

Cannabinoid Medicine & Medical Cannabis

การแพทย์แคนนาบินอยด์

และ

กัญชา  
การแพทย์

แพทย์หญิงอรพรรณ เมธาติลกกุล

สมาคมแพทย์อายุรเวชศาสตร์และสิ่งแวดล้อมแห่งประเทศไทย

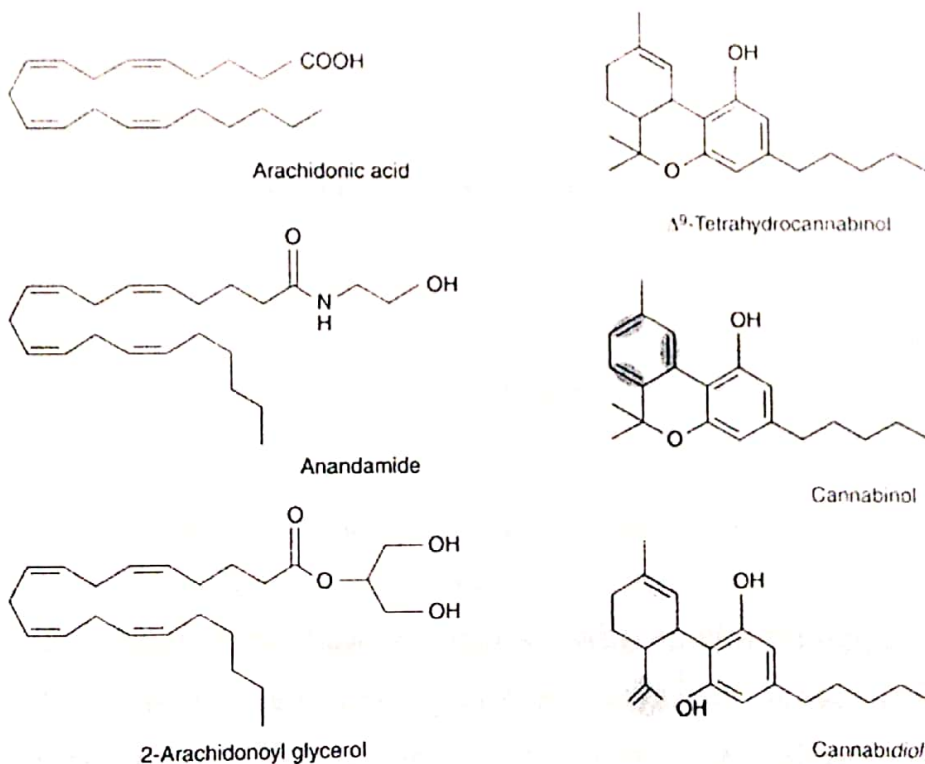
ISBN 978 616 93048 0 7

# ระบบเอนโดแคนนาบินอยด์ (endocannabinoid system (ECS))

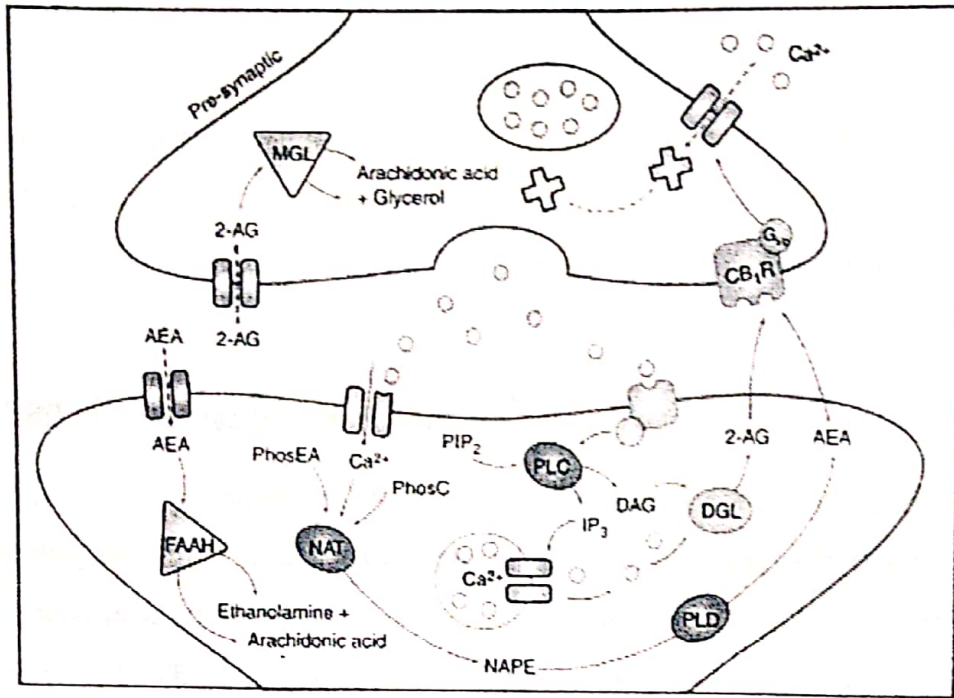
การค้นพบระบบใหม่ในร่างกายซึ่งเป็นองค์ประกอบกลางของสุขภาพและการซ่อมแซมของร่างกาย ทำให้ได้ทราบว่าในร่างกายของเรามี ระบบหนึ่งซึ่งเป็นระบบพื้นฐานที่เป็นศูนย์กลางของระบบการควบคุมร่างกายให้อยู่ในภาวะสมดุลย์และมีการซ่อมแซม

## 1. หลักการพื้นฐานของระบบเอนโดแคนนาบินอยด์ (endocannabinoid system หรือ ESC)

เป็นระบบทางชีววิทยา ประกอบด้วยเอนโดแคนนาบินอยด์ (endocannabinoids) ซึ่งเป็นสารที่มีอยู่ทั่วร่างกาย ประกอบด้วย 2 สารที่สำคัญ คือ anandamide (AEA) และ 2-arachidonoylglycerol (2-AG) เป็นสารนำกระแสประสาท หรือ neurotransmitters ภายในร่างกาย โดยมี Lipid based และจับกับ cannabinoid receptors, cannabinoid receptor proteins ซึ่งมีในระบบประสาทส่วนกลาง(central nervous system)ของสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนม (รวมสมองด้วย) และระบบประสาทส่วนปลาย (peripheral nervous system) มีรายงานการวิจัยพบว่า endocannabinoids ที่มีชื่อว่า anandamide (AEA) และ 2-arachidonoylglycerol (2-AG), พบว่าเป็น arachidonic acid (AA) derivatives และเป็นที่ยอมรับว่ามีหน้าที่ในการควบคุมระบบหัวใจและหลอดเลือด ระบบสมองและประสาทส่วนกลาง ระบบภูมิคุ้มกันของร่างกาย ระบบฮอร์โมน และระบบอื่นในร่างกาย



ภาพ แสดงโมเลกุล anandamide, 2-arachidonoyl glycerol, THC and CBD



ภาพแสดง presynaptic and postsynaptic cell and molecules involved in endocannabinoid system

ระบบเอนโดแคนนาบินอยด์ทำหน้าที่ควบคุมกระบวนการทางสรีรวิทยา(physiological process) ได้แก่

- การรับรู้เหตุผล (cognitive processes)
- รวมถึง การเจริญพันธุ์(fertility),
- การตั้งครรภ์(pregnancy),
- การพัฒนาการระหว่างก่อนและหลังคลอด ( pre-and postnatal development)
- ความต้องการอาหาร (appetite)
- การรับรู้ความเจ็บ (pain-sensation)
- อารมณ์ (mood)
- และความจำ (memory),
- และในการทำให้เกิดผลทางเภสัชวิทยาของกัญชา

ระบบเอนโดแคนนาบินอยด์ยังทำให้มีผลทางสรีรวิทยาและ cognitive ในอาสาสมัครเกี่ยวกับการออกกำลังกาย และในสัตว์ทดลองด้วย ดังนั้นจึงมีผลต่อภาวะรู้สึกเป็นสุขจากการออกกำลังกาย (exercise induced euphoria) การเคลื่อนไหว (locomotor) และ ความต้องการที่มีการจูงใจเรื่องรางวัล (motivational salience for rewards)

ในมนุษย์ ความเข้มข้นในพลาสมาของเอนโดแคนนาบินอยด์บางประเภท เช่น anandamide พบเพิ่มขึ้นในขณะออกกำลังกาย เอนโดแคนนาบินอยด์สามารถเคลื่อนผ่าน blood-brain barrier ได้

ตัวรับเอนโดแคนนาบินอยด์ที่ค้นพบในเบื้องต้น มีสองชนิดคือ CB1, CB2 ซึ่งค้นพบในปี 1990 และ 1993 ตามลำดับ CB1 พบมากในสมองและระบบประสาทรวมถึงพบในเนื้อเยื่อและอวัยวะส่วนปลายด้วยและเป็นเป้าหมายระดับโมเลกุลของ endocannabinoid ligand (binding molecule) Anandamide รวม mimetic phytocannabinoid เช่น THC และเอนโดแคนนาบินอยด์อื่น เช่น 2-Arachidonoylglycerol (2-AG) ซึ่งมีผลต่อตัวรับเอนโดแคนนาบินอยด์ทั้งสองชนิด เช่นเดียวกับ mimetic phytocannabinoid, CBD ซึ่ง 2-AG และ CBD มีหน้าที่ควบคุมเกี่ยวกับความอยากอาหาร (appetite) การทำหน้าที่ของระบบภูมิคุ้มกัน (immune system functions) และการจัดการกับความเจ็บปวด (pain management) โดยมีการแสดงออกของตัวรับที่ผิวของเซลล์ในระบบเอนโดแคนนาบินอยด์ (Expression of receptors) ประกอบด้วย endocannabinoid synthesis, release, and degradation/Binding and intracellular effects/Binding and intracellular effects/Binding and neuronal excitability

ระบบเอนโดแคนนาบินอยด์ (endocannabinoid system) ประกอบด้วยแคนนาบินอยด์ที่ร่างกายสร้างขึ้นเอง เป็น endogenous arachidonate-based lipids ได้แก่ anandamide (N-arachidonylethanolamide, AEA) และ 2-arachidonoylglycerol (2-AG) ซึ่งเป็น physiological ligands ของ cannabinoid receptors ซึ่ง Endocannabinoids นั้นหมายถึงรวมถึง eicosanoids ทุกตัว สำหรับเอนไซม์ที่สร้างและสลายเอนโดแคนนาบินอยด์ ได้แก่ เอ็นไซม์ fatty acid amide hydrolase หรือ monoacylglycerol lipase สำหรับ cannabinoid receptors CB<sub>1</sub> และ CB<sub>2</sub>, เป็น G protein-coupled receptors ซึ่งมีที่ central และ peripheral nervous systems. โดยเซลล์ประสาททางเดินของระบบประสาท และเซลล์อื่น ซึ่งโมเลกุล เอ็นไซม์ และตัวรับแคนนาบินอยด์ ประเภทหนึ่งใดหรือทั้งสองประเภท รวมอยู่และประกอบเป็นระบบเอนโดแคนนาบินอยด์

## 1. ตำแหน่งพบตัวรับแคนนาบินอยด์ (Expression of receptors)

ตำแหน่งที่แคนนาบินอยด์จับนั้นมีทั่วไปในระบบประสาทส่วนกลางและส่วนปลาย สำหรับตัวรับแคนนาบินอยด์ที่สำคัญสองตัวนั้นคือ CB<sub>1</sub> and CB<sub>2</sub> receptors ซึ่งจะแสดงพบมากที่สมองและระบบภูมิคุ้มกันของร่างกายตามลำดับ โดยความหนาแน่นในการปรากฏ (Density of expression) ขึ้นกับ species และความสัมพันธ์กับ efficacy ของ cannabinoids ที่จะจัดการเฉพาะเกี่ยวกับพฤติกรรมซึ่งเกี่ยวกับตำแหน่งที่จะแสดงออก

ตัวอย่างเช่นในหนูชนิด rodents นั้น ความเข้มข้นของตำแหน่งที่จับของแคนนาบินอยด์พบสูงที่สุดที่ basal ganglia และสมองส่วนหลัง (cerebellum) ซึ่งเป็นสมองส่วนที่เกี่ยวข้องกับการเริ่มต้นและการประสานงานของการเคลื่อนไหว

สำหรับในมนุษย์ บริเวณที่มีตัวรับแคนนาบินอยด์ที่อยู่ในบริเวณดังกล่าวต่ำกว่ามาก ซึ่งช่วยอธิบายว่าทำไมการมีแคนนาบินอยด์เข้มข้นดังกล่าวทำให้หนูมีการเคลื่อนไหวมากกว่าคน และเป็นที่ยอมรับแล้วว่านอกจาก CB1 และ CB2 แล้ว orphan receptors บางตัวนั้นจับกับเอ็นโดแคนนาบินอยด์เช่นกัน ได้แก่ GPR18, GPR55 (a regulator of neuroimmune function) และ GPR119

## 2 การสร้าง การหลั่ง และการสลาย ของเอ็นโดแคนนาบินอยด์ (Endocannabinoid synthesis, release, and degradation)

ในการส่งผ่านกระแสประสาท pre-synaptic neuron ปลดปล่อยสารนำกระแสประสาท หรือ neurotransmitters เข้าสู่ synaptic cleft ซึ่งจะจับกับ receptors ดังกล่าวที่ปรากฏที่เซลล์ประสาทชนิด post-synaptic neuron ปฏิกริยาระหว่าง transmitter และ receptor นั้น neurotransmitters อาจกระตุ้นให้เกิดผลหลายประเภทใน post-synaptic cell ได้แก่ excitation, inhibition, or initiation ให้เกิด second messenger cascades

ผลที่เกิดขึ้นขึ้นกับเซลล์ซึ่งทำให้มีการเพิ่มขึ้นของแคลเซียมเข้าเซลล์ จากหลักฐานการทดลอง พบเป็น depolarization-induced influx ของ calcium เข้าสู่ post-synaptic neuron ทำให้กระตุ้นเอนไซม์ transacylase ทำการ catalyze ในระบบ endocannabinoid biosynthesis โดยการเปลี่ยน phosphatidylethanolamine (a membrane-resident phospholipid) ให้เป็น N-acyl-phosphatidylethanolamine (NAPE) และพบว่า phospholipase D นั้น cleaves NAPE และให้ anandamide เมื่อถูกปล่อยสู่ช่องว่างระหว่างเซลล์ (extracellular space) ด้วย putative endocannabinoid transporter แล้ว messengers นั้นไปยับยั้ง glial cell และ Endocannabinoids จะถูกใช้โดย transporter ที่ glial cell และสลายโดยเอนไซม์ fatty acid amide hydrolase (FAAH) ซึ่งทำให้ anandamide เปลี่ยนเป็น arachidonic acid และ ethanolamine หรือ monoacylglycerol lipase (MAGL), และเปลี่ยน 2-AG เป็น arachidonic acid and glycerol

สำหรับ arachidonic acid เป็น substrate ของ leukotriene และ prostaglandin synthesis ซึ่งยังไม่เป็นที่ชัดเจนว่า degradative by product นี้ มีหน้าที่ต่อระบบประสาทส่วนกลาง (central nervous system) ซึ่งมีข้อมูลเพิ่มขึ้นว่าเกี่ยวกับ FAAH ที่อยู่ใน postsynaptic neurons ร่วมกับ cannabinoid receptors ใน presynaptic neurons ซึ่งสนับสนุนต่อข้อสรุปที่ว่า เป็น contributor หลักในการ clearance และห้ามการกระตุ้นเอ็นโดแคนนาบินอยด์ทั้งสองคือ anandamide และ 2-AG หลังจาก gdnf-  
endocannabinoid reuptake.

