

กัญชากับโรคที่มีความเสื่อมของระบบประสาทในผู้สูงอายุ

Cannabis in Neurodegenerative Disorders

Received: 15 November 2019
Revised: 30 April 2020
Accepted: 30 April 2020

หญิง ปิ่นธรรส¹ วีรศักดิ์ เมืองไพศาล¹

¹ภาควิชาเวชศาสตร์ป้องกันและสังคม คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล
มหาวิทยาลัยมหิดล

Harisd Phannarus¹, Weerasak Muangpaisan¹

¹Department of Preventive and Social Medicine, Faculty of Medicine Siriraj Hospital,
Mahidol University

บทคัดย่อ

ปัจจุบันมีจำนวนผู้สูงอายุที่เพิ่มขึ้น จึงพบโรคที่เกิดจากความเสื่อมได้มากขึ้น โดยเฉพาะความเสื่อมของระบบประสาท ได้มีความพยายามค้นหาตัวยาหรือสารใหม่ ๆ เพื่อมาใช้ในการบรรเทาหรือรักษาภาวะความเสื่อมต่าง ๆ กัญชาเป็นพืชชนิดหนึ่งที่มีคุณลักษณะที่มีผลต่อการรักษา สารหลักที่สามารถสกัดจากกัญชาประกอบด้วย tetrahydrocannabinol (THC) และ cannabidiol (CBD) โดยออกฤทธิ์ผ่าน cannabinoid receptor 1 (CB1) และ cannabinoid receptor 2 (CB2) ที่มีในมนุษย์ สารทั้งสองหากใช้ในอัตราส่วนที่ไม่เหมาะสมจะมีผลต่ออาการทางจิตประสาท ทางเดินอาหาร และปรีชานพิสัย

โรคที่เกี่ยวกับความเสื่อมของระบบประสาทในผู้สูงอายุในบทความนี้ ประกอบด้วย ภาวะสมองเสื่อม ปัญหาพฤติกรรม อารมณ์ และจิตใจในผู้ป่วยสมองเสื่อม และ โรคพาร์กินสัน ซึ่งการศึกษาในภาวะดังกล่าวทั้งหมดมีจำนวนประชากรน้อย มีลักษณะคุณภาพงานวิจัยต่ำ และเป็นลักษณะการทดลองแบบเปิด อย่างไรก็ตาม ผลที่ได้จากการศึกษาที่มีพบวากัญชาไม่มีผลต่อปรีชานพิสัย และไม่ลดปัญหาพฤติกรรม อารมณ์และจิตใจในผู้ป่วยสมองเสื่อม ส่วนผลต่อโรคพาร์กินสันอาจจะช่วยลดผลข้างเคียงที่เกี่ยวข้องกับการเคลื่อนไหวที่ผิดปกติที่เกิดจากยาที่ใช้รักษาแต่ไม่ช่วยลดอาการผิดปกติของเคลื่อนไหวจากตัวโรคเอง ซึ่งก็เป็นการศึกษาที่มีคุณภาพงานวิจัยต่ำ

Abstract

Currently, increasing aging population leads to face with more neurodegenerative disease. There have been efforts to find new drugs or chemicals to alleviate or treat this problem. Cannabis is one of herbs which can be used in the treatment. There are two major types of cannabinoids including tetrahydrocannabinol (THC) and cannabidiol (CBD) which act by binding with cannabinoid receptors 1 and 2. When the 2 compounds are mixed in inappropriate ratio, they might lead to psychoactive, gastrointestinal and cognitive side effects.

In this article, the neurodegenerative conditions reviewed are dementia, Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia (BPSD) and Parkinson's disease. There are a few limitations in the studies in these conditions including low quality of studies, small number of populations and open label studies. However, the available evidence show that cannabis has no effect on cognitive function and BPSD in people with dementia. In Parkinson's disease, cannabis reduced the drug-induced dyskinesia but not motor symptoms from Parkinson's disease itself. Nevertheless, the studies were also rated as low quality.

ผู้รับผิดชอบบทความ

นพ.หญิง ปิ่นธรรส

ภาควิชาเวชศาสตร์ป้องกันและสังคมคณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล

มหาวิทยาลัยมหิดล

อีเมล : harisd.pha@mahidol.edu

โทรศัพท์ : 02-419-7284

Corresponding author

Harisd Phannarus

Department of Preventive and Social Medicine,

Faculty of Medicine Siriraj Hospital, Mahidol University

E-mail : harisd.pha@mahidol.edu

Phone : 02-419-7284

ปัจจุบันมีหลายประเทศ เช่น สหรัฐอเมริกา เนเธอร์แลนด์ แคนาดา อนุญาตให้มีการซื้อขายผลิตภัณฑ์จากกัญชาได้ตามกฎหมายทั้งในรูปแบบยาเพื่อการรักษาทางการแพทย์และเพื่อการนันทนาการ ส่วนในประเทศไทย สภานิติบัญญัติแห่งชาติได้พิจารณาและประกาศเปลี่ยนแปลงพระราชบัญญัติยาเสพติดให้โทษ (ฉบับที่ 7) ในราชกิจจานุเบกษา เมื่อวันที่ 18 กุมภาพันธ์ พ.ศ. 2562 แก้ไขเพิ่มเติมให้กัญชาและพืชกระท่อมสามารถนำไปศึกษาวิจัยและพัฒนาเพื่อประโยชน์ทางการแพทย์ นำไปรักษาโรคภายใต้การดูแลและควบคุมของแพทย์ โดยต้องมีการขออนุญาตต่อผู้รับผิดชอบก่อน เห็นได้ว่าในสังคมมีความตื่นตัวด้านการนำผลิตภัณฑ์จากกัญชามาใช้ในการแพทย์ ซึ่งในอนาคตน่าจะมีการนำมาใช้อย่างแพร่หลายมากขึ้น

หลังจากสังคมไทยได้ก้าวเข้าสู่สังคมผู้สูงอายุ (aged society) เมื่อไม่กี่ปีที่ผ่านมา ทำให้พบโรคที่เกี่ยวข้องกับความเสื่อมได้เพิ่มขึ้น หนึ่งในนั้นคือโรคที่มีความเสื่อมของระบบประสาท (neurodegenerative disorders) โดยที่พบบ่อยในผู้สูงอายุ คือ ภาวะสมองเสื่อม ข้อมูลจากสถาบันวิจัยและพัฒนาผู้สูงอายุไทยปี พ.ศ. 2559¹ พบว่า ประเทศไทยมีประชากรผู้สูงอายุร้อยละ 16.5 พบภาวะสมองเสื่อมร้อยละ 8.1 คาดการณ์ว่าจะเพิ่มขึ้นเป็น 2 เท่าในอีก 20 ปีข้างหน้า และอีกโรคที่มีความเสื่อม

ของระบบประสาท คือ โรคพาร์กินสัน ที่มีแนวโน้มเพิ่มมากขึ้นเรื่อย ๆ ตามอายุขัยของประชากร จึงมีความพยายามในการพัฒนาแนวทางการรักษาใหม่ๆ เช่น การนำกัญชามาใช้เพื่อการรักษาในผู้ป่วยสูงอายุ แต่อย่างไรก็ตามยังมีข้อมูลจากการศึกษาในประชากรกลุ่มนี้ค่อนข้างจำกัด บุคลากรทางการแพทย์จึงควรมีความรู้เท่าทันถึงผลดีและผลเสียของการรักษาด้วยวิธีดังกล่าว ในประชากรกลุ่มนี้ให้มากขึ้นตามไปด้วย

