

## บทนำ

โรคพาร์กินสัน (Parkinson's disease) เป็นภาวะความเสื่อมของระบบประสาท (neurodegenerative disorder) ซึ่งพบได้ค่อนข้างบ่อยในผู้สูงอายุ พยาธิกำเนิดของโรค โดยเกิดความเสื่อมบริเวณสมองส่วน substantia nigra มีผลต่อการทำงานของสารสื่อประสาทโดปามีน (dopaminergic neuron) ซึ่งสารสื่อประสาทหลักที่เกี่ยวข้องกับโรคพาร์กินสันนั้น คือ สารสื่อประสาทโดปามีน โดยกลไกความเสื่อมดังกล่าวเกี่ยวข้องกับการสะสมโปรตีนผิดประเภท (misfolded proteins) ภายในเซลล์ และ Lewy bodies ซึ่งนำไปสู่การเสื่อมของระบบประสาท อนุมูลอิสระเข้าไปทำลายระบบต่างๆ ของเซลล์ (oxidative stress) การทำลายสมองจากสารพิษ (excitotoxicity) และ ภาวะการอักเสบ (neuroinflammation) เป็นสาเหตุของโรคทางระบบประสาทเสื่อม (neurodegenerative) ส่งผลให้เกิดอาการแสดงในด้านการเคลื่อนไหวผิดปกติ เช่น การเคลื่อนไหวช้า (bradykinesia) อาการสั่น (rest tremor) อาการกล้ามเนื้อแข็งเกร็ง (rigidity) และปัญหาการทรงตัว (postural instability) รวมทั้งมีอาการอื่นๆ ที่ไม่เกี่ยวข้องกับการเคลื่อนไหว (non-motor symptoms) เช่น การได้รับกลิ่นลดลง ท้องผูก ซึมเศร้า อาการปวดเกร็งกล้ามเนื้อ และปัญหาด้านการนอน เป็นต้น

วิธีการในการรักษาในปัจจุบันมีจุดมุ่งหมายเพื่อเพิ่มการส่ง dopaminergic เพื่อไปทดแทนสารสื่อประสาทโดปามีนที่ลดลง เช่น ยาเลโวโดปา (levodopa) ยากลุ่มเสริมตัวรับโดปามีน (dopamine agonist) เป็นต้น โดยพบว่าการรักษาโรคพาร์กินสันด้วยยาในระยะแรก (early Parkinson's disease) ผู้ป่วยจะมีการตอบสนองต่อยาดีมาก (honeymoon period) แต่ภายหลังจะพบปัญหาการตอบสนองต่อยาที่ไม่สม่ำเสมอ (motor fluctuation) เพิ่มขึ้นตามระยะเวลาที่ผู้ป่วยรับประทานยารักษาโรคพาร์กินสัน

ในช่วงไม่กี่ปีที่ผ่านมาประเทศไทย มีความสนใจเพิ่มขึ้นในการใช้กัญชาทางการแพทย์ แต่จนถึงปัจจุบันมีหลักฐานที่จำกัดเกี่ยวกับประโยชน์ของสารสกัดน้ำมันกัญชาในการรักษาโรคพาร์กินสัน

# ผลการรักษาและความปลอดภัยของการใช้น้ำมันกัญชาสกัด ในผู้ป่วยพาร์กินสัน โรงพยาบาลสกลนคร

กิตติพงศ์ กัคนุสรวง

กิตติพงศ์ กัคนุสรวง  
อายุรแพทย์ประสาทวิทยา กลุ่มงานอายุรกรรม โรงพยาบาลสกลนคร

ผู้รับผิดชอบบทความ:  
อ.ว. กิตติพงศ์ กัคนุสรวง  
กลุ่มงานอายุรกรรม โรงพยาบาลสกลนคร อ.เมือง จ.สกลนคร

แคนนาบินอยด์ในร่างกาย (endocannabinoid) เป็นส่วนประกอบทางเคมีที่ร่างกายมนุษย์สร้างขึ้นได้เองตามธรรมชาติ เช่น Anandamine 2AG เป็นต้น ออกฤทธิ์โดยการเชื่อมต่อกับ cannabinoid receptor เข้าไปกระตุ้น receptors ต่างๆ เช่น CB1, CB2 ส่งผลต่อกระบวนการทางชีววิทยาในร่างกายที่เกี่ยวกับความสมดุลของระบบต่างๆ ในร่างกาย (homeostasis) ซึ่งรวมทั้งระบบการเรียนรู้ ระบบการทรงตัวหรือเคลื่อนไหว การเจ็บปวด และอารมณ์ เป็นต้น ซึ่งระบบเอ็นโดแคนนาบินอยด์ก็สามารถควบคุมสมองในส่วนที่ควบคุมการเคลื่อนไหวของร่างกายได้ด้วยเช่นกัน โดยมีการศึกษาค้นพบว่า การส่งสัญญาณของระบบเอ็นโดแคนนาบินอยด์ที่มีประสิทธิภาพสามารถทำให้การเคลื่อนไหวของร่างกายมีประสิทธิภาพดีขึ้น<sup>1</sup> ซึ่งพบว่า ระบบเอ็นโดแคนนาบินอยด์ที่อยู่บริเวณ basal ganglion ก็สามารถออกฤทธิ์ในการส่งสัญญาณควบคุมการปล่อยสารสื่อประสาทที่เกี่ยวข้องกับสารโดปามีนได้ด้วยเช่นกัน<sup>2</sup>

ในผู้ป่วยพาร์กินสัน ระดับ endocannabinoid ในน้ำไขสันหลังจะเพิ่มขึ้น<sup>3</sup> และ มีการเพิ่มขึ้นของ CB1 receptor (upregulation) บริเวณฐานปมประสาท (basal ganglion) ในหนูทดลองที่เป็นพาร์กินสันในระยะกลางถึงปลายของโรค แต่ในระยะเริ่มแรก (presymptomatic) ของโรคนั้น ตัวรับ CB1 นั้นถูกทำให้ตอบสนองลดลง (downregulated)<sup>4</sup> ซึ่งอาจทำให้ basal ganglion เสี่ยงต่อความเป็นพิษ (excitotoxicity) ของเซลล์สมองผู้ป่วยพาร์กินสัน ในการศึกษาเซลล์ประสาทที่ถูกทำลาย (acute neuronal injury) พบว่ามีการเพิ่มขึ้นของ endocannabinoid ซึ่งสามารถลดความเป็นพิษ (excitotoxicity) โดยผ่านหลายกลไก (CB1-mediated inhibition of glutamatergic transmission, reduction of calcium influx, and subsequent inhibition of deleterious cascades, TNF-alpha formation, and anti-oxidant activity) มีผลให้เกิดเป็นการปกป้องระบบประสาท (neuroprotective)<sup>5</sup> เนื่องจากตัวรับการกระตุ้นตัวรับ CB (CB receptor agonists) มีการส่งเสริมภาวะ hypokinesia<sup>1</sup> การยับยั้งตัวรับ CB1 (CB<sub>1</sub> receptor antagonists) จึงเป็นทางเลือกที่ดีกว่าสำหรับการรักษา

PD เพื่อตอบโต้ผลที่ตามมาของการเปลี่ยนแปลงของระบบ CB ที่เกิดขึ้นในระยะลุกลามของโรค การศึกษาพรีคลินิกแสดงให้เห็นว่าการยับยั้ง CB<sub>1</sub> receptor โดยยา Rimonabant ลดการเคลื่อนไหวช้า (hypokinesia) ในสัตว์ทดลองที่เป็นพาร์กินสัน ในลักษณะที่มีประสิทธิภาพ โดยเฉพาะอย่างยิ่งในขนาดต่ำ<sup>6</sup> บางการศึกษา พบว่า CB agonists มีคุณสมบัติป้องกันระบบประสาท (neuroprotective) ซึ่งจะหยุดการเสื่อมของระบบประสาท (neurodegenerative) กับโรคนี้ ทั้งเดลต้า-9-เตตราไฮโดรแคนนาบินอล ( $\Delta^9$ -THC) และ CBD ได้รับการค้นพบว่ามีฤทธิ์ปกป้องเซลล์ประสาทโดปามีนิกนิโคติน (nigrostriatal dopaminergic neurons) จาก neurotoxin 6-hydroxydopamine ผ่านทาง nonreceptor, สารต้านอนุมูลอิสระ<sup>7</sup>

