

กัญชามีประโยชน์ในการระงับปวดจริงหรือไม่

ศศิกานต์ นิมมานรัชต์¹, โจมพัคตร์ มณีวัต²

¹ภาควิชาวิสัญญีวิทยา คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์ ประเทศไทย

²สาขาการพยาบาลผู้ใหญ่ผู้สูงอายุทางศัลยศาสตร์ คณะพยาบาลศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์ ประเทศไทย

Cannabinoids: Do They have Clinical Usefulness for Pain Relief?

Sasikaan Nimmaanrat¹, Khomapak Maneewat²

¹Department of Anesthesiology, Faculty of Medicine, Prince of Songkla University, Songkhla, Thailand

²Adult and Elderly Nursing Department (Surgical Nursing), Faculty of Nursing, Prince of Songkla University, Songkhla, Thailand

กัญชา (marijuana) เป็นพืชในกลุ่มที่มีสารออกฤทธิ์ต่อจิตประสาทที่ได้รับความนิยมมากที่สุดในโลก มีการนำกัญชามาใช้ทั้งเพื่อสันทนาการและประโยชน์ทางการแพทย์ สารที่สกัดได้จากกัญชามีมากกว่า 100 ชนิด โดยเตตราไฮโดรแคนนาบินอยด์ (ทีเอชซี) เป็นตัวที่รู้จักกันดีที่สุด ส่วนแคนนาบิไดโอด (ซีบีดี) เป็นส่วนประกอบหลักของกัญชาที่ไม่ออกฤทธิ์ต่อจิตประสาท การศึกษาในสัตว์ทดลองได้ผลการระงับปวดที่ดีกว่าการศึกษาในมนุษย์ในปัจจุบันนี้ ยังขาดหลักฐานเชิงประจักษ์คุณภาพดีที่แสดงถึงประสิทธิผลของสารสกัดกัญชาในการระงับปวด

Cannabis (marijuana) is the most popular psychoactive substance in the world. Cannabis is now a center of attention in many countries because of its roles for recreational and medicinal purposes. There are at least 500 cannabinoids found in cannabis, of which 104 of them have been identified. Among all cannabinoids, Δ^9 tetrahydrocannabinol (THC) is the best known ingredient. THC is the dominant psychoactive component in plant-based marijuana or Cannabis sativa. Cannabidiol (CBD) is a main non-psychoactive (non-intoxicating) and potentially therapeutic component of cannabis. Studies reveal a more favorable analgesic benefit of cannabinoids in animals compared to humans. The benefits of cannabinoids in treating many conditions of chronic pain are uncertain as there is no good evidence to show its favorable analgesic effect.

Keywords: cannabis, cannabinoids, pain relief

วิสัญญีสาร 2564; 47(3): 253-9. • Thai J Anesthesiol 2021; 47(3): 253-9.

กัญชา (marijuana) มีชื่อวิทยาศาสตร์ว่าแคนนาบิส ซาติวา (Cannabis sativa) เป็นพืชในกลุ่มที่มีสารออกฤทธิ์ต่อจิตประสาทที่ได้รับความนิยมใช้กันอย่างแพร่หลายมากที่สุดในโลก ในปัจจุบันนี้หลายประเทศทั่วโลกให้ความสนใจกัญชาเพราะนำมาใช้ได้ทั้งเพื่อความบันเทิงและทางการแพทย์^{1,2} กัญชามีสารสำคัญที่ออกฤทธิ์หลักคือแคนนาบินอยด์ (cannabinoids) เป็นองค์ประกอบมากกว่า 500 ชนิด ซึ่ง

สามารถระบุจำแนกได้แล้ว 104 ชนิด³ แคนนาบินอยด์ที่รู้จักกันดีที่สุดคือ เตตราไฮโดรแคนนาบินอยด์ (Δ^9 tetrahydrocannabinol) ซึ่งมีชื่อย่อว่า ทีเอชซี (THC) และแคนนาบิไดโอด (cannabidiol) หรือ ซีบีดี (CBD) ทีเอชซี (THC) เป็นส่วนประกอบหลักของกัญชาที่ออกฤทธิ์ต่อจิตประสาท⁴ ในขณะที่ ซีบีดี (CBD) เป็นส่วนประกอบหลักของกัญชาที่ไม่ออกฤทธิ์ต่อจิตประสาท ไม่ทำให้เกิดพิษ และมีแนวโน้มว่าให้

Correspondence to: Sasikaan Nimmaanrat, MD., E-mail: snimmaanrat@yahoo.com.au

Received 23 Jul 2020, Revised 15 Aug 2020, Accepted 16 Aug 2020

ผลการรักษาทางการแพทย์ได้ CBD ไม่ออกฤทธิ์ที่ตัวรับแคนนาบินอยด์ในร่างกายทั้ง 2 ตัว (cannabinoid [CB] receptors: CB₁ และ CB₂) CBD สามารถลดอาการต่างๆ ที่เกิดจาก THC ได้ ซึ่งได้แก่อาการวิตกกังวล (anxiety) ตื่นตระหนกต่อเหตุการณ์ (panic attacks) อาการผิดปกติด้านจิตใจหรือทางจิตเวช (psychotic symptoms) ความคิด ความจำบกพร่อง (cognitive impairments) รวมทั้งอาจลดการเสพติด (THC dependence) ได้ โดยที่ CBD ไม่มีผลต่ออาการเคลิบเคลิ้มที่เกิดจาก THC ทั้งผลเสริม (reinforcing effect) ความรู้สึกที่ตัวรับเป็นหิน และความผ่อนคลาย⁵ สารสกัดกัญชาจากธรรมชาติและที่สังเคราะห์ขึ้นได้ถูกนำมาใช้ศึกษาเพื่อทดสอบประสิทธิผลทางการรักษาและที่ผ่านมาพบว่าได้ผลในการบำบัดรักษาอาการต่างๆ เช่น ลมชัก คลื่นไส้ อาเจียน สำหรับผลในการควบคุมความปวดนั้นก็ได้มีการศึกษาด้วยเช่นกัน