กัญชาเป็นพืชในตระกูล Cannabaceae family โดยมี 3 สายพันธุ์ โดย 2 สายพันธุ์ที่รู้จักกันดีในประเทศไทยแบ่งเป็น กัญชง (*Cannabis sativa* L.subsp. sativa) และกัญชา (*Cannabis sativa* L.subsp. indica) ซึ่งทั้ง 2 สายพันธุ์ เดิมอยู่ภายใต้พระราชบัญญัติยาเสพติดให้โทษ พ.ศ. 2522 กัญชงจะถูกนำไปใช้ประโยชน์ในอุตสาหกรรมสิ่งทอและภาคการเกษตร ส่วนกัญชาจะถูกนำมาใช้ในทางการแพทย์และเพื่อนันทนาการ ความแตกต่างของ 2 สายพันธุ์แสดงในตารางที่ 1 การออกฤทธิ์ของกัญชาทำงานผ่านระบบ endocannabinoids โดยสาร cannabinoids ที่สามารถไปออกฤทธิ์ที่ระบบดังกล่าวแบ่งออกเป็น 3 ลักษณะคือ

- 1) Endocannabinoids
- 2) Phytocannabinoids และ
- 3) Synthetic cannabinoids

ตารางที่ 1 ความแตกต่างของกัญชงและกัญชา^{2, 52}

	กัญชง (Hemp)	กัญชา (Marijuana)
ชื่อทางวิทยาศาสตร์	<i>Cannabis sativa</i> L.subsp. sativa	<i>Cannabis sativa</i> L.subsp. indica
ความสูงของต้น	น้อยกว่า 2 เมตร	มากกว่า 2 เมตร
อัตราส่วน THC	น้อยกว่าร้อยละ 0.3	ร้อยละ 1-20
อัตราส่วน CBD:THC	มากกว่า 2	น้อยกว่า 2
การนำไปใช้ประโยชน์	สิ่งทอ กระดาษ ยานยนต์และน้ำมันจากเมล็ด	ทางการแพทย์และเพื่อนันทนาการ

คำย่อ: subsp, subspecies; THC, delta-9-tetrahydrocannabinol; CBD, cannabidiol

Endocannabinoids (ECS)^{2, 3}

Endocannabinoids เป็นส่วนของสารที่สร้างและออกฤทธิ์ได้เองในร่างกาย ประกอบด้วยตัวรับชนิดคลาสสิก (classical receptor) เป็นส่วนหนึ่งของตัวรับชนิด G-protein coupled ประกอบไปด้วยตัวรับชนิดที่ 1 (cannabinoid receptor 1, CB1)

ผ่านการเข้ารหัสด้วยยีน CNR1 พบในสมองเป็นส่วนใหญ่ทำหน้าที่เกี่ยวกับการหลั่งสารสื่อประสาท ป้องกันการตายของเซลล์ การเป็นพิษจากการถูกกระตุ้น 4 (excitotoxicity) และมีฤทธิ์ต่อจิตประสาท (psychoactivity) เกี่ยวกับการสื่อสารประอบกัญชา ตัวรับชนิดที่ 2 (cannabinoid receptor 2, CB2) ผ่านการเข้ารหัสด้วยยีน

CNR2 พบนอกสมองเป็นส่วนใหญ่ ทั้งระบบภูมิคุ้มกัน ระบบกล้ามเนื้อและกระดูก แต่ก็มีฤทธิ์ในการปรับสัญญาณเพื่อเปลี่ยนการเป็นพิษจากการกระตุ้นในระบบประสาท (modulate excitotoxicity) ลดกระบวนการอักเสบ (anti-inflammation)⁴ ส่วนตัวรับชนิดไม่คลาสสิก (non-classical receptor) ในระบบ ECS เช่น ตัวรับ G-protein coupled ชนิด 55 (GPR55) ตัวรับ Peroxisome proliferator-activated ทั้งชนิดแอลฟาและแกมมา (PPAR-alpha, gamma) ตัวรับ Transient receptor potential vanilloid-1 (TRPV-1) โดยตัวรับชนิดไม่คลาสสิก (non-classical receptor) นี้ยังไม่มีข้อมูลในด้านการแพทย์มากในปัจจุบัน สามารถพบตัวรับ CB1, CB2 ได้ในตำแหน่งต่าง ๆ ของร่างกาย โดยมีหน้าที่การทำงาน แสดงในตารางที่ 2

CB1, CB2 เมื่อถูกกระตุ้นจะทำหน้าที่เกี่ยวกับสารสื่อประสาทในลักษณะการให้สัญญาณวกกลับ (retrograde signaling)⁵ มีผลต่อเซลล์ประสาทตัวต้น (pre-synaptic neuron) ส่งผลทำให้ลดการหลั่งสาร

สื่อประสาทที่มีฤทธิ์กระตุ้นบางประเภท (decreased excitatory)⁶ เช่น Glutamate

สำหรับสารออกฤทธิ์ในระบบ endocannabinoid ที่ร่างกายสร้างขึ้นที่สำคัญมีอยู่ 2 สารคือ Anandamide (AEA) มีฤทธิ์อะโกนิสต์เป็นบางส่วน (partial agonist) มีสัมพรรคภาพสูง (high affinity) ต่อ CB1 และ 2-arachidonoylglycerol (2-AG) ที่มีฤทธิ์อะโกนิสต์ (full agonist) มีสัมพรรคภาพปานกลาง (moderate affinity) ต่อ CB1 และ CB2² โดย 2-AG จะพบในสมองได้มากกว่า AEA สารทั้งสองจะถูกทำลายด้วยเอนไซม์ Fatty acid amide hydrolase (FAAH) และ Monoacylglycerol lipase (MAGL) ตามลำดับ กลายเป็น free arachidonic acid เป็นผลิตภัณฑ์สุดท้าย³ AEA และ 2-AG จะถูกกระตุ้นให้หลั่งออกจากจุดประสานประสาทส่วนหลัง (post-synapse) ผ่านระดับแคลเซียมในเซลล์ที่มากขึ้น และไปออกฤทธิ์ที่ CB1 และ CB2 ที่เซลล์ประสาทตัวต้น (pre-synaptic neuron) ต่อไป

ตารางที่ 2 ตำแหน่งและหน้าที่ที่พบได้จาก CB1, CB2 (ดัดแปลงจาก Zou S, et al. 2018³)

Cannabinoid receptor 1				Cannabinoid receptor 2			
ระบบประสาทส่วนกลาง		ระบบประสาทนอกส่วนกลาง		ระบบประสาทส่วนกลาง		ระบบประสาทนอกส่วนกลาง	
ตำแหน่ง	การทำงาน	ตำแหน่ง	การทำงาน	ตำแหน่ง	การทำงาน	ตำแหน่ง	การทำงาน
Hippocampus	Memory storage	Lymphoid tissue	Cell mediated, innate immunity	Cerebellar granule cells	Coordinate of motor function	Lymphoid tissue	Cell mediated, innate immunity
Cerebellum	Coordinate of motor function	Vascular smooth muscle cells	Control blood pressure	Microglia	Neuro-inflammation	Peripheral nerve terminals	Peripheral nervous system
Basal ganglia	Movement control	Duodenum, ileum, myenteric plexus	Control of emesis	-	-	Retina	Intraocular pressure
Hypothalamus	Appetite, thermal regulation	Lung smooth muscle cells	Bronchodilation				
Spinal cord	Nociception	Eye ciliary bodies	Intraocular pressure				
Cerebral cortex	Emesis	-	-				

Phytocannabinoids

Phytocannabinoids หมายถึงสาร cannabinoids ที่ได้รับการสกัดมาจากกัญชา คุณสมบัติเป็นสารที่ชอบไขมัน (lipophilic)⁶ phytocannabinoids มีส่วนประกอบหลายชนิดแต่มี 2 ชนิดหลักที่ได้นำมาใช้ด้านการแพทย์ ได้แก่ delta-9-tetrahydrocannabinol (THC) ซึ่งมีฤทธิ์ทางจิตประสาท (psychoactive) ออกฤทธิ์ต่อ CB1, CB2 ในลักษณะอะโกนิสต์เป็นบางส่วน (partial agonist) และ cannabidiol (CBD) ซึ่งมีฤทธิ์ทางจิตประสาทน้อยกว่า มีสัมพรรคภาพต่ำ (low affinity) ต่อ CB1, CB2^{7, 8} จากการศึกษาที่ผ่านมา phytocannabinoids มีผลทำให้เกิดภาวะพึ่งพาสาร (cannabinoid dependence) ได้น้อยกว่าแอลกอฮอล์หรือ opioids

