



Epilepsy Digest

An Official Journal of Epilepsy Society of Thailand

Special Issue 2020: Cannabis

ENTER

สมาคมโรคลมชักแห่งประเทศไทย

อาคารเฉลิมพระบารมี ๕๐ ปี ชั้น 7 เลขที่ 2 ซอยศูนย์วิจัย ถนนเพชรบุรีตัดใหม่ แขวงบางกะปิ
เขตห้วยขวาง กรุงเทพฯ 10310

Epilepsy Society of Thailand

7th floor, Royal Golden Jubilee Building, Soi Soonvijai, New Petchburi Road,
Huaykwang, Bangkok, Thailand 10310

Tel. (662) 716-5114 Fax. (662) 716-6004

E-mail: Epilepsy09@gmail.com www.thaiepilepsysociety.com

สารบัญ

บรรณาธิการแถลง

ประวัติศาสตร์ของกัญชา นพ.ชาคร จันท์สกุล	1 - 6
กัญชากับโรคลมชัก: ทบทวนวรรณกรรมและสถานการณ์เรื่องกัญชา ในประเทศไทย พญ.อาภาศิริ ลุสวัสดิ์	7 - 14
เภสัชพันธุศาสตร์ของสารสกัดกัญชา ดร.ทนพ.ปฐมพงษ์ สถาพรพงษ์ และ รศ.ดร.ภก.ชลภัทร สุขเกษม	15 - 31
Interesting cases from Germany: CBD and LGS พญ.กาญจนา อ้นวงศ์	32 - 38
Interesting case: CBD in focal intractable epilepsy รศ.นพ.ชัยยศ คงคดิธรรม	39 - 42
Interesting cases: CBD in FIRES-SRSE ผศ.พญ.กมลวรรณ กัตติญวงค์	43 - 55
EEG quiz ผศ.นพ.สรวิศ วีรวรรณ	56 - 58
MRI quiz พญ.ปัญจมา เลิศบุษยานุกุล	59 - 62
เมื่อกัญชาต้องปะทะกับ Covid-19 นพ.ศรัทธา วังษ์เวียงจันทร์	63 - 64
ประชาสัมพันธ์ท้ายเล่ม	

บรรณาธิการแถลง

เรียนท่านสมาชิกสมาคมโรคลมชักฯ และท่านผู้สนใจทุกท่าน

Epilepsy digest ฉบับประจำปี พ.ศ. 2563 ที่ทุกท่านกำลังอ่านอยู่นี้เป็น special issue ที่อยู่ใน theme ของ “cannabis” ซึ่งถือเป็นเรื่องที่กำลังอยู่ในความสนใจของหลายๆ ท่าน เนื้อหาใน จุลสาร Epilepsy digest นี้มีความครอบคลุมและหลากหลาย ไม่ว่าจะเป็นเรื่องประวัติศาสตร์ของกัญชา (อ่านแล้วจะติดใจข้อมูลทางประวัติศาสตร์นะคะ)...เรื่องนโยบายของกัญชาในระดับประเทศ (คงจะมีการปรับปรุงกันอีกเป็นระยะ)...เรื่องเภสัชพันธุศาสตร์ของกัญชา (ที่หาอ่านได้ยาก แต่อ่านได้ในจุลสารนี้)...กรณีศึกษาของผู้ป่วย (แบบหิน) ที่ได้น้ำมันกัญชาร่วมในการรักษาโรคลมชักจากท่านผู้พิมพ์ 3 ท่าน สาเหตุที่ได้นำน้ำมันกัญชามาใช้นั้นมีเหตุผลประกอบ... และที่ขาดไม่ได้ คือ EEG quiz และ MRI quiz ในส่วนท้ายเล่ม

เนื่องจากในช่วงต้นของปี พ.ศ. 2563 ประเทศไทยมีปัญหาเรื่อง Covid-19 ซึ่งทำให้เกิดผลกระทบเป็นวงกว้างในทางสาธารณสุข และเมื่อเราต้องอยู่ในยุคของน้ำมันกัญชากับ Covid-19 พบว่ามีอะไรที่น่ารู้และน่าสนใจเช่นกัน ลองอ่านความสัมพันธ์ที่นักวิทยาศาสตร์ต่างประเทศพยายามหาเหตุผลมาเชื่อมโยง 2 เรื่องนี้นะคะ

ต้องขอขอบพระคุณท่านผู้พิมพ์ฉบับความทุกๆ ท่านที่มีส่วนช่วยทำให้เรื่องราวในจุลสาร Epilepsy digest ฉบับนี้สมบูรณ์เป็นอย่างดี

ในช่วงที่เรายังต้องระวังเรื่องการติดต่อของ Covid-19 การประชุมประจำปีของสมาคมโรคลมชักฯ ซึ่งปกติจะจัดอยู่ในช่วงกลางเดือนกรกฎาคมของทุกปี จำเป็นต้องจัดแบบ virtual meeting และเลื่อนไปจัดยังวันอาทิตย์ที่ 30 สิงหาคม สำหรับ Basic EEG course และวันเสาร์-อาทิตย์ ที่ 5-6 กันยายน สำหรับ Annual meeting ซึ่งปี พ.ศ. 2563 นี้มาใน Theme “Virtual Epilepsy Network” ขอประชาสัมพันธ์ล่วงหน้าว่า invited international speaker สำหรับปีนี้คือ Prof. Byung In Lee จากประเทศเกาหลีใต้ ท่านผู้สนใจโปรดติดตามเกี่ยงานประชุมที่งานประชาสัมพันธ์ท้ายเล่มค่ะ

พ.ญ.กมลวรรณ กัตัญญวงค์ | บรรณาธิการ

กองบรรณาธิการ Epilepsy Digest

บรรณาธิการ: พ.ญ.กมลวรรณ กัตัญญวงค์ **ผู้ช่วยบรรณาธิการ:** พ.ญ.พาสิริ สิทธินามสุวรรณ

กองบรรณาธิการ

พ.ญ.อาภาศรี ลุสวัสดิ์ | น.พ.ชูศักดิ์ ลิ้มทัย | น.พ.คณิตพงษ์ ปราบพาล | พ.ญ.ศศิวิมล โฆษชุนพันธ์
พ.ญ.กาญจนา อันวศ์ | น.พ.กฤษณชัย ชมโท | พ.ญ.กนกวรรณ บุญญพิศิษฐ์ | น.พ.ชัยยศ คงคดิธรรม
น.พ.สรวิศ วีรวรรณ | น.พ.ชาคร จันทรสกุล

ประวัติศาสตร์ของกัญชา

นพ.ชาคร จันทร์สกุล

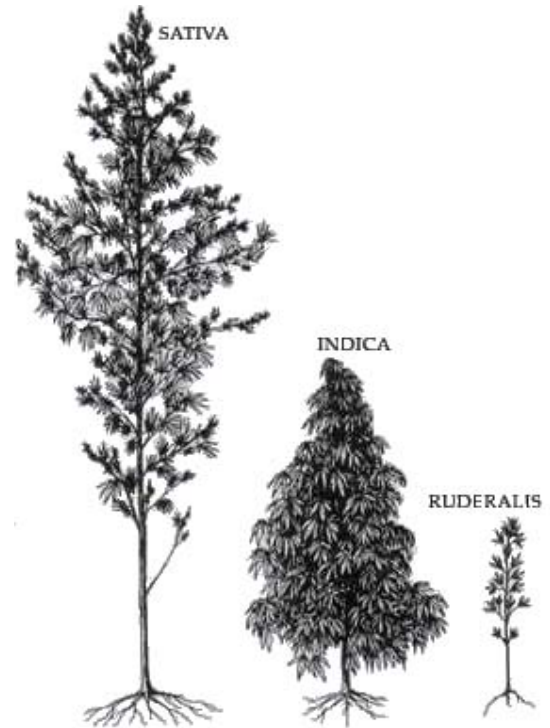
โรงพยาบาลกรุงเทพ

ท่ามกลางกระแสยากันชักในปัจจุบัน ยาที่มาแรงที่สุดในขณะนี้คงหนีไม่พ้นกัญชา นอกจากคุณสมบัติต่าง ๆ ในการระงับชักที่เราเรารู้จักกันดีแล้ว (และได้โปรดติดตามเนื้อหาในบทความอื่นๆ ใน Epilepsy Digest เล่มนี้) เราจะพาทุกท่านไปรู้จักกับประวัติของเจ้าพืชมหัศจรรย์ชนิดนี้กัน

กัญชาเป็นจัดพืชล้มลุกในอันดับกุหลาบ (Order Rosales) (แปลกใจใช่ไหมครับ) วงศ์กัญชา (Family Canabaceae) สกุลกัญชา (genus Cannabis) มีกันอยู่ 3 สายพันธุ์ ได้แก่ 1. Cannabis sativa หรือที่คนไทยนิยมเรียกว่ากัญชง 2. Cannabis indica เจ้านี่คือกัญชาตามความเข้าใจของคนทั่วไป และ 3. Cannabis ruderalis ซึ่งเป็นกัญชาสายพันธุ์ที่พบในเขตหนาวเย็น เช่น ในไซบีเรีย ยุโรปกลาง หรือยุโรปตะวันออก

ที่มาของคำว่ากัญชาในภาษาไทยนั้น มีรากศัพท์มาจากภาษาสันสกฤตคือ गन्जा (ganjā) ซึ่งหมายถึงต้นกัญชง หรือ อาจหมายความรวมถึงภาชนะสำหรับใส่สิ่งของมีนเมาได้

กัญชานั้นมีชื่อเรียกในภาษาต่าง ๆ เป็นจำนวนมากที่เราได้ยืมกันบ่อย ๆ เช่น



ภาพที่ 1: พืชในสกุลกัญชาสายพันธุ์ต่างๆ

1. Cannabis เป็นภาษาละติน และเป็นชื่อวิทยาศาสตร์ มักใช้ในทางวิชาการ
2. Marijuana ซึ่งมีรากศัพท์มาจากภาษาสเปน มักใช้ในความหมายของกัญชาที่เป็นตัวยาหรือยาเสพติด โดยมีนักภาษาศาสตร์วิเคราะห์ว่าแท้จริงแล้วศัพท์คำนี้อาจจะมีรากศัพท์มาจากภาษาจีน คือ 麻仁花 (หมาเหรินฮวา) แปลว่า ดอกและเมล็ดของกัญชา คำว่า Marijuana ยังเป็นต้นกำเนิดของศัพท์แสลงที่หมายความถึงกัญชาอีกหลายคำ เช่น MJ, Mary Jane⁽¹⁾, Mary, Mary Warner หรือ Mary and Johnny เป็นต้น
3. Ganja มีรากศัพท์มาจากภาษาสันสกฤตและภาษาฮินดีดั้งที่ได้กล่าวข้างต้น ซึ่งได้กลายเป็นคำศัพท์ในภาษาอังกฤษเมื่อครั้งที่อินเดียตกอยู่ภายใต้การปกครองของจักรวรรดิอังกฤษ
4. Hemp มีความหมายถึงต้นกัญชง (Cannabis sativa) แต่บ่อยครั้งก็มักจะมีคามหมายรวมไปถึงกัญชา (Cannabis indica) ด้วย

(1) Juana เป็นชื่อในภาษาสเปนที่ตรงกับ Jane ในภาษาอังกฤษ Mari Juana จึงกลายเป็น Mary Jane ในภาษาอังกฤษไป

5. Pot เป็นศัพท์สแลงในภาษาอังกฤษ หมายถึง กัญชา มีที่มาจากภาษาสเปน คือ potación de guaya (เรียกโดยย่อเป็น potiguaya) แปลตามตัวอักษรได้ว่า เครื่องดื่มแห่งความโศกเศร้า ซึ่งเป็นเครื่องดื่มแอลกอฮอล์ประเภทบรันดีหรือไวน์ที่มีการใช้ดอกกัญชาเป็นส่วนผสม
6. Weed ที่ในภาษาอังกฤษแปลว่า วัชพืช อันนี้มีที่มาจากลักษณะของกัญชาที่เป็นพืชล้มลุก เริ่มใช้กันแพร่หลายในยุคบุปผาชนหรือฮิปปี้ เพื่อเป็นการหลีกเลี่ยงการใช้ศัพท์สแลงของกัญชาคำอื่นๆ ที่เป็นที่รู้จักกันดีในยุคนั้น เพื่อจะสามารถเสพกัญชาได้โดยที่ผู้ปกครองไม่รู้

ดูๆ แล้วกัญชาก็คงจะอยู่กับโลกเรามาเนิ่นนานเหมือนกัน ทั้งนี้นักโบราณคดีสันนิษฐานว่า กัญชาน่าจะมีแหล่งกำเนิดมาจากบริเวณทุ่งหญ้าสเตปป์ในเขตประเทศมองโกเลียหรือทางตอนใต้ของไซบีเรียในปัจจุบัน มนุษย์เรานั้นได้มีการนำกัญชามาใช้ประโยชน์นานแล้ว โดยพบว่าหลักฐานเริ่มแรกสามารถย้อนไปได้ถึงอย่างน้อย 12,000 ปีก่อนคริสตกาล (อันนี้ก็ไม่น่าจะแน่ใจว่าจะมีชกกันแล้วหรือยังนะครับ เพราะตอนนั้นยังไม่เจอหลักฐาน) ตอนนั้นมนุษย์ยังอยู่ในยุคหินใหม่ พบว่ามีการนำเอาเส้นใยของกัญชามาผลิตเป็นเส้นเชือกและประทับลงบนงานเครื่องปั้นดินเผาของแหล่งอารยธรรมแห่งหนึ่งในไต้หวัน และชาวจีนยังรู้จักการเพาะปลูกกัญชาเพื่อนำเส้นใยมาผลิตเป็นเครื่องนุ่งห่ม โดยพบหลักฐานจากเสื้อผ้าที่ทำจากใยต้นกัญชาในสุสานสมัยราชวงศ์โจว (ประมาณ 1,000 ปี ก่อนคริสตกาล) และ อักษรจีนที่มีความหมายว่ากัญชา คือ 麻(อ่านว่าหมา) เป็นภาพต้นไม้สองต้นอยู่ภายใต้หลังคา แสดงถึงว่าเจ้าพืชชนิดนี้ได้รับการดูแลประคบประหงมอย่างดีโดยมนุษย์

บรรพบุรุษเรานั้นน่าจะรู้จักสรรพคุณของกัญชามาเนิ่นนานทีเดียว มีการพบหลักฐานว่าชาวจีนโบราณรับประทานเมล็ดและน้ำมันกัญชาเป็นอาหาร แต่หลักฐานชิ้นแรกทีกล่าวถึงสรรพคุณของกัญชาทางการแพทย์ คือ เภสัชตำรับของจีนที่ชื่อว่า เส้นหนงเป็นเฉ่าจิง (神农本草经)⁽²⁾ ซึ่งเป็นตำราเล่มแรกที่ได้บันทึกสรรพคุณของสมุนไพรชนิดต่างๆ เอาไว้เป็นลายลักษณ์อักษร จากเดิมที่มักเป็นการท่องจำปากต่อปาก เขียนขึ้นในราวปี ค.ศ. 200-250 โดยมีรายละเอียดของกัญชาอยู่ในตำราเล่มที่ 1 จาก 3 เล่ม ซึ่งกล่าวถึงสมุนไพรชั้นสูงที่ “มีแต่ประโยชน์และ ไม่มีโทษต่อมนุษย์” ร่วมกับสมุนไพรจีนอื่น ๆ อีก 120 ชนิด เช่น เห็ดหลินจือ โสม พุทราจีน ส้มจีน ชะเอม อบเชย โศภิต เป็นต้น

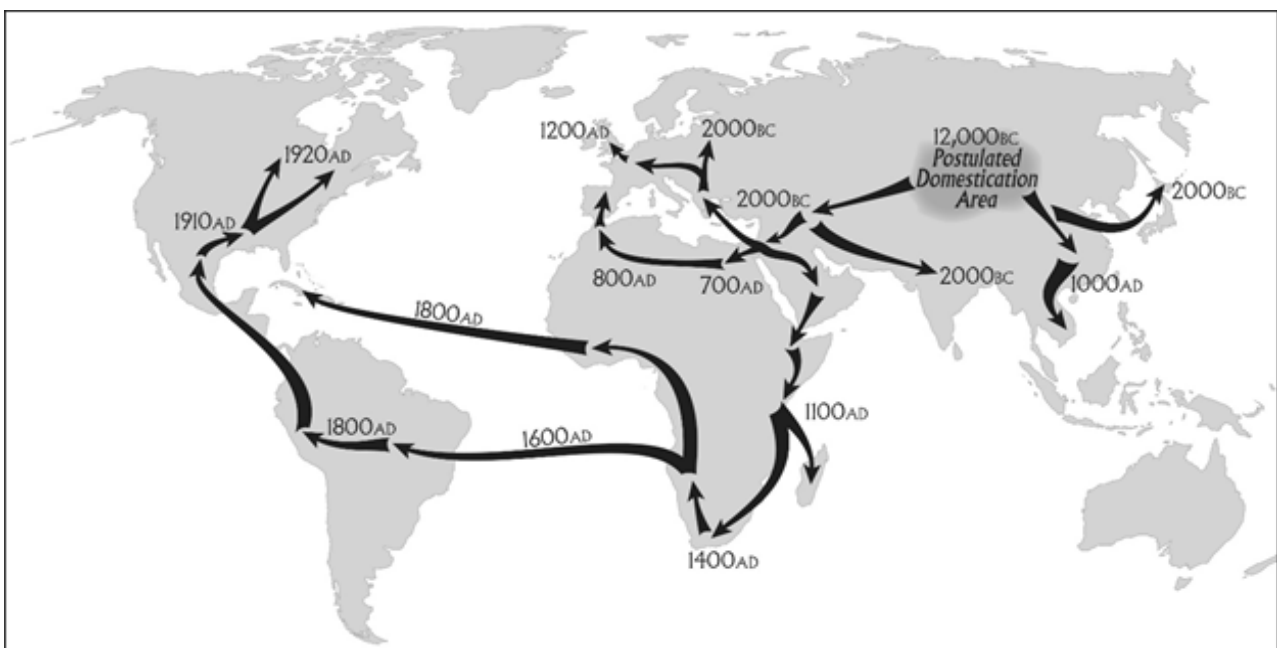


ภาพที่ 2: ตำรา เส้นหนงเป็นเฉ่าจิง (神农本草经)

(2) มีตำนานเชื่อว่าจักรพรรดิเส้นหนง ซึ่งเป็นจักรพรรดิในยุคก่อนประวัติศาสตร์ของจีนและเป็นเทพเจ้าผู้สอนให้มนุษย์รู้จักทำกสิกรรม ได้ทำการทดลองใช้สมุนไพรทุกชนิดในเล่มนี้กับตัวเอง โดยร่างของจักรพรรดิเส้นหนงมีลักษณะโปร่งแสง จึงสามารถเห็นรายละเอียดของปฏิกิริยาในร่างกายจากสมุนไพรได้โดยง่าย

หมอฮัวโต (华佗) (ค.ศ. 148-208) บุคคลสำคัญซึ่งเป็นที่รู้จักกันดีจากวรรณกรรมเรื่องสามก๊ก และเป็นศิลาแพทย์ที่มีตัวตนจริงในประวัติศาสตร์จีน ได้ทำการผ่าตัดโดยวางยาชาหรือยาสลบเพื่อให้ผู้ป่วยมีชาหรือไร้ความรู้สึก โดยหมอฮัวโตใช้ยาชาชนิดหนึ่งซึ่งมีชื่อเรียกว่า หม่าเฟยซาน (麻沸散) คุ้นๆ ศัพท์คำนี้กันมั๊ยครับ รากศัพท์มาจาก 麻 (หม่า) อักษรจีนสัญลักษณ์ต้นไม้สองต้นใต้หลังคา ที่แปลว่า กัญชา 沸 (เฟย) ที่หมายความว่าเดือด และ 散 (ซาน) ซึ่งหมายถึง ยาผง นอกจากนั้น คำว่า การวางยาสลบ ในภาษาจีนปัจจุบัน คือ 麻醉 (หม่าจู้ย) มีความหมายตามตัวอักษรว่า การได้รับพิษจากกัญชามากเกินไป

หลังจากเริ่มที่มีการใช้กัญชาทางการแพทย์อย่างแพร่หลายในแถบทวีปเอเชียซึ่งคาดว่าเป็นแหล่งที่มีการเพาะปลูกกัญชาเป็นครั้งแรก เราขอชวนทุกคนมารู้จักกับ ชาวซีเทีย (Scythians) กัน ชาวซีเทียเป็นชนเผ่าเร่ร่อนในเขตทุ่งหญ้าสเตปป์ เนื่องจากไม่มีที่อยู่เป็นหลักแหล่งแน่นอน ชนกลุ่มนี้จึงเป็นผู้ที่เผยแพร่การใช้กัญชาไปยังภูมิภาคต่างๆ ในยุคโบราณ โดยลำดับขั้นของการเผยแพร่วัฒนธรรมกัญชาน่าจะเป็นดังภาพที่ 3 นอกจากนี้ชาวซีเทียยังเป็นผู้นำความครึกครื้นมาจากการใช้ในรูปแบบยาเสพติด กล่าวคือ เป็นชนชาติแรกในโลกที่รู้จักการเสพกัญชาเพื่อสันทนาการ



ภาพที่ 3: ลำดับขั้นตอนการแพร่กระจายของการใช้กัญชาไปทั่วโลก

(From Marijuana's History: How One Plant Spread Through the World จาก lifescience.com)

ในอนุทวีปอินเดีย มีการใช้กัญชามาอย่างยาวนาน โดยมีหลักฐานปรากฏในคัมภีร์อาถรรพเวท ว่าเป็นหนึ่งในพืชศักดิ์สิทธิ์ห้าชนิด ซึ่งประกอบด้วย หญ้ากุงสะ ข้าวโอ๊ต ข้าว กัญชา และ โสมมา โดยฤทธิ์มีนเมาของกัญชาเป็นส่วนหนึ่งที่ใช้ในการประกอบพิธีติดต่อกับเทพเจ้า มีการนำกัญชามาทำเป็นเครื่องดื่มที่ชื่อว่า ภังค์ (Bhang) (ถ้าจะตีความเราอาจจะท่องว่า เครื่องดื่ม “ภังค์” มีนเมาเพื่อให้เข้า “ภวังค์”) ระหว่างพิธีกรรมบูชาพระศิวะหรือพิธีบูชาโยคีต่าง ๆ และยังใช้ในการฝึกโยคะสมาธิในการทำภักติโยคะเพื่อนอบน้อมสู่พระเจ้าให้เป็นหนึ่ง

แล้วอารยธรรมอียิปต์โบราณละ มีการใช้กัญชามารักษาการแพทย์ด้วยหรือไม่ เราก็พบหลักฐานใน Ebers Papyrus ซึ่งเป็นเสมือนสารานุกรมรวบรวมสรรพคุณของสมุนไพรความยาวมากกว่า 110 หน้า เมื่อคลี่กระดาษออกทั้งหมดยาวมากกว่า 20 เมตร และมีอายุประมาณ 1,500 ปี มีพืชชนิดหนึ่งชื่อว่า Shm-Shm-Tu ซึ่งนักวิชาการด้านอียิปต์สันนิษฐานว่าเป็นพืชชนิดเดียวกับกัญชาหรือกัญชงในปัจจุบัน มีสรรพคุณใช้ลดไข้ ใช้สวนล้างลำไส้ใหญ่ ใช้รักษาอาการปวดเล็บเท้า และช่วยคลอด



ภาพที่ 4: Ebers Papyrus, Prescription 618 ใช้รักษาอาการปวดเล็บเท้า ปัจจุบันเก็บรักษาอยู่ที่พิพิธภัณฑ์ในมหาวิทยาลัยไลป์ซิก ประเทศเยอรมนี



ภาพที่ 5: ภาพ Cannabis sativa ใน Vienna Dioscorides

เข้าสู่ยุคกลาง ศูนย์กลางความเจริญของโลกอยู่บริเวณจักรวรรดิไบแซนไทน์และคาบสมุทรอารเบีย ตอนนี้มีหลักฐานว่าแพทย์ในยุคนั้นใช้กัญชากันอย่างแพร่หลาย โดยใช้เป็นยาลดอาการปวด ลดอาการอักเสบ ลดไข้ แก้อาเจียน รักษาอาการชัก และยาขับปัสสาวะ โดยปรากฏหลักฐานจากภาพวาดต้นกัญชง (*Cannabis sativa*) ในตำรา Vienna Dioscorides⁽³⁾ (อายุประมาณคริสต์ศตวรรษที่ 6) ซึ่งถือว่าเป็นตำราแพทย์มาตรฐานในสมัยนั้น

(3) ตำรานี้เป็นตำราที่เขียนเพิ่มเติมจากตำรา *De Materia Medica* (ว่าด้วยเภสัชวัตถุ) ซึ่งเขียนโดยนายแพทย์พีดาเนียส ไดออสคอร์ติส (Pedanius Dioscorides) ในคริสต์ศตวรรษที่ 1 และจัดเป็นเภสัชตำรับเล่มแรกของโลกตะวันตก โดยในตำราเล่มนี้มีการเพิ่มเติมภาพประกอบอย่างสวยงาม ใช้ในโรงพยาบาลหลวงของจักรพรรดิในกรุงคอนสแตนติโนเปิล ต่อมาอีกประมาณ 1,000 ปีให้หลัง ตำราเล่มนี้กลายเป็นสมบัติของจักรพรรดิโรมันอันศักดิ์สิทธิ์ในกรุงเวียนนา จึงได้ชื่อว่า Vienna Dioscorides ดังในปัจจุบัน

กัญชาได้กลายเป็นสมุนไพรมาตรฐานในวงการแพทย์ตะวันตก ในสมัยสมเด็จพระราชินีนาถวิกตอเรีย โดย เซอร์ วิลเลียม บรูค โอชอนเนสซี (Sir William Brooke O'Shaughnessy) ซึ่งเป็นแพทย์ชาวไอริชที่ได้ไปปฏิบัติงานในบริษัทอินเดียตะวันออกของจักรวรรดิอังกฤษ ในช่วงเวลาที่อยู่ในอินเดียนี้เอง นายแพทย์โอชอนเนสซีได้รู้จักกับกัญชาจากแพทย์ผู้ร่วมงานชาวอินเดียและจากตำนานอันคouthองถิ่น เขาได้ทดลองใช้กัญชารายแรก กับผู้ป่วยชาวอินเดียที่เป็นไข้รูมาติก (rheumatic fever) โดยนำเอายางของกัญชามาละลายในแอลกอฮอล์แล้วนำไปต้มจนเหลือแต่เพียงน้ำมันกัญชาสกัดปรากฏว่าผู้ป่วยอาการดีขึ้นมาก พูดเก่ง ร้องเล่นเพลง และเจริญอาหารมากขึ้น นอกจากนี้อาการกล้ามเนื้อเกร็งซึ่งมักจะพบในไข้รูมาติกก็ดีขึ้น ทำให้อาการปวดตามข้อลดลง นายแพทย์โอชอนเนสซีได้ทดลองใช้กัญชากับผู้ป่วยโรคอื่น ๆ อีกหลายชนิด เช่น โรคอหิวาตกโรค โรคบาดทะยัก และโรคพิษสุนัขบ้า พบว่าโดยส่วนใหญ่แล้วอาการของผู้ป่วยดีขึ้น กระวนกระวายลดลง เจริญอาหารมากขึ้น แม้ว่าบางโรคอาจจะไม่สามารถรักษาได้หายขาด เขาจึงได้ตีพิมพ์ผลการรักษาดังกล่าวลงในวารสาร Provincial Medical Journal and Retrospect of the Medical Sciences หรือในปัจจุบันคือ The BMJ (British Medical Journal) เมื่อปี ค.ศ. 1843

PROVINCIAL MEDICAL JOURNAL

And Retrospect of the Medical Sciences.

No. 123.] LONDON, SATURDAY, FEBRUARY 4, 1843. [PRICE SIXPENCE. Stamped Edition Sevenpence.

ON THE PREPARATIONS OF THE INDIAN HEMP, OR GUNJAH,* (Cannabis Indica)

Their Effects on the Animal System in Health, and their Utility in the Treatment of Tetanus and other Convulsive Diseases.

By W. B. O'SHAUGHNESSY, M.D., Bengal Army, Late Professor of Chemistry and Materia Medica in the Medical College of Calcutta. (Concluded from p. 347.)

Experiments by the Author—Inferences as to the Action of the Drug on Animals and Man.

Such was the amount of preliminary information before me, by which I was guided in my subsequent attempts to gain more accurate knowledge of the action, powers, and possible medicinal applications of this extraordinary agent.

There was sufficient to show that hemp possesses, in small doses, an extraordinary power of stimulating the digestive organs, exciting the cerebral system, of acting also on the generative apparatus. Larger doses, again, were shown by the historical statements to induce insensibility or to act as a powerful sedative. The influence of the drug in allaying pain was equally manifest in all the memoirs referred to. As to the evil sequelæ so unanimously dwelt on by all writers, these did not appear to me so numerous, so immediate, or so formidable, as many which may be clearly traced to over-indulgence in other powerful stimulants or narcotics—viz, alcohol, opium, or tobacco.

The dose in which the hemp preparations might be administered, constituted, of course, one of the first objects of inquiry. Ibn Beitar had mentioned a *diram*, or forty-eight grains of *churrus*; but this dose seemed to me so enormous, that I deemed it expedient to proceed with much smaller quantities. How fortunate was this caution, the sequel will sufficiently denote.

An extensive series of experiments on animals was in the first place undertaken, among which the following may be cited:—

Expt. 1.—Ten grains of Nipalese *churrus*, dissolved in spirit were given to a middling sized dog. In half an hour he became stupid and sleepy, dozing at intervals, starting up, wagging his tail as if extremely contented, he ate some food greedily, on being called to he staggered and fro, and his face assumed a look of utter and helpless drunkenness. These symptoms lasted about two hours, and then gradually passed away; in six hours he was perfectly well and lively.

Expt. 2.—One drachm of *majoon* was given to a small sized dog; he ate it with great delight, and in

* Published in the Transactions of the Medical Society at Calcutta for 1829, and now revised by the Author for the Provincial Medical Journal.

twenty minutes was ridiculously drunk; in four hours his symptoms passed away, also without harm.