กลไกที่แท้จริงของ THC ในการออกฤทธิ์ระงับปวดยังไม่ทราบแน่ชัด จึงยังไม่มีสารสกัดกัญชาที่ชัดเจนในขณะนี้ และพบว่าการศึกษาที่ทำในสัตว์ทดลองให้ผลการระงับปวดที่ดีกว่าเมื่อเปรียบเทียบกับการศึกษาในมนุษย์⁶ จนถึงขณะนี้มีการค้นพบตัวรับแคนนาบินอยด์เพียง 2 ตัวทั้งที่คาดการณ์ว่าน่าจะมีตัวรับแคนนาบินอยด์ตัวอื่นๆ ด้วย⁷ มีการค้นพบ endocannabinoids ซึ่งเป็น physiologic ligands ในระบบกลไกต่างๆ ของร่างกายหลายระบบ ดังนั้น endocannabinoid system จึงเป็นอีกเป้าหมายหนึ่งของการทำวิจัยด้านการระงับปวด

THC อาจมีผลต่ออารมณ์ในกระบวนการรับรู้ความปวด⁸ การกระจายตัวของตัวรับแคนนาบินอยด์ที่สมองส่วนลิมบิก และสมองส่วนหน้าบ่งบอกว่าแคนนาบินอยด์มีผลต่ออารมณ์ในกระบวนการรับรู้ความปวดอย่างโดดเด่น จากการศึกษาโดยใช้การตรวจด้วยเครื่องสร้างภาพด้วยสนามแม่เหล็กไฟฟ้าแบบฟังก์ชันนอล (functional magnetic resonance imaging: fMRI) พบว่า THC ลดความไม่สุขสบายจากความปวดที่เกิดจาก capsaicin (capsaicin-induced pain) แต่ไม่สามารถลดระดับความรุนแรงของความปวด⁹

การศึกษาในสัตว์ทดลอง (Animal studies)

มีการวิจัยเชิงทดลองเพื่อทดสอบผลของการกระตุ้นตัวรับแคนนาบินอยด์ (CB₂ agonist: JWH015) ที่ไซลันหลังต่อการบรรเทาความปวดจากมะเร็งในหนู 72 ตัวที่ได้รับสารก่อมะเร็งชนิดไฟโบรซาร์โคมา (fibrosarcoma) ที่กระดูกต้นขา สุ่มหนูเข้ากลุ่มเปรียบเทียบกับระหว่างกลุ่มที่ได้สารกระตุ้นตัวรับแคนนาบินอยด์ กลุ่มควบคุม และกลุ่ม sham โดยติดตามผลใน

วันที่ 14 หลังจากได้รับสารก่อมะเร็ง ใช้การตรวจด้วยการสัมผัสสะกิดเพื่อหา tactile allodynia และด้วยความร้อนเพื่อหา thermal hyperalgesia ผลการศึกษาพบว่าการฉีดสารกระตุ้นตัวรับแคนนาบินอยด์เข้าน้ำไขสันหลังอาจช่วยบรรเทาความปวดจากมะเร็ง โดยอาจลดการทำงานที่ผ่านมาทาง NR2B (NR2B-dependent activity) ที่ไซลันหลัง [NR2B คือ 2B subunit ของ N-methyl-D-aspartate (NKDA) receptor] แคนนาบินอยด์จึงอาจมีประโยชน์ในการลดปวดจากมะเร็งได้อีกทางหนึ่งหรือใช้ร่วมกับยาตัวอื่น¹⁰

มีการศึกษาที่ทดสอบประสิทธิผลของการให้สาร WIN 55,212-2 ต่อความปวดจากเนื้องอกกระดูกในหนูทดลอง ผลการศึกษาพบว่าการฉีดสาร WIN 55,212-2 ซึ่งเป็น CB receptor agonist ทางช่องน้ำไขสันหลังลดพฤติกรรมความปวดจากเนื้องอกกระดูกในหนูผ่านกลไกตัวรับแคนนาบินอยด์ที่ไซลันหลังคือ CB₁ และ CB₂ ผู้วิจัยสรุปว่าการฉีดสารกระตุ้นตัวรับแคนนาบินอยด์ทางช่องน้ำไขสันหลังอาจจะเป็นวิธีใหม่ในการบรรเทาความปวดจากเนื้องอกกระดูก¹¹ นอกจากนี้ยังมี การศึกษาในหนูเพื่อทดสอบประสิทธิผลของของสาร AM1241 ซึ่งเป็นตัวกระตุ้นตัวรับแคนนาบินอยด์ชนิดที่ 2 ที่ไซลันหลัง (CB₂ receptor agonist: AM1241) ผลการศึกษาแสดงให้เห็นว่า AM1241 เกี่ยวข้องกับผลด้านการเกิดความปวดจากตัวกระตุ้นที่ปกติไม่ทำให้เกิดความปวด (anti-allodynic effect) จึงอาจมีประโยชน์ในการใช้บรรเทาความปวดจากเนื้องอกกระดูก¹²