ในการศึกษาทาง neuropharmacological แสดงให้เห็นว่าการยับยั้งของ i FAAH (URB597) ทำให้ระดับของ anandamide เพิ่มขึ้นในสมองของหนู rodents และ primates ซึ่งการพบดังกล่าวอาจนำไปสู่การพัฒนาใหม่ เช่น ยาแก้ปวด (analgesic) ยาลดวิตกกังวล (anxiolytic drug) ยาลดความเศร้า (antidepressant) ซึ่งจะไม่มีอาการติดยาไปด้วย

### 3 ผลที่เกิดภายในเซลล์และการจับของตัวรับแคนนาบินอยด์ (Binding and intracellular effects)

Cannabinoid receptors เป็น G-protein coupled receptors อยู่ที่ pre-synaptic membrane มีบางรายงานพบว่ามี ความเชื่อมโยงที่ส่งเสริมกันในการกระตุ้นโดย dopamine และ CB1 receptors ซึ่งทำให้เพิ่มขึ้นในการผลิต cyclic adenosine monophosphate (cAMP) อย่างรวดเร็ว และเป็นที่ยอมรับว่า การกระตุ้นของ CB1 ด้วยแคนนาบินอยด์ เป็นสาเหตุทำให้ความเข้มข้นของ cAMP ลดลง ด้วยการไปยับยั้งเอนไซม์ adenylyl cyclase และให้ความเข้มข้นของ mitogen-activated protein kinase (MAP kinase) เพิ่มขึ้น

ความสามารถของแคนนาบินอยด์ที่แตกต่างกันในการยับยั้งเอนไซม์ adenylyl cyclase สัมพันธ์กับประสิทธิผลใน behavioral assays ที่แตกต่างกัน การยับยั้งของ cAMP นั้น ตามด้วย phosphorylation และการกระตุ้นที่ตามมาซึ่งไม่เกี่ยวกับชุดของ MAP kinases (p38/p42/p44), PI3/PKB และ MEK/ERK pathway (Galve-Roperh et al., 2002; Davis et al., 2005; Jones et al., 2005; Graham et al., 2006)

ผลการศึกษาเกี่ยวกับ rat hippocampal gene chip หลังจากการใช้ tetrahydrocannabinol (THC) แสดงถึงการเพิ่มขึ้นของการ express transcripts encoding myelin basic protein, endoplasmic proteins, cytochrome oxidase รวม adhesion molecules ของเซลล์ทั้งสอง N CAM และ SC1 expression ลดลงใน calmodulin and ribosomal RNAs (Kittler et al., 2000) เพิ่มจากนั้น การกระตุ้น CB1 ทำให้เพิ่มขึ้นใน activity ของ transcription factors เช่น c-Fos and Krox-24 (Graham et al., 2006)

### 4 การจับของแคนนาบินอยด์กับตัวรับและภาวะถูกกระตุ้นของเซลล์ประสาท

#### ( Binding and neuronal excitability)

กลไกระดับโมเลกุลในการเปลี่ยนแปลง membrane voltage ของ CB1 นั้น มีการศึกษา รายละเอียด พบว่า Cannabinoids ทำให้เกิด calcium influx โดยการปิดกั้น activity of voltage-dependent N-, P/Q- and L-type calcium channels.

เพิ่มจากนั้น Cannabinoids ยังกระทำต่อ calcium channels, activation of Gi/o and Gs, ซึ่งเป็น coupled G-proteins สองตัวที่พบมาก ซึ่งจับกับ cannabinoid receptors และแสดงถึงการ modulate ซึ่ง activity ของ potassium channel

และไม่นานมานี้ มีรายงานพบว่า CB<sub>1</sub> activation กระตุ้น potassium ion flux เป็นการเฉพาะโดยผ่าน GIRKs (a family of potassium channels) ในการทดลองแบบ Immunohistochemistry แสดงให้

เห็นว่า demonstrated CB<sub>1</sub> เป็น co-localized กับ GIRK และ Kv1.4 potassium channels ซึ่งอาจพิจารณาได้ว่าสารสองตัวดังกล่าวอาจมี interact ในระบบสรีรวิทยา

ในระบบประสาทส่วนกลาง CB<sub>1</sub> receptors ทำให้เกิด neuronal excitability ซึ่งลด synaptic input ที่เข้าเซลล์ กลไกนี้เรียกว่า presynaptic inhibition เกิดขึ้นเมื่อ postsynaptic neuron ปลั่งสาร endocannabinoids ส่งผ่านย้อนกลับ (retrograde transmission) ไปจับกับ cannabinoid receptors บน presynaptic terminal.

## 2 หน้าที่ของระบบเอนโดแคนนาบินอยด์ (Function of endocannabinoids system)

### 1 ความจำ (Memory)

มีหลักฐานว่าทั้งในสัตว์ทดลองเกี่ยวกับการทำให้ลดซึ่งความสามารถในการจำ และในผู้ป่วยกัญชานั้น พบว่ามีการเสียความจำระยะสั้น (short-term memory)

### 2. ความอยากอาหาร(Appetite)

มีหลักฐานในหลายการศึกษาพบว่า endocannabinoid system มีบทบาทในพฤติกรรมการแสวงหาอาหาร (food-seeking behavior) มีข้อมูลเพิ่มเติมว่า THC ทำงานผ่าน CB<sub>1</sub> receptors ใน hypothalamic nuclei ไปเพิ่มความอยากอาหาร ซึ่งยังคงควรมีการศึกษาเรื่องนี้เพิ่มขึ้น

### 3. สมดุลย์พลังงานและเมตาโบลิซึม (Energy balance and metabolism)

endocannabinoid system ทำให้เกิด homeostatic โดยการควบคุม metabolic functions หลายอย่างเช่น แหล่งเก็บพลังงาน (energy storage) และการขนส่งสารอาหาร (nutrient transport) โดยกระทำต่อเนื้อเยื่อ peripheral เช่น adipocytes, hepatocytes, gastrointestinal tract, skeletal muscles และ endocrine pancreas และยัง modulate "insulin sensitivity" ดังนั้น endocannabinoid system อาจมีผลต่อภาวะทางคลินิกใน obesity, diabetes, และ atherosclerosis, รวมถึงบทบาททาง cardiovascular

### 4. การตอบสนองต่อภาวะเครียด (Stress response)

ในขณะที่การหลั่งสาร glucocorticoids เป็นการตอบสนองต่อสิ่งกระตุ้นที่สร้างความเครียดนั้น เป็นการตอบสนองเพื่อการปรับตัวที่จำเป็นสำหรับสิ่งมีชีวิตที่ต้องตอบสนองต่อสิ่งที่ทำให้เครียดอย่างเหมาะสม การหลั่งสารดังกล่าวเป็นเวลานานอาจทำให้เกิดอันตราย endocannabinoid system ถูก implicate ใน habituation ของ hypothalamic-pituitary-adrenal axis (HPA axis) ที่จะ repeat

exposure ต่อ restraint stress จากการศึกษาพบว่า differential synthesis ของ anandamide และ 2-AG ระหว่าง tonic stress. มีการลดลงของ anandamide ตลอดต่อ axis ที่มีต่อ basal hypersecretion ของ corticosterone ในทางตรงข้าม การเพิ่มขึ้นของ 2-AG พบใน amygdala หลังจากภาวะเครียดซ้ำๆ ซึ่งมีความสัมพันธ์ในเชิงลบกับขนาดของการตอบสนองของ corticosterone และผลทั้งหมดถูกทำลายโดย CB<sub>1</sub> antagonist AM251 ซึ่งสนับสนุนข้อสรุปว่าผลเกิดจาก cannabinoid-receptor dependent ซึ่งแสดงว่า anandamide และ 2-AG divergently ควบคุม HPA axis ที่ตอบสนองต่อภาวะเครียด ในขณะที่ habituation ของ stress-induced HPA axis ผ่าน 2-AG นั้น ป้องกันการหลั่ง glucocorticoids ที่มากเกินไปต่อสิ่งกระตุ้นที่ไม่อันตราย การเพิ่มขึ้นของการหลั่ง basal corticosterone มีผลตั้งแต่ลด anandamide ทำให้การตอบสนองถูกกระตุ้นใน HPA axis ต่อ novel stimuli.

#### 5. ความอยากรู้ พฤติกรรมทางสังคม และความวิตกกังวล (social behavior, and anxiety)

endocannabinoid system ควบคุมพฤติกรรมที่เป็น anxiety-dependent behavior พบว่า glutamatergic cannabinoid receptors ไม่ใช่มีเพียงหน้าที่ตอบสนองต่อให้เกิด aggression แต่ยังทำหน้าที่ anxiolytic-like function โดยการยับยั้งการกระตุ้นที่มากเกินไป (excessive arousal) ด้วย excessive excitation ทำให้เกิด anxiety ซึ่งจำกัดหนู mice จากความอยากรู้อย่างต่าง ๆ รอบตัว ในทางตรงข้าม GABAergic neurons ควบคุม anxiogenic-like function โดยการจำกัดการหลั่งสารนำกระแสประสาท เมื่อรวมกันแล้วเซลล์ประสาททั้งสองชุดช่วยกันควบคุมความรู้สึกโดยรวมต่อการตื่นตัวระหว่างที่มีสถานการณ์ใหม่

#### 6. หน้าที่เกี่ยวกับภูมิคุ้มกัน (Immune function)

มีหลักฐานแสดงว่า endocannabinoids อาจทำหน้าที่เป็นทั้ง neuromodulators และ immunomodulators ในระบบภูมิคุ้มกัน (immune system) ในลักษณะแบบ autoprotective ในเรื่อง ameliorate ของการเกร็งกล้ามเนื้อ (muscle spasms), การอักเสบ (inflammation) และอาการของโรค multiple sclerosis และ skeletal muscle spasms ในการกระตุ้นที่ cannabinoid receptors แสดงถึงการกระตุ้น GTPases ใน macrophages, neutrophils, และ BM cells. Receptors เหล่านี้ ถูกทำให้เกี่ยวข้องกับการเคลื่อนตัวอย่างถูกต้องของ B cells ไปยัง marginal zone (MZ) และควบคุม ให้มีระดับที่สมบูรณ์ ความผิดปกติบางอย่างดูเหมือนจะเป็น trigger ในการ upregulation ของ cannabinoid receptors ใน cells or tissues อย่างจำเพาะ ที่เกี่ยวกับการบรรเทาอาการปวด และยับยั้งการดำเนินของโรคได้เช่นในโมเดลศึกษาอาการปวดแบบ neuropathic ในหนู ซึ่งมี receptors เพิ่มขึ้นในเซลล์ microglia ในไขสันหลัง, dorsal root ganglion และ thalamic neurons



## 7 โรค MS (Multiple sclerosis)

ในประเทศจีนและกรีกโบราณ มีการใช้ตำรับยาจาก Cannabis indica เพื่อบรรเทาอาการของ multiple sclerosis-like เช่นอาการสั่น (tremors) และปวดกล้ามเนื้อ (muscle pain) ในการวิจัยสมัยใหม่ พบยืนยันว่าในหนูที่ป่วยด้วยโรคกลุ่มนี้ ทั้ง endogenous และ exogenous agonists แสดงให้เห็นว่า อาการป่วยถูกทำให้ดีขึ้นในเรื่องของ tremor และ spasticity และพบว่าใน pharmaceutical preparations เช่น dronabinol ให้ผลเช่นเดียวกับในการศึกษาในมนุษย์

## 8 การสืบพันธุ์ของหญิง (Female reproduction)

พัฒนาการของตัวอ่อน (embryo) พบ cannabinoid receptors ในช่วงแรกของพัฒนาการ ที่เป็นผลของ anandamide ที่หลังในมดลูก (uterus) สัญญาณนี้สำคัญในการควบคุมเวลาสำหรับการฝังตัวของตัวอ่อน (embryonic implantation) และการพร้อมรับของมดลูก (uterine receptivity) ในหนู mice พบว่า anandamide ช่วยปรับให้เหมาะสมในโอกาสที่ตัวอ่อนจะฝังตัวที่ผนังมดลูก ดังตัวอย่างในมนุษย์ โอกาสที่จะมีการแท้งเพิ่มขึ้นถ้าระดับ uterine anandamide สูงหรือต่ำเกินไป จึงมีข้อพิจารณาว่า exogenous cannabinoids (e.g. marijuana) สามารถลดโอกาสในการตั้งครรภ์สำหรับหญิงที่มีระดับ anandamide สูงมาก และในทางกลับกัน exogenous cannabinoids อาจเพิ่มโอกาสของการตั้งครรภ์ ในหญิงที่มี ระดับ anandamide ต่ำมาก

