

การประเมินประสิทธิผลและความปลอดภัยของการใช้สารสกัดกัญชาในผู้ป่วยโรคอัลไซเมอร์โรงพยาบาลประสาทเชียงใหม่

ศศิธร ศิริมหาสาร พ.บ., ศุภมาส อำพล พ.บ., ฉวีวรรณ แสงสว่าง พย.บ., อติศร ตรีทิพย์รักษ์ ภ.ภ., นิติยา กระจำงแก้ว พย.บ., ภักธราภรณ์ ธรรมป๊อก จก.บ.

โรงพยาบาลประสาทเชียงใหม่ ตำบลสุเทพ อำเภอเมืองเชียงใหม่ จังหวัดเชียงใหม่ 50200

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

Sasitorn Sirimaharaj, M.D., Supamat Amphol, M.D., Chaweewan Sangsawang, M.N.S., Adisorn Threetipayarak, Pharm.D., Nittaya Krajangkaew, B.N.S., Pattaraporn Thammapak, B.Sc.

Chiang Mai Neurological Hospital, Suthep, Mueang Chiang Mai, Chiang Mai 50200 (E-mail: bobonarak@hotmail.com)

(Received: 8, September, 2021; Revised: 27 May, 2022; Accepted: 19 August, 2022)

Background: Alzheimer's disease (AD) is a common chronic disease in the elderly caused by degeneration of a nervous system of thought, intelligence and behavior. The efficacy of pharmacological treatment options is limited. **Objective:** This study aimed to evaluate efficacy and safety of medical cannabis extract as a part of treatment for patients with Alzheimer's disease. **Methods:** This study was conducted as an open label study comparing pre and post-treatment with medical cannabis in 9 patients with Alzheimer's disease. The collected parameters were Thai-mental state examination (TMSE), Montreal Cognitive Assessment (MoCA), adverse event evaluation, emotional and behavioral assessments, Barthel activity daily living (ADL) Index and quality of life (QOL). **Result:** Most of the samples were female (77.8%), mean age 71 years, and average duration of disease was 2 years. All patients received 1 drop of cannabis (THC:CBD=1:1) sublingually before bed time. The addition of medical cannabis to patients' disease regimen was associated with significant decrease in depression scale ($p < 0.05$). A report adverse event was dizziness (11%). **Conclusion:** The administration of medical cannabis in this study was safe and tended to reduce depression in patients with Alzheimer's disease.

Keywords: Medical Cannabis, Alzheimer patient, Safety

บทคัดย่อ

ภูมิหลัง: โรคอัลไซเมอร์เป็นโรคเรื้อรังที่พบบ่อยในผู้สูงอายุ เกิดจากความเสื่อมของระบบประสาทด้านความคิดและสติปัญญา ปัจจุบันยังไม่สามารถรักษาให้หายขาดได้ด้วยยา มีเพียงการชะลอความผิดปกติด้านความจำ ควบคุมปัญหาด้านอารมณ์และพฤติกรรม **วัตถุประสงค์:** เพื่อศึกษาความปลอดภัยและประสิทธิผลของการใช้สารสกัดจากกัญชาทางการแพทย์ในผู้ป่วยโรคอัลไซเมอร์ในโรงพยาบาลประสาทเชียงใหม่ **วิธีการ:** ทำการศึกษาวิจัยแบบเปิด (open label study) เปรียบเทียบความแตกต่างก่อนและหลังการได้รับการรักษาด้วยกัญชาในกลุ่มตัวอย่างผู้ป่วยโรคอัลไซเมอร์จำนวน 9 ราย เครื่องมือที่ใช้ในการวิจัย ประกอบด้วยแบบประเมินความจำ Thai-mental state examination (TMSE) แบบประเมินภาวะพุทธรูปปัญญา Montreal Cognitive Assessment (MoCA)

แบบประเมินอาการไม่พึงประสงค์ แบบประเมินด้านอารมณ์และพฤติกรรม แบบประเมินการปฏิบัติกิจวัตรประจำวัน และแบบประเมินคุณภาพชีวิต **ผล:** กลุ่มตัวอย่างส่วนใหญ่เป็นเพศหญิง (ร้อยละ 77.8) อายุเฉลี่ย 71 ปี ระยะเวลาเฉลี่ยของการเป็นโรคอัลไซเมอร์ 2 ปี ทุกคนได้รับกัญชา (THC:CBD=1:1) 1 หยดต่อวัน หยอดใต้ลิ้นก่อนนอน ผลการศึกษาเปรียบเทียบก่อนและหลัง พบว่า อาการซึมเศร้าลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.05$) อาการข้างเคียงที่พบ ได้แก่ อาการเวียนศีรษะ (ร้อยละ 11) **สรุป:** การใช้สารสกัดกัญชาในผู้ป่วยตามขนาดที่ศึกษาในครั้งนี้ มีความปลอดภัยและมีแนวโน้มลดอาการซึมเศร้าให้กับผู้ป่วยโรคอัลไซเมอร์

คำสำคัญ: สารสกัดจากกัญชาทางการแพทย์ ผู้ป่วยโรคอัลไซเมอร์ ความปลอดภัย

บทนำ

โรคอัลไซเมอร์ เป็นภาวะสมองเสื่อมที่เกิดจากความผิดปกติทางด้านความจำและทักษะต่าง ๆ เป็นภาวะสมองเสื่อมที่พบมากที่สุดพบประมาณร้อยละ 60-80 ของภาวะสมองเสื่อมทั้งหมดรองลงมาคือ ภาวะสมองเสื่อมจากโรคหลอดเลือด สำหรับประเทศไทยพบความชุกของโรคอัลไซเมอร์ประมาณร้อยละ 40-70 ของภาวะสมองเสื่อมทั้งหมด¹ โรคอัลไซเมอร์เกิดจากการสะสมของโปรตีนที่ชื่อว่า neurofibrillary tangle ในเซลล์ประสาทและ amyloid plaques ในเนื้อสมองส่วนที่ทำหน้าที่เกี่ยวกับความจำจนทำให้เซลล์ประสาทตาย ไม่สามารถรับส่งกระแสประสาทได้ดังเดิม² โรคอัลไซเมอร์เป็นโรคหนึ่งในผู้สูงอายุที่โลกให้ความสำคัญเป็นอย่างมากในปี ค.ศ. 2012 สมาคมอัลไซเมอร์แห่งสหรัฐอเมริกา (American Alzheimer's Association) รายงานว่า โรคอัลไซเมอร์เป็นสาเหตุการตายอันดับที่ 6 ของสาเหตุการตายทั้งหมดในสหรัฐฯ และเป็นอันดับ 5 ของสาเหตุการตายในกลุ่มผู้สูงอายุมากกว่า 65 ปีขึ้นไป ขณะเดียวกันองค์การอนามัยโลก (World Health Organization; WHO) และองค์การอัลไซเมอร์ระหว่างประเทศ (Alzheimer's Disease International; ADI) ได้ให้ความสำคัญกับโรคอัลไซเมอร์มากขึ้นเนื่องจากเป็นปัญหาทางสุขภาพที่คุกคามคนทั่วโลก มีจำนวนผู้ป่วยเพิ่มขึ้นอย่างต่อเนื่อง โดยเฉพาะในกลุ่มผู้สูงอายุ และในกลุ่มประเทศที่มีการเปลี่ยนแปลงโครงสร้างทางด้านการประชากรอย่างมาก³

