

ผลของการใช้ยาสกัดกัญชาชนิด THC เติบโตในผู้ป่วยมะเร็งระยะลุกลาม

อรรถสิทธิ์ ศรีสุบัตี พ.บ., วท.ด.*, สมชาย ธนะสิริชัย พ.บ.**, อรุณี ไทยะกุล ส.ม.**,
สุรีพร คนละเอียด วท.ม.**, วรบุตร อรุณรัตน์โชติ วท.ม.**, ธนะรัตน์ อิ่มสุวรรณศรี พ.บ.***,
ชัชฌิญา มงคล วท.บ.**, วนศรี ไพศาลตันติวงศ์ พ.บ.****, วารุณี เศวตประวิชกุล ภ.บ., วท.ม.*****
*กองวิชาการแพทย์ กรมการแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข อำเภอเมือง จังหวัดนนทบุรี 11000
**สถาบันวิจัยและประเมินเทคโนโลยีทางการแพทย์ กรมการแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข
อำเภอเมือง จังหวัดนนทบุรี 11000
***สถาบันมะเร็งแห่งชาติ แขวงทุ่งพญาไท เขตราชเทวี กรุงเทพมหานคร 10400
****โรงพยาบาลสิรินธร แขวงประเวศ เขตประเวศ กรุงเทพมหานคร 10250
*****องค์การเภสัชกรรม แขวงทุ่งพญาไท เขตราชเทวี กรุงเทพมหานคร 10400

Abstract: Outcomes of THC Enriched in Advanced Staged Cancer Patients

Attasit Srisubat, M.D., Ph.D.*, Somchai Thanasithichai, M.D.**,
Arunee Thaiyakul, M.P.H.**, Sureeporn Konlaeaid, M.Sc. **,
Woranut Arunratanachot, M.Sc. **, Thanarath Imsuwanasri, M.D.***,
Chananyoo Mongkol, B.Sc. **, Wanasri Phaisaltuntiwongs, M.D. ****,
Warunee Sawetprawichkul, B.Pharm, M.Sc.*****
Division of Academic and Technical Support, Department of Medical Services,
Ministry of Public Health, Nonthaburi, 11000
**Institute of Medical Research and Technology Assessment, Department of
Medical Services, Ministry of Public Health, Nonthaburi, 11000
***National Cancer Institute, Khwang Phyathai, Ratchathewi, Bangkok, 10400
****Sirindhorn Hospital, Prawet, Bangkok, 10250
*****The Government Pharmaceutical Organization, Khwang Phyathai,
Ratchathewi, Bangkok, 10400
(E-mail: asrisubat@gmail.com)
(Received: November 10, 2020; Revised: November 25, 2020; Accepted: December 9, 2020)

Background: Delta-9-tetrahydrocannabinol (THC) derivatives have been used in pain management for palliative cancer care, unfortunately there was only few data in the efficacy of enriched THC cannabis oil (THC 0.5 mg/ drop) for this indication. **Objective:** To determine the outcomes (safety, efficacy, and adverse drug reactions) of the medical grade enriched THC cannabis oil for quality of life (QOL) improvement in advanced stage cancer. **Method:** The retrospective descriptive study of the advanced stage cancer patients who treated medical grade cannabis oil produced by the Government Pharmaceutical Organization (GPO) under the Special Access Scheme (SAS) during 1st March - 31st July 2020 in Medical Cannabis Clinic, Department of Medical Services (DMS-6) was conducted. All patients have been started with 0.5 mg THC per day sub-lingually and gradually titrated as needed. There were 63 patients who completed follow up for 30 days. The quality of life was evaluated by the Edmonton Symptom Assessment System (ESAS). **Result:** The average age were 60 years and 55.6% female. The most common cancer was colon cancer. The daily used of THC were 0.5 - 5 mg. The severity of symptoms significantly improved in pain, tiredness, nausea, depression, anxiety, lack of appetite and insomnia while drowsiness, wellbeing and shortness of breath were not different. We also found the improvement of sleep (65.1%), pain reduction (50.8%) and appetite gained (42.9%) respectively. There were 19.1% adverse effects, however, most of them were mild symptoms such

as dry mouth or throat (17.5%). Nausea & vomiting (1.6%) and dizziness (1.6%). **Conclusion:** Our findings suggested that THC enriched cannabis oil (0.5 mg/ drop) might be safe and potentially enhance the quality of life in advanced stage cancer patients especially the sleep quality, pain relief and appetite stimulation. However, the randomized controlled trial should be further investigated to warrant this hypothesis.