ส่วนสารไฟโตแคนนาบินอยด์ (phytocannabinoids) พบได้มากในพืชกัญชา (cannabis) ทำหน้าที่เหมือนสารสื่อประสาทชนิดหนึ่ง คล้ายกับสารเอ็นโดแคนนาบินอยด์ (endocannabinoids) ที่ร่างกายสร้างขึ้นเอง ซึ่งพบสารต่างๆ แล้วมากกว่า 151 ชนิด เช่น THC และ THCV กระตุ้น receptor และ CBD สามารถลดการทำงานของ receptor เป็นต้น และกัญชาก็มีบทบาทในการควบคุมการทำงานหรือมีผลต่อการทำงานในระบบเอ็นโดแคนนาบินอยด์ ซึ่งระบบนี้ปัจจุบันก็พบว่า มีส่วนสัมพันธ์กับการควบคุมระบบการเคลื่อนไหวและทรงตัวของมนุษย์ด้วย ดังนั้น กัญชาจึงเปรียบเสมือนกับสารสื่อประสาทที่จะเข้าไปมีผลในการปรับสมดุลหรือควบคุมเพื่อทำให้ภาวะโรคพาร์กินสันดีขึ้นได้ เพราะจะไปทำให้สารสื่อประสาทที่มีความผิดปกติกลับมาทำงานได้อย่างใกล้เคียงเหมือนเดิม นอกจากนี้ กัญชา กัญชง ยังสามารถลดการอักเสบของเซลล์สมอง ซึ่งเป็นสาเหตุสำคัญที่ทำให้ระบบสารสื่อประสาทในผู้ป่วยพาร์กินสันทำงานผิดปกติไป การลดการอักเสบ ก็เท่ากับทำให้ระบบสารสื่อประสาทกลับมาทำงานได้อย่างมีประสิทธิภาพมากขึ้น ทำให้อาการผู้ป่วยดีขึ้น จึงอาจเป็นอีกหนึ่งทางเลือกในการพัฒนาต่อยอดไปเป็นยาทางในการรักษาหรือบรรเทาโรคพาร์กินสันได้

จากคำแนะนำการใช้กัญชาทางการแพทย์ของกรมการแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข โรคพาร์กินสันจัดอยู่ใน

กลุ่มที่น่าจะได้ประโยชน์(ในการควบคุมอาการ)° ในกรณี  
ที่ผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วยวิธีมาตรฐานแล้วไม่สามารถ  
ควบคุมอาการของโรคได้ โดยนำผลิตภัณฑ์กัญชามาใช้  
กับผู้ป่วยเฉพาะราย SAS (Special Access Scheme)  
โดยออกแบบให้ประเมินความปลอดภัยและประสิทธิผล  
ควบคู่กันไป

ผลิตภัณฑ์น้ำมันกัญชานี้มีหลักฐานทางวิชาการที่  
มีคุณภาพสนับสนุนมีจำนวนจำกัด° ดังนั้นจึงได้มีการ  
ศึกษาทางคลินิกนี้ขึ้น เพื่อศึกษาประโยชน์และความ  
ปลอดภัยของน้ำมันกัญชาในการรักษาผู้ป่วยพาร์กินสัน

## วัตถุประสงค์และวิธีการ

Study design: การวิจัยเชิงทดลอง (experimental  
research) ศึกษาทางคลินิก (clinical trial) ที่เปรียบเทียบกับ  
กลุ่มที่ควบคุมในอดีต (historical control) การวิจัย  
จากสถานการณ์ที่ใช้รักษาผู้ป่วยจริง (actual used  
research) ศึกษาทำการเก็บข้อมูลในผู้ป่วยพาร์กินสัน  
ที่มารับการรักษาในคลินิกพาร์กินสัน โรงพยาบาล  
สกลนคร 16 คนที่ได้รับการรักษาโดยใช้น้ำมันกัญชาเพิ่ม  
เติมน้ำมันกัญชามาตรฐานที่ใช้เดิม นำผลการ  
รักษาหลังได้กัญชา เปรียบเทียบกับอาการก่อนได้กัญชา

### การคัดเลือกประชากรและตัวอย่าง

#### Inclusion criteria

- 1) คัดเลือกผู้ป่วยโรคพาร์กินสัน ที่มีอาการ  
ปานกลาง ถึง อาการมาก Parkinson's stage 2-5  
(Hoehn and Yahr stages)
- 2) ผู้ป่วยที่มีอาการภาวะแทรกซ้อนทางการ  
เคลื่อนไหว (motor complication, dyskinesia)
- 3) ผู้ป่วยที่มีผู้ดูแล และสังเกตอาการผู้ป่วยอย่าง  
ใกล้ชิด สามารถพาผู้ป่วยมาติดตามประเมินผลการใช้  
กัญชาร่วมรักษา

#### Exclusion criteria

- 1) ผู้ป่วยที่มีอายุต่ำกว่า 25 ปี
- 2) ผู้ป่วยที่เป็นโรคตับและโรคไต
- 3) ผู้ป่วยที่ติดสารเสพติด รวมถึงนิโคติน หรือเป็น  
ผู้ดื่มสุราอย่างหนัก

4) ผู้ป่วยที่มีอาการทางจิตเวช โรคจิตเภท  
(schizophrenia) และอาการทางจิตจากการได้รับ  
ยารักษาพาร์กินสัน

5) ผู้ใช้ยาอื่นๆ โดยเฉพาะยากกลุ่ม opioids และ  
ยากล่อมประสาท อาทิ benzodiazepine

6) ทานยาที่มี drug interaction กับ CBD (sulfonyl  
pioglitazone, warfarin, clopidogrel, clarithromycin

7) ผู้ป่วยที่มีพฤติกรรมเสี่ยงที่สัมพันธ์กับการติด  
สารเสพติด ผู้ที่เคยใช้หรือใช้กัญชาในปัจจุบัน

8) ผู้ป่วยที่มีประวัติการเป็นโรคหลอดเลือดหัวใจ  
ตีบ หัวใจเต้นผิดจังหวะ และหลอดเลือดสมองตีบ

### แหล่งที่มาของกัญชา

THC:CBD (1:1) oil GPO จากองค์การเภสัชฯ ใน  
1 มิลลิลิตร ประกอบด้วย เตลต้า-9-เตตราไฮโดรแคนนา  
บินอล (THC) 27 มิลลิกรัม และ แคนนาบีไดออล (CBD)  
25 มิลลิกรัม

### การสังเกตและการวัด

โครงการวิจัยขึ้นทะเบียนการใช้กัญชา จัดทำ  
ทะเบียนอาสาสมัครที่เข้าร่วมโครงการ ดำเนินการศึกษา  
ภายใต้โครงการศึกษาวิจัยที่ผ่านความเห็นชอบจาก  
คณะกรรมการจริยธรรม

แพทย์/ผู้วิจัย ผ่านการอบรมหลักสูตรการใช้กัญชา  
และสารสกัดจากกัญชาในทางการแพทย์จากกระทรวง  
สาธารณสุข และลงทะเบียนเป็นผู้ส่งจ่ายกัญชาทางการแพทย์  
(นพ.กิตติพิศ ทศนบวรยง หมายเลข certificate  
DMS 2019/742 ให้ไว้ ณ วันที่ 4 กรกฎาคม 2562 หมด  
อายุ 4 กรกฎาคม 2564) มีการเฝ้าระวัง ADR และ  
รายงาน ADR รวมถึงมีรายงานการรับ-จ่าย ผลิตภัณฑ์  
กัญชาเสนอต่อ อย. โดยใช้การรักษากรณีจำเป็นสำหรับ  
ผู้ป่วยเฉพาะราย(ช่องทางพิเศษ) (Special Access  
Scheme (SAS); unapproved drugs)

