

# กัญชาและภาวะสมองเสื่อม สำหรับวงการแพทย์

สมาคมโรคสมองเสื่อมแห่งประเทศไทย

## ข้อมูลเกี่ยวกับกลไกการทำงานพื้นฐานของสารกัญชาที่เกี่ยวข้องกับระบบประสาทส่วนกลาง

กัญชาเป็นพืชในตระกูล Cannabaceae family โดยมี 3 สายพันธุ์ ได้แก่ Cannabis sativa, Cannabis indica และ Cannabis ruderalis<sup>1</sup> โดยปกติกัญชาที่นำมาใช้ในทางการแพทย์ (medical cannabis) คือ Cannabis sativa ซึ่งมีสารเคมีภายในอยู่เป็นร้อยชนิด รวมถึง phytocannabinoids โดย phytocannabinoids 2 ชนิดหลักที่ได้นำมาใช้ในด้านการแพทย์ ได้แก่ delta-9-tetrahydrocannabinol (THC) ซึ่งมีผลในด้านจิตประสาท และ cannabidiol (CBD) ซึ่งมีผลในการลดการอาเจียน (antiemetic effect) ต้านการอักเสบ (anti-inflammatory effect) กันชัก (anticonvulsive effect) และปกป้องเซลล์ประสาท (neuroprotective effect)<sup>1</sup>

สาร phytocannabinoids ออกฤทธิ์ที่ตัวรับที่เซลล์ (cell receptor) ในร่างกายและสมอง ระบบ endocannabinoid system (ECS) ประกอบด้วยตัวรับ (receptor), endogenous ligands (endocannabinoids) และเอนไซม์ในกระบวนการเมแทบอลิซึม phytocannabinoids และสารสังเคราะห์ cannabinoids ออกฤทธิ์ผ่านระบบ endocannabinoid system โดยเฉพาะตัวรับ (receptor) คือ CB1 ในระบบประสาท ซึ่งมีผลในด้านความเจ็บปวดและการควบคุมการการขยับร่างกาย ความจำและการรู้คิด และ CB2 ในระบบเซลล์ภูมิคุ้มกันและระบบกล้ามเนื้อและกระดูก (musculoskeletal tissues)<sup>2</sup> โดยฤทธิ์ในการปกป้องเซลล์ประสาท (neuroprotective effect) เชื่อว่าเกิดจากการลดการหลั่ง glutamate ลด excitotoxicity และลดการทำลายที่เกิดจากสารอนุมูลอิสระ (oxidative stress) และต้านการอักเสบ (anti-inflammatory effect) ที่ผ่านทาง CB1 และ CB2 และกระบวนการที่ไม่พึ่งตัวรับ (receptor-independent mechanism)<sup>1,2</sup>

ข้อมูลเกี่ยวกับกลไกของสารกัญชาที่อาจจะมาช่วยปรับเปลี่ยนกลไกทางพยาธิสรีรวิทยา ของภาวะสมองเสื่อม และกลไกของสารกัญชาที่มีผลต่อสารสื่อประสาทที่อาจช่วยให้อาการทางประสาทวิทยาและทางจิตเวชของผู้ป่วยภาวะสมองเสื่อมดีขึ้น

## ข้อมูลในสัตว์ทดลอง

จากการวิจัยพบว่า THC ช่วยทำให้เกิด hippocampal neurogenesis,<sup>3,4</sup> ป้องกัน neurodegenerative process ที่เกิดขึ้นในสัตว์ทดลอง<sup>5-7</sup> ป้องกันการรู้คิดบกพร่อง (cognitive

impairment) จากการอักเสบ<sup>8,9</sup> และฟื้นฟูความจำและการรู้คิดในหนูทดลองที่อายุมาก<sup>10,11</sup> ทำให้มีการศึกษาผลของกัญชาในผู้ที่มีภาวะสมองเสื่อม