Expts. 3, 4, and 5.—Three kids had ten grains each of the alcoholic extract of *gunjah*. In one no effect was produced; in the second there was much heaviness, and some inability to move; in the third a marked alteration of countenance was conspicuous, but no further effect.

Expt. 6.—Twenty grains were given, dissolved in a little spirit, to a dog of very small size. In a quarter of an hour he was intoxicated; in half an hour he had great difficulty of movement; in an hour he had lost all power over the hinder extremities, which were rather stiff but flexible; sensibility did not seem to be impaired, and the circulation was natural. He readily acknowledged calls by an attempt to rise up. In four hours he was quite well.

In none of these or several other experiments was there the least indication of pain, or any degree of convulsive movement observed.

It seems needless to dwell on the details of each experiment; suffice it to say that they led to one remarkable result—that while carnivorous animals and fish, dogs, cats, swine, vultures, crows, and adjutants, invariably exhibited the intoxicating influence of the drug, the graminivorous, such as the horse, deer, monkey, goat, sheep, and cow, experienced but trivial effects from any dose we administered.

Encouraged by these results, no hesitation could be felt as to the perfect safety of giving the resin of hemp an extensive trial in the cases in which its apparent powers promised the greatest degree of utility.

Cases of Rheumatism treated by Hemp. Catalepsy produced by one grain.

The first cases selected were two of acute rheumatism and one of that disease in the chronic form, occurring among the patients in the Clinical Hospital of the Medical College. In the two former but little relief had been derived from a fair trial of antiphlogistic measures, and of Dover's powder with antimonials; in the last case, sarsaparilla at first, and subsequently the Hemidesmus Indicus with warm baths had been tried without advantage.

On the 6th November, 1838, one grain of the resin of hemp was administered in solution, at two, p.m., to each of these three patients.

At four, p.m., it was reported that one was becoming very talkative, was singing songs, calling loudly for an extra supply of food, and declaring himself in perfect health. The other two patients remained unaffected.

At six, p.m., I received a report to the same effect, but stating that the first patient was now falling asleep.

At eight, p.m., I was alarmed by an emergent note from Nobinchunder Mitter, the clinical clerk on duty, desiring my immediate attendance at the hospital, as the patient's symptoms were very peculiar and formi-

ภาพที่ 6: On the Preparation of the Indian Hemp, or Gunjah, by W.B. O'Shaughnessy (1843)

บทความดังกล่าวสร้างความฮือฮาให้กับวงการแพทย์ของอังกฤษเป็นอันมาก ส่งผลให้เริ่มมีการใช้กัญชากันอย่างแพร่หลายในผู้ป่วยโรคต่างๆ ทั่วไปในยุโรปและสหรัฐอเมริกา ซึ่งก็มีที่ได้ผลดีบ้าง และไม่ได้ผลบ้าง แต่ด้วยความนิยมและความเชื่อของผู้คนในยุคนั้น ทำให้กัญชากลายเป็นส่วนประกอบหลักของสูตรยาที่บริษัทยาปรุงขึ้นมาขายเพื่อใช้รักษาโรคต่าง ๆ หรือ ที่เรียกกันว่า patent medicines ⁽⁴⁾ มากกว่า 2,000 ชนิดในช่วงต้นคริสต์ศตวรรษที่ 20

อย่างไรก็ตามมีขึ้นก็ย่อมมีเสื่อมลง เช่นเดียวกับกัญชาที่เริ่มเสื่อมความนิยมไปเมื่อการแพทย์พัฒนามากขึ้น มีการสังเคราะห์ยาใหม่ๆ ที่มีประสิทธิภาพมากกว่าและมีผลข้างเคียงน้อยกว่าได้สำเร็จ เช่น ยาแอสไพรินสำหรับลดอาการปวด ประกอบกับการควบคุมที่เข้มงวดขึ้นจากการซึ่งพบหลักฐานมากขึ้นเรื่อยๆ ว่ากัญชามีผลเสียมากกว่าผลดี โดยเฉพาะฤทธิ์ต่อจิตประสาท รวมถึงโอกาสก่อให้เกิดการติดยาที่สูง

ปริมาณการใช้กัญชาในสหรัฐอเมริกาลดลงมากหลังจากที่มีการออกกฎหมายเก็บภาษีกัญชา (Marihuana Tax Act) ในปี ค.ศ. 1937 และกฎหมายสารควบคุม (Control Substance Act) ในปี ค.ศ. 1970 โดยกัญชาจัดเป็นยาเสพติดให้โทษประเภท 1 ร่วมกับเฮโรอีน และ แอลเอสดี เนื่องจากมีโอกาสเสพติดง่ายและไม่มีข้อบ่งใช้ในทางการแพทย์ แม้กระทั่งปัจจุบันกัญชาก็ยังคงจัดเป็นยาเสพติดให้โทษประเภท 1 ตามกฎหมายของรัฐบาลกลางสหรัฐอเมริกาดังกล่าวข้างต้น

ทั้งนี้ ในปัจจุบันได้มีความพยายามที่จะให้มีการนำกัญชากลับมาใช้ในทางการแพทย์และสันตนาการอีกครั้งดังที่ทุกท่านน่าจะทราบกันดี ซึ่งคงจะได้มีการกล่าวถึงหลักฐานของการใช้กัญชาในทางการแพทย์ต่อไปในบทความอื่นๆ ของวารสารฉบับนี้

ส่วนในฉบับหน้านั้นผมจะมาเล่าเรื่องราวประวัติศาสตร์ของยาอะไรอีกขออุบไว้ก่อนหรือหากอยากให้ลงเรื่องราวประวัติศาสตร์ของยาอะไรก็ลองขอกันมาได้ที่ทีมบรรณาธิการนะครับ

นี่ถึงคำพูดของโกวเล้งที่ว่า “ข้ามิได้พึงใจในรสชาติสุรา แต่ข้าพึงใจในบรรยากาศของการร่ำสุรา” วันนี้ขอลาไปในแบบเดียวกัน “ข้ามิได้พึงใจในฤทธิ์ของกัญชา แต่ข้าพึงใจในประวัติศาสตร์ของกัญชา”

สวัสดิ์ครับ

(4) Patent medicine หรือ Nostrum เป็นยาที่ผู้คนปรุงขึ้นมาเพื่อใช้รักษาอาการต่างๆ โดยมักจะเก็บสูตรไว้เป็นความลับ เป็นที่มาของคำว่า nostrum remedium ที่เป็นภาษาละตินแปลว่า “สูตรยาของเรา” ในภาษาละติน Patent medicine มีได้หลากหลายรูปแบบ อาจจะเป็นเครื่องดื่ม ยาน้ำ อีลิคเซอร์ ทิงเจอร์ เป็นต้น เครื่องดื่มหลายชนิดซึ่งเป็นที่รู้จักกันในปัจจุบัน เช่น โคคาโคลา เป๊ปซี่ เซเว่นอัพ หรือ Dr Pepper ก็มีที่มาจาก patent medicine ในอดีต

กัญชากับโรคลมชัก: กบถวนวรรณกรรม และสถานการณ์กัญชาในประเทศไทย

พญ.อากาศิ์ ลุสวัสดี

นายแพทย์ทรงคุณวุฒิ กุมารประสาทวิทยา
สถาบันประสาทวิทยา กรมการแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข

หลักการและเหตุผล การใช้กัญชารักษารโรคลมชักตามหลักฐานทางวิชาการ

กัญชาถูกใช้ในการรักษาโรคลมชักตั้งแต่ก่อนคริสตศักราช 1800 ที่ประเทศซูมาเรีย และมีรายงานการใช้อย่างแพร่หลายทั่วโลก ต่อมาจนกระทั่งปี ค.ศ.1937 กัญชาถูกจัดเป็นยาเสพติดผิดกฎหมาย จึงลดการใช้กัญชาทางการแพทย์ไป โรคลมชักทั้งผู้ป่วยเด็กและผู้ใหญ่สามารถรักษาได้ด้วยยากันชักมาตรฐานแล้วหยุดชักประมาณร้อยละ 59-64 ดังนั้นยังมีผู้ป่วยอีกร้อยละ 30-40 ที่ไม่สามารถหยุดชักจากยากันชักมาตรฐานซึ่งเรียกว่า โรคลมชักรักษายาก (1-2)

ในปี ค.ศ.2013 เด็กหญิง Charlotte Figi ถูกวินิจฉัยเป็นโรค Dravet syndrome ซึ่งเป็นโรคลมชักที่รักษายาก มีอาการชักที่รุนแรงและไม่สามารถรักษาด้วยยากันชักมาตรฐานที่มีอยู่ แต่พบว่าต่อมาสามารถรักษาด้วยกัญชาสายพันธุ์ที่เรียกว่า Charlotte's web จึงเป็นเรื่องราวที่มีชื่อเสียงไปทั่วโลกจากข่าวทีวีของ CNN ซึ่งมีผลให้หลายครอบครัวที่มีบุตรหลานที่เป็นโรคลมชักชนิดรุนแรงลองรักษาด้วยกัญชา (3) ดังนั้นกัญชาจึงถูกคาดหวังว่ามีประสิทธิผลกับผู้ป่วยเด็กบางรายที่วินิจฉัยเป็น Dravet syndrome ซึ่งมีอาการชักสัมพันธ์กับความผิดปกติของ sodium channels (4) นอกจากอาการชักที่ตีขึ้นใน Dravet syndrome พบว่ายังมีรายงานของอาการอื่นๆ ทางระบบประสาทที่ดีขึ้น เช่น เด็กดูตื่นตัวมากขึ้น จึงทำให้เกิดกระแสการเปลี่ยนแปลงของสังคม ทั้งทางการรายงานข่าวทางสื่อต่างๆ การเปลี่ยนนโยบายและกฎหมาย และความต้องการของครอบครัวที่มีผู้ป่วย และเกิดความสนใจในผลของกัญชาในทางการแพทย์ โดยแพทย์ นักเคมี และบริษัทฯ (5)

กัญชาเป็นพืชที่ประกอบด้วย สาร phytocannabinoids และ terpenes ประมาณหลายร้อยชนิด ซึ่งทำงานผ่านกลไกต่างๆ ที่ซับซ้อนของร่างกาย endocannabinoids เป็นสาร cannabinoids ที่ผลิตขึ้นภายในร่างกาย มีความสำคัญในการควบคุมระบบประสาท และระบบภูมิคุ้มกันของร่างกาย สารดังกล่าวสามารถผ่าน blood brain barrier และกระจายไปยังเนื้อเยื่อที่มีไขมัน (lipid-laden) เช่น เนื้อสมอง และ เยื่อหุ้มเซลล์ประสาท สาร cannabinoids มีผลทางการรักษาในหลายโรค เช่น อาการอาเจียน อาการปวด การอักเสบ มะเร็ง โรคเส้นเลือดและหัวใจ ภาวะแข็งเกร็งของกล้ามเนื้อ และ โรคลมชัก (6) สาร cannabinoids ที่อยู่ในความสนใจในการรักษาโรคลมชัก คือ delta-9 tetrahydrocannabinol (THC) และ cannabidiol (CBD) ไม่นานมานี้มีการศึกษาสาร cannabidiol (CBDV) ซึ่งเป็น propyl analog ของ CBD มารักษา ถึงแม้ THC จะมีผลข้างเคียงด้านจิตประสาท แต่ CBD และ CBDV ไม่มีฤทธิ์ดังกล่าว ทั้ง CBD/CBDV มี low affinities ต่อ endocannabinoid receptors และมีฤทธิ์ทางกระตุ้นผ่านทาง voltage gated sodium and calcium ion channels ใน preclinical studies (7) จึงมีการศึกษาโดยนำ CBDV มาใช้ในผู้ป่วย focal seizure เทียบกับ placebo จากรายงานผลการศึกษา โดย Bialer M. และคณะ พบว่าอัตราการลดชักประมาณร้อยละ

40 ซึ่งไม่แตกต่างกันทั้งในกลุ่มได้ยาและกลุ่มควบคุม กลุ่มที่ได้ยากลับมีผลข้างเคียงร้อยละ 73 มากกว่าเมื่อเทียบกับ placebo ซึ่งพบที่ร้อยละ 40 ผลการศึกษาครั้งนี้ยังไม่สามารถสรุปว่า CBDV ใช้ได้ผลในการรักษาโรคลมชักชนิดเฉพาะที่ ในทางคลินิกในคน (8)

การศึกษาในรูปแบบต่างๆของการใช้สารสกัดกัญชาในการรักษาโรคลมชัก

การศึกษาโดยใช้แบบสำรวจประสิทธิผลของการใช้ cannabidiol โดยผู้ปกครองของผู้ป่วยเด็กที่เป็นโรค infantile spasm และ Lennox-Gastaut 117 ราย Hussain SA และคณะ ปี ค.ศ.2015 รายงานว่า อาการชักลดลงประมาณ ร้อยละ 85 และหยุดชักร้อยละ 14 การนอนหลับดีขึ้นร้อยละ 14 ความตื่นตัวดีขึ้นร้อยละ 71 และ อารมณ์ดีขึ้นร้อยละ 63 จากการวิเคราะห์ผลพบว่ามี participation bias สูง (9)

จากการศึกษา cannabidiol (CBD:THC= 20:1) ในผู้ป่วยเด็กที่เป็นโรคลมชักรักษายาก 74 ราย โดย Tzadok M และคณะ ในปี ค.ศ. 2016 (10) พบว่าร้อยละ 89 อาการชักลดลง โดยมีอัตราการลดชักอย่างน้อยร้อยละ 50 และพบว่า ความผิดปกติด้านพฤติกรรม ความตื่นตัว ภาษา ทักษะการเคลื่อนไหวดีขึ้นด้วย

การศึกษากการใช้ CBD เริ่มต้นที่ 5 mg/kg/day และเพิ่มจนสูงสุด 25 mg/kg/day ในผู้ป่วย tuberous sclerosis 18 ราย โดย Hess EJ และคณะ รายงานในปี ค.ศ. 2016 พบอัตราการลดชักลงครึ่งหนึ่ง ในเดือนที่ 2, 3, 6, 9, 12 หลัง การใช้ยา ถือเป็น ร้อยละ 50, 50, 39, 50 และ 50 ตามลำดับ ผลข้างเคียงที่พบบ่อยที่สุดคือ อาการง่วงนอน (ร้อยละ 44), เดินเซ (ร้อยละ 28), และท้องเสีย (ร้อยละ 4) (11)

การศึกษาแบบเปิด โดย Devinsky O และคณะ ในผู้ป่วยโรคลมชักรักษายาก อายุ 1-30 ปี จำนวน 214 ราย ปี ค.ศ. 2014-2015 โดยใช้ยา CBD 2-5 mg/kg/day ขึ้นกับความทนต่อยา โดยเพิ่มยาสูงสุด 25 mg/kg/day หรือ 50 mg/kg/day โดยกำหนดให้ primary objective คือ ความปลอดภัยและความทนต่อยา โดยประเมินประสิทธิผลที่ ร้อยละการเปลี่ยนแปลงของอาการชักแบบ motor ที่สัปดาห์ที่ 12 ผลการศึกษาพบว่า สามารถลดอาการชักแบบ motor ได้ ร้อยละ 36.5 พบว่าประมาณร้อยละ 36 ของผู้ป่วยมีอาการชักแบบเฉพาะที่ และในกลุ่มชักเฉพาะที่หลังจากรักษา ด้วย CBD จำนวนชักลดลงร้อยละ 55 ผลข้างเคียงที่พบมากกว่าร้อยละ 10 ได้แก่ ง่วงนอน เบื่ออาหาร ท้องเสีย และ อ่อนเพลีย ตามลำดับ ไม่พบอาการแพ้ยาในการศึกษานี้ (12)

การศึกษากการใช้ oral cannabis extract ในผู้ป่วยเด็กโรคลมชัก 119 ราย ในปี ค.ศ. 2017 Treat L และคณะ พบว่า 71% ไม่กินยาต่อ โดยระยะเวลาที่ใช้ยาเฉลี่ยที่ 11.7 เดือน (พิสัย 0.3-57 เดือน) ในกลุ่มที่ใช้ยาเป็นเวลานาน จะสัมพันธ์กับ ผลการรักษาที่ได้ผล ($p < 0.01$) ปัจจัยที่สัมพันธ์กับการใช้ยาระยะเวลายาว คือ ผลข้างเคียงของยา ($p = 0.03$) และ การวินิจฉัยว่าเป็น Dravet syndrome ($p = 0.02$) ผลการศึกษาพบว่า อัตราการตอบสนองต่อ oral cannabis extract เท่ากับร้อยละ 24 (จำนวนชักลดลงร้อยละ 50) และ ผลข้างเคียงถูกรายงานร้อยละ 19 โดยพบอาการง่วงนอน และ อาการชักที่แย่งลงเป็นผลข้างเคียงที่พบบ่อย (13)

อย่างไรก็ตาม การศึกษาส่วนใหญ่ มักจะเป็นการศึกษาที่ไม่มีการควบคุม (uncontrolled study) ซึ่งจะเป็นจุดอ่อนในการตีความผลของการศึกษา ดังเช่น ตัวอย่างผลการตอบสนองการรักษาต่อ Lamotrigine ของโรค Lennox Gastaut syndrome ซึ่งจะอยู่ที่ร้อยละ 70 ในการศึกษาแบบ uncontrolled แต่เมื่อทำการศึกษาแบบ randomized controlled trial พบว่า อัตราการตอบสนองพบเพียงร้อยละ 33 โดยพบอัตราการตอบสนองในกลุ่ม placebo มีถึงร้อยละ 16⁽¹⁴⁾ ดังนั้นแม้แต่ยาชักมาตรฐานยังมีเรื่องของ placebo effect ค่อนข้างมาก ดังนั้นสำหรับการใช้ยาสกัดกัญชาอาจจะต้องระวัง placebo effect มากกว่ายาชักชนิดอื่นๆ เนื่องจากกระแสความนิยมที่เผยแพร่ในสื่อต่างๆทั่วโลก ทำให้ความสนใจของครอบครัวผู้ป่วยมีมากกับสารนี้⁽¹²⁾

ประสิทธิผลของยา cannabidiol ต่อการรักษาโรคลมชักที่ชัดเจน ได้ถูกรายงานในการศึกษาชนิด randomized placebo controlled โดย Devinsky O และ คณะในปี ค.ศ. 2017⁽¹⁵⁾ ในผู้ป่วยเด็กที่เป็น Dravet syndrome ที่ต้องต่อยาชักจำนวน 120 ราย อายุระหว่าง 2-18 ปี ที่มีอาการชักอย่างน้อย 4 ครั้งต่อเดือน (28-day) ได้รับยา 20 mg/kg/day ประเมินผลโดยดูร้อยละของการลดลงของอาการชักแบบ convulsive จาก baseline ในช่วงการรักษา (ช่วงปรับเพิ่มยาทุก 2 สัปดาห์ และ 12 สัปดาห์ระยะคงที่) เทียบกับกลุ่ม placebo ผลการศึกษาพบว่ากลุ่มที่ได้รับยา CBD อาการชักชนิด convulsive ลดลงมากกว่ากลุ่มไม่ได้รับยาอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (39 vs 13%, p=0.0123) แต่พบผลข้างเคียงคือ การเพิ่มขึ้นของ ALT or AST มากกว่า 3 เท่าในกลุ่มที่ได้รับยา CBD 12 ราย และ ไม่ได้รับยา 1 ราย ซึ่งทุกรายได้ยา valproate ร่วมด้วย วิเคราะห์ pooled analysis (US package) ในกลุ่มที่มีค่าเอนไซม์ตับสูงขึ้นมากกว่า 3 เท่า พบในร้อยละ 30 ของ ผู้ป่วยที่ได้รับทั้ง valproate และ clobazam ร้อยละ 21 ของผู้ป่วยที่ได้รับยาเฉพาะ valproate ไม่ได้ clobazam และ ร้อยละ 4 ของผู้ป่วยที่ได้รับเฉพาะ clobazam และ ร้อยละ 3 ของผู้ป่วยที่ไม่ได้รับยาทั้งสองชนิด ผู้ป่วยกลุ่ม CBD จำนวน 3 รายหยุดยาเนื่องจากค่าเอนไซม์ตับเพิ่มขึ้น และ ทุกรายที่มีค่าเอนไซม์ตับนั้นดีขึ้นหลังจากหยุดยา หรือ ลดยา CBD/ยาชัก หรือ หายเอง ซึ่งแสดงให้เห็นว่าค่าเอนไซม์ตับที่เพิ่มขึ้นอาจเกิดจากผลข้างเคียงจากยา CBD เองหรืออาจเป็นผลจากอันตรกิริยาระหว่างยาชักที่ใช้ร่วมกัน สำหรับความรู้สึกของผู้ดูแลต่ออาการชักของผู้ป่วย (Caregiver Global Impression of Change : CGIC) ในกลุ่มที่ได้รับยารายงานว่าดีขึ้นมากกว่ากลุ่มไม่ได้รับยาอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (62 vs 35% p=0.0155)

การศึกษาที่แสดงประสิทธิผลชัดเจนในกลุ่มโรค Lennox-Gastaut syndrome ถูกรายงานในการศึกษา ของ GWPCARE3 & GWPCARE4 ในปี ค.ศ. 2018 พบว่าการใช้ยา CBD ในผู้ป่วยโรค Lennox-Gastaut syndrome ใน dose 20 mg/kg/day และ 10 mg/kg/day สามารถลดอาการชักชนิด drop seizure ที่ 12 สัปดาห์ หลังได้ยาอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเทียบกับ placebo (49 vs 49 vs 24%) โดยมีผลข้างเคียงในกลุ่มที่ได้ dose สูงมากกว่า dose ต่ำ และ ไม่ได้ยา (all AEs in 20mgkd, 10mgkd, placebo : 90 vs 84 vs 71%)⁽¹⁶⁻¹⁷⁾

การศึกษา long term safety และ ผลการรักษาโรคลมชักรักษายากด้วย CBD ใน expanded program 607 ราย โดย Szaflarski JP ในปี ค.ศ.2018 พบว่า ร้อยละ 24 หยุดยาเนื่องจากไม่ได้ผล หรือ มีผลข้างเคียง สัดส่วนของผู้ป่วยที่ชักแบบ convulsive ลดลงอย่างน้อย 50%, 75% และ 100% คือ 42, 31 และ 11% ตามลำดับ ที่ 12 สัปดาห์ และยังคงอัตราเท่าเดิมที่ 96 สัปดาห์ สรุปว่า CBD เป็นยาที่มีผลข้างเคียงที่ทนได้ ผลข้างเคียงที่พบบ่อยคือ ท้องเสีย และ ง่วงนอน⁽¹⁸⁾

การศึกษา systematic review ของการใช้ยาสกัดกัญชาในผู้ป่วยเด็กโรคลมชัก โดย Elliot J และคณะ ในปี ค.ศ.2019 พบว่า ยา CBD ไม่ได้รวมถึง cannabis-based product อื่นๆ มีผลให้ลดจำนวนอาการชักอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเทียบกับ placebo และมีอัตราการลดชักอย่างน้อยร้อยละ 50 ที่มากขึ้น และพบว่าในจำนวนนี้มีบางส่วนที่เป็นโรคลมชักชนิดเฉพาะที่⁽¹⁹⁾ การศึกษาปัจจุบันที่แสดงถึงประสิทธิผลของกัญชาในโรคลมชักเฉพาะที่ มาจากการศึกษาแบบ observational ในผู้ป่วยเด็ก โดยทั่วไปการศึกษา placebo-controlled ของยากันชักมาตรฐานที่ผ่านมา มักจะพบว่าในผู้ป่วยเด็กมักมี placebo response สูงกว่าเมื่อเทียบกับผู้ใหญ่ อย่างมีนัยสำคัญ (19% vs 9.9-15.2%)⁽²⁰⁾ การใช้ข้อมูลประสิทธิผลของยา CBD ต่อโรคลมชักเฉพาะที่ในเด็ก อาจจะไม่สามารถนำมาสรุปเป็นประสิทธิผลของสารสกัดกัญชาต่อการรักษาโรคลมชักเฉพาะที่ในผู้ใหญ่ได้

การศึกษา observational data meta-analysis ของยา CBD enriched เทียบกับ purified CBD ในการรักษาโรคลมชักรักษายากในเด็ก รายงานโดย Pamplona FA. และคณะในปี ค.ศ.2018⁽²¹⁾ พบว่าอัตราการรายงานอาการชักที่ตีขึ้นในกลุ่ม CBD enriched สูงกว่า purified CBD (71% vs 46%, $p < 0.0001$) แต่อัตราการลดชักอย่างน้อยร้อยละ 50 (37% vs 39%, $p = 0.52$) ไม่แตกต่างกัน ในขณะที่กลุ่ม CBD enriched ใช้ dose เฉลี่ยต่ำกว่า (6.0 mg/kg/day vs 25.3 mg/kg/day) และมีรายงานผลข้างเคียงน้อยกว่ากลุ่ม purified CBD (mild 33% vs 76%, $p < 0.001$ และ severe 7% vs 26%, $p < 0.0001$) จากผลการศึกษาแสดงถึง CBD-enriched อาจจะมีประสิทธิผลและผลข้างเคียงในการรักษาโรคลมชักรักษายากในเด็กที่ดีกว่าเมื่อเทียบกับ purified CBD ซึ่งอาจเป็นผลจาก synergistic effect ของ CBD กับ phytocompounds อย่างไรก็ตามควรจะมีการศึกษาเพิ่มเติมแบบ controlled clinical study เพื่อ confirm ผลการศึกษานี้

สรุป ข้อมูลหลักฐานทางวิชาการที่มีคุณภาพสูง แบบ randomized placebo controlled ของการใช้ยาสกัดกัญชาชนิด CBD กับโรคลมชักรักษายาก ชนิด Dravet syndrome และ Lennox Gastaut Syndrome แสดงให้เห็นว่ายา CBD มีประสิทธิผลและผลข้างเคียงมากกว่ากลุ่ม placebo อย่างชัดเจน ขณะนี้ทั่วโลกกำลังทำการศึกษาระดับกัญชากับโรคลมชักในรูปแบบต่างๆอย่างกว้างขวาง⁽²²⁾ รวมทั้งการขยายข้อบ่งชี้ ชนิดโรคลมชักรักษายากอื่นๆ ทั้งในเด็กและผู้ใหญ่ และความหลากหลายชนิดของสารสกัดกัญชาจากสายพันธ์ต่างๆของพืชกัญชาที่มีปริมาณ CBD สูง (enriched CBD : THC > 20:1) หรือ CBD สังเคราะห์ (synthetic CBD) ในการรักษาโรคลมชักรักษายาก ซึ่งคงจะมีรายงานผลการศึกษาดังกล่าวในไม่ช้า

อย่างไรก็ตามการใช้ยาสกัดกัญชาสำหรับรักษาโรคลมชักในประเทศไทยยังเพิ่งอยู่ในระยะเริ่มต้น หลังจากมีนโยบายการปลดล็อกกัญชาเพื่อใช้ทางการแพทย์ในประเทศไทยในปี พ.ศ. 2562 ดังนั้นการติดตามประสิทธิผลและผลข้างเคียงของยาสกัดกัญชายังคงต้องติดตามอย่างใกล้ชิดเพื่อประโยชน์ด้านการรักษาและความปลอดภัยของผู้ป่วยโรคลมชัก ผู้เขียนมีความเห็นว่าการใช้ยาสกัดกัญชากับโรคลมชักควรจะให้อยู่ในความดูแลของแพทย์เฉพาะทางที่คุ้นเคยกับการรักษาโรคลมชักรักษายากเหล่านี้ก่อนที่จะนำมาใช้อย่างแพร่หลายต่อไป

สาระสำคัญของกฎหมายเกี่ยวกับกัญชาทางการแพทย์ในประเทศไทย ⁽²³⁾

เนื่องจากกัญชาจัดเป็นสารเสพติดมีกฎหมายควบคุมกำกับดูแลตาม พระราชบัญญัติยาเสพติดให้โทษ (ฉบับที่ ๗) พ.ศ. ๒๕๖๒ ซึ่งประกาศในราชกิจจานุเบกษาเมื่อวันที่ ๑๘ ก.พ. ๒๕๖๒ และมีผลใช้บังคับตั้งแต่ ๑๙ ก.พ. ๒๕๖๒ เป็นต้นมา การมีกัญชาไว้ในครอบครองหรือใช้กัญชาด้วยวัตถุประสงค์อื่นถือว่ามีความผิดตามกฎหมาย สถานะของกัญชาจึงมีไว้เพื่อประโยชน์ทางการแพทย์และการวิจัยเท่านั้น โดยกฎหมายดังกล่าวมีสาระสำคัญดังนี้

- ห้ามผลิต นำเข้า ส่งออก จำหน่าย หรือมีไว้ในครอบครอง ยส. ๕ เว้นแต่ได้รับใบอนุญาตในกรณีประโยชน์ทางราชการ การแพทย์ ศึกษาวิจัย รวมถึงเกษตรกรรม พาณิชยกรรม วิทยาศาสตร์ หรืออุตสาหกรรมเพื่อประโยชน์ทางการแพทย์
- ผู้ขออนุญาต เช่น หน่วยงานรัฐ ผู้ประกอบวิชาชีพ สถาบันอุดมศึกษาเอกชน (ทางการแพทย์หรือเภสัชศาสตร์) ผู้ประกอบอาชีพเกษตรกรรม (วิสาหกิจชุมชน/วิสาหกิจเพื่อสังคม/สหกรณ์การเกษตร) ภายใต้ความร่วมมือและกำกับดูแลของหน่วยงานรัฐหรือมหาวิทยาลัยเอกชน
- ผู้ประกอบวิชาชีพ ได้แก่ เวชกรรม เภสัชกรรม ทันตกรรม การสัตวแพทย์ชั้นหนึ่ง แพทย์แผนไทย แผนไทยประยุกต์ หรือหมอพื้นบ้านตามกฎหมาย
- ห้ามมิให้ผู้ใดเสพ ยส.๕ เว้นแต่เสพเพื่อรักษาโรค และการศึกษาวิจัย

กฎเฉพาะกาล

- ภายใน ๕ ปีแรก การขอรับใบอนุญาตผลิต นำเข้า หรือส่งออก ยส.๕ เฉพาะกัญชาเพื่อประโยชน์ทางการแพทย์หรือรักษาผู้ป่วย ให้อนุญาตเฉพาะผู้ขออนุญาตหน่วยงานรัฐหรือผู้ขออนุญาตอื่นซึ่งดำเนินการร่วมกับหน่วยงานรัฐ ยกเว้นกรณีปรุยกยาสำหรับคนไข้เฉพาะรายของผู้ขออนุญาตที่เป็นแพทย์แผนไทย แพทย์แผนไทยประยุกต์ หรือหมอพื้นบ้าน
- ผู้ใดมีไว้ในครอบครอง ยส.๕ เฉพาะกัญชาเพื่อประโยชน์ทางการแพทย์ รักษาผู้ป่วย ใช้รักษาโรคเฉพาะตัว หรือศึกษาวิจัย อยู่ก่อนวันที่ พ.ร.บ. นี้ใช้บังคับ ไม่ต้องรับโทษสำหรับการกระทำนั้นเมื่อดำเนินการตามหลักเกณฑ์ วิธีการ และเงื่อนไขที่กำหนด ทั้งนี้กำหนดรับแจ้งถึงวันที่ ๑๙ พ.ค.๖๒ เท่านั้น

การควบคุมการใช้ยาสกัดกัญชาทางการแพทย์ ตามกฎหมาย

จากนโยบายการปลดล็อกกัญชาเพื่อประโยชน์ทางการแพทย์ ในประเทศไทย ปี พ.ศ. 2562 สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา กระทรวงสาธารณสุข ได้กำหนดแนวทางเพื่อควบคุมมาตรฐาน การปลูก การผลิต และ การใช้กัญชาทางการแพทย์ ให้สามารถใช้อย่างถูกกฎหมาย และ ปลอดภัย และ สร้างระบบการติดตามผลการรักษาและผลข้างเคียงแบบเข้มข้น (Reference <http://cannabis.fda.moph.go.th/>)⁽²⁴⁾ กระทรวงสาธารณสุข และ กรมการแพทย์ ได้จัดทำคำแนะนำการใช้กัญชาทางการแพทย์ (<http://www.rajavithi.go.th/rj/?p=12327>)⁽²⁵⁾ รวบรวมข้อบ่งชี้จากประเทศต่างๆ ที่ออกกฎหมายให้ใช้กัญชาทางการแพทย์ และ จากหลักฐานทางวิชาการการศึกษาต่างๆ ทั่วโลก กำหนดข้อบ่งชี้การใช้กัญชาทางการแพทย์ในประเทศไทย (โรคลมชักรักษายากในเด็กและโรคลมชักดื้อยาเป็นหนึ่งในข้อ

บ่งชี้ที่ใช้ยาสกัดกัญชาได้ผลตามหลักฐานทางวิชาการ) ได้จัดทำหลักสูตรอบรมการใช้กัญชาทางการแพทย์ เพื่อเผยแพร่ความรู้ให้กับบุคลากรทางการแพทย์ในการรักษาโรคด้วยสารสกัดกัญชาได้อย่างถูกต้องและปลอดภัย โดยมีแพทย์ ทันตแพทย์ และ เภสัชกร ที่สอบผ่านได้ใบประกาศนียบัตรรับรองการอบรมหลักสูตรที่จัดโดยกรมการแพทย์ และกระทรวงสาธารณสุข ประมาณกว่า 5,000 คนในปี พ.ศ. 2562 ปัจจุบันทางกรมการแพทย์ได้จัดทำหลักสูตรกัญชาทางการแพทย์ โดยสามารถอบรมแบบ online ผ่านทาง link ⁽²⁶⁾ <http://www.e-learningimrta.dms.moph.go.th/> และเข้ารับการสอบเพื่อรับใบประกาศนียบัตรรับรองจากกระทรวงสาธารณสุขตามระบบต่อไป

สาระสำคัญของข้อกำหนดทางกฎหมายการใช้กัญชาทางการแพทย์แผนปัจจุบัน โดย อย.