อุบัติการณ์ของโรคอัลไซเมอร์ทั่วโลกมีลักษณะที่เป็นไปในแนวทางเดียวกันคือมีแนวโน้มเพิ่มมากขึ้นเรื่อยๆ ซึ่งพบว่าประมาณร้อยละ 2-4 ของผู้ที่มีอายุมากกว่า 65 ปี ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคอัลไซเมอร์โดยพบว่าในเพศหญิงจะเป็นโรคดังกล่าวมากกว่าเพศชายเป็นอัตราส่วน 3:1 จากรายงานการศึกษาในประเทศสหรัฐอเมริกามีการคาดประมาณผู้ที่เป็นโรคอัลไซเมอร์จะมีจำนวนเพิ่มมากขึ้น โดยความชุกของโรคประมาณร้อยละ 0.5 ในช่วงอายุ 65 ปีขึ้นไปและจะเพิ่มขึ้น แบบทวีคูณทุกช่วงเวลา 5 ปี จนถึงอายุ 80-90 ปี ในประชากรไทยที่มีอายุ 85 ปีขึ้นไป พบความชุกของโรคร้อยละ 31⁴

จากการทบทวนรายงานการศึกษาที่ผ่านมา พบว่า การดำเนินของโรคอัลไซเมอร์แบ่งออก ได้เป็น 3 ระยะสำคัญ⁵ ดังนี้ ระยะแรก (mild Alzheimer's disease) มีลักษณะการดำเนินโรค 1-3 ปี ผู้ป่วยมีอาการไม่รุนแรง ปัญหาที่พบในระยะนี้ คือ เริ่มมีความจำบกพร่อง ความจำเริ่มหายไปโดยเฉพาะสิ่งที่พูดไปแล้ว ทำให้ผู้ป่วยถามซ้ำมีปัญหในเรื่องการใช้ภาษา สับสนทิศทาง บุคลิกภาพเปลี่ยนไป คือ เริ่มมีอาการซึมเศร้า หงุดหงิด บางครั้งอาจจะแสดงพฤติกรรมกระสับกระส่ายเนื่องจากไม่สามารถสื่อสารบอกความต้องการของตนเองได้ ระยะที่สอง (moderate Alzheimer's disease) มีลักษณะการดำเนินโรคนานขึ้น 2-10 ปี อาการที่แสดงก็เริ่มรุนแรงเพิ่มขึ้น การสูญเสียความสามารถต่าง ๆ เริ่มรุนแรง และการเปลี่ยนแปลงพฤติกรรมจะเห็นได้ชัดเจนมากขึ้น คือ มีอาการหลงลืมถึงขั้นจำทางกลับบ้านไม่ได้ความจำในอดีตเริ่มเสื่อม จำญาติห่าง ๆ ไม่ได้ พูดลำบากขึ้น หรือพูดคนละเรื่อง บกพร่องในชีวิตประจำวันโดยเฉพาะ

เรื่องสุขภาพอนามัยส่วนบุคคล และระยะสุดท้าย (severe Alzheimer's disease) มีลักษณะการดำเนินของโรค 3-12 ปี สภาพร่างกายและสติปัญญาจะเสื่อมถอยลงอย่างมาก คือความจำเสื่อมลงจนจำคนใกล้ตัวไม่ได้จนในที่สุดไม่สามารถจำชื่อตนเองได้ว่าเป็นใคร ไม่สามารถดูแลตนเองได้ ผู้ป่วยจะมีอาการนอนติดเตียงแขนขาเกร็งงอสุดท้ายอาจเกิดการเสียชีวิตจากอาการแทรกซ้อนคือปอดบวมหรือติดเชื้อจากแผลกดทับ ซึ่งผู้สูงอายุอัลไซเมอร์มีลักษณะอาการและพฤติกรรมที่เป็นรูปแบบเด่นชัด การวินิจฉัยโรคได้มาจากการซักประวัติ การตรวจร่างกาย การตรวจระบบประสาท การตรวจทางห้องปฏิบัติการ และการตรวจวินิจฉัยทางรังสี โดยแพทย์ผู้เชี่ยวชาญ หรือประสาทอายุรแพทย์