### ข้อมูลในมนุษย์

งานวิจัยที่เป็นการศึกษาแบบเปิด (open label study) ซึ่งมีจำนวนผู้ป่วย 6 และ 11 คน<sup>12,13</sup> และรายงานผู้ป่วย (case report)<sup>14</sup> ในการใช้กัญชาในผู้ป่วยสมองเสื่อมมักจะให้ผลที่ดีในการลดการเคลื่อนไหวในตอนกลางคืน คะแนนของ Neuropsychiatric Inventory (NPI) ดีขึ้น ลดอาการพลุ่งพล่านกระวนกระวาย (agitation) หงุดหงิด (irritability) เฉยเมย (apathy) ก้าวร้าว (aggression) อาการหลงผิด (delusion) และพฤติกรรมผิดปกติตอนกลางคืน อย่างไรก็ตามงานวิจัยที่เป็นการศึกษาแบบเปิด ผู้วิจัยและผู้ร่วมวิจัย (ในที่นี้คือผู้ดูแลผู้ป่วย) จะทราบว่าผู้ป่วยได้รับการรักษาแบบไหน ทำให้มีโอกาสมีอคติ (bias) ในการประเมินและการรายงานผลได้สูง

งานวิจัยที่เป็นการศึกษาเชิงทดลองแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุม (randomized controlled trial) ซึ่งมีคุณภาพของงานวิจัยสูงกว่า มีการทำในผู้ป่วยสมองเสื่อม รวม 3 การศึกษา รวม 78 ราย<sup>15-17</sup> และในผู้ป่วยอัลไซเมอร์ 1 การศึกษา 12 ราย<sup>18</sup> (ตารางที่ 1) โดยเป็นการศึกษาที่เป็น crossover study ซึ่งงานวิจัยทั้ง 4 งานมีจำนวนประชากรในการศึกษาน้อย มีความไม่ชัดเจนในประเด็นอคติของการวิจัย<sup>19</sup> ได้แก่ การอธิบาย allocation concealment และ blinding ไม่เพียงพอ และผลการศึกษาออกมาขัดแย้งกัน คือ ในผู้ป่วยอัลไซเมอร์ 12 ราย ที่ได้ dronabinol 2.5 มก. ซึ่งเป็น synthetic THC พบว่าผู้ที่ได้ dronabinol มีการลดลงของความรุนแรงของพฤติกรรมที่รบกวนโดยการประเมิน Cohen-Mansfield Agitation Inventory (CMAI) และลด negative affect และในผู้ป่วยสมองเสื่อม 2 ราย ยา dronabinol 2.5 มก. สามารถลด nighttime agitation และทำให้วงจรการนอนหลับ (circadian rhythm) ดีขึ้น แต่ในอีก 2 การศึกษาที่มีผู้ป่วยสมองเสื่อมรวม 76 ราย ไม่พบว่าการใช้ THC จะลดอาการทางจิตประสาทได้

ตารางที่ 1 แสดงงานวิจัยที่เกี่ยวข้องกับการใช้กัญชาในภาวะสมองเสื่อมที่มีรูปแบบการวิจัยเชิงทดลองแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุม (randomized controlled trial)

