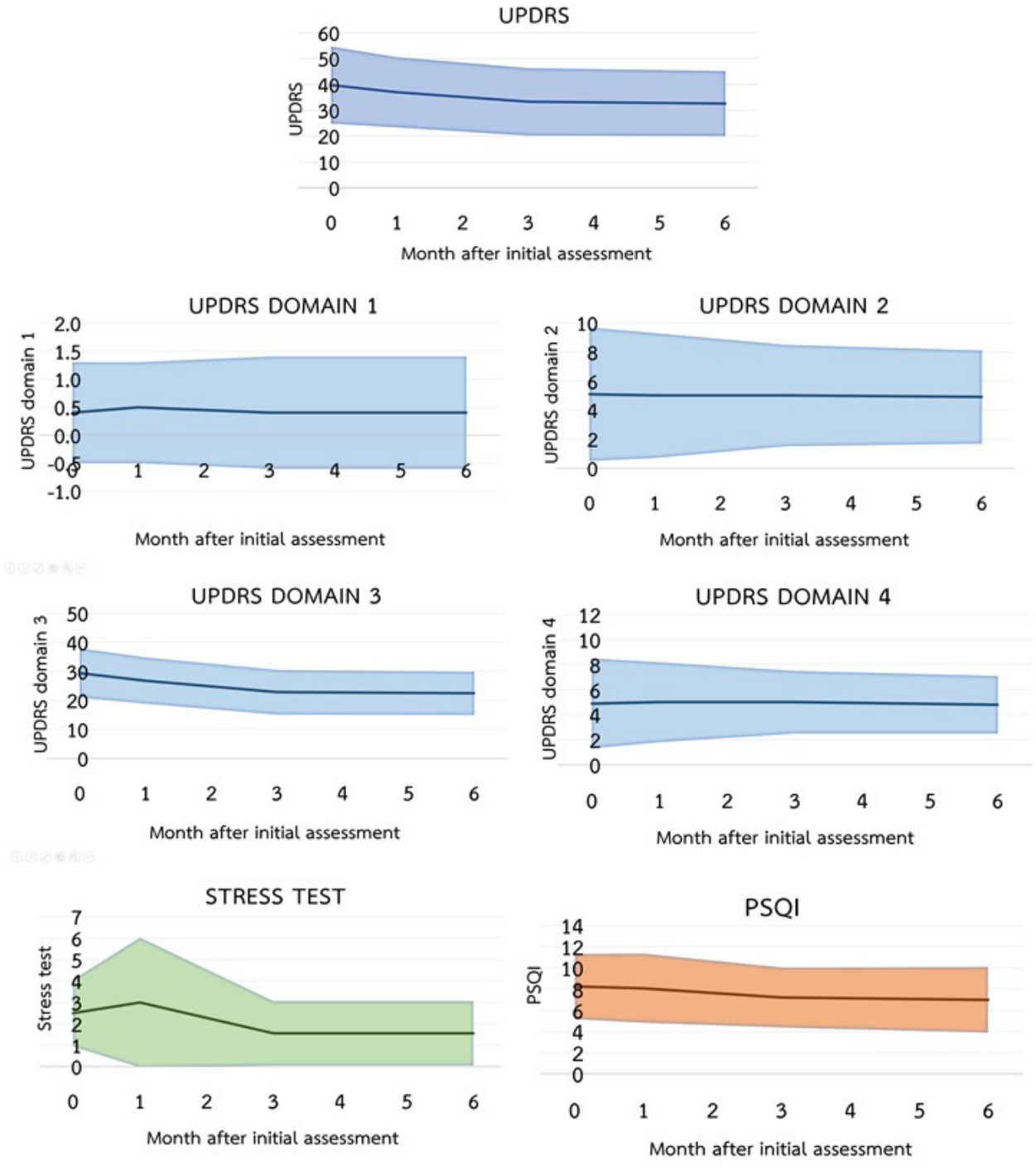
	Baseline	เดือนที่ 1	เดือนที่ 3	เดือนที่ 6	ค่าเฉลี่ยรวม 6 เดือน
Weight (kg.)	60.1 ± 14.0	61.1 ± 14.2	62.8 ± 13.6	62.6 ± 13.1	61.5 ± 13.3
การใช้กัญชา (หยด)	2 (1)	3 (0.01)	4 (1)	4 (1)	3 (1.5)
UPDRS	39.8 ± 14.8	37 ± 13.5	33.2 ± 13.0	32.6 ± 12.5	36 ± 14.0
Part I	0.4 ± 0.9	0.5 ± 0.9	0.4 ± 1.0	0.4 ± 1.0	0.4 ± 0.9
Part II	5.1 ± 4.6	5 ± 4.3	5 ± 3.5	4.9 ± 3.2	5 ± 3.9
Part III	29.3 ± 8.5	26.7 ± 7.9	22.8 ± 7.7	22.4 ± 7.4	25.7 ± 8.2
Part IV	4.9 ± 3.6	5 ± 3.2	5 ± 2.5	4.8 ± 2.3	4.9 ± 2.9
Anxiety	28.6 ± 4.2	30.6 ± 6.7	27.3 ± 2.2	27 ± 2.4	29 ± 4.5
Stress Test	2.5 ± 1.6	3 ± 3.0	1.6 ± 1.5	1.6 ± 1.5	2.2 ± 2.1
PHQ-9	3.9 ± 2.8	5.3 ± 5.8	3.3 ± 3.0	3.3 ± 3.0	4 ± 3.0
PSQI	8.3 ± 3.1	8.1 ± 3.3	7.2 ± 2.9	7 ± 3.1	7.7 ± 3.9