THC สามารถสะสมอยู่ในไขมันได้เป็นสัปดาห์ คุณสมบัติของสารมีหลากหลาย เช่น ลดปวด เพิ่มความอยากอาหาร ลดการคลื่นไส้ อาเจียน แต่ถ้าสารมีการออกฤทธิ์มากเกินไปจะมีฤทธิ์ลดความจำระยะสั้น ลดความสามารถในการเรียนรู้ สับสน มีผลต่อระบบหัวใจ หลอดเลือดและการหายใจได้ หลังจากสารถูกสลายโดยตับจะเข้าสู่การหมุนเวียนในลำไส้และตับ (enterohepatic recirculation)⁶ สาร CBD นอกจากกระจายในไขมันได้ดี มีผลต่อจิตประสาทน้อย มีคุณสมบัติลดความกังวล ลดการคลื่นไส้ อาเจียน ลดอาการชัก² และยังมีฤทธิ์ปรับสัญญาณ (modulate) ของสาร THC ซึ่งเป็นหนึ่งในปรากฏการณ์ Entourage^{7, 8} ปรากฏการณ์ดังกล่าวมีผลให้เกิดการปรับสัญญาณของ THC ทำให้ลดผลข้างเคียงจากสาร THC ได้แล้ว ยังมีผลต่อสารออกฤทธิ์ cannabinoids คือ 1) ผลการออกฤทธิ์ของสารสามารถออกฤทธิ์ได้หลายเป้าหมาย (multi-target) ทำให้มีกลไกการออกฤทธิ์ได้มากกว่า 1 กลไก ทำให้ผลที่ตามมาแตกต่างออกไป 2) ผลต่อเภสัชจลนศาสตร์ (pharmacokinetics) ของสารออกฤทธิ์ cannabinoids ซึ่งมีผลต่อการตอบสนองของการออกฤทธิ์ของสารดังกล่าว

Synthetic cannabinoids

Synthetic cannabinoids หมายถึงสารที่สังเคราะห์ขึ้นมาทั้งหมด หรือมีส่วนผสมบางส่วน

ที่ได้จากสารสกัดกัญชา สารต่าง ๆ ออกฤทธิ์เป็น endocannabinoid ligands หรือ ออกฤทธิ์ที่ตัวรับ (receptor-related) หรือ ออกฤทธิ์ที่เอนไซม์ (enzyme-related)

เภสัชพลศาสตร์ (Pharmacodynamics) และเภสัชจลนศาสตร์ (Pharmacokinetics) ของ cannabinoids

ข้อมูลทางเภสัชพลศาสตร์ (pharmacodynamics) เภสัชจลนศาสตร์ (pharmacokinetics) ส่วนใหญ่จะเป็น การศึกษาในสัตว์ทดลองและประชากรวัยหนุ่มสาว มีการนำ cannabinoids มาใช้หลายวิธี ทั้งการสูดดม การรับประทานในรูปแบบยาเม็ด หรือการใช้ในรูปแบบพ่นละออง การสูดดมและการรับประทานใช้เวลาประมาณ 3-10 นาที และ 60-120 นาทีตามลำดับ ในการเกิดระดับสูงสุดในพลาสมา⁹ หากรับประทานจะมีอัตราสารเข้าระบบชีวภาพ (oral bioavailability) ประมาณร้อยละ 6-12¹⁰ แต่มีปริมาตรการกระจายของสาร (volume of distribution) ที่สูงประมาณ 32 ลิตรต่อกิโลกรัม^{10, 11} ส่วนกระบวนการสลายสาร cannabinoids จะสลายผ่านไซโทโครม P450 ที่ตับและขับออกทางอุจจาระและปัสสาวะ มีการศึกษาพบว่าสาร THC สามารถผ่านออกมาทางน้ำนมและรก แต่อย่างไรก็ตาม ยังไม่มีการศึกษาที่แสดงให้เห็นผลของสารต่อทารกในครรภ์ (teratogenic effect) ที่ชัดเจน^{6, 10} การนำไปใช้ในผู้สูงอายุ ต้องใช้ระมัดระวังเนื่องจากในผู้สูงอายุมีการเปลี่ยนแปลงทางสรีรวิทยา (physiology)¹² ในระบบต่างๆ ทั้งการทำงานของตับและไตที่ลดลงส่งผลถึงการขับยาออกไปได้ลดลง อัตราส่วนของไขมันในผู้สูงอายุ ที่มากขึ้นมีผลต่อปริมาตรการกระจายของสาร (volume of distribution) รวมไปถึงเภสัชพลศาสตร์ (pharmacodynamics) และเภสัชจลนศาสตร์ (pharmacokinetics)¹³ ที่เปลี่ยนแปลงไป อีกทั้งโดยทั่วไปผู้สูงอายุมักมีปริมาณยาที่ใช้มากกว่า 1 ชนิด จึงมีความเสี่ยงที่อาจจะทำให้เกิดอันตรกิริยาต่อกันของยา (drug interaction) ตารางที่ 3 แสดงคุณลักษณะต่างๆ ของสารสังเคราะห์ cannabinoid ที่ได้รับมาตรฐานที่มีในปัจจุบัน

ตารางที่ 3 คุณลักษณะต่าง ๆ ของสาร cannabinoid^{7, 9, 53}

ยาสามัญ	ชื่อการค้า	รูปแบบยา	ตำรับยา	ขนาดยา	ขนาดที่ใช้	ค่าครึ่งชีวิต	ระยะเวลาการตรวจจับสาร	ระยะเวลาที่ระดับยาสูงสุด	เมแทบอลิซึม
Dronabinol	Marinol	แคปซูล	Synthetic THC	2.5, 5, 10 mg	5 mg/m ²	4 ชั่วโมง	2-5 สัปดาห์ (บัสสวาระ)	2-3 ชั่วโมง	CYP 2C9, 3A4
	Syndros	ยาน้ำ	Synthetic THC	5 mg/ml	4.2 mg/m ²	(เลือด), 25-36 ชั่วโมง (เนื้อเยื่อ)			
Nabilone	Cesamet	แคปซูล	Synthetic analogue of THC	1 mg	1-2 mg วันละ 2 ครั้ง	2 ชั่วโมง (เลือด), 35 ชั่วโมง (เนื้อเยื่อ)	ไม่มีข้อมูล	1-4 ชั่วโมง	ไม่มีข้อมูล
Nabiximols	Sativex	ยาพ่นละของภายในช่องปาก	Whole plant cannabis extract (THC, CBD)	2.7 mg THC, 2.5 mg CBD in 100 µL	4-8 sprays/day	85-130 นาที	12-24 ชั่วโมง	2.8 ชั่วโมง	ไม่มีข้อมูล
CBD	Epidiolex	ยาน้ำ	สกัดจากพืช	หลากหลาย	5 mg/kg twice daily	5-9 ชั่วโมง	ไม่มีข้อมูล	ไม่มีข้อมูล	CYP 3A, 2C9
THC	Namisol	แคปซูล	สกัดจากพืช	หลากหลาย	ไม่มีข้อมูล	2-5 ชั่วโมง	ไม่มีข้อมูล	1-4 ชั่วโมง	ไม่มีข้อมูล

คำย่อ: mg, milligram; ml, milliliter; m, meter; CYP, cytochrome; THC, delta-9-tetrahydrocannabinol; CBD, cannabidiol
 สารกลุ่มนี้ยังไม่ได้รับการขึ้นทะเบียนจากองค์การอาหารและยาของประเทศไทย และไม่มีจำหน่ายในประเทศไทย