ทำการเก็บข้อมูลพื้นฐาน ลักษณะอาการทางคลินิก  
ของผู้ป่วยจากเวชระเบียน ดังนี้ เพศ อายุ โรคประจำตัว  
ผลการวินิจฉัย ประวัติผู้ป่วย การทบทวนปัจจัยเสี่ยงต่าง  
ๆ ยาที่ได้รับการรักษามาก่อนเข้าโครงการวิจัย

ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการทั่วไป (CBC, BUN/  
Cr, LFT) ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการก่อนและหลังได้  
กัญชา 3 เดือน

การให้คำแนะนำผู้ป่วย รวมถึงการทำความเข้าใจ กับความเสี่ยง ประโยชน์ที่ได้รับ ผลข้างเคียง และภาวะแทรกซ้อนจากการใช้กัญชา เช่น มึนเวียนศีรษะ (dizziness) เสียความสมดุล (loss of co-ordination) หัวใจเต้นช้า (bradycardia) ความดันโลหิตผิดปกติ (abnormal blood pressure) สับสน (disorientation) กระวนกระวาย (agitation) วิตกกังวล (anxiety) ประสาทหลอน (hallucination) โรคจิต (psychosis)

ติดตามและประเมินผู้ป่วยอย่างต่อเนื่อง และการกำกับติดตามผลที่เกิดกับผู้ป่วย ผลการรักษา ด้านการเคลื่อนไหว การนอนหลับ การสิ้นแรง โดยวัดจาก Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) วัดคุณภาพการนอนหลับ Parkinson's Disease Sleep Scale 2 (PDSS-2) วัดคุณภาพชีวิตผู้ป่วยพาร์กินสัน Thai PDQ8 วัดความจำ TMSE ทั้งก่อนและหลังการได้รับการรักษาด้วยกัญชา 3 เดือน (วัดผลสัปดาห์ที่ 0, 2, 4, 8, 12) มีการติดตามอย่างต่อเนื่องและปรับแผนการรักษาอย่างสม่ำเสมอ ทั้งสุขภาพในภาพรวมและผลลัพธ์เฉพาะด้าน รวมถึงผลข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้น

ขนาดยา และการบริหารยา<sup>10</sup>

1. เริ่มต้นขนาดต่ำและปรับเพิ่มขนาดช้าๆ จนได้ขนาดยาเหมาะสมที่ให้ผลการรักษาสูงสุดและเกิดผลข้างเคียงต่ำสุด ขนาดยาในระดับต่ำมีโอกาสเกิดผลข้างเคียงน้อย

2. ปรับลดขนาดยา เมื่อพบอาการ มึนเวียนศีรษะ (dizziness) เสียความสมดุล (loss of co-ordination) หัวใจเต้นช้า (bradycardia) ความดันโลหิตผิดปกติ (abnormal blood pressure)

3. หลุดใช้ทันที เมื่อพบอาการ สับสน (disorientation) กระวนกระวาย (agitation) วิตกกังวล (anxiety) ประสาทหลอน (hallucination) โรคจิต (psychosis)

4. ให้สารสกัดจากกัญชาในเวลาก่อนนอน และมีผู้ดูแลผู้ป่วยอย่างใกล้ชิด

5. ปฏิบัติตามคำแนะนำ การใช้กัญชาทางการแพทย์ Guidance on Cannabis for Medical Use กรมการแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข ฉบับปรับปรุงครั้งที่ 1/2562<sup>9</sup>

## การวิเคราะห์ข้อมูล

รวบรวมข้อมูลและวิเคราะห์ข้อมูลด้วยโปรแกรม SPSS version 16.0 โดยใช้สถิติเชิงพรรณนา (descriptive statistics) ความถี่ ร้อยละ อัตราส่วน ค่าเฉลี่ย และเปรียบเทียบความแตกต่างด้วยสถิติ Wilcoxon Signed Ranks Test ระหว่างค่าก่อนการรักษาและหลังการรักษาแล้ว 3 เดือน

## ผลการศึกษา

มีผู้ป่วยพาร์กินสันเข้าร่วมวิจัย 16 คน ที่เข้าเกณฑ์การวิจัย และไม่มีข้อห้าม ผู้ป่วยทั้ง 16 คน ไม่มีผู้ใดออกจากงานวิจัยก่อนครบกำหนด

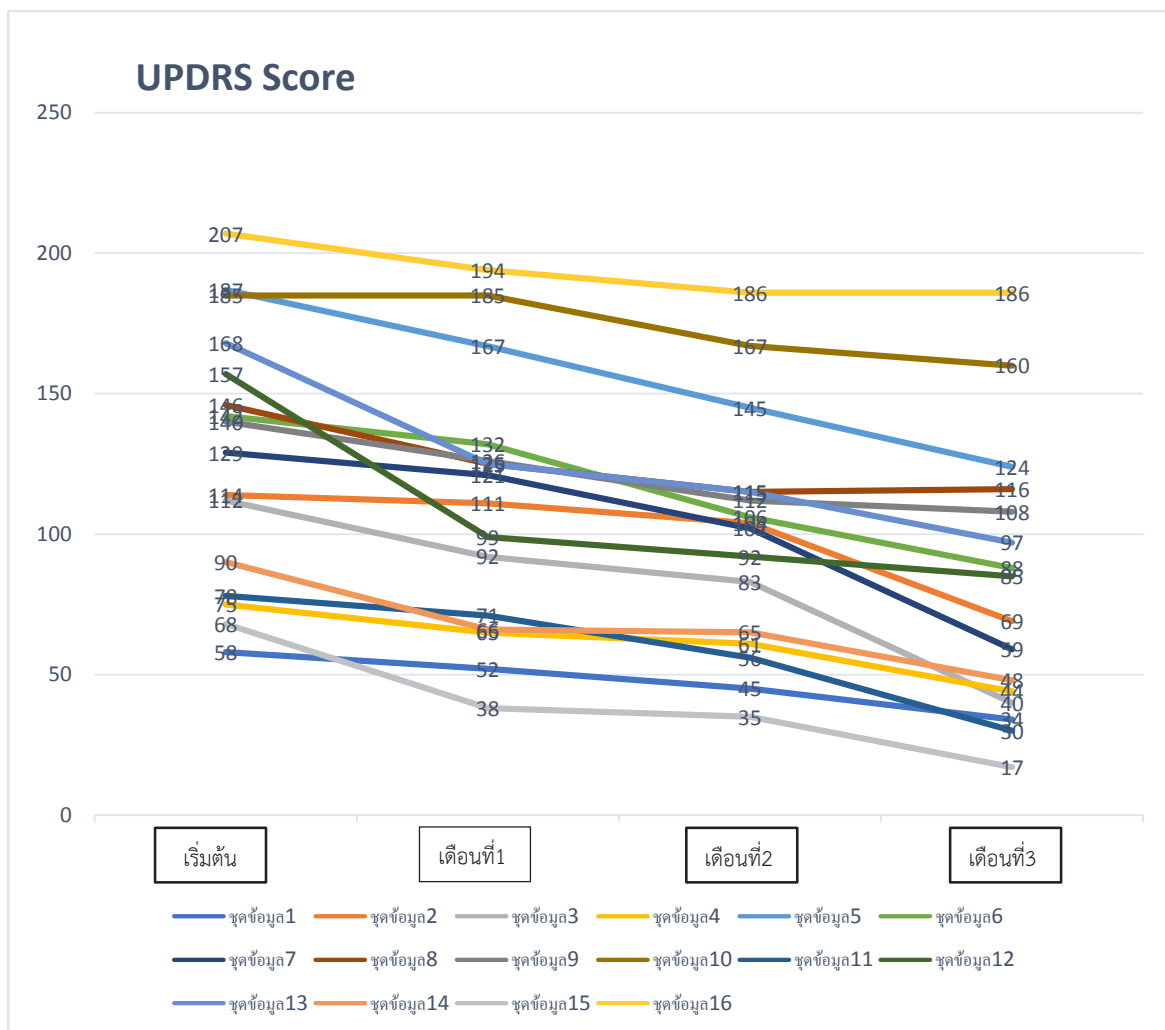
ข้อมูลพื้นฐานก่อนเริ่มการให้กัญชา อายุเฉลี่ย (mean) 63 ปี ระยะเวลาเฉลี่ยที่เป็นพาร์กินสัน (duration, yrs, mean) 7 ปี เป็นผู้ป่วยพาร์กินสันระยะที่มีอาการน้อย (H&Y 1-2) 6 คน และผู้ป่วยพาร์กินสันระยะที่มีอาการปานกลางถึงมาก (H&Y 3-5) 10 คน ตามตารางที่ 1