มีการศึกษาที่แสดงว่าการให้สาร AM1241 แบบทั่วร่างกาย (systemic administration) มีผลลดความปวดที่เกิดขึ้นเอง (spontaneous pain) และความปวดที่เกิดขึ้นเมื่อมีการกระตุ้น (evoked pain) ในหนูที่ปวดกระดูกจากมะเร็ง การให้ AM1241 ระยะยาวสามารถลดการทำลายมวลกระดูก และการเกิดกระดูกหักจากพยาธิสภาพของโรค (pathologic fracture) ได้อย่างมีนัยสำคัญ¹³

การศึกษาทางคลินิก (Clinical studies)

ตามที่ได้กล่าวมาแล้วว่าสารแคนนาบินอยด์มีทั้งที่สกัดจากธรรมชาติและที่สังเคราะห์ขึ้น สำหรับแบบธรรมชาติที่สกัดจากพืชกัญชามีความแรงจากระดับความเข้มข้นของแคนนาบินอยด์ชนิด THC อย่างหลากหลายตั้งแต่ขนาดต่ำสุดที่มีความเข้มข้นร้อยละ 1 ไปจนถึงความเข้มข้นสูงสุดที่ร้อยละ 12.4¹⁴ ความแรงของกัญชาขึ้นอยู่กับสายพันธุ์และวิธีการเพาะปลูกเก็บเกี่ยว การใช้ก็มีหลากหลายรูปแบบตั้งแต่การสูบบนุหรือ สูดดมไอระเหย หรือบริโภค เช่น ผสมในอาหารหรือเครื่องดื่ม¹⁵ มียาหรือผลิตภัณฑ์กัญชาสังเคราะห์ที่ผลิต

และจัดจำหน่ายเพื่อการค้า เช่น dronabinol, nabilone และ nabiximol ตัวที่ถูกนำมาวิจัยศึกษามากที่สุดในทางคลินิกคือ nabiximol (sativex®) ซึ่งประกอบไปด้วย THC และสารอนุพันธ์อื่นๆ รวมทั้ง CBD ยาตัวนี้อยู่ในรูปแบบสเปรย์พ่นในช่องปากให้ดูดซึมผ่านเยื่อช่องปากที่บริเวณกระพุ้งแก้มหรือใต้ลิ้น

มีการนำสารสกัดกัญชามาศึกษาเพื่อลดความปวดจากหลากหลายสาเหตุ ผลการศึกษาก็หลากหลายหรือแม้กระทั่งขัดแย้งกันเอง¹⁵ อย่างไรก็ตาม พบว่าสารสกัดกัญชาช่วยในเรื่องของการปรับอารมณ์ให้ดีขึ้น¹⁶ ลดความวิตกกังวล¹⁷ และทำให้นอนหลับได้ดีขึ้น¹⁸

การศึกษาทางคลินิกที่รวบรวมไว้ในครั้งนี้จะเน้นการศึกษาประสิทธิผลของสารสกัดกัญชาต่อการจัดการความปวดจากมะเร็งเป็นหลัก

การวิจัยแบบสุ่มชนิดมีกลุ่มควบคุมในผู้ป่วยมะเร็งที่มีความปวดที่ยังควบคุมไม่ได้ เปรียบเทียบผู้ป่วยที่ได้รับสารสกัดกัญชาในรูปแบบสเปรย์พ่นในช่องปากที่มีทั้งอนุพันธ์ THC และ CBD (nabiximol) ขนาดต่างๆ กันกับผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอกเป็นระยะเวลา 5 สัปดาห์ ผลการศึกษาพบว่าจำนวนผู้ป่วยในแต่ละกลุ่มที่มีระดับความปวดลดลงร้อยละ 30 ไม่มีความแตกต่างกัน อย่างไรก็ตาม จากการวิเคราะห์ทางสถิติแบบ continuous responder analysis พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับ nabiximol มีการควบคุมความปวดที่ดีกว่าโดยเฉพาะในรายที่ได้รับยาขนาดต่ำหรือปานกลาง¹⁹

การวิจัยเชิงทดลองแบบสุ่มชนิดมีกลุ่มควบคุมแบบปกปิดสองทางในผู้ป่วยมะเร็งระยะสุดท้ายที่มีความปวดระดับปานกลางถึงรุนแรงและก่อนหน้านี้ได้รับโอปิออยด์ฤทธิ์แรงมาก่อน สุ่มเข้ากลุ่มแรกให้ได้รับสารสกัดกัญชาที่มีทั้งอนุพันธ์ THC และ CBD ผ่านทางเยื่อช่องปากเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับสารสกัดกัญชาที่มีเฉพาะอนุพันธ์ THC และกลุ่มที่ได้รับยาหลอก ควบคุมหัวใจติดมัทนซ์ให้ได้ปริมาณครั้งละ 100 ไมโครลิตร (µL) ซึ่งจะให้ได้ THC ขนาด 2.7 มิลลิกรัมและ CBD ขนาด 2.5 มิลลิกรัมในผู้ป่วยกลุ่มแรกที่ได้รับสารสกัดกัญชาที่มีทั้งอนุพันธ์ THC/CBD และ THC ขนาด 2.7 มิลลิกรัมในผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับเฉพาะ THC เป็นระยะเวลา 14-20 วัน ผู้ป่วยสามารถปรับเพิ่มยาด้วยตนเองแต่ควบคุมไม่ให้เกิน 8 ครั้งใน 3 ชม. หรือ 48 ครั้งใน 24 ชม. ผลการศึกษาพบว่าความปวดของผู้ป่วยในกลุ่มที่ได้รับสารสกัดกัญชาชนิด THC/CBD ลดต่ำกว่ากลุ่มที่ได้รับ THC ชนิดเดียวและกลุ่มที่ได้รับยาหลอก โดยไม่พบการเปลี่ยนแปลงอย่างมีนัยสำคัญของความปวดในกลุ่มที่ได้รับ THC เพียงอย่างเดียว และผู้ป่วยทั้ง 3 กลุ่มใช้ยาเสริมไม่ต่างกัน²⁰