ผลของการใช้สาร cannabinoids ต่อการทำงานสมอง

CB1, CB2 มีจำนวนหนึ่งที่อยู่ในสมอง ดังนั้นการใช้สาร cannabinoids ทั้งในระยะเฉียบพลันและเรื้อรังส่งผลถึงการทำงานในด้านต่าง ๆ ของสมอง มีการศึกษาที่เป็นลักษณะการทบทวนวรรณกรรมอย่างมีระบบ (systematic reviews)¹⁴ ได้ทำการศึกษาผลของการใช้ cannabinoids ต่อปริชาณพิสัยด้านต่าง ๆ (cognitive domain) ผ่านการประเมินทางจิตประสาท (neuropsychological test) ชนิดต่าง ๆ แต่เป็นการศึกษาในประชากรวัยหนุ่มสาวเป็นหลัก แสดงผลในตารางที่ 4

การศึกษาของ cannabinoids กับโรคที่ความเสื่อมของระบบประสาทในผู้สูงอายุ (neurodegenerative disease) ได้แก่ ภาวะสมองเสื่อม ปัญหาพฤติกรรม อารมณ์ และจิตใจในผู้ป่วยสมองเสื่อม และโรคพาร์กินสัน

1. ภาวะสมองเสื่อม

การศึกษาส่วนใหญ่ของภาวะสมองเสื่อมมักทำในโรคอัลไซเมอร์ (Alzheimer's disease) ซึ่งตามพยาธิสรีรวิทยา (pathophysiology) ของโรคอัลไซเมอร์เป็นความผิดปกติของเซลล์ประสาท (neuron) จากการที่มีสารโปรตีน beta-amyloid ที่ผิดปกติไปสะสมทำให้เกิดลักษณะ bet-amyloid plaque และ

neurofibrillary tangles เกิดการอักเสบต่อเซลล์ประสาท (neuroinflammation) เซลล์ประสาทตายและส่งผลต่อการหลั่งสารสื่อประสาทผิดปกติจากการศึกษาในผู้ที่เป็นโรคอัลไซเมอร์พบปริมาณของ CB1 ที่ลดลงในสมองเกิดการเป็นพิษจากการกระตุ้นในเซลล์ประสาทได้มากขึ้น (excitotoxicity) ทำให้เซลล์ประสาทตายและพบจำนวน CB2 ที่เพิ่มมากขึ้น เพื่อเป็นกระบวนการต่อต้านการอักเสบ (anti-neuroinflammation)^{15, 16} นอกจากนี้พบปริมาณสารออกฤทธิ์ endocannabinoids คือ AEA ที่ลดลง¹⁷ อีกทั้งพบเอนไซม์ที่ใช้ในการทำลายสารออกฤทธิ์ endocannabinoids เพิ่มขึ้นทั้ง FAAH และ MAGL¹⁷ แต่อย่างไรก็ตามยังไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างปริมาณ CB1, CB2 กับปริชาณพิสัยด้านต่าง ๆ (cognitive domain)^{18, 19} ที่สูญเสียไป

จากการศึกษาในสัตว์ทดลองพบว่า กลไกการออกฤทธิ์ต่าง ๆ ที่มีผลจาก cannabinoids ทั้งการกระตุ้นตัวรับ (receptor) หรือการลดปริมาณเอนไซม์ที่มีผลต่อการทำลายสาร endocannabinoids มีผลดีต่อพยาธิสรีรวิทยา (pathophysiology) ในรูปแบบต่าง ๆ ในสัตว์ทดลอง เช่น เพิ่มการกำจัดสาร beta-amyloid ที่ผิดปกติ ลดการจับกลุ่มกันของ neurofibrillary tangles รวมถึงลดกระบวนการอักเสบ (neuroinflammation)^{18, 20}

ตารางที่ 4 ผลการศึกษาของการใช้สาร cannabinoids ที่มีต่อปริชานพิสัยด้านต่าง ๆ (cognitive domain) (ดัดแปลงจาก Broyd SJ, et al. 2016¹⁴)

ปริชานพิสัย	ผลระยะเฉียบพลัน (จำนวนงานวิจัย)	ผลระยะเรื้อรัง (จำนวนงานวิจัย)	การหยุดหลังใช้มา ระยะเวลาสั้น (จำนวนงานวิจัย)	พารามิเตอร์ ของกัญชา
ความจำ				
- การเรียนรู้ทางภาษา และ ความจำ	+++ (11)	+++ (20)	+/- (9)	ความถี่ ระยะเวลาในการใช้ ช่วงเวลาที่ใช้ อายุที่เริ่มใช้
- ความจำเพื่อใช้งาน	+/- (20)	+/- (16)	+/- (7)	เพศ
- ความจำชนิดอื่นๆ	+ (2)	+/- (8)	- (4)	
สมาธิจดจ่อ				ขนาด อายุที่เริ่มใช้ ระยะเวลา ที่หยุดใช้; ผลข้างเคียง
- สมาธิจดจ่อ	+++ (16)	+++ (14)	+/- (10)	หลังหยุด; ความอยาก; ภาวะติดกัญชา
- ความใส่ใจสิ่งเร้าบางอย่าง (attention bias)	+ (1)	+++ (7)	NA	
ความสามารถด้านทักษะพิสัย (psychomotor function)	+++ (18)	+ (10)	+ (6)	-
กระบวนการทางความคิด	+/- (12)	+/- (23)	+/- (9)	
- การวางแผน การให้เหตุผล การแก้ปัญหา การควบคุม สิ่งรบกวน (interference control)				ความถี่ อายุที่เริ่มใช้ ความซับซ้อนของงาน (task complexity)
- การยับยั้ง (inhibition)				
- ความสามารถในการใช้คำพูด (Verbal fluency)	++ (5) - (3)	+/- (9) +/- (6)	NA +/- (4)	
- การประมาณระยะเวลา	+/- (6)	- (1)	- (1)	
การตัดสินใจ	+/- (7)	+/- (17)	- (3)	อายุที่เริ่มใช้ ระยะเวลา ในการใช้ ความถี่ ภาวะผิดปกติ จากการใช้กัญชา

คำย่อ: NA, not available

+++ มีข้อมูลสนับสนุนมากถึงการมีผลเสียต่อปริชานพิสัย; ++ มีข้อมูลสนับสนุนปานกลางถึงการมีผลเสียต่อปริชานพิสัย;
+ มีข้อมูลสนับสนุนเล็กน้อยถึงการมีผลเสียต่อปริชานพิสัย; +/- ข้อมูลสนับสนุนไม่แน่ชัดถึงการมีผลเสียต่อปริชานพิสัย;
- ไม่มีข้อมูลสนับสนุนถึงการมีผลเสียต่อปริชานพิสัย

การศึกษา Cochrane review ที่เป็นลักษณะ
ทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ (systematic reviews)
เมื่อปี พ.ศ. 2552²¹ ถึงผลของการศึกษาในสาร
cannabinoids ชนิดต่าง ๆ ที่มีผลต่อปริชานพิสัยของ
ผู้ป่วย กลับพบว่ายังไม่มีการศึกษาใดที่ให้ผลดีต่อระดับ
ปริชานพิสัยในผู้ป่วยสมองเสื่อมไม่ว่าชนิดใด ปัจจุบัน
มีการศึกษาที่อยู่ระหว่างการดำเนินการเพื่อที่จะศึกษา
ผลของสาร cannabinoids ต่อระดับปริชานพิสัยและ
ผลข้างเคียงของการใช้สารต่าง ๆ²² ซึ่งต้องติดตาม
ผลการศึกษาต่อไป

