



ชื่อบทความ/ผลงานกัญชา (Cannabis).....

ชื่อผู้เขียนบทความรศ.ดร.วันทนา เจริญมงคล และ รศ.ดร. จวีร์วรรณ รัตนจามิตร

1. บทคัดย่อ

กัญชามีชื่อวิทยาศาสตร์ *Cannabis sativa* L. อยู่ในวงศ์ Cannabinaceae ในกัญชาจะมีสารหลักที่สำคัญ คือ สาร Δ^9 -tetrahydrocannabinol (Δ^9 -THC) ซึ่งมีฤทธิ์ต่อจิตประสาท (psychoactive) และสาร cannabidiol (CBD) ซึ่งไม่มีฤทธิ์ต่อจิตประสาท นอกจากนั้นยังพบสารประกอบ cannabinoids และสาร terpenes อื่น ๆ กัญชาเป็นพืชที่มีฤทธิ์ต่าง ๆ มากมาย มีศักยภาพในการรักษาโรค บทความนี้ได้ทำการรวบรวมข้อมูลการศึกษาฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา กลไกการออกฤทธิ์ เภสัชจลนศาสตร์ ของสาร cannabinoids ในกัญชา รวมทั้งข้อมูลด้านความปลอดภัย ปฏิกริยาต่อกันระหว่างยา และการนำไปใช้ในทางการแพทย์

2. คำสำคัญ *Cannabis sativa*, cannabinoids, delta-9-tetrahydrocannabinol, cannabidiol, ฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา

3. เนื้อหาบทความ

3.1 วัตถุประสงค์เชิงพฤติกรรม

3.1.1 ทราบฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา กลไกการออกฤทธิ์ และการนำไปใช้ในทางการแพทย์ของสาร cannabinoids

3.1.2 ทราบเภสัชจลนศาสตร์ของสาร cannabinoids

3.1.3 ทราบข้อมูลด้านความปลอดภัย ปฏิกริยาต่อกันของสาร cannabinoids

3.2 เนื้อหา

1. บทนำ

กัญชามีชื่อวิทยาศาสตร์ *Cannabis sativa* L. อยู่ในวงศ์ Cannabinaceae เป็นจำพวกพืชล้มลุก ที่มีความสูงประมาณ 1 ถึง 2 เมตร และส่วนใหญ่มักขึ้นบริเวณที่มีอากาศค่อนข้างร้อน (tropical) เป็นพืชพื้นเมือง (native) แถวทางเอเชีย คนส่วนใหญ่ทั่วโลกรู้จักกัญชามาเป็นเวลานานและมีการใช้เสพกันมาก (Gonçalves et al. 2019) และมีการใช้ทางการแพทย์ (botanical medicine) กัญชาอาจแบ่งชนิดย่อยลงไป ขึ้นอยู่กับ phenotypic traits ในการแยกความแตกต่าง โดยใช้ชื่อวิทยาศาสตร์ *Cannabis sativa* subsp. *sativa* และ *Cannabis sativa* subsp.

indica ซึ่งถ้าเป็นชนิดย่อย *sativa* จะมีลักษณะต้นสูง กิ่งกว้าง และใบค่อนข้างผอมยาว (long thin leaf) มักปลูกเพื่อเอาเส้นใย น้ำมันจากเมล็ด และใช้เป็นส่วนประกอบในอาหารสัตว์ ขณะที่ชนิดย่อย *indica* มักพบต้นกำเนิดแถวทวีปเอเชียทางใต้ จะมีลักษณะเป็นไม้พุ่มเตี้ย (bushy plant) ใบค่อนข้างกว้าง เนื่องจากปัจจุบันมีการผสมพันธุ์เพื่อปรับปรุงพันธุ์กันอย่างกว้างขวาง สายพันธุ์ที่นำมาใช้ทางการแพทย์ส่วนใหญ่เป็นกัญชาสายพันธุ์ลูกผสมระหว่างสายพันธุ์ *sativa* และ *indica* อีกสายพันธุ์ที่มีชื่อวิทยาศาสตร์ว่า *Cannabis ruderalis* ต้นมีขนาดเล็กกว่า ถิ่นกำเนิดอยู่ที่ประเทศรัสเซียตอนกลาง สำหรับสายพันธุ์ *indica* มักจะมีฤทธิ์ต่อจิตประสาท (psychoactive) มากกว่าสายพันธุ์ *sativa* (Klumpers & Thacker 2019) นอกจากนี้ ในกลุ่มผู้ใช้ประโยชน์กัญชาด้านบันเทิง และทางการแพทย์ได้แบ่งสายพันธุ์กัญชาตามฤทธิ์ของกัญชาแต่ละสายพันธุ์ (Upton et al. 2013) โดยที่ฤทธิ์ของกัญชาสายพันธุ์ *sativa* ทำให้ผู้ใช้อารมณ์ดี ครื้นเครง จึงมักจัดอยู่ในกลุ่มมีฤทธิ์หลอน ส่วนสายพันธุ์ *indica* มีฤทธิ์ทำให้สงบเนื่องจากทำให้ผ่อนคลายและลดความเครียด (Pearce et al. 2014) ซึ่งการแบ่งตามฤทธิ์ที่กล่าวข้างต้นนี้ไม่สามารถแยกกัญชาสายพันธุ์ *sativa* และ *indica* ออกจากกันได้เด็ดขาด (Hazekamp et al 2016; McPartland & Guy 2015)

ในกัญชาจะมีสารหลักที่สำคัญ คือ สาร Δ^9 -tetrahydrocannabinol (Δ^9 -THC) ซึ่งมีฤทธิ์ต่อจิตประสาท และสาร cannabidiol (CBD) ซึ่งไม่มีฤทธิ์ต่อจิตประสาท โดยกัญชาสายพันธุ์ *sativa* มักจะมีอัตราส่วนปริมาณของ Δ^9 -THC ต่อ CBD สูงกว่ากัญชาสายพันธุ์ *indica* กัญชาสายพันธุ์ *sativa* มักพบมีผลต่อจิตประสาท (psychotropic) มากกว่า และค่อนข้างไปทางกระตุ้น เช่น ทำให้อารมณ์ดี ขณะที่กัญชาสายพันธุ์ *indica* มักจะมีฤทธิ์ทางสงบและผ่อนคลายมากกว่า (Devinsky et al. 2014)

2. องค์ประกอบทางเคมีของกัญชา

สารประกอบส่วนใหญ่ในกัญชาจะเป็นสารจำพวก cannabinoids และ terpenes โดยพบสารประกอบจำนวน 554 ชนิด โดยมีสารประกอบจำพวก cannabinoids จำนวน 113 ชนิด และสารจำพวก terpenes จำนวน 120 ชนิด (Aizpurua-Olaizola et al. 2016) สารประกอบจำพวก cannabinoids พบในกัญชาเป็นส่วนใหญ่ และอาจพบในพืชอื่น ๆ ได้บ้าง มีการสังเคราะห์สารจำพวก cannabinoids ชื่อ nabilone (ชื่อการค้า Cesamet) โดยได้รับการขึ้นทะเบียนเป็นยาสำหรับนำมาใช้ทางการแพทย์ เพื่อลดอาการคลื่นไส้และอาเจียนในผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัด ซึ่งล้มเหลวต่อการรักษาดังเดิมด้วยยาแก้อาเจียน