- สถานพยาบาลที่สามารถจำหน่ายกัญชาทางการแพทย์ต้องจดทะเบียนขออนุญาตจำหน่าย กับสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา
- แพทย์ ทันตแพทย์ และ เภสัชกรที่สามารถสั่งจ่ายยาเสพติดกัญชาเพื่อการรักษา หรือการวิจัย ต้องได้รับประกาศนียบัตรผ่านการอบรมหลักสูตรกัญชาทางการแพทย์ จากกระทรวงสาธารณสุข หรือ หลักสูตรที่กระทรวงสาธารณสุขให้การรับรอง และ ลงทะเบียนเป็นผู้สั่งจ่ายกัญชาทางการแพทย์กับสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา
- การใช้ยาสกัดกัญชาที่ผลิตในประเทศไทยในปัจจุบัน เป็นยาที่ยังไม่ผ่านการรับรองตำรับโดย สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา (unapproved drug) ทั้งหมด แพทย์สามารถสั่งยาให้ผู้ป่วยได้ โดยผ่าน 2 ระบบอย่างใดอย่างหนึ่ง ได้แก่

1. ระบบ special access scheme (SAS) ใช้ในกรณีที่ไม่มีผลิตภัณฑ์กัญชาที่ได้รับการรับรองตำรับจากสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา แพทย์จะพิจารณาสั่งจ่ายผลิตภัณฑ์กัญชาที่ยังไม่ได้การรับรองตำรับจากสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาให้แก่ผู้ป่วยได้ ในกรณีจำเป็นในการรักษาโรคของผู้ป่วยเฉพาะราย ภายใต้รูปแบบพิเศษของการเข้าถึงยา ซึ่งมีเงื่อนไขที่สำคัญคือ การให้ข้อมูลโดยแพทย์ผู้รักษาและได้รับการยินยอมโดยผู้ป่วยหรือผู้ปกครองตามกฎหมายเป็นลายลักษณ์อักษร ดูรายละเอียดได้จาก

http://cannabis.fda.moph.go.th/wp-content/uploads/PDF/manual/August_2019/ ⁽²⁷⁾

2. ระบบการวิจัย ซึ่งสามารถดูรายละเอียดได้จาก

http://cannabis.fda.moph.go.th/wp-content/uploads/PDF/manual/July_2019 ⁽²⁸⁾

- ต้องมีการรายงานผลการใช้ยาสกัดกัญชากับระบบการติดตามผลจากการใช้กัญชาทางการแพทย์ในผู้ป่วยทุกรายกับสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา ตาม link ⁽²⁶⁾

<http://thaihpvc.fda.moph.go.th/thaihvc/Marijuana/index.jsf>

บทบาทของสมาคมโรคลมชักแห่งประเทศไทยกับการรักษาโรคลมชักด้วยยาสกัดกัญชา

ตามกระแสทั่วโลกจากหลักฐานทางวิชาการทางการแพทย์ที่เพิ่มขึ้น ในประเทศต่างๆ เริ่มเปิดให้มีการใช้กัญชาในการรักษาโรคต่างๆ ทางทางการแพทย์อย่างถูกกฎหมายมากขึ้น ในปี พ.ศ. 2562 ประเทศไทยได้ออกกฎหมายเพื่อปลดล็อกให้สามารถใช้กัญชาในทางการแพทย์ และกำหนดบทเฉพาะกาลสำหรับการขออนุญาตผลิตกัญชาทางการแพทย์เป็นระยะเวลา 5 ปี วัตถุประสงค์เพื่อให้เกิดการผลิตสารสกัดกัญชาทางการแพทย์โดยหน่วยงานของรัฐในประเทศไทย ในช่วงแรกมอบหมายให้องค์การเภสัชกรรมเป็นองค์กรหนึ่งทำหน้าที่ผลิตยาสกัดกัญชาที่มีคุณภาพมาตรฐาน แบบ medical grade ปัจจุบันมีหน่วยงานที่ขออนุญาตผลิตยาสกัดกัญชามากขึ้น⁽²⁹⁾ และสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาได้กำหนดให้มีการใช้ยาสกัดกัญชาตามข้อบ่งชี้ทางการแพทย์ได้ ใน special access scheme (SAS) เพื่อให้เกิดการใช้ยาแบบพิเศษตามความยินยอมของผู้ป่วยและรักษาโดยแพทย์ที่ได้ผ่านการอบรมหลักสูตรที่มีการรับรองตามกฎหมายและมีความรู้ด้านกัญชาทางการแพทย์

โรคลมชักรักษายากในเด็กและโรคลมชักดื้อยา เป็นหนึ่งในข้อบ่งชี้ของการรักษาด้วยยาสกัดกัญชาในประเทศไทย (และในหลายประเทศที่ใช้กัญชาทางการแพทย์ได้ตามกฎหมาย) เนื่องจากหลักฐานทางวิชาการในต่างประเทศสนับสนุนว่าสารสกัดกัญชามีประโยชน์ในการรักษาโรคลมชัก จึงจัดเป็นข้อบ่งชี้แรกๆ ที่สามารถรักษาด้วยยาสกัดกัญชาในรูปแบบ SAS ปัจจุบันความรู้ทางวิชาการด้านนี้ กำลังเติบโตอย่างรวดเร็วทั่วโลกซึ่งมีการศึกษาวิจัยยาสกัดกัญชา (medical cannabis) ที่ผลิตขึ้นในประเทศที่กฎหมายอนุญาตให้ใช้กัญชาทางการแพทย์ เช่น แคนาดา เนเธอร์แลนด์ ออสเตรเลีย อิสราเอล เป็นต้น ในรูปแบบที่แตกต่าง (ปริมาณ CBD:THC ที่ต่างกันจากสายพันธุ์กัญชาที่ผลิตในประเทศดังกล่าว) ในการรักษาผู้ป่วยโรคลมชักรักษายากกลุ่มต่างๆ มากขึ้น ดังนั้นสมาคมโรคลมชักแห่งประเทศไทย ซึ่งเป็นองค์กรที่ประกอบด้วยแพทย์เฉพาะทางที่เชี่ยวชาญด้านโรคลมชักจำนวนมากที่เกี่ยวข้องกับการดูแลผู้ป่วยโรคลมชักรักษายากและมีบทบาทในการเผยแพร่ความรู้ทางวิชาการด้านโรคลมชักในประเทศ ในช่วง 5 ปีนี้ สมาคมโรคลมชักฯ จึงน่าจะมีส่วนหนึ่งในการส่งเสริมให้เกิดการศึกษาวิจัย การประเมินประสิทธิผลและผลข้างเคียงของยาสกัดจากกัญชาที่ผลิตขึ้นในประเทศกับโรคลมชักรักษายากโดยผู้เชี่ยวชาญด้านโรคลมชัก ภายใต้หลักการและเหตุผลทางวิชาการ และเผยแพร่ความรู้ด้านยาสกัดกัญชากับโรคลมชักที่ถูกต้อง ปลอดภัยสำหรับผู้ป่วย ให้กับบุคลากรทางการแพทย์ที่เกี่ยวข้อง เพื่อประโยชน์ของการรักษาโรคลมชักในประเทศไทยต่อไป

Reference:

1. Aaberg KM et al. Short-term Seizure Outcomes in Childhood Epilepsy. *Pediatrics*. 2018 Jun;141(6). pii: e201740162018
2. Brodie MJ et al. Patterns of treatment response in newly diagnosed epilepsy. *Neurology* 2012;78:1548–1554
3. Maa E, Figi P. 2014 The case for medical marijuana in epilepsy. *Epilepsia* 2014;55(6):783–786,
4. Patel RR et al, Aberrant epilepsy-associated mutant Nav1.6 sodium channel activity can be targeted with cannabidiol. *Brain*. 2016;139:2164-81
5. Filloux FM Cannabinoids for pediatric epilepsy? Up in smoke or real science? *Transl Pediatr*. 2015;4(4):271-82
6. Brodie MJ, et al Cannabinoids for epilepsy: What do we know and where do we go? *Epilepsia*. 2018;59:291–296
7. Ibeas Bih C, et al Molecular Targets of Cannabidiol in Neurological Disorders *Neurotherapeutics* 2015;12:699–730
8. Bialer M. et al Progress report on new antiepileptic drugs: A summary of the Thirteenth Eilat Conference on New Antiepileptic Drugs and Devices (EILAT XIII) *Epilepsia* 2017;58(2):181–221.
9. Hussain SA, et al, Perceived efficacy of cannabidiol-enriched cannabis extracts for treatment of pediatric epilepsy: a potential role for infantile spasms and Lennox–Gastaut syndrome *Epilepsia* 2015;47:138-41
10. Tzadok M ,et al CBD-enriched medical cannabis for intractable pediatric epilepsy The current Israeli experience *Seizure* 2016;35: 41–44
11. Hess EJ et al., Cannabidiol as a new treatment for drug-resistant epilepsy in tuberous sclerosis complex. *Epilepsia* 2016;57(10):1617–1624.
12. Devinsky O et al Cannabidiol in patients with treatment-resistant epilepsy: an open-label interventional trial. *Lancet Neurology* 2016;15:270-78
13. Treat L et al Duration of use of oral cannabis extract in a cohort of pediatric epilepsy patients *Epilepsia*, 2017;58(1):123–127
14. Perrucca E, Wiebe S. Not all that glitters is gold: A guide to the critical interpretation of drug trials in epilepsy. *Epilepsia Open* 2016;1:1-13
15. Devinsky O et al Trial of cannabidiol for drug-resistant seizures in the Dravet syndrome. *N Engl J Med* 2017;376:2011-20
16. Devinsky O et al. Effect of Cannabidiol on Drop Seizures in the Lennox–Gastaut Syndrome. *N Engl J Med* 2018; 378:1888-1897
17. Thiele et al Cannabidiol in patients with seizures associated with Lennox-Gastaut syndrome (GWPCARE4): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2018;391(10125):1085-1096
18. Szaflarski JP et al, Long-term safety and treatment effects of cannabidiol in children and adults with treatment-resistant epilepsies: Expanded access program results. *Epilepsia*. 2018;59:1540–1548.
19. Elliot J et al. Cannabis-based products for pediatric epilepsy: A systematic review. *Epilepsia* 2019;60:6-19
20. Zaccara et al Placebo and nocebo responses in drug trials of epilepsy. *Epilepsy Behav* 2015;43:128-34
21. Pamplona FA, et al. Potential Clinical Benefits of CBD-Rich Cannabis Extracts Over Purified CBD in Treatment-Resistant Epilepsy: Observational Data Meta-analysis *Front. Neurol.* 2018; 9(759): 1-9
22. NICE 2019 Cannabis-based medicinal products: evidence reviews for epilepsy DRAFT [August 2019]
23. <https://www.xn--12carlo5dc9cwbh2moabc0urg.com/2019/05/medical-use-of-cannabis-law-2562.html>
24. <http://cannabis.fda.moph.go.th/>
25. <http://www.rajavithi.go.th/rj/?p=12327>
26. <http://www.e-learningimrta.dms.moph.go.th/>
27. http://cannabis.fda.moph.go.th/wp-content/uploads/PDF/manual/August_2019/ http://cannabis.fda.moph.go.th/wp-content/uploads/PDF/manual/July_2019
28. <http://thaihpvc.fda.moph.go.th/thaihvc/Marijuana/index.jsf>
29. <http://www.medcannabis.go.th/>

เภสัชพันธุศาสตร์ของสารสกัดกัญชา

ดร.กนพ.ปฐุมพงษ์ สภาพรพงษ์⁽¹⁾ และ รศ.ดร.ภก.ชลภัทร สุขเกษม^(2,3)

- 1) เภสัชพันธุศาสตร์และการแพทย์เฉพาะบุคคล ภาควิชาพยาธิวิทยา คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล
- 2) ห้องปฏิบัติการเภสัชพันธุศาสตร์ ศูนย์การแพทย์สมเด็จพระเทพรัตน์ โรงพยาบาลรามาธิบดี
- 3) วิทยาลัยเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยรังสิต

บทคัดย่อ

ในปัจจุบันได้มีการนำสารประกอบ cannabinoids ที่อยู่ในกัญชาคือ D9Tetrahydrocannabinol (THC) และสาร Cannabidiol (CBD) มาใช้ประโยชน์ทางการแพทย์ อาทิเช่น ลดภาวะคลื่นไส้อาเจียนจากยาเคมีบำบัด รักษาโรคลมชักที่รักษายากและดื้อต่อยารักษา รักษาภาวะกล้ามเนื้อหดเกร็งในผู้ป่วยโรคปลอกประสาทเสื่อมแข็ง โรคพาร์กินสัน โรคอัลไซเมอร์ โรควิตกกังวลไปทั่ว และโรคปลอกประสาทอักเสบ เป็นต้น โดยมีงานวิจัยทางการแพทย์ที่สนับสนุนถึงประโยชน์ของสารประกอบในกัญชาเพิ่มมากขึ้นเรื่อยๆ อย่างไรก็ตามพบว่าการรักษาด้วยสารประกอบ cannabinoids (THC และ CBD) ในกัญชานั้น สามารถทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ อาทิเช่น คลื่นไส้ กระสับกระส่าย อารมณ์แปรปรวน การรับรู้ผิดปกติ กดระบบประสาทส่วนกลาง และการหายใจในเด็ก และมีความเสี่ยงในการทำร้ายตนเอง อุบัติเหตุ และเสียชีวิต เป็นต้น ซึ่งการตอบสนองของผู้ป่วยแต่ละรายนั้นมีความแตกต่างกันขึ้นกับปัจจัย ดังนี้ ปริมาณสารประกอบกัญชาที่ได้รับ กระบวนการเภสัชจลนศาสตร์และเภสัชพลศาสตร์ในร่างกายผู้ป่วย ภาวะความผิดปกติและโรคพื้นฐานของผู้ป่วย นอกจากนี้ยังมีการศึกษาพบว่าความหลากหลายทางพันธุกรรม (genes polymorphism) อาจส่งผลต่อความแตกต่างในการตอบสนองต่อสารสกัดกัญชาในผู้ป่วยแต่ละรายด้วย โดยยีนที่มีการศึกษากันอย่างแพร่หลาย ได้แก่ ยีนที่เกี่ยวข้องกับการขนส่ง (Transport) คือ *ABCB1* ยีนที่เกี่ยวข้องกับกระบวนการ bioactivation คือ *COMT* ยีนที่เกี่ยวข้องกับตัวรับ (Receptor) คือ *CNR1* *CNR2* และ *OPMR1* และยีนที่เกี่ยวข้องกับการเมตาบอลิซึม (Metabolism) คือ ยีนเอนไซม์ไซโตโครมพี 450 (*Cytochrome P450 genes*) ซึ่งทำหน้าที่เกี่ยวข้องกับการเมตาบอลิซึมของสารประกอบ cannabinoids (THC และ CBD) ในกัญชา ซึ่งการเปลี่ยนแปลงของยีนดังกล่าวส่งผลต่อระดับของสารประกอบ cannabinoids (THC และ CBD) ในกระแสเลือด อันจะนำไปสู่อาการไม่พึงประสงค์ และลดประสิทธิภาพในการรักษาผู้ป่วย นอกจากนี้ด้วยคุณสมบัติของสารประกอบ cannabinoids (THC และ CBD) ยังเป็น enzyme inducer และ enzyme inhibitor ต่อเอนไซม์ไซโตโครมพี 450 ซึ่งจะมีผลต่อระดับยาอื่นๆ ในกระแสเลือด ดังนั้นการตรวจวิเคราะห์ลักษณะพันธุกรรมของผู้ป่วยโดยเฉพาะยีนเอนไซม์ไซโตโครมพี 450 ที่เกี่ยวข้องกับการเมตาบอลิซึมสารประกอบ cannabinoids (THC และ CBD) ในกัญชา ก่อนที่จะรักษาผู้ป่วยแต่ละรายจึงมีความสำคัญอย่างยิ่ง อาทิเช่น ยีน *CYP2C9* ที่เกิดการกลายพันธุ์ในรูปแบบ poor

metabolizer (PM) ประกอบด้วย ยีน *CYP2C9*2* ที่พบบน exon 3 (C430T; Arg144Cys) และ ยีน *CYP2C9*3* ที่พบบน exon 7 (A1075C; Ile359Leu) ซึ่งส่งผลทำให้การเมตาบอลิซึมลดลง ในส่วนของเภสัชพลศาสตร์พบว่า สารประกอบ cannabinoids คือ THC ที่ออกฤทธิ์ต่อจิตประสาท ด้านการปวด ลดอาการคลื่นไส้ อาเจียน และ CBD ที่ไม่มีฤทธิ์เสพติด แต่สามารถต้านฤทธิ์เมาเคลิ้มของ THC และกระตุ้นให้เกิดอาการคลื่นไส้ อาเจียนได้ ซึ่งสารประกอบ cannabinoids (THC และ CBD) ในกัญชาสามารถออกฤทธิ์ผ่าน cannabinoid receptor 2 ชนิด ที่เป็น G-protein coupled receptor คือ CB1 receptor สามารถพบได้ที่สมองและร่างกาย เกี่ยวข้องกับการตัดสินใจ ความจำ อารมณ์ ความปวดและการเคลื่อนไหว และ CB2 receptor เกี่ยวกับระบบภูมิคุ้มกัน ระบบประสาทส่วนปลาย และมีผลควบคุมการหลั่ง cytokine ในระบบภูมิคุ้มกัน ซึ่งการเปลี่ยนแปลงยีน *CNR1* บนโครโมโซมคู่ที่ 6q14-15 นั้น มีความสัมพันธ์กับ CB1 receptor ที่พบในสมอง และระบบประสาทส่วนกลาง และการเปลี่ยนแปลงของยีน *CNR2* บนโครโมโซมคู่ที่ 1p36.11 ที่เกี่ยวข้องกับ CB2 receptor จะส่งผลกระทบต่อระบบภูมิคุ้มกัน และควบคุมการหลั่ง cytokine โดยความผิดปกติทางพันธุกรรมของยีน *CNR1* และ *CNR2* มีผลต่อการจับกับสารประกอบ cannabinoids (THC และ CBD) ในกัญชา และส่งผลต่อประสิทธิภาพในการรักษาผู้ป่วยแต่ละราย จากการศึกษาฐานข้อมูลความถี่ของยีนที่เกี่ยวข้องกับกระบวนการเภสัชพลศาสตร์ และเภสัชจลนศาสตร์ของสารประกอบ cannabinoids ในกลุ่มประชากรไทย พบว่ามีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเปรียบเทียบกับประชากรเชื้อชาติอื่น อาทิเช่น แอฟริกัน ยุโรป เอเชียใต้ เอเชียตะวันออก และอเมริกัน จึงนำไปสู่แนวทางการรักษาด้วยกัญชาทางการแพทย์ที่นำยีนทางเภสัชพันธุศาสตร์มาประยุกต์ใช้อย่างเหมาะสมต่อผู้ป่วยชาวไทยเฉพาะราย เพื่อลดอาการไม่พึงประสงค์และให้เกิดประสิทธิภาพในการรักษา

บทนำ

กัญชา (*Cannabis sativa* L.) จัดอยู่ในวงศ์ (family) Cannabaceae และ สกุล (genus) *Cannabis* สายพันธุ์ที่พบบ่อย เช่น *Cannabis sativa*, *Cannabis indica* และ *Cannabis ruderalis* เป็นต้น สำหรับสายพันธุ์ที่พบได้มากในประเทศไทย คือ สายพันธุ์ *Cannabis sativa* ซึ่งสามารถเจริญเติบโตได้ดีในภูมิประเทศที่มีอากาศแบบร้อนชื้นปัจจุบัน กัญชาถูกจัดเป็นยาเสพติดประเภทออกฤทธิ์ต่อจิตประสาท กัญชามีสารลักษณะเฉพาะคือ สารประกอบ cannabinoids ซึ่งเป็นกลุ่มของสารประกอบที่สามารถออกฤทธิ์คล้ายกับสารสื่อประสาทในสมอง พบได้ทั้งในส่วนของ ยาง กิ่ง ก้านใบ และช่อดอก จากการศึกษาพบว่าต้นกัญชามีสารเคมีที่เป็นองค์ประกอบอยู่มากกว่า 750 ชนิด และมากกว่า 104 ชนิดเป็นสารประกอบ cannabinoids ซึ่งมีองค์ประกอบหลักคือ D9 Tetrahydrocannabinol (THC) และสารชนิดอื่นในกลุ่มเดียวกัน เช่น cannabinal (CBN), cannabidiol (CBD), cannabichromene (CBC), cannabigerol (CBG) เป็นต้น ในปัจจุบันได้มีการนำสารสกัดจากกัญชามาใช้เพื่อเป็นยารักษาโรคเนื่องจากมีการศึกษาวิจัย สนับสนุนถึงประโยชน์และโทษของกัญชามากขึ้น

ในประเทศไทยกัญชาถูกจัดอยู่ในกลุ่มยาเสพติดให้โทษประเภท 5 ตามพระราชบัญญัติยาเสพติดให้โทษ พ.ศ. 2522 หากมีไว้ครอบครองมากกว่าสิบลูกกรัม ถือว่ามีไว้ครอบครองเพื่อจำหน่าย หากผลิต นำเข้า หรือส่งออก จะได้รับโทษจำคุก 2 ถึง 15 ปี และปรับตั้งแต่ 200,000 ถึง 1,500,000 บาท หรือทั้งจำทั้งปรับ ซึ่งในวันที่ 18 กุมภาพันธ์ พ.ศ. 2562 ได้มีการประกาศพระราชบัญญัติยาเสพติดให้โทษฉบับที่ 7 (พระราชบัญญัติ ยาเสพติดให้โทษ (ฉบับที่ ๗) พ.ศ. ๒๕๖๒. ราชกิจจานุเบกษา เล่ม 134 ตอนที่ 19 ก วันที่ 18 กุมภาพันธ์ 2562. Available from: http://www.ratchakittha.soc.go.th /DATA/PDF/2562/A/019/T_0001.PDF) อนุญาตให้สามารถนำมาใช้ในกรณีจำเป็นเพื่อประโยชน์ของทางราชการ การแพทย์ การรักษาผู้ป่วย หรือการศึกษาวิจัยและพัฒนาการศึกษาวิจัยทางการแพทย์ได้ (1) เนื่องจากสารประกอบ Cannabinoids ที่อยู่ในกัญชาสามารถใช้ในการรักษาโรคได้ เช่น สาร D9 Tetrahydrocannabinol (THC) และ สาร Cannabidiol (CBD)

สาร THC เป็นสารสำคัญในกัญชาที่ออกฤทธิ์ต่อจิตและประสาท (Psychoactive substance) ทำให้เกิดอาการเคลิบเคลิ้ม มึนเมา รู้สึกหิว รู้สึกอ่อนคลาย เป็นต้น จึงถูกนำมาใช้ทางการแพทย์ เช่น ใช้เป็นยาแก้ปวด ยาต้านอาเจียน ยาลดการอักเสบ และยาต้านออกซิเดชั่น โดย THC จะออกฤทธิ์โดยการจับกับ cannabinoid receptors ซึ่งพบอยู่ 2 กลุ่มหลักคือ CB1 และ CB2 โดย CB1 จะพบมากที่ ระบบประสาทส่วนกลาง (Central nerve system) โดยเฉพาะในส่วน basal ganglia, hippocampus, cerebellum และ cortex ซึ่งสะท้อนกลไกการเกิด psychotropic effect ของ THC ซึ่งเป็นองค์ประกอบหลักในสารสกัดกัญชา และยังพบได้ที่ในระบบประสาทส่วนปลาย (Peripheral nerve system) ในขณะที่ CB2 receptors จะพบที่เนื้อเยื่อระบบภูมิคุ้มกันของร่างกาย (Immune system) ดังนั้นจึงมีผลต่อ ความอยากอาหาร การย่อยอาหาร อารมณ์ ความรู้สึก ความจำ การเรียนรู้ และพฤติกรรม

สาร CBD เป็นสารสำคัญในกัญชาอีกชนิดหนึ่งซึ่งไม่ออกฤทธิ์ต่อจิตและประสาท (Non-psychoactive substance) เนื่องจากมีความสามารถในการจับกับ CB1 และ CB2 receptors แบบโดยตรงได้เพียงเล็กน้อย แต่มีลักษณะเป็น negative allosteric modulator กับ CB1 receptor ซึ่งส่งผลกับการทำงานกับ receptors อื่นๆ ทำให้สามารถลดอาการปวด อาการอักเสบ และลดความกังวลได้ ในทางการแพทย์จึงถูกนำมาใช้เพื่อการระงับอาการวิตกกังวล ลดอาการคลื่นไส้อาเจียน และลดอาการอักเสบของแผลได้ การค้นพบกลไกการออกฤทธิ์ของสาร THC และ CBD รวมถึงการค้นพบ endocannabinoids ซึ่งเป็น endogenous agonists ของ cannabinoid receptors เช่น N-arachidonoyl-ethanolamine (anandamide) และ 2-arachidonoylglycerol เป็นต้น ทำให้นักเภสัชวิทยาเกิดความรู้และมีความเข้าใจเกี่ยวกับกลไกการออกฤทธิ์และการเกิดผลข้างเคียงของสารสกัดกัญชามากยิ่งขึ้น

เภสัชจลนศาสตร์และเภสัชพลศาสตร์ของสารประกอบ Cannabinoids

1. เภสัชจลนศาสตร์ของสารประกอบ Cannabinoids (Pharmacokinetics of Cannabinoids)