มีการนำ nabilone มาใช้ในการศึกษาแบบสุ่มชนิดมีกลุ่มควบคุมแบบปกปิดสองทางเพื่อลดอาการต่างๆ ที่เกี่ยวเนื่องกับมะเร็งของศีรษะและลำคอ ผลการศึกษาพบว่า nabilone ไม่ดีกว่ายาหลอก²¹ มีการศึกษาแบบปลายเปิด (open-label trial) เป็นเวลา 2 สัปดาห์ในผู้ป่วยมะเร็งระยะสุดท้ายที่ไม่สามารถควบคุมความปวดได้โดยโอปิออยด์ พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับ THC แบบพ่นมีความรุนแรงของความปวดลดลงอย่างมีนัยสำคัญ นอกจากนี้ยังนอนหลับได้ดีขึ้นและความอ่อนล้าลดลงอย่างมีนัยสำคัญ²²

มีการนำสารสกัดกัญชามาใช้เป็นยาเสริมระงับปวด (add on therapy) ในผู้ป่วยที่ได้รับยาระงับปวดตัวอื่นอยู่ก่อนแล้วรวมทั้งโอปิออยด์ด้วย ทั้งแคนนาบินอยด์และโอปิออยด์ มีผลระงับปวดผ่านกลไกการออกฤทธิ์ที่แม้จะแตกต่างกันแต่ก็เกี่ยวข้องกัน ตัวรับทั้ง 2 ชนิดนี้มีกลไกการส่งสัญญาณภายในเซลล์ (intracellular signally mechanisms) ที่ใกล้เคียงกัน ทำให้เกิดการกระตุ้น G-protein แล้วลดการสร้าง cyclic adenosine monophosphate^{23,24} แคนนาบินอยด์อาจเสริมส่งการหลั่งของโอปิออยด์ภายในร่างกาย (endogenous opioid)²⁵

มีการวิจัยเชิงทดลองเพื่อทดสอบประสิทธิผลของ nabiximol ในผู้ป่วย 16 คนที่มีความปวดปลายประสาทจากการได้รับเคมีบำบัด (chemotherapy-induced peripheral neuropathy: CIPN) โดยเปรียบเทียบผู้ป่วยที่ได้รับ nabiximol กับกลุ่มควบคุมที่ได้รับยาหลอก ผลการศึกษาพบว่า number needed to treat เท่ากับ 5 และผู้ป่วย 5 รายที่ตอบสนองต่อ nabiximol มีคะแนนความปวดเฉลี่ยลดลง 2.6 ในขณะที่กลุ่มที่ได้รับยาหลอกมีคะแนนความปวดเฉลี่ยลดลง 0.6 จากการประเมินโดยใช้คะแนนความปวด 0 ถึง 10 ผู้วิจัยเสนอแนะให้ทำการศึกษาซ้ำโดยทำการวิจัยเชิงทดลองแบบสุ่มชนิดมีกลุ่มควบคุมแบบเต็มรูปแบบ²⁶ มีการศึกษาเชิงทดลองในหนูเพื่อประเมินผลของ CBD ต่อการเกิดความปวดเหตุพยาธิสภาพประสาทจากเคมีบำบัดชนิด paclitaxel (paclitaxel-induced neuropathic pain) ผลการศึกษาพบว่า CBD ช่วยต่อต้านการเกิดความปวดชนิดนี้ได้โดยไม่มีผลต่อ conditioned rewarding effects รวมทั้งไม่มีผลต่อ cognitive function²⁷

Fallon และคณะได้รายงานผลการวิจัยแบบสุ่มชนิดมีกลุ่มควบคุมแบบปกปิดสองทางจำนวน 2 การศึกษาว่าสเปรย์พ่นในช่องปากที่มีทั้งอนุพันธ์ THC และ CBD มีผลเพิ่มคุณภาพชีวิต แต่ไม่ทำให้ความปวดลดลงอย่างมีนัยสำคัญในผู้ป่วยมะเร็งระยะสุดท้ายเมื่อเปรียบเทียบกับยาหลอก²⁸