การศึกษา	รูปแบบงานวิจัย	สถานะ	ลักษณะประชากร	Intervention ที่ให้	ผลลัพธ์ที่วัด	ผลการศึกษา	ผลข้างเคียง	อคติของงานวิจัย
<b>สมองเสื่อม</b>								
Van den Elsen et al (2015) <sup>15</sup>	Double-blind Crossover	สมองเสื่อม	n=54 อายุเฉลี่ย 78.4 ปี	THC (Namisol) 1.5 มก.x3 และ ยาหลอก	NPI CMAI Barthel Index QOL-AD	ไม่มีความแตกต่างในผลลัพธ์	มีนงง ง่วงนอน	ไม่ชัดเจน
Van den Elsen et al (2015) <sup>16</sup>	Double-blind Crossover	สมองเสื่อม	n=22 อายุเฉลี่ย 76.4 ปี	THC (Namisol) 0.75-1.5 มก.x2 และ ยาหลอก	NPI CMAI ZBI	ไม่มีความแตกต่างในผลลัพธ์	ไม่มีรายงาน	ไม่ชัดเจน
Wather et al (2011) <sup>17</sup>	Crossover	Nighttime agitation	n=2	Dronabionol 2.5 มก. และ ยาหลอก	Nonparametric circadian rhythm analysis NPI	ลด nighttime agitation และ ทำให้วงจรการนอนหลับ (circadian rhythm) ดีขึ้น	ไม่มีผลข้างเคียง	ไม่ชัดเจน
<b>โรคอัลไซเมอร์</b>								
Volicer et al (1997) <sup>18</sup>	Double-blind Crossover	พฤติกรรมในโรคอัลไซเมอร์ที่รบกวน	n=12 อายุ 65-82 ปี	Dronabionol 2.5 มก. และ ยาหลอก	CMAI Lawton observed affect scale	มีการลดลงของความรุนแรงของพฤติกรรมที่รบกวน (CMAI, p=0.05) อาการ negative affect ลดลง (p=0.045) แต่ไม่ลด positive affect	วิตกกังวล อารมณ์แปรปรวน อ่อนล้า ง่วงนอน	ไม่ชัดเจน

## ผลข้างเคียงหลักของกัญชาในผู้สูงอายุ

ในการศึกษาที่เป็นการศึกษาเชิงทดลองแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุม (randomized controlled trial) ในผู้สูงอายุ ผลข้างเคียงของกัญชามากไม่รุนแรง และส่วนใหญ่ในหลายการศึกษาไม่แตกต่างจากยาหลอก<sup>15-18, 20-24</sup> โดยมีความเสี่ยงของการเกิดผลข้างเคียงทางจิตประสาทที่รุนแรงประมาณเกือบร้อยละ 1<sup>20</sup> แต่ที่ผลข้างเคียงที่ควรเฝ้าระวัง ได้แก่ ง่วงซึม ปากแห้ง หัวใจเต้นเร็ว กระวนกระวาย การรู้คิดบกพร่อง สับสน คลื่นไส้ การเดินและการทรงตัวบกพร่อง แต่ไม่เพิ่มการหกล้ม<sup>15,16, 23</sup> สรุปภาพรวมของผลข้างเคียงของกัญชาในผู้สูงอายุในตารางที่ 2

ตารางที่ 2 แสดงผลข้างเคียงของกัญชาในผู้สูงอายุ (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงที่ 15,-17, 20, 22-25)

ด้าน	ผลข้างเคียง
Psychomotor	การเดินทรงตัวไม่ดีอาจเพิ่มความเสี่ยงของการหกล้มและลดสมรรถภาพในการขับรถ
Cognitive	รบกวนความจำระยะสั้น และการตอบสนองทางอารมณ์
Cardiovascular	เพิ่มความเสี่ยงของการเกิดกล้ามเนื้อหัวใจตาย เสียชีวิตกะทันหัน หัวใจเต้นผิดจังหวะ โรคหลอดเลือดสมอง
Mental health	เพิ่มความเสี่ยงของอาการทางจิต และการฆ่าตัวตาย

## ข้อจำกัดที่เกิดจากงานวิจัยกัญชาในการรักษาโรค

ข้อจำกัดที่เกิดจากงานวิจัยกัญชาในการรักษาโรค มักมีประเด็นสำคัญดังต่อไปนี้<sup>26</sup>