สารประกอบหลักของ cannabinoids จะเป็น THC และ cannabidiol (CBD) โดยที่ THC จะเป็นสารที่มีฤทธิ์ต่อจิตประสาทซึ่งพบในกัญชา ส่วนสาร CBD จะไม่เหนี่ยวนำให้เกิดอาการประสาทหลอน (high feeling) แต่อาจช่วยลดฤทธิ์อาการไม่พึงประสงค์จาก THC และยังช่วยบรรเทาอาการวิตกกังวลและด้านการชัก (Bergamaschi et al. 2011a; Devinsky et al. 2017) นอกจากนั้นยังพบสารประกอบ cannabinoids อื่น ๆ ในกัญชา เช่น cannabichromene, cannabigerol, cannabinol (CBN), tetrahydrocannabinolic acid และ tetrahydrocannabivarin (THCV) (Klumpers & Thacker 2019)

สำหรับสารจำพวก terpenes เป็นสารประกอบในพืชที่ทำให้มีกลิ่นและรส สารจำพวก terpenes ที่พบในกัญชา เช่น alpha-pinene, myrcene, limonene, beta-caryophyllene และ linalool สาร terpenes เหล่านี้อาจช่วยเสริมหรือลดฤทธิ์ของสารอื่น ๆ หรืออาจมีฤทธิ์เหมือนสารอื่น ๆ ในกัญชา ดังนั้นสารประกอบจำพวก cannabinoids และ terpenes จะมีฤทธิ์เสริมกัน (entourage effect) ซึ่งอาจมีฤทธิ์มากกว่าใช้สารประกอบเดี่ยว (Klumpers & Thacker 2019) นอกจากสารประกอบจำพวก cannabinoids และ terpenes แล้ว ยังอาจพบสารอื่น

ๆ ในกัญชา เช่น สารจำพวก hydrocarbons, สารประกอบที่มีไนโตรเจน carbohydrates, flavonoids, fatty acids, noncannabinoid phenols, alcohols และ esters (Klumpers & Thacker 2019)

3. ฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาของ cannabinoids และระบบ endocannabinoid system

ระบบ endocannabinoid system (ECS) เกี่ยวข้องกับ homeostasis ของร่างกาย โดยจะมีผลต่อสรีระค่อนข้างกว้าง ต่อระบบประสาท (neuromodulatory effects) โดย ECS ประกอบด้วย cannabinoid receptors, endogenous ligands ซึ่งเป็นโมเลกุลที่จับกับ receptors และสามารถเหนี่ยวนำหรือยับยั้งการออกฤทธิ์ และเอนไซม์ ซึ่งจะผลิต นำส่ง และ/หรือทำลาย ligands เหล่านี้ สำหรับ cannabinoid receptors จัดเป็น G-protein coupled receptors (GPCRs) โดย cannabinoid receptor type 1 (CB1) มักพบที่บริเวณระบบประสาทส่วนกลาง (สมองและไขสันหลัง) แต่อาจพบได้ที่เนื้อเยื่อส่วนปลาย (peripheral tissues) อื่น ๆ (Devinsky et al. 2014) โดยการที่สาร cannabinoid จับที่ CB1 receptor จะเกี่ยวข้องกับการนอน ความอยากอาหาร การรับรู้เวลา ความจำระยะสั้น (short-term memory) และการทำงานประสานกัน (coordination) ในการเคลื่อนไหวของกล้ามเนื้อ (Klumpers & Thacker 2019)

ส่วน cannabinoid receptor type 2 (CB2) มักจะพบบนเซลล์ของระบบภูมิคุ้มกัน ซึ่งจะเกี่ยวข้องกับความปวด การอักเสบ และการทำลายของเนื้อเยื่อ และระบบเลือด (hematopoietic system) แต่สามารถเพิ่มขึ้น (upregulation) ในเนื้อเยื่ออื่น ๆ (Devinsky et al. 2014)

นอกเหนือจากการที่สาร cannabinoid ออกฤทธิ์จับที่ cannabinoid receptor สาร cannabinoid อาจออกฤทธิ์ผ่านกลไกอื่น ๆ เช่น การจับที่ serotonin receptor, β -adrenergic receptor และ μ -opioid receptor

สาร endocannabinoids เป็นสารที่มีในร่างกาย (endogenous compounds) โดยเป็นสารประกอบไขมัน ซึ่งถูกสังเคราะห์ภายในร่างกายและสารประกอบจากภายนอกในร่างกาย มีการแยกสาร endocannabinoids คือ N-arachidonylethanolamine หรือ Anandamide (AEA) และ 2-arachidonylglycerol (2-AG) (Klumpers & Thacker 2019) และยังมี endocannabinoids อื่น ๆ ที่มีการค้นพบ เช่น N-eicosapentaenylethanolamine และ N-docosahexaenylethanolamine (Friedman et al. 2019) พบสาร endocannabinoids อยู่ภายในเซลล์ของ plasma membranes ของเซลล์ประสาท โดยจะถูกหลั่งออกมาด้วยวิถีทางชีวเคมีที่เกี่ยวข้องกับเอนไซม์ การทำลาย (degradation) ของ endocannabinoids จะเกี่ยวข้องกับการนำกลับ (reuptake) ของ endocannabinoid เข้าไปในบริเวณ presynaptic cell ตามด้วยการเกิด hydrolysis อย่างรวดเร็วของพันธะ amide หรือพันธะ ester โดยเอนไซม์ที่เฉพาะ (Klumpers & Thacker 2019)

สารออกฤทธิ์ในกัญชาผ่านการจับกับตัวรับ CB1 และ CB2 ตำแหน่งบนตัวรับ CB จะประกอบด้วย orthosteric binding site แบ่งประเภทการจับเป็น full agonist, partial agonist, antagonist และ inverse agonist และส่วนของ allosteric site แบ่งประเภทเป็น positive และ negative กรณีของ THC จัดเป็น partial agonist ตรงส่วน orthosteric site แบบ partial agonist ในขณะที่ CBD จับที่ตำแหน่ง allosteric site บนตัวรับ CB1 และให้ผล negative effect ด้วยกลไกนี้สาร THC จึงออกฤทธิ์ต่อจิตและประสาท ในขณะที่ CBD ไม่มีผลต่อจิตประสาท (Klumpers & Thacker 2019)

4. กลไกการออกฤทธิ์ของ cannabinoids

สาร endocannabinoids เป็นสารสื่อประสาทแบบถอยหลัง (retrograde) โดยจะถูกหลั่งจาก postsynaptic cell และออกฤทธิ์ที่ presynaptic cell ซึ่งเป็นบริเวณที่มี target receptors มาก สาร cannabinoids ต่าง ๆ จากกัญชา จะออกฤทธิ์บริเวณ ECS โดยจับกับ cannabinoid receptors ซึ่งอาจมีผลทางการรักษา แต่ก็อาจเกิดอาการไม่พึงประสงค์ได้เช่นกัน สารที่รู้จักกันดี คือ THC ซึ่งจะกระตุ้นที่ CB1 receptors ในสมอง ทำให้เกิดอาการต่อจิตประสาท นอกจาก THC แล้ว สาร cannabinoids อื่น ๆ อาจมี affinity สำหรับ CB1 และ/หรือ CB2 โดยขึ้นอยู่กับความเข้มข้น สารบางตัวอาจออกฤทธิ์เป็น partial agonists เช่น CBN, Δ^8 -THC, CBD ขณะที่สารบางตัวอาจออกฤทธิ์เป็น antagonists เช่น THCV (Klumpers & Thacker 2019)