Keywords: Advanced stage cancer, Cannabinoids, Cannabis, Palliative care

บทคัดย่อ

ภูมิหลัง: ยาสกัดกัญชาชนิดที่มีเตลต้า-9-เตตราไฮโดรแคนนาบินอล (THC) 0.5 มิลลิกรัมต่อหยดเป็นยาสกัดกัญชาที่นำมาใช้กับผู้ป่วยมะเร็งที่ได้รับการรักษาแบบประคับประคอง อย่างไรก็ตาม ข้อมูลประสิทธิผลของการใช้ยาสกัดกัญชาชนิด THC เต้นนี้ยังมีจำนวนไม่มาก **วัตถุประสงค์:** ศึกษาผลของการใช้ THC เต้นในด้านความปลอดภัย ประสิทธิภาพ และอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นจากการใช้กับผู้ป่วยมะเร็งระยะลุกลาม **วิธีการ:** การศึกษาเชิงพรรณนาระยะหลังของผู้ป่วยมะเร็งระยะลุกลามที่ได้รับการรักษาด้วยยาสกัดกัญชาเกรดทางการแพทย์ที่ผลิตโดยองค์การเภสัชกรรม (GPO) เพื่อเพิ่มคุณภาพชีวิตผู้ป่วยมะเร็งระยะลุกลามด้วยช่องทางพิเศษในกรณีจำเป็นสำหรับผู้ป่วยเฉพาะราย (special access scheme; SAS) ระหว่างวันที่ 1 มีนาคม - 31 กรกฎาคม 2563 ณ คลินิกกัญชาทางการแพทย์ อาคารกรมการแพทย์ 6 (DMS-6) ยาสกัดกัญชาเป็นชนิด THC ขนาด 0.5 มก.ต่อวัน และปรับเพิ่มขนาดซ้ำๆ จนได้ขนาดที่เหมาะสม ผู้ป่วยจำนวน 63 ราย ที่ติดตามผลการรักษาครบ 30 วัน และได้รับการประเมินคุณภาพชีวิตด้วย Edmonton Symptom Assessment System (ESAS) **ผล:** ผู้ป่วยมีอายุเฉลี่ย 60 ปี เป็นเพศหญิงร้อยละ 55.6 มะเร็งที่พบมากที่สุดคือมะเร็งลำไส้ใหญ่ ปริมาณยาสกัดกัญชา THC ที่ใช้ 0.5 - 5 มิลลิกรัมต่อวัน ระดับความรุนแรงของอาการที่ลดลงอย่างมีนัยสำคัญ ได้แก่ อาการปวด เหนื่อย/ อ่อนเพลีย คลื่นไส้ ซึมเศร้า วิตกกังวล เบื่ออาหาร นอนไม่หลับ และกลุ่มอาการที่ไม่แตกต่างกัน ได้แก่ ง่วงซึม/ สะลึมสะลือสบายดีทั้งกายและใจ และเหนื่อยหอบ นอกจากนี้ พบว่าผู้ป่วยนอนหลับดีขึ้น (ร้อยละ 65.1) การลดความเจ็บปวด (ร้อยละ 50.8) และความอยากอาหารที่เพิ่มขึ้น (ร้อยละ 42.9) อย่างไรก็ตาม ผลข้างเคียงพบได้ร้อยละ 19.1 ส่วนใหญ่เป็นอาการไม่รุนแรง ได้แก่ ปากแห้ง/ คอแห้ง (ร้อยละ 17.5) คลื่นไส้อาเจียน (ร้อยละ 1.6) และเวียนศีรษะ (ร้อยละ 1.6) **สรุป:** การศึกษานี้พบว่ายาสกัดกัญชาชนิด THC เต้นมีความปลอดภัยเพียงพอในการนำมาใช้เพื่อเพิ่มคุณภาพชีวิตผู้ป่วยมะเร็งระยะลุกลามที่ทำให้นอนหลับดีขึ้น ลดอาการปวด และเพิ่มความอยากอาหาร อย่างไรก็ตาม ควรทำการศึกษาเชิงทดลองแบบสุ่มที่มีกลุ่มเปรียบเทียบเพื่อยืนยันสมมติฐานนี้ต่อไป

คำสำคัญ: มะเร็งระยะลุกลาม แคนนาบินอยด์ กัญชา การดูแลแบบประคับประคอง

บทนำ

โรคมะเร็งเป็นสาเหตุการตายที่สำคัญของประเทศไทย มีจำนวนผู้ป่วยมะเร็งที่เสียชีวิตไม่น้อยกว่า 70,000 รายต่อปี¹

ผู้ป่วยมะเร็งระยะลุกลามที่จำเป็นต้องมีการดูแลแบบประคับประคองอย่างเหมาะสมเพื่อลดความทุกข์ทรมานและเพิ่มคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยให้ดีขึ้น²⁻⁴ การใช้ยาที่พัฒนาจากสมุนไพรกัญชาซึ่งมีสาร cannabinoid มีฤทธิ์ทางชีวภาพ คือ delta-9-tetrahydrocannabinol (THC) และ cannabidiol (CBD) ซึ่ง THC เป็นสารที่มีฤทธิ์ต่อจิตประสาท รวมถึงมีผลต่อการลดความเจ็บปวด การเพิ่มความอยากอาหาร อย่างไรก็ตาม เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ทางจิตจาก THC อาจขึ้นอยู่กับปริมาณ ระยะเวลาที่ใช้ และลักษณะของผู้ป่วย ส่วน CBD ไม่มีฤทธิ์เสพติด และคุณสมบัติในการต้านอาการชัก คลายกล้ามเนื้อ ลดอาการวิตกกังวล และต้านการอักเสบ⁵ การศึกษาจำนวนมากรายงานว่าประโยชน์ทางคลินิกของ cannabinoids ใช้รักษาอาการที่เกี่ยวข้องกับมะเร็งหลายประการ รวมถึงการนำมามีผลต่อการลดอาการปวด คลื่นไส้อาเจียน ภาวะเบื่ออาหาร และนอนไม่หลับ การนำยาสกัดกัญชามาใช้จึงควรพิจารณาประโยชน์ที่เกิดขึ้นด้านการเพิ่มคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยมะเร็งที่ต้องการดูแลแบบประคับประคองมีคุณภาพชีวิตที่ดีจนถึงวาระสุดท้ายของชีวิต