## 9 ระบบประสาทอัตโนมัติ (Autonomic nervous system)

cannabinoid receptors ในระบบส่วนปลาย ทำให้นักวิจัยได้ค้นคว้าถึงบทบาทของ cannabinoids ในระบบประสาทอัตโนมัติ autonomic nervous system และพบว่า CB<sub>1</sub> receptor มีใน motor neurons แบบ presynaptically และกระตุ้นให้อวัยวะภายใน (visceral organs) ทำงาน Cannabinoid เป็นสื่อกลางในการยับยั้ง electric potentials ทำให้เกิดผลในการลดการหลั่งของ noradrenaline จากเซลล์ประสาทในระบบประสาทซิมพาเทติก (sympathetic nervous system) และมีรายงานเพิ่มว่าได้พบผลคล้ายกันในการ endocannabinoid regulation ของการเคลื่อนไหวของลำไส้ (intestinal motility) รวมถึงการมีเส้นประสาทไปเลี้ยงของกล้ามเนื้อเรียบ (smooth muscles) ที่เกี่ยวกับระบบย่อยอาหาร ระบบปัสสาวะ และระบบสืบพันธุ์ (digestive, urinary, and reproductive systems)

## 10 การแก้ปวด (Analgesia)

ที่ไซสันหลัง cannabinoids กด noxious-stimulus-evoked responses ของเซลล์ประสาทใน dorsal horn อาจโดยการปรับ descending noradrenaline input ให้เหมาะสมจากก้านสมอง (brainstem) และเส้นใยประสาทเหล่านี้เป็นประเภท GABAergic การกระตุ้นของ cannabinoid ใน

ไซส์หลัง เป็นผลให้เกิดการห้ามของการยับยั้ง ซึ่งอาจทำให้มีการหลั่ง noradrenaline เพิ่มขึ้น และการลดลงของ noxious-stimuli-process ใน periphery และ dorsal root ganglion.

endocannabinoid ที่มีการวิจัยเกี่ยวกับอาการปวด คือ palmitoylethanolamide ซึ่งเป็น fatty amine ที่เกี่ยวข้องกับ anandamide ซึ่งพบว่า receptors ที่สำคัญที่สุดคือ PPAR-alpha receptor, TRPV receptor และ GPR55 receptor. Palmitoylethanolamide ได้รับการประเมินฤทธิ์ลดอาการปวดในข้อซึ่งบ่งของการปวดชนิดต่างๆ และ พบว่าปลอดภัยและมีประสิทธิผล ข้อมูลเหล่านี้พิสูจน์ให้เห็นว่า endocannabinoids และ fatty amines ที่เกี่ยวข้องกันมีผลในการรักษาความปวดอย่างเป็นประโยชน์ สำหรับ palmitoylethanolamide มีในชื่อการค้าว่า Normast และ PeaPure ในฐานะเป็น nutraceuticals

#### 11 การควบคุมอุณหภูมิ (Thermoregulation)

พบว่า anandamide และ N-arachidonoyl dopamine ส่งผลต่อระบบ temperature-sensing TRPV1 channels ซึ่งเกี่ยวกับการควบคุมอุณหภูมิ TRPV1 ถูกกระตุ้นด้วย exogenous ligand capsaicin ซึ่งเป็นสารออกฤทธิ์ที่ได้จากพริกมีโครงสร้างคล้าย endocannabinoids และพบว่า anandamide กระตุ้น TRPV1 ที่ส่วนปลายของ sensory neuron และทำให้เส้นเลือดขยายตัว (vasodilation) สาร methanandamide และ arachidonoyl-2'-chloroethylamide (ACEA) ก็ให้ผลคล้ายกัน

#### 12 การนอนหลับ (Sleep)

การเพิ่มขึ้นของ endocannabinoid signaling ภายในระบบประสาทส่วนกลาง (central nervous system) ส่งเสริมให้เกิด sleep-inducing effects ในการศึกษาด้วยการให้ anandamide เข้า intercerebroventricular ในหนู rat แสดง พบว่ามีการลดลงของภาวะตื่น และมีการเพิ่มขึ้นของ slow-wave sleep and REM sleep และการให้ anandamide ไปที่ basal forebrain ของหนู rat พบว่าทำให้เพิ่มให้เพิ่มระดับของ adenosine ซึ่งมีหน้าที่เกี่ยวกับการหลับและกดการตื่น

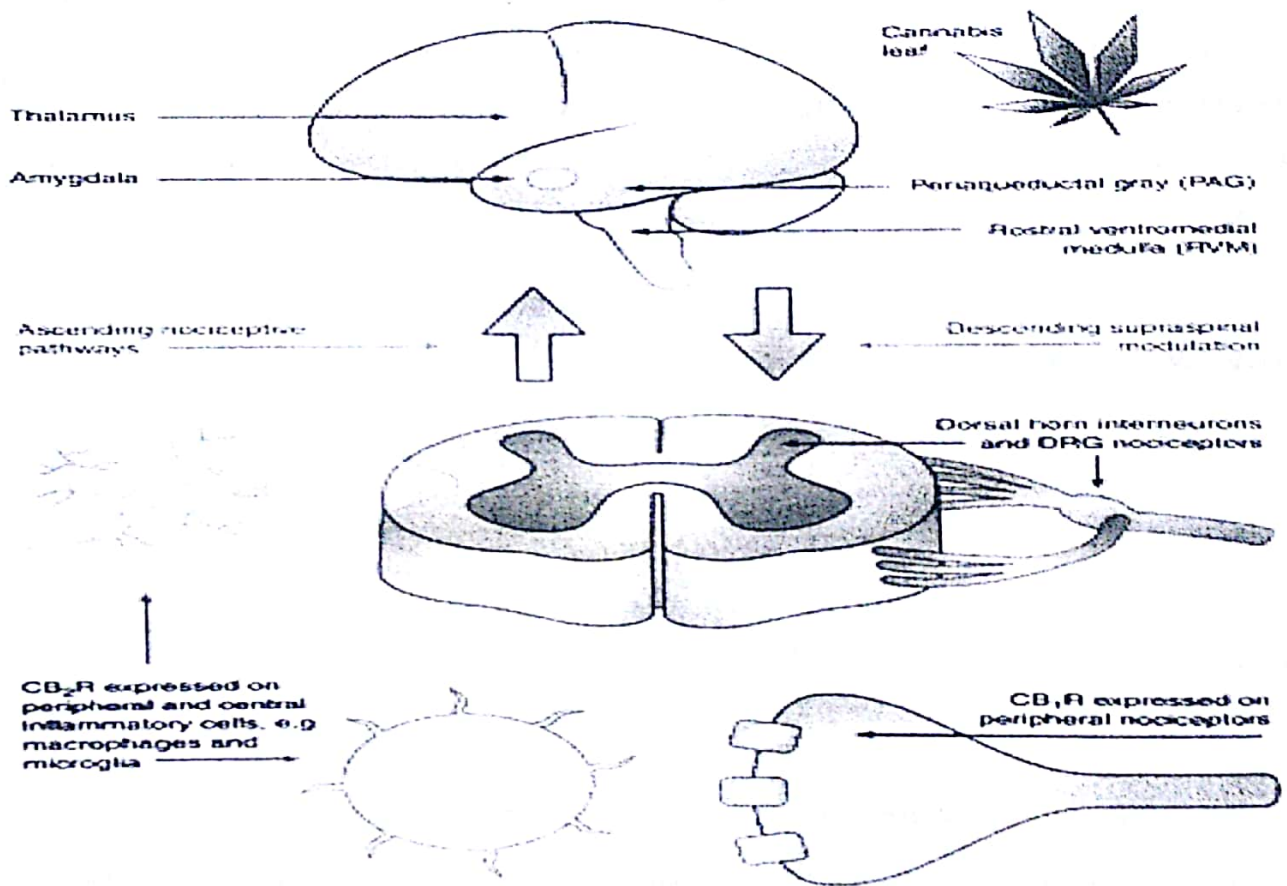
#### 13 การออกกำลังกาย (Physical exercise)

Anandamide เป็น endogenous cannabinoid neurotransmitter ที่จับกับ cannabinoid receptors ในการทำ aerobic exercise ก่อให้เกิดการเพิ่มขึ้นของระดับ plasma anandamide ซึ่งจะสูงสุดใน moderate exercise intensity ( ~70–80% ของอัตราเต้นสูงสุดของหัวใจ) และระดับ plasma anandamide มีผลต่อจิตประสาท เนื่องจาก anandamide สามารถผ่าน blood-brain barrier และส่งผลต่อระบบประสาทส่วนกลาง (central nervous system) และเหตุเพราะ anandamide เป็นสารให้ความสุข (euphoriant) และ aerobic exercise นั้นพบสัมพันธ์กับ euphoric effects และทำให้เกิด euphoria แบบ runner's high

### 3. เอนโดแคนนาบินอยด์ในพืช (endocannabinoid in plants)

endocannabinoid system มี molecular phylogenetic distribution ของ apparently ancient lipids ในอาณาจักรพืช ซึ่งชี้ให้เห็นถึงบทบาทของ endocannabinoid-like lipids ในพืช การตรวจพบ arachidonic acid (AA) แสดงให้เห็นถึงความเชื่อมโยงทาง chemotaxonomic ระหว่าง monophyletic groups กับบรรพบุรุษร่วมย้อนไปประมาณ 420 ล้านปีก่อน (silurian; devonian) การกระจายของไขมัน phylogenetic อาจเป็นผลต่อเนื่องจากการปรับตัว/การมีปฏิสัมพันธ์ต่อสิ่งแวดล้อม เช่น ปฏิกริยา chemical plant-pollinator interactions, communication และ defense mechanisms

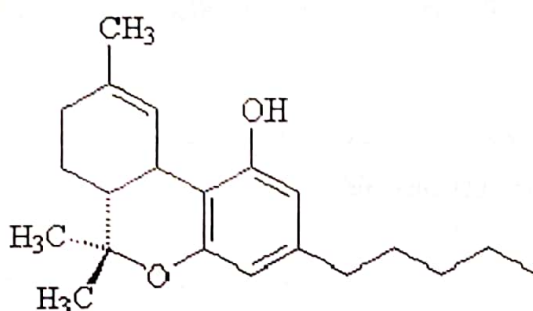
โมเลกุลที่เป็น EC-like molecules เกิดจาก eicosatetraenoic acid, juniperonic acid ซึ่งเป็น omega-3 structural isomer ของ AA ชื่อว่า juniperoyl ethanolamide และ 2-juniperoyl glycerol (1/2-AG) ใน gymnosperms, lycophytes และ monilophytes แสดงว่า AA เป็น signalling molecule ที่มี evolutionarily conserved ซึ่งกระทำในพืชเพื่อตอบสนองต่อภาวะเครียดซึ่งคล้ายกับที่เกิดในระบบของสัตว์



ภาพแสดงความสัมพันธ์ของระบบ endocannabinoid , cannabinoid receptors

## เตตราไฮโดรแคนนาบินอล Tetrahydrocannabinol - THC

จากฐานข้อมูลเกี่ยวกับกัญชาทางการแพทย์ Tetrahydrocannabinol (THC) is the active chemical in *cannabis* and is one of the oldest hallucinogenic drugs known. There is evidence that cannabis extracts were used by the Chinese as a herbal remedy since the first century AD. Cannabis comes from the flowering tops and leaves of the hemp plant, *Cannabis sativa* (shown in the picture on the right). For centuries this plant has been widely cultivated around the world for its fibres, and indeed the word *canvas*, which is a material made from woven hemp fibres, takes its name from cannabis. However, cannabis is more commonly known as the source of the *marijuana* drug, although the word *marijuana* applies both to the whole plant, and to the resin from it (although this is sometimes also called *hashish*). Cannabis contains approximately 60 different psychoactive chemicals called cannabinoids, of which the most important one is tetrahydrocannabinol (THC). The mode of action of THC is still not properly understood, although it is known that of the two stereoisomers (mirror images), the (-)-form (the left-handed form of the molecule) is 10-15 times more potent than the (+)-form.



THC - the active component of cannabis

The cannabinoids belong to a class of chemicals called terpenoids, meaning terpene-like. These compounds occur as essential oils within many plants and some are involved in the formation of vitamins, steroids, pigments and odours. The perfume industry relies on compounds such as these, and they also find a variety of uses in the food and pharmaceutical industry as flavour and odour improvers. Terpenes can be linear (such as geraniol or citronella) or cyclic as in THC. Examples of some other simple cyclic terpenes are shown below.

