



กัญชากับโรคพาร์กินสัน (Cannabis and Parkinson's disease)

สถาบันประสาทวิทยา กรมการแพทย์

กัญชา (Cannabis) เป็นพืชชนิดหนึ่งมีหลายสายพันธุ์ โดย 3 สายพันธุ์ที่พบมาก ได้แก่ Cannabis sativa, Cannabis indica, และ Cannabis ruderalis พืชกัญชาพบสาร cannabinoids เรียกว่า phytocannabinoids โดยสารที่พบมาก ได้แก่ delta-9-tetrahydrocannabinol (THC) และ cannabidiol (CBD) ในร่างกายมนุษย์พบสาร cannabinoids เช่นเดียวกัน เรียกว่า endocannabinoids ได้แก่ N-arachidonylethanolamine (AEA, anandamide) และ 2-arachidonoylglycerol (2-AG) โดยจับกับตัวรับ (cannabinoid receptor) เพื่อออกฤทธิ์ทั้ง CB1 และ CB2 receptors สารกัญชาที่ถูกสังเคราะห์ขึ้นสามารถจับกับตัวรับในร่างกาย เรียกว่า synthetic cannabinoids เช่น Dronabinol, Nabilone และ Nabiximols เป็นต้น ปัจจุบัน cannabinoids ถูกนำมาใช้ในการศึกษาวิจัยและรักษาโรคพาร์กินสัน (Parkinson's disease) ในหลายประเทศรวมถึงประเทศไทย บทความนี้จะมุ่งเน้นไปยังการทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้องถึงประสิทธิผล (efficacy) และเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ (adverse event) ของ cannabinoids ในผู้ป่วยโรคพาร์กินสัน โดยจะแบ่งหัวข้อตามชนิดของ cannabinoids

Cannabidiol (CBD)

การศึกษาแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุม (randomized controlled trial; RCT) โดย Chagas และคณะ¹ เปรียบเทียบประสิทธิผลของ CBD 300 mg, CBD 75 mg, และ placebo ในผู้ป่วยพาร์กินสัน 21 คน ไม่พบความแตกต่างของคะแนน Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) part I-IV แต่พบความแตกต่างของคุณภาพชีวิตคะแนนรวม The Parkinson's Disease Questionnaire-39 (PDQ-39) และคะแนนย่อยใน domain ของ activities of daily living (ADL) และ stigma โดยสนับสนุน CBD 300 mg มากกว่า placebo การศึกษา crossover RCT โดย de Faria และคณะ² เปรียบเทียบประสิทธิผลของ CBD 300 mg และ placebo ในผู้ป่วยพาร์กินสัน 24 คนในสถานการณ์จำลอง simulated public speaking test (SPST) พบว่า CBD สามารถลดขนาดของอาการสั่น (tremor amplitude) และอาการกังวล (anxiety) ได้ แต่ไม่พบความแตกต่างของอาการเคลื่อนไหวช้า (bradykinesia) การศึกษา RCT โดย Almeida และคณะ³ เปรียบเทียบประสิทธิผลของ CBD 300 mg และ placebo ในผู้ป่วยพาร์กินสัน 33 คน ไม่พบความแตกต่างของคะแนน MDS-UPDRS part I-III, โรคนอนละเมอที่เกิดในระหว่างการหลับที่ตากระตุก (REM

sleep behavior disorder), คุณภาพชีวิตวัดโดย PDQ-39, อาการกังวล, อาการซึมเศร้า (depression), คุณภาพการนอนหลับ และอาการง่วงนอนระหว่างวัน (excessive daytime sleepiness) แต่พบความแตกต่างของความพึงพอใจในการนอนหลับ (sleep satisfaction) ในสัปดาห์ที่ 4 และ 8

การศึกษาแบบเปิดและไม่มีการควบคุม (open-label, non-comparative study; OL) โดย Zuardi และคณะ⁴ ศึกษาประสิทธิผลของ CBD ขนาดยาเฉลี่ย 150 - 400 mg ในผู้ป่วยพาร์กินสัน 6 คน พบว่า อาการหลอน (psychosis) ลดลง และคะแนน total UPDRS ลดลง อีกการศึกษาประเภทเดียวกัน โดย Leehey และคณะ⁵ ศึกษาประสิทธิผลของ CBD ขนาดยา 5-25 mg/kg/day ในผู้ป่วยพาร์กินสัน 10 คน พบว่า คะแนน total MDS-UPDRS และ motor MDS-UPDRS (part II-IV) ลดลง รวมถึงการนอนหลับ การควบคุมอารมณ์และพฤติกรรมดีขึ้น การศึกษารายงานผู้ป่วย (case series) โดย Chagas และคณะในผู้ป่วยพาร์กินสัน 4 คนที่ได้รับ CBD ขนาดยา 75-300 mg พบว่า RBD ลดลง