นอกจากนี้การติดตามผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการเปรียบเทียบก่อนได้รับยาและเมื่อครบ 6 เดือน พบว่าค่าเฉลี่ยความสมบูรณ์ของเม็ดเลือด (CBC) ค่าเฉลี่ยการทำงานของตับ (liver function test: ALP, AST, ALT) ค่าเฉลี่ยการทำงานของไต (Cr) และอิเล็กโทรไลต์ (electrolyte) ไม่มีความแตกต่างทางสถิติและอยู่ในเกณฑ์ปกติ ตามตารางที่ 3

ตารางที่ 3 เปรียบเทียบค่าเฉลี่ยและผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ

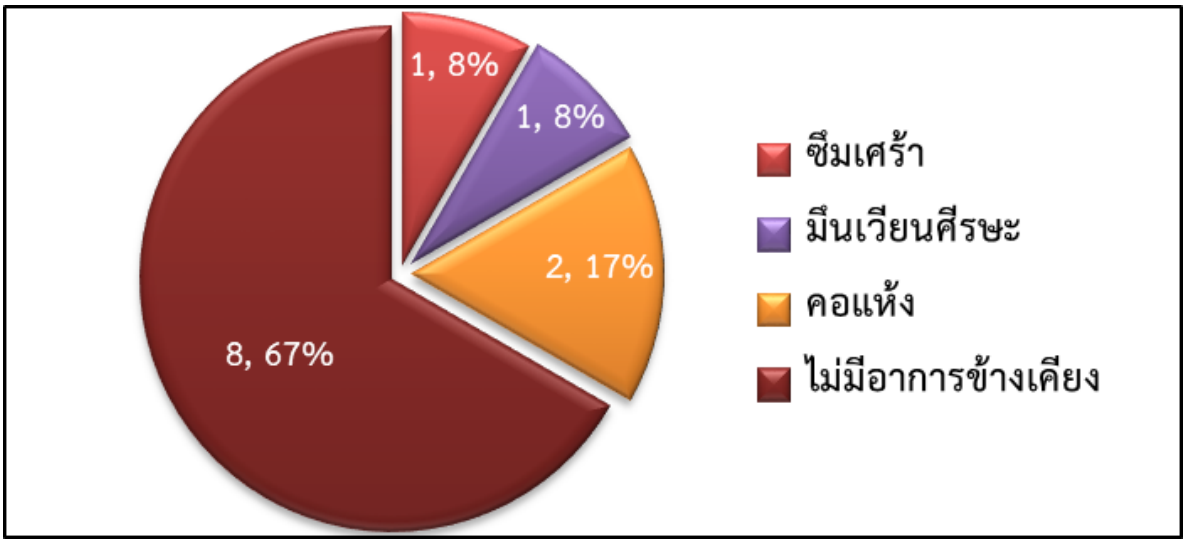
	Baseline	เดือนที่ 1	เดือนที่ 3	เดือนที่ 6	ค่าเฉลี่ยรวม 6 เดือน
ผลเลือด CBC (Hct)	39.7 ± 6.3	39.5 ± 3.9	39.7 ± 4.1	40.2 ± 3.4	39.8 ± 4.5
การทำงานของตับ					
ALT	15 ± 8.8	15.5 ± 10.6	14.8 ± 9.1	16.3 ± 10.8	15.4 ± 9.5
ALP	71.9 ± 28.9	61 ± 21.4	62.7 ± 15.2	66 ± 24.5	65.7 ± 23.0
AST	25.1 ± 9.2	25.3 ± 12.8	24.6 ± 10.8	23.7 ± 7.9	24.7 ± 10.0
Electrolyte					
Na	143 ± 6.3	142.2 ± 3.3	142.2 ± 3.4	139.4 ± 1.5	141.8 ± 4.3
K	5.8 ± 7.8	3.6 ± 0.3	3.7 ± 0.4	3.8 ± 0.3	4.3 ± 4.2
การทำงานของไต					
Cr	0.9 (0.2)	0.8 (0.2)	0.9 (0.1)	0.9 (0.1)	0.9 (0.1)