ตารางที่ 1 ข้อมูลพื้นฐานผู้ป่วยพาร์กินสันที่เข้าร่วมวิจัย

	N = 16
Mean age (range) (yr)	63.25 (40-78)
Male gender, n (%)	11 (69)
Education, Year (mean) (range)	6.44 (0-17)
Onset parkinson disease age, Year (mean) (range)	56 (32-74)
Disease duration, Year (mean) (range)	7.25 (1-21)
Dominate (Rt : Lt)	9:7
H&Y stage mean (range)	3.1875 (2-5)
Stage 2 ,n (%)	6 (37.5)
Stage 3 ,n (%)	3 (18.75)
Stage 4 ,n (%)	5 (31.25)
Stage 5 ,n (%)	2 (12.5)

เปรียบเทียบผลการรักษาจากอาการและความรุนแรงของโรคพาร์กินสันโดย Unified Parkinson's Disease Rating Scale(UPDRS) ประเมินในแต่ละด้าน ตอนที่ 1 (part I-mentation, behavior and mood) ชีวิตประจำวันที่ไม่เกี่ยวกับการเคลื่อนไหว ตอนที่ 2 (part II-activities of daily living) ชีวิตประจำวันที่เกี่ยวข้องกับการเคลื่อนไหว ตอนที่ 3 (part III-motor examination) การตรวจทางการเคลื่อนไหวของร่างกาย ตอนที่ 4 (part IV-complications of therapy) ภาวะแทรกซ้อนทางการ

เคลื่อนไหว คะแนนสูงสุด 199 คะแนน แสดงถึงอาการที่รุนแรงที่สุด (total disability) จากผลการรักษาด้วยน้ำมันกัญชาพบว่า ผู้ป่วยทุกรายมีอาการของโรคพาร์กินสันที่ลดลง ทั้ง 16 ราย มากน้อยแตกต่างกันไปตามแผนภูมิที่ 1 อาการโดยรวมของโรคพาร์กินสันดีขึ้น คะแนน UPDRS เฉลี่ย (mean) ลดลงเมื่อวัดผลที่ 3 เดือน หลังจากรักษาด้วยน้ำมันกัญชาจาก 129 คะแนน เป็น 82 คะแนน แยกเป็นส่วนต่างๆ ตามตารางที่ 2



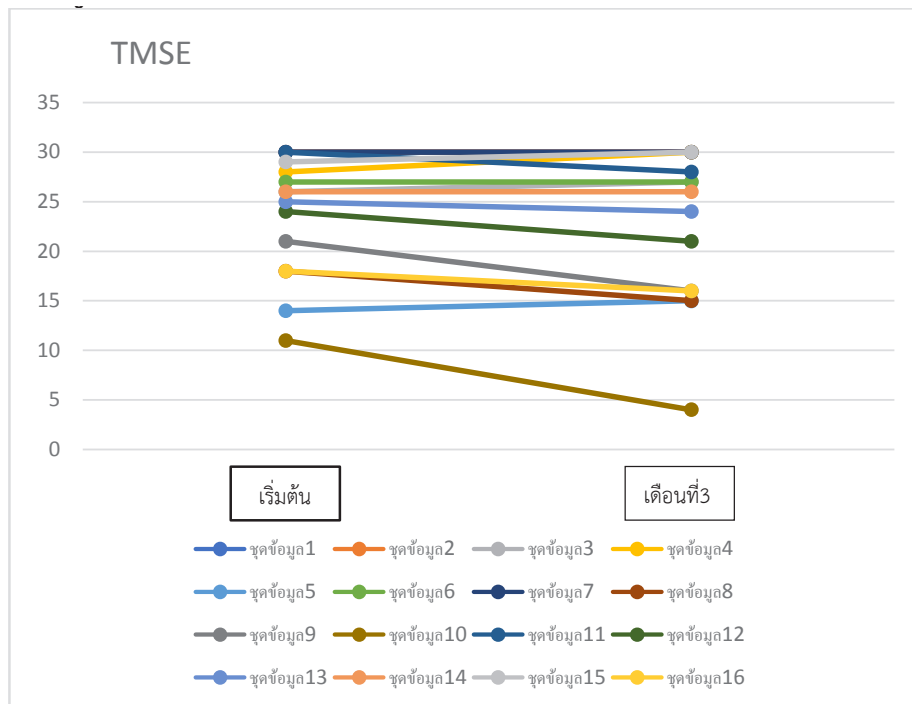
แผนภูมิที่ 1 ผลการรักษา UPDRS รายเคสติดตามอาการเมื่อ เดือนที่ 1,2 และ 3 หลังการรักษา (ปกหลัง)

ตารางที่ 2 เปรียบเทียบผลการรักษา UPDRS : baseline score-follow up score

	Baseline visit 0	Follow-up เดือนที่ 1	Follow-up เดือนที่ 2	Follow-up เดือนที่ 3
UPDRS (Mean)	129	111	99	82
Part I	21	16	13	10
Part II	26	22	19	17
Part III	73	65	59	48
Part IV	9	8	8	7

ผลการรักษาโดยใช้น้ำมันกัญชา ประเมินภาวะสมองเสื่อม จากแบบทดสอบสมรรถภาพทางสมองของไทย (TMSE) ค่าความจำปกติ 30 คะแนน ถ้าต่ำกว่า 23 คะแนน คือ เริ่มมีภาวะสมองเสื่อม เปรียบเทียบก่อนและหลังให้การรักษาด้วยน้ำมันกัญชา 3 เดือน มีผู้ป่วยที่มีภาวะความจำเสื่อม (TMSE <23 คะแนน) จำนวน 5 ราย ภายหลังได้รับน้ำมันกัญชา 3 เดือน พบ 3 ใน 5 ราย ที่มี

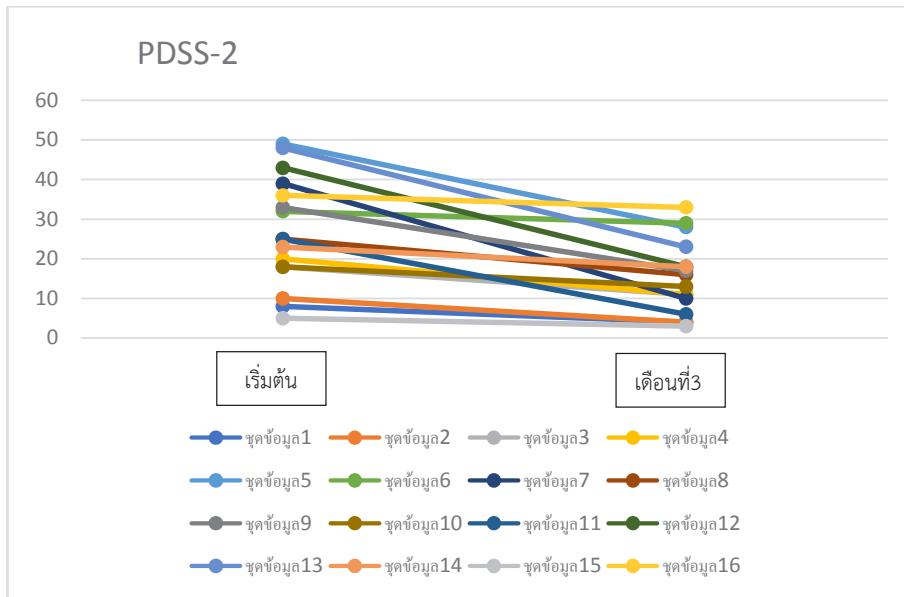
คะแนนสมรรถภาพสมองที่ลดลง ส่วนในผู้ป่วยที่มีภาวะความจำปกติ (TMSE 24-30) พบ 3 ใน 11 ราย ที่มีคะแนนสมรรถภาพสมองที่ลดลง ส่วนใหญ่ 8 ใน 11 ราย จะมีคะแนนสมรรถภาพสมองที่คงที่และเพิ่มขึ้น ในภาพรวมไม่พบความแตกต่างของค่าเฉลี่ย TMSE (mean) (24 และ 23) ตามตารางที่ 3