กัญชาได้ถูกนำมาใช้ทางการแพทย์เพิ่มมากขึ้นโดยมีข้อมูลในการนำกัญชามาใช้เพื่อการรักษาโรคอย่างหลากหลาย ซึ่งมีผลดีในการรักษา สำหรับการให้ผลิตภัณฑ์กัญชาในภาวะสมองเสื่อมจากโรคอัลไซเมอร์ โดยคำแนะนำการใช้กัญชาทางการแพทย์ กรมการแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข ฉบับปรับปรุงครั้งที่ 1/2562 ให้เป็นกลุ่มที่อาจจะได้ประโยชน์ เนื่องจากมีหลักฐานทางวิชาการที่มีคุณภาพสนับสนุนมีจำนวนจำกัดตามรายละเอียดหลักฐานงานวิจัยของกัญชาในภาวะสมองเสื่อม⁶ การวิจัยในสัตว์ทดลอง จากข้อมูลในสัตว์ทดลองพบว่าสาร tetrahydrocannabinol (THC) ซึ่งเป็นสารประกอบเคมีชนิดหนึ่งที่ได้จากใบกัญชาช่วยทำให้เกิดการสร้างเซลล์ประสาทในสมองส่วนฮิปโปแคมปัส (hippocampus) ที่เกี่ยวกับความจำ ป้องกันกระบวนการเสื่อมของเซลล์ประสาทในสัตว์ทดลอง ป้องกันการรู้คิดบกพร่องที่เกิดจากการอักเสบและฟื้นฟูความจำและการรู้คิดในหนูทดลองที่อายุมาก ทำให้มีการศึกษาวิจัยถึงผลของกัญชาในคนที่มีภาวะสมองเสื่อมในคน⁷ ซึ่งในด้านของการรักษา พบว่าการใช้กัญชาในผู้ป่วยสมองเสื่อมมักจะให้ผลที่ดีในการลดการเคลื่อนไหวในตอนกลางคืน ลดอาการทางจิตประสาท อาการพลุ่งพล่านกระวนกระวาย หงุดหงิด เฉยเมย ก้าวร้าว อาการหลงผิด และพฤติกรรมผิดปกติตอนกลางคืน นอกจากนี้ยังมีการทบทวนเกี่ยวกับการใช้กัญชาทางการแพทย์ประเภท THC ในการรักษาโรคอัลไซเมอร์ พบว่า ผู้ป่วยโรคอัลไซเมอร์ในระยะที่ 2 และระยะสุดท้าย (moderate to severe stage) มีอาการทางจิตเวชลดลง⁸ ส่วนสาร cannabidiol (CBD) จากการศึกษาพบว่าช่วยลดอาการทางจิตเวชในผู้ป่วยอัลไซเมอร์ ผ่านกลไกของสารสื่อประสาท (neurotransmitter system) ลดการสะสมของโปรตีนในสมอง (Aβ plaque accumulation and Tau phosphorylation) และต่อต้านการอักเสบ (anti-inflammatory effects)⁹ นอกจากนี้การใช้กัญชายังมีผลข้างเคียงที่ควรระวัง ได้แก่ ง่วงซึม มึนงง ปากแห้ง หัวใจเต้นเร็ว วิดกกังวล กระวนกระวาย การรู้คิดบกพร่อง รบกวนความจำระยะสั้น และการตอบสนองทางอารมณ์ สับสน คลื่นไส้ การเดินและการทรงตัวบกพร่อง ลดสมรรถภาพในการขับถ่าย เพิ่มความเสี่ยงของอาการทางจิต ประสาทหลอน และการฆ่าตัวตาย เพิ่มความเสี่ยงของการเกิดกล้ามเนื้อหัวใจตาย เสียชีวิตกะทันหัน หัวใจเต้นผิดจังหวะ โรคหลอดเลือดสมอง⁷

ผลการศึกษาการใช้สาร THC หรือสาร dronabinol ในผู้ป่วยโรคอัลไซเมอร์ยังมีข้อมูลจำกัดและไม่ชัดเจน โดยมีทั้งรายงานการศึกษาที่ได้ประโยชน์ในการลดอาการหลงผิด¹⁰ พฤติกรรมก้าวร้าว¹⁰⁻¹² อาการอยู่ไม่นิ่ง การต่อต้านการดูแล การนอนหลับที่ขึ้นและลดคะแนนปัญหาพฤติกรรมอารมณ์และจิตใจ¹³ ในขณะเดียวกันมีรายงานผลการวิจัยที่เป็น randomized, double-blind, placebo-controlled พบว่าอาการทางจิตประสาทในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ THC ไม่แตกต่างจากกลุ่มที่ได้รับ placebo¹⁴ ส่วนอาการข้างเคียงที่พบได้แก่ พัสดกดกล้ม สับสน¹⁰ อ่อนเพลีย หลงลืม¹²

ในปัจจุบัน ประเทศไทยยังขาดข้อมูลและหลักฐานทางวิชาการในการรักษาโรคอัลไซเมอร์ ซึ่งผู้ป่วยในโรคนี้นักเป็นประชากรผู้สูงอายุ ซึ่งมีความเสี่ยงในด้านต่าง ๆ มากขึ้นจากการใช้ยา เช่น การถดถอยของการทำงานของอวัยวะต่าง ๆ มีการลดลงของการทำงานของตับและไตมีการเปลี่ยนแปลงของร่างกายที่ทำให้ร่างกายจัดการกับยาหรือความไวต่อยาเปลี่ยนแปลงไป (เภสัชจลนศาสตร์และเภสัชพลศาสตร์) ผู้สูงอายุอาจใช้ยาหลายขนาน ทำให้ผู้สูงอายุมีความเสี่ยงในการเกิดผลข้างเคียงจากยามากขึ้น ดังนั้นการใช้กัญชาทางการแพทย์ในผู้สูงอายุที่เป็นโรคอัลไซเมอร์จึงต้องพิจารณาเป็นรายบุคคล โดยคำนึงถึงลักษณะที่แตกต่างกันในแต่ละคน อาการที่ต้องใช้ยา ความรุนแรงของอาการ โรคร่วมและผลข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้น

โรงพยาบาลประสาทเชียงใหม่เป็นโรงพยาบาลตติยภูมิในสังกัดกรมการแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข เชี่ยวชาญด้านโรคทางระบบประสาท ให้บริการผู้ป่วยในเขตภาคเหนือของประเทศไทย โดยโรคอัลไซเมอร์เป็น 1 ใน 5 ของกลุ่มโรคหลักของโรงพยาบาลประสาทเชียงใหม่ ในฐานะที่โรงพยาบาลมีพันธกิจในด้านวิชาการและผู้ป่วยโรคอัลไซเมอร์จำนวนหนึ่งมีความสนใจและต้องการใช้ผลิตภัณฑ์ คณะผู้วิจัยจึงจัดการวิจัยนี้เพื่อการศึกษาถึงผลลัพธ์และความปลอดภัยของการใช้สารสกัดจากกัญชาทางการแพทย์ในผู้ป่วยโรคอัลไซเมอร์

วัตถุประสงค์และวิธีการ

การศึกษานี้เป็นการวิจัยแบบเปิด (open label study) โดยเป็นการศึกษาความปลอดภัยและผลการใช้สารสกัดจากกัญชาทางการแพทย์ในผู้ป่วยโรคอัลไซเมอร์ ที่มารับการรักษาในโรงพยาบาลประสาทเชียงใหม่จำนวน 9 คน ติดตามผลการรักษา ก่อนและหลังการใช้สารสกัดจากกัญชาทางการแพทย์ในเดือนที่ 3