การศึกษาแบบสุ่มชนิดมีกลุ่มควบคุมแบบปกปิดสองทางในผู้ป่วยมะเร็งระยะลุกลาม 199 คนที่ได้รับ nabiximol เปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุมที่ได้รับยาหลอก 198 คน พบว่า nabiximol ลดระดับความปวดได้ดีกว่ายาหลอกอย่างมีนัยสำคัญเมื่อวิเคราะห์ข้อมูลตามเงื่อนไขในการทดลองตามแนวทางที่วางไว้ (per protocol analysis) แต่เมื่อวิเคราะห์ข้อมูลตามข้อมูลหรือผลการรักษาของแต่ละกลุ่มที่มีการสูญเสีย (attention-to-treat analysis) พบว่า nabiximol ไม่ช่วยลดระดับความปวดอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเปรียบเทียบกับยาหลอก แต่ nabiximol เพิ่มคุณภาพชีวิตได้ดีกว่ายาหลอก²⁹

มีการศึกษาชนิดไขว้กัน (crossover study) แบบปกปิดเพื่อเปรียบเทียบประสิทธิผลระหว่าง THC กับมอร์ฟินในอาสาสมัครที่มีสุขภาพดี พบว่าทั้ง THC และมอร์ฟินไม่มีผลกระทบต่อการตอบสนองด้านการรับรู้สัมผัส (sensory response) โดยทั้ง 2 ตัวไม่มีปฏิกริยาต่อกัน และแม้ว่าทั้ง 2 ตัวจะไม่มีผลกระทบต่อการตอบสนองด้านอารมณ์ (affective response) แต่ยาทั้ง 2 ตัวมีปฏิกริยาบวกร่วมกันในการระงับปวด ผู้ทำการศึกษาจึงคิดว่ายาทั้ง 2 ตัวนี้ออกฤทธิ์แบบเสริมสร้างกันในการระงับปวดด้านมิติอารมณ์ (synergistic affective analgesic effect) อย่างไรก็ตาม ไม่อาจนำผลการศึกษาแบบทดลองในอาสาสมัครสุขภาพดีไปใช้ในทางคลินิกแบบตรงๆ ได้ จึงต้องทำการศึกษาในทางคลินิกเพิ่มเติม³⁰

ข้อสรุปจากการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบซึ่งสังเคราะห์จากงานวิจัยที่เป็นการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ (systematic review of systematic reviews) เกี่ยวกับประสิทธิผลของสารสกัดกัญชาต่อการบรรเทาปวด พบว่ายังไม่มีความชัดเจน ยังหาข้อสรุปไม่ได้ว่าสารสกัดกัญชาที่มีประสิทธิผลในการระงับปวดหรือไม่ และหลักฐานเชิงประจักษ์เท่าที่มีอยู่และที่หาได้ในขณะนี้มาจากงานวิจัยที่มีคุณภาพระดับต่ำถึงต่ำมาก³¹

อีกการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบด้วยวิธีการวิเคราะห์อภิมาน (meta-analysis) สังเคราะห์จากงานวิจัยเชิงทดลองแบบสุ่ม (RCTs) 47 เรื่องที่ศึกษาในกลุ่มตัวอย่างจำนวน 4,271 คนที่มีความปวดเรื้อรังจากสาเหตุที่ไม่ใช่มะเร็ง (chronic non-cancer pain) และจากงานวิจัยแบบสังเกต (observational studies) 57 เรื่อง เพื่อศึกษาผลของสารสกัดกัญชาต่อระดับการลดลงของความปวดเฉลี่ย ผลกระทบด้านอารมณ์และการทำหน้าที่ตามปกติของร่างกาย ประเมินจำนวนกลุ่มตัวอย่างที่สูญหายระหว่างทำการรักษา และอาการที่ไม่พึงประสงค์จากสารสกัดกัญชา ระยะเวลาที่ทำการรักษาหลากหลายตั้งแต่ 1 วันถึง 26 สัปดาห์ คุณภาพของหลักฐานอยู่ในระดับตั้งแต่ปานกลางถึงต่ำมาก เมื่อวิเคราะห์

ในภาพรวมพบว่าต้องใช้สารสกัดกัญชาในผู้ป่วย 24 รายเพื่อให้ได้ผู้ป่วย 1 รายที่มีระดับความปวดลดลงอย่างน้อยร้อยละ 30 (number needed to treat, NNT = 24) ในขณะที่ผู้ป่วยที่ใช้สารสกัดกัญชา 1 รายจาก 6 รายจะเกิดผลข้างเคียง (ใดๆ ก็ตาม) (number needed to harm, NNH = 6) ผู้วิจัยสรุปว่าผลการรักษาที่ได้เหมือนกับผลการรักษาที่ผ่านมาคือไม่น่าจะเป็นไปได้ว่าสารสกัดกัญชาที่มีประสิทธิภาพในการระงับปวดแบบเรื้อรังที่ไม่ได้เกิดจากมะเร็ง³²

อีกการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบซึ่งสังเคราะห์จากงานวิจัยเฉพาะที่เป็นการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบที่รวบรวมเฉพาะงานวิจัยเชิงทดลองแบบสุ่ม (systematic review of systematic reviews (SRs) of RCTs) โดยมี SRs จำนวน 4 การศึกษา ได้ศึกษาประสิทธิผลของสารสกัดกัญชาในการบรรเทาความปวด สรุปว่า SRs ทั้ง 4 การศึกษาแสดงผลลัพธ์ที่แตกต่างกันของสารสกัดกัญชาต่อการบรรเทาความปวดชนิดเหตุพยาธิสภาพประสาท (neuropathic pain) เช่นเดียวกับ SR อีก 1 การศึกษาเกี่ยวกับความปวดจากการเกร็ง (painful spasms) ในผู้ป่วยโรคปลอกประสาทอักเสบ (multiple sclerosis) อย่างไรก็ตาม พบว่ายังขาดหลักฐานเชิงประจักษ์อย่างเพียงพอที่แสดงประโยชน์ของการใช้สารสกัดกัญชาในผู้ป่วยที่มีความปวดจากโรคข้อ rheumatic diseases และผู้ป่วยมะเร็ง ผู้ทำการศึกษานี้คิดว่ามีความเป็นไปได้ที่สารสกัดกัญชาให้ผลในการรักษาความปวดเรื้อรัง และแนะนำให้ทำการศึกษาอย่างจริงจังเพื่อแสดงหลักฐานเชิงประจักษ์ที่เหมาะสมกับคุณภาพการรักษาของศตวรรษที่ 21³³

ได้มีการวิเคราะห์และชี้ให้เห็นถึงความสำคัญของปัญหาที่เกี่ยวข้องกับระเบียบวิธีวิจัย ซึ่งได้แก่ การศึกษาที่นำมาวิเคราะห์มีคุณภาพต่ำ บางการศึกษามีประชากรในการศึกษาน้อยกว่า 50 รายต่อกลุ่ม ระยะเวลาในการศึกษาสั้น บางการศึกษาทำการศึกษาเพียงแค่วันหรือวันเดียว การรวมความปวดเรื้อรังที่หลากหลายและเกิดจากกลไกที่ต่างกัน เข้าไว้ด้วยกัน การใช้สารสกัดกัญชาที่ต่างกัน ยิ่งไปกว่านั้นคือมีความเสี่ยงที่จะประเมินผลการระงับปวดสูงเกินความเป็นจริงเพราะขาดข้อมูลจากการศึกษาที่ไม่ได้รับการตีพิมพ์ การศึกษาที่มีขนาดเล็กและระยะเวลาสั้นจะไม่สามารถพบผลข้างเคียงระยะยาวและผลข้างเคียงที่รุนแรงแต่เกิดไม่บ่อย³⁴

ปัจจัยหนึ่งที่ทำให้ไม่มีงานวิจัยคุณภาพดีเป็นผลมาจากการมีกฎหมายควบคุมทำให้การศึกษาทดลองทางคลินิกทำได้ยาก และเห็นว่ารัฐบาลควรให้การสนับสนุนผลักดันการนำกัญชามาทำการศึกษาวิจัยที่เหมาะสมเพื่อให้ได้หลักฐานเชิงประจักษ์ที่มีคุณภาพสูง ควรทำการศึกษาเหล่านี้

ในผู้ป่วยที่มีความปวดเรื้อรังที่มีการวินิจฉัยที่ชัดเจน โดยประเมินประสิทธิผลและความปลอดภัยของสารสกัดกัญชาขนาดต่างๆ เปรียบเทียบกับการรักษาตามมาตรฐาน เพื่อระบุขนาดและสัดส่วนที่ดีที่สุดที่สุดของ THC และ CBD ข้อมูลจากการลงทะเบียนการใช้สารสกัดกัญชา (cannabis registries) น่าจะมีประโยชน์ในแง่ประสิทธิผลและความปลอดภัยระยะยาว เช่น การเกิดอุบัติเหตุจราจร การใช้ในทางที่ผิด³⁵

กล่าวโดยสรุป การทำการศึกษาวิจัยเชิงทดลองแบบสุ่ม (RCTs) ที่มีการออกแบบระเบียบวิธีวิจัยและดำเนินการวิจัยตามหลักการอย่างเคร่งครัดมีความจำเป็นอย่างยิ่งในขณะนี้ เพื่อให้สามารถพิสูจน์ความชัดเจนทั้งประสิทธิผลในการจัดการความปวดเรื้อรัง ความปลอดภัย กับการนำมาใช้ในกลุ่มผู้ป่วยที่มีความปวดเรื้อรัง ปวดจากมะเร็ง โดยเฉพาะอย่างยิ่งในระยะยาว

การศึกษาในผู้ป่วยที่มีอาการปวดจากสาเหตุที่ไม่ใช่มะเร็ง และอาการอื่นๆ

การศึกษาในผู้ป่วยโรคปลอกประสาทอักเสบ (multiple sclerosis) จำนวน 19 ราย พบว่า nabiximol ลดความปวดอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุมที่มีเพศและอายุเท่ากัน nabiximol เพิ่มระดับของ threshold ของความปวดจากความเย็น (cold pain threshold) อย่างมีนัยสำคัญ คณะผู้วิจัยคิดว่า nabiximol ลดความปวดในผู้ป่วยปลอกประสาทอักเสบ และคาดว่าน่าจะเกิดการเปลี่ยนแปลงของตัวรับส่วนปลายที่มีความไวต่อความเย็น (peripheral cold-sensitive TRP channels)³⁵

นอกจากการศึกษาวิจัยเพื่อทดสอบประสิทธิผลของสารสกัดกัญชาในการควบคุมความปวดแล้ว ยังมีการศึกษาในด้านการจัดการอาการอื่นๆ อีกด้วย การวิจัยเชิงทดลองแบบสุ่มชนิดมีกลุ่มควบคุมแบบปกปิดสองทางในผู้ป่วยมะเร็งปอดเพื่อเปรียบเทียบผลของ nabilone กับยาหลอก พบว่า nabilone ช่วยเพิ่มปริมาณแคลลอร์และคาร์โบไฮเดรตที่ร่างกายได้รับ รวมทั้งเพิ่มคุณภาพชีวิตด้วย³⁶