แผนภูมิที่ 2 สมรรถภาพทางสมอง (TMSE) เปรียบเทียบก่อนและหลังรักษาครบ 3 เดือน (ปกหลัง)

ผลการรักษาโรคพาร์กินสันโดยใช้น้ำมันกัญชา เกี่ยวกับคุณภาพการนอนและการไร้ความสามารถซึ่งเกิดในเวลากลางคืน (nocturnal disability) วัดผลโดย Parkinson's disease sleep scale II (PDSS-2) มีค่าคะแนน 0-60 คะแนนสูงบ่งถึงคุณภาพการนอนที่ไม่ดี จากผล

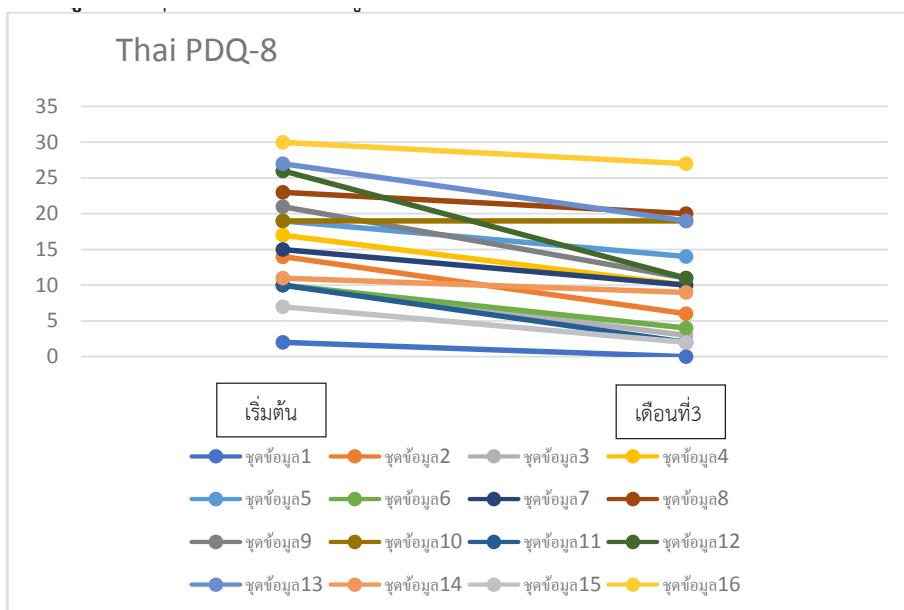
การศึกษาพบว่าผู้ป่วยทุกรายที่ได้รับน้ำมันกัญชา คะแนน PDSS-2 ลดลง แสดงถึงว่าคุณภาพการนอนที่ดีขึ้น ตามแผนภูมิที่ 3 โดยภาพรวมค่าเฉลี่ย PDSS-2 (mean) ลดลงเกือบครึ่งหนึ่ง จาก 26 เป็น 15 คะแนน ตามตารางที่ 3



แผนภูมิที่ 3 คุณภาพการนอน (PDSS-2) เปรียบเทียบก่อนและหลังรักษาครบ 3 เดือน (ปกหลัง)

ผลการศึกษาวัดคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยโรคพาร์กินสัน โดยแบบสอบถามคุณภาพชีวิตสำหรับโรคพาร์กินสัน Thai PDQ-8 (คะแนน 0-40) คะแนนที่สูงแสดงถึงสุขภาพที่มีผลต่อคุณภาพชีวิตที่ไม่ดี (health-related quality of life) พบว่าผู้ป่วยจำนวน 15 ใน 16 คน ที่มีคะแนน Thai

PDQ-8 ที่ลดลงแสดงถึงคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้นภายหลังได้รับการรักษาโดยน้ำมันกัญชา ตามแผนภูมิที่ 4 โดยคะแนนเฉลี่ย Thai PDQ-8 (mean) ลดลงจาก 16 เป็น 10 คะแนน



แผนภูมิที่ 4 คุณภาพชีวิตของผู้ป่วย(Thai PDQ-8) เปรียบเทียบก่อนและหลังรักษาครบ 3 เดือน (ปกหลัง)

**ตารางที่ 3** เปรียบเทียบค่าเฉลี่ยผลการรักษา TMSE, PDSS-2, Thai PDQ-8 ก่อนและหลังให้กัญชา 3 เดือน

	0	เดือนที่ 3
TMSE (mean)	24	23
PDSS-2 (mean)	26	15
Thai PDQ-8 (mean)	16	10

TMSE : scores can indicate severe ( $\leq 9$  points), moderate (10-18 points) or mild (19-23 points) cognitive impairment

Parkinson's Disease Sleep Scale 2 (PDSS-2) ; High score reflect sleep problem

Thai PDQ-8 ; High score reflect worse HRQoL (health-related quality of life)

เปรียบเทียบความแตกต่างด้วยสถิติ Wilcoxon signed ranks test ระหว่างค่าก่อนการรักษาและหลังการรักษาแล้ว 3 เดือน วิเคราะห์พบว่า ค่าคะแนนรวม UPDRS, UPDRS part I, PDSS-2 ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (P-value<0.001) ค่า UPDRS part II-III,

PDQ8 ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (P-value=0.001) ค่ากลาง TMSE ก่อนการรักษา เท่ากับ 26 และหลังการรักษา มีค่าเท่ากับ 26.5 ผลการวิเคราะห์ ไม่พบความแตกต่างระหว่างก่อนและหลังการรักษา (P-value=0.081) ดังตารางที่ 4

**ตารางที่ 4** การวิเคราะห์ข้อมูลเปรียบเทียบก่อนและหลังรักษา ใช้ Wilcoxon Signed Ranks Test

รายการ	N	Median		Z*	p-value
		Baseline	เดือนที่ 3		
UPDRS	16	134.50	77.00	-3.517	<0.001
Part1	16	20.50	6.50	-3.520	<0.001
Part2	16	23.50	14.50	-3.413	0.001
Part3	16	72.00	48.50	-3.408	0.001
Part4	16	8.50	6.00	-2.530	0.011
PDSS-2	16	25.00	14.50	-3.519	<0.001
PDQ8	16	16.00	10.00	-3.415	0.001
TMSE	16	26.00	26.50	-1.747	0.081

\*Wilcoxon Signed Ranks Test กำหนดค่าระดับนัยสำคัญทางสถิติ  $p \leq 0.05$

จากการติดตามผลข้างเคียงจากการใช้น้ำมันกัญชา ผู้ป่วยแต่ละรายจะได้รับการเพิ่มปริมาณน้ำมันกัญชาแตกต่างกันไปขึ้นอยู่กับความทนต่อสารสกัดกัญชาและความพึงพอใจของผู้ป่วย ในการศึกษาผู้ป่วยได้รับปริมาณน้ำมันกัญชา ตั้งแต่ 2-5 หยด ใต้ลิ้นก่อนนอน ค่าเฉลี่ยของจำนวนหยดทั้งหมดของผู้ป่วย คือ 3.2 หยด (mean) จากการติดตามผลทุกเดือนครบ 3 เดือน ไม่พบอาการข้างเคียงที่รุนแรง จะพบเพียงอาการข้างเคียงที่ไม่