Δ^9 -THC กระตุ้นระบบ ECS ซึ่งประกอบด้วย G-protein coupled cannabinoid (CB) receptors เอนไซม์ที่เกี่ยวข้องกับการสังเคราะห์และการทำลาย และ transporters ที่ระบบประสาทส่วนกลาง จะมีผลต่อ synaptic communication และการ modulate ด้านการกิน วิดกกังวล การเรียนรู้และความจำ และการเจริญเติบโตและพัฒนาการ (Devinsky et al. 2014)

สำหรับสาร CBD อาจช่วยลดอาการทางจิตประสาท (psychoactivity) ของ Δ^9 -THC ทำให้ทนต่ออาการไม่พึงประสงค์ด้านอาการทางจิตประสาทจาก THC และ CBD อาจต้านฤทธิ์จากผลของการกระตุ้นที่ CB1 ในสมอง โดยจะเสริมผลทางอ้อมต่อ adenosine A1 receptors activity ผ่านการยับยั้ง equilibrative nucleoside transporter (ENT) ซึ่งเป็นเหตุผลที่ผู้ที่ใช้ตำรับกัญชาที่มีปริมาณ CBD ต่อ Δ^9 -THC สูง มักจะเกิดอาการทางจิตประสาทน้อยกว่าผู้ที่ใช้ตำรับกัญชาที่มีปริมาณ CBD ต่อ Δ^9 -THC ต่ำ สาร CBD อาจเสริมผล anti-spastic ของ Δ^9 -THC โดยผ่านกลไกการเสริม glycine signaling การยับยั้งการทำลาย endocannabinoid หรือการเกิด demyelination ช้าลง (retardation) ผ่านทางฤทธิ์ด้านการอักเสบ antioxidant และ anti-excitotoxic (Devinsky et al. 2014) สาร CBD อาจมีฤทธิ์ด้านการอักเสบ neuroprotective ลดวิตกกังวล และด้านโรคจิต โดยที่ไม่ได้กระตุ้น CB1 และ CB2 receptors (Devinsky et al. 2014)

สาร terpenes ที่พบในกัญชา อาจให้ผลในการรักษา หรือลดผลการรักษาได้ เช่น การช่วยให้ cannabinoids ผ่านเยื่อกั้นสมองได้ง่ายขึ้น หรือโดยการเปลี่ยนแปลง metabolism ของ cannabinoids ที่ตับ ทำให้ขนาดการรักษาลดลง หรือขนาดที่ทำให้เกิดพิษ นอกจากนั้นสาร terpenes บางตัว อาจแย่งโดยตรงกับสาร cannabinoids ในการจับที่ระดับ receptor เช่น β -caryophyllene ซึ่งเป็นสาร terpene ที่พบมากในกัญชา โดยจะจับกับ CB2 receptor ที่ค่อนข้างเฉพาะที่ความเข้มข้นต่ำมาก โดยออกฤทธิ์เป็น full agonist มีบางการศึกษาพบว่า การเตรียมตำรับที่ประกอบด้วย cannabinoids และ terpenes ต่าง ๆ นั้น อาจให้ผลในการรักษาที่เหนือกว่าการใช้สาร purified cannabinoids เดี่ยว เนื่องจากสารประกอบต่าง ๆ ในกัญชา อาจออกฤทธิ์เสริมกัน (synergistic) ซึ่งเรียกว่ามี entourage effect (Klumpers & Thacker 2019)

5. เภสัชจลนศาสตร์ของสาร cannabinoid

เภสัชจลนศาสตร์ของ THC (Klumpers & Thacker 2019)

สาร THC จะถูกดูดซึมได้เกือบทันทีหลังจากให้โดยการสูดดม (inhalation) แต่ถ้าให้โดยการกิน จะใช้เวลาประมาณ 1 ชั่วโมงหรือนานกว่าก่อนที่ปริมาณ THC จะถูกดูดซึมจากทางเดินอาหาร THC เป็นสารที่ละลายในไขมันได้ดีมาก THC และ metabolites จะกระจายอย่างรวดเร็วไปยังเนื้อเยื่อไขมัน (adipose tissue) และบริเวณ

อวัยวะที่มีหลอดเลือดไปเลี้ยงมาก เช่น ที่บริเวณสมอง เนื่องจาก THC มีคุณสมบัติที่ชอบไขมัน (lipophilicity) มักจะสะสมและถูกเก็บในร่างกายในส่วนที่เป็นไขมัน โดยจะค่อย ๆ ถูกปลดปล่อยกลับเข้าสู่กระแสเลือดและถูก metabolized สาร THC ส่วนใหญ่ถูก metabolized ผ่านทางระบบเอนไซม์ cytochrome P (CYP)450 system โดยปฏิกิริยา hydroxylation และ oxidation โดยเอนไซม์ CYP2C9 และส่วนน้อยโดยผ่าน CYP2C19 และเอนไซม์อื่น ๆ ซึ่ง CYP450 metabolism เกิดขึ้นที่ตับเป็นหลัก metabolite คือ 11-hydroxy-THC (11-OH-THC) จะมีฤทธิ์ต่อจิตประสาทเช่นกันและอาจมีความแรงมากกว่าตัว parent คือ THC แต่มี kinetic profile คล้ายกัน ขณะที่ถูกเปลี่ยนเป็น metabolite อีกตัว คือ 11-carboxy-THC (11-COOH-THC) จะไม่มีฤทธิ์ต่อจิตประสาท ซึ่ง metabolite นี้ จะถูกเปลี่ยนเป็นอยู่ในรูปของ glucuronide form ซึ่งจะถูกขับออกทางอุจจาระเป็นส่วนใหญ่

เมื่อให้โดยการสูดดม THC ส่วนใหญ่จะไม่ถูกผ่านกระบวนการ first-pass metabolism โดย THC จะถูกดูดซึมจากลำไส้และถูก metabolized ทันทีที่ตับ ก่อนที่จะเข้าสู่ระบบหมุนเวียนเลือด จากการที่ THC ถูกดูดซึมโดยตรงเข้าสู่กระแสเลือดที่ปอด เนื่องจากความแตกต่างในการดูดซึม อัตราส่วนซึ่งพบ THC metabolites ในร่างกายหลังจากบริหารเข้าไป ส่วนใหญ่จะขึ้นอยู่กับวิธีที่บริหาร เช่น ผู้ที่กินผลิตภัณฑ์กัญชา THC จะถูกเปลี่ยนไปเป็น 11-OH-THC ที่มีฤทธิ์แรงในร่างกายมากขึ้น ทำให้เกิดผลต่อจิตประสาทได้มากหลังจากกินผลิตภัณฑ์กัญชาเข้าไป ตรงกันข้ามถ้าใช้การสูดที่ทำเป็นมวนบุหรี่ (joint) THC จะเข้าสู่กระแสเลือดโดยตรงและไปที่สมองโดยตรง ซึ่งการได้รับผลจาก metabolite ที่แรงก็จะลดลง