- 1) งานวิจัยส่วนใหญ่ไม่ได้เป็นการศึกษาที่เป็นการศึกษาเชิงทดลองแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุม หรือมียาหลอกเปรียบเทียบ (randomized controlled trial) ซึ่งถือว่ามีคุณภาพสูงในการวิจัย
- 2) การวิจัยมักไม่มีข้อมูลงานวิจัยในผู้สูงอายุ โดยเฉพาะผู้ที่อายุมากกว่า 75 ปี
- 3) งานวิจัยมีได้เน้นถึงอายุของผู้ร่วมวิจัยและขนาดของ THC เนื่องจาก THC มีผลต่อความจำและการรู้คิด (cognition) แบบ biphasic ขึ้นกับอายุของผู้ได้รับและขนาดของ THC<sup>27</sup> ดังที่พบในการศึกษาในสัตว์ทดลองพบว่า ในสัตว์ทดลองที่อายุมาก THC ในระดับต่ำช่วยกระตุ้นความจำและการรู้คิด ในขณะที่ในระดับสูงจะส่งผลเสียต่อหน้าที่เหล่านี้ ส่วนในสัตว์ทดลองที่อายุน้อย แม้ได้ THC ในขนาดต่ำก็ส่งผลเสีย ซึ่งสอดคล้องกับรายงานในคน ที่พบว่า THC มีผลเสียต่อความจำและการรู้คิด มักเป็นรายงานในคนหนุ่มสาว
- 4) จำนวนประชากรน้อย
- 5) การติดตามผู้ป่วยในการวิจัยมีระยะสั้นเกินไป
- 6) ผลการวิจัยขัดแย้งกัน คือ ได้ผลบ้าง ไม่ได้ผลบ้าง

โดยสรุปปริมาณงานวิจัยเกี่ยวกับกัญชาภาวะสมองเสื่อมยังมีน้อยและงานวิจัยส่วนใหญ่อยู่ในระดับคุณภาพต่ำ จึงไม่สามารถสรุปหลักฐานเชิงประจักษ์ทางการแพทย์เกี่ยวกับประโยชน์และโทษของการใช้กัญชาในการป้องกันและรักษาภาวะสมองเสื่อมและโรคอัลไซเมอร์

**ข้อมูลเกี่ยวกับคำแนะนำในเรื่องการนำกัญชามาใช้ในการแพทย์โดยเฉพาะในด้านการรักษาภาวะสมองเสื่อม ขององค์กรในระดับนานาชาติที่เกี่ยวกับภาวะสมองเสื่อม**

#### **คำแนะนำของสมาคมโรคอัลไซเมอร์ประเทศสหราชอาณาจักร<sup>28</sup>**

สมาคมโรคอัลไซเมอร์ประเทศสหราชอาณาจักร สรุปว่าถึงแม้จะมีหลักฐานทางห้องปฏิบัติการว่ากัญชาอาจมีผลในการรักษากระบวนการความผิดปกติในภาวะสมองเสื่อมโดยเฉพาะในโรคอัลไซเมอร์ แต่ยังคงขาดหลักฐานการศึกษาที่มีคุณภาพที่ดี และยังคงขาดความเข้าใจถึงการใช้กัญชาในการลดความเสี่ยงของภาวะสมองเสื่อม และศักยภาพของกัญชาในการรักษาภาวะสมองเสื่อม นอกจากนี้การใช้กัญชายังอาจส่งผลกระทบต่อความจำและการคิด โดยเฉพาะในผู้ที่ใช้กัญชาอย่างมาก จึงควรมีงานวิจัยเพิ่มเติมในด้านของประโยชน์และโทษของกัญชาในกรณีภาวะสมองเสื่อม

#### **คำแนะนำของสมาคมโรคอัลไซเมอร์ ประเทศแคนาดา<sup>29</sup>**

สมาคมโรคอัลไซเมอร์ประเทศแคนาดา สรุปว่า ในขณะที่มีงานวิจัยที่น่าสนใจถึงผลของกัญชาในภาวะสมองเสื่อมที่กำลังดำเนินการวิจัยอยู่ แต่ยังไม่มีความชัดเจนว่ากัญชามีประโยชน์ในการป้องกันหรือรักษาโรคอัลไซเมอร์ได้