พระราชบัญญัติยาเสพติดให้โทษ (ฉบับที่ 7) พ.ศ. 2562⁶ ระบุให้ใช้กัญชาเพื่อประโยชน์ในการรักษาโรคและการศึกษาวิจัย ภายใต้คำแนะนำของแพทย์ผู้ที่ได้รับอนุญาตให้สั่งใช้ยาสกัดกัญชาได้ อย่างไรก็ตาม THC ออกฤทธิ์ต่อจิตประสาทจึงเป็นข้อจำกัดและวิตกกังวลของแพทย์ผู้สั่งใช้ ในต่างประเทศมีการขึ้นทะเบียนยาที่ได้จากการสังเคราะห์ THC (synthetic THC) ในรูปแบบซูล โดยมีการศึกษาผู้ป่วย AIDS พบว่าใช้ได้ผลในการเพิ่มความอยากอาหารและน้ำหนักตัว รวมถึงผู้ป่วยที่มีอาการคลื่นไส้อาเจียนจากเคมีบำบัดในระดับปานกลางถึงรุนแรง อย่างไรก็ตาม THC อาจมีผลทำให้เกิดภาวะหัวใจเต้นช้า (bradycardia) หรือ หัวใจเต้นเร็ว (tachycardia) รวมถึงเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์อื่นๆ ได้⁷

การศึกษาด้านความปลอดภัยและประสิทธิผลเบื้องต้นของยาสกัดกัญชาชนิด THC: CBD (1:1) ในผู้ป่วยมะเร็งระยะลุกลามจำนวน 14 รายโดยรับไว้เป็นผู้ป่วยใน (in-patient) ของโรงพยาบาลพบว่า THC : CBD (1:1) มีความปลอดภัยและมีประสิทธิผลเพียงพอที่จะใช้ทางคลินิกกับผู้ป่วยมะเร็งระยะลุกลามในด้านการเพิ่มคุณภาพชีวิต⁸ อย่างไรก็ตาม ยาสกัดกัญชาชนิด THC: CBD (1:1) ที่ผลิตโดยองค์การเภสัชกรรมมีราคาสูง ในขณะที่ยาสกัดกัญชาชนิด THC เต้น ซึ่งเป็นยาสกัดกัญชาที่ได้มาตรฐานการแพทย์ของประเทศไทยที่ผลิตโดยองค์การเภสัชกรรมมีราคาต่ำกว่ายาสกัดกัญชาชนิด THC: CBD (1:1) ประมาณครึ่งหนึ่ง ทั้งนี้ ประเทศไทยยังไม่มีข้อมูลทางวิชาการเกี่ยวกับการใช้ยาสกัดกัญชา THC เต้นในผู้ป่วยมะเร็งระยะลุกลามมาก่อน กอรปกับกรมการแพทย์ได้เปิดให้

บริการผู้ป่วยมะเร็งระยะลุกลามด้วยยาเสพติดกัญชาชนิด THC เด่น ด้วยช่องทางพิเศษในกรณีจำเป็นสำหรับผู้ป่วยเฉพาะราย (special access scheme; SAS) การศึกษานี้ต้องการทราบผลของการใช้ยาเสพติดกัญชาชนิด THC เด่นในผู้ป่วยมะเร็งระยะลุกลามที่ได้รับการดูแลแบบประคับประคองในด้านความปลอดภัย ประสิทธิภาพและอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้น

วัตถุประสงค์และวิธีการ

วิธีการดำเนินการวิจัย

การวิจัยเชิงพรรณนาย้อนหลัง (retrospective descriptive study) ในผู้ป่วยมะเร็งระยะ 3 และ 4 ที่คลินิกกัญชาทางการแพทย์ อาคารกรมการแพทย์ 6 เกณฑ์คัดเข้า (inclusion criteria) ของตัวอย่างคือผู้ป่วยที่มีผลวินิจฉัยด้วยเป็นมะเร็งระยะ 3 และ 4 อายุ 18 ปีขึ้นไปและยินดีเข้าร่วมการวิจัย เกณฑ์คัดออก (exclusion criteria) คือข้อมูลผู้ป่วยที่ไม่สมบูรณ์ ดำเนินการวิจัยตั้งแต่เดือน ตุลาคม-พฤศจิกายน 2563 และโครงการผ่านการรับรองด้านจริยธรรมการวิจัย จากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในคนของสถาบันวิจัยและประเมินเทคโนโลยีทางการแพทย์ กรมการแพทย์