ในระหว่างการศึกษา 6 เดือนมีการติดตามการเปลี่ยนแปลงของตัวแปรเหล่านี้หลังจากครบเดือนที่ 1,3 และ 6 พบว่าค่า UPDRS, ความเครียดและคุณภาพการนอนหลับนั้นมีการเปลี่ยนแปลงค่อนข้างชัดเจน โดยระหว่าง 3 เดือนแรกหลังจากได้รับกัญชา ค่าUPDRS และค่าคุณภาพการนอนหลับ มีแนวโน้มดีขึ้น แต่ค่าความเครียดหลังจากครบ 1 เดือน เพิ่มขึ้นเล็กน้อยก่อนจะลดลงในเดือนที่ 3 ผลการศึกษาหลังจากครบ 6 เดือนพบว่าค่า UPDRS, Stress test, PSQI ไม่มีการเปลี่ยนแปลง เมื่อเทียบกับเวลาที่ 3 เดือน ตามรูปที่ 2



รูป 2 การเปลี่ยนแปลง ของ UPDRS, Stress test และ PSQI ในระหว่าง 6 เดือน

ด้านความปลอดภัยจากขนาดกัญชาที่ได้รับ กลุ่มตัวอย่างส่วนใหญ่ไม่มีอาการข้างเคียง (8 คน) มีเพียง 4 คนที่มีรายงานอาการข้างเคียงได้แก่ อาการคอแห้งเล็กน้อย (2 คน), อาการซึมเศร้า (1 คน) และมึนเวียนศีรษะ (1 คน) ตามรูปที่ 3