THC ส่วนใหญ่ถูก metabolized ในร่างกาย ทำให้มี THC ที่ถูกขับออกในรูปไม่เปลี่ยนแปลงน้อยมาก การให้โดยการกิน THC ประมาณ 15–30% จะถูกขับออกทางปัสสาวะในรูป metabolites โดยมีปริมาณ THC น้อยกว่า 0.05% ที่ถูกขับในรูปที่ไม่เปลี่ยนแปลง และ metabolites ประมาณ 30–65% จะถูกขับออกทางอุจจาระ ซึ่งมีน้อยกว่า 5% ที่อยู่ในรูปไม่เปลี่ยนแปลง 11-COOH-THC จะเป็น metabolite หลักที่พบทั้งในปัสสาวะและอุจจาระ ทั้งในรูปเดิมและรูปที่จับกับ glucuronide ค่าครึ่งชีวิตของ THC และ metabolites ต้องใช้เวลาหลายวัน การกำจัดออกอย่างช้า ๆ จากพลาสมา เนื่องจากมี redistribution จากเนื้อเยื่อส่วนปลาย เช่น ที่บริเวณเนื้อเยื่อไขมัน เข้าสู่กระแสเลือด หลังจากบริหารเพียงครั้งเดียว จะตรวจพบ THC metabolites ในระดับต่ำหลังจากมากกว่า 5 สัปดาห์ ในปัสสาวะและอุจจาระ ค่าครึ่งชีวิต (terminal half-life) จะไม่ขึ้นกับวิธีการบริหารยา

เภสัชจลนศาสตร์ของ CBD (Devinsky et al. 2014)

สาร CBD มี bioavailability เมื่อให้ทางปาก ประมาณ 6% เนื่องจากเกิด first-pass metabolism ที่ตับค่อนข้างมาก มีการศึกษาโดยให้ nabiximols ซึ่งเป็นส่วนผสมระหว่าง THC กับ CBD ในอัตราส่วน 1:1 ในรูปสเปรย์พ่นเข้าทางปาก ระดับ CBD ในซีรัมในอาสาสมัครสุขภาพดี หลังจากให้ nabiximols ขนาด 10 mg ครั้งเดียว มีค่า $C_{max} = 3.0 \pm 3.1 \mu\text{g/L}$ $T_{max} = 2.8 \pm 1.3$ ชั่วโมง CBD มีคุณสมบัติที่ชอบไขมัน และมีปริมาตรของการกระจายค่อนข้างสูง ประมาณ 32 L/kg กระจายไปยังสมอง เนื้อเยื่อไขมัน และอวัยวะอื่น ๆ ค่อนข้างเร็ว CBD จับกับโปรตีนได้ดี และจับกับเซลล์เม็ดเลือดแดงในระบบหมุนเวียนประมาณ 10% เนื่องจากมักกระจายไปยังบริเวณที่เป็นไขมัน ดังนั้นมีโอกาสที่จะสะสมในผู้ที่ได้รับ CBD เป็นระยะเวลานาน โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่มีไขมันค่อนข้างมาก CBD ส่วนใหญ่จะถูก metabolized ที่ตับ โดยถูก hydroxylated เป็น 7-OH-CBD โดยเอนไซม์ P450 ส่วนใหญ่โดย CYP3A (2/4) CYP2C (8/9/19) metabolites จะถูก metabolized ต่อไปที่ตับ และได้ metabolites ที่ถูกขับทางอุจจาระ

เป็นส่วนใหญ่ และส่วนน้อยถูกขับออกทางปัสสาวะ ค่าครึ่งชีวิต ประมาณ 18-32 ชั่วโมง และหลังจากให้ CBD ครั้งเดียว ในผู้ป่วยที่ได้รับกัญชาเป็นเวลานาน จะมีการกำจัดประมาณ 960–1560 mL/min

6. ข้อมูลด้านความปลอดภัยของ cannabinoid

แม้ว่า cannabinoids จะสามารถทำให้เกิดผลทั้ง euphoric และผลทางการรักษา มีการศึกษาพบว่าการใช้กัญชาสามารถเหนี่ยวนำให้เกิดโรคจิตเภท อาการโรคจิต และอาการวิตกกังวลในผู้ที่ไวต่อสถานะเหล่านี้ ซึ่งจะไม่เหมือนในกรณีของการได้รับ opioids จะทำให้เกิดการหายใจจนเสียชีวิตได้ในผู้ที่ได้รับ opioids ขนาดสูง แต่ไม่มีรายงานการเสียชีวิตในคนที่ได้รับกัญชาในขนาดสูง เนื่องจากกัญชาเกิดผลกระทบ (interact) ได้น้อยในส่วนของสมองที่เกี่ยวข้องกับการหายใจ อย่างไรก็ตาม กัญชาไมใช่ว่าจะจัดเป็นยาที่ปลอดภัย เช่น ในผู้ที่มีปัจจัยเสี่ยงต่อ heart attacks กัญชาอาจกระตุ้นให้เกิด heart attack และเสียชีวิตได้ เช่นเดียวกันพบว่ากัญชาสามารถเหนี่ยวนำให้เกิดอาการทางจิตและโรคจิตเภทในผู้ป่วยที่มีความผิดปกติอยู่ก่อนแล้ว และการได้รับกัญชาเป็นระยะเวลานาน อาจสัมพันธ์กับ cognitive function ลดลง แต่อย่างไรก็ตามหลังจากหยุดกัญชาไม่กี่วัน cognitive function ที่ลดลงจะกลับมาได้ (Klumpers & Thacker 2019)

มีการศึกษาความปลอดภัยของ CBD ในคน ทั้งการศึกษาแบบ placebo-controlled และ open trials พบว่าสามารถทนต่อ CBD ได้ดี ในขนาดไม่เกิน 1500 mg/วัน เมื่อให้ทางปาก หรือขนาด 30 mg เมื่อฉีดเข้าทางหลอดเลือดดำ ไม่พบอาการข้างเคียงต่อระบบประสาทส่วนกลาง หรือผลต่อสัญญาณชีพ (vital sign) หรือผลต่ออารมณ์ (mood) อย่างมีนัยสำคัญ (Devinsky et al. 2014)

ในผู้ที่ใช้กัญชาในระยะสั้น พบความจำระยะสั้นบกพร่อง การเคลื่อนไหวบกพร่อง รบกวนความสามารถในการขับชี่ยานยนต์และเพิ่มความเสี่ยงต่อการได้รับบาดเจ็บ ที่ขนาดสูงอาจเกิดอาการโรคจิต (psychosis) ในวัยรุ่นที่ใช้กัญชาอย่างหนักหรือติดต่อกันเป็นระยะเวลานาน อาจมีพัฒนาการของสมองบกพร่อง ความจำบกพร่อง หลอดลมอักเสบเรื้อรัง เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดอาการทางจิต (Volkow et al. 2014)

การให้ CBD ขนาด 3 mg/kg ทุกวันโดยวิธีรับประทาน เป็นเวลา 30 วัน ในอาสาสมัครสุขภาพดี และในผู้ป่วยโรคลมชัก ขนาด 200-300 mg ทุกวันโดยวิธีรับประทาน เป็นเวลา 135 วัน พบว่าทนต่อ CBD ได้ดี และไม่พบอาการเป็นพิษ หรืออาการข้างเคียงที่รุนแรงจากการตรวจทางระบบประสาทและตรวจร่างกาย ตรวจเลือดและปัสสาวะ หรือตรวจคลื่นไฟฟ้าสมอง และคลื่นไฟฟ้าหัวใจซึ่งตรวจทุกสัปดาห์ (Bergamaschi et al. 2011b)