ผลิตภัณฑ์และเครื่องมือที่ใช้ในการศึกษา

1. ยาเสพติดกัญชาทางการแพทย์ชนิด THC เด่น (0.5 มิลลิกรัมต่อหยด) ที่ผลิตโดยองค์การเภสัชกรรม
2. แบบประเมินระดับผู้ป่วยที่ได้รับการดูแลแบบประคับประคอง (palliative performance scale; PPS) โดยประเมินความสามารถในการช่วยเหลือตัวเองของผู้ป่วย 5 ด้าน ได้แก่ การเคลื่อนไหว การปฏิบัติกิจกรรมและการดำเนินโรค การทำกิจวัตรประจำวัน การรับประทานอาหาร และระดับความรู้สึกตัว
3. แบบประเมินและติดตามอาการผู้ป่วยระยะท้าย โดยใช้ Edmonton Symptom Assessment System (ESAS) ซึ่งมีจำนวน 10 อาการ ได้แก่ อาการปวด เหนื่อย/ อ่อนเพลีย คลื่นไส้ ซึมเศร้า วิดกกังวล ง่วงซึม เบื่ออาหาร ความไม่สบายกายและใจ เหนื่อยหอบ และการนอนหลับ มีคะแนนตั้งแต่ 0-10 คะแนน (คะแนน 0 หมายถึงไม่มีอาการ และ 10 หมายถึงมีอาการมากที่สุด)

ขั้นตอนดำเนินการศึกษา

1. คัดเลือกและรวบรวมข้อมูลผู้ป่วยที่ลงนามในใบยินยอม เข้าร่วมวิจัยโดยสมัครใจ
2. ผู้ป่วยได้รับยาเสพติดกัญชาทางการแพทย์ชนิด THC เด่น โดยการหยดใต้ลิ้นในขนาดเริ่มต้น 1 หยดต่อวันก่อนนอน หากยังไม่ได้ปริมาณที่เหมาะสมในการรักษาอาการ แนะนำให้ปรับขนาดยาทุก 48 ชั่วโมง โดยปรับเพิ่มขนาดซ้ำๆ จนได้ขนาดที่เหมาะสม ทั้งนี้การปรับขนาดการใช้ขึ้นอยู่กับอาการของผู้ป่วยและดุลยพินิจของแพทย์ เป็นสำคัญ ผู้เข้าร่วมโครงการได้รับเอกสารคำแนะนำการใช้ไปพร้อมกับยาเสพติดกัญชา

3. ติดตามผู้ป่วยทางโทรศัพท์ 3 ครั้ง หลังใช้ยาเสพติดกัญชาชนิด THC เด่น 3 วัน 7 วัน และ 30 วัน โดยประเมินปริมาณและการใช้ยาเสพติดกัญชา ความสามารถในการช่วยเหลือตนเองของผู้ป่วย (palliative performance scale; PPS) และความรุนแรงของอาการ (ESAS) รวมทั้งบันทึกอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นระหว่างการรักษา

การวิเคราะห์ข้อมูล

สถิติเชิงพรรณนา (descriptive statistics) นำเสนอด้วยจำนวนร้อยละ (percentage) ค่าเฉลี่ย (mean) ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน (standard deviation; SD) ค่ามัธยฐาน (median) ค่าต่ำสุด-สูงสุด (min, max) และ สถิติ Wilcoxon signed rank test วิเคราะห์เปรียบเทียบผลก่อนและหลังการใช้ยาเสพติดกัญชาชนิด THC เด่น

ผล

ผู้ป่วยมะเร็งระยะ 3-4 ที่มารับบริการที่คลินิกกัญชาทางการแพทย์ กรมการแพทย์ จำนวน 143 คน ผู้ป่วยที่ได้รับยาเสพติดกัญชาชนิด THC เด่นตามเกณฑ์จำนวน 93 คน (ร้อยละ 65.0) ซึ่งเกณฑ์ที่กำหนด คือ 1) ไม่มีประวัติแพ้กัญชา และ/ หรือสารที่ใช้สกัดกัญชา 2) มีค่า serum creatinine ไม่มากกว่า 2 เท่าของ normal upper limit 3) ค่า liver function test ไม่มากกว่า 2.5 เท่าของ normal upper limit 4) ผลการตรวจคลื่นไฟฟ้าหัวใจ (EKG) ปกติ 4) ไม่มีประวัติ และ/ หรือครอบครัวมีความผิดปกติทางจิต (psychotic disorder) รวมถึงไม่เป็นโรคหลอดเลือดหัวใจ และ/ หรือโรคหลอดเลือดสมอง ภายหลังการติดตามผู้ป่วยในวันที่ 30 ของการใช้ยาเสพติดกัญชาชนิด THC เด่นได้จำนวน 63 ราย คิดเป็นร้อยละ 67.7 โดยผู้ป่วยจำนวน 20 รายที่อยู่ไม่ครบกำหนดในโครงการ ด้วยสาเหตุ 1) เสียชีวิตจากมะเร็งที่เป็นอยู่ 12 คน 2) หยุดการใช้ยาเสพติดกัญชาจำนวน 8 คนเนื่องจากเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ ได้แก่ อาการคลื่นไส้/ อาเจียน เวียนศีรษะ ไอมาก แน่นหน้าอก ตาค้าง 3) ติดต่อบุคลากรไม่ได้จำนวน 8 ราย และ 4) ไม่ใช้ยาเสพติดกัญชาจำนวน 2 ราย โดยผู้ป่วยที่ใช้ยาเสพติดกัญชามีค่ามัธยฐาน 2 หยดต่อวัน หรือ 1 มิลลิกรัมต่อวัน ปริมาณต่ำสุด 1 หยด (0.5 มิลลิกรัม) และสูงสุด 10 หยด (5 มิลลิกรัม) ต่อวัน