ความปลอดภัยและความทนต่อยา (Safety and tolerability)

มีการศึกษาจากเหตุไปหามลแบบไปข้างหน้า (prospective cohort study) เพื่อประเมินความปลอดภัยของการใช้สารสกัดกัญชาชนิดที่มีสาร THC ร้อยละ 12.5 ในกลุ่มที่มีความปวดเรื้อรังจากสาเหตุที่ไม่ใช่มะเร็ง (chronic non-cancer pain) จำนวน 215 คน เป็นระยะเวลา 1 ปี โดยเปรียบเทียบกับกลุ่ม

ควบคุมจำนวน 216 คน วัตถุประสงค์หลักเพื่อหาผลข้างเคียงที่รุนแรงและผลกระทบจากผลข้างเคียงที่ไม่รุนแรงตามเกณฑ์ของ International Conference on Harmonization Guidelines และให้รหัสตาม Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA version 11.0) วัตถุประสงค์รองด้านประสิทธิผลเพื่อวัดความปวด อาการอื่นๆ อาการ และคุณภาพชีวิต วัตถุประสงค์รองด้านความปลอดภัยเพื่อวัดการทำงานของปอด ระบบประสาท ระบบโลหิต การตรวจทางเคมี ตลอดจนการทำงานของตับไต และระบบต่อมไร้ท่อ ผู้ป่วยใช้สารสกัดกัญชาเฉลี่ยวันละ 2.5 กรัม จากการใช้สารสกัดกัญชาขนาดนี้พบว่าไม่มีความแตกต่างของความเสียหายในการเกิดผลข้างเคียงที่รุนแรงของทั้ง 2 กลุ่ม แต่ผู้ป่วยที่ใช้สารสกัดกัญชามีความเสี่ยงสูงกว่าในการเกิดผลข้างเคียงที่ไม่รุนแรง³⁷

สรุป

ยังขาดหลักฐานเชิงประจักษ์คุณภาพดีที่แสดงถึงประสิทธิผลของสารสกัดกัญชาในการระงับปวด

References

1. Fitzcharles MA, Eisenberg E. Medical cannabis: a forward vision for the clinician. *Eur J Pain* 2018;22:485-91.
2. Krcevski-Skvarc N, Wells C, Häuser W. Availability and approval of cannabis-based medicines for chronic pain management and palliative/supportive care in Europe: a survey of the status in the chapters of the European Pain Federation. *Eur J Pain* 2018;22:440-54.
3. Lafaye G, Karila L, Blecha L, Benyamina A. Cannabis, cannabinoids and health. *Dialogues Clin Neurosci* 2017; 9:309-16.
4. Mechoulam R, Gaoni Y, Hashish IV. Hashish IV. The isolation and structure of cannabinolic, cannabidiolic and cannabigerolic acids. *Tetrahedron* 1965;21:1223-9.
5. Englund A, Freeman TP, Murray RM, McGuire P. Can we make cannabis safer? *Lancet Psychiatry* 2017;4:643-64.
6. Kraft B. Is there any clinically relevant cannabinoid-induced analgesia? *Pharmacology* 2012;89:237-46.
7. Munro S, Thomas KL, Abu-Shaar M. Molecular characterization of a peripheral receptor for cannabinoids. *Nature* 1993; 365:61-5.
8. Walter C, Oertel BG, Felden L, et al. Brain mapping-based model of $\Delta(9)$ -tetrahydrocannabinol effects on connectivity in the pain matrix. *Neuropsychopharmacology* 2016;41: 1659-69.