### THC เป็นยาเสพติดให้โทษ

ในหลายประเทศ รวมถึงประเทศไทย THC เป็นสารเสพติดให้โทษ ได้รับการควบคุม และส่วนใหญ่มีโทษทางอาญา แต่ขณะนี้ มีการอนุญาตให้เป็นส่วนประกอบของยาแผนปัจจุบันเช่น dronabinol เป็นต้น

# แคนนาบิไดโอด (Cannabidiol)

## 1. แคนนาบิไดโอด (Cannabidiol (CBD))

Cannabidiol (CBD) เป็นหนึ่งในสารแคนนาบินอยด์ที่เกิดขึ้นตามธรรมชาติพบในพืชกัญชา เป็นสารประกอบชนิด terpenophenolic compound ที่มีคาร์บอน 21 ตัว ซึ่งเกิดจากกระบวนการ decarboxylation จาก cannabidiolic acid precursor และสารนี้สามารถผลิตโดยการสังเคราะห์ขึ้นได้ CBD สามารถเปลี่ยนเป็น tetrahydrocannabinol (THC) ภายใต้อิทธิพลของการทดลอง ซึ่งสิ่งนี้ไม่พบว่าเป็นผลเกิดขึ้นในผู้ป่วยที่ใช้ CBD เพื่อการรักษาอย่างมีนัยสำคัญในโมเดลทดลองของแนวโน้มการติดยา พบว่า CBD มีผลกระทบเพียงเล็กน้อยใน conditioned place preference หรือ intracranial self-stimulation ในโมเดล drug discrimination ในสัตว์ พบว่า CBD ไม่สามารถทดแทน THC ได้

## 2. แคนนาบิไดโอดในมนุษย์ (Cannabidiol (CBD) in human)

ในคนพบว่า CBD ไม่มีผลที่แสดงว่าทำให้เสพติดหรือมีภาวะพึ่งพา พบว่า CBD ใช้ในการรักษาที่มีประสิทธิผลดีในโรคลมชัก (epilepsy) ในการวิจัยทางคลินิกจำนวนมาก กับทั้งผลิตภัณฑ์ที่มี CBD บริสุทธิ์ ชื่อ Epidiolex (Epidiolex®) กำลังมีการวิจัยทางคลินิกเฟส 3 และมีหลักฐานเบื้องต้นว่า CBD อาจเป็นประโยชน์ในการรักษาภาวะทางการแพทย์อื่นจำนวนหนึ่งได้ มีการใช้ผลิตภัณฑ์ที่มี CBD เป็นสารสำคัญเพื่อผลทางการแพทย์ที่ไม่ห้าม โดยมีในรูปแบบของน้ำมัน สิ่งเสริม หมากใช้เคี้ยว (gums) และสารสกัดที่มีความเข้มข้นสูง ซึ่งหาได้ในระบบออนไลน์เพื่อการรักษาความเจ็บป่วยหลายประเภท

พบว่า CBD นั้นเป็นที่สามารถทนได้ และมีโพรไฟล์แสดงว่าปลอดภัย ผลเสียที่มีรายงานอาจเป็นผลของปฏิกิริยาระหว่างยากับยา (drug-drug interactions) คือระหว่าง CBD และยาที่ผู้ป่วยได้รับอยู่แล้ว

## 3 สถานะของ ซีบีดี (CBD status)

หลายประเทศได้ทำการปรับการควบคุมในระดับชาติ ที่จัดให้ CBD มีสถานะอย่างเหมาะสมในฐานะเป็นผลิตภัณฑ์ซึ่งมีคุณสมบัติเป็นยากระทั่งถึงปัจจุบัน ไม่พบหลักฐานการใช้ CBD เพื่อการรื่นรมย์ หรือปัญหาทางสาธารณสุขเกี่ยวกับการใช้ CBD

## 4. การหาเอกลักษณ์ของสาร (Substance identification)

A. ชื่อซึ่งไม่ขึ้นทะเบียนในทางสากล (International Nonproprietary Name (INN)) :

Cannabidiol

B. หมายเลขที่ขึ้นทะเบียน CAS (Chemical Abstract Service (CAS) Registry Number):

13956-29-1

C. ชื่อเคมีอื่น (Other Chemical Names)

CBD; 2-[1R-3-methyl-6R-(1-methylethenyl)-2-cyclohexen-1-yl]-5-pentyl-1,3-benzenediol;

D. ชื่อการค้า :

Epidiolex® (ระหว่างพัฒนา)

Arvisol® (ระหว่างพัฒนา)

E. Street Names :

ไม่มีข้อมูล (No data available)

F. ลักษณะทางกายภาพ (Physical Appearance)

เป็นของแข็งรูปผลึก

G. ประวัติการทบทวนขององค์การอนามัยโลก

Cannabidiol ไม่เคยได้รับการทบทวนทั้งแบบ pre-reviewed หรือ critically reviewed โดยคณะกรรมการผู้เชี่ยวชาญขององค์การอนามัยโลกด้านการติดยาเสพติด (WHO Expert Committee on Drug Dependence (ECDD)) การทบทวนปัจจุบันอยู่ภายใต้คำแนะนำของการประชุม ของ ECDD ครั้งที่ 38 ซึ่งมีเอกสาร pre-review เรื่องสารเกี่ยวกับกัญชา รวมถึงแคนนาบิไดออล

4. เคมี (Chemistry)

A. Chemical Name

IUPAC Name: 2-[(6R)-3-methyl-6-prop-1-en-2-ylcyclohex-2-en-1-yl]-5-pentylbenzene-1,3-diol

B. Chemical Structure

C. สเตอริโอไอโซเมอร์ Stereoisomers

Cannabidiol (CBD) นั้น โดยปกติหมายถึง(-)enantiomerซึ่งเกิดขึ้นตามธรรมชาติ สำหรับ (+) CBD ได้รับการสังเคราะห์ขึ้น [4], แต่ได้รับความสนใจไม่มาก (+) CBD มี modest affinity ต่อ CB1 and CB2 receptors ซึ่งต่างจาก(-) CBD ((+)-CBD  $K_i = 0.84 \mu\text{M}$  at CB1) ในขณะที่สารทั้งสองยับยั้ง anandamide hydrolysis และเป็น agonists ที่ vanilloid type 1 (VR1) receptor ซึ่งเป็นตัวที่จับกับ capsaicin (+)-CBD isomer นั้น active กว่า(-)-CBD-isomer เป็น anticonvulsant agent ในโมเดลเรื่องการชักของหนู อย่างไรก็ตามก็ยังไม่มีความสำคัญว่า(+)-CBD ทำให้เกิดผลต่อจิตประสาทคล้าย THC (THC-like psychoactive effects)

D วิธีการและการผ่อนปรนในการสังเคราะห์แบบผลิตที่ผิดกฎหมายของ CBD

ใน vitro มีช่องทางการสังเคราะห์เพื่อผลิต CBD แต่วิธีการที่มีการตีพิมพ์บางส่วนให้ CBD ในปริมาณน้อย โดยมีสองช่องทางที่มีประสิทธิภาพสูงสุดคือ

- 1) การควบแน่นของสาร (+)-e-mentha-diene-I-01 กับ olivetol ในกรดอ่อน (oxalic, picric or maleic acid) ไอโซเมอร์ (isomer) ที่เกิดจากปฏิกิริยานี้อาจเปลี่ยนเป็น CBD กับ BF<sub>3</sub>-etherate โดยปฏิกิริยา retro-FriedelCrafts ซึ่งตามด้วย recombination อย่างไรก็ดี ปฏิกิริยานี้ดำเนินต่อไปทำให้เกิด cyclisation ของ CBD เป็น delta-1-THC and iso-THC
- 2) การสังเคราะห์ CBD โดยใช้ boron trifluoride (BF<sub>3</sub>) etherate ใน alumina เป็น condensing reagent ในปฏิกิริยา (+)-e-menthadiene-I-01 กับ olivetol ใน 0.8mmol scale ( Figure 1).ให้ CBD เป็นผลผลิตหลัก ด้วย 55% ของผลที่ได้

เป็นน้ำมัน chromatographically pure oil หรือ 41%ของผลที่ได้เป็นผลึกในสเกล100mmol scaleให้ผลผลิตเป็นน้ำมัน 46% และเป็นผลึก 37%

#### E. การสังเคราะห์ CBD ในพืช :

พันธุ์กัญชามีตั้งแต่พันธุ์ที่ปลูกเพื่อให้ได้กัญชาเพื่อความรื่นรมย์ ถึงพันธุ์ที่ปลูกเพื่อใช้เส้นในเอมพ์จากต้นพืช ในพันธุ์ที่ใช้เพื่อความรื่นรมย์นั้น ปริมาณ THC มีมากกว่า CBD ในส่วนดอกตัวเมียที่แห้ง ซึ่งใช้ในการสูบหรือการกิน พันธุ์ของเอมพ์ผลิต THC ต่ำกว่า CBD. การปลูกกัญชาพันธุ์ที่มี CBD สูง ไม่ต้องห้ามนั้น เกิดเพื่อประสงค์ใช้ในการรักษาทางการแพทย์มากกว่าเพื่อความรื่นรมย์ ในพืช THC และ CBD เกิดจาก acidic precursors  $\Delta^9$ tetrahydrocannabinolic acid (THCA) และ cannabidiolic acid (CBDA) THCA and CBDA เกิดจาก cannabigerolic acid (CBGA) ขั้นตอนสุดท้ายที่แตกต่างของการสังเคราะห์ THCA และ CBDA ทำให้ได้ THCA หรือ CBDA ตามลำดับจาก CBGA การ decarboxylation ต่อมาของ THCA and CBDA ผ่านการได้รับแสง การทำให้ร้อน หรือการแก๊วตัวนั้น ให้ผลเป็น THC หรือ CBD

นอกจากคุณลักษณะทางพันธุกรรม พืชที่ปลูกยังได้รับอิทธิพลจากสภาวะแวดล้อมและเทคโนโลยีของการปลูกในระหว่างวงจรชีวิตของพืช การศึกษาที่ประเมินผลกระทบของอุณหภูมิและความชื้นในบรรยากาศทั่วไปอุณหภูมิของดิน และการตกตะกอนของสาร THC และ CBD ในเอมพ์ใช้ในอุตสาหกรรมนั้น มีรายงานว่าสภาวะอากาศในทางการเกษตร ให้ผลที่ต่างกันซึ่งสาร THC และ CBD ดังตัวอย่าง ปริมาณ CBD ให้ผล positive ในอุณหภูมิของดินและอากาศทั่วไป และให้ผล negative ในการตกตะกอน

โดยคุณสมบัติทางเคมี CBD มีจุดเดือด (Melting point) : 62-63°C ความสามารถในการละลาย (Solubility) : approx. 23.6 mg/mL ใน DMSO และ ethanol

#### F. การหาเอกลักษณ์และการวิเคราะห์ (Identification and Analysis)

1.การวิเคราะห์หา CBD ที่มีการตีพิมพ์ ในตัวอย่างทางชีวภาพ ได้แก่

spectrophotometric determination

liquid chromatography–tandem mass spectrometry (LC–MS/MS) ในตัวอย่าง whole blood

high performance (HP) LC-MS/MS methods ในตัวอย่างผม ปัสสาวะ และพลาสมา

gas chromatography mass spectrometry (GC-MS) ในตัวอย่างผม น้ำจากช่องปาก และพลาสมา

2-dimensional-GC-MS methods ในตัวอย่างน้ำจากช่องปาก พลาสมา [และตัวอย่างเลือดเก็บหลังเกิดการตาย (post mortem blood samples)]

วิธีในการเปลี่ยนเป็นสารที่ควบคุม (Ease of Convertibility Into Controlled Substances) มีหลักฐานบางอย่าง ที่แสดงว่า CBD สามารถเปลี่ยนเป็น tetrahydrocannabinol (THC), ซึ่งเป็นสารเสพติดใน Schedule 1 substance ตาม United Nations Convention on Psychotropic Substances 1971.

การเปลี่ยนแปลงในห้องปฏิบัติการ (Conversion in the laboratory) ภายใต้เงื่อนไขของการทดลอง เมื่อให้ความร้อนแก่ CBD ในสารละลายของกรดบางชนิด จะ catalyse cyclizations ภายในโมเลกุลของ CBD เป็นผลให้เกิด delta-9-THC [28]. Gaoni and Mechoulam ได้หลายรายงานเกี่ยวกับวิธีการเปลี่ยน CBD เป็น cannabinoids อื่น รวมทั้ง THC อย่างไรก็ดีผลที่ได้และความบริสุทธิ์ของสารยังไม่แน่ชัด

วิธีการเปลี่ยนดังกล่าวซึ่งมีรายงานในกลุ่มผู้ใช้แนะนำว่า ให้ละลาย CBD ในกรด sulphuric acid/acetic acid และทิ้งไว้ระหว่าง 3 ชั่วโมงถึง 3 วันจะได้ delta-9-THC และ delta-8-THC หลังจาก 3 ชั่วโมงไปแล้ว ผู้เขียนรายงานว่า CBD เปลี่ยนเป็น 52% delta-9-THC และ 2% delta-8-THC [31].

สิทธิบัตร เลขที่ US 2004/0143126 A1 เกี่ยวกับการเปลี่ยน CBD เป็น delta-9-THC มีรายละเอียดของวิธีการ ซึ่งใช้ BF<sub>3</sub>E<sub>2</sub>O (50 µl) ภายใต้ nitrogen atmosphere ทำเป็น ice cold solution of CBD (300 mg) ใน dry methylene chloride (15 ml) และคนหรือ stir solution ที่ 0° C เป็นเวลา 1 ชั่วโมง แล้วเติม saturated aqueous solution ของ NaHCO<sub>3</sub> (2 ml) จนกระทั่งสีแดงจางลง นำ organic layer ออก ล้างด้วยน้ำ และทำให้แห้ง ด้วย MgSO<sub>4</sub> และทำการระเหย ส่วนประกอบของน้ำมันที่ได้ นำมาวิเคราะห์ด้วย HPLC เป็น trans-delta8-isoTHC 27%, delta-9-THC 66.7%.]

นำน้ำมันมาทำ chromatograph บน silica gel column (20 g) และชะล้างด้วย petroleum ether และใช้ graded mixtures ถึง 2:98 ของ ether ใน petroleum ether. ส่วนแรกที่ชะล้างออกมา เป็น delta8-isoTHC (30 mg, 9.5%) ตามด้วย a mixture of delta8-iso THC และ delta-9-THC (100 mg). ส่วนสุดท้ายที่ชะล้างออกจะเป็น delta-9-THC (172 mg, 57%) โดยความบริสุทธิ์ของ delta-9-THC เป็น 98.7%. (ซึ่งวิเคราะห์ด้วย HPLC

## 5. การเปลี่ยนของ CBD เป็น THC ที่เกิดขึ้นเอง (Spontaneous conversion)

มีการเสนอว่าการเปลี่ยน CBD เป็น delta-9-THC ภายใต้ภาวะที่มีกรดอาจเกิดในทางเดินอาหารของมนุษย์ ได้ ซึ่งการเปลี่ยนแปลงนั้นอาจสำคัญถ้าให้ CBD เข้าทางปาก การศึกษา in vitro สองการศึกษา ได้ใช้การกระตุ้นน้ำในกระเพาะ (gastric fluid) เพื่อแสดงถึงความเป็นไปได้ในการเปลี่ยนแปลงนี้ ในรายงานแรกได้รายงานถึงการเกิด confirmed delta-9-THC และ delta-8-THC เมื่อ CBD ได้สัมผัส กับ simulated gastric fluid โดยปราศจาก enzymes ที่อุณหภูมิ 37°C. ผู้รายงานสรุปว่า acidic environment ในกระบวนกร normal gastrointestinal transit อาจทำให้ expose orally CBD ที่ใช้รักษาผู้ป่วย ทำให้เกิด levels of THC และสาร psychoactive cannabinoids อื่น ที่อาจเกินค่าขีดจำกัดความทนได้ทางสรีรวิทยา (threshold for a physiological response) รายงาน in vitro ที่สอง ได้รายงานการเกิด delta-9-THC กับแคนนาบินอยด์อื่นใน artificial gastric juice ที่ปราศจาก pepsin โดยมีอัตราการเปลี่ยนจาก CBD เป็น THC เพียง 2.9%.