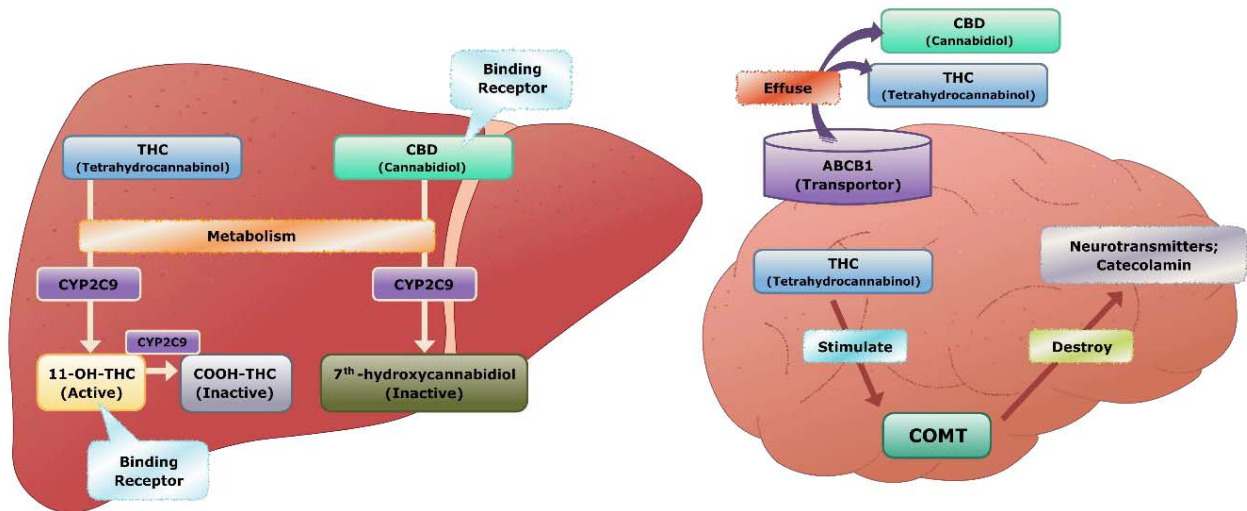
สารประกอบ Cannabinoids เป็นกลุ่มของสารประกอบที่สามารถออกฤทธิ์คล้ายกับสารสื่อประสาทในสมอง โดยสามารถออกฤทธิ์ผ่าน Cannabinoid receptor หลัก 2 ชนิด คือ Cannabinoid receptor type 1 (CB1) ซึ่งพบในสมองและระบบประสาท ในส่วนของ Cannabinoid receptor type 2 (CB2) ส่วนใหญ่พบในระบบภูมิคุ้มกัน (2, 3) จากการศึกษาพบว่าสาร THC จะออกฤทธิ์โดยการจับกับ CB1 และจับกับ CB2 อันจะส่งผลต่อความปวด ความอยากอาหาร อารมณ์ ความจำ การเรียนรู้ และพฤติกรรม ในขณะที่สาร CBD มีความสามารถในการจับกับ CB1 และ CB2 ได้น้อยกว่า แต่สามารถช่วยลดการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ต่อระบบประสาทที่เกิดจากสาร THC ได้ (4, 5) นอกจากนี้สาร THC ถูกเมตาบอลิซึมโดยเอนไซม์ cytochrome P450 (CYP) ทำให้ได้เมตาบอไลต์เป็น 11-hydroxyl- Δ -9 tetrahydrocannabinol (11-OH-THC) และหลังจากกระบวนการเมตาบอไลต์สาร THC จะถูกขับออกทางอุจจาระร้อยละ 65-80 และปัสสาวะร้อยละ 20-35 ตามลำดับ (6,7) ซึ่งสาร CBD จะถูกเมตาบอไลต์ผ่านทางตับเหมือนกับสาร THC แม้ว่าการดูดซึมเข้าสู่ร่างกายน้อยกว่าสาร THC ก็ตาม (8, 9)

1.1 เภสัชจลนศาสตร์ของสาร D9 Tetrahydrocannabinol (THC)

การดูดซึม (Absorption) เมื่อสาร D9 Tetrahydrocannabinol (THC) เข้าสู่ร่างกายผ่านทางสูดดม (Inhalation) ทางปาก (Oral) ทางตา (Ophthalmic) ทางทวารหนัก (Rectal) จะมีการดูดซึมที่แตกต่างกัน โดยพบว่าทางสูดดมจะมีการดูดซึมร้อยละ 2-56 ทางปากมีการดูดซึมร้อยละ 4-12 ทางตาจะมีการดูดซึมร้อยละ 6-40 และทางทวารหนักมีการดูดซึมร้อยละ 52-61 โดยจะเห็นได้ว่าทางทวารหนักจะมีการดูดซึมมากที่สุด การแพร่กระจาย (Distribution) เมื่อสาร THC ถูกดูดซึมเข้าสู่ร่างกาย จะมีการแพร่กระจายไปยังสมอง ตับ หัวใจ ปอด และเนื้อเยื่อไขมัน และมีการสะสมสาร THC ในเนื้อเยื่อไขมันอีกด้วย การเมตาบอลิซึม (Metabolism) สาร THC จะถูกเมตาบอลิซึมที่ตับโดยใช้เอนไซม์ CYP2C9 CYP2C19 และ CYP3A4 ได้เป็นสาร 11-Hydroxy- Δ -9-Tetrahydrocannabinol และสาร 11-Nor-9-Carboxy- Δ -9-Tetrahydrocannabinol ซึ่งอยู่ในรูปที่สามารถกำจัดออกจากร่างกายได้ง่าย มีค่า Half life (t_{1/2}) ประมาณ 4 ชั่วโมง การกำจัดออก (Elimination) สาร THC จะถูกกำจัดออกทางปัสสาวะร้อยละ 20-35 และทางอุจจาระร้อยละ 65-80 ใช้เวลากำจัดสารออกนานกว่า 5 สัปดาห์ (10, 11)

1.2 เกล็ดขงลนศศตรบองสกร Cannabidiol (CBD)

การดูดซึมสาร CBD เมื่อเข้าสู่ร่างกายผ่านทางารสูดดม ร้อยละ 31 และทางปาก ร้อยละ 6 ซึ่งจะเห็นได้ว่าการทางารสูดดม จะมีการดูดซึมได้มากที่สุด โดยการแพร่กระจาย เมื่อสาร CBD ถูกดูดซึมเข้าสู่ร่างกายแล้วจะมีการแพร่กระจายไปทั่วร่างกาย และสาร CBD ยังไปสะสมในเนื้อเยื่อไขมัน (Adipose tissue) ต่อจากนั้นในกระบวนการเมตาบอลิซึม (Metabolism) พบว่าสาร CBD จะถูกเมตาบอลิซึมที่ตับโดยใช้เอนไซม์ CYP2C19 , CYP3A4 , CYP2C9, CYP2D6 ได้เป็น 1"-hydroxycannabidiol, 2"-hydroxycannabidiol, 3"-hydroxycannabidiol, 4"-hydroxycannabidiol, 5"-hydroxycannabidiol, 6" hydroxycannabidiol, 7"-hydroxycannabidiol และ8"-hydroxycannabidiol ซึ่งอยู่ในรูปที่สามารถกำจัดออกจากร่างกายได้ง่าย มีค่า Half life (t1/2) ประมาณ 1.44 ชั่วโมง และกระบวนการกำจัดออก (Elimination)ของสาร CBD ผ่านทางปัสสาวะ และทางอุจจาระ โดยใช้เวลากำจัดสารดังกล่าวประมาณ 24-36 ชั่วโมง (10,12)



ภาพที่ 1 เกล็ดขงลนศศตรบองสกรประกอบ Cannabinoids (Pharmacokinetics of Cannabinoids)

1.3 ความสัมพันธ์ระหว่างยีนทางเภสัชพันธุศาสตร์ที่เกี่ยวข้องกับสารประกอบ Cannabinoids

การตอบสนองของผู้ป่วยแต่ละรายมีความแตกต่างกัน ในการรักษาด้วยสารประกอบ cannabinoids (THC และ CBD) ในกัญชา ซึ่งความหลากหลายทางพันธุกรรมของยีนที่เกี่ยวข้องกับการเมตาบอลิซึม (Metabolism) เช่น ยีนเอนไซม์ไซโตโครมพี 450 (Cytochrome P450 genes) ได้แก่ ยีน *CYP2C9*, *CYP2C19* และ *CYP3A4* จะทำการเมตาบอลิซึมสาร THC และ ยีน (major) *CYP2C19* และ *CYP3A4* และยีน (minor) *CYP1A1*, *CYP1A2*, *CYP2C9* และ *CYP2D6* จะทำการเมตาบอลิซึมสาร CBD (12-14) ซึ่งการเปลี่ยนแปลงของยีนดังกล่าวจะมีผลต่อระดับของสารประกอบ cannabinoids (THC และ CBD) ในกระแสเลือด อันจะนำไปสู่อาการไม่พึงประสงค์ อาทิเช่น ความดันโลหิตลดลง การมองเห็นสีผิดปกติ อารมณ์แปรปรวน การพัฒนาของสมองผิดปกติ หลอดลมอักเสบเรื้อรัง และเพิ่มความเสี่ยงที่ทำให้เกิดความผิดปกติทางจิต เป็นต้น และลดประสิทธิภาพในการรักษาผู้ป่วย โดยยีน *CYP2C9* (Chr. 10q23.33) ประกอบด้วย 9 exon ที่ถอดรหัสเป็นเอนไซม์ *CYP2C9* ที่เกี่ยวข้องกับการเมตาบอลิซึมสาร THC ในกัญชา โดยเอนไซม์ *CYP2C9* จะเมตาบอลิซึมสาร THC เป็นสาร 11-hydroxy- Δ^9 THC (OH-THC) ซึ่งเป็นสารที่มีการออกฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา และจะสามารถเปลี่ยนเป็นสาร 11-nor-9-carboxy- Δ^9 THC (COOH-THC) ซึ่งเป็นสารที่ไม่มีการออกฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา ในขณะที่สาร CBD ที่เป็น active form เมื่อผ่านกระบวนการเมตาบอลิซึมด้วยเอนไซม์ไซโตโครมพี 450 จึงกลายเป็น inactive form เป็นลำดับต่อไป (11, 13)

จากการศึกษาเปรียบเทียบความถี่ของยีน *CYP2C9**2 (c.430C>T) (rs 1799853) ที่มีการเปลี่ยนแปลงแบบ Missense Variant เกิดการเปลี่ยนแปลงชนิดของกรดอะมิโนจาก Arg (Arginine) > Cys (Cysteine) พบว่าประชากรไทย กับประชากรยุโรป และอเมริกามีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และเมื่อเปรียบเทียบความถี่ของยีน *CYP2C9**3 c.1075A>C (rs 1057910) ที่มีการเปลี่ยนแปลงแบบ Missense Variant ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงชนิดของกรดอะมิโนจาก Ile (Isoleucine) > Leu (Leucine) พบว่าประชากรไทย กับประชากรเอเชียใต้มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ ดังตารางที่ 1 จากการศึกษาในกลุ่มอาสาสมัครชาวเยอรมันที่มีสุขภาพดีจำนวน 43 ราย พบว่ายีน *CYP2C9**3 มีผลต่อการตอบสนองของสาร THC อย่างไรก็ตามความหลากหลายทางพันธุกรรมของยีน *CYP2C9**2 และ *CYP2C9**3 มีผลต่อกระบวนการเมตาบอลิซึมของสาร THC และสาร 11-Hydroxy- Δ^9 -Tetrahydrocannabinol ลดลง (11) ซึ่งทำให้พบความเข้มข้นของสาร THC สูงในพลาสมาเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ไม่ได้มีการเปลี่ยนแปลงของยีนดังกล่าว และอาจส่งผลกระทบต่ออาการไม่พึงประสงค์จากสาร THC ในผู้ป่วย นอกจากนี้สาร THC และสาร CBD เป็น enzyme inducer และ enzyme inhibitor ที่สามารถเปลี่ยนแปลงระดับยาอื่นๆ อย่างเช่น warfarin clobazam ยากลุ่ม fluoroquinolones และยากลุ่ม dihydropyridines ทำให้มีระดับยาสูงขึ้น และอาจส่งผลกระทบต่ออาการไม่พึงประสงค์จากยาดังกล่าวได้

ยีน *ABCB1* (7q21.12) ประกอบด้วย 32 exon ซึ่งเป็นยีนที่ถอดรหัสเป็น *ABCB1* หรือ P-glycoprotein (P-gp) ทำหน้าที่เป็น Transporter สำหรับการขนส่งสารเพื่อปรับสมดุลของสารภายในร่างกาย (Effuse) เช่น สาร THC และสาร CBD ออกนอกเซลล์ ซึ่งได้มีการศึกษาถึงความหลากหลายทางพันธุกรรมของยีน *ABCB1* ที่ตำแหน่ง snip rs1045642 (c.3435 T>C) ในชาวคอเคเซียนผู้ติดกัญชาจำนวน 40 ราย และกลุ่มควบคุมผู้ที่มีสุขภาพดี 40 ราย พบว่ามีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.002$) เมื่อเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มผู้ติดกัญชา และกลุ่มควบคุม (15) นอกจากนี้การเกิด variant ของ snip ดังกล่าวยังเกี่ยวข้องกับการแสดงออกของ P-gp (P-glycoprotein) ที่ลดลงในเนื้อเยื่อต่างๆทั่วร่างกาย อันจะทำให้ระดับสาร THC และ CBD อยู่ในร่างกายมากขึ้น และส่งผลต่ออาการไม่พึงประสงค์ เช่น ปวดท้อง การเกิดโรคจิตเภท และการเสพติด จากการศึกษาในประชากรไทยพบการกระจายตัวของ snip rs1045642 ร้อยละ 50.80 ซึ่งมีความน่าสนใจอย่างยิ่งในการศึกษาถึงความสัมพันธ์ของยีนดังกล่าวกับการขนส่งสาร THC และสาร CBD

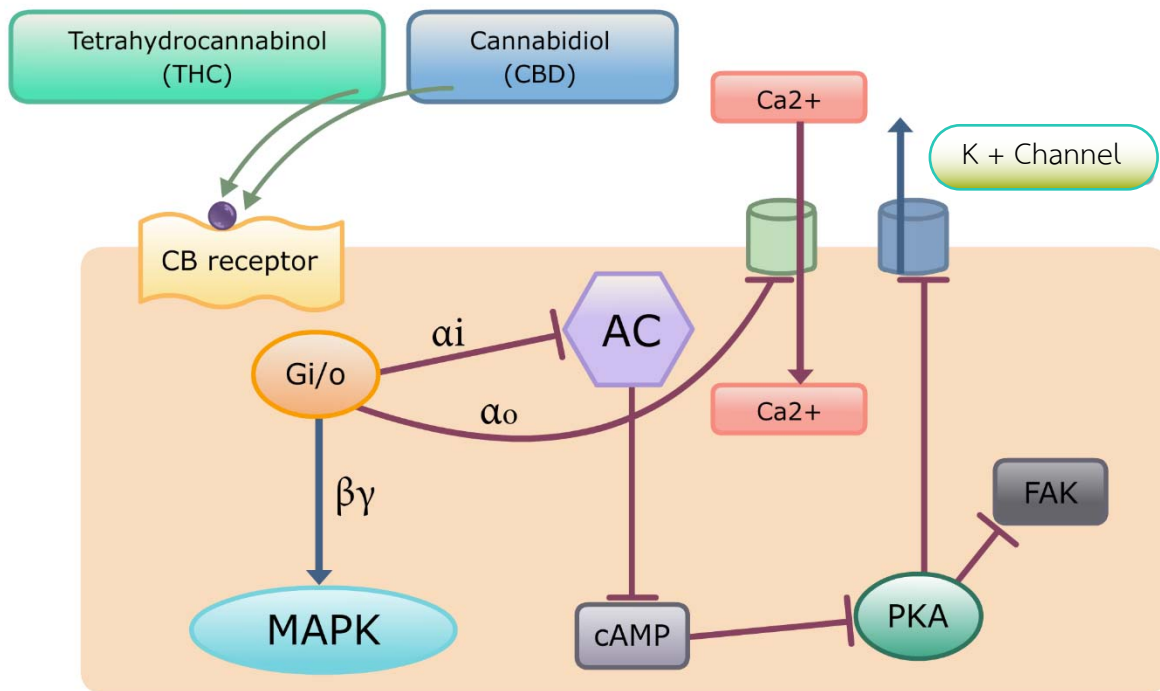
นอกจากนี้ยังมียีนที่เกี่ยวข้องกับกระบวนการ Bioactivation ในการย่อยสลายสารสื่อประสาท เมื่อมีการกระตุ้นจากสาร THC นั่นคือ ยีน *COMT* (22q11.21) ที่ประกอบด้วย 10 exon สามารถถอดรหัสเป็นเอนไซม์ catechol-O-methyltransferase (COMT) เมื่อมีสาร THC เข้าสู่ร่างกายจะทำให้เกิดการกระตุ้นเอนไซม์ COMT อันจะนำไปสู่การทำลายสารสื่อประสาทจนเกิดการเสียสมดุลในการทำงาน จากการศึกษาของ Henquet C และคณะ ในปี ค.ศ. 2008 พบว่า snip rs4680 (c.472 G>A) ที่เป็น Missense Variant ที่เกิดการเปลี่ยนแปลงกรดอะมิโนจาก Valine เป็น Methionine นั้น จะส่งผลให้เกิดอาการประสาทหลอนมากขึ้นในผู้ป่วยที่ใช้กัญชา โดยมีการเปรียบเทียบกลุ่มตัวอย่างอาสาสมัครผู้ป่วยจำนวน 32 ราย และกลุ่มตัวอย่างอาสาสมัครผู้ที่มีสุขภาพดีจำนวน 29 ราย โดยทั้งหมดได้รับกัญชา ซึ่งพบว่าการได้รับกัญชานั้นมีความสัมพันธ์กับอาการประสาทหลอนที่เพิ่มมากขึ้น ($P < 0.001$) (16) และในการศึกษาถึงความถี่อัลลีลของ snip rs4680 ในประชากรไทยพบร้อยละ 22.30 และเมื่อเปรียบเทียบกับชาวยุโรป เอเชียใต้ และอเมริกา พบว่ามีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ตารางที่ 1)

2. เกสัชพลศาสตร์ (Pharmacodynamics)

2.1 เกสัชพลศาสตร์ของสาร THC และสาร CBD

เมื่อสาร THC และสาร CBD เข้าสู่ร่างกายจะจับกับ Cannabinoid receptor (CB) โดย Cannabinoid receptor ก็จะแบ่งได้เป็น Cannabinoid receptor type 1 (CB1) และ Cannabinoid receptor type 2 (CB2) ซึ่ง Cannabinoid receptor type 1 (CB1) เป็นตัว receptor ที่พบในสมอง และระบบประสาทส่วนกลาง มีบทบาทในการควบคุม ความจำ ความเจ็บ การเคลื่อนไหว อีกทั้งยังพบได้ใน ระบบไหลเวียนโลหิต, ระบบทางเดินอาหาร, ตับ, กระจกและกล้ามเนื้อ และระบบสืบพันธุ์ ส่วน Cannabinoid receptor type 2 (CB2) เป็นตัว receptor ที่ส่วนใหญ่จะพบในระบบ

ภูมิคุ้มกัน มีบทบาทต่อการควบคุมการหลั่ง Cytokine เพื่อควบคุมการทำงานของเซลล์อื่นในระบบภูมิคุ้มกัน (17, 18) โดย Cannabinoid receptor type 1 (CB1) และ Cannabinoid receptor type 2 (CB2) เป็น G- protein coupled receptor หรือโปรตีนหน่วยรับ (Receptor) ที่ตรวจจับโมเลกุลนอกเซลล์ และเป็นจุดเริ่มต้นสำหรับการถ่ายโอนสัญญาณภายในเซลล์ และเป็นผลในการตอบสนองของเซลล์ (10)



ภาพที่ 2 เภสัชพลศาสตร์ของสาร THC และสาร CBD

เมื่อสาร THC และสาร CBD จับกับ Cannabinoid receptor แล้ว จะไปกระตุ้นการทำงานของ G-protein ที่ประกอบด้วย 3 subunit คือ Alpha, Beta, และ Gamma โดยพบว่า alpha-I subunit จะไปยับยั้ง Adenylate cyclase ทำให้มีการทำงานลดลง ส่งผลให้กระบวนการในการเปลี่ยน Adenosine triphosphate (ATP) ไปเป็น Cyclic adenosine monophosphate (cAMP) ลดลง ซึ่งมีผลต่อ Protein kinase (PKA) ที่จะมี activity ลดลง นำไปสู่กระบวนการการเติมหมู่ฟอสเฟต (Phosphorylate) ที่ K+ channel ลดลง ทำให้เกิดการยับยั้งการส่งสัญญาณในเซลล์ประสาทและเซลล์อื่นๆ และจากที่ PKA มี activity ที่ลดลง ทำให้ Focal adhesion kinase (FAK) ลดลงไปด้วย ซึ่งโปรตีน Focal adhesion kinase (FAK) จะทำหน้าที่ในการนำส่งสัญญาณในการเกาะติดเซลล์ การเพิ่มจำนวนเซลล์ และการเคลื่อนที่ของเซลล์ ในขณะที่ alpha-O subunit จะทำการยับยั้ง voltage-dependent calcium channel type N และ type P/Q ที่เกี่ยวข้องกับการหลั่งสารสื่อประสาท และส่งสัญญาณ นอกจากนี้สาร THC และ CBD ที่จับกับ Cannabinoid receptor จะสามารถกระตุ้น Mitogen Activated Protein Kinase (MAPK) ที่ทำหน้าที่ในการควบคุมการทำงานของเซลล์ เช่น การแสดงออกของยีน กระบวนการ mitosis การจำแนกชนิดของเซลล์ และการเกิด apoptosis (19)

2.2 ความสัมพันธ์ระหว่างยีนทางเภสัชพันธุศาสตร์ที่เกี่ยวข้องกับสารประกอบ Cannabinoids

การออกฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา และผลข้างเคียงของสาร THC และสาร CBD ที่ออกฤทธิ์ตามตำแหน่งของ Cannabinoid receptor type 1 (CB1) ที่ประกอบด้วยยีน CNR1 ที่อยู่บนโครโมโซมคู่ที่ 6q14-15 ประกอบด้วย 4 exon ซึ่งเป็นยีนที่ถอดรหัสเป็น CB1 receptor (20) และ Cannabinoid receptor type 2 (CB2) ที่ประกอบด้วยยีน CNR2 ที่อยู่บนโครโมโซมคู่ที่ 1p36.11 ประกอบด้วย 6 exon ซึ่งเป็นยีนที่ถอดรหัสเป็น CB2 receptor (21) จากการศึกษาต่างๆ พบว่าการเกิด variant ของยีน *CNR1* และยีน *CNR2* มีความสัมพันธ์ต่อการตอบสนองของผู้ป่วยเมื่อได้รับสาร THC และสาร CBD อาทิเช่น ยีน *CNR1* ที่ rs2023239 (T>C) พบว่าการเกิด variant ดังกล่าวจะมีผลต่อการเพิ่มจำนวน CB1 receptor ซึ่งมีความสัมพันธ์กับเภสัชวิทยา และผลข้างเคียงจากกัญชาที่มากขึ้น (22) ยีน *CNR1* ที่ rs12720071 (T>C) พบว่าการเกิด variant ในตำแหน่งดังกล่าวจะมีผลต่อปริมาณของ white matter ในสมองที่น้อยลง ทำให้เสียสมดุลในการทำงาน การส่งสัญญาณของสมอง เกิดความบกพร่องทางสติปัญญา และเพิ่มความเสี่ยงต่อโรคจิตเภท (23) ยีน *CNR1* ที่ rs2180619 (G>A) พบว่าการเกิด variant ในตำแหน่งดังกล่าว ส่งผลต่อความสามารถในการจับกับสารกัญชามากขึ้น และมีผลต่อการออกฤทธิ์ต่อจิตประสาท กระตุ้นสมองที่เกี่ยวกับความจำ ทำให้มีประสิทธิภาพดีขึ้น และช่วยลดความเสี่ยงต่อการเกิดโรคอัลไซเมอร์ (24) ยีน *CNR1* ที่ rs6928813 (A>G) พบว่าความสามารถในการจับกันระหว่าง CNR1 receptor กับสารกัญชาลดลง มีผลให้การออกฤทธิ์ทางจิตประสาทของกัญชาน้อยลง และลดอาการโรคซึมเศร้าอย่างมีนัยสำคัญ ระหว่างก่อนและหลังการรักษา ($P < 0.0001$) นำไปสู่การใช้ประโยชน์ทางการแพทย์ในการรักษาเด็กที่เป็นโรคซึมเศร้าด้วยกัญชา แต่ในขณะที่ยีน *CNR1* ที่ rs806365 (T>C) มีความสัมพันธ์กับอาการของโรคซึมเศร้าที่เพิ่มมากขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติระหว่างก่อนและหลังการรักษา ($P > 0.05$) (25) นอกจากนี้ยีน *CNR1* ที่ rs806380 (A>G) พบว่ามีความสัมพันธ์กับการเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิด Cyclic vomiting syndrome (CVS) และการติดกัญชา แต่ในขณะที่ rs806368 (T>C) จะมีความเสี่ยงต่อการเกิด CVS ลดลง (26, 27) ยีน *CNR1* ที่ rs1049353 (c.1359C>T) ซึ่งการเกิด variant นี้ทำให้มีการแสดงออกของ VEGF (Vascular Endothelial Growth Factors) ที่มากขึ้น ซึ่งเป็นบทบาทสำคัญในกระบวนการสร้างเส้นเลือด และการแพร่กระจายของเซลล์มะเร็ง (28) ยีน *CNR1* ที่ rs806374 (T>C) พบว่าการเกิด variant ดังกล่าวมีความสัมพันธ์กับการติดกัญชาที่เพิ่มมากขึ้น และส่งผลต่อจิตประสาท (29) และยีน *CNR1* ที่ rs806381 (A>G) ที่มีความสัมพันธ์กับการเพิ่มปริมาณของ Fat mass ที่มากขึ้นจาก variant ดังกล่าวที่สามารถกระตุ้นสมองในส่วน Hypothalamus ที่ควบคุมการทำงาน ความหิว จึงเป็นการเพิ่มปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้เกิดโรคอ้วนได้ (30) ในส่วนของยีน *CNR2* ที่ rs3123554 (A>G) พบว่ามีความสัมพันธ์กับน้ำหนัก ระดับไขมันไตรกลีเซอไรด์ ระดับของอินซูลิน และระดับ leptin ที่สูงขึ้น (31) ยีน *CNR2* ที่ rs2501431 (c.465 G>A) และ rs2070956 (c.29 G>C) พบว่าการเกิด variant ดังกล่าว จะมีความสัมพันธ์กับโรคซึมเศร้าที่เพิ่มมากขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และหัวใจเต้นผิดจังหวะ (25) ยีน *CNR2* ที่ rs35761398 (c.188 TT>CC) มีผลให้ระบบภูมิคุ้มกันผิดปกติ กระตุ้น autoantibodies และยับยั้งกระบวนการอักเสบซึ่งเป็นระบบการป้องกันสิ่งแปลก

ปลอม และจากการศึกษาในผู้ป่วยที่ติดเชื้อ HIV ร่วมกับการมี variant ตำแหน่งดังกล่าวจะพบการอักเสบที่ตับมากกว่ากลุ่มที่ไม่มี variant (32) และยีน *CNR2* ที่ rs2501432 (188T>C) จะเพิ่มความเสี่ยงในการเกิด developing autoimmune diseases ที่มีความสัมพันธ์กับvariant ดังกล่าว (33) นอกจากนี้ยีน *OPRM1* (6p25.2) ประกอบด้วย 17 exon ที่เป็น Mu (μ) opioid receptor ของ endogenous opioid system ทำหน้าที่ควบคุมความเจ็บปวด พฤติกรรมการติดสารเสพติด และสามารถจับสารสกัดกัญชาได้ จากการศึกษา snip rs1799971 (c.118 A>G) พบว่าการเกิด variant ดังกล่าวจะส่งผลให้จับกับตัว receptor ได้น้อยลง และลดการออกฤทธิ์ต่อจิตประสาทของกัญชา จึงลดความเสี่ยงต่อการติดกัญชา และโรคจิตเภท (34, 35) ซึ่งการกระจายตัวของ snip ที่มีความสัมพันธ์กับเภสัชพันธุศาสตร์อันเกี่ยวกับสารประกอบ cannabinoids ที่ตอบสนองต่อผู้ป่วยแต่ละราย จะพบว่ามีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติระหว่างประชากรไทย และเชื้อชาติอื่นๆ ดังตารางที่ 1 ดังนั้นจึงจำเป็นต้องทำการศึกษาเพิ่มเติมในกลุ่มประชากรไทย ที่จะนำกัญชามาใช้ประโยชน์ทางการแพทย์ต่อไป

3. การใช้สารสกัดจากกัญชาทางการแพทย์ และการใช้ผู้ป่วยโรคลมชักที่รักษายากในเด็ก

มีการกล่าวถึง “กัญชา” ในตำรายาสมุนไพรจีน และถือเป็นการใช้กัญชาทางการแพทย์เป็นครั้งแรกเมื่อราว 2600 ปีก่อนคริสตกาล (BC) เพื่อการรักษาโรคของชาวจีน โดยในรัชสมัยของจักรพรรดิเสินหนิง (Shun Nung) ได้มีการบันทึกถึงวิธีการชงชาและการดื่มชา และในตำราได้มีการอธิบายสรรพคุณทางยาของกัญชาไว้ในตำรายาสมุนไพรจีน นอกจากนี้ยังมีการส่งเสริมให้มีการเพาะปลูกกัญชาเพื่อใช้เป็นยารักษาโรคตั้งแต่นั้นเป็นต้นมา ซึ่งวัฒนธรรมของชาวจีนได้แผ่ขยายและมีอิทธิพลต่อประเทศอื่นๆ ในทวีปเอเชีย ทำให้การปลูกกัญชาได้แผ่ขยายไปในประเทศต่างๆ ในทวีปเอเชียจนถึงประเทศอินเดีย และในปี ค.ศ. 1839 Dr. William O'Shaughnessy แพทย์ชาวอังกฤษ ซึ่งอาศัยอยู่ในประเทศอินเดีย ได้ริเริ่มการศึกษาวิจัย จนสามารถค้นพบสรรพคุณทางการแพทย์ของกัญชาเพื่อใช้ระงับอาการปวด กระตุ้นความอยากอาหาร ลดอาการคลื่นไส้ อาเจียน มีฤทธิ์คลายกล้ามเนื้อ และที่สำคัญคือสามารถใช้เป็นยาเพื่อลดอาการชักในผู้ป่วยได้ด้วย

ต่อมามีการใช้กัญชาอย่างแพร่หลายไปทั่วโลก รวมถึงในทวีปอเมริกา จนกระทั่งมีการรายงานพบว่าผู้ป่วยที่ใช้กัญชาทางการแพทย์ อาจส่งผลให้เกิดอาการประสาทหลอน ภาวะการขาดสติ และอาจก่อให้เกิดอาชญากรรมที่ร้ายแรงขึ้นได้ ดังนั้นจึงมีการขออนุญาตกัญชาออกจากตำรายาของสหรัฐอเมริกา (United States Pharmacopoeia) ส่งผลให้มีการยกเลิกการใช้กัญชาในการรักษาโรคต่อมา นอกจากนี้ได้มีการห้ามใช้กัญชาเพื่อการรักษาโรคในประเทศอังกฤษ และประเทศต่างๆ ในยุโรปในตั้งแต่ในปี ค.ศ. 1971 เป็นต้นมา

สำหรับการใช้สารสกัดจากกัญชาในการรักษาโรคลมชักนั้นมีมานานแล้ว โดยเป็นการใช้สารสกัดจากกัญชาชนิด CBD เพื่อรักษาอาการชักที่รุนแรงในกลุ่มเด็กโรคลมชักรักษายาก (Dravet syndrome และ Lennox Gastaut syndrome) (36-38) โดยมีการศึกษาทางคลินิกที่สนับสนุนการใช้สารสกัดกัญชาในกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่สามารถควบคุมอาการชักได้ จากการศึกษาพบว่าเมื่อให้ยารักษาโรคลมชักตามมาตรฐานการรักษา ร่วมกับการให้ CBD 200-300 มิลลิกรัมต่อวันเป็นเวลา 8-18 สัปดาห์ พบว่าร้อยละ 37 ของผู้ป่วย สามารถคุมชักได้ดี และไม่มีอาการชักเลยตลอดการศึกษา และอีกร้อยละ 37 มีอาการดีขึ้นอย่างชัดเจน อย่างไรก็ตามพบว่าผู้ป่วยเกิดอาการไม่พึงประสงค์ได้ คือทำให้เกิดอาการง่วงนอน (39) และจากรายงานการศึกษาชนิด randomized controlled trial ของสารสกัดจากกัญชา ซึ่งเป็นสารสกัดชนิด CBD ในปี ค.ศ. 2017 ในกลุ่มเด็กโรคลมชักรักษายาก (Dravet syndrome และ Lennox Gastaut syndrome พบว่าสามารถรักษาอาการชักที่รุนแรงได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และได้รับการยอมรับมากขึ้น (36-38)

แม้ว่ากัญชาจะถูกจัดเป็นยาเสพติดให้โทษประเภทที่ 5 ในประเทศไทย แต่ได้มีการอนุญาตให้ใช้กัญชาทางการแพทย์ได้เพื่อการดูแลรักษาผู้ป่วยและการศึกษาวิจัย โดยสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา กระทรวงสาธารณสุข ได้กำหนดให้การพิจารณาสั่งจ่ายยากัญชา เพื่อการรักษาโรคได้ในกรณีจำเป็นสำหรับผู้ป่วยเฉพาะราย โดยต้องจัดให้มีกระบวนการคัดกรอง วินิจฉัย ประเมินทางคลินิกของผู้ป่วย และสั่งจ่ายโดยผู้เชี่ยวชาญเฉพาะทางในโรคหรือภาวะตามข้อบ่งชี้ที่ประสงค์จะใช้กับผู้ป่วยรายนั้นๆ (40) (สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา กระทรวงสาธารณสุข แนวทางการขออนุญาตจำหน่ายยาเสพติดให้โทษในประเภท 5 เฉพาะกัญชาเพื่อการรักษาผู้ป่วย 2562.)