ผู้ป่วยโรคจิตเภทที่ดื้อต่อการรักษา จำนวน 3 ราย โดยได้รับ CBD ขนาดเริ่มต้น 40 mg ปรับเพิ่มเป็น 1,280 mg/วัน เป็นเวลาไม่เกิน 4 สัปดาห์ ไม่พบรายงานอาการข้างเคียง แม้ว่าจะได้รับ CBD ในขนาดสูง (Bergamaschi et al. 2011b)

การศึกษาแบบ double-blind ในผู้ป่วยที่เป็นโรคจิตเภท จำนวน 42 ราย ที่มีอาการเฉียบพลัน โดยได้รับ CBD ขนาด 800 mg พบว่าอาการทางจิตลดลงหลังจากรักษา 2-4 สัปดาห์ และการเหนี่ยวนำให้เกิดอาการข้างเคียงลดลง เช่น กลุ่มอาการ extrapyramidal symptoms ระดับ prolactin ที่เพิ่มขึ้น และน้ำหนักตัวเพิ่มเปรียบเทียบกับยาต้านโรคจิต amisulpride (Bergamaschi et al. 2011b)

การศึกษาในผู้ป่วย multiple sclerosis ที่มีอาการหดเกร็ง (spasticity) ปวด และอาการสั่น โดยได้รับ nabiximols ซึ่งเป็นส่วนผสมระหว่าง THC กับ CBD อาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อย ได้แก่ คลื่นไส้ อ่อนเพลีย พฤติกรรมและอารมณ์เปลี่ยนแปลง เหนื่อยล้า มึนงง (Friedman et al. 2019)

7. ปฏิกริยาต่อกันระหว่างยา

CBD เป็นตัวยับยั้ง P450 isozymes ที่แรง โดยเฉพาะ CYP2C และ CYP3A ซึ่งมีโอกาสเกิดปฏิกริยาต่อกันระหว่างยาได้หลายตัว เช่น ยาที่เป็น substrate สำหรับ CYP3A4 แต่อย่างไรก็ตาม ยังไม่พบการยับยั้งนี้เมื่อใช้ในความเข้มข้นที่ใช้ในคน การให้ CBD ซ้ำติดต่อกัน อาจเหนี่ยวนำ CYP2B isozymes (CYP2B1/6) ซึ่งอาจมีผลฤทธิ์ที่ให้ร่วมกับยาต้านการชัก เช่น valproate และ clobazam ซึ่งถูก metabolized โดย isozymes เหล่านี้ เนื่องจาก CBD ถูก metabolized ส่วนใหญ่โดย CYP3A4 ดังนั้นการให้ร่วมกับยาต้านการชัก เช่น carbamazepine และ phenytoin ที่เหนี่ยวนำเอนไซม์ที่ตับ อาจลดระดับ CBD ในซีรัม (Devinsky et al. 2014)

การให้ CBD ร่วมกับยาฆ่าเชื้อ rifampicin ซึ่งเป็นตัวเหนี่ยวนำเอนไซม์ CYP3A4 จะลดระดับความเข้มข้นของ CBD ในพลาสมา ขณะที่ยาฆ่าเชื้อรา ketoconazole ซึ่งเป็นตัวยับยั้ง CYP3A4 จะทำให้มีระดับความเข้มข้นของ CBD ในพลาสมาเพิ่มขึ้นเกือบ 2 เท่า แต่กรณีการให้ร่วมกับ omeprazole ซึ่งเป็น proton-pump inhibitor โดยเป็นตัวยับยั้ง CYP2C19 ระดับปานกลาง ไม่ได้มีผลเปลี่ยนแปลงเภสัชจลนศาสตร์ของ CBD อย่างมีนัยสำคัญ (Ujváry & Hanuš 2016)

มีการศึกษาปฏิกริยาระหว่างยาต้านการชัก clobazam และ CBD เป็นระยะเวลา 8 สัปดาห์ ในเด็กที่เป็นโรคลมชักที่ดื้อต่อการรักษา (refractory epilepsy) จำนวน 13 ราย โดยเริ่มให้ CBD โดยวิธีรับประทาน ขนาด 5 mg/kg ต่อวัน แล้วเพิ่มขนาด 5 mg/kg ต่อวัน ทุกสัปดาห์ ไม่เกินขนาด 25 mg/kg ต่อวัน พบว่า CBD เพิ่มระดับ clobazam ในพลาสมาประมาณ $60\% \pm 80\%$ ขณะที่ระดับของ active metabolite norclobazam เพิ่มประมาณ $500\% \pm 300\%$ นอกจากนั้นการศึกษาในหลอดทดลอง พบว่า CBD เกิด interact กับ P-glycoprotein efflux transporters ซึ่งเกี่ยวข้องกับ multidrug resistance และอาจมีผลต่อเภสัชจลนศาสตร์ของยาต้านมะเร็งเมื่อให้ร่วมกัน (Ujváry & Hanuš 2016)

8. การใช้กัญชาทางการแพทย์

การใช้บรรเทาอาการคลื่นไส้อาเจียน

มีการศึกษาโดยการให้สารผสมที่มี THC และ CBD ในปริมาณที่เท่ากันทางใต้ลิ้น โดยให้เสริมกับยาต้านอาเจียนมาตรฐาน พบว่าผู้ป่วยที่ทำการรักษาด้วยเคมีบำบัด (chemotherapy) มีอาการคลื่นไส้ดีขึ้น มีการศึกษาที่ใช้ผลิตภัณฑ์ที่ได้รับการรับรองจาก องค์การอาหารและยา ประเทศสหรัฐอเมริกา ชื่อ nabiximols (Sativex) เป็นรูปสเปรย์ใต้ลิ้น ซึ่งประกอบด้วย THC:CBD ในอัตราส่วน 1:1 โดยพบว่าผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับ nabiximols มีอาการคลื่นไส้และอาเจียนดีขึ้นอย่างสมบูรณ์ 71.4% และกลุ่ม placebo มีการตอบสนองอย่างสมบูรณ์ 22.2% (Duran et al. 2010) อีกการศึกษาใช้ National Institute of Drug Abuse-sourced cannabis ซึ่งกัญชาทำเป็นมวนบุหรี่ ขนาด 900 mg โดยมี THC คิดเป็น 1.93% พบว่าผู้ป่วยในกลุ่มที่ได้รับ THC จำนวน 14 ราย จากทั้งหมด 15 ราย มีอาการคลื่นไส้และอาเจียนลดลง เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่ม placebo และยังพบความสัมพันธ์ระหว่างความเข้มข้นของ THC ในเลือดและประสิทธิผล โดยที่ความเข้มข้นของ THC ในเลือดสูงกว่า จะพบอุบัติการณ์ของอาการคลื่นไส้และอาเจียนต่ำกว่า ถึงแม้ว่าผู้ป่วยในกลุ่ม placebo 72% จะมีอาการคลื่นไส้และอาเจียน แต่ในผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับ THC จะมีอาการคลื่นไส้และอาเจียนลดลง 44%, 21%, และ 6% ที่ระดับ THC ในพลาสมา <5 ng/mL, 5–10 ng/mL, และ

>10 ng/mL ตามลำดับ (Chang et al. 1979) แต่อย่างไรก็ตาม มีรายงานในผู้ที่ใช้กัญชา (marijuana) ซ้ำ ๆ ติดต่อกัน อาจทำให้มีอาการอาเจียนมากขึ้น (hyperemesis) (Volkow et al. 2014)