รูป 3 อาการข้างเคียงจากการใช้กัญชาทางการแพทย์

วิจารณ์

การศึกษานี้พบว่า การได้รับกัญชาตั้งแต่ 2-5 หยดต่อวันติดต่อกันนาน 6 เดือนในกลุ่มตัวอย่างซึ่งเป็นผู้สูงอายุมีความปลอดภัยและมีแนวโน้มที่จะลดอาการและความรุนแรงของโรค ลดความเครียดและเพิ่มคุณภาพการนอนหลับ จากการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบเกี่ยวกับการใช้กัญชาในการรักษาโรคพาร์กินสัน[23] ตั้งแต่ปี ค.ศ. 1970 ถึง ตุลาคม ค.ศ. 2019 โดยคัดเลือกการศึกษาวิจัยที่มีคุณภาพแบ่งเป็นงานวิจัยในรูปแบบการทดลอง (randomized controlled trials) จำนวน 5 เรื่อง[24-28] ส่วนที่เหลือเป็นงานวิจัยแบบอื่นๆ เช่นการสำรวจ กรณีศึกษา ผลทางด้านบวกของอาการด้านการเคลื่อนไหวและอาการนอกเหนือการเคลื่อนไหวพบในรายงานวิจัยที่ไม่ใช่ในรูปแบบการทดลองเท่านั้น ส่วนการศึกษาวิจัยในรูปแบบการทดลอง พบเพียงงานวิจัยเดียวที่สรุปว่ากัญชาลดอาการวิตกกังวลและอาการสั่น[28] ส่วนงานวิจัยในรูปแบบการทดลองที่เหลือไม่พบผลดีทั้งทางด้านอาการด้านการเคลื่อนไหวและอาการนอกเหนือการเคลื่อนไหวดังนั้นการใช้กัญชาในผู้ป่วยโรคพาร์กินสันให้ถูกกฎหมาย ยังคงต้องมีหลักฐานเชิงประจักษ์และงานวิจัยสนับสนุนเพียงพอโดยเฉพาะในด้านการใช้ยาเพื่อลดอาการและความรุนแรงของโรค รวมถึงความปลอดภัย โรงพยาบาลประสาทเชียงใหม่จึงดำเนินการวิจัยที่มีวัตถุประสงค์เพื่อดูผลของขนาดยาที่ปลอดภัยจากการรักษา ผลของการรักษาและผลข้างเคียง ในกลุ่มตัวอย่างที่มีลักษณะใกล้เคียงกับกลุ่มคนไข้พาร์กินสันในโรงพยาบาล คือ มีอายุมากกว่า60 ปี, อาการอยู่ในระยะ 2-3, ไม่มีโรคร่วม[29] เพื่อให้สามารถนำผลการวิจัยมาปรับใช้ในกลุ่มผู้ป่วยในโรงพยาบาลได้

จากการศึกษาประสบการณ์การใช้กัญชาในผู้ป่วยโรคพาร์กินสัน โดยศึกษาผลลัพธ์อาการของโรคและผลข้างเคียงของการใช้กัญชา[16] ในกลุ่มตัวอย่างเป็นผู้ป่วยโรคพาร์กินสันประเทศอิสราเอลจำนวน 47 ราย ระยะของโรคพาร์กินสันส่วนใหญ่อยู่ในระยะที่ 2-3 ระยะเวลาที่ได้รับกัญชาผ่านการสูบและรับประทานกัญชาเฉลี่ย 19.1 เดือน ผลการวิจัยพบว่ากลุ่มตัวอย่างร้อยละ 82 อาการโดยรวมดีขึ้น ร้อยละ 4 มีความเห็นว่าไม่แตกต่าง และร้อยละ 16 รายงานว่าอาการแย่ลง ในกลุ่มตัวอย่างที่อาการดีขึ้นกัญชาสามารถลดอาการปวด อาการซึมเศร้า อาการสั่น อาการนอนไม่หลับ อาการกล้ามเนื้อแข็งเกร็ง และลดการเกิดพลัดตกหกล้ม เช่นเดียวกับงานวิจัยของ Zuardi[30] ซึ่งใช้ CBD ในปริมาณต่างๆ กันในแต่ละสัปดาห์ Lotan[14] โดยวิธีการสูบ 2.9%THC และ Shohet[15] ซึ่งใช้วิธีการสูบเช่นกัน ต่างรายงานคะแนน UPDRS ลดลงสอดคล้องกับการวิจัยนี้ ที่ผลการใช้สารสกัดกัญชาที่มีทั้งสาร THC และ CBD ในเวลา 3 เดือนผลการรักษาดีขึ้นในส่วนของอาการเคลื่อนไหว โดย UPDRS มีแนวโน้มลดลง (จาก 39.8 เป็น 32.6) ($p < 0.05$) โดยเฉพาะอาการที่เกี่ยวกับการเคลื่อนไหว (UPDRS part II-IV) พบอาการข้างเคียงเล็กน้อยเมื่อเทียบกับงานวิจัยที่กล่าวมาข้างต้นซึ่งอาจเป็นเพราะวิธีการและขนาดของการใช้กัญชามีความแตกต่างกัน อย่างไรก็ตามในการศึกษานำร่องของ Chagas[27] ที่ใช้ CBD เพียงอย่างเดียว รายงานว่าไม่มีการเปลี่ยนแปลงของ UPDRS ทางสถิติในช่วง 6 สัปดาห์ของการศึกษา เมื่อเทียบกับงานวิจัยอื่นๆ ที่มีระยะสั้นข้างต้น