สำหรับการรักษาโรคลมชักรักษายากของประเทศไทย สมาคมกุมารประสาทวิทยา (ประเทศไทย) ได้กำหนดแนวทางการใช้ในผู้ป่วยเด็กที่เป็นโรคลมชักรักษายาก โดยกำหนดอัตราส่วนของสาร CBD และ THC ว่าสารสกัดจากกัญชาที่สามารถนำมาใช้ในการรักษาโรคลมชักรักษายากได้ ควรมีขนาดของ CBD สูงกว่า THC ใช้อัตราส่วนอย่างน้อย CBD:THC 20:1 ขึ้นไป (41-43) รวมทั้งให้มีการติดตามผลการรักษาและผลไม่พึงประสงค์จากยาในผู้ป่วยที่ได้รับยาอย่างใกล้ชิด อย่างน้อย 12 เดือน โดยกุมารแพทย์ประสาทวิทยา

แม้ว่าเราจะทราบกลไกการออกฤทธิ์ของสารสกัดกัญชาในการรักษาโรคลมชักแล้ว แต่ยังคงขาดการศึกษาวิจัยเกี่ยวกับการใช้สารสกัดกัญชาทางการแพทย์ในกลุ่มประชากรไทย โดยยังไม่มีข้อมูลและหลักฐานเชิงประจักษ์ทางเภสัชพันธุศาสตร์ของการใช้สารสกัดกัญชาเลย นอกจากนี้ยังพบปัญหาว่าผู้ป่วยโรคลมชักรักษายากหลายรายมีการนำสารสกัดกัญชามาใช้เองโดยไม่ได้รับคำปรึกษาจากแพทย์ ซึ่งสารสกัดกัญชาที่ได้มาอาจยังไม่ได้มาตรฐาน และอัตราส่วนที่เหมาะสมทำให้เกิดปัญหาต่อการใช้ในการรักษาผู้ป่วยโรคลมชักรักษายากรวมถึงยังอาจส่งผลให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาได้อีกด้วย อีกทั้งการใช้สารสกัดกัญชายังมีโอกาสเกิดอันตรกิริยากับยารักษาโรคลมชักที่ใช้อยู่ด้วย โดยจะส่งผลกระทบต่อประสิทธิภาพและความปลอดภัยในการรักษาผู้ป่วยโรคลมชักรักษายากได้

บทสรุป

ยีนที่เกี่ยวข้องกับเภสัชพลศาสตร์ และเภสัชจลนศาสตร์ของสารประกอบ cannabinoids จากกัญชา ยังต้องมีการศึกษาอีกมาก เพื่อสนับสนุนและพัฒนาเครื่องบ่งชี้ทางเภสัชพันธุศาสตร์สำหรับคัดกรอง และกำหนดแนวทางการรักษาด้วยกัญชาทางการแพทย์ในผู้ป่วยเฉพาะรายโดยเฉพาะประชากรไทย จากฐานข้อมูลความถี่ของยีนที่เกี่ยวข้องกับเภสัชพลศาสตร์ และเภสัชจลนศาสตร์ของสารประกอบ cannabinoids จากกัญชาในประเทศไทย พบว่ามีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเปรียบเทียบกับประชากรกลุ่มต่างๆ อาทิเช่น แอฟริกัน ยุโรป เอเชียใต้ เอเชียตะวันออก และอเมริกัน ดังนั้นเพื่อลดอาการไม่พึงประสงค์ และให้เกิดประสิทธิภาพในการรักษาจากกัญชาทางการแพทย์ เครื่องบ่งชี้ทางเภสัชพันธุศาสตร์จึงเป็นปัจจัยสำคัญอีกปัจจัยหนึ่งในยุคปัจจุบันเพื่อกำหนดแนวทางการรักษา

เอกสารอ้างอิง

1. ระพีพงศ์ สุพรรณไชยมาตย์ , โชชิตา ภาวสุทธิไพศิฐ . , ประโยชน์และโทษที่อาจเกิดขึ้นจากการใช้กัญชาในทางการแพทย์และการเปิดเสรีการใช้กัญชา., 2017.
2. นายสมศักดิ์ อรรถศิลป์., Guidance on Cannabis for Medical Use., 2018.
3. วีรยา ถาอุปชิต , นุศราพร เกษสมบุรณ์ . , การใช้กัญชาทางการแพทย์., 2017.
4. Alexander SP. Therapeutic potential of cannabis-related drugs. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2016; 64: 157-66.
5. Velasco G, Sanchez C, Guzman M. Towards the use of cannabinoids as antitumour agents. Nat Rev Cancer. 2012; 12: 436-44.
6. Hunt CA, Jones RT. Tolerance and disposition of tetrahydrocannabinol in man. J Pharmacol Exp Ther. 1980; 215: 35-44.
7. Wall ME, Sadler BM, Brine D, et al. Metabolism, disposition, and kinetics of delta-9-tetrahydrocannabinol, in men and women. Clin Pharmacol Ther. 1983; 34: 352-63.
8. Harvey DJ, Mechoulam R. Metabolites of cannabidiol identified in human urine. Xenobiotica.1990; 20: 303-20.
9. Wall ME, Perez-Reyes M. The metabolism of delta 9-tetrahydrocannabinol and related cannabinoids in man. J Clin Pharmacol. 1981; 21: 178S-89S.
10. Lucas CJ, Galettis P, Schneider J. The pharmacokinetics and the pharmacodynamics of cannabinoids. Br J Clin Pharmacol. 2018; 84: 2477-82.
11. Sachse-Seeboth C, Pfeil J, Sehr D, Meineke I, Tzvetkov M, Bruns E, et al. Interindividual variation in the pharmacokinetics of Delta9-tetrahydrocannabinol as related to genetic polymorphisms in CYP2C9. Clin Pharmacol Ther. 2009; 85: 273-6

12. Simon Z and Stéphane P, Cannabidiol in Humans—The Quest for Therapeutic Targets. *Pharmaceuticals* (Basel). 2012; 5: 529–52.
13. Hryhorowicz S, Walczak M, Zakerska-Banaszak O, Somski R, Skrzypczak-Zieliska M. Pharmacogenetics of Cannabinoids. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet*. 2018; 43: 1-12.
14. Zendulka O, Dovrtlová G, Nosková K, Turjap M, Šulcová A, Hanuš L, et al. Cannabinoids and Cytochrome P450 Interactions. *Curr Drug Metab*. 2016; 17: 206-26.
15. Benyamina A, Bonhomme-Faivre L, Picard V, Sabbagh A, Richard D, Blecha L, et al. Association between ABCB1 C3435T polymorphism and increased risk of cannabis dependence. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2009; 33: 1270-4.
16. Henquet C, Rosa A, Delespaul P, Papiol S, Fanana's L, van Os J, Myin-Germeys I. COMT ValMet moderation of cannabis-induced psychosis: a momentary assessment study of 'switching on' hallucinations in the flow of daily life. *Acta Psychiatr Scand*. 2009; 119: 156–60.
17. Pertwee RG. Pharmacology of cannabinoid CB1 and CB2 receptors. *Pharmacol Ther*. 1997; 74: 129-80.
18. Shenglong Z, Ujendra K. Cannabinoid Receptors and the Endocannabinoid System: Signaling and Function in the Central Nervous System. *Int J Mol Sci*. 2018; 19: 833.
19. Kyosseva SV. Mitogen-activated protein kinase signaling. *Int Rev Neurobiol*. 2004; 59: 201-20.
20. Gadzicki D, Müller-Vahl K, Stuhmann M. A frequent polymorphism in the coding exon of the human cannabinoid receptor (CNR1) gene. *Mol Cell Probes*. 1999;13:321–3.
21. Shiguro H, Iwasaki S, Teasentz L, Higuchi S, Horiuchi Y, Saito T, Arinami T, Onaivi ES. Involvement of cannabinoid CB2 receptor in alcohol preference in mice and alcoholism in humans. *Pharmacogenom J*. 2007;7:380–5
22. Covault J, Gelernter J, Kranzler H. Association study of cannabinoid receptor gene (CNR1) alleles and drug dependence. *Mol Psychiatry*. 2001; 6: 501–2.
23. Beng-CH, Thomas HW, Steven Z, Nancy CA. Interactions On White Matter and Cognitive Deficits in Schizophrenia. *Schizophrenia Research*. 2011; 128: 66-75.
24. Fairfield B, Mammarella N, Franzago M, Di Domenico A, Stuppia L, Gatta V. A variant on promoter of the cannabinoid receptor 1 gene (CNR1) moderates the effect of valence on working memory. *Memory*. 2018; 26: 260-8.
25. Lester KJ, Coleman JR, Roberts S, Keers R, Breen G, Bogels S, et al. Genetic variation in the endocannabinoid system and response to Cognitive Behavior Therapy for child anxiety disorders. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2017; 174: 144-55.
26. Wasilewski A, Lewandowska U, Mosinska P, Watala C, Storr M, Fichna J, et al. Cannabinoid Receptor Type 1 and mu-Opioid Receptor Polymorphisms Are Associated with Cyclic Vomiting Syndrome. *Am J Gastroenterol*. 2017; 112: 933-9.
27. Agrawal A, Wetherill L, Dick DM, Xuei X, Hinrichs A, Hesselbrock V, Kramer J, Nurnberger JI Jr, Schuckit M, Bierut LJ, Edenberg HJ, Foroud T. Evidence for association between polymorphisms in the cannabinoid receptor 1 (CNR1) gene and cannabis dependence. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2009; 150B: 736–40.



28. Bedoya F, Meneu JC, Macías MI, Moreno A, Enríquez-De-Salamanca R, Gonzalez EM, et al. Mutation in CNR1 gene and VEGF expression in esophageal cancer. *Tumori*. 2009; 95: 68-75.
29. James RA, K. PH, Travis TM, William RC and Kim F. Developmentally Specific Associations Between CNR1 Genotype and Cannabis Use Across Emerging Adulthood. *J Stud Alcohol Drugs*. 2017; 78: 686–95.
30. Frost M, Nielsen TL, Wraae K, Hagen C, Piters E, Beckers S, et al. Polymorphisms in the endocannabinoid receptor 1 in relation to fat mass distribution. *Eur J Endocrinol*. 2010; 163: 407-12.
31. De Luis DA, Izaola O, Primo D, de la Fuente B, Aller R. Polymorphism rs3123554 in the cannabinoid receptor gene type 2 (CNR2) reveals effects on body weight and insulin resistance in obese subjects. *Endocrinol Diabetes Nutr*. 2017; 64: 440-5.
32. Sagnelli C, Uberti-Foppa C, Hasson H, Bellini G, Minichini C, Salpietro S, et al. Cannabinoid receptor 2-63 RR variant is independently associated with severe necroinflammation in HIV/HCV coinfecting patients. *PLoS One*. 2017; 12: e0181890.
33. Carrasquer A, Nebane NM, Williams WM, Song ZH. Functional consequences of nonsynonymous single nucleotide polymorphisms in the CB2 cannabinoid receptor. *Pharmacogenet Genom*. 2010;20:157–66.
34. Gelernter J, Kranzler H, Cubells J. Genetics of two mu opioid receptor gene (OPRM1) exon I polymorphisms: population studies, and allele frequencies in alcohol- and drug-dependent subjects. *Mol Psychiatry*. 1999; 4: 476–83.
35. Schwantes-An TH, Zhang J, Chen LS, Hartz SM, Culverhouse RC, Chen X, et al. Association of the OPRM1 Variant rs1799971 (A118G) with Non-Specific Liability to Substance Dependence in a Collaborative de novo Meta-Analysis of European-Ancestry Cohorts. *Behav Genet*. 2016; 46:151-69.
36. Devinsky O, Cross JH, Laux L, et al. Trial of cannabidiol for drug-resistant seizures in the Dravet syndrome. *N Engl J Med* 2017;376:2011-20.
37. Mazurkiewicz-Beldzinska M, Thiele EA, Benbadis S, et al. Treatment with cannabidiol (CBD) significantly reduces drop seizure frequency in Lennox-Gastaut syndrome (LGS): results of a multi-centre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial (GWPCARE4). 32nd International Epilepsy Congress, 2017 Sep 2-Sep 6; Barcelona, Spain. *Epilepsia*
38. Zuberi S, Devinsky O, Patel A et al. Cannabidiol (CBD) significantly decreases drop and total seizure frequency in Lennox-Gastaut syndrome (LGS): Rresults of a dose-ranging, multi-centre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial (GWPCARE3). 32nd International Epilepsy Congress, 2017 Sep 2 - Sep 6; Barcelona, Spain. *Epilepsia*.
39. Alexander, S. P. H. Therapeutic potential of cannabis-related drugs. *Prog. Neuro. Bio. Psych*. 64 (2016): 157-166.
40. สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา กระทรวงสาธารณสุข. แนวทางการขออนุญาตจำหน่ายยาเสพติดให้โทษในประเภท 5 เฉพาะ กัญชาเพื่อการรักษาผู้ป่วย 2562.
41. Devinsky O, Marsh E, Friedman D, et al. Cannabidiol in patients with treatment-resistant epilepsy: an open-label interventional trial. *Lancet Neurol*. 2016;15(3):270-8.
42. Tzadok M, Uliel-Siboni S, Linder I, et al. CBD-enriched medical cannabis for intractable pediatric epilepsy The current Israeli experience *Seizure* 2016;35: 41–44.
43. Reithmeier D.,Tang-Wai R., Seifert B. et al. The protocol for the Cannabidiol in children with refractory epileptic encephalopathy (CARE-E) study: a phase 1 dosage escalation study. *BMC Pediatrics* 2018 18: 221:4-9.

ตารางที่ 1 ความถี่จีโนไทป์ และแอลลีลของยีนทางเภสัชจลนศาสตร์ และเภสัชพลศาสตร์ที่เกี่ยวข้องกับสารประกอบ Cannabinoids ในประชากรไทย และเปรียบเทียบกับประชากรกลุ่มอื่นๆ ด้วยเทคนิค Taqman Real-time PCR และเทคนิค Whole exome sequencing

Genes /SNP	Thai population					THA	AFR	EAS	EUR	SAS	AMR	Note
	Homo W n (%)	Hetero M n (%)	Homo M n (%)	MAF	HDW	Ref /Alt Alleles	Ref /Alt Alleles	Ref /Alt Alleles	Ref /Alt Alleles	Ref /Alt Alleles	Ref /Alt Alleles	
<i>CNR1</i> *rs202323 9 Intron Variant (T>C)	370 (92.50)	30 (7.50)	0 (0.00)	0.038	0.436	T=0.962 C=0.038	T=0.632 C=0.368 (Significant)	T=0.976 C=0.024	T=0.843 C=0.157 (Significant)	T=0.87 C=0.13 (Significant)	T=0.87 C=0.13 (Significant)	Taqman
<i>CNR1</i> *rs127200 71 3 Prime UTR Variant (T>C)	393 (98.25)	7 (1.75)	0 (0.00)	0.009	0.860	T=0.991 C=0.009	T=0.823 C=0.177 (Significant)	T=0.999 C=0.001	T=0.902 C=0.098 (Significant)	T=0.94 C=0.06 (Significant)	T=0.92 C=0.08 (Significant)	Taqman
<i>CNR1</i> rs2180619 5 Prime UTR Variant (G>A)	38 (9.50)	151 (37.75)	211 (52.75)	0.284	0.154	G=0.284 A=0.716	G=0.673 A=0.327 (Significant)	G=0.254 A=0.746	G=0.436 A=0.564 (Significant)	G=0.43 A=0.57 (Significant)	G=0.50 A=0.50 (Significant)	Taqman
<i>CNR1</i> rs806365 3 Prime UTR Variant (T>C)	51 (12.75)	204 (51.0)	145 (36.25)	0.383	0.111	T=0.383 C=0.617	T=0.315 C=0.685	T=0.386 C=0.614	T=0.438 C=0.562	T=0.40 C=0.60	T=0.42 C=0.58	Taqman
<i>CNR1</i> rs6928813 Intron Variant (A>G)	373 (93.25)	27 (6.75)	0 (0.00)	0.034	0.485	A=0.966 G=0.034	A=0.629 G=0.371 (Significant)	A=0.976 G=0.024	A=0.842 G=0.158 (Significant)	A=0.87 G=0.13 (Significant)	A=0.86 G=0.14 (Significant)	Taqman

ตารางที่ 1 ความถี่จีโนไทป์ และแอลลีลของยีนทางเภสัชจลนศาสตร์ และเภสัชพลศาสตร์ที่เกี่ยวข้องกับสารประกอบ Cannabinoids ในประชากรไทย และเปรียบเทียบกับประชากรกลุ่มอื่นๆ ด้วยเทคนิค Taqman Real-time PCR และเทคนิค Whole exome sequencing (ต่อ)

Genes	SNP	HDW	THA	AFR	EAS	EUR	SAS	AMR	Note
			Ref /Alt Alleles	Ref /Alt Alleles	Ref /Alt Alleles	Ref /Alt Alleles	Ref /Alt Alleles	Ref /Alt Alleles	
ABCB1	rs1045642 3435T>C Synonymous Variant I (Ile) > I (Ile)	0.081	T=0.492 C=0.508	T=0.150 C=0.850 (Significant)	T=0.398 C=0.602	T=0.518 C=0.482	T=0.57 C=0.43	T=0.43 C=0.57	จากข้อมูล Exome sequencing
CYP2C9	rs1799853 c.430C>T Missense Variant Arg > Cys	0.958	C=0.997 T=0.003	C=0.992 T=0.008	C=0.999 T=0.001	C=0.876 T=0.124 (Significant)	C=0.97 T=0.03	C=0.90 T=0.10 (Significant)	จากข้อมูล Exome sequencing
CYP2C9	rs1057910 c.1075A>C Missense Variant Ile > Leu	0.644	A=0.976 C=0.024	A=0.998 C=0.002	A=0.966 C=0.034	A=0.927 C=0.073	A=0.89 C=0.11 (Significant)	A=0.96 C=0.04	จากข้อมูล Exome sequencing
CNR1	rs1049353 c.1359C>T Synonymous Variant (Thr) > (Thr)	0.162	C=0.931 T=0.069	C=0.971 T=0.029	C=0.924 T=0.076	C=0.742 T=0.258 (Significant)	C=0.83 T=0.17 (Significant)	C=0.85 T=0.15	จากข้อมูล Exome sequencing
CNR1	rs806380 A>G Intron Variant	0.979	A=0.999 G=0.001	A=0.918 G=0.082 (Significant)	A=0.811 G=0.189 (Significant)	A=0.677 G=0.323 (Significant)	A=0.74 G=0.26 (Significant)	A=0.79 G=0.21 (Significant)	จากข้อมูล Exome sequencing
CNR1	rs806368 T>C 3 Prime UTR Variant	<10 ⁻⁶	T=0.994 C=0.006	T=0.924 C=0.076 (Significant)	T=0.507 C=0.493 (Significant)	T=0.781 C=0.219 (Significant)	T=0.70 C=0.30 (Significant)	T=0.64 C=0.36 (Significant)	จากข้อมูล Exome sequencing
CNR1	rs806374 T>C Intron Variant	<10 ⁻⁶	T=0.996 C=0.004	T=0.583 C=0.417 (Significant)	T=0.488 C=0.512 (Significant)	T=0.667 C=0.333 (Significant)	T=0.67 C=0.33 (Significant)	T=0.60 C=0.40 (Significant)	จากข้อมูล Exome sequencing

ตารางที่ 1 ความถี่จีโนไทป์ และแอลลีลของยีนทางเภสัชจลนศาสตร์ และเภสัชพลศาสตร์ที่เกี่ยวข้องกับสารประกอบ Cannabinoids ในประชากรไทย และเปรียบเทียบกับประชากรกลุ่มอื่นๆ ด้วยเทคนิค Taqman Real-time PCR และเทคนิค Whole exome sequencing (ต่อ)

Genes	SNP	HDW	THA	AFR	EAS	EUR	SAS	AMR	Note
			Ref /Alt Alleles	Ref /Alt Alleles	Ref /Alt Alleles	Ref /Alt Alleles	Ref /Alt Alleles	Ref /Alt Alleles	
CNR1	rs806381 A>G Intron Variant	0.979	A=0.999 G=0.001	A=0.697 G=0.303 (Significant)	A=0.693 G=0.307 (Significant)	A=0.684 G=0.316 (Significant)	A=0.70 G=0.30 (Significant)	A=0.68 G=0.32 (Significant)	จากข้อมูล Exome sequencing
CNR2	rs2501432 188T>C Missense Variant Q (Gln) > R (Arg)	0.031	T=0.514 C=0.486	T=0.206 C=0.794 (Significant)	T=0.498 C=0.502	T=0.413 C=0.587	T=0.30 C=0.70 (Significant)	T=0.36 C=0.64 (Significant)	จากข้อมูล Exome sequencing
CNR2	rs2501431 c.465 G>A Synonymous Variant (Gly) > (Gly)	0.030	G=0.5 A=0.5	G=0.206 A=0.794 (Significant)	G=0.498 A=0.502	G=0.413 A=0.587	G=0.30 A=0.70 (Significant)	G=0.36 A=0.64	จากข้อมูล Exome sequencing
CNR2	rs35761398 c.188 TT>CC Missense Variant Q (Gln) > R (Arg)	0.031	T=0.514 C=0.486	T=0.205 C=0.795 (Significant)	T=0.497 C=0.503	T=0.413 C=0.587	T=0.303 C=0.697 (Significant)	T=0.362 C=0.638 (Significant)	จากข้อมูล Exome sequencing
CNR2	rs2070956 c.29 G>C Missense Variant (Pro) > (Leu)	0.114	G=0.873 C=0.127	G=0.878 C=0.122	G=0.782 C=0.218	G=0.910 C=0.090	G=0.84 C=0.16	G=0.88 C=0.12	จากข้อมูล Exome sequencing
COMT	rs4680 472 G>A Missense Variant V (Val) > M (Met)	0.898	G=0.777 A=0.223	G=0.719 A=0.281	G=0.720 A=0.280	G=0.500 A=0.500 (Significant)	G=0.56 A=0.44 (Significant)	G=0.62 A=0.38 (Significant)	จากข้อมูล Exome sequencing
OPRM1	rs179997 1118 A>G Missense Variant N (Asn) > D (Asp)	0.817	A=0.610 G=0.390	A=0.991 G=0.009 (Significant)	A=0.607 G=0.393	A=0.838 G=0.162 (Significant)	A=0.58 G=0.42	A=0.80 G=0.20 (Significant)	จากข้อมูล Exome sequencing

Significant different p-value < 0.05; Hardy-Weinberg Equilibrium; HDW, African; AFR, Ad Mixed American; AMR, East Asian; EAS, European; EUR, South Asian; SAS, Thai; THA, single nucleotide polymorphism; SNP, homozygous wild type; Homo W, heterozygous mutation; Hetero M, homozygous mutation; Homo M, Minor allele frequency; MAF.