ผู้ป่วยที่อยู่ครบกำหนดโครงการ 63 ราย มีอายุเฉลี่ย 60 ปี เป็นเพศหญิงร้อยละ 55.6 มะเร็งที่พบมากที่สุด คือ มะเร็งลำไส้ รองลงมาเป็นมะเร็งเต้านม มะเร็งปอด ตามลำดับ จากการประเมินพบว่าความสามารถในการช่วยเหลือตนเองของผู้ป่วย (PPS) ส่วนใหญ่เป็นผู้ป่วยที่มีอาการคงที่ (ระดับ PPS มากกว่าร้อยละ 70) (ตารางที่ 1)

ตารางที่ 1 ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย (n = 63)

ข้อมูลทั่วไป	จำนวน (ร้อยละ)
เพศ	
หญิง	35 (55.6)
ชาย	28 (44.4)
อายุ, mean ± SD (range)	60.0 ± 12.5 (23-91)
ชนิดของมะเร็ง	
มะเร็งลำไส้	17 (27.0)
มะเร็งเต้านม	14 (22.2)
มะเร็งปอด	9 (14.3)
มะเร็งช่องตับ	4 (6.3)
มะเร็งช่องปาก	4 (6.3)
มะเร็งต่อมลูกหมาก	3 (4.8)
มะเร็งต่อมไทรอยด์	2 (3.2)
มะเร็งที่คอ	2 (3.2)
มะเร็งรังไข่	2 (3.2)
มะเร็งอื่นๆ	6 (9.5)
ความสามารถในการช่วยเหลือตนเองของผู้ป่วย (palliative performance scale)	
ผู้ป่วยที่มีอาการคงที่ (>70%)	51 (81.9)
ผู้ป่วยที่อยู่ระหว่าง 2 กลุ่ม (40-70%)	12 (19.1)
ผู้ป่วยระยะสุดท้าย (0-30%)	0

จากการประเมินและติดตามอาการผู้ป่วยด้วย Edmonton Symptom Assessment System (ESAS) พบว่าก่อนและหลังการให้ยาสกัดกัญชาชนิด THC เด่นมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ได้แก่ อาการปวด เหนื่อย/อ่อนเพลีย คลื่นไส้ ซึมเศร้า วิตกกังวล เบื่ออาหาร นอนไม่หลับ และกลุ่มอาการที่ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติได้แก่ ง่วงซึม/ สลึมสลือ สบายดีทั้งกายและใจ และเหนื่อยหอบ (ตารางที่ 2)

ตารางที่ 2 คะแนนความรุนแรงรายอาการก่อนและหลังให้ยาสกัดกัญชา (n=63)

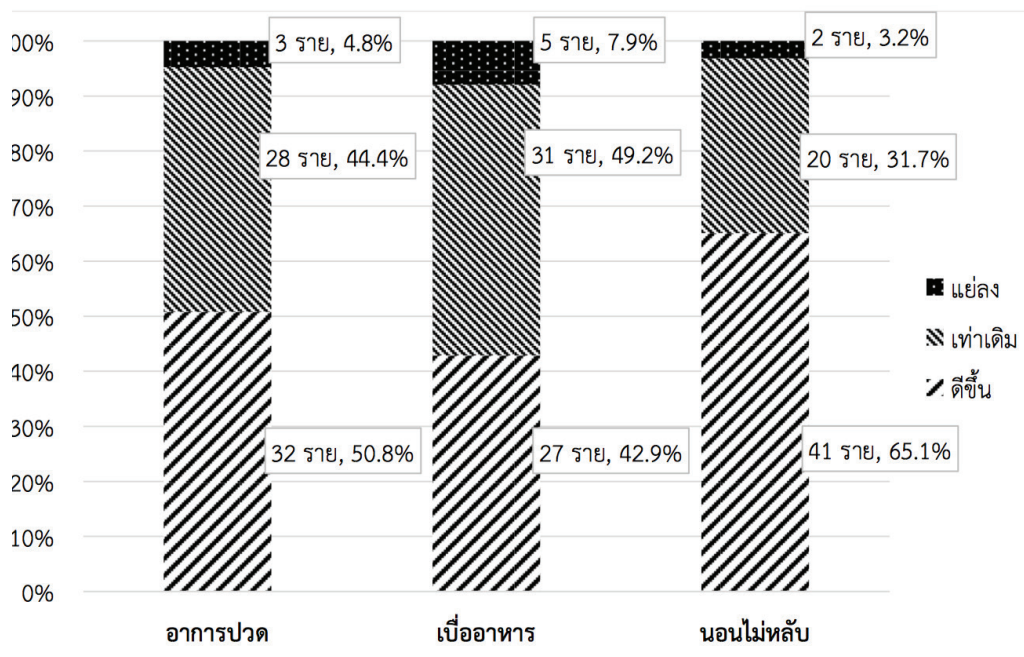
อาการ	ระดับความรุนแรง				p-value*
	ก่อน		หลัง		
	Mean (SD)	Median (Min, Max)	Mean (SD)	Median (Min, Max)	
อาการปวด	3.81 ± 2.23	4 (0, 9)	2.52 ± 2.59	2 (0, 9)	.001
เหนื่อย/ อ่อนเพลีย	3.03 ± 2.76	3 (0, 9)	2.33 ± 2.46	2 (0, 9)	.002
คลื่นไส้	0.97 ± 1.89	0 (0, 9)	0.52 ± 1.09	0 (0, 5)	.023
ซึมเศร้า	0.92 ± 1.75	0 (0, 6)	0.67 ± 1.47	0 (0, 6)	.023
วิตกกังวล	1.67 ± 2.48	0 (0, 9)	1.19 ± 2.05	0 (0, 7)	.001
ง่วงซึม/ สลึมสลือ	1.21 ± 1.85	0 (0, 8)	1.51 ± 2.07	0 (0, 8)	.171
เบื่ออาหาร	3.05 ± 3.27	2 (0, 10)	2.05 ± 2.70	0 (0, 10)	.001