แล้ว การศึกษาวิจัยนี้ติดตามผลเป็นระยะเวลา 6 เดือน UPDRS ลดลงอย่างชัดเจนในสามเดือนแรกจากนั้นไม่มีการเปลี่ยนแปลงทางสถิติจนครบ 6 เดือน ซึ่งอาจบ่งชี้ว่าการใช้น้ำมันกัญชาตามขนาดที่กำหนด ในกลุ่มตัวอย่างจะสามารถลด UPDRS ภายใน 3 เดือนแรก จากนั้นอาการจะคงที่โดยอาจมีผลข้างเคียงเล็กน้อย

สอดคล้องกับการศึกษาของ Finseth[31] ที่ศึกษาเกี่ยวกับประสิทธิภาพของกัญชาและยาชนิดอื่นที่ใช้ในการรักษาผู้ป่วยโรคพาร์กินสัน โดยการสำรวจเป็นแบบประเมินตนเองของผู้ป่วยโรคพาร์กินสันที่อาศัยอยู่ในรัฐโคโรลาโด สหรัฐอเมริกา จำนวน 207 คน ระหว่างปี ค.ศ. 2012-2013 พบผู้ป่วยที่ใช้กัญชาในการรักษาอาการของโรคเพียงร้อยละ 4.3 ผู้ป่วยกลุ่มดังกล่าวประเมินว่ากัญชามีผลต่ออารมณ์และการนอนหลับ อาการด้านการเคลื่อนไหว รวมถึงคุณภาพชีวิตดีขึ้น แต่ไม่พบรายงานว่าเกิดผลด้านลบหรืออาการข้างเคียงเช่นเดียวกับการศึกษาของ Lotan[14] และ Balash[16] รายงานว่าผู้เข้าร่วมวิจัยส่วนใหญ่มากกว่า 70% มีการนอนหลับดีขึ้น และอาการเจ็บปวดก็ดีขึ้นด้วยตามรายงานของ Lotan นอกจากนี้การศึกษาผลการรักษาและความปลอดภัยของการใช้น้ำมันกัญชาสกัดในผู้ป่วยพาร์กินสันโรงพยาบาลสกลนคร[25] ในกลุ่มตัวอย่างจำนวน 16 ราย ปริมาณน้ำมันกัญชาที่ได้รับ 2-5 หยด ใต้ลิ้นก่อนนอนติดตามผลจนครบ 3 เดือน พบว่ากัญชามีแนวโน้มบรรเทาอาการของโรคพาร์กินสัน และเพิ่มคุณภาพการนอนหลับรวมถึงเพิ่มคุณภาพชีวิตของผู้ป่วย แตกต่างกับงานของ Carroll[24] ที่ไม่พบการเปลี่ยนแปลงของการนอนหลับหรือคุณภาพชีวิตอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในระยะสั้น 4 สัปดาห์ ซึ่งอาจเกิดจากความแตกต่างของยาที่ให้และ/หรือเวลาในการติดตามผล