อย่างไรก็ตามการนำสาร cannabinoids
มาใช้ นั้นควรมีการวิจัยที่มีผลการศึกษาที่ชัดเจน
กระบวนการวิจัยมีคุณภาพสูง และมีการหาปริมาณ
สัดส่วนที่เหมาะสมของสาร cannabinoids ที่จะนำมาใช้
เนื่องจากการทำการศึกษาก่อนหน้านี้หาความสัมพันธ์
ระหว่างการใช้กัญชาปริมาณมากในช่วงวัยรุ่นกับ
ความหนาของเนื้อสมอง (cortical thickness) ในส่วนที่มีผล
กับความจำที่ได้รับการตรวจเมื่ออายุที่มากขึ้น อายุเฉลี่ย
66 ปี พบว่าการใช้ปริมาณกัญชาที่มากในวัยรุ่น
มีความสัมพันธ์กับเนื้อสมองที่ลดลงเมื่ออายุมากขึ้น

แตกต่างกับกลุ่มที่ไม่ได้ใช้กัญชา²³ แต่อย่างไรก็ตามเป็นการศึกษาที่ประชากรน้อยและมีปัจจัยรบกวน (confounding factors) มาก

2. ปัญหาพฤติกรรม อารมณ์ และจิตใจในผู้ป่วยสมองเสื่อม (Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia)

ปัญหาพฤติกรรม อารมณ์และจิตใจในผู้ป่วยสมองเสื่อมมีความชุกพบได้ตั้งแต่ร้อยละ 60-98^{24, 25} ส่งผลกระทบทั้งต่อผู้ป่วย ผู้ดูแลหรือบุคคลในครอบครัว ในปัจจุบันมีการนำยาต่าง ๆ มาใช้เพื่อควบคุมอาการพยาธิสรีรวิทยา (pathophysiology) ในการเกิดอาการนั้น มีการศึกษาพบว่าเกิดจากระดับของสารสื่อประสาทชนิดต่าง ๆ ที่มีการลดลงหรือเพิ่มขึ้นในผู้ป่วยสมองเสื่อม ซึ่งมีผลจากการที่เซลล์ประสาทมีการอักเสบและถูกทำลายไป ทำให้มีการหลั่งสารสื่อประสาทที่เปลี่ยนแปลงไป สารสื่อประสาทที่มีการกล่าวถึงบ่อย ๆ คือ acetylcholine, serotonin, dopamine และ noradrenaline ซึ่งมีผลต่อระบบตัวรับสารสื่อประสาททั้ง cholinergic, serotonergic, dopaminergic และ noradrenergic ตามลำดับ สารที่มีผลสำคัญคือ acetylcholine ที่มีผลทำให้ลดสมาธิจดจ่อ (attention) เกิดปัญหาอาการโรคจิต (psychosis) และด้านอารมณ์ (mood) ส่วนสาร serotonin มีผลแตกต่างกันไปตามตัวรับ 5-hydroxytryptamine (5-HT receptor) ชนิดต่าง ๆ สามารถส่งผลให้เกิดความกังวล (anxiety) ความก้าวร้าว (aggression) อารมณ์ซึมเศร้า (depression) อาการโรคจิต (psychosis) หรือพฤติกรรมที่เปลี่ยนแปลงไป^{26, 27}

การศึกษาก่อนหน้านี้พบว่าสาร cannabinoids มีผลต่อการทำงานของสารสื่อประสาท serotonin ในลักษณะการปรับสัญญาณสองทิศทาง (bidirectional modulation) ทั้งต่อความแรงของสารสื่อประสาท (strength)

และความหนาแน่นของตัวรับสารสื่อประสาท (receptor density) ซึ่งมีผลทำให้ลดการกระตุ้นของตัวรับ 5-HT และลดการถ่ายทอดสัญญาณผ่านระบบ serotonin^{28, 29} จึงเกิดความพยายามในการนำสาร cannabinoids ประเภทต่าง ๆ มาทำการทดลองเพื่อบรรเทาปัญหาพฤติกรรม อารมณ์ และจิตใจในผู้ป่วยสมองเสื่อม การศึกษาส่วนใหญ่มีลักษณะคุณภาพงานวิจัยต่ำ (low quality study) ลักษณะเป็นการทดลองแบบเปิด (open label trial) รายงานผู้ป่วย (case study) หรือการศึกษาย้อนหลัง (retrospective study) จำนวนประชากรรวม 54 ราย³⁰⁻³³ และเป็นการศึกษาทดลองแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุม (randomized controlled trial) จำนวน 89 ราย^{24, 34-36} (ตารางที่ 5)

3. โรคพาร์กินสัน (Parkinson's disease)

โรคพาร์กินสันเกิดจากการลดลงของสารสื่อประสาท dopamine ในสมองส่วน substantia nigra ทำให้เสียสมดุลของระบบ nigrostriatal pathway ซึ่งทำหน้าที่การควบคุมการเคลื่อนไหวให้ราบรื่น (coordination movement control) โดยระบบ nigrostriatal pathway ประกอบไปด้วยการทำงานของ 2 ส่วนคือ 1) direct pathway 2) indirect pathway ซึ่งจะทำงานประสานระหว่างกันของสารสื่อประสาท glutamate ที่มีฤทธิ์กระตุ้นให้ร่างกายขยับได้รวดเร็ว สารสื่อประสาท GABA ที่ทำให้ร่างกายขยับได้ช้า โดยมีสารสื่อประสาท dopamine ออกฤทธิ์ผสมผสานการทำงานทั้งหมด ทำให้การเคลื่อนไหวร่างกายเป็นไปอย่างปกติ การลดลงของสารสื่อประสาท dopamine ทำให้เกิดอาการแสดงของโรคพาร์กินสัน คือ อาการสั่น (tremor) เคลื่อนไหวได้ช้าลง (bradykinesia) ส่งผลถึงการเดินและการทรงตัวที่ผิดปกติ (postural instability)

ตารางที่ 5 ผลจากการศึกษาสาร cannabinoids ที่มีผลต่อปัญหาพฤติกรรม อารมณ์และจิตใจในผู้ป่วยสมองเสื่อม^{24, 30-36}

การศึกษา/ คุณสมบัติ	ลักษณะ การศึกษา	จำนวน, อายุเฉลี่ย	ผลตรวจ MMSE	การวัดผล BPSD	Intervention ที่ให้	ผลการศึกษา	ผลข้างเคียงที่ สำคัญ	คุณภาพ การศึกษา
Walther S, et al. (2006) ³⁰	Open-label study	6 ราย, อายุเฉลี่ย 81.5 ปี	10.3	NPI (nighttime agitation)	Dronabinol 2.5 mg, 2 สัปดาห์	ดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ	ไม่พบที่รุนแรง	ต่ำ
Mahlberg R, et al. (2007) ³¹	Open-label study	24 ราย, อายุเฉลี่ย 79 ปี	< 25	NPI (agitation)	Dronabinol 2.5 mg, 2 สัปดาห์	ดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ	ไม่พบที่รุนแรง	ต่ำ
Passmore MJ, et al. (2008) ³²	Open-label study	1 ราย, อายุ 72 ปี	ไม่มีข้อมูล	Agitation, aggression	Nabilone 0.5 mg วันละ 2 ครั้ง, 6 สัปดาห์	ดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ	ไม่พบที่รุนแรง	ต่ำ
Woodward MR, et al. (2014) ³³	Retrospective study	40 ราย, ไม่บอกข้อมูลอายุ	7	Agitation, appetite	Dronabinol เฉลี่ย 7 mg, 16 วัน	ดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ	ไม่พบที่รุนแรง	ต่ำ
Volicer L, et al. (1997) ³⁴	RCT, crossover	15 ราย, อายุเฉลี่ย 72.7 ปี	4	ความอยากอาหาร (eating)	Dronabinol 2.5 mg, 6 สัปดาห์	ความอยากอาหาร เพิ่มขึ้น	ชักเกร็ง 1 ราย	ต่ำ
Walther S, et al. (2011) ³⁵	RCT, crossover	2 ราย, อายุ 72 ปี และ 81 ปี	22 และ 17	NPI (nighttime agitation)	Dronabinol 2.5 mg, 2 สัปดาห์	ดีขึ้นบางส่วน (ไม่ใช่ primary outcome)	ไม่พบที่รุนแรง	ต่ำ
van der Elsen GAH, et al. (2015) ³⁶	RCT, crossover	22 ราย, อายุเฉลี่ย 76.4 ปี	16.9	NPI (agitation, aggression)	Oral THC 0.5-1 mg วันละ 2 ครั้ง 12 สัปดาห์/ ยาหลอก	ไม่แตกต่าง	ระยะเวลาอื่น ขณะหลับตา ลดลง	ปานกลาง
van der Elsen GAH, et al. (2015) ³⁴	RCT, crossover	50 ราย, อายุเฉลี่ย 78.4 ปี	14.8	NPI	Oral THC 1.5 mg วันละ 3 ครั้ง 3 สัปดาห์/ ยาหลอก	ไม่แตกต่าง	ไม่พบที่รุนแรง	ปานกลาง