#### **ข้อสรุปและคำแนะนำของสมาคมโรคสมองเสื่อมแห่งประเทศไทย**

ปัจจุบันยังขาดหลักฐานเชิงประจักษ์ทางการแพทย์ที่จะสรุปเกี่ยวกับประโยชน์และโทษของการใช้กัญชาในการป้องกันและรักษาหรือหยุดยั้งการดำเนินโรคในภาวะสมองเสื่อมและโรคอัลไซเมอร์ วงการแพทย์ โดยเฉพาะในส่วนที่เกี่ยวกับภาวะสมองเสื่อม ยังต้องการข้อมูลเพิ่มเติมจากการวิจัยที่มีคุณภาพสูง ในการประเมินประสิทธิภาพและความปลอดภัยของกัญชาในภาวะสมองเสื่อมโดยเฉพาะเมื่อมีความจำเป็นต้องใช้สารชนิดนี้ติดต่อกันเป็นระยะเวลายาวนาน

## เอกสารอ้างอิง

1. Lafaye G, Karila L, Blecha L, Benyamina A. Cannabis, cannabinoids, and health. *Dialogues Clin Neurosci* 2017; 19: 309-16.
2. Onaivi ES, Ishiguro H, Gu S, Liu QR. CNS effects of CB2 cannabinoid receptors: beyond neuro-immuno-cannabinoid activity. *J Psychopharmacol* 2012; 26: 92-103.
3. Jiang W, Yun Z, Lan X, et al. Cannabinoids promote embryonic and adult hippocampus neurogenesis and produce anxiolytic and antidepressant-like effects. *J Clin Invest* 2005; 115: 3104-16.
4. Suliman NA, Taib CNM, Moklas MAM, Basir R. Delta-9-tetrahydrocannabinol ( $\Delta^9$ -THC) induce neurogenesis and improve cognitive performances of male sprague dawley rats. *Neurotox Res* 2018; 33: 402-11.
5. Martín-Moreno AM, Brera B, Spuch C, Carro E, García-García L, Delgado M, et al. Prolonged oral cannabinoid administration prevents neuroinflammation, lowers  $\beta$ -amyloid levels and improves cognitive performance in Tg APP 2576 mice. *J Neuroinflammation* 2012; 9: 8. doi: 10.1186/1742-2094-9-8.
6. Ramírez BG, Blázquez C, Gómez del Pulgar T, Guzmán M, de Ceballos ML. Prevention of Alzheimer's disease pathology by cannabinoids: neuroprotection mediated by blockade of microglial activation. *J Neurosci* 2005; 25: 1904-13.
7. Aso E, Sánchez-Pla A, Vegas-Lozano E, Maldonado R, Ferrer I. Cannabis-based medicine reduces multiple pathological processes in  $A\beta$ PP/PS1 mice. *J Alzheimers Dis* 2015 ; 43: 977-91.
8. Assaf F, Fishbein M, Gafni M, Keren O, Sarne Y. Pre- and post-conditioning treatment with an ultra-low dose of  $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol (THC) protects against pentylenetetrazole (PTZ)-induced cognitive damage. *Behav Brain Res* 2011; 220: 194-201.
9. Fishbein-Kaminietsky M, Gafni M, Sarne Y. Ultralow doses of cannabinoid drugs protect the mouse brain from inflammation-induced cognitive damage. *J Neurosci Res* 2014; 92: 1669-77.
10. Bilkei-Gorzo A, Albayram O, Draffehn A, Michel K, Piyanova A, Oppenheimer H, et al. A chronic low dose of  $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol (THC) restores cognitive function in old mice. *Nat Med* 2017; 23: 782-7.