Inclusion criteria

- 1) ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคอัลไซเมอร์ โดยอายุรแพทย์ระบบประสาท
- 2) ผู้ป่วยได้รับการรักษาโรคอัลไซเมอร์ตามมาตรฐาน โดยมีการปรับขนาดของยาครั้งที่แล้วอย่างน้อย 3 เดือนก่อนเข้าร่วมการศึกษา
- 3) ผู้ป่วยเป็นผู้มีสัญชาติไทยมีเลขบัตรประจำตัวประชาชน 13 หลัก

4) ยินดีเข้าร่วมการวิจัย

Exclusion criteria

- 1) ผู้ป่วยมีการใช้สารสกัดจากกัญชาใด ๆ ภายใน 1 เดือนก่อนเข้าร่วมโครงการ
- 2) มีภาวะทางกายภาพที่ไม่สามารถเข้ารับยาที่มีส่วนผสมของกัญชา เช่น โรคตับเรื้อรัง, ไตวาย, HIV
- 3) ผู้ที่มีอาการรุนแรงของ unstable cardio-pulmonary disease, peripheral vascular disease, cerebrovascular disease และ arrhythmia หรือมีปัจจัยเสี่ยงของโรคหลอดเลือดหัวใจ
- 4) ผู้ป่วยมีประวัติใช้/ ติดสารเสพติด รวมถึงนิโคติน หรือเป็นผู้ติ่มสุราย่างหนัก

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 ทั้งก่อนและหลังการได้รับสารสกัดกัญชา

3. การติดตามความปลอดภัยโดยใช้แบบประเมินอาการไม่พึงประสงค์ (Adverse events)

4. การติดตามผลลัพธ์การรักษา ได้แก่ แบบคัดกรอง Thai-mental state examination (TMSE), แบบประเมินภาวะพุทธิปัญญา Montreal Cognitive Assessment (MoCA), ประเมินอาการวิตกกังวล Self-rating Anxiety Scale (SAS), แบบประเมินความเครียด (Stress Test), แบบประเมินคุณภาพการนอนหลับ The Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI), แบบประเมินการปฏิบัติกิจวัตรประจำวัน โดยใช้ดัชนีบาร์เธลเอดีแอล (Barthel ADL Index), ประเมินอาการซึมเศร้า Patient Health Questionnaire (PHQ9), ประเมินคุณภาพชีวิต EQ-5D-5L

ผู้วิจัยที่มีหน้าที่เป็นผู้ส่งใช้/ จ่าย สารสกัดกัญชาทางการแพทย์ได้รับประกาศนียบัตรรับรองผ่านการอบรม “การใช้สารสกัดจากกัญชาทางการแพทย์สำหรับบุคลากรทางการแพทย์” และได้รับใบอนุญาตเป็นผู้ส่งใช้/ จ่ายสารสกัดจากกัญชาในทางการแพทย์ มีการเฝ้าระวังและรายงาน ADR รวมถึงรายงานการรับจ่ายผลิตภัณฑ์

กัญชาโดยใช้การรักษากรณีจำเป็นสำหรับผู้ป่วยเฉพาะราย (Special Access Scheme; SAS) การศึกษานี้มีการลงนามร่วมมือวิจัยของอาสาสมัครหรือผู้แทน และได้รับการอนุมัติจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยแล้ว

แหล่งที่มาของกัญชา

สารสกัดกัญชาทางการแพทย์ที่ใช้ในโครงการเป็นผลิตภัณฑ์ที่ใช้เพื่อการรักษา (medical grade) จากองค์การเภสัชกรรม (THC:CBD=1:1) ใน 1 มิลลิลิตรประกอบด้วยสาร delta-9-tetrahydrocannabinol (THC) 27 มิลลิกรัม และสาร cannabidiol (CBD) 25 มิลลิกรัม ผู้ป่วยแต่ละคนจะเริ่มต้นสารสกัดกัญชา (1:1) ขนาดต่ำและปรับเพิ่มขนาดช้า ๆ การวิจัยครั้งนี้ผู้ป่วยได้รับกัญชา 1 หยดต่อวัน โดยให้หยดใต้ลิ้นก่อนนอน

การวิเคราะห์ข้อมูล

ข้อมูลที่ได้นำมาวิเคราะห์โดยใช้สถิติเชิงพรรณนา (descriptive statistics) แสดงค่าเป็นความถี่ ร้อยละ ค่าเฉลี่ย ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน ค่ามัธยฐาน, ค่าพิสัยควอไทล์ และเปรียบเทียบความแตกต่างก่อนและหลังการได้รับการรักษาด้วยสารสกัดกัญชา ด้วยสถิติ Wilcoxon signed-rank test

ผลการศึกษา

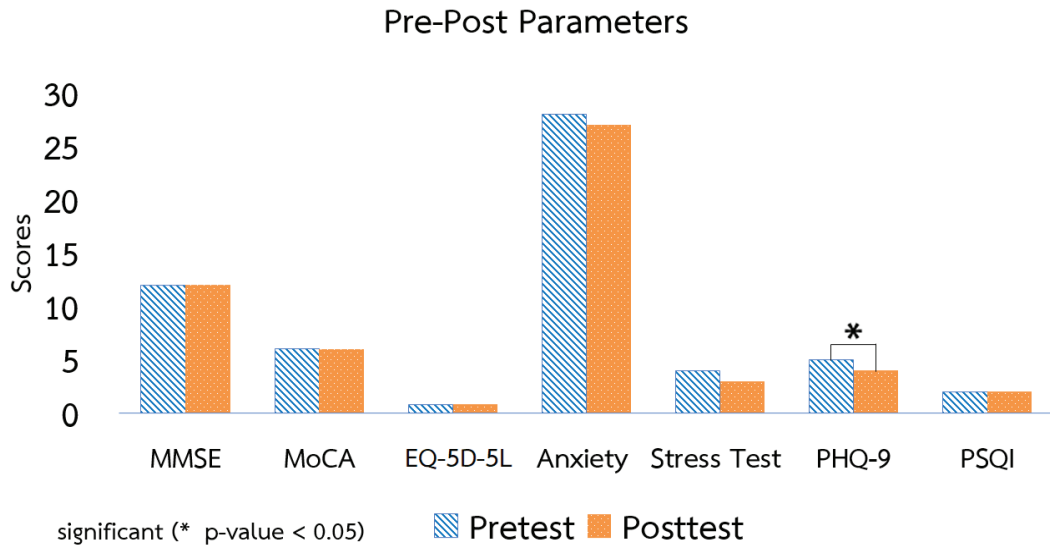
กลุ่มตัวอย่างผู้ป่วยโรคอัลไซเมอร์ที่เข้าเกณฑ์การวิจัยเข้าร่วมงานวิจัยทั้งหมด 9 ราย ออกจากงานวิจัยก่อนครบกำหนดจำนวน 1 ราย เนื่องจากมีอาการเวียนศีรษะ กลุ่มตัวอย่างส่วนใหญ่เป็นเพศหญิง (ร้อยละ 77.8) อายุเฉลี่ย 71 ปี ระยะเวลาเฉลี่ยของการเป็นโรคอัลไซเมอร์ 2 ปี ทุกรายยังคงได้รับยาอัลไซเมอร์ตามมาตรฐานเดิม ร้อยละ 44.4 ได้รับยา Memantine และยา Rivastigmine ดังตารางที่ 1