## 6. เกสัชวิทยาทั่วไป (General Pharmacology)

### A. Routes of administration and dosage

ในปัจจุบันยังไม่มี CBD ที่บริสุทธิ์ซึ่งได้รับการรับรองเป็นผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์และจัดจำหน่าย มีผลิตภัณฑ์ CBD ที่อยู่ระหว่างการพัฒนาจำนวน 2 รายการ ในการทำวิจัยทางคลินิก ใช้ CBD ทาง oral ในรูปแบบเป็น capsule หรือละลายในน้ำมัน (เช่น น้ำมัน olive or น้ำมันงา) สามารถใช้ทาง sublingual หรือ intranasal routes โดยมีช่วงกว้างของขนาดที่ใช้ทางปาก (range of oral doses) ส่วนใหญ่มีขนาด 100 -800 mg/day.

### B. Pharmacokinetics

การให้ทางปาก (Oral delivery) ของ CBD ที่เป็น oil-based capsule ได้รับการประเมินในมนุษย์ อาจเนื่องจากความสามารถในการละลายที่ไม่ดี การดูดซึม CBD ในระบบทางเดินอาหารพบว่าไม่แน่นอนและให้ผลที่แตกต่างกันมาก มีการประเมินว่า Bioavailability ใน oral delivery เท่ากับ 6% เนื่องจาก significant first-pass metabolism. [38], ในอาสาสมัครเพศชายที่มีสุขภาพดี พบว่าค่าเฉลี่ย±ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐานของระดับ CBD ใน whole blood ที่ 1, 2 และ



3 ชั่วโมงหลังให้ CBD ที่ 600mg oral CBD พบ 0.36 (0.64) ng/mL, 1.62 (2.98) ng/mL and 3.4 (6.42) ng/mL ตามลำดับ [39] Aerosolized CBD มีรายงานให้ค่า peak plasma concentrations อย่างรวดเร็วที่ 5–10 นาที มีค่า bioavailability สูงกว่า oral administration

CBD ถูกเมตาโบไลซ์ที่ตับแบบ extensively. โดยมี primary route คือ hydroxylation เป็น 7-OH-CBD และถูกเมตาโบไลซ์ต่อไปให้ metabolites หลายชนิด ซึ่งจะกำจัดออกในอุจจาระและปัสสาวะ[38] การศึกษาในไมโครโซมของเซลล์ตับของมนุษย์ (human liver microsomes (HLMs)) แสดงให้เห็นว่า CBD ถูกเมตาโบไลซ์โดย pooled HLMs ให้เป็น eight monohydroxylated metabolites (6 $\alpha$ -OH-, 6 $\beta$ -OH-, 7-OH-, 1"-OH-, 2"-OH-, 3"-OH-, 4"-OH-, and 5"-OH-CBDs) ในจำนวน metabolites ดังกล่าว 6 $\alpha$ -OH-, 6 $\beta$ -OH-, 7-OH-, และ 4"-OH-CBDs เป็น CBD หลักที่พบ . และ recombinant human CYP enzymes จำนวน 7 ชนิด พบเป็น capable of metabolising CBD: CYP1A1, CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, and CYP3A โดย main isoforms เป็น CYP3A4 และ CYP2C19 ในการศึกษาจำนวนมาก พบว่า CBD ยับยั้ง CYP isozymes ใน in vitro แต่ไม่ชัดเจนว่าการเกิดนี้เป็นที่ความเข้มข้นที่จะได้ผลในทางคลินิก .

### C. Pharmacodynamics

มี cannabinoid (CB) receptors ที่เป็นหลัก 2 ตัว คือ CB1 receptors ซึ่งมีอยู่ที่ระบบประสาทส่วนกลาง บางส่วนมีที่เนื้อเยื่อส่วนปลาย และ CB2 receptors ซึ่งพบในส่วนรอบๆ ของร่างกาย ในเซลล์ที่มีหน้าที่เกี่ยวกับระบบภูมิคุ้มกันและในระบบทางเดินอาหาร และมีหนาแน่นน้อยที่ระบบประสาทส่วนกลาง

CBD ไม่ได้กระทำโดยตรงกับ CB1 receptors มีรายงานการศึกษาจำนวนมากที่รายงานว่าไม่มีการตอบสนองที่วัดได้ในการจับกับตัวรับดังกล่าว ในการศึกษาเพื่อตรวจเกี่ยวกับผลแบบ agonist ที่ CB1 receptors รายงานส่วนมากพบว่าไม่มีผลดังกล่าว โดยมีรายงานหนึ่งรายงานเท่านั้น ที่พบว่า CBD เป็น weak agonist และเป็นสารหนึ่งที่ทำให้ผล antagonist อย่างอ่อน ที่ความเข้มข้นสูง (>10 $\mu$ M) และ CBD ยังมี affinity กับ CB2 receptors ที่ต่ำ

ในการตรวจวัด CBD ในมนุษย์และสัตว์ CBD ได้แสดงถึงว่ามีผลที่แตกต่างจาก THC ในหนู mice, CBD ไม่สามารถสร้างคุณลักษณะที่เกี่ยวกับพฤติกรรม (behavioral characteristics) ได้ (เช่น การกด locotor activity, hypothermia, antinociception) เมื่อเกี่ยวกับ CB1 activation ในขณะที่ THC สร้างผลกระทบซึ่งเกิดขึ้นเมื่อ CB1 ได้รับการกระตุ้น [43, 44] ในการศึกษาภาพของระบบประสาทในมนุษย์และในสัตว์ ได้แสดงว่า CBD มีผลต่อระบบร่างกายที่ทั่วไปในทางตรงข้ามกับ THC 45] In contrast to THC และ CBD ไม่มีผลต่ออัตราการเต้นของหัวใจหรือความดันโลหิต ภายใต้ภาวะปกติ แต่ในโมเดลความเครียดที่ใช้กับสัตว์ พบว่า CBD ลดอัตราการเต้นของหัวใจหรือความดันโลหิต

## การตรวจวิเคราะห์แคนนาบินอยด์ (Analysis of cannabinoids)

### Analysis of cannabinoids

0.01 g ( $\pm 0.0001$ ) of crystals was dissolved in 1 ml of methanol (HPLC grade). Solution was sonicated for 2 min and vortexing for 10 sec. Samples before HPLC analysis were further diluted with methanol to the final concentration of 0.01 mg/ml.

### Chromatographic Analysis

Analysis of cannabinoids content was performed using Waters 2695 (Milford, MA, USA) separation module equipped with auto injector, sample cooler, vacuum degasser and column heater units. Separation of all cannabinoids was accomplished on YMC PRO C18 (150 x 4 mm I.D., S-3 $\mu$ m) RP column coupled with C18 precolumn maintained at 30 °C by a CTO-20AC column oven. Isocratic elution consisted of acetonitrile:water (FA 0.1%) (4:1) was done in 30 min. The flow rate was maintained at 0.8 ml/min. The cannabinoid CBD and CBD-A were monitored at 225 and 306 nm wave length respectively using dual absorbance detector Waters 2487 (Milford, MA, USA). The injection volume of 20  $\mu$ l was injected using auto sampler at 10 °C. Data evaluation was performed using Empower 2 software.

Quantification of CBD and CBD-A were obtained from linear regression equation of calibration curve of individual reference standards by plotting concentration versus the area ratio. The calibration range for CBD and CBD-A were linear from 5 to 500  $\mu$ g/ml. Samples which contain CBD or CBD-A concentration higher than 40% were weaken diluting 10 times before injection. Retention time of CBD-A was at 7.1 min and CBD at 8.1 min.

**Analysis of terpenes** 10 mg of homogenous sample was scaled and diluted with 1 ml of pentane containing 0.04 % of decane as internal standard. The tube containing the sample solution was placed in ultrasonic bath for 5 min and then mixed. 200  $\mu$ L of prepared solution was diluted with 800  $\mu$ L of pure pentane mixed and individually analysed by GC-FID.

An Agilent HP 6890 gas chromatograph equipped with FID was used for the analysis of terpenoids. Separation was accomplished on a Rtx-5 w/Integra-Guard capillary column (30 m length, 0.25 mm i.d. and 0.25  $\mu\text{m}$  df). Injections were carried out in split mode using a general purpose split/splitless liner packed with glass wool. The program started at 50 °C, increased to 280 °C (at 15 °C/min) and held for 15 min for a total of 31 min. 2  $\mu\text{L}$  of each sample was injected with helium as the carrier gas (constant flow mode, 1 ml/min) using a split ratio 1:10. Temperatures were applied 280 °C for the injector, 260 °C for the transfer line. Data was analysed using Chemstation v.D.02.00.275 (Agilent Technologies).

List of the target Terpenes:

- Compound RT
- Decane (IS) 5,165
- $\alpha$ -pinene 4,635
- Myrcene 5,095
- Limonene 5,538
- Linalool 6,176
- E-Caryophyllene 9,328

1. Decane concentration in pentane 0,04% = 1 ml pentane contain 0.292 mg decane.
2. 0.01g of sample dissolved with 1000  $\mu\text{L}$  pentane containing 0.04 % decane.
3. Extract with concentration of 10 mg/ml dissolved 5 times. Final concentration of the extract in solution 2.5 mg/ml (0.0025 g/ml).
4. Final concentration of decane in solution 0.073 mg/ml.
5. 0.073 mg of decane / 0.0025 g of extract = 29.2 mg/g extract
6. Calculations

Peak Area of decane - 29.2 mg/g extract

Peak area of target compound - x mg/g extract

$x = 29.2 \times \text{Peak area of target compound} / \text{Peak area of decane} = \text{amount of target compound mg/ g extract.}$

# ผลทางเภสัชวิทยาของกัญชาทางการแพทย์

## (Pharmacologic effects of medical cannabis)

### 1 กัญชาทางการแพทย์ (medical cannabis)

กัญชาหรือ cannabis หรือ marijuana ได้รับการใช้เพื่อวัตถุประสงค์ทางการแพทย์เป็นเวลานาน เรียกการแพทย์นี้ว่า cannaboid medicine ซึ่งมีในประเทศสหรัฐอเมริกา แคนาดา dronabinol (schedule III), nabilone (schedule II) ซึ่ง US FDA ใ้รับรอง รวมถึง nabiximols(not US FDA) เป็นยาที่ได้จากกัญชา

กัญชาทางการแพทย์ เป็นพืชที่ได้รับการเพาะปลูกเก็บเกี่ยวเพื่อการใช้ใบและส่วนที่อยู่เหนือดอก (flowering tops) เป็นยาหมายเลข 1 ตามตาราง ( schedule I drug) ซึ่งให้ผู้ป่วยได้รับผ่านร้านขายยา และ State-wide programs ผลของสารประกอบ cannabinoid ที่มีต่อตัวรับของเซลล์ ที่เรียกว่า cannabinoid receptors (CB1 and CB2) พบในสมอง สามารถสร้างการตอบสนองทางยาได้หลายชนิด ขึ้นกับสูตรและลักษณะของผู้ป่วย สาร cannabinoid ประเภท delta 9 tetrahydrocannabinol ได้รับการค้นพบว่า มีผลทางจิตใจเป็นลำดับแรก ผลของสารประกอบ cannabinoid ที่สำคัญอื่นๆจำนวนมากยังไม่ได้รับการทำให้ชัดเจน

dronabinol และ nabilone มีที่ใช้สำหรับการรักษาอาการคลื่นไส้และอาเจียนที่เกิดจากการรักษาด้วยเคมีบำบัดมะเร็ง และอาการเบื่ออาหารที่เกิดจากสูญเสียน้ำหนักในผู้ป่วย AIDS อย่างไรก็ตาม การปวดและการเกร็งกล้ามเนื้อ เป็นเหตุผลที่ได้รับการแนะนำเกี่ยวกับการใช้กัญชาทางการแพทย์มากที่สุด การศึกษาเกี่ยวกับกัญชาทางการแพทย์แสดงให้เห็นถึงการดีขึ้นของการปวดและการเกร็งของกล้ามเนื้อชนิดต่างๆ ผลเสียที่มีรายงานนั้นเป็นแบบเฉพาะที่ไม่รุนแรง ส่วนใหญ่เป็นอาการมึนงง (dizziness) ความปลอดภัยที่สนใจเกี่ยวกับกัญชาประกอบด้วยการเพิ่มความเสี่ยงในการก่อโรคจิตเภท (schizophrenia) ในวัยรุ่นผู้ใช้กัญชา การเสื่อมของความจำและการรับรู้ใช้เหตุผล (cognitive) การกิน โดยเด็กแบบอุบัติเหตุ และการขาดวิธีบรรจที่ปลอดภัยสำหรับรูปแบบกัญชาทางการแพทย์ (medical cannabis formulations) ด้วยเภสัชวิทยาของกัญชา และผลของรูปแบบยา (dosage formulations) ชนิดต่างๆมีผลดีและมีความเสี่ยงในการใช้กัญชาเพื่อการรักษาอาการปวดและการเกร็งกล้ามเนื้อ รวมถึงความปลอดภัยในการใช้กัญชาทางการแพทย์ ซึ่งผู้ประกอบการวิชาชีพที่เกี่ยวข้องจำเป็นต้องพิจารณาประกอบกับข้อมูลบุคคลอันเกี่ยวกับการใช้หรือไม่ใช้กัญชาทางการแพทย์