Interesting cases from Germany: Adjunctive CBD treatment in adults with LGS

พญ.กาญจนา อันวงศ์

Ruhr Epileptology, Department of Neurology,

University Hospital Knappschaftskrankenhaus and Ruhr-University, Bochum, Germany

ผู้ป่วยกรณีศึกษารายที่ 1

ผู้หญิงอายุ 35 ปี นน. 59 กก. เมื่ออายุ 5 เดือน ได้รับการวินิจฉัยเป็น Lennox-Gastaut-Syndrome with myoclonic, tonic and GTC (ICD-10 G40.1,6) with Tetrasomie 15q13 มีอาการชักชนิด myoclonic, tonic และ GTC ร่วมกับภาวะ severe mental development ปัจจุบันได้รับการรักษาด้วยยา lamotrigine 600 mg/day, topiramate 100 mg/day, clobazam 10 mg/day, perampanel 6 mg/day, risperidone 0.5 mg/day โดยมี ความถี่ของการชักที่ 17 วันต่อเดือน เป็นอาการชักแล้วล้ม 8 ครั้งต่อเดือน

- เนื่องจากยังควบคุมอาการชักได้ไม่ดี มารดาผู้ป่วยทดลองให้น้ำมันกัญชา (CBD) แก่ผู้ป่วย และพบว่าได้ผลในการควบคุมชักดีพอควร จึงปรึกษาแพทย์ หลังจากพูดคุยถึงประสิทธิผล ผลข้างเคียงของ cannabidiol และการตรวจเลือดเพื่อติดตามการทำงานของตับ (liver function tests, bilirubin and coagulation) ที่ 1, 3 และ 6 เดือน เนื่องจาก 20-30% ของผู้ป่วยมี transaminase เพิ่มขึ้นได้ โดยแพทย์แนะนำให้เริ่ม cannabidiol ที่ขนาด 3-0-0 ml/day (100 mg/ml) เป็นเวลา 1 สัปดาห์ จากนั้นเพิ่มเป็น 3-0-3 ml/day และลดขนาด clobazam เป็น 2.5-0-2.5 mg/day

- 3 สัปดาห์ต่อมา มารดาผู้ป่วยรายงานอาการชักแล้วล้ม 1 ครั้งต่อวัน ไม่มีอาการชักอื่นๆ และผู้ป่วยมีถ่ายเหลว ซึ่งคาดว่าเป็นผลจาก sweetener ซึ่งอยู่ส่วนผสมของยา cannabidiol นอกจากนี้ผู้ป่วยมีอาการง่วงซึมมากและจึงต้องหยุด antihistamine สำหรับอาการแพ้ไป แพทย์แนะนำให้ ลดขนาด clobazam เหลือ 2.5 mg/day เป็นเวลา 1 สัปดาห์ จากนั้นให้หยุด clobazam ไป

- 2 สัปดาห์ต่อมา มารดาผู้ป่วยรายงานว่าผู้ป่วยมีอาการกระสับกระส่าย คลื่นไส้ อาเจียน ง่วงซึม และการทรงตัวไม่ดี อาการเหล่านี้ทำให้เกิดความลำบากในการใช้ชีวิตประจำวัน ความถี่ในการชักเพิ่มขึ้นอย่างชัดเจนเป็น 7 ครั้งวัน (ช่วงเดือนที่ผ่านมา มีอาการชัก 30 วัน เป็นชักแล้วล้ม 16 ครั้ง). มารดามีความประสงค์จะหยุดใช้ยา cannabidiol แพทย์จึงแนะนำให้ลดขนาดยาเป็น 1.5-0-1.5 ml/day 3 วัน จากนั้นลดเป็น 1.5-0-0 ml/day อีก 3 วันแล้วจึงหยุดยาได้

- 1 เดือนต่อมา แพทย์อธิบายสาเหตุของอาการง่วงซึมและทรงตัวไม่ดีของผู้ป่วยว่า อาจเกิดจาก pharmacokinetic interaction ของ cannabidiol กับยากันชักตัวอื่นๆ เป็นที่ทราบกันดี เช่น clobazam หรือแม้แต่ topiramate จากข้อมูลจากบริษัทผู้ผลิต ด้วยเหตุผลนี้ จึงแนะนำให้เริ่ม cannabidiol อีกครั้ง โดยให้ลดขนาดยา perampanel 0-0-0-4 mg/day ล่วงก่อนเนื่องจากระดับยาที่มีขนาดสูง (800 ng/ml) และเริ่ม cannabidiol อย่างช้าๆ ที่ 1.5 ml/day เป็นเวลา 2 สัปดาห์ จากนั้น เพิ่มเป็น 1.5-0-1.5 ml/d เป็นเวลา 2 สัปดาห์ และตรวจติดตามระดับ transaminases, bilirubin, และ ระดับ fasting levels ของ lamotrigine, topiramate, perampanel และ risperidone

- 1.5 เดือนต่อมา มารดาผู้ป่วยรายงานว่าผู้ป่วยสามารถทนต่อผลข้างเคียงได้ แพทย์จึงแนะนำให้เพิ่ม cannabidiol เป็น 1 ml/day ทุก 2 สัปดาห์ จนเป็น 6 ml/day (ใช้เวลา 1.5 เดือน)
- 2.5 เดือนต่อมา มารดาที่มีความประสงค์จะ**ขอหยุดยา** cannabidiol อีกครั้ง เนื่องจากไม่เห็นประโยชน์ในการควบคุมชักและผลข้างเคียงที่มีมาก แพทย์จึงแนะนำลดขนาดยาลงทีละ 2 ml/day ทุก 2 สัปดาห์ จนหยุด
- 1.5 เดือนต่อมา ผู้ป่วยทรงตัวดีขึ้น เดินได้ดีขึ้น ความถี่ในการชักไม่ต่างไปจากเดิมก่อนเริ่มยา cannabidiol และผู้ป่วยใช้ยานิตเดมต่อไป

ผู้ป่วยกรณีศึกษาครั้งที่ 2

ผู้ชายอายุ 48 ปี นน. 75 กก. เมื่ออายุ 12 ปี ได้รับการวินิจฉัยเป็น Lennox-Gastaut-Syndrome with atonic seizures, simple and complex partial and secondary generalized seizures (ICD-10 G40.1,2,6) ร่วมกับภาวะ

1. Acute lymphoblastic leukemia in childhood with S/P intrathecal chemotherapy and whole brain radiation เมื่ออายุ 4 ปี
2. Psychomotor delay in development
3. Implantation of a vagus nerve stimulator เมื่อ 5 ปีที่แล้ว
4. Traumatic brain injury with left frontal contusion bleeding and nasal bone fracture in เมื่อ 5 ปีที่แล้ว
5. Subdural hematoma frontally right in the context of a fall เมื่อปีที่แล้ว
6. Gait disorder of unclear origin

ปัจจุบันได้รับการรักษาด้วยยา phenytoin 200 mg/day, lamotrigine 600 mg/day, topiramate 450 mg/day, clobazam 50 mg/day โดยมีความถี่ของการชักที่ 11 วันต่อเดือน เป็นอาการชักแล้วล้ม 7 ครั้งต่อเดือน

- เนื่องจากภาวะ pharmaco-resistant และยังคงควบคุมอาการชักได้ไม่ดีนัก แพทย์แนะนำให้เริ่ม cannabidiol ที่ขนาด 2.5-0-0 ml/day เป็นเวลา 1 สัปดาห์ จากนั้นเพิ่มเป็น 2.5-0-2.5 ml/day เป็นเวลา 1 สัปดาห์ จากนั้นเพิ่มเป็น 5-0-2.5 ml/d
- 3 สัปดาห์ต่อมา ผู้ป่วยอาการง่วงซึมระหว่างวันและเกือบงีบหลับไประหว่างการทำงาน แต่ไม่มีอาการชักแล้วล้มอีก ตรวจติดตามระดับ N-des-methyl-clobazam พบว่ามีขนาดสูง (active metabolite of clobazam: 5,515 ng/ml, range 300-3,000 ng/ml) ซึ่งเป็นผลจาก pharmacokinetic interaction ระหว่าง cannabidiol และ clobazam และทำให้ระดับ N-des-methyl-clobazam อาจสูงขึ้นกว่าเดิมถึง 6 เท่า แพทย์จึงแนะนำลดขนาดยา clobazam 10 mg/day ทุกสัปดาห์จนเหลือ 20 mg/day

- 10 วันต่อมา ผู้ป่วยมานอน รพ. ด้วยอาการลึ้มและง่วงซึม ตรวจพบ N-des-methyl-clobazam 2,294 ng/ml และ phenytoin level 34 µg/ml ระหว่างนั้นขนาด clobazam ถูกลดลงเหลือ 5 mg/day และ phenytoin เหลือ 175 mg/day ส่วนขนาดยา cannabidiol ปรับเพิ่มเป็น 5-0-5 ml/day
- 2 สัปดาห์ต่อมา ติดตามระดับ N-des-methyl-clobazam 1,229 ng/ml และ phenytoin 18 µg/ml
- 2 สัปดาห์ต่อมา อาการอ่อนเพลีย ง่วงซึมของผู้ป่วยดีขึ้นชัดเจน แต่ยังคงมีอาการชักเหม่อ 8 ครั้ง และชักแล้วล้ม 5 ครั้ง ในช่วง 2 สัปดาห์ที่ผ่านมา นอกจากนี้ผู้ป่วยรายงาน ความดันโลหิตที่สูงขึ้น SBP 150-184 mmHg, DBP 90-107 mmHg เนื่องจากขณะผู้ป่วยทนต่อยา cannabidiol ได้ดีขึ้น แพทย์จึงแนะนำให้ปรับขนาดยา cannabidiol อย่างช้าๆ 1 ml/day ทุกสัปดาห์ จนถึงขนาด 15 ml/day (target dose 10-20 mg/kg/day บางรายงาน 50 mg/kg/day)
- 6 เดือนต่อมา ผู้ป่วยรายงานอาการชัก 10-11 วันต่อเดือน และ ชักแล้วล้ม 10 ครั้งต่อเดือน ในช่วง 2 สัปดาห์ที่ผ่านมา ผู้ป่วยประสงค์ขอหยุดยา เนื่องจากอาการชักที่น้อยลงนั้นเกิดขึ้นแค่ช่วงสั้นๆ ไม่ถาวร และผลข้างเคียงที่ยังคงมีอยู่ตลอด แพทย์จึงแนะนำให้ลดขนาด cannabidiol ลง 1ml/day ทุกสัปดาห์จนหยุด และปรับเพิ่ม clobazam 5 mg/day ทุก 4 สัปดาห์ จนเป็น 50 mg/day

ผู้ป่วยกรณีศึกษาตอนที่ 3

ผู้หญิงอายุ 31 ปี นน. 90 กก. ได้รับการวินิจฉัยเป็น Lennox-Gastaut-Syndrome with atonic-astatic, tonic, and absence (ICD-10: G40.4) with bilateral pachygyria & lissencephaly temporo-occipito-parietal ใส่ VNS เมื่อ 12 ปีที่แล้ว (ปัจจุบันปิดเครื่อง) ปัจจุบันได้รับการรักษา ด้วยยา rufinamide 2,600 mg/day, clobazam 30 mg/day, valproate 1,000 mg/day, perampanel 4 mg/day โดยมีความถี่ของการชักเหม่อ 4-5 ครั้งต่อวัน และ ชักแล้วล้ม 4-6 ครั้งต่อเดือน

- เนื่องจากภาวะ pharmaco-resistant และยังคงควบคุมอาการชักได้ไม่ดีขึ้น แพทย์แนะนำให้เริ่ม cannabidiol 2 ml/day (200mg) ในขณะนอนพักใน รพ. เพื่อการวินิจฉัยโรคลมชัก จากนั้นให้เพิ่มขนาด 2-3 ml/day ทุกสัปดาห์ จนถึงขนาด 9 ml/day และปรับลด clobazam ลงเหลือ 20 mg/day จากนั้นลดลง 5 mg/day ทุกสัปดาห์ จนเหลือ 5 mg/day
- 1.5 เดือนต่อมา ผู้ป่วยรายงานความถี่ของอาการชัก ชักแล้วล้ม 2 ครั้งต่อวัน และ ชักเหม่อ 5 ครั้งต่อวัน บางครั้งมีอาการง่วงบ้าง แต่ดูสดชื่น และไม่มีปัญหาเรื่อง word-finding problems อีก แพทย์แนะนำให้ปรับเพิ่ม cannabidiol 2-3 ml/day ทุกสัปดาห์ จนถึงขนาด 18 ml/day
- 2 เดือนต่อมา ความถี่ชักลดลงเหลือ ชักแล้วล้ม 1 ครั้งต่อวัน และ ชักเหม่อ 5 ครั้งต่อวัน แต่มีปัญหาถ่ายเหลว แพทย์แนะนำให้รับประทานอาหารที่มีกากใยสูง
- 2 เดือนต่อมา ในช่วง 2 สัปดาห์ที่ผ่านมา ผู้ป่วยมีอาการชักแบบ tonic ติดๆ กัน นานเกือบ 30 นาที จำนวน 2 ครั้ง ซึ่งหยุดได้ด้วยกรให้ lorazepam expedite อาการชักเหม่อซึ่งก่อนหน้านี้ลดลงจนหยุดนับไปแล้ว ก็กลับมาเป็นตลอดทั้งวัน แพทย์จึงแนะนำให้ปรับ perampanel เป็น 6 mg/day

- 2 สัปดาห์ต่อมา ผู้ป่วยและญาติ**ขอหยุดใช้ยา cannabidiol** เนื่องจากประโยชน์ในการควบคุมชักในระยะยาวไม่แน่นอนรวมทั้งอาการถ่ายเหลวที่เกิดขึ้นอย่างต่อเนื่อง ทำให้ยากต่อการดูแล แพทย์จึงแนะนำลดขนาดยา cannabidiol ลง 2ml (200mg) ทุกสัปดาห์ และเพิ่ม clobazam กลับไปเหมือนเดิม
- 2 เดือนต่อมา ผู้ป่วยรายงานว่าไม่สามารถทนต่อยา clobazam ได้เหมือนเดิม แพทย์จึงเปลี่ยนให้ lorazepam 0.5 mg รับประทาน 3 เวลาแทน

ผู้ป่วยกรณีศึกษารายที่ 4

ผู้หญิงอายุ 45 ปี เมื่ออายุ 14 ปี ได้รับการวินิจฉัยเป็น Epilepsy with simple-partial, complex-partial and secondary generalized seizures (ICD 10: G40.1,2,6) S/P invasive pre-surgical evaluation (bitemporal seizure origin) ร่วมกับภาวะ non-epileptic psychogenic seizures (ICD 10: F44.5), recurrent postictal psychotic episodes, organic delusional [schizophrenia-like] disorder, and organic personality disorder ปัจจุบันได้รับการรักษา ด้วยยา felbamate 3,000 mg/day, valproate 1,200 mg/day, lacosamide 400 mg/day, risperidone 0.5 mg/day โดยมีความถี่ของการชัก complex partial 0-8 ครั้งต่อเดือน

- เนื่องจากภาวะ pharmaco-resistant และยังคงควบคุมอาการชักได้ไม่ดีนัก แพทย์แนะนำให้เริ่ม cannabidiol 3-0-3 ml/day ในขณะนอนพัก ใน รพ. เพื่อการวินิจฉัยภาวะ non-epileptic psychogenic seizures ในขณะนั้น ผู้ป่วยทนต่อผลข้างเคียงของยาได้เป็นอย่างดี
- 1.5 เดือนต่อมา ผู้ป่วยรายงาน **มีปัญหาในการเบิกยาจากร้านขายยา ผู้ป่วยจึงหยุดยาไป** ประกอบกับที่ผู้ป่วยมีอาการท้องผูก จึงไปตรวจ colonoscopy พบ melanosis coli แต่แพทย์อธิบายว่าไม่น่าเป็นสาเหตุของอาการท้องผูก ตั้งแต่นั้นมาผู้ป่วยยังไม่มีอาการชักอีกเลย

ผู้ป่วยกรณีศึกษารายที่ 5

ผู้ชายอายุ 21 ปี นน. 90 กก. เมื่ออายุ 2 ปี ได้รับการวินิจฉัยเป็น Lennox-Gastaut syndrome with tonic, atonic and complex partial seizures (ICD-10: G40.1.2) with bilateral parietal scars, migration disorder on the right temporo-mesio polar ร่วมกับภาวะ familial hemophagocytic lymphohistiocytosis S/P chemotherapy, psychomotor retardation และ obesity ปัจจุบันได้รับการรักษา ด้วยยา lacosamide 300 mg/day, oxcarbazepine 600 mg/day, clobazam 150 mg/day, perampanel 6 mg/day, midazolam prn 2-3/week โดยมีความถี่ของการชักแบบ epileptic spasms หลายครั้งต่อวัน ชักแบบ absence 1 ครั้งต่อวัน ชักแล้วล้ม หลายครั้งต่อสัปดาห์ ชักแบบ tonic 1 ครั้งต่อสัปดาห์ ชักแบบ left side clonic 1 ครั้งต่อสัปดาห์ ชักแบบ epileptic spasms ติดๆ กันนาน 2 ชม. หลายครั้งต่อเดือน

- เนื่องจากภาวะ pharmaco-resistant และยังคงควบคุมอาการชักได้ไม่ดี เมื่อ 4 เดือนที่ผ่านมา ผู้ป่วยได้เริ่ม cannabidiol 2 ml/day และเพิ่มขนาดครั้งละ 2-3 ml/day ทุกสัปดาห์ จนถึงขนาด 9 ml/day โดยปรับลด clobazam 5 mg/day ทุก 2 สัปดาห์ จนเหลือ 10 mg/day
- 2 เดือนที่ผ่านมา รายงานผล transaminase, bilirubin และ ระดับยา oxcarbazepine อยู่ในเกณฑ์ปกติ ยังไม่มีรายงานเรื่องผลการควบคุมชักหรือ ผลข้างเคียงของยา cannabidiol จากผู้ป่วยหรือผู้ปกครอง **ขณะนี้รอผู้ป่วยมาตรวจติดตาม** (last follow up 07.11.2019)

ผู้ป่วยกรณีศึกษาตอนที่ 6

ผู้ชายอายุ 21 ปี นน. 90 กก. เมื่ออายุ 16 ปี ได้รับการวินิจฉัยเป็น Lennox-Gastaut syndrome with myoclonic and myoclonic-astatic, generalized tonic-clonic and atypical absence seizures (ICD 10: G40.6) with Trisomy 21 ร่วมกับภาวะ Allergic reaction to lamotrigine and oxcarbazepine, hypothyroidism และ psoriasis ปัจจุบันได้รับการรักษา ด้วยยา levetiracetam 3,000 mg/day โดยมีความถี่ของการชัก ชักแล้วล้ม 5 ครั้งต่อวัน ชักแบบ myoclonus ทุกวัน และ ชักแบบ generalized tonic clonic 2-3 ครั้งต่อสัปดาห์

- Previous AEDs: valproate, levetiracetam, lamotrigine, oxcarbazepine, rufinamide, lacosamide, topiramate, brivaracetam, clobazam, phenobarbital, zonisamide, perampanel, stiripentol
- Not use AEDs: phenytoin, carbamazepine, eslicarbazepine (due to myoclonus)
- Not use: VNS, KD
- เนื่องจากภาวะ pharmaco-resistant และยังคงควบคุมอาการชักได้ไม่ดี แพทย์เริ่มให้ cannabidiol 2.5 ml/day จากนั้นเพิ่ม 2.5 ml/day ทุกสัปดาห์ จนถึงขนาด 5-0-5 ml/day
- 2 เดือนต่อมา บิดาผู้ป่วยรายงานอาการชักแบบ generalized tonic clonic เกิดเฉพาะตอนนอนหลับ มีอาการถ่ายเหลวบ้าง แต่ผู้ป่วยตื่นดี ไม่ง่วงซึม เหมือนตอนใช้ยาชนิดอื่น แพทย์จึงแนะนำให้ ปรับเพิ่ม cannabidiol อย่างช้าๆ เป็น 3.5-0-3.5 ml/day หลังจากนั้นเพิ่ม 0.5 ml/day ทุกสัปดาห์ จนถึงขนาด 8-0-8 ml/day
- 3 เดือนต่อมา บิดาผู้ป่วยรายงานอาการชักแบบ generalized tonic clonic เกิดเฉพาะตอนนอนหลับ บิดารู้สึกพึงพอใจกับผลการรักษาเมื่อเทียบกับปีที่ผ่านมา อาการชักมีแนวโน้มลดลงและผู้ป่วยตื่นมากขึ้น แต่ผู้ป่วยทนกับขนาดยา 6-0-6 ml (13 mg/kg/day) เนื่องจากหากเพิ่มขนาดยา มากกว่านี้อาการถ่ายเหลวจะเพิ่มขึ้นด้วย ผลการตรวจการทำงานของตับและระดับยา levetiracetam อยู่ในเกณฑ์ปกติ
- 3 เดือนต่อมา บิดาผู้ป่วยรายงานอาการชักคงที่แต่ยังคงมีถ่ายเหลว แพทย์แนะนำให้ **ลดขนาดยา** cannabidiol ลงเหลือ 5-0-5 ml/day และ เพิ่ม clobazam 5 mg/day (last follow up 16.10.2019)

ผู้ป่วยกรณีศึกษาตอนที่ 7

ผู้ชายอายุ 22 ปี นน. 51 กก. เมื่ออายุ 4 ปี ได้รับการวินิจฉัยเป็น Lennox-Gastaut syndrome with myoclonic, atonic, absences, and generalized tonic-clonic seizures (ICD 10: G40.6) S/P vagus nerve stimulation เมื่อ 5 ปีที่แล้ว ร่วมกับภาวะ periventricular leukomalacia, reduced intelligence with abnormalities in social behavior และ underweight (BMI 15 kg/m²) ปัจจุบันได้รับการรักษา ด้วยยา perampanel 8 mg/day, valproate 2,150 mg/day, ethosuximide 500 mg/day (250 mg more every 2 days), rivotril 1.5mg/day โดยมีความถี่ของการชัก ชักแล้วล้ม เกือบทุกวัน ชักแบบ myoclonus ทุกสัปดาห์ และ ชักแบบ generalized tonic clonic 1 ครั้งต่อสัปดาห์

- เนื่องจากภาวะ pharmaco-resistant และยังคงควบคุมอาการชักได้ไม่ดี ภายหลังปรับเพิ่ม perampanel เป็น 8 mg/day ผู้ป่วยมีอาการ impulsive และ aggressive มากขึ้น แพทย์แนะนำให้ลดเหลือ 6 mg/day เหมือนเดิม และ เริ่มให้ cannabidiol 0-0-1 ml/day เป็นเวลา 1 สัปดาห์ หลังจากนั้นปรับเพิ่ม 1ml ทุกสัปดาห์ จนถึงขนาด 2-0-3 ml/day

- 2.5 เดือนต่อมา มารดาผู้ป่วยรายงานอาการชักเบาลง ความถี่ลดลง มีช่วงที่ไม่ชักเลยนานถึง 10 วัน ผู้ป่วยรู้สึกตัวและพูดคุยได้ขณะชัก ไม่มีชักแบบล้มเลย และ midazolam prn ให้ครั้งสุดท้ายเมื่อ 3 สัปดาห์ก่อน แพทย์จึงปรับ cannabidiol เพิ่ม 1 ml ทุกสัปดาห์ จนถึงขนาด 5-0-5 ml/day (20 mg/kg/day)

- 2 เดือนต่อมา มารดาผู้ป่วยรายงานไม่มีชักแบบ GTC มาเป็นเวลา 4 สัปดาห์ และผู้ป่วยทนต่อยาได้ดี เนื่องจากอาการเพียหลังให้ยา perampanel แพทย์จึงพิจารณาลดขนาดยาลงเป็น 4 mg/day

- 1.5 เดือนต่อมา มารดา**รายงานผู้ป่วยไม่มีอาการชักเลยมา 10 สัปดาห์** ซึ่งไม่เคยมีเหตุการณ์แบบนี้เกิดขึ้นเลย ในช่วง 20 ปีที่ผ่านมา ผู้ป่วยทนยาได้ดี มีอาการถ่ายเหลวทุกๆ 10 วัน น้ำหนักคงที่ ราวๆ 50-52 กก. ระดับ transaminase อยู่ในเกณฑ์ปกติ (last follow up 09.09.2019)

วิจารณ์

ในประเทศเยอรมนี cannabidiol เพิ่งได้รับอนุญาต (licensed) เมื่อ 1 ปีที่ผ่านมาให้ใช้ในการรักษาโรคลมชักชนิด Lennox-Gastaut syndrome และ Dravet syndrome ซึ่งทำให้ผู้ป่วยสามารถเบิกจ่ายา cannabidiol ซึ่งมีราคาค่อนข้างสูง (1 ml = 14 Euros) จากระบบประกันสุขภาพของตนเองได้ทั้งหมด หากเป็นโรคลมชักชนิดอื่น แพทย์ต้องให้ข้อมูลกับบริษัทประกันสุขภาพ ซึ่งอาจเบิกจ่ายได้เป็นรายๆ ไป

ประสบการณ์การใช้ cannabidiol ในผู้ป่วยโรคลมชักที่มีภาวะ pharmaco-resistant ในช่วง 1 ปีที่ผ่านมา ใน Universitätsklinikum Knappschaftskrankenhaus Bochum ซึ่งเป็น 1 ใน 5 epilepsy center ในเขต Nordrhein-Westfalen ซึ่งมีประชากรราว 17 ล้านคน (ผู้ป่วยโรคลมชักราว 170,000) พบว่าการตอบสนองต่อ cannabidiol และการทนต่อยานั้นแตกต่างกันในแต่ละบุคคล โดยทั่วไปพิจารณาให้ผู้ป่วยที่มีภาวะ pharmaco-resistant และไม่มีประวัติแพ้ opioids โดยเริ่มให้ในขนาด 1-3 ml/day (100-300 mg) และปรับเพิ่มซ้ำๆ ในขนาด 1-3 ml ทุกสัปดาห์ จนถึงขนาดสูงสุดที่ 10-20 mg/kg/day ระหว่างนี้ต้องมีการติดตามการทำงานของตับ (liver function tests, bilirubin และ coagulation) ที่ 1, 3 และ 6 เดือน เนื่องจาก 20-30% ของผู้ป่วยมี transaminase เพิ่มขึ้นได้ ร่วมกับการตรวจติดตามระดับ N-des-methyl-clobazam (active metabolite of clobazam) เนื่องจาก pharmacokinetic interaction ระหว่าง cannabidiol และ clobazam และทำให้ระดับ N-des-methyl-clobazam สูงขึ้นกว่าเดิมได้ถึง 6 เท่า สำหรับระดับยากันชักตัวอื่นๆ แม้ว่ามีรายงานพบมีระดับเพิ่มขึ้นไม่บ่อยนัก แต่ในระยะแรกควรตรวจติดตามไปก่อน เพื่อแยกผลข้างเคียงของ cannabidiol จาก toxicity จากยากันชักตัวอื่นๆ หากพิจารณาหยุด cannabidiol ควรปรับลงอย่างช้าๆ ในอัตราที่ใกล้เคียงกับตอนเริ่มยา

Interesting case: Pediatric patient with intractable focal epilepsy and CBD oil

รศ.นพ.ชัยยศ กนกศิริธรรม

ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์
โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล

เด็กชายไทย อายุ 4 ปี ภูมิลำเนากรุงเทพฯ

อาการสำคัญ: มีอาการชักครั้งแรกแบบ เกร็งแขนขาและมีเสียงหัวเราะหลายครั้งก่อนมาโรงพยาบาล

ประวัติปัจจุบัน: 1 สัปดาห์ก่อนมาโรงพยาบาลมีอาการชัก เกร็งแขนขาทั้ง 2 ข้าง นาน 10 วินาที บางครั้งมีเสียงในลำคอคล้ายกับเสียงหัวเราะร่วมด้วย มีอาการชักทุกวันๆ ละ 10-15 ครั้ง มีอาการชักทั้งขณะตื่นและนอนหลับ ทำให้ไม่สามารถนอนหลับได้ ทำให้ต้องนอนโรงพยาบาลเพื่อปรับยากันชักเพื่อให้อาการชักลดน้อยลง ได้ตรวจคลื่นไฟฟ้าสมอง และ MRI brain จากโรงพยาบาลเอกชนไม่พบความผิดปกติ ได้รับการรักษาด้วยยา levetiracetam อาการชักลดลงในช่วง 1 สัปดาห์ต่อมามีอาการชักมากขึ้น

ประวัติอดีต: ประวัติการตั้งครรภ์และแรกเกิดปกติ พัฒนาการสมวัย ไม่เคยมีอาการชักจากไข้

โรคประจำตัว: Homozygous Hb E

ประวัติครอบครัว: ไม่มีโรคลมชักในครอบครัว

ตรวจร่างกายแรกรับ

Vital signs ปกติ

General appearance; no dysmorphic feature, no neurocutaneous skin lesion

Neurological examination; no focal neurological deficit

Problem: New onset focal epilepsy with daily repetitive seizures

Investigation:

- MRI brain epilepsy protocol: ไม่พบความผิดปกติ
- Video EEG: intermittent slow at central area, 5 electroclinical seizures of bilateral asymmetric tonic seizure with gelastic seizure, EEG onset possibly located in the central region

หลังจากนั้นได้พยายามปรับยากันหลายชนิด ดังแสดงในตารางประวัติการใช้และการตอบสนองต่อยากันชัก ใน 2 ปีหลังจากวินิจฉัย ผู้ป่วยได้รับการประเมินด้วย long term video EEG monitoring พบว่า ictal onset อาจจะเริ่มจาก right fronto-central region และ PET scan ซึ่งตรวจในขณะที่ผู้ป่วยมีอาการชักจึงได้ ictal PET scan พบ increased uptake ที่ right fronto-parietal region จึงให้รักษาด้วยการผ่าตัดโดย invasive monitoring with subdural electrode covered right mesial frontal and right frontal convexity พบว่าจุดของ seizure onset มาจากส่วนที่อยู่ใกล้กับ right supplementary motor area (SMA) จึงได้ทำ cortisectomy หลังผ่าตัดผู้ป่วยไม่มีอาการชักอยู่ประมาณ 1 เดือนและแขนซ้ายอ่อนแรง เริ่มมีอาการชักอีกเกือบทุกวันๆ ละ 10-12 ครั้ง ร่วมกับมีอาการอ่อนแรงของแขนซ้ายดีขึ้น แต่ยังมีเท้าซ้ายอ่อนแรง ได้ปรับเพิ่มยากันชักอีก 2 ตัวคือ lamotrigine ซึ่งทำให้มีอาการชักมากขึ้นและยา phenobarbital ร่วมกับยา perampanel, lacosamide และ clobazam ซึ่งสามารถช่วยลดอาการชักได้บ้าง

ตารางแสดงประวัติการใช้และการตอบสนองต่อยากันชักของผู้ป่วยตั้งแต่เริ่มวินิจฉัย

Treatment	Timing	Response
Levetiracetam	at diagnosis	failed
Sodium valproate	at diagnosis	failed
Phenytoin	2 weeks after diagnosis	partially control, drug allergy (rash)
Topiramate	2 weeks after diagnosis	partially control
Lacosamide	1 month after diagnosis	partially control (max. 10 mg/kg/day)
Perampanel	5 months after diagnosis	seizure free for 1 year (max. 2 mg/day) then seizure recurred (max. 8 mg/day)
Clobazam	22 months after diagnosis	partially control (max. 0.75 mg/kg/day)
Surgery	2 years 4 months after diagnosis	no significant change
Lamotrigine	2 years 5 months after diagnosis	increased seizure frequency
Phenobarbital	2 years 6 months after diagnosis	partially control (max. 8 mg/kg/day)
Ketogenic diet	2 years 9 months after diagnosis	significant seizure reduction (few months of seizure free)
CBD oil	4 years 2 months after diagnosis	few seizures/month → few months of seizure free (CBD 10- 16 mg/kg/day)

3 เดือนต่อมา (2 ปี 9 เดือน หลังได้รับการวินิจฉัย) เริ่มกินอาหาร ketogenic diet ที่อายุ 6 ปี 5 เดือน โดยค่อยๆ เพิ่มปริมาณของไขมันในอาหารจนถึงประมาณร้อยละ 90 ในระยะเวลา 4-6 เดือน และมี urine/serum ketone positive อาการชักลดลงอย่างชัดเจน 6 เดือนต่อมา มี breakthrough seizure จึงได้พิจารณาใช้ยาน้ำมันกัญชา (CBD oil)

ขนาดยา CBD oil ที่ผู้ป่วยได้รับ

ช่วงแรกได้รับยา 10% CBD oil มี cannabidiol 10 mg/2 drops หรือ 100 mg/1ml ค่อยปรับยาช้าๆ เริ่มจาก 3-5 mg/kg/day ไปจนถึง 16 mg/kg/day ในเวลา 2 เดือน อาการชักลดลง ไม่มีอาการชักระหว่างวันและมักมีอาการชัก ขณะก่อนตื่นนอนตอนเช้าบางวันเท่านั้น ร่วมกับรับประทานยากันชักอีก 3 ตัวคือ perampanel 6 mg, clobazam (5mg) 2 tab BID, phenobarbital (60mg) 2 tab BID สามารถหยุดยา lacosamide ได้และไม่มีอาการชักมา 4-5 เดือน ปัจจุบันเรียน home school สามารถอ่านออกและเขียนได้ วิ่งเล่นได้ไม่ล้า ทำซ้ำยังอ่อนแรงต้องสวม ankle-foot-orthosis เวลาเดิน ผู้ป่วยมีอาการง่วงเฉพาะในช่วง 2 สัปดาห์แรกที่ปรับเพิ่มยาเป็น 16 mg/kg/day หลังจากนั้นอาการง่วงซึ่มหายไป

Discussion

ปัจจุบันมีการใช้ยา cannabidiol หรือ CBD oil ในการรักษาโรคลมชักในเด็กที่รักษายากกันมากขึ้น และมีหลักฐานจากการศึกษาวิจัยพบว่า cannabidiol สามารถลดอาการชักในผู้ป่วย Dravet syndrome (1) ซึ่งร้อยละ 80 ของผู้ป่วยเกิดจาก mutation ของยีน SCN1A, Lennox-Gastaut syndrome (2,3) และ เริ่มมีการใช้ในการรักษา intractable epilepsy ชนิดอื่นๆ เพิ่มมากขึ้น เช่นผู้ป่วย Tuberous sclerosis complex (4) การให้ยา cannabidiol ในผู้ป่วยเด็กที่ได้รับยา clobazam เช่นเดียวกับผู้ป่วยรายนี้ อาจมีผลทำให้ระดับ active metabolite ของ clobazam (N-desmethyl clobazam) (5) เพิ่มสูงขึ้น ในประเทศไทยยังไม่สามารถตรวจวัดระดับของ N-desmethyl clobazam ได้จึงควรสังเกตอาการและผลข้างเคียงจากยาด้วย จากข้อมูลข้างต้น cannabidiol หรือ CBD oil จึงเป็นทางเลือกอีกทางหนึ่งในการรักษาอาการชักที่มีความปลอดภัย มีผลข้างเคียงที่ไม่รุนแรงเช่น ง่วงนอน อ่อนเพลีย เบื่ออาหารและถ่ายเหลว เป็นต้น และสามารถลดอาการชักได้อย่างมีประสิทธิภาพในผู้ป่วยเด็กโรคลมชักที่ดื้อต่อการรักษาด้วยยา (treatment-resistant epilepsy) (6,7)

Reference

1. Devinsky O, Cross JH, Laux L, Marsh E, Miller I, Nabbout R, Scheffer IE, Thiele EA, 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(21):2011-20.
2. Devinsky O, Patel AD, Cross JH, Villanueva V, Wirrell EC, Privitera M, Greenwood SM, Roberts C, Checketts D, VanLandingham KE, Zuberi SM; GWPCARE3 Study Group. Effect of Cannabidiol on Drop Seizures in the Lennox-Gastaut Syndrome. *N Engl J Med*. 2018;378(20):1888-97.
3. Ali S, Scheffer IE, Sadleir LG. Efficacy of cannabinoids in pediatric epilepsy. *Dev Med Child Neurol*. 2019;61(1):13-18.
4. Arzimanoglou A, Brandl U, Cross JH, Gil-Nagel A, Lagae L, Landmark CJ, Specchio N, Nabbout R, Thiele EA, Gubbay O, and other members of The Cannabinoids International Experts Panel. Epilepsy and cannabidiol: a guide to treatment. *Epileptic Disord*. 2020;22(1):1-14.
5. Geffrey AL, Pollack SF, Bruno PL, Thiele EA. Drug-drug interaction between clobazam and cannabidiol in children with refractory epilepsy. *Epilepsia*. 2015;56(8):1246-51.
6. Devinsky O, Marsh E, Friedman D, Thiele E, Laux L, Sullivan J, Miller I, Flamini R, Wilfong A, Filloux F, Wong M, Tilton N, Bruno P, Bluvstein J, Hedlund J, Kamens R, Maclean J, Nangia S, Singhal NS, Wilson CA, Patel A, Cilio MR. Cannabidiol in patients with treatment-resistant epilepsy: an open-label interventional trial. *Lancet Neurol*. 2016;15(3):270-8.
7. Szaflarski JP, Bebin EM, Comi AM, Patel AD, Joshi C, Checketts D, Beal JC, Laux LC, De Boer LM, Wong MH, Lopez M, Devinsky O, Lyons PD, Zentil PP, Wechsler R; CBD EAP study group. Long-term safety and treatment effects of cannabidiol in children and adults with treatment-resistant epilepsies: Expanded access program results. *Epilepsia*. 2018;59(8):1540-48.