คำย่อ: mg, milligram; RCT, randomized controlled trial; BPSD, Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia; MMSE, Mini-Mental State Examination; NPI, Neuropsychiatric Inventory; THC, delta-9-tetrahydrocannabinol

จากการศึกษาความสัมพันธ์ของสาร cannabinoids และพยาธิสรีรวิทยา (pathophysiology) ของโรคพาร์กินสัน พบว่าในระยะต้นของโรค CB1 ที่พบมากในสมอง ส่งผลต่อ indirect pathway มากกว่า ลดการหลั่งของสารสื่อประสาท glutamate และ GABA ทำให้การเคลื่อนไหวดีขึ้น แต่ในระยะท้ายของโรค CB1 กลับมีผลต่อ direct pathway มากกว่า โดยลดการหลั่งสารสื่อประสาท GABA ทำให้เคลื่อนไหวแย่ลง นอกจากนี้ในผู้ป่วยโรคพาร์กินสันจะพบปริมาณเอนไซม์ FAAH ที่ทำหน้าที่ทำลายสาร endocannabinoids ลดลงอีกด้วย^{16, 17} จึงมีความพยายามทำการวิจัยเกี่ยวกับสาร cannabinoids ที่มีผลกับโรคพาร์กินสันมากขึ้นในช่วงหลัง

การศึกษาในสัตว์ทดลอง มีการนำสารทดลอง ที่มีฤทธิ์อะโกนิสต์ (agonist) และแอนตาโกนิสต์ (antagonist) ต่อตัวรับ CB1 ซึ่งได้ผลการวิจัยที่หลากหลาย ทั้งที่ได้ผลลดอาการทางการเคลื่อนไหว ลดการเคลื่อนไหวที่ผิดปกติที่เกิดจากยาที่ใช้ (levodopa-induced dyskinesia)³⁷ หรือบางการศึกษาวิจัยกลับได้ผลไม่ดี ซึ่งเกิดจากปัจจัยต่าง ๆ ที่มีผลต่อการรักษา ได้แก่ การออกฤทธิ์ของ CB1 ที่แตกต่างกันในระยะของโรค ชนิดของสาร cannabinoids ปริมาณและความเข้มข้น รวมไปถึงสารสังเคราะห์ที่มีเป้าหมายของการออกฤทธิ์ต่อตัวรับ (receptor) ที่แตกต่างกัน^{16, 17, 38}

การศึกษาในคนส่วนใหญ่ยังเป็นการศึกษาที่มีจำนวนประชากรน้อย และคุณภาพงานวิจัยต่ำ (low quality study) ลักษณะเป็นการทดลองแบบเปิด (open label trial) รายงานผู้ป่วย (case study) หรือเป็นการสำรวจกลุ่มผู้ป่วย (patient survey) จำนวนประชากรรวม 376 ราย 39-43 และเป็นการศึกษาทดลองแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุม (randomized controlled trial) จำนวน 73 ราย 37, 44-46 โดยการศึกษาทดลองแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุม (randomized controlled trial) ส่วนใหญ่ใช้คะแนนจากแบบทดสอบ Unified Parkinson Disease Rating Scale (UPDRS) ซึ่งผลการศึกษาพบว่าการใช้สาร cannabinoids มีผลต่อการเคลื่อนไหวไม่แตกต่างกันเมื่อเทียบกับยาหลอก (placebo) แต่จาก 1 การศึกษาแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุม (randomized controlled trial) พบว่าอาจจะมีความดีในการช่วยลดผลข้างเคียงเกี่ยวกับการเคลื่อนไหวที่ผิดปกติที่เกิดจากยาที่ใช้รักษา (levodopa-induced dyskinesia) แต่อย่างไรก็ตามจำนวนประชากรในการศึกษาต่าง ๆ มีจำนวนน้อยอีกทั้งมีข้อสงสัยในกระบวนการปกปิดการจัดสรรประชากร (allocation concealment) การอำพรางข้อมูล (blinding) ที่ถือเป็นอคติ (bias) ของการวิจัย (ตารางที่ 6)

ตารางที่ 6 ผลจากการศึกษาสาร cannabinoids ที่มีผลต่อการเคลื่อนไหวและโรคพาร์กินสัน (Parkinson's disease)^{37, 39-46}

การศึกษา/ คุณสมบัติ	ลักษณะ การศึกษา	จำนวน, อายุเฉลี่ย	จำนวนปี ที่วินิจฉัย	การวัดผล	Intervention ที่ให้	ผลการศึกษา	ผลข้างเคียงที่สำคัญ	คุณภาพ การศึกษา
Venderova K, et al. (2004) ³⁸	Patient survey	339 ราย, อายุเฉลี่ย 65.7 ปี	8.3	Symptomatic questionnaire	ประวัติการใช้กัญชา ประมาณ 8.5 ปี	ดีขึ้น	ไม่พบที่รุนแรง	ต่ำ
Zuardi AW, et al. (2009) ⁴⁰	Open-label trial	6 ราย, อายุเฉลี่ย 58 ปี	10.6	Psychosis, UPDRS	Flexible CBD 150 mg ต่อวัน, 4 สัปดาห์	ดีขึ้น	ไม่พบที่รุนแรง	ต่ำ
Lotan I, et al. (2014) ⁴¹	Open-label trial	22 ราย, อายุเฉลี่ย 65 ปี	1.5	UPDRS, sleep, pain	Inhaled cannabis 0.5 g 1 ครั้ง	ดีขึ้น	ไม่พบที่รุนแรง	ต่ำ
Chagas MH, et al. (2014) ⁴²	Case-series	4 ราย, อายุเฉลี่ย 63.5 ปี	7.8	RBD symptoms	CBD 75 mg, 300 mg ต่อวัน, 6 สัปดาห์	ดีขึ้น	ไม่พบที่รุนแรง	ต่ำ
Sieradzan KA, et al. (2001) ³⁷	RCT, crossover	9 ราย, อายุเฉลี่ย 60 ปี	7	RDDS, LID	Nabilone 0.03 mg/kg, 2 สัปดาห์	ดีขึ้น	ง่วงซึม, รู้สึกอ่อนล้า	ต่ำ
Frankel JP, et al. (1990) ⁴³	Case-series	5 ราย, ไม่แจ้งอายุเฉลี่ย	ไม่แจ้ง	Modified Webster Scale	สูบ 2.9% THC 1 g, ไม่ทราบระยะเวลา	ไม่แตกต่าง	ไม่พบที่รุนแรง	ต่ำ
Carroll CB, et al. (2004) ⁴⁴	RCT, crossover	19 ราย, อายุเฉลี่ย 67 ปี	14	UPDRS, RDDS	THC 0.25 mg/kg ต่อวัน, 4 สัปดาห์	ไม่แตกต่าง	ซึม, ปากแห้ง	สูง
Mesnage V, et al. (2004) ⁴⁵	RCT	24 ราย, อายุเฉลี่ย 60 ปี	12	UPDRS	CB1 antagonists 20 mg, 16 วัน	ไม่แตกต่าง	ไม่พบที่รุนแรง	สูง
Chagas MH, et al. (2014) ⁴⁶	RCT	21 ราย, อายุเฉลี่ย 65 ปี	7	UPDRS, PDQ-39	CBD 75mg, 300 mg ต่อวัน, 6 สัปดาห์	ไม่แตกต่าง	ไม่พบที่รุนแรง	สูง