ด้านความปลอดภัยของการใช้กัญชานั้น มีการศึกษาผลของการใช้กัญชาต่ออาการที่เกี่ยวข้องกับการเคลื่อนไหว และอาการนอกเหนือการเคลื่อนไหว ในกลุ่มตัวอย่างผู้ป่วยโรคพาร์กินสันจำนวน 22 รายผลข้างเคียงที่พบไม่เฉพาะเจาะจง ได้แก่ กลุ่มตัวอย่าง 1 ราย มีอาการเวียนศีรษะ ผลข้างเคียงในระยะยาวได้แก่ อาการง่วงซึม ใจสั่น และการรับรสเสียไป[14] Balash[16] ศึกษาเกี่ยวกับผลข้างเคียงของการใช้กัญชาพบว่าอาการข้างเคียงที่เกิดได้แก่ อาการไอ อาการสับสน และอาการประสาทหลอน อาการทางจิตประสาท ซึ่งเป็นสาเหตุทำให้กลุ่มตัวอย่างจำนวน 5 รายต้องยุติการรักษาและถอนตัวออกจากงานวิจัย ซึ่งงานวิจัยทั้งสองเรื่องนี้ผู้เข้าร่วมวิจัยใช้วิธีการสูบ เช่นเดียวกับงานวิจัยของ Frankel[32] และ Sieradzan[24] ที่มีรายงานอาการไม่พึงประสงค์เช่นกัน ในงานวิจัยที่ใช้ CBD 1.25 mg: THC 2.5 mg[25] มีรายงานอาการไม่พึงทางร่างกายเล็กน้อย เช่น วิงเวียน ท้องเสีย ท้องผูก ปากแห้ง เป็นต้น ในงานวิจัยในโรงพยาบาลประสาทเชียงใหม่เลือกใช้น้ำมันกัญชาแบบหยด CBD:THC เป็น 1:1 ขนาดต่ำและเพิ่มขนาดขึ้นตามความจำเป็นโดยเฉลี่ย 3 หยดต่อวัน ซึ่งใกล้เคียงกับงานวิจัยในโรงพยาบาลสกลนครที่มีรายงานอาการเวียนศีรษะ ใจสั่นและคอแห้ง[33] ในการศึกษาของโรงพยาบาลประสาทเชียงใหม่ พบว่ามีผู้ป่วย 4 คน ที่มีรายงานอาการข้างเคียงได้แก่ อาการคอแห้งเล็กน้อย (ร้อยละ16.7) อาการซึมเศร้า (ร้อยละ 8.3) และมึนเวียนศีรษะ (ร้อยละ 8.3) ซึ่งผู้ป่วย 2 ราย ขอยุติการรักษาและถอนตัวจากงานวิจัย ไม่พบผลข้างเคียงรุนแรง อันได้แก่ ภาวะหัวใจเต้นผิดปกติ ภาวะหัวใจขาดเลือด และภาวะสมองขาดเลือดเฉียบพลัน ในส่วนของการติดตามผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการทั้งในส่วนประกอบของเลือด (CBC) การทำงานของไต (Cr) และค่าการทำงานของตับ (liver function test) พบว่าอยู่ในเกณฑ์ปกติทั้งก่อนและหลังทำการวิจัย ซึ่งเป็นบ่งชี้ว่าการใช้น้ำมันกัญชาตามขนาดและปริมาณที่ระบุในกลุ่มตัวอย่างนี้มีความปลอดภัย และอาจทำให้เกิดอาการข้างเคียงเล็กน้อย

ข้อจำกัดในการวิจัย

1. งานวิจัยนี้เป็นงานวิจัยแบบเปิด ความคาดหวังผลการรักษาในทางบวก ความเชื่อและทัศนคติของกลุ่มตัวอย่างอาจมีผลต่อผลลัพธ์ในการรักษาในครั้งนี้

2. กลุ่มตัวอย่างมี 12 คน ซึ่งในทางสถิติถือเป็นจำนวนน้อย เนื่องงานวิจัยดังกล่าวต้องมีการติดตามผลการรักษาอย่างต่อเนื่องเป็นระยะเวลานานทำให้ผู้ที่มีคุณสมบัติหลายท่านไม่ยินยอมเข้าร่วมงานวิจัย และเกิดปัญหาการระบาดของโรค COVID-19 รวมทั้งยาที่มีจำนวนจำกัด อย่างไรก็ตามในงานวิจัยแบบทดลองการใช้กัญชาทางการแพทย์ที่ผ่านมา มีกลุ่มตัวอย่างระหว่าง 7-24 คนและมีความแตกต่างด้านอายุ การศึกษานี้กลุ่มตัวอย่างมีลักษณะใกล้เคียงกับกลุ่มผู้ป่วยโรคพาร์กินสันที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลประสาทเชียงใหม่ ทำให้ผลการศึกษามีแนวโน้มที่จะนำไปประยุกต์ใช้กับการให้บริการในอนาคตได้

ข้อเสนอแนะ

งานวิจัยการใช้กัญชาในผู้ป่วยพาร์กินสัน ยังคงมีการศึกษาในวงที่จำกัด และกลุ่มตัวอย่างที่ใช้มีจำนวนน้อยเกินไป ข้อเสนอแนะในการทำวิจัยครั้งต่อไปคือ

1. ควรศึกษาวิจัยแบบพหุสถาบันเพื่อให้ได้กลุ่มตัวอย่างจำนวนมากขึ้น หรือการศึกษาเชิงทดลองมีกลุ่มเปรียบเทียบเพื่อลดอคติ