9. Lee MC, Ploner M, Wiech K, et al. Amygdala activity contributes to the dissociative effect of cannabis on pain perception. *Pain* 2013;154:124-34.
10. Gu X, Mei F, Liu Y, Zhang R, Zhang J, Ma Z. Intrathecal administration of the cannabinoid 2 receptor agonist JWH015 can attenuate cancer pain and decrease mRNA expression of the 2B subunit of N-methyl-D-aspartic acid. *Anesth Analg* 2011;113: 405-11.
11. Cui JH, Kim WM, Lee HG, Kim YO, Kim CM, Yoon MH. Antinociceptive effect of intrathecal cannabinoid receptor agonist WIN 55,212-2 in a rat bone tumor pain model. *Neurosci Lett* 2011;493:67-71.
12. Curto-Reyes V, Llamas S, Hidalgo A, Menéndez L, Baamonde A. Spinal and peripheral analgesic effects of the CB2 cannabinoid receptor agonist AM1241 in two models of bone cancer-induced pain. *Br J Pharmacol* 2010;160:561-73.
13. Lozano-Ondoua AN, Wright C, Vardanyan A, et al. A cannabinoid 2 receptor agonist attenuates bone cancer-induced pain and bone loss. *Life Sci* 2010;86:646-53.
14. National Institute on Drug Abuse. 2016 [Internet]. Available from: <https://www.drugabuse.gov/researchers/research-resources/nida-drug-supply-program-dsp/marijuana-plant-material-available-nida-drug-supply-program> [Cited on 5 March 2019].
15. Pergolizzi JV Jr, Lequang JA, Taylor R Jr, Raffa RB, Colucci D, NEMA Research Group. The role of cannabinoids in pain control: the good, the bad, and the ugly. *Minerva Anestesiol* 2018;84:955-69.
16. Huang WJ, Chen WW, Zhang X. Endocannabinoid system: role in depression, reward and pain control (Review). *Mol Med Rep* 2016;14:2899-903.
17. Korem N, Zer-Aviv TM, Ganon-Elazar E, Abush H, Akirav I. Targeting the endocannabinoid system to treat anxiety-related disorders. *J Basic Clin Physiol Pharmacol* 2016; 27:193-202.
18. Babson KA, Sottile J, Morabito D. Cannabis, cannabinoids, and sleep: a review of the literature. *Curr Psychiatry Rep* 2017;19:23.
19. Portenoy RK, Ganae-Motan ED, Allende S, et al. Nabiximols for opioid-treated cancer patients with poorly-controlled chronic pain: a randomized, placebo-controlled, graded-dose trial. *J Pain* 2012;13:438-49.
20. Johnson JR, Burnell-Nugent M, Lossignol D, Ganae Motan ED, Potts R, Fallon MT. Multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel-group study of the efficacy, safety, and tolerability of THC:CBD extract and THC extract in patients with intractable cancer-related pain. *J Pain Symptom Manage* 2010;39:167-79.
21. Côté M, Trudel M, Wang C, Fortin A. Improving quality of life with nabilone during radiotherapy treatments for head and neck cancers: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2016;125:317-24.
22. Johnson JR, Lossignol D, Burnell-Nugent M, Fallon MT. An open-label extension study to investigate the long-term safety and tolerability of THC/CBD oromucosal spray and oromucosal THC spray in patients with terminal cancer-related pain refractory to strong opioid analgesics. *J Pain Symptom Manage* 2013;46:207-18.
23. Welch SP, Eads M. Synergistic interactions of endogenous opioids and cannabinoid systems. *Brain Res* 1999;848: 183-90.
24. Welch SP, Thomas C, Patrick GS. Modulation of cannabinoid-induced antinociception after intracerebroventricular versus intrathecal administration to mice: possible mechanisms for interaction with morphine. *J Pharmacol Exp Ther* 1995; 272:310-21.
25. Kaymakçalan S. Pharmacological similarities and interactions between cannabis and opioids. *Adv Biosci* 1978;22-23: 591-604.
26. Lynch ME, Cesar-Rittenberg P, Hohmann AG. A double-blind, placebo-controlled, crossover pilot trial with extension using an oral mucosal cannabinoid extract for treatment of chemotherapy-induced neuropathic pain. *J Pain Symptom Manage* 2014;47:166-73.
27. Ward SJ, McAllister SD, Kawamura R, Murase R, Neelakantan H, Walker EA. Cannabidiol inhibits paclitaxel-induced neuropathic pain through 5-HT(1A) receptors without diminishing nervous system function or chemotherapy efficacy. *Br J Pharmacol* 2014;171:636-45.
28. Fallon MT, Albert Lux E, McQuade R, et al. Sativex oromucosal spray as adjunctive therapy in advanced cancer patients with chronic pain unalleviated by optimized opioid therapy: two double-blind, randomized, placebo-controlled phase 3 studies. *Br J Pain* 2017;11:119-33.
29. Lichtman AH, Lux EA, McQuade R, et al. Results of a double-blind, randomized, placebo-controlled study of nabiximols oromucosal spray as an adjunctive Therapy in advanced cancer patients with chronic uncontrolled pain. *J Pain Symptom Manage* 2018;55:179-88.
30. Roberts JD, Gennings C, Shih M. Synergistic affective analgesic interaction between delta-9-tetrahydrocannabinol and morphine. *Eur J Pharmacol* 2006;530:54-8.
31. Allan GM, Finley CR, Ton J, et al. Systematic review of systematic reviews for medical cannabinoids: pain, nausea and vomiting, spasticity, and harms. *Can Fam Physician* 2018;64:e78-94.

32. Stockings E, Campbell G, Hall WD, et al. Cannabis and cannabinoids for the treatment of people with chronic noncancer pain conditions: a systematic review and meta-analysis of controlled and observational studies. *Pain* 2018;159:1932-54.
33. Häuser W, Petzke F, Fitzcharles MA. Efficacy, tolerability and safety of cannabis-based medicines for chronic pain management - An overview of systematic reviews. *Eur J Pain* 2018;22:455-70.
34. Häuser W; Finnerup NB, Andrew RA. Systematic reviews with meta-analysis on cannabis-based medicines for chronic pain: a methodological and political minefield. *Pain* 2018;159:1906-7.
35. Turri M, Teatini F, Donato F, et al. Pain Modulation after oromucosal cannabinoid spray (sativex®) in patients with multiple sclerosis: a study with quantitative sensory testing and laser-evoked potentials. *Medicines (Basel)* 2018;21;5(3). pii: E59. doi: 10.3390/medicines5030059
36. Turcott JG, Del Rocío Guillen Núñez M, Flores-Estrada D, et al. The effect of nabilone on appetite, nutritional status, and quality of life in lung cancer patients: a randomized, double-blind clinical trial. *Support Care Cancer* 2018;26:3029-38.
37. Ware MA, Wang T, Shapiro S, Collet JP; COMPASS study team. Cannabis for the management of pain: assessment of safety study (COMPASS). *J Pain* 2015;16:1233-42.