Interesting cases: Cannabidiol oil as adjunctive treatment in pediatric patients with super-refractory status epilepticus

ผศ.พญ. กมวรรณ กตัญญูวงศ์

ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

Interesting case ที่จะนำเสนอในบทความนี้เป็นรายงานผู้ป่วยเด็ก 2 ราย มีอาการคล้ายคลึงกัน มารับการรักษาในโรงพยาบาลในช่วงเวลาไล่เรี่ยกัน ผู้ป่วยทั้งสองรายมีจุดที่น่าสนใจนั่นคือ มีปัญหาอาการชักที่ควบคุมได้ยาก ได้รับการรักษาในหอผู้ป่วยวิกฤต และจุดที่จะนำมาวิจารณ์ (discussion) นั่นคือ การใช้น้ำมันกัญชาร่วมกับการรักษาด้วยยาชนิดอื่นๆ ซึ่งข้อบ่งชี้ที่ใช้กัญชาในการรักษาอาการชักที่ควบคุมได้ยากมีเพียงรายงานทางการแพทย์ในต่างประเทศ ยังไม่ได้เป็นการแนะนำให้ใช้เหมือนกรณีการใช้กัญชาใน Dravet syndrome หรือ Lennox-Gastaut syndrome ที่องค์การอาหารและยาของประเทศสหรัฐอเมริกา (USA-FDA) ให้การยอมรับ อย่างไรก็ตาม FDA แนะนำการใช้กัญชาที่เป็น medical grade และขึ้นทะเบียนยาอย่างถูกกฎหมายเท่านั้น

รายที่ 1 ผู้ป่วยเด็กชายไทยอายุ 7 ปี 6 เดือน เชื้อชาติไทยใหญ่

อาการนำ: ส่งตัวมารับการรักษาที่ รพ มหาราชนครเชียงใหม่ เพื่อควบคุมอาการชักแบบ super-refractory status epilepticus (RSE)

ประวัติปัจจุบัน: มีไข้สูง มีไอน้ำมูกเล็กน้อย หลังจากนั้น 3 วัน เริ่มมีอาการชักที่บ้านแบบเกร็งทั้งตัว ตาเหลือก ปากเขียว เข้ารับการรักษาที่โรงพยาบาลอำเภอ ยังมีอาการชักซ้ำหลายครั้ง ได้รับการรักษาด้วย diazepam แบบฉีดเข้าเส้น และ phenytoin แบบ loading ทางหลอดเลือดดำ รับการรักษาประมาณหนึ่งวันเศษๆ โดยได้รับยาทั้งสองหลายครั้ง ยังไม่สามารถคุมอาการชักได้ ภายหลังส่งตัวไปยังโรงพยาบาลจังหวัด ที่โรงพยาบาลแห่งนี้ได้ทำการใส่ท่อช่วยหายใจ ได้มีการตรวจเลือดเบื้องต้น ตรวจภาพถ่ายสมอง CT (day 4 of febrile illness) ตรวจน้ำไขสันหลัง (cerebrospinal fluid: WBC 45/mm³ (PMN 45%), protein 72 mg/dl, glucose 92 mg/dl) ให้การรักษาเพิ่มเติมด้วยยากันชักที่ให้ทางหลอดเลือดดำ ได้แก่ levetiracetam, phenobarbital และ midazolam (dose ก่อนส่งตัว 16 ug/kg/min) และให้การวินิจฉัยเบื้องต้นเป็น viral encephalitis, status epilepticus with uncontrolled seizure และประมาณหนึ่งวันเศษๆ เช่นกัน ได้ทำเรื่องส่งตัวมายังโรงพยาบาลมหาราชนครเชียงใหม่

ประวัติอดีต: ผู้ป่วยไม่มีโรคประจำตัวใดๆ

ประวัติวัคซีน: ได้รับครบตาม EPI โปรแกรม และได้รับวัคซีนเสริมคือ วัคซีนตับอักเสบบี A วัคซีนไข้วัดใหญ่ และวัคซีนอีสุกอีใส

ตรวจร่างกายแรกรับที่โรงพยาบาลมหาราชนครเชียงใหม่ (เท่ากับ day 6 of illness โดยนับจากผู้ป่วยมีอาการไข้)

GCS: E1VTM1, **Vital signs:** Temp 37.2 C, HR 109/min, BP 109/65 mmHg

General physical examination: mild pale conjunctivae, no abnormal heart sounds, normal breath sound, no hepatosplenomegaly

Neurological examination: comatose stage, pupil 3 mm RTLBE, hyporeflexia 1+, no spontaneous movement of limbs

Assessment ในเบื้องต้นเมื่อแรกรับผู้ป่วยรายนี้

1. SRSE (super-refractory status epilepticus) ผู้ป่วยได้รับยากันชักทางหลอดเลือดดำมาหลายชนิด และมียาในกลุ่ม anesthetic medication มาหนึ่งตัวคือ midazolam แล้วยังไม่สามารถคุมชักได้ อาการของผู้ป่วยนั้นถือว่ามากกว่าขั้น refractory status epilepticus (RSE) ตั้งแต่ก่อนส่งตัวมารับการรักษาที่โรงพยาบาลมหาวิทยาลัย

2. สาเหตุของ RSE/SRSE นั้น อาจเกิดได้จากหลายประการ

2.1 CNS infection เช่น กลุ่ม viral encephalitis และในกรณีของ infection ต้องระวังภาวะของ systemic infection/septicemia ด้วย

2.2 Autoimmune encephalitis ปัจจุบันมีรายงานทางการแพทย์ที่ตรวจพบ antibody ต่อระบบประสาท และสามารถทำให้เกิดอาการชักและอาการชักที่ควบคุมได้ยาก

2.3 Structural brain abnormalities แมื่อก่อนหน้านี้ผู้ป่วยไม่เคยมีอาการชัก และมีพัฒนาการปกติ การตรวจ MRI brain เพิ่มเติมนั้นมีความจำเป็น และแม้หากผลเป็น negative อาจจะยังไม่สามารถตัดปัญหา small and deep lesion ได้

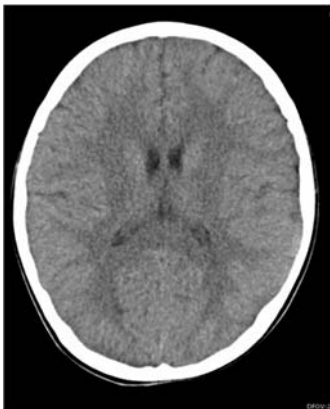
2.4 NORSE/FIRES: new onset refractory status epilepticus (NORSE) เกิดขึ้นโดยไม่ทราบสาเหตุที่แน่ชัดว่าเป็นจากกรณีใด และ febrile infection-related epilepsy syndrome (FIRES) ซึ่งเหมือนเป็นหนึ่งในโรคกลุ่มย่อยของ NORSE แต่มักมีประวัติไข้ร่วมด้วย โดยอาจมีอาการไข้นำมาก่อนในช่วง 2 อาทิตย์ก่อนจนถึงภายใน 24 ชั่วโมงก่อนถึงภาวะ RSE โดยขณะที่ผู้ป่วยมี SE นั้นจะมีอาการไข้ หรือ ไม่มีไข้ก็ได้

Management

ที่โรงพยาบาลมหาราชนครเชียงใหม่ ได้รับผู้ป่วยไว้ดูแลในหอผู้ป่วยวิกฤต และได้ดำเนินการวางแผนการรักษาในแง่ของ SRSE เป็นระบบดังนี้

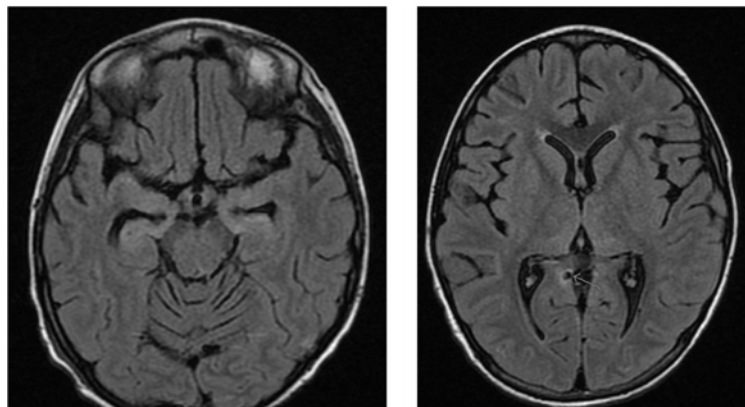
1. สืบหาสาเหตุของอาการชัก โดยมีการตรวจเลือดพื้นฐานทั่วไปซ้ำ, ตรวจหาสารเกลือแร่ต่างๆ รวมทั้งแคลเซียม ฟอสฟอรัส แมกนีเซียม, ตรวจเลือดด้านเมตาบอลิก เช่น NH₃, lactate , ตรวจการทำงานของต่อมไทรอยด์และความผิดปกติระบบภูมิคุ้มกันเกี่ยวกับไทรอยด์ (TFT, Thyroid antibodies), เมื่อผู้ป่วยไม่มีข้อห้ามในการทำการเจาะหลัง ได้ตรวจน้ำไขสันหลังซ้ำ (โดยตรวจน้ำไขสันหลังเพิ่มเติมในเชิงลึกเกี่ยวกับการติดเชื้อไวรัส เชื้อแบคทีเรีย เชื้อรา และ ตรวจความผิดปกติของโรค autoimmune encephalitis ต่างๆ รวมทั้งกลุ่ม paraneoplastic syndrome) , ตรวจ virology study test ในเลือด, รวมถึงการเพาะเชื้อในเลือดและสารคัดหลั่งต่างๆ ซึ่งการตรวจเพิ่มเติมทั้งหมดไม่พบความผิดปกติที่อธิบายอาการของผู้ป่วยได้ และประมาณ 2.5 เดือน หลังจากการนอนโรงพยาบาลและอยู่ระหว่างการรักษานั้น ได้พิจารณาหาสาเหตุทาง genetic เพิ่มเติม โดยการส่ง whole exome sequence ซึ่งผล ภายหลังพบเป็น heterozygous missense variants ที่ *CACNA1H gene*

2. มีการตรวจภาพถ่ายสมอง MRI และ ทำ CT ซ้ำภายหลังอีกหลายครั้งในช่วงระหว่างการให้การรักษา ตัวอย่างของภาพถ่ายสมอง CT (ภาพที่ 1) ซึ่งทำในช่วงแรกของอาการชัก ไม่พบความผิดปกติเด่นชัดจากสาเหตุใดๆ และภาพถ่าย MRI (ภาพที่ 2) ทำที่ประมาณสัปดาห์ที่ 3 ของความเจ็บป่วย นอกจากพบว่ามี generalized brain atrophy แล้ว ไม่พบความผิดปกติอื่นใดในเนื้อสมอง

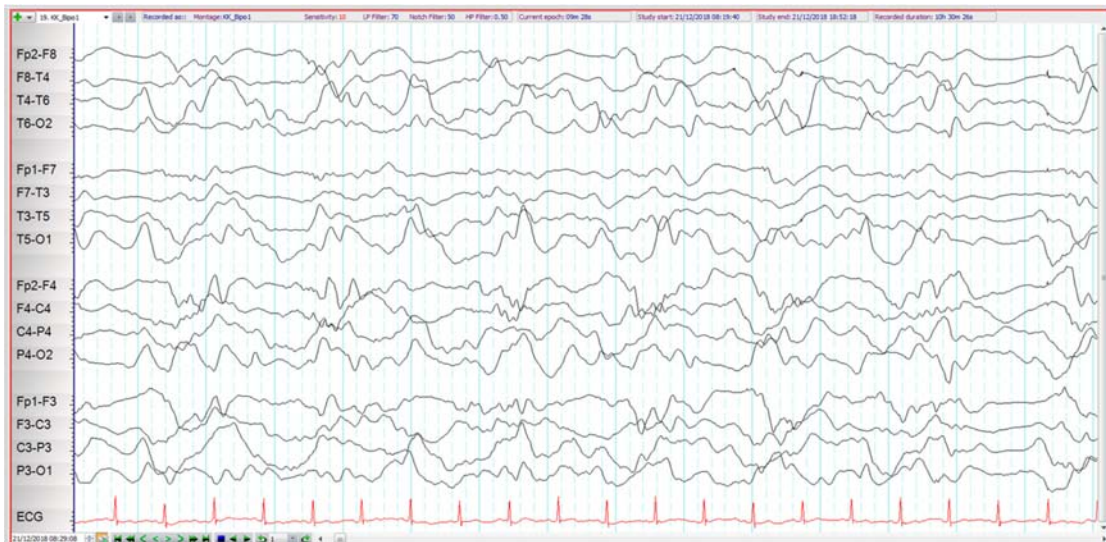


ภาพที่ 1 แสดงภาพถ่าย CT scan (day 4 after illness)

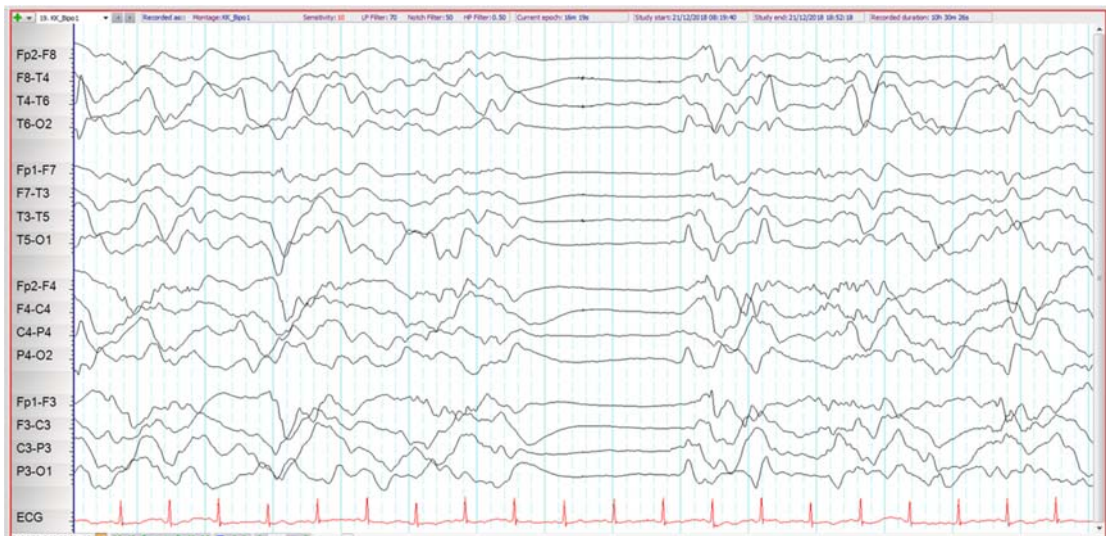
ภาพที่ 2 แสดงภาพถ่าย MRI scan (day 24 after illness)



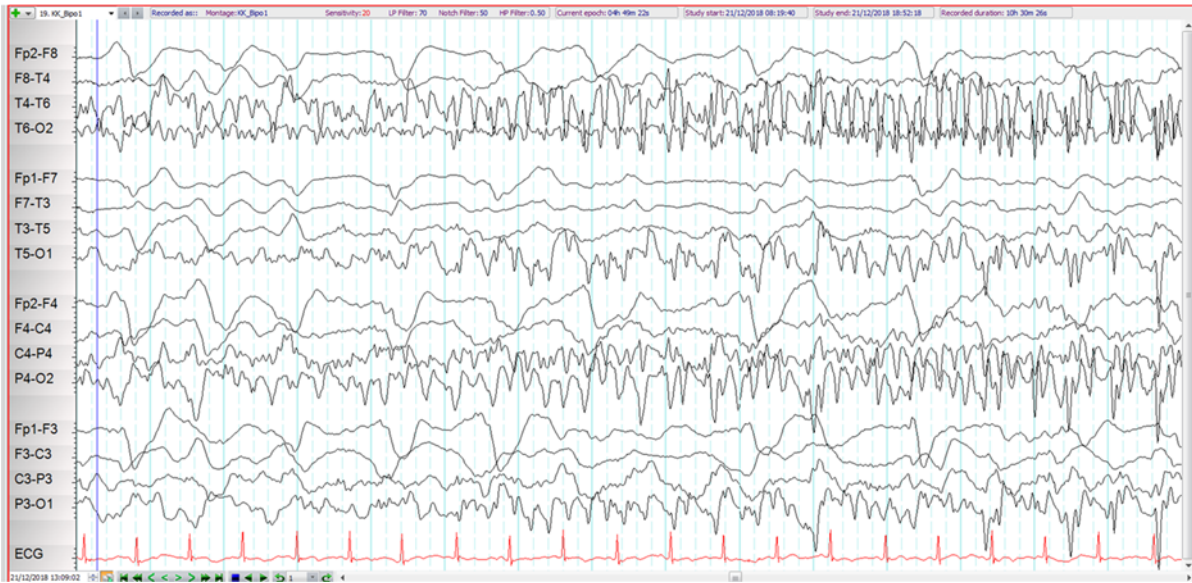
3. ทำการตรวจคลื่นไฟฟ้าสมอง EEG แบบต่อเนื่องตลอดเวลา (continuous EEG monitoring) และใช้ข้อมูลจาก EEG นี้ช่วยปรับการเลือกใช้ชนิดของยากันชัก หากแต่ EEG ของผู้ป่วยรายนี้พบมี electrographic seizure บ่อยมาก และพบว่า ictal foci สลับระหว่างสมองทั้งสองข้าง ในบางช่วงเวลาพบ electrographic seizure เริ่มจากข้างหนึ่งและแพร่ไปยังอีกข้างหนึ่ง คล้าย migratory seizure ใน severe epileptic syndrome ในเด็กเล็ก การให้การรักษาด้วยยา anesthetic สามารถทำให้เกิด EEG ที่มีลักษณะ burst-suppression pattern ได้บ้าง ระวังมีอาการชักได้บ้าง แต่เมื่อลดปริมาณยา กลับมีอาการชักซ้ำโดยเฉพาะ electrographic seizure ตัวอย่างของคลื่นไฟฟ้าสมองของผู้ป่วยที่ผิดปกติรายนี้แสดงดังภาพที่ 3 , 4 และ 5



ภาพที่ 3 EEG แสดง background slowing for age และ tracing แสดง sensitivity ที่ 10 uv/mm



ภาพที่ 4 EEG แสดง background discontinuous ในบางช่วงซึ่งเกิดจากผลของยากันชัก anesthetic medication ที่ให้เพื่อควบคุมอาการชักของผู้ป่วย และ tracing แสดง sensitivity ที่ 10 uv/mm



ภาพที่ 5 EEG แสดง electrographic seizure pattern โดยมีความผิดปกติที่มาจาก right hemisphere โดย ictal foci อยู่ที่บริเวณ right temporal region และ tracing แสดง sensitivity ที่ 20 uv/mm

4. ยากันชักที่ใช้รักษาผู้ป่วยที่มีอาการ SRSE ในหอผู้ป่วยวิกฤตนั้นมีความแตกต่างกันในแต่ละช่วงเวลา โดยปรับยาต่างๆ เข้าและออกในแต่ละวัน ตามลักษณะของ continuous EEG monitoring ว่าสามารถควบคุมอาการชักได้มากน้อยเพียงไร แสดงยากันชักที่ใช้ ดังภาพที่ 6

Patient 1	Week of Admission in ICU	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28
Treatment																													
PHT(MGD)	off																												
PKM(MG)		8	3																										
LEV(MG)		65	73																										
LOE(MG)		400																											
TPM(MG)		9																											
PER(MG)		24,24,12	12																										
LTG (MG)																													
midazolam(ug/kg/hr)		20	4,6,8,15,21																										
thopental(mg/kg/hr)		1.5,2,5.5	1 to 5																										
propofol(mg/kg/hr)		2,4,7,9,16,16,7																											
ketamine(mg/kg/hr)		2,4,7,9,10																											
MgSO4 (g/hr)																													
zinc																													
IVS																													
Tocilizumab																													
PLEX																													
Cooling																													
Vitamin B6																													
CRD																													
KB																													

ภาพที่ 6 แสดงการใช้ยาในกลุ่มต่างๆ เพื่อควบคุมอาการชักในผู้ป่วยรายที่หนึ่ง ตัวเลขที่เห็นในแถบสีคือขนาดของยา หน่วยของยา เป็นไปตามมาตรฐานสากลในแต่ละชนิดของยา

- ผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วยยากันชักแบบชนิดทั้ง phenobarbital, levetiracetam, lacosamide ส่วนยากันชักแบบรับประทานบางตัวเช่น perampanel เริ่มมีรายงานใช้ในการรักษา SE เช่นกัน ดังนั้นจึงมีการนำมาใช้เสริมเพิ่มเติม นอกจากนี้ได้ใช้ยากันชัก topiramate เสริมในบางช่วงเพื่อหวังผล neuroprotective ของยาตัวนี้ แต่ปรับออกภายหลังเพื่อป้องกันผลเสียที่อาจเกิดในระบบไต ยากันชักที่ไม่ได้เลือกใช้ในผู้ป่วยรายนี้เลยคือ sodium valproate เนื่องจากระหว่างการรักษามีโอกาสที่จะได้ใช้ยาปฏิชีวนะชนิดหนึ่งซึ่งจะมีปฏิกิริยาระหว่างยาปฏิชีวนะชนิดนี้กับยา sodium valproate ได้ง่าย ดังนั้น sodium valproate จึงไม่ถูกเลือกใช้ ส่วนยากันชักตัวแรกที่ได้มาจาก รพ. จังหวัด phenytoin ถูกปรับออกตั้งแต่แรกรับเนื่องจากคุมชกไม่ได้

- ผู้ป่วย SRSE นั้นส่วนใหญ่จะต้องมียาในกลุ่ม anesthetic medications ซึ่งผู้ป่วยรายนี้ได้รับยากลุ่มนี้แตกต่างกันไปตามช่วงเวลา ได้แก่ยา midazolam, thiopental, propofol (ในบางช่วง), ketamine (ผู้ป่วยรายนี้ ตอบสนองต่อ ketamine มากกว่ายาตัวอื่น แต่ไม่สามารถลดยาตัวนี้ได้เช่นกัน โดยจะมี electrographic seizure pattern กลับมาเป็นระยะ), มีการนำ MgSO4 มาใช้บางช่วงเช่นกันแต่คุมอาการชกไม่ได้

- เนื่องจาก SRSE นั้นในบางครั้งเชื่อว่าอาจเกิดจากโรคในกลุ่ม autoimmune encephalitis ได้ ดังนั้นในวารสารทางการแพทย์จึงแนะนำการรักษาในผู้ป่วยกลุ่มนี้ด้วย methylprednisolone (IVMP) และ immunoglobulin (IVIG) และแนะนำให้ทำ plasma exchange (PLEX) ด้วย ซึ่งผู้ป่วยรายนี้ได้ IVMP, IVIG และภายหลังได้ทำ PLEX ถึง 3 ครั้ง

- มีรายงานการใช้ vitamin B6 ในผู้ป่วย SRSE ดังนั้นจึงมีการใช้ vitamin B6 ในช่วงเวลาสั้นๆ

- ในผู้ป่วยที่มีภาวะ SRSE นั้น มีรายงานว่าอาจตอบสนองต่อยาที่กดภูมิคุ้มกันบางชนิด เช่น ยาที่มีผลต่อ interleukin-1 (anakinra) แต่เนื่องจากประเทศไทยไม่มียาตัวนี้ มีรายงานจากทางประเทศเกาหลีใต้ว่า มีการใช้ยา rituximab ใน SRSE ด้วย แต่ปัญหาที่ไม่สามารถเลือกใช้ยาตัวนี้ได้ผู้ป่วยคือ ปัญหาจากราคา และข้อมูลจากประเทศเกาหลีใต้พบว่าในผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อ rituximab จะมีการเลือกใช้ยาด้าน interleukin-6 (tocilizumab) เป็นลำดับต่อไป ดังนั้นในผู้ป่วยรายนี้จึงพิจารณาเลือกใช้ tocilizumab แทน ในช่วงเวลาดังแสดงในตาราง

- ในผู้ป่วยผู้ใหญ่ หากสาเหตุของ coma เกิดจากการบาดเจ็บที่ศีรษะ (traumatic brain injury-TBI) การตั้งใจทำให้อุณหภูมิภายในร่างกายให้ต่ำกว่าปกติ (therapeutic hypothermia) เชื่อว่าจะช่วยในเรื่อง neuroprotective ได้บ้าง และลดอัตราการตาย รวมทั้งส่งผลถึงพยากรณ์โรคทางระบบประสาทด้วย แม้สาเหตุจาก SRSE ในผู้ป่วยรายนี้ไม่ใช่ TBI แต่ได้พิจารณาทำ therapeutic hypothermia เป็นเวลา 3 วันในช่วงที่เข้ารับการรักษาในช่วงสัปดาห์ที่สอง ผลของการใช้ hypothermia ไม่ทำให้ electrographic seizure pattern น้อยลง

- มีรายงานการรักษา SRSE ด้วยอาหารคือ ketogenic diet (KD) ซึ่งข้อมูลมีทั้งควบคุมอาการชกได้ และไม่ได้ ในผู้ป่วยรายนี้ทีมแพทย์ได้พิจารณาให้การรักษาร่วมด้วย KD เป็นเวลากว่า 4 สัปดาห์ ภายหลังต้องหยุด KD เนื่องจากมีผลข้างเคียงเรื่อง อาการเหลืองและอาการคั่งของน้ำดี

- ในประมาณสัปดาห์ที่ 16 ของการรักษา SRSE ได้มีการพิจารณาให้น้ำมันกัญชาในผู้ป่วยรายนี้ ผลของการใช้น้ำมันกัญชา จะพิจารณาร่วมไปกับการพิจารณาการใช้น้ำมันกัญชาในผู้ป่วยรายที่ 2

รายที่ 2 ผู้ป่วยเด็กชายไทยอายุ 7 ปี 3 เดือน เชื้อชาติไทย (รับไว้ในโรงพยาบาล ห่างจากผู้ป่วยรายแรกประมาณ 2 สัปดาห์)

อาการนำ: ส่งตัวมารับการรักษาที่ รพ. มหาราชนครเชียงใหม่จาก รพ. เอกชนแห่งหนึ่ง ด้วยผู้ป่วยมีอาการไข้และอาการชัก