ตารางที่ 2 คะแนนความรุนแรงรายอาการก่อนและหลังใช้ยาสกัดกัญชา (n=63) (ต่อ)

อาการ	ระดับความรุนแรง				p-value*
	ก่อน		หลัง		
	Mean (SD)	Median (Min, Max)	Mean (SD)	Median (Min, Max)	
สบายดีทั้งกายและใจ	2.13 ± 2.36	2 (0, 8)	1.87 ± 2.57	0 (0, 9)	.225
เหนื่อยหอบ	1.32 ± 1.74	0 (0, 6)	1.05 ± 1.57	0 (0, 5)	.067
นอนไม่หลับ	5.11 ± 3.10	5 (0, 10)	2.51 ± 2.51	2 (0, 8)	.001

*วิเคราะห์ด้วย Wilcoxon signed-rank test, SD = Standard deviation

เมื่อพิจารณาจำนวนผู้ป่วยที่ใช้ยาสกัดกัญชาชนิด THC เด่น ในประเด็นการลดอาการปวด ภาวะเบื่ออาหาร และนอนไม่หลับ พบว่าจำนวนผู้ป่วยนอนหลับได้ดีขึ้นมีมากที่สุด รองลงมาเป็นอาการปวดที่ลดลง และเพิ่มความอยากอาหาร (รูปที่ 1)



รูปที่ 1 ผลการใช้ยาสกัดกัญชาชนิด THC เด่นในด้านอาการปวด ภาวะเบื่ออาหาร และนอนไม่หลับ (n = 63)

อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาสกัดกัญชาพบได้ 12 รายจาก 63 ราย (ร้อยละ 19) ได้แก่ อาการปากแห้ง/ คอแห้ง พบได้มากที่สุด อาการคลื่นไส้/ อาเจียนและเวียนศีรษะพบได้น้อย (ตารางที่ 3)

ตารางที่ 3 อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาสกัดกัญชาทางการแพทย์

อาการไม่พึงประสงค์	จำนวน* (ร้อยละ)
ผู้ที่ใช้ยาสกัดกัญชา THC เด่น เป็นเวลา 30 วัน (n=63)	
อาการไม่พึงประสงค์	12/ 63 (19.1)
ปากแห้งคอแห้ง	11/ 63 (17.5)
คลื่นไส้/อาเจียน	1/ 63 (1.6)
เวียนศีรษะ	1/ 63 (1.6)

*ผู้ป่วยบางคนพบเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์มากกว่า 1 อาการ

วิจารณ์

ผลด้านความปลอดภัยและประสิทธิผลของการใช้ยาเสพติด กัญชาทางการแพทย์ชนิด THC เค้น ในผู้ป่วยมะเร็งระยะลุกลาม ให้ผลชัดเจนในด้านช่วยให้นอนหลับ ลดอาการปวด และเพิ่มความอยากอาหาร ซึ่งได้ประโยชน์ในผู้ป่วยมะเร็งระยะลุกลามที่พบอาการปวดเป็นจำนวนมาก (ร้อยละ 66.4)⁹ ผลการศึกษาสอดคล้องกับการศึกษาของ Narang¹⁰ ที่ใช้ THC ที่ได้จากการสังเคราะห์ซึ่งพบว่าลดความปวดได้มากกว่ายาหลออ้อยละ 20.7 รวมถึง Noyes¹¹ พบว่า THC บรรเทาอาการปวดได้ดีกว่ายาหลออ้อยละ 20.7 เมื่อใช้ในปริมาณที่สูง (15 และ 20 มิลลิกรัม) แม้ว่าทำให้ THC ขนาด 20 มิลลิกรัมชนิดรับประทานกับผู้ป่วยจะสามารถลดอาการปวดจากมะเร็งลงได้ แต่ผลข้างเคียงที่เกิดขึ้น ได้แก่ อาการง่วงซึม เวียนศีรษะ เหนื่อย และตาพร่ามัว ส่งผลกระทบต่อคุณภาพชีวิตของผู้ป่วย ดังนั้นการให้ยา THC ขนาดต่ำ (10 มิลลิกรัม) จึงเป็นที่ยอมรับในการใช้บรรเทาอาการปวด แม้จะมีฤทธิ์กดประสาทอยู่ด้วยก็ตาม¹² ผลข้างเคียงที่พบจากการใช้ยาเสพติดกัญชาสูตร THC เค้นครั้งนี้สอดคล้องอาการที่พบได้ของผู้ป่วยที่ยาเสพติดกัญชาที่มี THC ได้แก่ ปากแห้ง คอแห้ง คลื่นไส้ อาเจียน เวียนศีรษะ แต่ไม่พบอาการทางจิต ตาพร่ามัว ความบกพร่องทางสติปัญญาและภาวะซึมเศร้า¹³ ผลข้างเคียงที่พบน้อยกว่าการศึกษาของ Noyes อาจเป็นจากเกณฑ์การคัดเข้าและคัดออกของการใช้ยาเสพติดกัญชาที่กำหนดลักษณะผู้ป่วยที่สมควรได้รับ THC เค้นไว้อย่างชัดเจน เพื่อให้ผู้ป่วยที่ได้รับยาเสพติดกัญชาอย่างปลอดภัย และสาร THC ที่ใช้มีปริมาณระหว่าง 0.5 – 5 มิลลิกรัมต่อวันซึ่งไม่เกินระดับเหมาะสม รวมถึงการเพิ่มปริมาณการใช้ THC เป็นการปรับยาอย่างช้าๆ ภายใต้คำแนะนำการใช้ ทั้งนี้ อาการทางจิตจากสารเสพติดกัญชาชนิด THC อาจพบได้ในผู้ป่วยที่มีความผิดปกติทางสมองแม้ใช้ในปริมาณต่ำ อย่างไรก็ตาม อาการเหล่านี้หายไปเมื่อลดขนาดของยาเสพติดกัญชาชนิด THC เค้นลงหรือหยุดใช้ การศึกษาของ Brisbois¹⁴ พบว่าผู้ป่วยมะเร็งที่ได้รับ THC มีคุณภาพการนอนหลับดีขึ้น รับประทานอาหารเพิ่มขึ้น ความอยากอาหารเพิ่มขึ้นอย่างชัดเจนเมื่อเทียบกับยาหลอก ซึ่งควรกำหนดขนาดและปริมาณยาที่เหมาะสมในการนำมาใช้กระตุ้นความอยากอาหารในผู้ป่วยมะเร็งระยะลุกลาม¹⁵ การทบทวนวรรณกรรมและการวิเคราะห์หือภิมานของ Mücke¹⁶ ไม่พบหลักฐานที่น่าเชื่อถือที่บ่งชี้ได้ว่า cannabinoids มีประสิทธิผลในการเพิ่มความอยากอาหารในผู้ป่วยมะเร็งหรือ HIV รวมถึงการศึกษาของ Strasser¹⁷ ที่พบว่าความอยากอาหารที่เพิ่มขึ้นไม่มีความแตกต่างกันระหว่างกลุ่มที่ได้รับ cannabis extract กลุ่มที่ได้ THC และกลุ่มยาหลอก Johnson¹⁸ ศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิผลของ tetrahydrocannabinol: cannabidiol (THC: CBD) extract, non-opioid analgesic endocannabinoid system modulator