คำย่อ: RCT, randomized controlled trial; UPDRS, Unified Parkinson Disease Rating Scale; RBD, Rapid eye movement sleep behavior disorder; LID, levodopa-induced dyskinesia; RDDS, the Rush Dyskinesia Disability Scale; PDQ-39, the Parkinson Disease Questionnaire-39; CBD, cannabidiol; THC, delta-9-tetrahydrocannabinol; CB1, cannabinoid receptor-1; mg, milligram; g, gram; kg, kilogram

ผลข้างเคียงที่พบได้จากการใช้สาร cannabinoids

จากการศึกษาก่อนหน้านี้ที่ทำในประชากรนอกโรงพยาบาลที่มีการใช้กัญชา มีโอกาสที่เกิดผลข้างเคียงจากเสพติดกัญชาประมาณร้อยละ 9 และเกิดน้อยกว่านี้ถ้าเป็นสาร cannabinoids ที่ใช้เพื่อการแพทย์³⁸ ปัจจัยที่เพิ่มความเสี่ยงในการเกิดผลข้างเคียงจากการใช้ผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์ที่ผลิตจากสาร cannabinoids ได้แก่ ชนิดของตัวรับ (receptor) cannabinoids ที่ออกฤทธิ์ ความเข้มข้นของสาร cannabinoids รวมถึงอัตราส่วนของสาร cannabinoids ที่ออกฤทธิ์ระหว่าง THC และ CBD การศึกษาทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ (systematic review) ที่รวบรวมการศึกษาแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุม (randomized controlled trial) และการวิจัยโดยการสังเกต (observational study) ประชากรทั้งหมด 2,689 ราย พบผลข้างเคียงของประชากรที่มีการใช้สาร cannabinoids

มากกว่าประชากรที่ใช้ยาหลอก (placebo) 1.86 เท่า^{47, 48}

อัตราการเกิดผลข้างเคียงของสาร cannabinoids ร้อยละ 6 เทียบกับประชากรที่ใช้ยาหลอก (placebo) ร้อยละ 2 ตารางที่ 7 แสดงผลข้างเคียงที่เกิดขึ้นได้จากการใช้สาร cannabinoids ในระยะเฉียบพลันและเรื้อรัง^{5, 49, 50}

ข้อแนะนำสำหรับการใช้สาร cannabinoids เบื้องต้น ได้แก่ หลีกเลี่ยงการใช้สาร cannabinoids ในผู้ป่วยที่มีโรคร่วมทางจิตประสาท (psychiatric illness) โรคหลอดเลือดหัวใจ (coronary artery disease) หัวใจเต้นผิดจังหวะ (arrhythmia) โรคตับหรือโรคไตเรื้อรัง และโรคลมชัก (epilepsy) ที่ไม่เข้ากับข้อบ่งชี้ในการใช้สาร cannabinoids โดยมีข้อควรระวังหากมีการสั่งจ่ายสาร cannabinoids คือ อันตรกิริยา (drug interaction) ระหว่างยาอื่น ๆ ยาที่ผ่านกระบวนการสลายที่ตับด้วยไซโทโครม (cytochrome)⁵¹

ตารางที่ 7 ผลข้างเคียงที่เกิดขึ้นจากการใช้สาร cannabinoids ในระยะเฉียบพลันและเรื้อรัง^{5, 49, 50}

ระยะเฉียบพลัน	ระยะเรื้อรัง
โรควิตกกังวล/โรคแพนิค	เสพติดกัญชา
ความเสี่ยงอาการโรคจิตเพิ่มขึ้น (ขึ้นอยู่กับขนาดยา)	Cannabinoid hyperemesis syndrome (CHS)
อาการมึนเวียนศีรษะ	สมาธิจดจ่อ ความจำลดลง
อาการร่วงซึม	หลอดเลือดอักเสบแบบเรื้อรัง (การสูดดมกัญชาเรื้อรัง)
อาการปากแห้ง	ผลต่อดับ
อาการคลื่นไส้	
ความอยากอาหารเพิ่มขึ้น	
สมาธิจดจ่อ ความจำ ความสามารถด้านทักษะพิสัย (psychomotor performance) ลดลง	
การทรงตัวลดลง	
หลอดเลือดแดงส่วนปลายขยายตัว	
ภาวะหัวใจเต้นเร็ว	

บทสรุป

การนำกัญชากัดจากธรรมชาติมาใช้ในโรคที่มีความเสื่อมของระบบประสาทในผู้สูงอายุ ประกอบด้วยภาวะสมองเสื่อม ปัญหาพฤติกรรม อารมณ์และจิตใจ ในผู้ป่วยสมองเสื่อม และโรคพาร์กินสัน ยังไม่มีหลักฐานสนับสนุนที่ชัดเจนว่าสาร cannabinoids สามารถรักษาโรคหรือภาวะดังกล่าว การศึกษาที่ได้ผลดีนั้นเมื่อพิจารณาแล้วยังมีอคติของการวิจัย (bias) รวมไปถึงกระบวนการวิจัย ระยะของโรคที่ทำการศึกษา กลุ่มประชากรที่มีกลุ่มประชากรสูงอายุมีจำนวนน้อย ระยะเวลาในการติดตามผล และการวัดผลของการวิจัย (outcome) ที่มีความหลากหลาย ทำให้ผลของการศึกษายังไม่แน่ชัดเท่าที่ควรการศึกษาทดลองยังมีปัจจัยจากสาร cannabinoids ที่มีหลายชนิดอัตราส่วนหลากหลาย ระหว่าง THC และ CBD รวมถึงสารที่สามารถออกฤทธิ์ที่เอนไซม์นอกเหนือจากที่ตัวรับ (receptor) ทำให้ผลที่ได้รับยังไม่แน่นอน การนำมาใช้ในผู้ป่วยสูงอายุจึงควรระมัดระวังถึงผลข้างเคียงที่อาจจะเกิดกับผู้ป่วยสูงอายุ ผู้สนใจควรรอผลการศึกษาที่มีคุณภาพงานวิจัยที่ดี ผลการศึกษาที่ดีเพื่อนำมาประยุกต์ใช้ต่อไป

เอกสารอ้างอิง

- มูลนิธิสถาบันวิจัยและพัฒนาผู้สูงอายุไทย (มส.ผส.) สถาบันวิจัยประชากรและสังคม มหาวิทยาลัยมหิดล. สถานการณ์ผู้สูงอายุไทย พ.ศ.2559. นครปฐม: สถาบันฯ; 2560.
- Russo EB, Marcu J. cannabis pharmacology: the usual suspects and a few promising leads. *Adv Pharmacol.* 2017;80:67-134.
- Zou S, Kumar U. Cannabinoid receptors and the endocannabinoid system: signaling and function in the central nervous system. *Int J Mol Sci.* 2018;19(3): pii: E833. doi: 10.3390/ijms19030833.
- Cassano T, Calcagnini S, Pace L, De Marco F, Romano A, Gaetani S. Cannabinoid receptor 2 signaling in neurodegenerative disorders: from pathogenesis to a promising therapeutic target. *Front Neurosci.* 2017;11:30. doi: 10.3389/fnins.2017.00030.