กัญชาได้รับการใช้เพื่อวัตถุประสงค์ทางการแพทย์ใน 2737 ก่อนคริสตกาล ตำราเภสัชกรรมของสหรัฐอเมริกา (US pharmacopeia) ได้จำแนกกัญชาเป็นสารประกอบทางการแพทย์แบบ legitimate medical compound ในปี 1851 แม้ว่าจะมีการทำให้มีโทษทางอาญาในสหรัฐอเมริกา เมื่อ ค.ศ. 1937 ตามที่การเสนอของสมาคมแพทย์อเมริกัน (American medical association) แต่กัญชายังคงมีการใช้ในทางการแพทย์ สืบต่อมาและได้รับการถอดออกจาก US pharmacopeia เมื่อ ค.ศ. 1942 สถานะที่ขยาตาม schedule I ของกัญชานั้น ผู้ป่วยได้รับกัญชาเพื่อวัตถุประสงค์ทางการแพทย์อย่างต่อเนื่องจากโครงการของรัฐ ที่เป็น statewide programs และ จากร้านขายยาที่มีกัญชา หรือ cannabis dispensaries ซึ่งเป็นระบบที่กัญชาทางการแพทย์ได้รับการจัดการให้มีอยู่สำหรับผู้ป่วยที่เข้าเกณฑ์การใช้กัญชาทางการแพทย์

ในทางการแพทย์แคนนาบินอยด์ มีแคนนาบินอยด์ที่มีการใช้ในปัจจุบันของอเมริกาเหนือ คือ หนึ่งมาจากกัญชา (cannabis derived pharmaceuticals) รวม dronabinol (schedule III) , nabilone (Schedule I) และ nabiximols (ไม่ได้รับการรับรองจาก US FDA) Dronabinol, nabilone ได้รับการรับรองใน ค.ศ. 1985 เพื่อรักษาอาการคลื่นไส้ อาเจียนในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยเคมีบำบัดที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาแก้ อาเจียนในแบบ conventional antiemetic therapy ใน ค.ศ. 1992 dronabinol ได้รับการรับรองในการรักษาอาการเบื่ออาหารร่วมกับการสูญเสียน้ำหนักในผู้ป่วย AIDS

Nabiximols เป็นของเหลวสกัดได้จากกัญชาสอง strains ของ cannabis sativa ที่ทำฟอร์มเป็นสเปรย์ เชื้อช่องปาก ซึ่งได้รับการรับรองในแคนาดา นิวซีแลนด์ และ ประเทศสหภาพยุโรป 8 ประเทศ สำหรับ 3 ข้อบ่งใช้ คือ 1 บรรเทาอาการเกร็งกล้ามเนื้อในผู้ใหญ่ที่เป็น multiple sclerosis ซึ่ง ไม่ตอบสนองอย่างเพียงพอต่อการรักษาวิธีอื่น และใช้สำหรับผู้ที่แสดงให้เห็นว่าการดีขึ้นอย่างชัดเจนในการใช้เพื่อรักษาในครั้งแรก 2 บรรเทาอาการปวดประสาทแบบ neuropathic pain ในผู้ป่วยที่มี multiple sclerosis และ 3 การปวดจากมะเร็งที่รุนแรงหรือ intractable cancer pain) มีการศึกษาจำนวนหลายการทดลองในสหรัฐอเมริกา

อันดับสอง คือ phytocannabinoid-dense botanicals (i.e., medical cannabis or marijuana) รวมถึง schedule I medicinal plants medicinal plants cannabis sativa or cannabis indica. Cannabis ruderalis ซึ่งเป็นกัญชาสายพันธุ์ที่สาม มีคุณสมบัติต่อจิตประสาทเล็กน้อยผู้ป่วยที่เข้าร่วมในการศึกษากัญชาทางการแพทย์จะได้รับสายพันธุ์กัญชาหรือ blend grown และ จัดทำภายใต้สัญญาที่ฟาร์มวิจัยของรัฐบาลกลางในมลรัฐมิสซิสซิปปี อย่างไรก็ตาม ผู้ป่วยในสหรัฐอเมริกาค่อนข้างใหญ่ปลูกกัญชาทางการแพทย์เป็นของตนเองหรือซื้อจากร้านขายยา

## 2 เกษขวิทยาคลินิกของกัญชาการแพทย์ (Clinical pharmacology of medical cannabis)

กัญชาได้รับการจัดประเภทเป็นสาร(เสพติด)ประเภท 1 โดย FDA จึงเป็นการยากที่ผู้วิจัยร่วมสมัยที่จะศึกษาเกี่ยวกับกัญชาได้แม้ว่าจะเป็นที่ทราบทั่วกันถึงคุณสมบัติในการรักษาของกัญชามากกว่า 5,000 ปี

กัญชาประกอบด้วยสารประกอบอย่างต่ำ 60 ชนิด บางรายงานระบุถึงในปัจจุบันว่ามีมากกว่า 600 ชนิด ส่วนสำคัญที่รู้จักกันดีคือ cannabinoid ซึ่งเป็น active components ของกัญชา ในปี ช่วง ค.ศ.1960s เมื่อกัญชาได้รับการใช้เพื่อความรื่นรมย์ ได้มีการแยกสาร ชื่อ delta 9 tetrahydrocannabinol (THC) และพบว่า เป็นสารหลักของกัญชาที่ให้ผลต่อจิตประสาท สาร cannabinoid อื่นได้รับการแยกและตรวจพบว่ามีในกัญชาแต่ไม่มีผลทางจิตประสาท

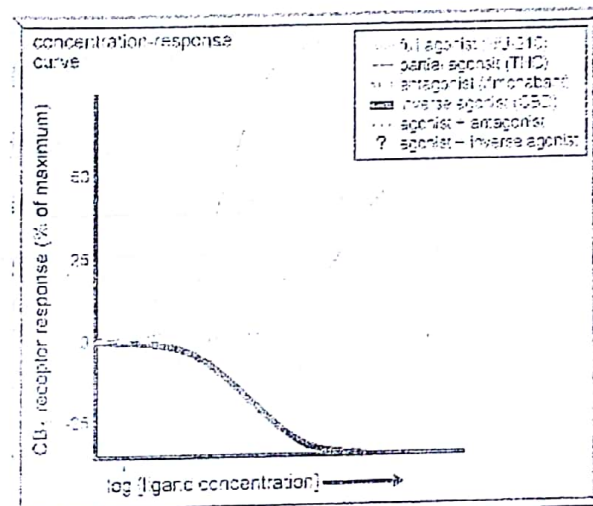


Figure 1. Concentration-response curves of cannabinoid compounds on the CB<sub>1</sub> receptor. The full agonist is the compound HU-210, which is a synthetic cannabinoid; the partial agonists are  $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol (THC), which is a cannabinoid found in cannabis, and anandamide, which is an endocannabinoid found in humans; the antagonist is rimonabant, a synthetic cannabinoid studied for weight control; the inverse agonist is cannabidiol (CBD), which has no direct CB<sub>1</sub> activity but is postulated to be an example of an inverse agonist. It is unknown what the exact combination of agonists, antagonists, and inverse agonists are in cannabis and the result of this combination.

ปัจจุบันกว่า 40 มลรัฐในสหรัฐอเมริกาและโคลัมเบียคริสตริก มีกฎหมายอนุญาตการใช้และการครอบครองกัญชาเพื่อเหตุผลทางการแพทย์ ตารางที่ 1 ซึ่งมลรัฐโคโลราโดและวอชิงตัน ได้ผ่านกฎหมายสำหรับการใช้กัญชาเพื่อความรื่นรมย์(recreational use)ด้วย

ด้วยจำนวนที่เพิ่มขึ้นของมลรัฐที่อนุญาตให้มีการใช้กัญชาด้วยเหตุผลทางการแพทย์และจำนวนผู้ป่วยที่ใช้กัญชาเพิ่มขึ้น ทำให้กลายเป็นความสำคัญที่เปลี่ยนแปลงอย่างมากอันทำให้เภสัชกรและผู้บริหารในระบบสุขภาพต้องเข้าใจศักยภาพของประโยชน์และความเสี่ยงของกัญชาทางการแพทย์ มีความสามารถอธิบายเภสัชวิทยา (pharmacology) ประโยชน์ในการรักษาและความเสี่ยง รวมถึง dosage formulations ที่ได้มีการศึกษาของกัญชาทางการแพทย์ โดยเฉพาะกัญชาทางการแพทย์เพื่อบรรเทาการปวดและการเกร็งกล้ามเนื้อซึ่งเป็นการใช้กัญชาทางการแพทย์ที่มีและใช้มากที่สุด โดยจะประเมินด้วยแนวทางวิธีการที่ต้องมีหลักฐานเชิงลึก (in-depth evidence-based approach)

Table 1. States with Enacted Laws to Allow Marijuana Use for Medical Purposes

State	Year Passed	Possession Limit
Alaska	1998	1 oz usable; 6 plants (3 mature, 3 immature)
Arizona	2010	2.5 oz usable; 0-12 plants <sup>a</sup>
California	1996	8 oz usable; 6 mature or 12 immature plants
Colorado	2000	2 oz usable; 6 plants (3 mature, 3 immature)
Connecticut	2012	1-mo supply (exact amount to be determined)
District of Columbia	2010	2 oz dried; limits on other forms to be determined
Delaware	2011	6 oz usable
Hawaii	2000	3 oz usable; 7 plants (3 mature, 4 immature)
Maine	1999	2.5 oz usable; 6 plants
Massachusetts	2012	60 day supply for personal medical use
Michigan	2008	2.5 oz usable; 12 plants
Montana	2004	1 oz usable; 4 plants (mature), 12 seedlings
Nevada	2000	1 oz usable; 7 plants (3 mature, 4 immature)
New Jersey	2010	2 oz usable
New Mexico	2007	6 oz usable; 16 plants (4 mature, 12 immature)
Oregon	1998	24 oz usable; 24 plants (6 mature, 18 immature)
Rhode Island	2006	2.5 oz usable; 12 plants
Vermont	2004	2 oz usable; 9 plants (2 mature, 7 immature)
Washington	1998	24 oz usable; 15 plants

<sup>a</sup>If the patient lives > 25 miles from the nearest dispensary, the patient or caregiver may cultivate up to 12 marijuana plants in an enclosed, locked facility.

### 3. เกษัชจลศาสตร์(pharmacodynamics)

ในปี 1990 กลไกการออกฤทธิ์ของ cannabinoids หลายชนิด ได้รับการระบุ พร้อมกับการค้นพบ cannabinoid CB1 and CB2 receptors ซึ่ง CB1 receptors พบมีความหนาแน่นในส่วนปลัดขิงของเซลล์ประสาทของ basal ganglia (affecting motor activity) , cerebrum (motor coordination) , hippocampus (short-term memory) , neocortex (thinking) and hypothalamus and limbic cortex (appetite and sedation) ในปริมาณที่น้อยกว่า พบ CB1 receptors ที่ periaqueductal gray dorsal horn (pain) และ เซลล์กัมมิกุ่มกัน CB2 receptors นั้น พบมีส่วนใหญ่บนเซลล์และเนื้อเยื่อกัมมิกุ่มกัน และเมื่อได้รับการ activated จะมีผลต่อกระบวนการอักเสบและกระบวนการกัมมิกุ่มกัน ตัวอย่างเช่น CB2 receptors บนเซลล์เม็ดเลือดขาวอาจปรับเปลี่ยนการเคลื่อนที่ของเซลล์ cell migration แม้ว่าการเกิดผลเหล่านี้ ยากที่จะแยกออกจาก standard dosing

CB2 receptors ยังพบในสมองบนเซลล์ไมโครเกลีย(microglia)

ดังนั้น cannabinoids ได้เริ่มมีการศึกษาสำหรับ โรคอัลไซเมอร์ส แต่บทบาทของ cannabinoids นั้น ยังไม่ได้รับการค้นพบ

สารประกอบ cannabinoids จำนวนมากที่มีในกัญชาทางการแพทย์มีปฏิกริยากับ receptors เหล่านี้ เพื่อสร้างการตอบสนองต่างๆ (รูปที่ 1) คัดจาก Medical cannabis เขียน โดย Borgelt et al

และยังไม่ทราบว่าสารประกอบที่ไม่มีผลต่อจิตประสาท (non psychotropic) ส่วนใหญ่ในกัญชา หรือ cannabidiol (CBD) ให้ผลอย่างไร แต่อาจมีผลตรงข้ามกัน เนื่องจากการศึกษาหลายการศึกษาแสดงว่า CBD ลด psychotropic activity of THC . It has no direct affinity for CB1 and CB2 receptors, แต่พบว่ามันผลในการ enhance the activity ของ endogenous cannabinoid, anandamide (16) เนื่องจากการผลิตที่ควบคุมไม่ได้ของกัญชาทางการแพทย์ในหลายรูปแบบการเตรียม (preparations) ( ทำให้แห้งเพื่อใช้สูบ หรือเป็น น้ำมันเพื่อประยุกต์ใช้ กิน และ คี้ม ) ดังนั้นจึงมีความแตกต่างของความเข้มข้นของสารประกอบ cannabinoid อย่างมากในแต่ละผลิตภัณฑ์ ดังนั้นจึงเป็นการยากที่จะคาดถึงการแสดงผลตอบสนองทางเภสัชวิทยา (pharmacologic response) ของผลิตภัณฑ์จากกัญชา อย่างไรก็ตาม เพราะประสิทธิภาพสัมพัทธ์ (relative efficacy) ของ THC ซึ่งคือความสามารถของยา ที่จะทำให้เกิดการสนองตอบทางชีวภาพในระดับโมเลกุลเป้าหมายเมื่อได้รับการจับตัวแล้ว เปรียบเทียบกับ cannabinoids อื่น ได้พบเป็นทั่วไปแล้วว่าเป็นสารประกอบที่เกี่ยวข้องกับผลทางเภสัชวิทยาของกัญชาเป็นส่วนมาก นักวิจัยในปัจจุบันกำลังพยายามแยก cannabinoids ที่เชื่อมต่อกันไม่ดี ด้วยการหา noncannabinoid targets เกี่ยวกับความเจ็บปวด



(ในการศึกษาที่ other G-protein receptors (e.g., GPR55), G protein-coupled receptors (coupling with micro and gamma opioid receptors) และ transient receptor potential channels (TRPVs) ซึ่ง responsive ต่อ capsaicin กำลังเป็นเป้าหมาย ในตัวอย่าง TRPV เป็นที่น่าพอใจว่า non CB1 และ non CB2 active phytocannabinoids (ไม่ใช่THC) นั้น แสดงให้เห็นว่ามีผลมากที่สุด