รุนแรง เช่น วิงเวียนศีรษะ ใจสั่น คอแห้ง นอนมากตามตารางที่ 5

มีการติดตามผลตรวจเลือดเปรียบเทียบก่อนและหลังได้สารสกัดกัญชาเมื่อครบ 3 เดือน ผู้ป่วยทุกรายมีค่าส่วนประกอบของเลือด (CBC) ค่าการทำงานของไต (GFR) และค่าทำงานของตับ (liver function test) อยู่ในเกณฑ์ปกติ ทั้งก่อนและหลังการศึกษา ตามตารางที่ 6



### ตารางที่ 5 อาการผลข้างเคียงจากการใช้น้ำมันกัญชา

อาการข้างเคียง	N (%)
อาการข้างเคียง	
มีเวียนศีรษะ (dizziness)	1(6.25)
เสียความสมดุล (loss of co-ordination)	0
หัวใจเต้นช้า (bradycardia)	0
ความดันโลหิตผิดปกติ (abnormal blood pressure)	0
สับสน (disorientation)	0
กระวนกระวาย (agitation)	0
วิตกกังวล (anxiety)	0
ประสาทหลอน (hallucination)	0
โรคจิต (psychosis)	0
อาการข้างเคียงที่ไม่รุนแรง	
นอนเยอะ	2 (12.5)
ใจสั่น	2 (12.5)
คอแห้ง	2 (12.5)

### ตารางที่ 6 ค่าเฉลี่ยผลตรวจเลือดเปรียบเทียบก่อนและหลังได้สารสกัดน้ำมันกัญชา 3 เดือน

Mean	Base line	เดือนที่ 3
ผลเลือด CBC, Hct	38	38
การทำงานของไต GFR, mL/min	84	85
การทำงานของตับ AST (Normal 0-50)	31	28
ALT (Normal 0-50)	20	19
Alk (Normal 30-120)	80	80

## วิจารณ์

### ประสิทธิภาพ Efficacy

จากการทบทวนเกี่ยวกับกัญชาและโรคพาร์กินสัน ในปี 2017<sup>11</sup> แสดงให้เห็นว่าแม้สัตว์ที่ใช้ในการทดลองโรคพาร์กินสันจะแสดงให้เห็นว่าการปรับระดับการทำงานของระบบเอ็นโดแคนนาบินอยด์อาจช่วยรักษาอาการที่เกี่ยวข้องกับการเคลื่อนไหวผิดปกติบางอาการได้ แต่งานวิจัยก่อนการทดลองทางคลินิกนี้ยังไม่ได้แปลงไปเป็นการรักษาที่มีประสิทธิภาพสำหรับมนุษย์

อย่างไรก็ตาม การศึกษาเชิงสังเกตในอิสราเอลให้ผลในทางที่ดี มีการศึกษาผู้ป่วยพาร์กินสัน 22 ราย<sup>12</sup> พบว่าผู้ป่วยที่ใช้กัญชา จะมีคะแนนรวมในมาตราวัด UPDRS ดีขึ้น เฉลี่ย ร้อยละ 30 การวิเคราะห์อาการที่ไม่เกี่ยวกับการเคลื่อนไหวอื่นๆ ยังเผยให้เห็นว่ามีอาการอื่น

อาการแข็งเกร็ง และการเคลื่อนไหวที่ช้าดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ นอกจากนี้ นักวิจัยยังพบว่ามีความเสี่ยงที่เกี่ยวกับอาการปวดและการนอนหลับดีขึ้น และสังเกตไม่พบผลข้างเคียงจากกัญชาชนิดสูบ ซึ่งการศึกษานี้ นำสู่การศึกษาเกี่ยวกับกัญชาทางการแพทย์ที่ประกอบด้วยทั้งสาร THC และ CBD

สอดคล้องกับการศึกษานี้ที่มี หลังจากให้การรักษาด้วยสารสกัดน้ำมันกัญชาที่มีทั้งสาร THC และ CBD ในเวลา 3 เดือน ผลการรักษาผู้ป่วยดีขึ้นทุกราย คะแนนรวม UPDRS ดีขึ้น เฉลี่ย ร้อยละ 37 (จาก 129 เป็น 82 คะแนน) ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (P-value <0.001) โดยเฉพาะอย่างยิ่งในส่วนของอาการที่ไม่เกี่ยวกับการเคลื่อนไหว (part I; non-motor symptom) ที่ดีขึ้นอย่างชัดเจน ประมาณ ร้อยละ 50 (จาก 21 เป็น 10 คะแนน) (P-value<0.001) ส่วนอื่นๆ ชีวิตประจำวัน

เกี่ยวข้องกับการเคลื่อนไหว (part II; ADL) ดีขึ้นร้อยละ 35 (จาก 26 เป็น 17 คะแนน) (P-value=0.001) การตรวจทางการเคลื่อนไหวของร่างกาย (part III; motor examination) ดีขึ้น ร้อยละ 35 (จาก 73 เป็น 48 คะแนน) (P-value=0.001) และภาวะแทรกซ้อนทางการเคลื่อนไหว (part IV; complications of therapy) ดีขึ้น ร้อยละ 22 (จาก 9 เป็น 7 คะแนน) (P-value=0.011)

มีการศึกษาในโรคที่เกี่ยวกับความเสื่อมของระบบประสาท (neurodegenerative disorders)<sup>13</sup> พบว่าการให้ CBD ร่วมกับ  $\Delta^9$ -THCV ได้ประโยชน์ในการลดอาการพาร์กินสัน (จากการยับยั้ง CB<sub>1</sub> โดย  $\Delta^9$ -THCV) และปกป้องระบบประสาท (neuroprotection) (จาก anti-oxidant และ anti-inflammatory ที่เป็นผลของทั้ง CBD และ  $\Delta^9$ -THCV) ดังนั้นการให้สารสกัดกัญชาที่มีทั้ง CBD และ THC ในงานวิจัยนี้ก็น่าจะเป็นสิ่งที่ได้ผลดีทั้งการลดอาการโรคพาร์กินสัน และการปกป้องระบบประสาทลดการลุกลามของโรคพาร์กินสันได้ ซึ่งการให้สารสกัดกัญชาที่มีทั้ง THC และ CBD ที่สกัดจากกัญชาโดยคงสารที่มีในกัญชาตามธรรมชาติไว้ทั้งหมด (full spectrum) ประกอบด้วยสารแคนนาบินอยด์แล้วยังมี เทอร์ปีน (terpenes) เฟลโวนอยด์ (flavonoids) ฟีนอล (phenols) และวิตามินต่างๆ ซึ่งทำงานร่วมกันเพื่อปรับสภาพ (entourage effect) ซึ่งจะให้ผลการรักษาที่ดีกว่าการให้ THC หรือ CBD เดี่ยว

มีการศึกษาแบบเปิด ประเมินผลของ CBD เกี่ยวกับโรคที่มีการเคลื่อนไหวผิดปกติ ภาวะกล้ามเนื้อบิดเกร็ง (dystonic movement disorders)<sup>14</sup> พบว่า CBD อาจช่วยบรรเทาอาการบิดเกร็งของกล้ามเนื้อได้ โดยใช้ปริมาณ CBD 100-600 mg/day และ CBD ที่มากกว่า 300 mg/day อาจทำให้อาการเคลื่อนไหวช้า (hypokinesia) และอาการสั่น (resting tremor) แย่ลง ดูเหมือนว่า CBD ที่มีฤทธิ์ลดอาการแข็งเกร็งของกล้ามเนื้อ (antidystonic) แต่อาจกระตุ้นให้มีอาการพาร์กินสันมากขึ้น (parkinsonism-aggravating effects) ในการศึกษาปริมาณของ CBD ที่ให้กับผู้ป่วยค่อนข้างน้อย เนื่องจากเป็นน้ำมันกัญชาที่มีสัดส่วนของ THC:CBD คือ 1:1 ซึ่งมีสาร THC ที่ออกฤทธิ์ต่อจิตประสาท (psychoactive compound) จึงไม่สามารถให้น้ำมันกัญชาได้ในปริมาณ