การใช้บรรเทาอาการปวด

ผลิตภัณฑ์กัญชา (cannabis-based medicines) อาจช่วยบรรเทาอาการ neuropathic pain และ อาการปวดเกร็ง (painful spasms) ในผู้ป่วย multiple sclerosis (Koppel et al. 2014) แต่อย่างไรก็ตามการใช้กัญชาแบบสูดดมควัน (smoked marijuana) ประสิทธิภาพในการลดอาการปวดในผู้ป่วย multiple sclerosis ยังไม่ชัดเจน (Koppel et al. 2014) แต่มีการศึกษาโดยใช้ผลิตภัณฑ์กัญชาพบว่าสามารถลดอาการหดเกร็งในผู้ป่วย multiple sclerosis (Wade et al. 2004)

Nabiximols (Sativex, GW Pharmaceuticals) ในรูปสเปรย์ในปาก ซึ่งประกอบด้วยส่วนผสม THC กับ cannabidiol พบว่ามีประสิทธิภาพในการรักษาอาการ neuropathic pain รบกวนการนอน และอาการหดเกร็งในผู้ป่วย multiple sclerosis (Volkow et al. 2014)

การศึกษาแบบ multicenter, randomized, double-blind placebo controlled ในผู้ป่วย multiple sclerosis ที่ได้รับสารสกัดกัญชาทางปาก เป็นระยะเวลา 12 สัปดาห์ เปรียบเทียบกับ placebo พบว่าการเปลี่ยนแปลงของอาการกล้ามเนื้อตึง (stiffness) ดีขึ้น เมื่อเทียบกับ baseline โดยในกลุ่มที่ได้รับสารสกัดกัญชามีอาการกล้ามเนื้อตึงดีขึ้น คิดเป็น 29.4% ส่วนผู้ป่วยกลุ่ม placebo มีอาการดีขึ้น คิดเป็น 15.7% (OR, 2.26; 95% CI, 1.24 to 4.13; P = .004) (Noel 2018)

การศึกษาในผู้ป่วยที่มีอาการปวดชนิด neuropathic pain ส่วนใหญ่ใช้ nabiximols (Sativex) ที่ประกอบด้วย THC : CBD ในอัตราส่วน 1:1 และโดยทั่วไปจะได้ผลในทางบวก (Johnson et al. 2010; Portenoy et al. 2012) มีการศึกษาในผู้ป่วยมะเร็งได้ผลทั้งทางบวกและทางลบผสมกัน แต่โดยรวมจะได้ผลไปในทางบวก ในกลุ่มที่ได้รับขนาดต่ำ อาการปวดจะดีขึ้นเปรียบเทียบกับ baseline (Portenoy et al. 2012) ซึ่ง cannabinoids อาจออกฤทธิ์ผ่านที่ CB1 receptors ในสมอง และอาจออกฤทธิ์ที่ peripheral CB1 และ CB2 receptors ในการบรรเทาอาการปวดชนิด neuropathic pain (Volkow et al. 2014)

โรคลมชัก

มีหลายการศึกษาที่แสดงประสิทธิภาพของ CBD โดย CBD ได้รับการรับรองจากองค์การอาหารและยา ประเทศสหรัฐอเมริกา ภายใต้ชื่อการค้า EPIDIOLEX® ซึ่งเป็น cannabidiol ในรูปสารละลายที่ให้ทางปาก สำหรับรักษาอาการชักที่สัมพันธ์กับกลุ่มอาการ Lennox-Gastaut syndrome หรือ Dravet syndrome ในผู้ป่วยที่มีอายุตั้งแต่ 2 ปี ขึ้นไป มีการศึกษาประสิทธิภาพของ CBD ในโรคลมชัก พบว่าจะลดความถี่ของการชักในเด็กและผู้ใหญ่วัยหนุ่มสาว (young adults) ในโรคลมชักที่ต้องได้รับการรักษา (Devinsky et al. 2017) การศึกษาโดย Devinsky และคณะ (2017) พบว่าค่าความถี่มาตรฐานของอาการต่อเนื่องลดลงจาก 12.4 เป็น 5.9 ในกลุ่มที่ได้รับ CBD เปรียบเทียบกับกลุ่ม placebo ที่ลดลงจาก 14.9 เป็น 14.1 ในผู้ป่วย Dravet syndrome ในช่วงอายุ 2.3–18.4 ปี อาการข้างเคียงที่พบบ่อย ได้แก่ ท้องเสีย อาเจียน อ่อนเพลีย ง่วงซึม และการทำงานของตับผิดปกติ แต่อื่น ๆ โดยรวมผู้ป่วยทนได้ดี (Devinsky et al. 2017)

9. การนำกัญชาไปใช้ในการรักษาอื่น ๆ

เนื่องจากกัญชามีฤทธิ์ต่าง ๆ มากมาย จึงมีการทดลองที่จะนำกัญชา หรือผลิตภัณฑ์จากกัญชาไปใช้ในการรักษาโรคต่าง ๆ ดังนี้

การสูญเสียความอยากอาหาร

มีการศึกษาโดยการให้ THC ในรูปยาสูบ จะเพิ่มการกินอาหารทุกวัน มีน้ำหนักเพิ่มขึ้น และเพิ่มจำนวนครั้งในการกินต่อวัน ถ้าให้ขนาดสูงขึ้น จะพบว่าน้ำหนักเพิ่มขึ้น ในกลุ่มที่ได้รับการรักษาในขนาดสูงสุด THC ขนาด 10 mg ในรูป dronabinol วันละ 4 ครั้ง มีน้ำหนักเพิ่มขึ้น 1 kg หลังจากได้รับการรักษา 4 วัน (Haney et al. 2007) ในการศึกษาเดียวกัน พบผลเช่นเดียวกันในผู้ที่ได้รับกัญชาแบบสูดดมควัน

ภาวะนอนไม่หลับ

อาการนอนไม่หลับเป็นความผิดปกติจากหลายสภาวะ (multifaceted disorder) ผู้ป่วยบางรายมีอาการนอนไม่หลับ อาจมาจากสภาวะต่าง ๆ ที่ทำให้นอนหลับยาก เช่น ผู้ป่วยที่มีอาการปวดเรื้อรัง ทำให้นอนหลับค่อนข้างยาก เป็นผลทางอ้อมจากอาการปวดต่อการนอน ขณะที่บางรายจำเป็นต้องตื่นแต่เช้าและต้องการช่วยให้หลับ ซึ่งมีผลโดยตรงต่อการนอน โดยมีการใช้ผลิตภัณฑ์กัญชา nabiximols (Sativex) พบว่าจะทำให้การนอนหลับโดยเฉลี่ยดีขึ้น (Whiting et al. 2015)

ภาวะวิตกกังวล

มีหลักฐานค่อนข้างจำกัดเกี่ยวกับประสิทธิผลของ CBD ในการรักษาอาการวิตกกังวล การศึกษาโดย Bergamaschi และคณะ (2011a) พบว่าผู้ป่วยที่เป็น social anxiety disorder โดยได้รับการรักษาด้วย CBD รูปแคปซูล ขนาด 600 mg โดยการกิน พบว่าอาการวิตกกังวลลดลง โดยคะแนนลดลง 16.5 จากคะแนน 100 โดยใช้การทดสอบ simulated public speaking test (Bergamaschi et al. 2011a)