ตารางที่ 1 ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วยโรคอัลไซเมอร์ที่ได้รับกัญชาทางการแพทย์ (n=9)

	Median (IQR, Range)	จำนวน	ร้อยละ
เพศ			
ชาย		2	22.2
หญิง		7	77.8
อายุ (ปี)	71 (66.5-72.5, 64-87)		
ระยะเวลาการเป็นโรค (ปี)	2 (1-4, 1-14)		
ยาอัลไซเมอร์ที่ได้รับ			
Memantine		4	44.4
Rivastigmine		4	44.4
Aricept		3	33.3

ในการศึกษานี้ผู้ป่วยได้รับสารสกัดกัญชา ในปริมาณ 1 หยดต่อวัน หยดใต้ลิ้นก่อนนอน เมื่อเปรียบเทียบข้อมูลก่อนและหลังการให้กัญชา พบว่า น้ำหนัก, สภาพสมองเบื้องต้น (MMSE), ภาวะพุทธิปัญญา (MoCA), คุณภาพชีวิตด้านสุขภาพ (EQ-5D-5L), ความเครียด (Stress Test), ความวิตกกังวล (Anxiety) และการ

นอนหลับ (PHQI) ไม่มีความแตกต่างจากก่อนให้กัญชาอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ในส่วนของอาการซึมเศร้า (PHQ-9) มีความแตกต่างจากก่อนให้กัญชาอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยมีแนวโน้มลดลง (จาก 5 เป็น 4) ดังรูปที่ 1 และตารางที่ 2



รูปที่ 1 การเปรียบเทียบผลก่อนและหลังการใช้สารสกัดจากกัญชาทางการแพทย์

ตารางที่ 2 เปรียบเทียบค่ากลางผลการรักษา MMSE, MoCA, EQ-5D-5L, Stress Test, PHQ-9, Anxiety และ PSQI

รายการ	Median (IQR, Range)			p-value
	Pretest	Posttest	ค่าที่เปลี่ยนแปลง	
Weight (kg.)	46 (39.3-64.5, 32.6-76)	46 (38.5-63.4, 33-70)	0 (-1.3-0.2, -0.83-0.4)	0.223
MMSE	12 (9.5-20, 4-25)	12 (10-19.5, 4-25)	0 (-0.5-0, -3-5)	1.000
MoCA	6 (4.5-10.5, 0-20)	6 (4.5-10.5, 0-20)	0 (0-0, 0-1)	0.317
EQ-5D-5L	0.76 (0.58-0.84, 0.5-0.9)	0.83 (0.67-0.88, 0.5-0.9)	0.06 (0-0.09, -0.07-0.22)	0.141
Stress Test	4 (2-6.5, 2-7)	3 (2-6, 2-7)	0 (0-0, -3-0)	0.317
PHQ-9	5 (3-7, 0-10)	4 (2-7, 0-9)	-1 (-1.5-0, -3-0)	0.039*
Anxiety	28 (26-28, 24-36)	27 (24-28, 22-36)	0 (-1-0, -5-0)	0.059
PSQI	2 (1-4.5, 0-7)	2 (1-4.5, 0-7)	0 (0-0, -1-0)	0.317

* p-value < 0.05

นอกจากนี้การติดตามผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ เปรียบเทียบก่อนและหลังได้รับสารสกัดกัญชาพบว่า ค่าความสมบูรณ์ของเม็ดเลือด (CBC) ค่าการทำงานของตับ (liver function

test: Alk, AST, ALT) ค่าการทำงานของไต (Cr) และอิเล็กโทรไลต์ (electrolyte) ไม่มีความแตกต่างทางสถิติและอยู่ในเกณฑ์ปกติ ตามตารางที่ 3

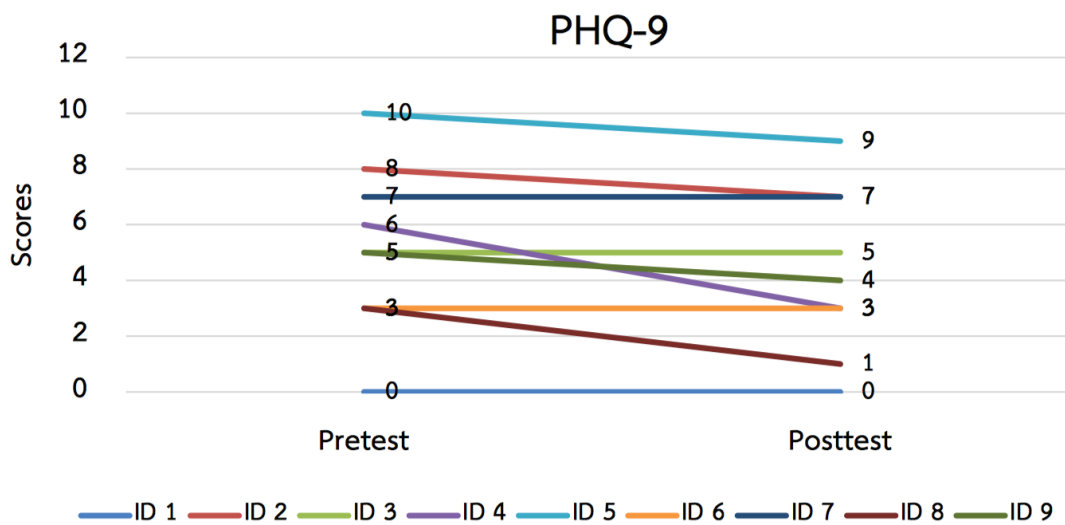
ตารางที่ 3 เปรียบเทียบค่ากลางและผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ

รายการ	Median (IQR, Range)		p-value
	Pretest	Posttest	
Hematocrit	37.7 (34.9-43.2, 32.1-46)	37.6 (42.6-35.9, 33.2-48.1)	1.000
การทำงานของตับ			
ALT	15 (8.5-23.5, 7-33)	14 (9.5-25, 9-34)	0.061
ALP	92 (72.5-109, 55-114)	83 (70.5-107.5, 49-132)	0.400
AST	20 (16-26, 11-33)	21 (16-5-30.5, 13-32)	0.364
Electrolyte			
Na	139.4 (138.5-142.2, 134.2-143.1)	140.7 (138.1-141.9, 137.2-143)	0.635
K	3.6 (3.5-3.7, 3.3-3.8)	3.7 (3.5-3.9, 3.3-4.1)	0.374
การทำงานของไต			
Cr	0.9 (0.8-1.3, 0.6-1.8)	0.9 (0.7-1.4, 0.6-1.9)	0.792

* p-value < 0.05

ผลการรักษาโดยใช้สารสกัดกัญชาจากแบบประเมินอาการ ซึมเศร้า (PHQ-9) ของผู้ป่วยทุกรายเปรียบเทียบก่อนและหลังการรักษา พบว่า กลุ่มตัวอย่างอาการซึมเศร้ามลดลงจำนวน 5 คน (ร้อยละ

55.6) และผู้ป่วยจำนวน 4 คน อาการซึมเศร้าไม่เปลี่ยนแปลง (ร้อยละ 44.4) ดังรูปที่ 2



รูปที่ 2 อาการซึมเศร้า (PHQ-9) เปรียบเทียบก่อนและหลังการรักษา

ในด้านความปลอดภัยจากขนาดยาที่ได้รับ กลุ่มตัวอย่าง ผู้เข้าร่วมส่วนใหญ่ไม่มีอาการข้างเคียง (8 คน) มีเพียง 1 คน ที่มีรายงานอาการข้างเคียง ได้แก่ อาการเวียนศีรษะ

วิจารณ์

การใช้สารสกัดกัญชาในผู้ป่วยโรคอัลไซเมอร์ควบคู่กับการรักษาโรคอัลไซเมอร์ตามมาตรฐานการรักษารักษาในแผน

ปัจจุบัน พบว่า การใช้สารสกัดกัญชาทางการแพทย์ใช้เพื่อการรักษา (medical grade) ที่มีสาร delta-9-tetrahydrocannabinol (THC) และสาร cannabidiol (CBD) ในอัตราส่วน 1:1 จำนวน 1 หยด ก่อนนอน มีแนวโน้มในการลดภาวะซึมเศร้าได้ อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ซึ่งอาการดังกล่าวเป็นผลมาจากสาร CBD ซึ่งอยู่ในกัญชา โดยออกฤทธิ์เพิ่มระดับ endocannabinoid เมื่อใช้สารดังกล่าวในขนาดปกติจะช่วยลด cellular reuptake และ hydrolysis ของ

anandamide ยับยั้งฤทธิ์ต่อต้านการกระตุ้น orphan receptor GPR55, 5-HT1A receptor และ CB1 receptor ทำให้ผู้ป่วย บางรายอารมณ์ดีขึ้น นอนหลับได้ดีขึ้น เพิ่มความอยากอาหาร แต่ไม่ได้ผลดีทุกราย เนื่องจากเป็นสารที่เซลล์ในระบบประสาทสามารถผลิตได้เอง¹⁵

สำหรับในประเทศไทยนั้น จากคำแนะนำของ กรมการแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข¹⁶ ได้มีแนวทางการใช้ผลิตภัณฑ์กัญชาทางการแพทย์ที่ยังไม่ได้รับคำรับรองตามตำรับ (unapproved products) ยกเว้นในกรณีที่ได้รับข้อมูลทางการแพทย์และเป็นความประสงค์ของผู้ป่วยและครอบครัวตามสิทธิขั้นพื้นฐาน โดยไม่แนะนำให้ใช้ผลิตภัณฑ์กัญชาในการรักษาหรือควบคุมอาการของผู้ป่วยเป็นอันดับแรก (first-line therapy) ซึ่งในการศึกษาดังกล่าว ผู้วิจัยได้ใช้สารสกัดกัญชาในผู้ป่วยโรคอัลไซเมอร์ควบคู่กับการรักษาตามมาตรฐานแผนปัจจุบัน

การศึกษาในครั้งนี้พบว่า การได้รับกัญชา (THC:CBD=1:1) จำนวน 1 หยดต่อวันในกลุ่มตัวอย่างซึ่งเป็นผู้สูงอายุมีความปลอดภัย และมีแนวโน้มที่จะลดอาการซึมเศร้าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่ในทางคลินิกค่าคะแนนที่ลดลง อาจไม่สามารถบอกได้ว่าอาการซึมเศร้าดีขึ้นเล็กน้อยเพียงใด จากการทบทวนวรรณกรรมพบว่ามีข้อมูลที่ยังจำกัดเกี่ยวกับผลของกัญชาต่ออาการซึมเศร้า แต่มีหลายการศึกษาที่แสดงให้เห็นถึงผลของการใช้กัญชากับอาการทางจิตเวชในผู้ป่วยโรคอัลไซเมอร์ ได้แก่ การศึกษาแบบ Systematic Review ในประเทศแคนาดา⁹ ซึ่งใช้กัญชาทางการแพทย์ประเภท THC ในผู้ป่วยโรคอัลไซเมอร์ในระยะที่ 2 และระยะสุดท้าย (moderate to severe stage) พบว่ามีอาการทางจิตเวชลดลง การศึกษาในประเทศสวีเดนพบว่า การใช้ CBD ช่วยลดอาการทางจิตเวชในผู้ป่วยอัลไซเมอร์ผ่านกลไกของสารสื่อประสาท (neurotransmitter system) ลดการสะสมของโปรตีนในสมอง (A β plaque accumulation and Tau phosphorylation) และต่อต้านการอักเสบ (anti-inflammatory effects)⁹ การศึกษาในประเทศอิสราเอล Shelef และคณะ ได้ทำโครงการนำร่องเกี่ยวกับประสิทธิผลและความปลอดภัยของกัญชาทางการแพทย์ ต่อพฤติกรรมและอาการทางด้านจิตใจในผู้ป่วยโรคอัลไซเมอร์โดยเป็นการศึกษาทดลองแบบเปิด (open label study) กลุ่มตัวอย่างคือผู้ป่วยโรคอัลไซเมอร์ทั้งหมด 11 ราย พบว่าคะแนนปัญหาด้านพฤติกรรมอารมณ์และจิตใจลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.01$) โดยเฉพาะอาการหลงผิด พฤติกรรมก้าวร้าว อารมณ์หงุดหงิด รวมถึงการนอนหลับพักผ่อนดีขึ้น¹⁰ การศึกษาในประเทศสหรัฐอเมริกา Volicer และคณะ ได้ศึกษาเกี่ยวกับผลของการใช้กัญชา (dronabinol) ต่อการเบื่ออาหารและพฤติกรรมที่รบกวนในผู้ป่วยโรคอัลไซเมอร์ที่รักษาตัวอยู่ในหอผู้ป่วยสมองเสื่อมจำนวน 15 ราย พบว่ากลุ่มที่ได้รับกัญชา 2.5 มิลลิกรัม/แคปซูล 2 มื้อต่อวันระยะเวลา 6 สัปดาห์แรก มีน้ำหนักตัวเพิ่มมากขึ้นและอาการก้าวร้าวลดลง¹² และการศึกษาของ Woodward และคณะ ได้ทำการศึกษาย้อนหลังเกี่ยวกับการใช้ยา dronabinol ในการรักษาอาการสับสนและพฤติกรรมก้าวร้าว