5. Cannabinoid research and education: Gaining momentum. Canadian Consortium for the Investigation of Cannabinoids Consortium Canadien pour l'Investigation des Cannabinoïdes, 2010.
6. Rang R, Ritter JM, Flower RJ, Henderson G. Cannabinoids. In: Rang & Dale Farmacologia. 8th ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2015. p. 231–6.
7. Devinsky O, Cilio MR, Cross H, Fernandez-Ruiz J, French J, Hill C, et al. Cannabidiol: pharmacology and potential therapeutic role in epilepsy and other neuropsychiatric disorders. *Epilepsia*. 2014;55(6):791-802.
8. Rosenberg EC, Tsien RW, Whalley BJ, Devinsky O. Cannabinoids and epilepsy. *Neurotherapeutics*. 2015;12(4):747-68.
9. Grotenhermen F. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of cannabinoids. *Clin Pharmacokinet*. 2003;42(4):327-60.
10. Lucas CJ, Galettis P, Schneider J. The Pharmacokinetics and the pharmacodynamics of cannabinoids. *Br J Clin Pharmacol*. 2018;84(11):2477-82.
11. Information for health care professionals: Cannabis (marihuana, marijuana) and the cannabinoids. Canada: Health Canada; 2018.
12. Boss GR, Seegmiller JE. Age-related physiological changes and their clinical significance. *West J Med*. 1981;135(6):434-40.
13. Mangoni AA, Jackson SH. Age-related changes in pharmacokinetics and pharmacodynamics: basic principles and practical applications. *Br J Clin Pharmacol*. 2004;57(1):6-14.
14. Broyd SJ, van Hell HH, Beale C, Yucel M, Solowij N. Acute and chronic effects of cannabinoids on human cognition—a systematic review. *Biol Psychiatry*. 2016;79(7):557-67.
15. Maroof N, Pardon MC, Kendall DA. Endocannabinoid signaling in Alzheimer's disease. *Biochem Soc Trans*. 2013;41(6):1583-7.
16. Di Marzo V. Targeting the endocannabinoid system: to enhance or reduce? *Nat Rev Drug Discov*. 2008;7(5):438-55.
17. Fagan SG, Campbell VA. The influence of cannabinoids on generic traits of neurodegeneration. *Br J Pharmacol*. 2014;171(6):1347-60.
18. Aso E, Ferrer I. Cannabinoids for treatment of Alzheimer's disease: moving toward the clinic. *Front Pharmacol*. 2014;5:37.
19. Bisogno T, Oddi S, Piccoli A, Fazio D, Maccarrone M. Type-2 cannabinoid receptors in neurodegeneration. *Pharmacol Res*. 2016;111:721-30.
20. Eubanks LM, Rogers CJ, Beuscher AEt, Koob GF, Olson AJ, Dickerson TJ, et al. A molecular link between the active component of marijuana and Alzheimer's disease pathology. *Mol Pharm*. 2006;3(6):773-7.
21. Krishnan S, Cairns R, Howard R. Cannabinoids for the treatment of dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009(2): CD007204.
22. Markovic D, Bošnjak D, Brkovic T, Jeric M, Rubic Z, Vuica Vukasović A, et al. Cannabinoids for the treatment of dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017(10): CD012820.
23. Burggren AC, Siddarth P, Mahmood Z, London ED, Harrison TM, Merrill DA, et al. Subregional hippocampal thickness abnormalities in older adults with a history of heavy cannabis use. *Cannabis and cannabinoid research*. 2018;3(1):242-51.
24. van den Elsen GA, Ahmed AI, Verkes RJ, Kramers C, Feuth T, Rosenberg PB, et al. Tetrahydrocannabinol for neuropsychiatric symptoms in dementia: A randomized controlled trial. *Neurology*. 2015;84(23): 2338-46.

25. Selbaek G, Kirkevold O, Engedal K. The prevalence of psychiatric symptoms and behavioural disturbances and the use of psychotropic drugs in Norwegian nursing homes. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2007; 22(9):843-9.
26. Lanctot KL, Herrmann N, Mazzotta P. Role of serotonin in the behavioral and psychological symptoms of dementia. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2001;13(1):5-21.
27. Pinto T, Lanctot KL, Herrmann N. Revisiting the cholinergic hypothesis of behavioral and psychological symptoms in dementia of the Alzheimer's type. *Ageing Res Rev*. 2011;10(4):404-12.
28. Haj-Dahmane S, Shen RY. Modulation of the serotonin system by endocannabinoid signaling. *Neuropharmacology*. 2011;61(3):414-20.
29. Mechoulam R, Peters M, Murillo-Rodriguez E, Hanus LO. Cannabidiol--recent advances. *Chem Biodivers*. 2007;4(8):1678-92.
30. Walther S, Mahlberg R, Eichmann U, Kunz D. Delta-9-tetrahydrocannabinol for nighttime agitation in severe dementia. *Psychopharmacology*. 2006;185(4):524-8.
31. Mahlberg R, Walther S. Actigraphy in agitated patients with dementia. Monitoring treatment outcomes. *Z Gerontol Geriatr*. 2007;40(3):178-84.
32. Passmore MJ. The cannabinoid receptor agonist nabilone for the treatment of dementia-related agitation. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2008;23(1):116-7.
33. 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(4):415-9.
34. 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(9):913-9.
35. Walther S, Schupbach B, Seifritz E, Homan P, Strik W. Randomized, controlled crossover trial of dronabinol, 2.5 mg, for agitation in 2 patients with dementia. *J Clin Psychopharmacol*. 2011;31(2):256-8.
36. van den Elsen GAH, Ahmed AIA, Verkes RJ, Feuth T, van der Marck MA, Olde Rikkert MGM. Tetrahydrocannabinol in behavioral disturbances in dementia: a crossover randomized controlled trial. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2015;23(12):1214-24.
37. Sieradzan KA, Fox SH, Hill M, Dick JP, Crossman AR, Brotchie JM. Cannabinoids reduce levodopa-induced dyskinesia in Parkinson's disease: a pilot study. *Neurology*. 2001;57(11):2108-11.
38. Kluger B, Triolo P, Jones W, Jankovic J. The therapeutic potential of cannabinoids for movement disorders. *Mov Disord*. 2015;30(3):313-27.
39. Venderova K, Ruzicka E, Vorisek V, Visnovsky P. Survey on cannabis use in Parkinson's disease: subjective improvement of motor symptoms. *Mov Disord*. 2004;19(9):1102-6.
40. 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 Psychopharmacol*. 2009;23(8):979-83.
41. 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(2):41-4.

42. Chagas MH, 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;39(5):564-6.
43. Frankel JP, Hughes A, Lees AJ, Stern GM. Marijuana for Parkinsonian tremor. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1990;53(5):436.
44. 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(7):1245-50.
45. 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(3):108-10.
46. 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 Psychophar.* 2014;28(11):1088-98.
47. Wang T, Collet JP, Shapiro S, Ware MA. Adverse effects of medical cannabinoids: a systematic review. *CMAJ.* 2008;178(13):1669-78.
48. 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(17):1556-63.
49. Whiting PF, Wolff RF, Deshpande S, Di Nisio M, Duffy S, Hernandez AV, et al. Cannabinoids for medical use: a systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2015;313(24):2456-73.
50. Richards JR. Cannabinoid hyperemesis syndrome: pathophysiology and treatment in the emergency department. *J Emerg Med.* 2018;54(3):354-63.
51. Howard P, Twycross R, Shuster J, Mihalyo M, Wilcock A. Cannabinoids. *J Pain Symptom Manage.* 2013;46(1):142-9.
52. ปวีณา ชชาติรังสรรค์. มาตรการควบคุมกัญชาของ กรุงเทพฯ : สำนักงานคณะกรรมการป้องกันและปราบปรามยาเสพติด; 2560.
53. Lim K, See YM, Lee J. A Systematic Review of the effectiveness of medical Cannabis for psychiatric, movement and neurodegenerative disorders. *Clin Psychophar Neurosci.* 2017;15(4):301-12.