ลักษณะทางเภสัชจลศาสตร์ของแคนนาบินอยด์ ได้มีการศึกษาในการศึกษาทางเภสัชวิทยาคลินิก ขนาดเล็ก (Clinical pharmacology) ค่าครึ่งชีวิตของระยะแพร่ (distribution phase) คือ 0.5 ชั่วโมง ขณะที่ค่าครึ่งชีวิตสำหรับระยะท้าย (terminal phase) นั้นแตกต่างกันสูงมากที่ค่าเฉลี่ย 30 ชั่วโมง ทั้งสองอย่างไปด้วยกันกับ THC ซึ่งเป็น highly lipophilic

Cannabidiol มี lipophilic profile คล้ายกับ THC แต่มี terminal half life เพียง 9 ชั่วโมง

การสูบกัญชา เปลี่ยนสาร THC ที่มีอยู่ ประมาณร้อยละ 50 ให้เป็นควัน ซึ่งที่เหลือสูญหายไปเป็นความร้อนหรือเป็นควันที่ไม่ได้หายใจเข้าไป มีถึงร้อยละ 50 ของควันที่หายใจเข้าไป ได้หายใจออกอีกครั้ง และควันที่เหลือจำนวนหนึ่งเข้าสู่กระบวนการเผาผลาญ (metabolism) ในปอด ผลลัพธ์สุดพบว่ามีผลคงอยู่ทางชีวภาพของ smoked dose ของ THC มีระหว่าง 0.10 ถึง 0.25 (18,19) การดูดซึมของ smoked THC เกิดขึ้นภายในเวลานับนาที และค่าครึ่งชีวิตของ distribution phase ของ smoked cannabis แบบเดียวกับ THC ที่ให้ทางเส้นเลือดดำ

แม้ว่าการทำให้เป็นควัน ยังคงใช้เป็นวิธีหลักในการบริโภคกัญชาทางการแพทย์ แต่การทำให้เป็นไอของกัญชา กำลังเพิ่มความนิยมในผู้ใช้กัญชาทางการแพทย์เนื่องจากการลดอันตรายที่จะได้รับจากการปล่อยสารเคมีอันตราย (noxious chemicals) ในร้อยละที่ต่ำอย่างแตกต่างกันมาก การระเหยเป็นไอของแคนนาบินอยด์ จะกลายเป็นไอได้ cannabinoids จะทำให้เป็นไอได้ที่อุณหภูมิต่ำกว่าการสันดาปจริงของวัสดุจากพืช

เมื่อลมร้อนถูกดูดผ่านกัญชา ส่วนประกอบที่สำคัญ จะเป็นละอองในอากาศ และสามารถหายใจโดยปราศจากการก่อให้เกิดควัน

การบริหาร THC เข้าทางปาก มี bioavailability ที่ 5-20 % ใน controlled environments of clinical studies แต่จะต่ำกว่าในผู้ใช้ เพราะความแปรปรวนในการสลายในกระเพาะอาหาร (ซึ่งมีกรดอยู่) and extensive first pass effects

Bioavailability of oral cannabidiol มีพบรายงานที่ 13-19 % แต่ใน primate model หนึ่ง พบว่า intoxication ต้องการถึง 20-50 เท่า ของ ปริมาณที่ให้ทางปาก กับปริมาณที่ให้ทางหลอดเลือดดำ ความ

เข้มข้นสูงสุด (peak concentrations) ของ THC component ของกัญชาทางการแพทย์ที่ให้ทางปากจะช้ากว่าการให้ทางการหายใจและทางหลอดเลือดดำ โดยจะถึงในเวลา 1-3 ชั่วโมง การให้กัญชาทางการแพทย์เข้าทางปากนั้น ในปัจจุบันมีข้อที่กังวลเกี่ยวกับการดูดซึมซึ่งอาจไม่สมบูรณ์และยากที่จะทำ self titration สำหรับขนาดที่เหมาะสม

#### 4. Drug-Dose, Drug-Diseases and Drug-Drug relationships

มีรายงานความแตกต่างอย่างมากในขนาด THC ที่รายงาน ซึ่งให้ผลต่อระบบประสาทส่วนกลาง รายงานที่ทบทวน 165 ของการศึกษาทางเภสัชวิทยาคลินิก ได้พยายามที่จะ normalize dose และช่องทางการบริหาร THC และ เพื่อหาปริมาณที่ต่ำกว่า 7 mg ด้วย medium dose ที่ 7-14 mg และปริมาณสูงที่มากกว่า 18 mg

อย่างไรก็ดี มี known tolerance คือ THC ผ่าน downregulation ของ CB1 receptor และ G-protein activation มี high probability ของ tolerance เล็กน้อยที่ 4 วันของการใช้แบบรายวัน และ low probability ด้วยการให้แบบ intermittent มีการเพิ่มขึ้นของอัตราการเต้นของหัวใจ (เฉลี่ยมากกว่า 19 ครั้งต่อนาที) การเพิ่มขึ้นของความรู้สึกแบบรายบุคคลว่า "high", การลดลงของภาวะตื่นตัวแบบรายบุคคล และการลดลงของความเสถียรของกล้ามเนื้อ เป็นผลแบบ consistent pharmacodynamic ของ THC โดยไม่เกี่ยวกับช่องทางการบริหารยา

เมื่อ pharmacokinetics และ pharmacodynamic ของผลทาง physiologic เหล่านี้ นำไปจัดทำโมเดลภายใต้การบริหารทางเดินหายใจของ THC การ delay พบระหว่างความเข้มข้นใน serum และ peak cardiac (8 นาที) และผลระบบประสาทส่วนกลาง (>30 นาที) และมีหลักฐานว่า THC สะสมในสมองและความเข้มข้นในซีรัม ไม่สัมพันธ์กับผล (ทางสรีระวิทยา) เพราะว่าผลต่อสมองสิ้นสุดเป็นระยะเวลานานกว่าความเข้มข้นในซีรัมที่สูงขึ้น และผลต่อ peripheral cardiac effects และนอกจากนั้นได้พบว่าผลที่มากที่สุดในช่วง compartments (heart) plateau, where as effect on alertness are linear presumably to the point of loss consciousness ผลเหล่านี้ชี้ให้เห็นว่าเป็นการยากที่จะหาความสัมพันธ์ของความเข้มข้นในซีรัมหนึ่งๆกับผลทางสรีระวิทยาหรือความบกพร่องเช่นที่ใช้กับแอลกอฮอล์

กลุ่มประชากรของผู้ป่วยที่แตกต่างกัน อาจมีการตอบสนองต่อกัญชาทางการแพทย์ที่ต่างกัน ระดับของฮอร์โมน เช่น leutinizing hormones, follicle stimulating hormone, prolactin, and growth hormone นั้นเป็นที่รู้ว่าจะทำให้ลดลงในผู้ที่ใช้กัญชาทางการแพทย์ในระยะยาว ฮอร์โมนทำให้ pharmacodynamic profile ของ THC เปลี่ยนแปลง เช่นผู้ป่วยหญิงที่มีระดับเอสโตรเจนสูงกว่า จะไวต่อผล

ของกัญชาทางการแพทย์ ต่อเรื่องความปวด พฤติกรรม และ rewards การใช้กัญชาพร้อมกับยาสูบ นำไปสู่การเพิ่มขึ้นอย่างมากของอัตราการเต้นของหัวใจและระดับ carbonmonoxideแม้ในความเข้มข้นที่ต่ำของ THC

กัญชาทางการแพทย์อาจกล่าวได้ว่า ส่งผลให้เกิดความซับซ้อนขึ้นในภาพรวมทางคลินิกของผู้ป่วย ซึ่งมีความผิดปกติหลายอย่างและได้รับยาอื่น กัญชาอาจเพิ่มความเสี่ยงในผู้ป่วยที่มีปัญหาทางจิตเวช และทางหัวใจและหลอดเลือด ผู้ป่วยด้วยโรคหัวใจและหลอดเลือดที่ใช้กัญชา are subjected to การเพิ่มขึ้นของอัตราการเต้นของหัวใจ และ ลดความผันแปรของอัตราการเต้นของหัวใจ ผลดังกล่าวอาจทำให้แย่ลง ถ้าผู้ป่วยรับยาอื่นที่เพิ่มอัตราการเต้นของหัวใจ (เช่น anticholinergics, alpha agonists, theophylline, tricyclic antidepressants, naltrexone, and amphetamines) การลดลงของภาวะตื่นตัวที่ใช้กัญชา สามารถถูกเสริมฤทธิ์ด้วยยา benzodiazepines, opiate และ tricyclic antidepressants เพราะกัญชาทางการแพทย์ไม่ได้รับการควบคุมหรือดูแลการใช้ด้วยการแพทย์ในแบบ (mainstream medicine) ดังนั้น actual drug-diseases และ drug-drug interaction profiles จำเป็นต้องทำให้ชัดเจนขึ้น

# ผลทางคลินิกของกัญชาทางการแพทย์

## (Clinical effects of medical cannabis)

ในปี 1999 สถาบันการแพทย์ (the institute of medicine) แถลงรายงานที่แสดงว่า cannabinoids อาจมีบทบาทในการรักษาความปวด การเคลื่อนไหว และความจำ แต่ความเสี่ยงที่พบนั้น สัมพันธ์กับการใช้ ในการรายงานให้คำแนะนำ 6 ข้อ แก่วงการแพทย์ที่จะวางพื้นฐานด้านความปลอดภัยและประสิทธิผลของ กัญชา คำแนะนำเหล่านี้ รวมถึงการประเมินผลทางสรีรวิทยาและจิตเวชศาสตร์ ความเสี่ยงด้านสุขภาพของ แต่ละบุคคล และระบบการบริหารของกัญชาทางการแพทย์ที่แตกต่างกันเช่นเดียวกับการวิจัยทางคลินิกแบบ ระยะสั้น (< 6 เดือน) ที่จะหาประสิทธิภาพของกัญชาทางการแพทย์ สำหรับภาวะทางการแพทย์ที่เป็น เป้าหมาย ซึ่งมีการวิจัยทางคลินิกที่มีการควบคุมค่อนข้างน้อย ที่จะประเมินผลของช่องทางการบริหารยา สำหรับกัญชาทางการแพทย์ บางมลรัฐซึ่งอนุญาตให้ใช้กัญชาทางการแพทย์โดยความร่วมมือของผู้ป่วยใน การขึ้นทะเบียนการครอบครองในปริมาณที่กำหนดล่วงหน้าซึ่งกัญชาสำหรับ ภาวะต่างๆ เช่น cachexia, cancer, glaucoma, HIV infection/AIDs, muscle spasms, seizures, severe nausea, severe pain and sleep disorders. ในเวลาเดียวกันในรัฐโคโลราโด และรัฐออริโซนา แห่งสหรัฐอเมริกา ซึ่งได้ชื่อว่าเป็น the most robust state medical marijuana registries ซึ่งให้ข้อมูลประชากรเกี่ยวกับผู้ที่ได้รับอนุญาตให้ใช้กัญชาทาง การแพทย์ได้สำหรับข้อชี้บ่งใด ในสองมลรัฐนั้นบุคคลอาจใช้กัญชาทางการแพทย์เพื่อข้อชี้บ่งมากกว่าหนึ่ง ได้ ร้อยละ 89 (ออริโซนา) และร้อยละ 94 (โคโลราโด) ของผู้ป่วยได้รับการขึ้นทะเบียนสำหรับอาการปวด เรื้อรังหรือรุนแรง ร้อยละ 14 (ออริโซนา) และร้อยละ 17 (โคโลราโด) ได้รับการขึ้นทะเบียนสำหรับอาการเกร็ง กล้ามเนื้อตามที่ความปวดและการเกร็งกล้ามเนื้อเป็นเหตุผลร่วมมากที่สุดที่ใช้กัญชาทางการแพทย์ บทความนี้จะมุ่งเน้นที่ผลการรักษาของกัญชาทางการแพทย์สำหรับสองสภาวะนี้

### 1. การปวด (Pain)

ผลแก้ปวดของกัญชาอาจเกี่ยวกับกลไกที่ต่างกันหลายประเภท รวมทั้งแต่ไม่จำกัดเฉพาะเรื่อง including modulation ของ rostral ventromedial medulla neuronal activity ผล antinociceptive ใน descending pain pathways และคุณสมบัติ ด้านการอักเสบโดยกระทำผ่าน prostaglandin synthesis inhibition กัญชาทาง การแพทย์ในรูปแบบต่างๆให้การตอบสนองที่เป็นบวกสำหรับผู้ป่วยด้วยอาการปวดประเภทต่างๆ เช่น neuropathic, chronic, postoperative, and that related to fibromyalgia, rheumatoid arthritis, multiple sclerosis, และ มะเร็ง

Table 2. Clinical Trials of Smoked Cannabis for Pain

Study Drug (% of THC)	Condition Studied	No. of Patients	Outcome	Adverse Effects
Smoked cannabis only (11%), oral cannabis only (46%), combined oral + smoked cannabis (43%) vs nonuser of cannabis <sup>41</sup>	Fibromyalgia	56 (28 users and 28 nonusers)	Improvement in pain and stiffness ( $p < 0.001$ ), enhancement of relaxation ( $p < 0.05$ ), and increased somnolence ( $p < 0.05$ ) and feeling of well-being ( $p < 0.001$ ) on visual analog scale	Most frequent adverse effects were somnolence (18/23), dry mouth (17/23), sedation (12/23), dizziness (10/23), high (9/23), tachycardia (8/23), conjunctival irritation (7/23), and hypotension (6/23); no serious events occurred
Smoked cannabis (0%, 2.5%, 6%, 9.4%) 3 times/day $\times$ 5 days (crossover every 1-4 days) <sup>42</sup>	Posttraumatic or postsurgical neuropathic pain	24	Daily pain intensity was lower with cannabis with 9.4% THC content than with 0% ( $p = 0.023$ ) on numeric rating scale	Total of 243 mild and 6 moderate adverse events reported; no serious or unexpected adverse events; most frequent events in group receiving cannabis with 9.4% THC content were headache, dry eyes, burning sensation, dizziness, numbness, and cough
Smoked cannabis (1-8%) or placebo 5 days/week $\times$ 2 wks <sup>43</sup>	Neuropathic pain in patients infected with human immunodeficiency virus	28	Improvement in pain on descriptor differential scale with cannabis ( $p < 0.016$ )	Most events were mild and self-limiting; 3 were treatment-limiting toxicities (cannabis-induced psychosis, cough, intractable diarrhea); other effects that were more frequent with cannabis use were concentration difficulties, fatigue, sleepiness, and sedation
Smoked cannabis (3.5% or 7%) or placebo <sup>40</sup>	Central and peripheral neuropathic pain	38	Cannabis improved pain on visual analog scale ( $p = 0.016$ ); cannabis improved the following types of pain: sharp ( $p < 0.001$ ), burning ( $p < 0.001$ ), aching ( $p < 0.001$ ), sensitive ( $p = 0.033$ ), superficial ( $p < 0.01$ ), and deep ( $p < 0.001$ ); cannabis provided greater relief as shown on the global impression scale ( $p < 0.01$ )	Psychotropic effects were minimal and well-tolerated; some acute cognitive effects were noted at high doses, especially with memory
Smoked cannabis (3.56%) or placebo TID $\times$ 5 days <sup>40</sup>	Human immunodeficiency virus-associated sensory neuropathy	50 (25 users and 25 nonusers)	$> 30\%$ pain reduction reported by 52% of the cannabis group and by 24% of the placebo group ( $p < 0.04$ )	No serious events reported
Smoked cannabis single doses (2%, 4%, and 8%) given in random order or placebo <sup>46</sup>	Capsaicin-induced pain and hyperalgesia	15	Pain reduction with medium dose only on pain scores and McGill Pain Questionnaire at 45 min after cannabis administration	Generally well tolerated; dyspnea, dry mouth, feeling cold, and somnolence were reported