ในผู้ป่วยสมองเสื่อมที่มีปัญหาด้านพฤติกรรม โดยกลุ่มตัวอย่างคือผู้ป่วยโรคสมองเสื่อมและโรคอัลไซเมอร์ที่ได้รับการรักษาใน Geriatric Neuropsychiatric Unit โรงพยาบาล McLean จำนวน 40 ราย กลุ่มตัวอย่างทั้งหมดได้รับยา dronabinol เฉลี่ย 7.03 มิลลิกรัมต่อวัน ระยะเวลาที่ได้รับเฉลี่ย 16.88 วัน พบว่าอาการอยู่ไม่นิ่งและพฤติกรรมก้าวร้าวลดลงอย่างมีนัยสำคัญ¹³

ในทางตรงกันข้าม มีการศึกษาในประเทศเนเธอร์แลนด์ โดย Van Den Elsen และคณะศึกษาเกี่ยวกับการใช้กัญชาเฉพาะสาร THC ในกลุ่มผู้ป่วยสมองเสื่อมที่มีอาการทางจิตประสาท รูปแบบการวิจัยเป็น randomized, double-blind, placebo-controlled กลุ่มตัวอย่างคือผู้สูงอายุที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคอัลไซเมอร์หรือโรคสมองเสื่อมที่มีอาการทางจิตประสาท และมีอาการกระสับกระส่าย ก้าวร้าวหรือพฤติกรรมทางด้านการเคลื่อนไหวที่ผิดปกติร่วมด้วย แบ่งการทดลองเป็น 2 กลุ่ม กลุ่มทดลองและกลุ่มตัวอย่างจำนวน 24 ราย ได้รับ THC รับประทานวันละ 4.5 มิลลิกรัมระยะเวลา 3 สัปดาห์ กลุ่มควบคุมกลุ่มตัวอย่างจำนวน 26 รายได้รับยาหลอก (placebo) เป็นยา acetaminophen 1,000 มิลลิกรัม 3 ครั้งต่อวัน ระยะเวลา 3 สัปดาห์เช่นกัน ผลการทดลองพบว่า จากการประเมินด้วย Neuropsychiatric Inventory (NPI) พบว่าอาการทางจิตประสาทดีขึ้นทั้ง 2 กลุ่มภายหลัง 21 วัน และไม่มีความแตกต่างระหว่างกลุ่มควบคุม (placebo) และกลุ่มทดลอง ผลการศึกษานี้จึงสรุปว่าการให้กัญชาที่มีสาร THC ในปริมาณ 4.5 มิลลิกรัมต่อวันไม่มีประสิทธิผลในการลดพฤติกรรมที่ผิดปกติของผู้ป่วยโรคสมองเสื่อม (Class I)¹⁴

ข้อมูลจากราชวิทยาลัยอายุรแพทย์แห่งประเทศไทย พบว่า ยังไม่มีข้อมูลเพียงพอที่จะนำสารสกัดจากกัญชามาใช้ในมนุษย์เพื่อรักษาโรคและอาการทางระบบประสาท เช่น ภาวะสมองเสื่อมชนิดอัลไซเมอร์ หรือ ภาวะสมองเสื่อมชนิดอื่น ๆ และปัจจุบันยังไม่มีหลักฐานที่ชัดเจนในมนุษย์ว่า กัญชาหรือสารสกัดจากกัญชาสามารถป้องกัน ชะลอโรคสมองเสื่อมหรือรักษาอาการอื่นเนื่องมาจากการเสื่อมของสมอง เช่น ความผิดปกติด้านการรู้คิดและอาการทางประสาทจิตเวชได้¹⁵

สำหรับอาการข้างเคียงมีเพียงเล็กน้อย จำนวน 1 รายได้แก่อาการเวียนศีรษะ ซึ่งอาการดังกล่าวเป็นผลมาจากสาร THC ซึ่งอยู่ในกัญชา โดยออกฤทธิ์กระตุ้นที่ (CB1) receptors สารดังกล่าวออกฤทธิ์ในระบบสมองหลายแห่ง และขัดขวางการสื่อประสาทระหว่างเซลล์สมอง โดยเฉพาะในส่วนที่เป็น posterior cingulate cortex (วัดด้วยวิธี functional magnetic resonance imaging)¹⁵

ข้อจำกัดในการวิจัย

1. งานวิจัยนี้เป็นงานวิจัยแบบเปิด ความคาดหวังผลการรักษาในทางบวก ความเชื่อและทัศนคติของกลุ่มตัวอย่างอาจมีผลต่อผลลัพธ์ในการรักษาในครั้งนี้
2. งานวิจัยนี้ยังไม่มีเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุมที่ไม่ได้ใช้สารสกัดกัญชา จึงยังไม่สามารถสรุปได้ว่าการรักษาด้วยสารสกัดกัญชา ร่วมกับการรักษาตามมาตรฐานจะได้ผลแตกต่างจากกลุ่มผู้ป่วยที่