สูง เนื่องจากการปรับเพิ่มน้ำมันกัญชาจะอ้างอิงจากผู้ป่วยในแต่ละรายโดยไม่เกิดภาวะแทรกซ้อนจากน้ำมันกัญชา ถ้าต้องการศึกษาปริมาณ CBD ที่มีผลต่อการรักษาภาวะอาการบิดเกร็งของกล้ามเนื้อในผู้ป่วยพาร์กินสันที่มีภาวะแทรกซ้อน (on-off state dystonia) จำเป็นต้องใช้ น้ำมันกัญชาชนิด CBD-rich

อาการทางจิตประสาท (psychosis) การเห็นภาพหลอน อาการสับสน อาการหลงผิด เป็นภาวะแทรกซ้อนที่พบได้จากโรคพาร์กินสันระยะที่มีอาการมาก (late stages) พบได้ถึง ร้อยละ 50 ของผู้ป่วยพาร์กินสัน<sup>15</sup> มีการศึกษาเบื้องต้น (open label pilot study) ผู้ป่วยพาร์กินสัน 6 ราย ที่มีอาการทางจิตประสาท<sup>16</sup> พบว่าการได้รับ CBD (150 mg/day เป็นเวลา 4 อาทิตย์) สามารถลดความรุนแรงของอาการทางจิตได้ และไม่พบผลข้างเคียงใดๆ ดังนั้นถ้าจะหวังผลของน้ำมันกัญชาในการรักษาอาการทางจิตประสาท ต้องใช้น้ำมันกัญชาชนิด CBD-rich เท่านั้น จากผลการศึกษาวิเคราะห์คะแนน TMSE ก่อนและหลังได้รับกัญชา 3 เดือน ไม่พบความแตกต่างระหว่างก่อนและหลังการรักษา (P-value=0.081) แต่พบว่าผู้ป่วยมีภาวะพาร์กินสันที่ความจำเสื่อม (Parkinson with dementia) ที่มีคะแนนสมรรถภาพสมอง TMSE เริ่มต้นน้อยกว่า 23 คะแนน เมื่อได้น้ำมันกัญชาที่มี THC ร่วมอยู่ด้วยจึงมีแนวโน้มคะแนนสมรรถภาพสมองลดลงจากเดิมเล็กน้อย เป็นข้อควรระวังในการให้น้ำมันกัญชาที่มี THC ร่วมด้วยในผู้ป่วยที่มีความจำเสื่อมอาจกระทบต่อสมรรถภาพสมองได้

ปัญหาการนอนและคุณภาพการนอนที่ไม่ดี เป็นปัญหาที่นำกังวลมากในผู้ป่วยพาร์กินสัน การฝันร้าย (nightmares) การฝันเสมือนจริง (vivid dreams) การเคลื่อนไหวผิดปกติ การแข็งเกร็ง การเคลื่อนไหวตัวลำบากขณะนอนหลับ ซึ่งเป็นปัญหาที่พบได้บ่อย มีการศึกษาในผู้ป่วยว่า CBD alone สามารถลดอาการและความถี่ของ REM sleep behaviour disorder (RBD) ได้<sup>17</sup> และทั้ง CBD และ THC สามารถช่วยลดอาการที่รบกวนการนอนหลับได้ดี<sup>12</sup> จากการศึกษาวิจัยนี้ประเมินคุณภาพการนอนของผู้ป่วยพาร์กินสันโดย Parkinson's disease sleep scale II (PDSS-2) พบว่าผู้ป่วยทุกรายที่ได้รับน้ำมันกัญชา คะแนน PDSS-2 ลดลง โดยภาพรวม

ค่าเฉลี่ย PDSS-2 (mean) ลดลงเกือบครึ่งหนึ่ง (ร้อยละ 42) จาก 26 เป็น 15 คะแนน (ตามตารางที่ 3) แสดงถึงว่า น้ำมันกัญชาส่วนช่วยให้ผู้ป่วยมีคุณภาพการนอนที่ดีขึ้นค่อนข้างชัดเจนอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (P-value <0.001)

หลายการศึกษาพบว่าการใช้สารสกัดกัญชาสามารถเพิ่มคุณภาพชีวิตผู้ป่วยได้ ซึ่งเป็นความสนใจหลักในการเพิ่มคุณภาพชีวิตผู้ป่วย มีหนึ่งการศึกษาที่พบว่าการใช้ CBD 300 mg/day แก่ผู้ป่วยพาร์กินสันที่ไม่มีปัญหาทางจิตประสาทและไม่มีปัญหาด้านความจำสามารถเพิ่มคุณภาพชีวิตได้อย่างมีนัยสำคัญ (PDQ-39,  $p = 0.05$ )<sup>18</sup> ในงานวิจัยนี้ผลการศึกษาวัดคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยโรคพาร์กินสัน โดยแบบสอบถามคุณภาพชีวิตสำหรับโรคพาร์กินสัน Thai PDQ-8 พบว่าผู้ป่วยจำนวน 15 ใน 16 คน ที่มีคะแนน Thai PDQ-8 ที่ลดลง โดยคะแนนเฉลี่ย Thai PDQ-8 (mean) ลดลงจาก 16 เป็น 10 คะแนน (ดีขึ้น ร้อยละ 38) แสดงถึงคุณภาพชีวิตที่ผู้ป่วยพาร์กินสันที่ดีขึ้นภายหลังได้รับการรักษาโดยน้ำมันกัญชาอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (P-value=0.001)

#### ความปลอดภัย และการทนต่อกัญชา Safety and tolerability

จากการทบทวนการศึกษาส่วนใหญ่ ผู้ป่วยที่ใช้ CBD จะมีความทนต่อการใช้กัญชาได้สูง และเกิดผลข้างเคียงน้อย ถ้ามีก็พบเพียงอาการที่ไม่รุนแรง เช่น อาการเหนื่อย คลื่นไส้ เป็นต้น ส่วน THC ก็จะมีผลต่อจิตประสาท (psychoactive compound) มีผลต่อความจำ สมาธิ อารมณ์การทรงตัว เป็นต้น อย่างไรก็ตามก็ต้องมีการทบทวนยาปัจจุบันที่เชื่อว่าจะมีผลอันตรกิริยาระหว่างยา (drug interaction) กับกัญชาหรือไม่ ในการศึกษาที่ผู้ป่วยได้รับปริมาณน้ำมันกัญชา ตั้งแต่ 2-5 หยดได้ตั้งก่อนนอนมีความปลอดภัย ค่าเฉลี่ยของจำนวนหยดทั้งหมดของผู้ป่วยคือ 3.2 หยด (mean) คิดเป็นปริมาณ THC 5.76 mg CBD 5.33 mg จากการติดตามผลทุกเดือนครบ 3 เดือน ไม่พบอาการข้างเคียงที่รุนแรงจนทำให้ผู้ป่วยออกจากการศึกษา ผู้ป่วยทุกรายสามารถใช้้ำมันกัญชาได้จนถึงสิ้นสุดการศึกษา จะพบเพียงอาการข้างเคียงที่ไม่รุนแรง เช่น วิงเวียนศีรษะ ใจสั่น คอแห้ง นอนเื่อยและมีการติดตามผลเลือดเจาะเปรียบเทียบก่อนและหลัง

ได้สารสกัดกัญชาเมื่อครบ 3 เดือน ผู้ป่วยทุกรายมีค่าส่วนประกอบของเลือด (CBC) ค่าการทำงานของไต (GFR) และค่าการทำงานของตับ (liver function test) อยู่ในเกณฑ์ปกติ ทั้งก่อนและหลังการศึกษา

#### ข้อจำกัดในการวิจัยนี้

1. ประชากรกลุ่มทดลองน้อยไป การวิจัยนี้มีผู้เข้าร่วมวิจัยจำกัดเนื่องจากผู้ป่วยที่ยินดีเข้าร่วมด้วยความสมัครใจ ต้องสามารถมาติดตามการรักษาอย่างต่อเนื่องรวมทั้งความสะดวกของผู้ดูแล