ในการศึกษาประเมินการใช้กัญชาแบบให้ควัน เปรียบเทียบกับ placebo พบว่ามีฤทธิ์ขึ้นของอาการปวดอย่างเห็นได้ชัด (ดังตาราง )

และการศึกษานี้รวมผู้ป่วยจำนวนน้อย(15-56) และใช้บุหรี่ที่มีใส่ THC โดย THC ที่ใส่ขึ้นกับสายพันธุ์ของกัญชาที่ใช้ โดยทั่วไปที่มี THC สูงกว่า (ถึง ร้อยละ 9.4) พบว่ามีประสิทธิภาพต่อการบรรเทาปวดมากกว่า กลุ่มนักวิจัยกลุ่มหนึ่งได้ศึกษาการลด neuropathic pain พบว่าการใช้กัญชาแบบให้ควันให้ผลดีพอประมาณ เมื่อเปรียบเทียบกับยาชนิดอื่นที่ใช้สำหรับ neuropathic pain เช่น gabapentin, pregabalin (ลดลง 0.7 บนสเกล 10 เซนติเมตร เปรียบเทียบกับ 1.2 , 1.3 ตามลำดับ) แม้ว่าผลเสียที่ชัดเจนจำนวนเล็กน้อยนั้นมีรายงาน ได้แก่ somnolence, headache, dry mouth, sedation,dizziness, conjunctival irritation/dry eyes, hypotension,difficulty with concentration and/or memory โดยมีปริมาณที่ใช้ในการแสดงในตารางที่ ๒ ซึ่งพบความสัมพันธ์ แบบ dose response relationship ( ปริมาณ THC ที่สูง ให้ผลการรักษาที่ดีกว่า) และพบมีปัจจัยหลายอย่างเกี่ยวกับ effective dose ได้แก่ความทนต่อยา รูปแบบยาที่ใช้ ความถี่ของการได้รับปริมาณยา และประสบการณ์ที่เป็นผลเสีย ดังนั้นปริมาณใช้ต่อครั้ง หรือโดส สำหรับเรื่องการปวด จะแตกต่างกันไประหว่างบุคคล

Nabiximols ซึ่งเป็นสเปรย์ในช่องปาก ที่เป็นส่วนผสมของ THC and CBD เท่ากัน ยังไม่ได้รับการรับรองจาก FDA กำลังมีการศึกษาในการทดลองกับผู้ป่วย neuropathic and chronic pain จำนวนหลายการศึกษาในแต่ละการศึกษาให้ผลลดการปวดอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อเปรียบเทียบกับ placebo ในการศึกษาเหล่านี้ ผู้ป่วยยังคงได้รับยาแก้ปวดในการเริ่มต้นยา(จากกัญชา) ดังนั้นอาการปวดที่บรรเทาจากยาในการศึกษานั้นเกินกว่าผลที่จะได้รับจากการแก้ปวดที่มีอยู่ของผู้ป่วย และรายงานผลเสียข้างเคียง ได้แก่ dizziness, sedation, feeling intoxicated และคลื่นไส้ นับเป็นข้อจำกัด คือ การศึกษาเหล่านี้มีจำกัดความเกี่ยวกับประเภทของการปวดที่ต่างกัน และ รวมเอาผู้ป่วยที่ใช้ยาแก้ปวดมาตรฐานเข้าด้วย ดังนั้น Nabiximols อาจเป็นสิ่งที่ควรสนใจสำหรับการปวดที่ไม่ตอบสนองต่อยาแก้ปวดที่มีอยู่

Oral THC(dronabinol 5-20 mg) ยังไม่ได้รับการศึกษา การบรรเทาปวดอย่างเห็นได้ชัดใน visual analog pain assessment สำหรับ healthy volunteers (under experimental pain conditions) หรือ ผู้ป่วยที่มีภาวะปวดเรื้อรังหรือการปวดหลังจากผ่าตัดมดลูก

ในผู้ป่วยที่ปวดจากมะเร็ง ได้รับเพียงโดสเดียวของ placebo หรือ THC 5,10,15, or 20 mg พบภาวะความไม่ปวดเฉพาะ THC at higher 15 and 20 mg doses ผู้รายงานระบุว่า 10, 20 oral THC เท่ากับ 60, 120 mg ของ codeine ตามลำดับ สำหรับบรรเทาการปวด และผลเสียข้างเคียงจาก oral THC (somnolence, dizziness, ataxia, และ blur vision ) อาจทำให้ THC เป็น ideal medication สำหรับอาการปวดเรื้อรัง

ผลหายปวดของ dronabinol 10 mg/day เป็นเวลา ๓ สัปดาห์ ในผู้ป่วย 24 คน ที่มี multiple sclerosis แสดงการบรรเทาปวดสัมพัทธ์ในค่าของ pain scores (-20.5%, 95 % confidence interval (CI) -37.5 % to -4.5 %) เมื่อเปรียบกับ PLACEBO ไม่มีรายงานเหตุการณ์ที่เป็นผลเสีย แต่ผู้ป่วยที่ได้รับ dronabinol มีรายงาน dizziness และ light-headedness

Nabilone ได้รับการศึกษาเพื่อการรักษาอาการปวด ใน randomized double blind study กับผู้ป่วย 40 รายด้วย fibromyalgia ซึ่งวัดการปวดและคุณภาพชีวิต โดยใช้ visual analog scale และ the fibromyalgia impact questionnaire , visual analogscale เป็นสเกลต่อเนื่องจาก 0-10 บน 10 – cm line (or 100 mm) that was anchored by descriptors (e.g. 0 is no pain and 10 is worst imaginable pain) The fibromyalgia impact questionnaire is an instrument designed to quantify the overall impact of fibromyalgia over many dimensions (eg, function, pain level, fatigue, sleep disturbance and psychological distress) และมีสกอรั 1-100 โดยที่ค่าต่ำคือกรณีที่ดีที่สุด

พบว่ามีการลดของ pain score อย่างชัดเจน จาก visual analog scale (-2.04,  $p < 0.02$ ) fibromyalgia impact questionnaire (-12.07,  $p < 0.02$ ) และได้พบ 10 point anxiety scale (-1.67,  $p < 0.02$ ) หลังจากรักษาด้วย Nabilone เมื่อเขาได้รับการไตรเตรท จาก 0.5 mg/day to 1 mg twice a day เป็นเวลา 4 สัปดาห์ ผลนี้ชี้ว่า อาการปวด, disease impact and anxiety ให้ผลลดอย่างมีนัยสำคัญ แม้ไม่มีรายงานผลข้างเคียงที่รุนแรง ผู้ป่วยที่ได้ nabilone มีอาการข้างเคียงมากกว่า (1.54,  $p < 0.05$ ) ด้วยอาการที่พบบ่อยคือ drowsiness, dry mouth, vertigo and ataxia ผู้วิจัยรายงานว่า การปวดที่ลดลงพบในกลุ่มที่ใช้ nabilone คล้ายกับกลุ่มที่ใช้ยาอื่นสำหรับ fibromyalgia ได้แก่ fluoxetine, tramadol, pramipexole ในอีกการศึกษาที่ใช้ high dose nabilone (2 mg ทุก 8 ชั่วโมง เป็นเวลา 24 ชั่วโมง ๗) แสดงให้เห็นว่ามีการเพิ่มขึ้น หรือ แคลง ใน pain scores สำหรับผู้ป่วยที่ได้รับมอร์ฟีนด้วยหลังจากรักษาด้วย ketoprofenand, placebo ผู้วิจัยรายงานว่า ผลที่ไม่คาดคิดอาจเกิดจาก ผลของ paradoxical หรือ ผลการนอนหลับ (sedative effects of cannabinoids) ที่ปริมาณสูง

การวิเคราะห์แบบ meta analysis ประเมินว่ารูปแบบที่แตกต่างของกัญชาที่ใช้ รักษาความปวด รายงานแรกเป็น systematic review และ meta analysis ของ 18 double blind randomized controlled trials ที่เปรียบเทียบ สารสกัดจากกัญชาในรูปแบบการเตรียมต่างๆกัน กับ placebo ในผู้ป่วยที่มีอาการปวดเรื้อรัง

แบบของกัญชาที่เตรียมประกอบด้วย THC และให้ในช่องทางใดๆ ในการศึกษาส่วนมากรวม nabiximols, dronabinol, หรือ nabilone การใช้กัญชาเพื่อการรักษาแสดงให้เห็นถึงความแตกต่างของค่าเฉลี่ยของระดับความแรงของการปวดจากข้อมูลพื้นฐานของการปวดที่มีอยู่ โดยมีค่า -0.61 (95% CI, -

0.84, -0.37) การทบทวนและ meta-analysis ยังได้ประเมินอันตรายด้วย และพบว่า มีการเปลี่ยนแปลงทางอารมณ์เช่น euphoria ในผู้ใช้กัญชา อย่างมีนัยสำคัญ (odd ratio or OR 4.11, 95% CI 1.33-12.72 number needed to harm (NNH) 8) และอันตรายอื่นที่พบได้แก่ alteration in perception ( odd ratio or OR 4.51, 95% CI 3.05-6.66 number needed to harm (NNH) 7)

มีเหตุการณ์ที่พบ พบมีผลต่อระบบการทำงานของกล้ามเนื้อ ที่ odd ratio หรือ OR 3.93, 95% CI 2.83-5.47 และมีจำนวนที่ต้องการที่จะทำให้เกิดอันตราย คือ number needed to harm (NNH) 5) และเหตุการณ์ที่เปลี่ยน cognitive function (odd ratio or OR 4.46, 95% CI 2.37-8.37 number needed to harm (NNH) 8) ผู้วิจัยสรุปว่ากัญชาอาจให้ผลดีในการรักษาความปวดเรื้อรังระดับปานกลาง แต่มีประโยชน์แบบ partially หรือ completely offset โดย potential harms

ผู้ป่วย HIVที่มีการปวดเกี่ยวกับ sensory neuropathy ได้รับการประเมินด้วย systematic review and meta-analysis ของรายงานการวิจัย 14 รายงาน ของ randomized controlled trials พบว่ามี greater efficacy for pain on a visual analog scale included smoked cannabis ( RR 2.38 , 95 % CI 1.38-4.10 NNT 3.38)

## 2. อาการเกร็งกล้ามเนื้อ (Muscle spasm)

Nabiximols( THC:CBD extract) เป็นสารจากกัญชาตัวแรกที่ได้มีการศึกษาถึงผลการรักษาในผู้ป่วยที่มีการเกร็งของกล้ามเนื้อ (spasticity) ในผู้ป่วยโรค multiple sclerosis ซึ่งการเกร็งของกล้ามเนื้อ มักมีการปวดร่วมด้วย แคนนาบินอยด์ทั้ง exogenous และ endogenous ได้แสดงให้เห็นว่า มีผลลดการเกร็งของกล้ามเนื้อในสัตว์ทดลอง ซึ่งใช้เป็นการรักษาแบบเดี่ยวหรือการรักษาเพิ่มจากยาที่ผู้ป่วยได้รับซึ่งยาดังกล่าวไม่ให้ผลเต็มในการด้านการเกร็งของกล้ามเนื้อ

## 3. ความปลอดภัย (Safety)

แม้ว่าในการทดลองชี้ให้เห็นว่ากัญชาการแพทย์ให้ผลไม่พึงประสงค์ตั้งแต่เล็กน้อยถึงปานกลาง และในการทำ systematic review ของ 31 การศึกษา ( 23 RCT และ 8 observational studies) มีรายงานอาการไม่พึงประสงค์จำนวน 4,779 กรณีที่ผู้ป่วยซึ่งได้รับ cannabinoid เป็นเวลา 8-12 เดือน ได้รายงาน ร้อยละ 96.6 เป็นอาการไม่รุนแรง เช่น งุนงง มีรายงานมากที่สุดร้อยละ 15.5 ในจำนวนที่รายงานมีอาการรุนแรง ก็ร้อยละ 3.4 มีอาการอาเจียน



#### 4. ผลทางจิตเวช (Psychiatric Implication)

ด้วยผลตอบสนองของกัญชาขึ้นกับขนาด สายพันธุ์ ความถี่ในการใช้ ผู้ใช้บางคนเกิดอาการเล็กน้อยเหล่านี้คือ รู้สึกเป็นสุข ง่วงนอน ผ่อนคลาย หิว มี enhanced sensory input ร่วมกับอาการบกพร่องใน attention สมดุล การให้เหตุผล การตัดสินใจ ความจำ และการรับรู้เวลา ผู้ใช้บางคนมีความวิตกกังวล หวาดระแวง disorientation และ psychosis และเชื่อว่าความเข้มข้นของ cannabidiol สัมพันธ์กับอาการ fewer psychotic ที่พบ