รักษาด้วยวิธีมาตรฐานอย่างเดียวหรือไม่

3. กลุ่มตัวอย่างมี 9 คน ซึ่งในทางสถิติถือเป็นจำนวนน้อย เนื่องจากวิจัยดังกล่าวต้องมีการติดตามผลการรักษาอย่างต่อเนื่อง เป็นเวลานานทำให้ผู้ที่มีคุณสมบัติหลายท่านไม่ยินยอมเข้าร่วมงานวิจัย และเกิดปัญหาการระบาดของโรค COVID-19 รวมทั้งยาที่มีจำนวนจำกัด ทำให้จำนวนตัวอย่างอาจไม่เพียงพอให้พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติได้ อย่างไรก็ตามในงานวิจัยแบบทดลองการใช้กัญชาทางการแพทย์ที่ผ่านมา มีกลุ่มตัวอย่างระหว่าง 7-24 คนและมีความแตกต่างด้านอายุ การศึกษานี้กลุ่มตัวอย่างมีลักษณะใกล้เคียงกับกลุ่มผู้ป่วยโรคอัลไซม์เมอร์ที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลประสาทเชียงใหม่ ทำให้ผลการศึกษามีแนวโน้มที่จะนำไปประยุกต์ใช้กับการให้บริการในอนาคตได้

ข้อเสนอแนะ

การศึกษาในครั้งนี้ มีจำนวนขนาดกลุ่มตัวอย่างที่น้อย และจากการทบทวนวรรณกรรมพบว่า การศึกษาวิจัยในเรื่องการใช้สารสกัดกัญชาในผู้ป่วยโรคอัลไซม์เมอร์ ยังคงมีการศึกษาในวงที่จำกัด ดังนั้น ข้อเสนอแนะในการทำวิจัยครั้งต่อไปคือ

1. ควรศึกษาวิจัยแบบพหุสถาบัน เพื่อเพิ่มจำนวนกลุ่มตัวอย่างในการศึกษา
2. ควรการศึกษาเชิงทดลองมีกลุ่มเปรียบเทียบเพื่อลดอคติ
3. ควรศึกษาและติดตามในระยะยาวเพื่อดูผลการรักษาและผลข้างเคียง รวมทั้ง therapeutic effects หลังจากหยุดยา
4. ประเมินอาการที่ไม่เกี่ยวกับการเคลื่อนไหวอื่นเช่นภาวะพุทธิปัญญา (cognitive function) และอาการที่เกี่ยวข้องกับประสาทอัตโนมัติเพิ่มเติม

สรุป

ผลการศึกษาการใช้สารสกัดกัญชา จำนวน 1 หยดในกลุ่มตัวอย่างซึ่งเป็นผู้สูงอายุที่เป็นโรคอัลไซม์เมอร์ มีความปลอดภัยและช่วยลดอาการซึมเศร้าได้โดยไม่ส่งผลกระทบต่อการทำงานของตับและไตอาการซึมเศร้ามลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.05$) ทั้งนี้ มีอาการข้างเคียงเล็กน้อยจำนวน 1 รายได้แก่ อาการเวียนศีรษะ

Reference

1. Phunthumchinda K, Bunnag S. Dementia: aging or disease?. Bangkok: Khobfai Publishers 2000.
2. Prasat Neurological Institute. Clinical practice guidelines: Dementia. Bangkok: Prasat Neurological Institute, Department of Medical Science 2010.
3. World Health Organization. Dementia: a public health priority. United Kingdom: WHO; 2012.
4. Alzheimer's Association. 2010 Alzheimer's disease facts and figures. Alzheimers Dement 2010; 6:158-94.
5. Mayo clinic. Alzheimer's stages: How the disease progresses. [Internet] 2004 [cited 2019 July 13]. Available from: <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/alzheimers-disease/in-depth/alzheimers-stages/art-20048448>
6. Boonwang S. Background behavior among the elderly with alzheimer's disease. Journal of Community Development Research 2011; 4:118-28.
7. Department of Medical Health. Cannabis and dementia: benefit or harm? [Internet] 2019 [cited 2019 Nov 13]. Available from: <https://www.dmh.go.th/news-dmh/view.asp?id=29755>
8. Santibanez RA, Sepehry AA, Robin Hsiung G-Y. Cannabis and alzheimer's disease: a systematic review of the evidence. Alzheimers & Dementia [Internet]. 2017 [cited 2019 Jul 9]. Available from: <https://alzjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1016/j.jalz.2017.06.674>
9. Liu CS, Chau SA, Ruthirakuhan M, Lanctôt KL, Herrmann N. Cannabinoids for the treatment of agitation and aggression in alzheimer's disease. CNS Drugs 2015; 29: 615-23.
10. Shelef A, Barak Y, Berger U, Paleacu D, Tadger S, Plopsky I, Baruch Y. Safety and efficacy of medical cannabis oil for behavioral and psychological symptoms of dementia: an-open label, add-on, pilot study. J Alzheimers Dis 2016; 51: 15-9.
11. Lim K, See YM, Lee J. A systematic review of the effectiveness of medical cannabis for psychiatric, movement and neurodegenerative disorders. Clin Psychopharmacol Neurosci 2017; 15: 301.
12. Volicer L, Stelly M, Morris J, McLaughlin J, Volicer BJ. Effects of dronabinol on anorexia and disturbed behavior in patients with alzheimer's disease. Int J Geriatr Psychiatry 1997; 12: 913-9.
13. Woodward MR, Harper DG, Stolyar A, Forester BP, Ellison JM. Dronabinol for the treatment of agitation and aggressive behavior in acutely hospitalized severely demented patients with noncognitive behavioral symptoms. Am J Geriatr Psychiatry 2014; 22: 415-9.
14. van den Elsen GA, Ahmed AI, Verkes RJ, Kramers C, Feuth T, Rosenberg PB, van der Marck MA, Rikkert MG. Tetrahydrocannabinol for neuropsychiatric symptoms in dementia: a randomized controlled trial. Neurology 2015; 84: 2338-46.
15. Leelarasamee A, Srisubat A, Srisukho C, Wongsirisuwan M, editors. Guidance on Cannabis for medical use. Bangkok: Medical Council; 2019.
16. Department of Medical Service. Guidance on Cannabis for Medical Use. [Internet]. 2021 [cited 2020 Jan 31]. Available from: <https://mnfda.fda.moph.go.th/narcotic/wp-content/uploads/2021/04/Guidance-Updated-v-update-V.4260464.pdf>