2. Pygmalion effect เนื่องจากผู้วัดผลเป็นผู้วิจัยเองอาจทำให้เกิดความเอนเอียงในทางบวกโดยไม่เจตนาของผู้ทดลองที่มีต่อผู้ถูกทดลองอันเนื่องมาจากความคาดหวังหรือความเชื่อในทางที่ดีต่อผู้ถูกทดลอง (positive expectancy effect)

3. Open-label trial งานวิจัยนี้เป็นแบบเปิด อาจมีความเอนเอียงของผู้รับสารสกัดกัญชา ความคาดหวังในทางดีของทั้งผู้วิจัยและผู้ป่วยได้

#### ข้อเสนอแนะ

1. วิจัยกับกลุ่มผู้ป่วยจำนวนที่มากขึ้น (large study size) มีกลุ่มเปรียบเทียบ และเป็นการทดลองที่ปิดข้อมูล (blinded experiment) เพื่อที่จะทำให้สามารถวิเคราะห์นัยสำคัญทางสถิติได้ดีขึ้น

2. ศึกษาวิจัยการใช้กัญชา ชนิด CBD-rich เพื่อให้ผู้ป่วยทนต่อการใช้กัญชาในขนาดที่สูงขึ้น ลดอาการที่มีผลต่อจิตประสาทจากการใช้น้ำมันกัญชาที่มี THC

3. ศึกษา ติดตามผลในระยะยาวขึ้น เพื่อที่จะดูผลการรักษาและผลข้างเคียงในระยะยาว

การใช้สารสกัดกัญชาในการรักษาโรคพาร์กินสันในระยะยาว (long-term) ยังมีการศึกษาวิจัยที่จำกัด และส่วนใหญ่เป็นการศึกษากลุ่มผู้ป่วยจำนวนน้อยเกินไป จำเป็นอย่างยิ่งที่ควรทำการศึกษาที่ใหญ่มากขึ้นเพื่อยืนยันประโยชน์ของการใช้กัญชาในการรักษาโรคพาร์กินสัน

อย่างไรก็ตาม มีบางการศึกษาที่ให้ผลการวิจัยที่เป็นบวก โดยเฉพาะอย่างยิ่งส่วนของอาการที่ไม่เกี่ยวกับการเคลื่อนไหว (nonmotor symptoms) เช่น ภาวะซึมเศร้า (depression) วิตกกังวล (anxiety) และการปัญหาการนอน (sleep disorders)<sup>12,15-18</sup> ซึ่งให้ผลสอดคล้องกับงานวิจัยชิ้นนี้

## สรุป

จากผลการวิจัยการใช้สารสกัดน้ำมันกัญชาขององค์การเภสัชฯ สูตร THC:CBD (1:1) GPO เพื่อรักษาโรคพาร์กินสันพบว่า

1. ประสิทธิภาพทางยาสารสกัดน้ำมันกัญชา THC:CBD(1:1) สามารถบรรเทาอาการโรคพาร์กินสัน โดยเฉพาะอย่างยิ่งในส่วนของการที่ไม่เกี่ยวกับการเคลื่อนไหว และเพิ่มคุณภาพการนอนและคุณภาพชีวิตผู้ป่วยได้ อย่างมีนัยสำคัญทางคลินิก (clinical significance) และมีนัยสำคัญทางสถิติ (Wilcoxon signed ranks test)

2. ความปลอดภัยและผลข้างเคียงน้ำมันกัญชาเมื่อติดตามผลหลังการรักษา 3 เดือน (ในปริมาณ 3-5 หยดต่อวัน) พบว่ามีความปลอดภัยไม่พบอาการข้างเคียงที่รุนแรง และไม่ส่งผลกระทบต่อการทำงานของตับและไต

## เอกสารอ้างอิง

- Fernandez-Ruiz J. The endocannabinoid system as a target for the treatment of motor dysfunction. *Br J Pharmacol* 2009;156:1029-40.
- Köfalvi A, Rodrigues RJ, Ledent C, et al. Involvement of cannabinoid receptors in the regulation of neurotransmitter release in the rodent striatum: A combined immunochemical and pharmacological analysis. *J Neurochem* 2005;25:2874-84.
- Pisani A, Fezza F, Galati S, et al. High endogenous cannabinoid levels in cerebrospinal fluid of untreated Parkinson's disease patients. *Ann Neurol* 2005;57:777-9.
- Garcia-Arencibia M, Garcia C, Kurz A, et al. Cannabinoid CB1 receptors are early downregulated followed by a further upregulation in the basal ganglia of mice with deletion of PARK genes. *J Neural Transm* 2009;73:269-75.
- Van Der Stelt M, Veldhuis WB, Maccarrone M, et al. Acute neuronal injury, excitotoxicity and the endocannabinoid system. *Mol Neurobiol* 2002;26:317-46.
- Gonzalez S, Scorticati C, Garcia-Arencibia M, et al. Effects of rimonabant, a selective cannabinoid CB1 receptor antagonist, in a rat model of Parkinson's disease. *Brain Res* 2006;1073:209-19.
- Lastres-Becker I, Molina-Holgado F, Ramos JA, et al. Cannabinoids provide neuroprotection against 6-hydroxydopamine toxicity in vivo and in vitro: Relevance to Parkinson's disease. *Neurobiol Dis* 2005;19:97-107.
- คำแนะนำ การใช้กัญชาทางการแพทย์ Guidance on Cannabis for Medical Use กรมการแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข ฉบับปรับปรุงครั้งที่ 2/2562 [http://www.dms.moph.go.th/dms2559/download/Final\\_Guidance.pdf](http://www.dms.moph.go.th/dms2559/download/Final_Guidance.pdf)
- MacCallum CA, Rosso EB. Practical consideration in medical cannabis administration and dosing. *Eur J Intern Med* 2018;49:12-9.
- Queensland Health. Clinical guidance: for use of medical cannabis products in Queensland 2018 [cites 12 March 2019]. Available from [https://www.health.qld.gov.au/\\_data/assets/pdf\\_file/0023/634163/med-cannabis-clinical-guide.pdf](https://www.health.qld.gov.au/_data/assets/pdf_file/0023/634163/med-cannabis-clinical-guide.pdf)
- Mario Stampanoni Bassi, Andrea Sancesario, Roberta Morace, et al. Cannabinoids in Parkinson's Disease. *Cannabis Cannabinoid Res* 2017;2:21-9.
- Itay Lotan, Therese A Treves, Yaniv Roditi, et al. Cannabis (medical marijuana) treatment for motor and non-motor symptoms of Parkinson disease: an open-label observational study. *Clin Neuropharmacol* 2014;37:41-4.
- Javier Fernández-Ruiz, Onintza Sagredo, M Ruth Pazos, et al. Cannabidiol for neurodegenerative disorders: important new clinical applications for this phytocannabinoid?. *Br J Clin Pharmacol* 2013 ;75: 323-33.
- P Consroe, R Sandyk, S R Snider. Open label evaluation of cannabidiol in dystonic movement disorders. *Int J Neurosci* 1986;30:277-82.
- Nevena Divac, Radan Stojanović, Katarina Savić Vujović, et al. The Efficacy and Safety of Antipsychotic Medications in the Treatment of Psychosis in Patients with Parkinson's Disease. *Behav Neurol* 2016;2016:4938154.
- A W Zuardi, J A S Crippa, J E C Hallak, et al. Cannabidiol for the treatment of psychosis in Parkinson's disease. *J Psychopharmacol* 2009;23:979-83.
- M H N Chagas, A L Eckeli, A W Zuardi. Cannabidiol can improve complex sleep-related behaviours associated with rapid eye movement sleep behaviour disorder in Parkinson's disease patients: a case series. *Clin Neuropharmacol* 2014;37:41-4.
- Marcos Hortes N Chagas, Antonio W Zuardi, Vitor Tumas, 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.