และสารสกัด THC ร่วมกับยาหลอกในการบรรเทาอาการปวดในผู้ป่วยมะเร็งระยะลุกลาม แต่ไม่พบความแตกต่างของแต่ละกลุ่มอย่างมีนัยสำคัญในด้านคุณภาพการนอนหลับ อาการคลื่นไส้ อาเจียน หรือการควบคุมความเจ็บปวด

การใช้ยาเสพติดกัญชาชนิด THC เค้นควรพิจารณาตามความจำเป็น และปรับปริมาณการใช้ให้เหมาะสมกับผู้ป่วยแต่ละคน รวมถึงเฝ้าระวังและติดตามอาการไม่พึงประสงค์ที่อาจเกิดขึ้นกับผู้ป่วยอย่างใกล้ชิด การศึกษานี้มีข้อจำกัดเนื่องจากผู้ป่วยมะเร็งระยะลุกลามบางรายได้รับการรักษาด้วยยาอื่นๆ ร่วมด้วย อาทิ ยาลดปวด ยานอนหลับ หรือยาบรรเทาอาการต่างๆ ที่ผู้ป่วยใช้อยู่เดิม การใช้ยาเสพติดกัญชาชนิด THC เค้นจึงเป็นการใช้เสริมจากการรักษาที่ผู้ป่วยได้รับ ซึ่งอาจส่งผลกระทบต่อประสิทธิผลของ THC ได้ รวมถึงการศึกษานี้ใช้ข้อมูลย้อนหลังของผู้ป่วยกลุ่มเดียวโดยไม่มีกลุ่มเปรียบเทียบ นอกจากนี้ ผู้ป่วยที่เข้าร่วมโครงการเป็นผู้ที่ไม่แพ้กัญชา และ/หรือ สารที่ใช้สกัด การทำงานของตับและไตไม่ผิดปกติ ผลตรวจคลื่นไฟฟ้าหัวใจ (EKG) ปกติ และไม่มีประวัติ และ/หรือ ครอบครัว มีความผิดปกติทางจิต (psychotic disorder) รวมถึงไม่เป็นโรคหลอดเลือดหัวใจ และ/หรือโรคหลอดเลือดสมอง ทั้งนี้ ผู้ป่วยที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์รุนแรงได้หยุดใช้ยาเสพติดกัญชาก่อนครบระยะเวลาติดตามที่ 30 วัน ด้วยเหตุนี้จึงไม่พบเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์รุนแรงจากการใช้ยาเสพติดกัญชาชนิด THC เค้น

ดังนั้น การศึกษาประสิทธิผลและความปลอดภัยของการใช้ยาเสพติดกัญชาชนิด THC เค้นในกลุ่มตัวอย่างที่มีขนาดใหญ่ในรูปแบบการวิจัยที่มีกลุ่มเปรียบเทียบ มีความจำเป็นที่ควรดำเนินการในระยะต่อไป