Post-Traumatic Stress Disorder

กัญชาอาจนำมาใช้รักษาอาการในผู้ป่วย PTSD เช่น อาการนอนไม่หลับ และฝันร้าย ในการศึกษาแบบ open-label โดย Fraser (2009) พบว่า มีผู้ป่วยจำนวน 34 ราย (72%) มีความรุนแรงของการฝันร้ายหายไป หรือลดลง โดยมีผู้ป่วยที่มีความรุนแรงของการฝันร้ายหายไปจำนวน 28 ราย และความรุนแรงของการฝันร้ายลดลงจำนวน 6 ราย ในการศึกษาโดย Jetly และคณะ (2015) แบบ double-blind พบว่าหลังจากเริ่มรักษาด้วย nabilone (synthetic THC ในรูปกิน) พบว่าผู้ป่วยจำนวน 7 ราย จากทั้งหมด 10 ราย (70%) มีคะแนนฝันร้ายลดลง โดยมีอาการดีขึ้นอย่างมาก หรือดีขึ้นมาก เปรียบเทียบกับจำนวน 2 ใน 9 ราย (22%) ในกลุ่ม placebo จากคะแนน Clinical Global Impression of Change ซึ่งใช้วัดการเปลี่ยนแปลงอาการแสดงของผู้ป่วยโดยแพทย์ อาการไม่พึงประสงค์ เช่น อาการทางจิต (ในผู้ป่วยที่มีอาการผิดปกติทางจิตมาก่อน) ง่วงนอน ปากแห้ง รู้สึกเมา (feeling stoned) พบได้บ่อยในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยกัญชาครั้งแรก และควรเริ่มด้วยในขนาดที่ต่ำที่สุดเท่าที่จะทำได้ และค่อย ๆ ปรับขนาดเพิ่ม ให้ช้ากว่าในผู้ที่เคยได้รับกัญชามาก่อน มีการศึกษาโดย Roitman และคณะ (2014) โดยให้ THC ที่

ละลายในน้ำมันมะกอก วันละ 2 ครั้ง ใต้ลิ้น พบว่าอาการดีขึ้นหลังจากรักษาเมื่อเทียบกับ baseline คุณภาพการนอนหลับดีขึ้น ซึ่งประเมินโดยแพทย์ และลดความถี่ของการฝันร้าย

โรคจิตเภท

มีการศึกษาแบบ controlled clinical trial ในโรคจิตเภทเฉียบพลัน เปรียบเทียบ CBD กับยาต้านโรคจิตมาตรฐาน amisulpride ในผู้ป่วยจำนวน 33 ราย เป็นระยะเวลามากกว่า 4 สัปดาห์ พบว่าผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่มมีอาการดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญจาก baseline โดยวัด primary outcome (PANSS total score) และมี negative symptoms ดีขึ้นในกลุ่มที่ได้รับ CBD นอกจากนี้ไม่พบอาการไม่พึงประสงค์ด้าน extrapyramidal symptoms น้ำหนักตัวเพิ่ม และ prolactin ในซีรัมเพิ่มขึ้นในกลุ่มที่ได้รับ CBD แต่จะพบได้ในกลุ่มที่ได้รับยาต้านโรคจิต amisulpride (Devinsky et al. 2014)

Tourette's Syndrome

ยังมีหลักฐานค่อนข้างจำกัดเกี่ยวกับประสิทธิผลของ THC ในรูปแบบชูลในการรักษาผู้ป่วยที่เป็น Tourette's syndrome การศึกษาโดย Abi Jaoude และคณะ (2017) พบว่าผู้ป่วยที่สูดดมควันกัญชา จะมีอาการ tics ลดลง 60% โดยการวัด the Yale Global Tic Severity Scale และผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยกัญชา มีอาการร่วมอื่น ๆ ดีขึ้นด้วย เช่น อาการย้ำคิดย้ำทำ (obsessive-compulsive symptoms) สมาธิ (attention) หุนหันพลันแล่น (impulsivity) วิตกกังวล หงุดหงิด (irritability) โกรธเกรี้ยว (rage outbursts) และอาการง่วงนอน

Parkinson's Disease

มีการศึกษาแบบ randomized double-blind placebo-controlled crossover study โดยการให้สารสกัดกัญชาในผู้ป่วย Parkinson's Disease ที่มีอาการ dyskinesia จากการได้รับยา levodopa พบว่า อาการ dyskinesia ที่เปลี่ยนแปลงจากเมื่อเริ่มต้นการศึกษา ในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยกัญชา ไม่มีความแตกต่างจากกลุ่ม placebo (Carroll et al. 2004)

การศึกษาในผู้ป่วย Parkinson's Disease โดยทำการศึกษาแบบ randomized, double-blind, placebo-controlled trial ในผู้ป่วย Parkinson's Disease จำนวน 21 ราย เป็นระยะเวลา 6 สัปดาห์ โดยได้รับ CBD ขนาด 75 mg และ CBD ขนาด 300 mg เปรียบเทียบกับ placebo ประเมินโดยใช้ Parkinson Disease Questionnaire-39 (PDQ-39) total score (ซึ่งวัดผลลัพธ์ที่มีความสำคัญทางคลินิก ได้แก่ การเคลื่อนไหว การทำกิจวัตรประจำวัน อารมณ์ ความรู้ความเข้าใจ ความสบายกาย การสื่อสาร การสนับสนุนทางสังคม) พบว่ากลุ่มที่ได้รับ CBD 300 mg มีการเปลี่ยนแปลง PDQ-39 มากกว่ากลุ่ม placebo อย่างมีนัยสำคัญ ($P = 0.05$) (Noel 2018)

การใช้ด้านการอักเสบ

Cannabinoids เช่น THC และ cannabidiol มีฤทธิ์ด้านการอักเสบ เนื่องจากสามารถเหนี่ยวนำ apoptosis ยับยั้ง cell proliferation และกีดการสร้าง cytokine การศึกษาในโมเดลสัตว์ทดลอง พบว่า cannabidiol ลดอาการอักเสบใน rheumatoid arthritis และโรคเกี่ยวกับทางเดินอาหารอักเสบ เช่น ulcerative colitis และ Crohn's disease (Volkow et al. 2014)

ต่อหิน

การศึกษาในผู้ป่วยโรคต่อหิน โดยมีการศึกษาในผู้ป่วยต่อหินที่ได้รับกัญชา จะมีความดันในลูกตาลดลงชั่วคราว แต่ก็มีการศึกษาอื่น ๆ ที่พบว่าการรักษาตามมาตรฐาน จะมีประสิทธิผลดีกว่า (Volkow et al. 2014)

3.3 บทสรุป

ปัจจุบันนักวิจัยให้ความสนใจกับกัญชาอย่างมาก สารสำคัญหลักจำพวก cannabinoids ในกัญชา มีศักยภาพในการบรรเทาอาการและหรือรักษาโรคต่าง ๆ โดยเฉพาะโรคที่ใช้การรักษาด้วยยามาตรฐานแล้วไม่ได้ผลหรือยังควบคุมอาการไม่ได้ เช่น อาการชักที่สัมพันธ์กับกลุ่มอาการ Lennox-Gastaut syndrome หรือ Dravet syndrome อาการปวดซึ่งสัมพันธ์กับโรค multiple sclerosis อาการคลื่นไส้อาเจียนจากการทำ chemotherapy เป็นต้น แม้ว่ากัญชาจะมีฤทธิ์ต่าง ๆ มากมาย การศึกษาด้านประสิทธิผลของกัญชา ข้อมูลยังไม่เพียงพอและมีความจำเป็นที่จะต้องทำการศึกษาวิจัยต่อไป เพื่อให้ได้หลักฐานที่เพียงพอสำหรับการตัดสินใจและการพัฒนาเพื่อประโยชน์ทางการแพทย์ต่อไป