ไม่พบเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการใช้ CBD ในการศึกษา RCT¹⁻³ แต่พบในการศึกษา Open-label⁵ โดยไม่ใช่ผลข้างเคียงที่รุนแรง เช่น ท้องเสีย ง่วงนอน อ่อนล้า น้ำหนักเพิ่ม มีน้มน้ำตาลในเลือดสูง เป็นต้น

Delta-9-tetrahydrocannabinol (THC)

Nabilone เป็นสารสังเคราะห์ที่มีโครงสร้างคล้าย THC มีการศึกษา crossover RCT โดย Sieradzan และคณะ⁷ เปรียบเทียบประสิทธิผลของ nabilone 0.03 mg/kg และ placebo ในผู้ป่วยพาร์กินสัน 7 คน พบว่า nabilone สามารถลดอาการยุกยิก (dyskinesia) ได้ แต่ไม่พบความแตกต่างของการเคลื่อนไหวด้านอื่น ๆ วัดโดย modified Webster Scale การศึกษา RCT โดย Peball และคณะ⁸ เปรียบเทียบประสิทธิผลของ nabilone 0.25-1.75 mg และ placebo ในผู้ป่วยพาร์กินสัน 38 คนพบว่า nabilone สามารถลดอาการที่ไม่เกี่ยวข้องกับการเคลื่อนไหว (non-motor symptoms) วัดด้วย MDS-UPDRS part I โดยเฉพาะหัวข้อ anxious mood กับ sleep problems แต่ไม่พบความแตกต่างของคะแนน MDS-UPDRS part II-III, อาการง่วงนอนระหว่างวัน, อาการอ่อนล้า (fatigue), อาการกังวลและซึมเศร้า, คุณภาพชีวิตที่วัดด้วย PDQ-39, และอาการปวด แต่พบเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการใช้ nabilone แต่ไม่รุนแรง เช่น อ่อนล้า มีน้มน้ำตาลในเลือดสูง ง่วงนอน ติดเชื้อทางเดินหายใจส่วนบน ปากแห้ง เวียนศีรษะ ความดันโลหิตต่ำหลังเปลี่ยนท่า รู้สึกอ่อนล้า เป็นต้น^{7, 8}

THC:CBD

การศึกษา crossover RCT โดย Carroll และคณะ⁹ เปรียบเทียบประสิทธิผลของ oral cannabis extract (2.5 mg of THC และ 1.25 mg of CBD ต่อแคปซูล) ขนาดยา 0.034 - 0.25 mg/kg of THC และ placebo ในผู้ป่วยพาร์กินสัน 19 คน ไม่พบความแตกต่างของอาการยุกยิก, คะแนน total UPDRS, คุณภาพชีวิตที่วัดด้วย PDQ-39, อาการปวด และการนอนหลับ

ในประเทศไทยมีการศึกษา open-label, non-comparative study โดยกิตติพิศ ทศนบรรจง ที่ศึกษาเรื่องผลการรักษาและความปลอดภัยของการใช้น้ำมันกัญชาสกัดในผู้ป่วยพาร์กินสัน โรงพยาบาลสกลนคร ในปี พ.ศ. 2563 ศึกษาประสิทธิผลของ THC:CBD (1:1) oil ประกอบด้วย THC 27 mg และ CBD 25 mg ต่อ 1 มิลลิลิตรขนาดยา 2-5 หยดต่อวันในผู้ป่วยพาร์กินสัน 16 คน พบว่า คะแนน total UPDRS และ UPDRS part I-IV ลดลง, คุณภาพชีวิตที่วัดด้วย PDQ-8 ดีขึ้น, คุณภาพการนอนหลับดีขึ้น, และคะแนน Thai Mental State Examination (TMSE) ไม่แตกต่างภายหลังได้รับยา และการศึกษาประเภทเดียวกัน โดยศศิธรและคณะ¹¹ ศึกษาประสิทธิผลของ THC:CBD (1:1) oil สูตรเดียวกันขนาดยา 2-5 หยดต่อวันในผู้ป่วยพาร์กินสัน 12 คน พบว่า คะแนน total UPDRS และ UPDRS part II-IV ลดลง, ความเครียด (stress) ลดลง, และคุณภาพการนอนหลับดีขึ้น แต่อาการกังวลและซึมเศร้าไม่แตกต่างหลังได้รับยา พบเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการใช้ THC:CBD ในการศึกษา RCT⁹ และ Open-label^{10, 11} แต่ไม่รุนแรง เช่น ง่วงนอน รู้สึกอ่อนล้า ปากแห้ง เสียสมาธิ ท้องเสีย ท้องผูก มีน้มน้ำตาลในเลือดสูง เป็นต้น