สรุป

ยาเสพติดกัญชาทางการแพทย์ชนิด THC เค้น (THC 0.5 มิลลิกรัมต่อหยด) ผลิตโดยองค์การเภสัชกรรมด้วยมาตรฐานเกรดทางการแพทย์เมื่อใช้ในขนาดต่ำ (0.5 – 5 มิลลิกรัมต่อวัน) ในผู้ป่วยมะเร็งระยะลุกลามมีความปลอดภัย และให้ประสิทธิผลช่วยให้นอนหลับได้ ลดอาการปวด และเพิ่มความอยากอาหาร เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์พบได้ไม่รุนแรง ได้แก่ ปากแห้ง/ คอแห้ง คลื่นไส้ อาเจียน และเวียน

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบคุณอธิบดีกรมการแพทย์ (นายแพทย์สมศักดิ์ อรรฆศิลป์) ที่สนับสนุนให้ดำเนินการศึกษาวิจัยครั้งนี้ รวมถึงขอบคุณผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยทุกคนที่ได้ให้ข้อมูลอันเป็นประโยชน์และทำให้การวิจัยสำเร็จลุล่วงด้วยดี

References

1. Strategy and Planning Division. Ministry of Public Health. Public Health Statistics A.D. 2019.
2. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Guidelines Version I [cited 2020 Sep 21]. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/palliative.pdf
3. Queensland Government. Access medicinal cannabis. [cited 2020 Sep 21]. Available from: <https://www.qld.gov.au/health/conditions/all/medicinal-cannabis/access>.
4. NSW Government. Palliative care. [cited 2020 Sep 22]; Available from: <https://www.medicinalcannabis.nsw.gov.au/clinical-trials/terminal-illness-trial>
5. Queensland Health. Clinical guidance: for the use of medicinal cannabis products in Queensland 2018 [cited 12 March 2019]. Available from: https://www.health.qld.gov.au/__data/assets/pdf_file/0023/634163/med-cannabis-clinical-guide.pdf.
6. The Narcotics Act (No. 7) B.E. 2562. [cited 2019 Mar 12]. Available from: http://www.ratchakitcha.soc.go.th/DATA/PDF/2562/A/019/T_0001.PDF
7. Abrams DI, Hilton JF, Leiser RJ, Shade SB, Elbeik TA, Aweeka FT, et al. Short-term effects of cannabinoids in patients with HIV-1 infection: a randomized, placebo-controlled clinical trial. *Ann Intern Med* 2003; 139:258-66.
8. Thanasitthichai S, Simasatikul C, Srisubata A, Krongkaew W, Kunin B, Seedadard R, et al. Safety and efficacy evaluation of the 1st legalized pharmaceutical grade medical cannabis for palliative care in Thailand. *Journal of the Department of Medical Services* 2020; 45:116-22.
9. van den Beuken-van Everdingen MHJ, Hochstenbach LMJ, Joosten EAJ, Tjan-Heijnen VCG, Janssen DJA. Update on prevalence of pain in patients with cancer: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Pain Symptom Manage* 2016; 51:1070-90.e9.
10. Narang S, Gibson D, Wasan AD, Ross EL, Michna E, Nedeljkovic SS, et al. Efficacy of dronabinol as an adjuvant treatment for chronic pain patients on opioid therapy. *J Pain* 2008;9 :254-64.
11. Noyes Jr R, Brunk SF, Baram DA, Canter A. Analgesic effect of delta-9-tetrahydrocannabinol. *J Clin Pharmacol* 1975; 15:139-43.
12. Noyes R Jr, Brunk SF, Avery DA, Canter AC. The analgesic properties of delta-9-tetrahydrocannabinol and codeine. *Clin Pharmacol Ther* 1975; 18:84-9.
13. Sorensen CJ, DeSanto K, Borgelt L, Phillips KT, Monte AA. Cannabinoid Hyperemesis Syndrome: Diagnosis, Pathophysiology, and Treatment-a Systematic Review. *J Med Toxicol* 2017; 13:71-87.
14. Brisbois TD, de Kock IH, Watanabe SM, Mirhosseini M, Lamoureux DC, Chasen M, et al. Delta-9-tetrahydrocannabinol may palliate altered chemosensory perception in cancer patients: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot trial. *Ann Oncol* 2011; 22:2086-93.
15. Nelson K, Walsh D, Deeter P, Sheehan F. A phase II study of delta-9-tetrahydrocannabinol for appetite stimulation in cancer-associated anorexia. *J Palliat Care* 1994;10:14-8.
16. Mücke M, Weier M, Carter C, Copeland J, Degenhardt L, Cuhls H, et al. Systematic review and meta-analysis of cannabinoids in palliative medicine. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2018; 9:220-34.
17. Strasser F, Luftner D, Possinger K, Ernst G, Ruhstaller T, Meissner W, et al. Comparison of orally administered cannabis extract and delta-9-tetrahydrocannabinol in treating patients with cancer-related anorexia-cachexia syndrome: a multicenter, phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial from the Cannabis-In-Cachexia-Study-Group. *J Clin Oncol* 2006; 24:3394-400.
18. Johnson JR, Burnell-Nugent M, Lossignol D, Ganae-Motan ED, Potts R, Fallon MT. Multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel-group study of the efficacy, safety, and tolerability of THC: CBD extract and THC extract in patients with intractable cancer-related pain. *J Pain Symptom Manage* 2010;39:167-79.