2. ควรศึกษาและติดตามในระยะยาวเพื่อดูผลการรักษาและผลข้างเคียง รวมทั้ง therapeutic effects หลังจากหยุดยา

3. ประเมินอาการของที่ไม่เกี่ยวกับการเคลื่อนไหวอื่นเช่น ภาวะพุทธิปัญญา (cognitive function) และอาการที่เกี่ยวกับประสาทอัตโนมัติเพิ่มเติม

สรุป

ผลการศึกษาวิจัยการใช้น้ำมันกัญชา ตามขนาดยาที่ระบุข้างต้น ในกลุ่มตัวอย่างซึ่งเป็นผู้สูงอายุมีความปลอดภัยและมีแนวโน้ม

ที่จะลดอาการและความรุนแรงของโรคตามการประเมิน UPDRS, ลดความเครียด, และเพิ่มคุณภาพการนอนหลับ โดยไม่ส่งผลกระทบต่อการทำงานของตับและไตในระยะ6 เดือน ทั้งนี้อาจมีอาการข้างเคียงเล็กน้อยในบางราย ได้แก่คอแห้งเล็กน้อย อาการซึมเศร้าและมึนเวียนศีรษะ

References

1. Pitayasiri R, Phanthumajinda K, Boonnak S. Treatable parkinson's disease. Bangkok: Chulalongkorn Center of Excellence for Parkinson's Disease and Related Disorders, King Chulalongkorn Memorial Hospital, Thai Red Cross Society; 2007.
2. JankovicJ, Tolosa E. Parkinson's disease & moment disorder (6th ed.). Philadelphia: Wolters Kluwer. 2015.
3. Hirsch L, Jette N, Frolkis A, Steeves T, Pringsheim T. The incidence of parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. Neuroepidemiology 2016; 46:292-300.
4. Pringsheim T, Jette N, Frolkis A, Steeves TD. The prevalence of parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. Mov Disord. 2014; 29:1583-90.
5. GBD 2016 Parkinson's disease Collaborators. Global, regional, and national burden of parkinson's disease, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. Lancet Neurol 2018; 17:939-53.
6. Muangpaisan W, Hori H, Brayne C. Systematic review of the prevalence and incidence of parkinson's disease in Asia. J Epidemiol 2009; 19:281-93.
7. Bhidayasiri R, Wannachai N, Limpabandhu S, Choeytim S, Suchonwanich Y, Tananyakul S, et al. A national registry to determine the distribution and prevalence of parkinson's disease in Thailand: implications of urbanization and pesticides as risk factors for parkinson's disease. Neuroepidemiology 2011; 37:222-30.
8. Svenningsson P, Westman E, Ballard C, Aarsland D. Cognitive impairment in patients with parkinson's disease: diagnosis, biomarkers, and treatment. Lancet Neurol 2012; 11:697-707.
9. Hoehn MM, Yahr MD. Parkinsonism: onset, progression, and mortality. Neurology 1967; 17:427-42.
10. Halliday GM, McCann H. The progression of pathology in parkinson's disease. Ann N Y Acad Sci. 2010; 1184:188-95.
11. Bumrungrad Hospital. Parkinson's disease [Internet]. Bangkok [cited 2019 Nov 13]. Available from: https://www.bumrungrad.com/th/conditions/parkinson-disease.
12. Koppel BS, Brust JC, Fife T, Bronstein J, Youssof S, Gronseth G, et al. Systematic review: efficacy and safety of medical marijuana in selected neurologic disorders: report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology 2014; 82:1556-63.
13. The Government Pharmaceutical Organization and Alliances. Report of academic conference conclusion: The study and development of marijuana and hemp extracts for national development. [Internet]. Bangkok: GPO; 2018 [cite 2019 Nov 14]. Available from: https://www2.gpo.or.th/LinkClick.aspx?Fileticke = IfSuh2BT-FA%3d&tabid=388&mid=1186&language=th-TH
14. Lotan I, Treves TA, Roditi Y, Djaldetti R. Cannabis (medical marijuana) treatment for motor and non–motor symptoms of parkinson disease: an open-label observational study. Clin Neuropharmacol 2014; 37:41-4.
15. Shohet A, Khlebtovsky A, Roizen N, Roditi Y, Djaldetti R. Effect of medical cannabis on thermal quantitative measurements of pain in patients with parkinson's disease. Eur J Pain 2017; 21:486-93.
16. Balash Y, Schleider LB, Korczyn AD, Shabtai H, Knaani J, Rosenberg A, et al. Medical cannabis in parkinson disease: real-life patients' experience. Clin Neuropharmacol 2017; 40:268-72.
17. Kindred JH, Li K, Ketelhut NB, Proessl F, Fling BW, Honce JM, et al. Cannabis use in people with parkinson's disease and multiple sclerosis: a web-based investigation. Complement Ther Med 2017; 33:99-104.
18. Fahn S, Elton RL. Unified parkinson's disease rating scale. In: Fahn S, Marsden CD, Goldstein M, Calne DB, editors.Recent developments in parkinson's disease, Vol. 2, Florham Park: Macmillan Health Care Information; 1987.
19. Jirapramukpitak T, Tanchaiswad W. Sleep disturbances among nurses of Songklanagarind Hospital. J Psychiatr Assoc Thailand 1997; 42:123-32.
20. Silpakit O. Srithanya stress scale. Journal of Mental Health of Thailand. 2008; 16:177-85.
21. Department of Mental Health, Working-Committee of clinical practice guideline of major depressive disorder for general practitioner in primary and secondary care hospital. Clinical practice guideline of major depressive disorder for general practitioner: CPG-MDD-GP [Internet]. 2010 [cited 2020 Jan15]. Available from: https://www.thaidepression.com/www/ news54/CPG-MDD-GP.pdf.