11. Sarne Y, Toledano R, Rachmany L, Sasson E, Doron R. Reversal of age-related cognitive impairments in mice by an extremely low dose of tetrahydrocannabinol. *Neurobiol Aging* 2018; 61: 177-86.
12. Walther S, Mahlberg R, Eichmann U, Kunz D. Delta-9-tetrahydrocannabinol for nighttime agitation in severe dementia. *Psychopharmacology (Berl)* 2006; 185: 524-8.
13. Shelef A, Barak Y, Berger U, Paleacu D, Tadger S, Plopsky I, et al. Safety and Efficacy of Medical Cannabis Oil for Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia: An-Open Label, Add-On, Pilot Study. *J Alzheimers Dis* 2016; 51: 5-9.
14. Amanullah S, MacDougall K, Sweeney N, Coffin J, Cole J. Synthetic cannabinoids in dementia with agitation: case studies and literature review. *Clin Neuropsychiatry*. 2013; 10(3-4): 142-7.
15. 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: 2338-46.
16. van den Elsen GA, Ahmed AI, Verkes RJ, Feuth T, van der Marck MA, Olde Rikkert MG. Tetrahydrocannabinol in behavioral disturbances in dementia: A crossover randomized controlled trial. *Am J Geriatr Psychiatry* 2015; 23: 1214-24.
17. Walther S, Schüpbach 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: 256-8.
18. Volicer L, Stelly M, Morris J, McLaughlin J, Volicer BJ. Effects of dronabinol on anorexia and disturbed behavior in patients with Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry* 1997; 12: 913-9.
19. Lim K, See YM, Lee J. A Systematic Review of the Effectiveness of Medical Cannabis for Psychiatric, Movement and Neurodegenerative Disorders. *Clin Psychopharmacol Neurosci* 2017; 15: 301-12.
20. 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: 1556-63.

21. Mucke 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.
22. Wang T, Collet JP, Shapiro S, Ware MA. Adverse effects of medical cannabinoids: a systematic review. *CMAJ*. 2008; 178: 1669-78.
23. van den Elsen GA, Tobben L, Ahmed AI, Verkes RJ, Kramers C, Marijnissen RM, et al. Effects of tetrahydrocannabinol on balance and gait in patients with dementia: A randomised controlled crossover trial. *J Psychopharmacol* 2017; 31: 184-91.
24. van den Elsen GA, Ahmed AI, Lammers M, Kramers C, Verkes RJ, van der Marck MA, et al. Efficacy and safety of medical cannabinoids in older subjects: A systematic review. *Ageing Res Rev* 2014; 14: 56-64.
25. Minerbi A, Häuser W, Fitzcharles MA. Medical Cannabis for Older Patients. *Drugs Aging*. 2018 Nov 29. doi: 10.1007/s40266-018-0616-5. [Epub ahead of print] Review.
26. วีรศักดิ์ เมืองไพศาล. กัญชาในทางการแพทย์ ประโยชน์ โทษ และข้อบ่งชี้ ในผู้สูงอายุ. ใน: วีรศักดิ์ เมืองไพศาล, บรรณาธิการ. นวัตกรรมทางสุขภาพและสังคมสำหรับประชากรผู้สูงอายุ. นนทบุรี: บริษัท ภาพพิมพ์ จำกัด; 2562, หน้า 89-101.
27. Calabrese EJ, Rubio-Casillas A. Biphasic effects of THC in memory and cognition. *Eur J Clin Invest*. 2018; 48: e12920. doi: 10.1111/eci.12920.
28. Alzheimer's Society United Against Dementia. Cannabis, CBD oil and dementia. [Internet]. 2018. [cited 2019 February 20]. Available from: <https://www.alzheimers.org.uk/about-dementia/treatments/alternative-therapies/cannabis-and-dementia>
29. Alzheimer Society Canada. Cannabis and the treatment of dementia. [Internet]. 2018. [cited 2019 February 20]. Available from: <https://alzheimer.ca/en/Home/About-dementia/Treatment-options/cannabis-and-treatment-dementia>