3.4 เอกสารอ้างอิง

- Aizpurua-Olaizola, O., Soydaner, U., Ozturk, E., Schibano, D., Simsir, Y., Navarro, P., Etxebarria, N., & Usobiaga, A. Evolution of the Cannabinoid and Terpene Content during the Growth of *Cannabis sativa* Plants from Different Chemotypes. *J. Nat. Prod.* 2016; 79: 324–331.
- Bergamaschi, M.M., Queiroz, R.H.C., Chagas, M.H.N., de Oliveira, D.C.G., De Martinis, B.S., Kapczinski, F., Quevedo, J., Roesler, R., Schröder, N., Nardi, A.E., Martín-Santos, R., Hallak, J.E., Zuardi, A.W., & Crippa, J.A. Cannabidiol reduces the anxiety induced by simulated public speaking in treatment-naïve social phobia patients. *Neuropsychopharmacology* 2011a; 36: 1219–1226.
- Bergamaschi MM, Queiroz RH, Zuardi AW, Crippa JA. Safety and side effects of cannabidiol, a *Cannabis sativa* constituent. *Curr Drug Saf.* 2011b; 6(4): 237-49.
- 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.
- Chang, A.E., Shilling, D.J., Stillman, R.C., Goldberg, N.H., Seipp, C.A., Barofsky, I., Simon, R.M., & Rosenberg, S.A. Delata-9-tetrahydrocannabinol as an antiemetic in cancer patients receiving high-dose methotrexate. A prospective, randomized evaluation. *Ann. Intern. Med.* (1979); 91: 819–824.

- Devinsky O, Cilio MR, Cross H, Fernandez-Ruiz J, French J, Hill C, Katz R, Di Marzo V, Jutras-Aswad D, Notcutt WG, Martinez-Orgado J, Robson PJ, Rohrback BG, Thiele E, Whalley B, Friedman D. Cannabidiol: pharmacology and potential therapeutic role in epilepsy and other neuropsychiatric disorders. *Epilepsia*. 2014; 55(6): 791-802.
- Devinsky, O., Cross, J.H., Laux, L., Marsh, E., Miller, I., Nabbout, R., Scheffer, I.E., Thiele, E.A., & Wright, S.; Cannabidiol in Dravet Syndrome Study Group. Trial of Cannabidiol for Drug-Resistant Seizures in the Dravet Syndrome. *N. Engl. J. Med*. 2017; 376: 2011–2020.
- Duran, M., Pérez, E., Abanades, S., Vidal, X., Saura, C., Majem, M., Arriola, E., Rabanal, M., Pastor, A., Farré, M., Rams, N., Laporte, J.R., & Capellà, D. (2010) Preliminary efficacy and safety of an oromucosal standardized cannabis extract in chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Br. J. Clin. Pharmacol*. 2010; 70: 656–663.
- Fraser, G.A. The Use of a Synthetic Cannabinoid in the Management of Treatment-Resistant Nightmares in Posttraumatic Stress Disorder (PTSD). *CNS Neurosci. Ther*. 2009; 15: 84–88.
- Friedman D, French JA, Maccarrone M. Safety, efficacy, and mechanisms of action of cannabinoids in neurological disorders. *Lancet Neurol*. 2019;18(5): 504-512.
- Gonçalves J, Rosado T, Soares S, Simão AY, Caramelo D, Luís Â, Fernández N, Barroso M, Gallardo E, Duarte AP. Cannabis and Its Secondary Metabolites: Their Use as Therapeutic Drugs, Toxicological Aspects, and Analytical Determination. *Medicines (Basel)*. 2019; 6(1). pii: E31. doi: 10.3390/medicines6010031.
- Haney, M., Gunderson, E.W., Rabkin, J., Hart, C.L., Vosburg, S.K., Comer, S.D., & Foltin, R.W. Dronabinol and Marijuana in HIV-Positive Marijuana Smokers. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr*. 2007; 45: 545–554.
- Hazekamp, A., Tejkalová, K., & Papadimitriou, S. Cannabis: from cultivar to chemovar II – a metabolomics approach to Cannabis classification. *Cannabis Cannabinoid Res*. **2016**; **1**: 202–215.
- Jetly, R., Heber, A., Fraser, G., & Boisvert, D. The efficacy of nabilone, a synthetic cannabinoid, in the treatment of PTSD-associated nightmares: A preliminary randomized, double-blind, placebo-controlled cross-over design study. *Psychoneuroendocrinology* 2015; 51: 585–588.
- Klumpers LE, Thacker DL. A Brief Background on Cannabis: From Plant to Medical Indications. *J AOAC Int*. 2019; 102(2): 412-420.
- Koppel, B.S., Brust, J.C.M., Fife, T., Bronstein, J., Youssof, S., Gronseth, G., & Gloss, D. (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: 1556–1563.

McPartland, J., & Guy, G. (2015) O'Shaughnessy's Online, McPartland's Correct(ed) Vernacular Nomenclature, <http://www.beyondthc.com/mcpartlands-corrected-vernacularnomenclature/> (accessed October 10, 2019)

Noel C. Evidence for the use of "medical marijuana" in psychiatric and neurologic disorders. *Ment Health Clin.* 2018; 7(1): 29-38.

Pearce, D.D., Mitsouras, K., & Irizarry, K.J. Discriminating the effects of *Cannabis sativa* and *Cannabis indica*: a web survey of medical cannabis users. *J. Altern. Complement. Med.* 2014; 20: 787–791.

Roitman, P., Mechoulam, R., Cooper-Kazaz, R., & Shalev, A. Preliminary, open-label, pilot study of add-on oral delta9-tetrahydrocannabinol in chronic post-traumatic stress disorder. *Clin. Drug Invest.* 2014; 34: 587–591.

Ujváry I, Hanuš L. Human Metabolites of Cannabidiol: A Review on Their Formation, Biological Activity, and Relevance in Therapy. *Cannabis Cannabinoid Res.* 2016; 1(1): 90-101.

Upton, R., Craker, L., ElSohly, M., Romm, A., Russo, E., & Sexton, M. *Cannabis Inflorescence: Cannabis Spp.; Standards of Identity, Analysis, and Quality Control*, American Herbal Pharmacopoeia and Therapeutic Compendium, Scotts Valley, CA, 2013.

Volkow ND, Baler RD, Compton WM, Weiss SR. Adverse health effects of marijuana use. *N Engl J Med.* 2014; 370(23): 2219-27.

Wade, D.T., Makela, P., Robson, P., House, H., & Bateman, C. Do cannabis-based medicinal extracts have general or specific effects on symptoms in multiple sclerosis? A double-blind, randomized, placebo-controlled study on 160 patients. *Mult. Scler.* 2004; 10: 434–441.

Whiting, P.F., Wolff, R.F., Deshpande, S., Di Nisio, M., Duffy, S., Hernandez, A.V., Keurentjes, J.C., Lang, S., Misso, K., Ryder, S., Schmidtkofer, S., Westwood, M., & Kleijnen, J. Cannabinoids for Medical Use: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA* 2015; 313: 2456–2473.