22. Zung WW. A rating instrument for anxiety disorders. Psychosomatics 1971; 12:371-9.
23. Bougea A, Koros C, Simitsi AM, Chrysovitsanou C, Leonardos A, Stefanis L. Medical cannabis as an alternative therapeutics for parkinsons' disease: systematic review. Complement Ther Clin Pract 2020; 39:101154.
24. Sieradzan KA, Fox SH, Hill M, Dick JP, Crossman AR, Brotchie JM. Cannabinoids reduce levodopa-induced dyskinesia in parkinson's disease: a pilot study. Neurology2001; 57: 2108-11.
25. Carroll CB, Bain PG, Teare L, Liu X, Joint C, Wroath C, et al. Cannabis for dyskinesia in parkinson disease: a randomized double-blind crossover study. Neurology 2004; 63:1245-50.
26. Mesnage V, Houeto JL, Bonnet AM, Clavier I, Arnulf I, Cattelin F, et al. Neurokinin B, neurotensin, and cannabinoid receptor antagonists and parkinson disease. Clin Neuropharmacol 2004; 27:108-10.
27. Chagas MH, Zuardi AW, Tumas V, Pena-Pereira MA, Sobreira ET, Bergamaschi MM, et al. Effects of cannabidiol in the treatment of patients with parkinson's disease: an exploratory double-blind trial. J Psychopharmacol 2014; 28:1088-98.
28. de Faria SM, de Morais Fabrício D, Tumas V, Castro PC, Ponti MA, Hallak JE, et al. Effects of acute cannabidiol administration on anxiety and tremors induced by a Simulated Public Speaking Test in patients with Parkinson's disease. J Psychopharmacol 2020; 34:189-96.
29. Sangsawang C. Stress and coping in older persons with parkinson's disease [Dissertation]. Chiangmai: Chiangmai University; 2017.
30. Zuardi AW, Crippa JA, Hallak JE, Pinto JP, Chagas MH, Rodrigues GG, et al. Cannabidiol for the treatment of psychosis in parkinson's disease. J Psychopharmacolo 2009; 23:979-83.
31. Finseth TA, Hedeman JL, Brown RP, Johnson KI, Binder MS, Kluger BM. Self-reported efficacy of cannabis and other complementary medicine modalities by Parkinson's disease patients in Colorado. Evid Based Complement Alternat Med 2015; 2015: 874849.
32. Frankel JP, Hughes A, Lees AJ, Stern GM. Marijuana for parkinsonian tremor. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1990; 53:436.
33. Tasanabunyong K. Result of Treatment and safety of the marijuana oil extract in parkinson patients in Sakonnakorn Hospital. Thai Journal of Neurology 2020; 36:22-33.