สรุป

Cannabinoids มีหลักฐานจากการศึกษา RCT ว่าสามารถช่วยลดอาการที่ไม่เกี่ยวข้องกับการเคลื่อนไหวในผู้ป่วยพาร์กินสัน โดยเฉพาะอาการกังวล และการนอนหลับ ส่วนอาการทางการเคลื่อนไหวและอาการยุกยิก ยังไม่มีหลักฐานจากการศึกษา RCT ชัดเจน ถึงแม้ว่าการศึกษา OL จะพบว่าอาการทางการเคลื่อนไหวดีขึ้น อาจอธิบายได้จากกลไกการทำงานของ endocannabinoid system บริเวณ basal ganglia หรืออาจเกิดจากปรากฏการณ์ยาหลอก (placebo effect)¹² ผลข้างเคียงของการใช้ cannabinoids ส่วนใหญ่ไม่รุนแรงและดีขึ้นหลังหยุดยา จากข้อมูลทั้งหมดในปัจจุบัน ควรมีการศึกษาเพิ่มเติมถึงประสิทธิผลในแง่มุมต่าง ๆ ของการใช้ cannabinoids รักษาผู้ป่วยโรคพาร์กินสันต่อไป

References

1. Chagas MHN, 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 (Oxf)*. 2014 Nov;28(11):1088–98.
2. de Faria SM, de Moraes 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 (Oxf)*. 2020 Feb;34(2):189–96.
3. Almeida CMO, Brito MMC, Bosaipo NB, Pimentel AV, Tumas V, Zuardi AW, et al. Cannabidiol for Rapid Eye Movement Sleep Behavior Disorder. *Mov Disord*. 2021 Jul;36(7):1711–5.
4. Zuardi A, Crippa J, Hallak J, Pinto J, Chagas M, Rodrigues G, et al. Cannabidiol for the treatment of psychosis in Parkinson's disease. *J Psychopharmacol (Oxf)*. 2009 Nov;23(8):979–83.
5. Leehey MA, Liu Y, Hart F, Epstein C, Cook M, Sillau S, et al. Safety and Tolerability of Cannabidiol in Parkinson Disease: An Open Label, Dose-Escalation Study. *Cannabis Cannabinoid Res*. 2020 Dec 1;5(4):326–36.
6. Chagas MHN, Eckeli AL, Zuardi AW, Pena-Pereira MA, Sobreira-Neto MA, Sobreira ET, et al. Cannabidiol can improve complex sleep-related behaviours associated with rapid eye movement sleep behaviour disorder in Parkinson's disease patients: a case series. *J Clin Pharm Ther*. 2014 Oct;39(5):564–6.
7. Sieradzan KA, Fox SH, Hill M, Dick JPR, Crossman AR, Brotchie JM. Cannabinoids reduce levodopa-induced dyskinesia in Parkinson's disease: A pilot study. *Neurology*. 2001 Dec 11;57(11):2108–11.
8. Peball M, Krismer F, Knaus H, Djamshidian A, Werkmann M, Carbone F, et al. Non-Motor Symptoms in Parkinson's Disease are Reduced by Nabilone. *Ann Neurol*. 2020 Oct;88(4):712–22.
9. 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 Oct 12;63(7):1245–50.
10. Sirimaharaj S, Kongmee W, Sangsawang C, Threetipayarak A, Krajangkaew N, Thammapak P, et al. Effectiveness and Safety Evaluation of Medical Cannabis in Parkinson's disease in Chiang Mai Neurological Hospital. *Journal of the Department of Medical Services*. 2020; 46(1):218-227
11. Gertsch J. The Intricate Influence of the Placebo Effect on Medical Cannabis and Cannabinoids. *Med Cannabis Cannabinoids*. 2018 Jun 12;1(1):60–4.