ประวัติปัจจุบัน: มีประวัติมีไข้ต่ำอยู่ประมาณ 5 วัน ร่วมกับมีอาการอาเจียนในช่วงแรก ภายหลังมีอาการซึมและเรียกไม่รู้สีกตัว ผู้ปกครองจึงพาไปรักษาที่ รพ. เอกชน มีบันทึกว่าผู้ป่วยไม่มีอาการอ่อนแรงของแขนและขา ไม่มีภาวะคอแข็ง ภายหลังพบว่ามีอาการชักใน รพ. เอกชน ได้รับยาฉีดกลุ่ม benzodiazepine เข้าหลอดเลือดดำ ผลการตรวจเลือดเบื้องต้นไม่พบความผิดปกติ รวมทั้งสารอิเล็กโทรไลต์และน้ำตาลในเลือดอยู่ในเกณฑ์ปกติ ภาพถ่ายสมอง CT ไม่พบความผิดปกติ การตรวจไวรัสเดงกี และ scrub typhus ปกติ วินิจฉัยเบื้องต้นว่าสงสัย encephalitis ได้ให้ยาปฏิชีวนะให้ยา acyclovir ก่อนส่งตัวมารับการรักษาต่อที่ รพ. มหาราชนครเชียงใหม่ ภายในวันเดียวกัน

ประวัติอดีต: ผู้ป่วยไม่มีโรคประจำตัวใดๆ

ประวัติวัคซีน: ได้รับครบตาม EPI โปรแกรม

ตรวจร่างกายแรกวันที่แผนกฉุกเฉิน ณ โรงพยาบาลมหาราชนครเชียงใหม่ (เท่ากับ day 6 of illness โดยนับจากผู้ป่วยมีอาการไข้)

GCS: E4V3M5, **Vital signs:** Temp 38.8 C, HR 86/min, RR 24/min, BP 112/80 mmHg

General physical examination: mild pale conjunctivae, no abnormal heart sounds, normal breath sound, no hepatosplenomegaly

Neurological examination: เมื่อแรกรับ no focal deficit and no meningeal irritation's signs

ที่แผนก ER ผู้ป่วยมีอาการชักเกร็งแขนขา มีปีศาจระวาด 1 ครั้ง ได้รับการรักษาเบื้องต้นในการให้ยากลุ่ม benzodiazepine และมีการให้ยากันชัก phenytoin ทางหลอดเลือดดำ ก่อนย้ายขึ้นหอผู้ป่วยใน ให้การวินิจฉัยเบื้องต้น R/O encephalitis with new onset seizure และภายหลังผู้ป่วยมีอาการชักมากขึ้น ไม่ตอบสนองต่อยากันชักแบบชนิด จึงย้ายเข้าหอผู้ป่วยวิกฤต ด้วยภาวะ RSE และ SRSE เป็นลำดับถัดไป

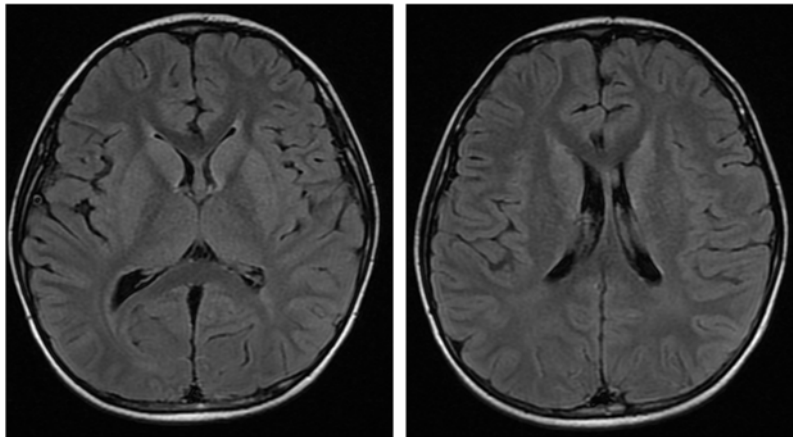
Assessment สาเหตุที่ทำให้เกิด RSE และในภายหลัง SRSE ในผู้ป่วยรายนี้

ประมวลสาเหตุที่จะทำให้เกิด SRSE ผู้ป่วยรายที่ 2 นั้นคล้ายกับในผู้ป่วยรายแรก

Management

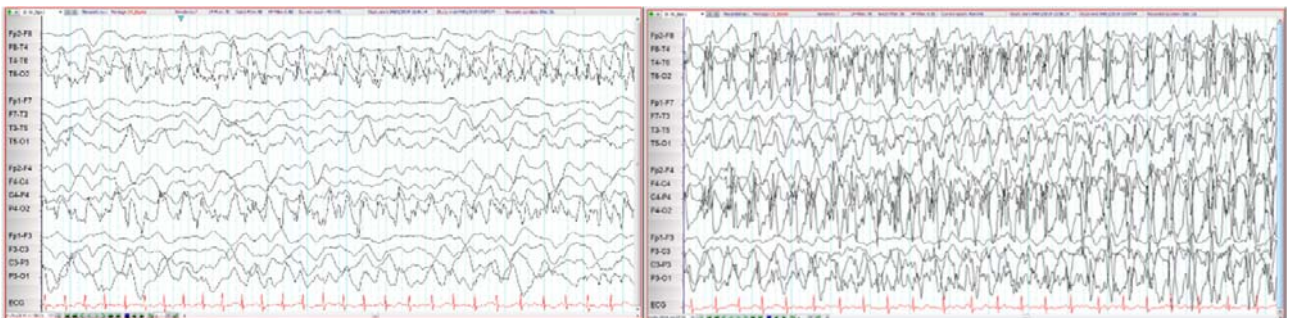
1. การตรวจเลือดพื้นฐาน ตรวจหาสารเกลือแร่ต่างๆ รวมทั้งแคลเซียม, ฟอสฟอรัส, แมกนีเซียม, การทำงานของตับ, ตรวจเลือดด้านเมตาบอลิก เช่น NH₃ และ lactate, ตรวจการทำงานของต่อมไทรอยด์, ตรวจน้ำไขสันหลังเมื่อผู้ป่วยจะไม่มีข้อห้ามในการเจาะหลัง, ตรวจความผิดปกติด้าน autoimmune disease รวมทั้ง ตรวจน้ำไขสันหลังและเลือดที่เกี่ยวข้องกับ paraneoplastic syndrome, ตรวจ virology study test ในเลือดและน้ำไขสันหลัง, รวมถึงการเพาะเชื้อในเลือดและสารคัดหลั่งต่างๆ ผลการตรวจทั้งหมดเป็นปกติ ไม่พบสาเหตุที่อธิบายอาการชักของผู้ป่วยได้ ภายหลังจากการนอนโรงพยาบาลและอยู่ระหว่างการรักษาที่ประมาณ 2.5 เดือน ได้พิจารณาหาสาเหตุทาง genetic เพิ่มเติม โดยการส่ง whole exome sequence (ส่งตรวจพร้อมผู้ป่วยรายแรก) ซึ่งผลภายหลังพบเป็น De novo heterozygous missense variants ที่ GNAO1 gene

2. ภาพถ่ายสมอง CT ที่ทำก่อนส่งตัวมารับการรักษา ไม่พบความผิดปกติ และภาพ ถ่าย MRI ครั้งแรกที่ทำที่โรงพยาบาลมหาราชนครเชียงใหม่ ไม่พบความผิดปกติเช่นกัน แสดงดังภาพที่ 7



ภาพที่ 7 แสดงภาพถ่าย MRI (day 6 of illness)

3. การทำ EEG monitoring พบความผิดปกติที่มี electrographic seizure pattern ตัวอย่างดังแสดง



ภาพที่ 8 EEG แสดง electrographic seizure จากบริเวณ right-sided posterior head region และค่อยๆ มีการแพร่กระจายมากขึ้น และ tracing แสดง sensitivity ที่ 7 uv/mm

4. ยาที่ผู้ป่วยรายนี้ได้รับเพื่อควบคุมอาการชัก แสดงดังภาพที่ 9 โดยเป็นยากันชักหลายชนิด ในรูปแบบฉีดเข้าเส้นเลือดดำ รวมถึงยาแบบรับประทานให้ผ่านสายยาง nasogastric tube มีการใช้ยากันชักแบบฉีด sodium valproate ในระยะเวลาประมาณ 2 อาทิตย์ก่อนที่จะต้องปรับออก ยา anesthetic medications ได้แก่ midazolam, thiopental, propofol, ketamine และการรักษาที่เกี่ยวข้องกับ SRSE อื่นๆ เช่น MgSO4, IVMP, IVIG, therapeutic hypothermia, ketogenic diet (KD), tocilizumab

5. ผู้ป่วยรายที่ 2 นี้ไม่ได้ทำ plasma exchange (PLEX) เช่นในผู้ป่วยรายแรก เนื่องจากช่วงเวลาที่สามารถทำ PLEX ได้ นั้นผู้ป่วยมีปัญหา cardiac arrhythmia จากสารโปแตสเซียมในร่างกายไม่เหมาะสมซึ่งต้องแก้ไขด้วยการทำ cardiopulmonary resuscitation นอกจากนี้สิ่งที่แตกต่างจากผู้ป่วยรายแรกคือ ไม่ได้ให้ vitamin B6

6. ผู้ป่วยรายที่ 2 นี้ได้รับ cannabidiol oil (CBD) เพื่อร่วมช่วยในการรักษา SRSE ที่ประมาณสัปดาห์ที่ 11-12 ซึ่งถือว่าเร็วกว่าผู้ป่วยรายแรกที่ได้รับ CBD ที่สัปดาห์ที่ 16-17 หลัง onset ของอาการชัก

1	Patient 2	Week of Admission in ICU											IPD										
2	Treatment	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22
3	PHT(MKD)	load	load+5																				
4	PB(MKD)			8	8																		
5	LEV(MKD)	20,40,80																					
6	LCM(mg)		400	200																			
7	TPM(MKD)		10																				
8	PER(mg)		12																				
9	VPA(MKD)	20-60																					
10	midazolam(ug/kg/m ² ·4..20		10	20,16,14,1		18	26,30			20	18,16,10												
11	thiopental(mg/kg/hr)		1,2,3,5,7	1,4,7,3,1						1,3,5,2	1,0,5												
12	propofol(mg/kg/hr)		1,3,5																				
13	ketamine(mg/kg/hr)				2,4,6,10					8,6,4,2,1													
14	MgSO4 (g/hr)								4,6,10,20														
15	IVMP		oral pred	oral pred																			
16	IVIG																						
17	Tocilizumab									80mg	80mg												
18	PLEX (no)																						
19	Cooling		day15																				
20	Vitamin B6 (no)																						
21	CBD												5%		10%								
22	KD																						

ภาพที่ 9 แสดงการใช้ยาในกลุ่มต่างๆเพื่อควบคุมอาการชักในผู้ป่วยรายที่สอง ตัวเลขที่เห็นในแถบสีคือขนาดของยา หน่วยของยาเป็นไปตามมาตรฐานสากลในแต่ละชนิดของยา

การวิเคราะห์ภาวะ SRSE ในผู้ป่วยรายที่ 1 และ รายที่ 2

เมื่อให้การรักษาผู้ป่วยทั้งสองราย ซึ่งถูกส่งตัวมารับการรักษาห่างกันเพียง 12 วัน ผู้ป่วยรายแรกมีสัญชาติไทยใหญ่ ในขณะที่ผู้ป่วยรายที่ 2 มีสัญชาติไทย ทั้งสองมาจากต่างภูมิลำเนาแม้จะอาศัยอยู่ในจังหวัดเชียงใหม่เหมือนกัน การรักษาในหอผู้ป่วยวิกฤตและมีเครื่องมือที่พร้อมสำหรับ continuous EEG monitoring อยู่ตลอดเวลาทำให้ทราบว่าทั้งสองมีภาวะของ SRSE

จากการรักษาในระยะแรกในผู้ป่วยทั้งสองรายนั้นพบว่าสามารถควบคุมอาการ convulsive status epilepticus ได้บ้าง แต่ไม่สามารถควบคุมอาการชักแบบ electrographic seizure ได้ ทั้งคู่มียากันชักแบบฉีดเข้าเส้น คู่ขนานกันไปกับการได้รับยา anesthetic medications หลายขนาน แม้ทั้งสองรายจะตอบสนองต่อ anesthetic medications บ้างโดยสามารถทำให้เกิด burst-suppression pattern จาก EEG ได้บ้าง แต่เมื่อลดขนาดของยา anesthetic medication ลักษณะของ electrographic seizure pattern นั้นก็กลับมา

การรักษาที่ยากขึ้นเมื่อควบคุมชักไม่ได้ ทำให้ได้นำการรักษา SRSE เท่าที่มีในบทความทางวิชาการมาให้แก่ผู้ป่วยทั้งสองดังที่วิจารณ์ไว้ในเบื้องต้นของผู้ป่วยแต่ละราย และพบว่ามีเพียงหนึ่งบทความเท่านั้นที่มีรายงานการใช้ CBD oil ในการรักษาผู้ป่วย SRSE ที่เป็น FIRES patients ตีพิมพ์ใน [Journal of Child Neurology 2017 “cannabidiol as a potential treatment for febrile infection-related epilepsy syndrome \(FIRES\) in the acute and chronic phases”](#) ส่วนบทความอื่นๆ ที่รายงานถึงการใช้ CBD oil นั้นมักจะเป็นในกลุ่มที่เป็นผู้ป่วยลมชักที่ดื้อต่อยากันชักมาตรฐาน (Drug-resistant epilepsy, DRE)

ดังนั้นทีมแพทย์กุมารประสาทของทางคณะแพทยศาสตร์เชียงใหม่ จึงคิดว่าควรจะนำ CBD oil มาร่วมในการรักษา แต่ในเวลานั้นไม่มี CBD oil ที่ได้มาตรฐาน (medical grade) ในประเทศไทยเอง และติดปัญหาในช่วงเวลานั้นประเทศไทยยังอยู่ในภาวะเริ่มต้นของการนิรโทษกรรมของผู้มีการครอบครอง CBD oil และโดยองค์การอาหารและยาของประเทศไทยก็ไม่เคยมีการอนุญาตให้นำ CBD oil จากต่างประเทศเข้ามาในประเทศไทยเพราะถือเป็นยาเสพติดผิดกฎหมาย ดังนั้นขั้นตอนในการขอนำ CBD oil มาเพื่อรักษาผู้ป่วย 2 รายนี้ จึงประสบปัญหาข้อกฎหมายและข้อปฏิบัติต่างๆ นานา ที่ยุ่งยากอย่างไรก็ตามหลังจากความพยายามอย่างต่อเนื่องและได้รับความช่วยเหลือพิเศษจากหลายหน่วยงาน ทำให้ในภายหลังได้มีการสามารถนำเข้า CBD oil แบบ medical grade มาใช้ในผู้ป่วยทั้งสองราย โดยระยะเวลาในการจัดหาและนำยาเข้าประเทศอยู่ที่ประมาณ 3 เดือน โดย CBD oil ที่ได้รับมา ได้เลือกที่จะให้ในผู้ป่วยรายที่ 2 ก่อน เพราะจากข้อมูลทั่วไปของ CBD oil ผลข้างเคียงที่ต้องพึงระวังคือ ผลที่เกี่ยวข้องกับการทำงานของตับ เช่น ต้องระวัง transaminitis หรือ cholestasis ซึ่งผู้ป่วยรายที่ 2 มีความเหมาะสมมากกว่า ผลการทำงานของตับเป็นปกติ จะขอเปรียบเทียบลักษณะทางคลินิกของผู้ป่วย 2 รายกับผู้ป่วยต่างประเทศที่เกริ่นไว้เบื้องต้นในบทความ “cannabidiol as a potential treatment for febrile infection-related epilepsy syndrome (FIRES) in the acute and chronic phases” ดังนี้

- จากบทความที่ตีพิมพ์ได้มีการรายงานผู้ป่วยเด็ก 7 ราย จากโรงพยาบาล 5 แห่งในสหรัฐอเมริกา ซึ่ง 5 รายจากทั้งหมดเป็นเด็กชาย ผู้ป่วยมีอายุเฉลี่ยอยู่ที่ 7 ปี 1 เดือน (range 3 ปี 11 เดือน – 8 ปี 6 เดือน) อัตราตายในช่วง acute phase อยู่ที่ร้อยละ 9-18 ผู้ป่วย 2 รายของเชียงใหม่เป็นเพศชาย และมีอายุใกล้เคียงอายุเฉลี่ยผู้ป่วยต่างประเทศ
- อาการชักใน FIRES นั้น พบว่ามีช่วง acute phase ซึ่งจะพบเป็น กลุ่ม focal seizure ซึ่งมักจะ involve ในส่วน perisylvian และ frontotemporal areas และในอากมีการแพร่เป็น secondary generalization ได้ และหากผู้ป่วยรอดชีวิต อาจมีปัญหา mesial temporal damage ได้ ซึ่งคล้ายกับในผู้ป่วยเด็ก 2 รายนี้ ที่มีลักษณะ electrographic seizure pattern เป็น focal seizure ที่มี foci เด่น temporal areas และมี secondary generalization ประปราย

- ผู้ป่วยทุกรายจากบทความวิชาการไม่สามารถคุมอาการชักได้ใน 2 อาทิตย์ และเริ่มให้ CBD oil ประมาณ 19-33 วันหลัง onset ของ FIRES ซึ่งถ้าจะนับไปก็ถือว่าได้ CBD oil เร็วกว่าผู้ป่วยของทางเชียงใหม่ที่เริ่มได้รับ CBD oil เมื่อ SRSE ผ่านไปเกือบ 3 เดือน

- ผู้ป่วยทั้ง 7 รายของต่างประเทศได้รับการตรวจเพิ่มเติมคล้ายคลึงกัน ทุกรายได้รับการตรวจ 1) CSF infectious study, 2) serum virology, 3) autoimmune/paraneoplastic syndrome, 4) MRI study, และ สำหรับการตรวจ 5) metabolic work up, 6) genetic evaluation ได้รับการตรวจในผู้ป่วย 4 ราย พบว่าการตรวจที่ผิดปกติในผู้ป่วย 7 รายนี้จะในกลุ่ม MRI study ซึ่งบางรายพบ restricted DWI ที่ lentiform nucleus, cortical thickening ที่ superior temporal gyrus, volume loss และ bleeding ที่ corpus collosum นอกจากนี้ยังรายงานว่ามี pleocytosis บ้างในผู้ป่วยบางราย ผู้ป่วยเด็ก 2 รายของทางเชียงใหม่ ได้รับการตรวจเพิ่มเติมทั้งหมดเช่นกันกับในต่างประเทศ ผล MRI ของผู้ป่วยทั้งสองรายในระยะแรกไม่พบความผิดปกติแต่อย่างใด แต่ทั้งสองรายได้มีการทำภาพถ่ายสมองซ้ำทั้ง CT หรือ MRI เป็นระยะในช่วงที่ทำการรักษา ซึ่งภายหลังจากพบความผิดปกติบางประการจากผลภาพถ่ายสมองนั้นคือ พบ brain atrophy ซึ่งคาดว่าเป็นผลต่อเนื่องจากการรักษาโรคเรื้อรังที่พบได้ทั่วไป ผล trio-WES ของผู้ป่วยทั้งสองรายผิดปกติตั้งแต่ยังเบื้องต้น แต่ยังไม่มียารายงานความผิดปกติจากทั้งสองยีนนี้จะมีอาการดังแสดงแบบ FIRES ดังนั้นต้องเฝ้าติดตามรายงานทางการแพทย์เพิ่มเติมต่อไปว่า genetic abnormalities ที่พบในผู้ป่วยเด็กทั้ง 2 รายจะเป็น etiology ของ SRSE หรือเป็น incidental finding

- ผู้ป่วยรายที่ 2 ได้รับ CBD oil (บริจาค) เริ่มต้นที่ขนาด 2.5 mg/kg/day และปรับเพิ่มเป็น 5 mg/kg/day ภายหลังจาก (ร่วมกับได้รับ iv thiopental, oral high dose perampanel, high dose levetiracetam, oral phenobarbital) ผลการรักษาพบว่า

- ในแง่ clinical ผู้ป่วยค่อยๆเริ่มทำตามคำสั่งได้หลังได้ CBD oil ประมาณ 4 วัน
- ในแง่ continuous EEG monitoring พบว่า background rhythm ดีขึ้น เริ่มมี fast และ continuous rhythm มากขึ้น และ electrographic seizure ลดลงจนหายไปภายใน 5 วันหลังเริ่ม CBD oil
- ผู้ป่วยสามารถปรับ ventilator ออกได้ และเปลี่ยนเป็นใส่ tracheal mask ที่วันที่ 5 หลังเริ่ม CBD oil
- แพทย์สามารถหยุด thiopental ได้ที่วันที่ 7 หลังเริ่ม CBD oil ผู้ป่วยสามารถย้ายออกจาก หอผู้ป่วยวิกฤตได้ ภายหลังจากตามลำดับ

- CBD ที่ได้รับบริจาคมาระยะแรกสามารถใช้ได้ 10 วัน และหลังจากที่ CBD บริจาคชุดแรกหมด ผู้ป่วยมีอาการชักกลับเป็นซ้ำในวันที่ 4 และ 9 หลังจากยาหมด ไม่สามารถหายา CBD มาใช้ต่อเนื่องสำหรับผู้ป่วยรายที่ 2 นี้ได้อีกเป็นเวลา 25 วัน ช่วงที่ไม่มี CBD oil ต้องมีการเพิ่มยากันชักชนิดหนึ่งในรูปแบบรับประทานแบบชั่วคราว และภายหลังจากที่ยา CBD-Epidiolex จาก GW pharmaceutical สามารถนำเข้ามาในประเทศไทยได้แล้ว จึงได้นำ CBD กลับมาให้ในผู้ป่วยรายนี้ต่อไปและเป็นขนาดที่สูงกว่าที่ได้รับในช่วงแรก

- ผู้ป่วยรายที่ 1 มีปัญหา cholestasis อยู่เป็นเวลานาน คาดว่าเป็นผลของการให้สารอาหารทางไขมันทางเส้นเลือด ดังนั้นในช่วงแรกทีมแพทย์จึงมีความกังวลที่จะต้องให้ CBD oil แก่ผู้ป่วย แต่ภายหลังเมื่อไม่มีทางเลือกอื่นและอาการชัก SRSE ผ่านไปประมาณ 16 สัปดาห์แล้ว หากไม่ให้ยา CBD ผู้ป่วยก็อาจเสียชีวิตได้เช่นกัน จึงได้เริ่มตัดสินใจให้ CBD-Epidiolex และ dose ของ CBD oil จะอยู่ที่ขนาดต่ำกว่าที่แนะนำในผู้ป่วยที่การทำงานของตับเป็นปกติ โดยรายนี้เริ่มที่ dose 0.5 mg/kg/day และปรับเพิ่มเป็น 1.5-2 mg/kg/day ให้เป็นระยะเวลาประมาณเกือบ 2 เดือนจนมั่นใจว่าปัญหา cholestasis และ mild transaminitis ที่เคยมีอยู่แล้วไม่ได้แย่ลง ภายหลังจึงปรับขนาดยา CBD ขึ้น ขนาดยาสูงสุดที่ผู้ป่วยรายนี้ได้รับคือ 20 mg/kg/day (ยาอื่นที่ได้ร่วมกันคือ iv levetiracetam, oral phenobarbital, oral high dose perampnel, iv ketamine, thiopental ในบางระยะ)

- ในแง่ clinical พบว่าผู้ป่วยรายที่ 1 นี้ ไม่มีอาการแสดงที่ดีขึ้นที่จะเชื่อว่าเป็นผลดีจาก CBD oil หากแต่ dose ของ CBD oil ในผู้ป่วยรายนี้นั้นต้องถือว่าต่ำกว่าที่ควรจะได้

- ในแง่ EEG monitoring พบว่าการให้ CBD oil ไม่สามารถช่วยทำให้ electrographic seizure นั้นหายไป ผู้ป่วยรายนี้เดิมจะมี electrographic seizure ทุกวัน ในปริมาณความถี่มากหรือน้อย/วัน ต่างกัน และระยะเวลาของการเกิด electrographic seizure นั้นสั้น/ยาว ต่างกันเช่นกัน แต่มีข้อสังเกตว่าแม้ CBD oil ไม่สามารถทำให้อาการชักดีขึ้น และหยุด electrographic seizure แบบผู้ป่วยรายที่ 2 แต่จาก continuous EEG monitoring พบว่าผู้ป่วยรายที่ 1 นี้ พบ electrographic seizure หายไปอยู่ประมาณ 5 วัน ติดๆ กัน ซึ่งถือเป็นช่วงสงบของผู้ป่วย ทีมแพทย์ไม่สามารถแปลผลตรงจุดนี้อย่างชัดเจน ถือเป็นข้อสังเกตที่พบในผู้ป่วยรายนี้

- ผู้ป่วยรายที่ 1 เสียชีวิต เมื่ออย่างเข้าเดือนที่ 7 ของการมี SRSE สาเหตุเสียชีวิตเนื่องจาก มีการเปลี่ยนแปลงของสัญญาณชีพเฉียบพลัน มีการเต้นของหัวใจที่ไม่ปกติ มีการปฏิบัติการกู้ชีพทำ CPR แต่ไม่ประสบผลสำเร็จ ได้ทำการเพาะเชื้อเลือดหลังเสียชีวิต ไม่พบเชื้อก่อโรค

ผู้ป่วยเด็ก 2 รายของทางเชียงใหม่ที่วินิจฉัยว่าเป็น FIRES with SRSE ถือเป็นผู้ป่วยสองคนแรกในประเทศไทยที่ได้รับการรักษา SRSE โดยใช้ CBD oil เป็นยาแบบ adjunctive treatment ผู้ป่วยหนึ่งรายรอดชีวิตและหยุดอาการชักได้กลับมาใช้ชีวิตได้อย่างปกติแม้จะมีปัญหาด้านพฤติกรรมที่ไม่อยู่นิ่งอยู่พอสมควร ผู้ป่วยอีกหนึ่งรายเสียชีวิตในหอผู้ป่วยวิกฤต

อุบัติการณ์และปัจจัยที่แท้จริงของ FIRES นั้นยังไม่มีข้อสรุปอย่างชัดเจน แนวทางการรักษายังไม่มีความชัดเจน ดังนั้นการสรุป ผลการตอบสนองของการใช้ CBD oil ร่วมรักษาในภาวะ FIRES นั้นคงยังเป็นเพียงระยะเบื้องต้น และยังคงต้องเฝ้าติดตามรายงานทางการแพทย์ในอนาคตต่อไป

Acknowledgements

ผู้นิพนธ์บทความขอขอบพระคุณผู้มีส่วนร่วมทุกท่านที่ให้การช่วยเหลือในการนำยา CBD oil (Epidiolex) จากต่างประเทศเข้ามาใช้ในการรักษาผู้ป่วย 2 รายนี้ มีรายนามบางส่วนดังนี้ ศ.นพ.ธีรวัฒน์ เหมะจุฬา, ศ.เกียรติคุณ นพ.เสรี ตูจจินดา, พญ.อาภาศรี ลุสวัสดี, รศ.ดร.วิเชียร กิรตินิจกาล, ทีมฝ่ายกฎหมายขององค์การอาหารและยา, ทีมองค์การเภสัชกรรม-ด่านตรวจรับสินค้า จ.เชียงใหม่, ทีมบุคลากรจังหวัดเชียงใหม่ นอกจากนั้นขอขอบพระคุณ ศ.นพ.วรศักดิ์ โชติเลอศักดิ์ ที่ได้ให้ความกรุณาตรวจ trio-WES ในผู้ป่วยทั้งสองราย และขอบพระคุณผู้ให้คำปรึกษาจากต่างประเทศในด้านการรักษาผู้ป่วยและช่วยเหลือในการนำ CBD oil มาใช้ในผู้ป่วย ดังรายนาม Prof. Simon Harvey, Prof. Emilio Perucca, GW pharmaceutical: Dr. Andrew Saich, Dr. Charlotte Nortvedt

การรักษาผู้ป่วย 2 ราย จะไม่ประสบผลสำเร็จ หากไม่ได้รับความร่วมมือจากทีมแพทย์และพยาบาลแบบสหสาขาวิชาของภาควิชากุมารฯ คณะแพทยศาสตร์ ม. เชียงใหม่ จึงขอขอบพระคุณทุกท่านที่มีส่วนร่วมในการดูแลผู้ป่วยไว้ ณ ที่นี้ด้วยเช่นกัน

EEG Quiz

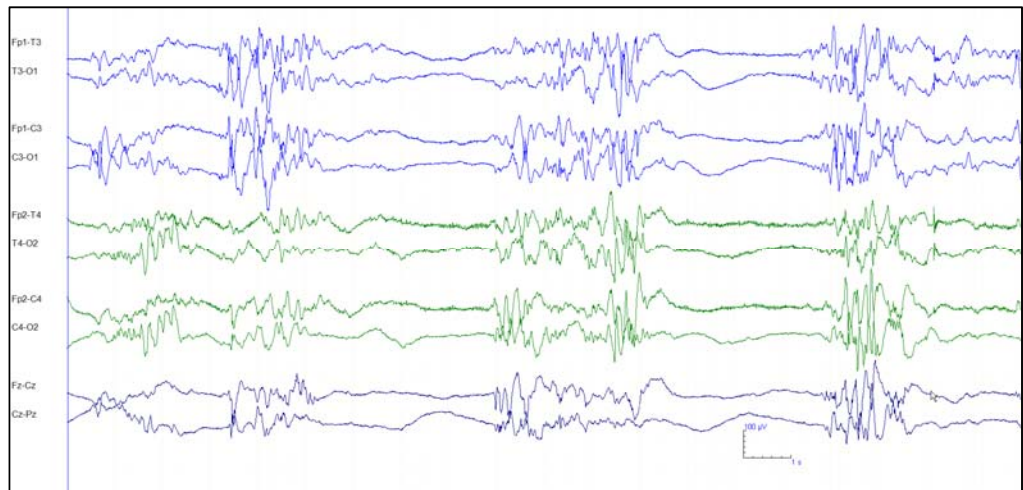
ผศ.พ.ว.สรวิศ วิจารณ์

ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ ศิริราชพยาบาล

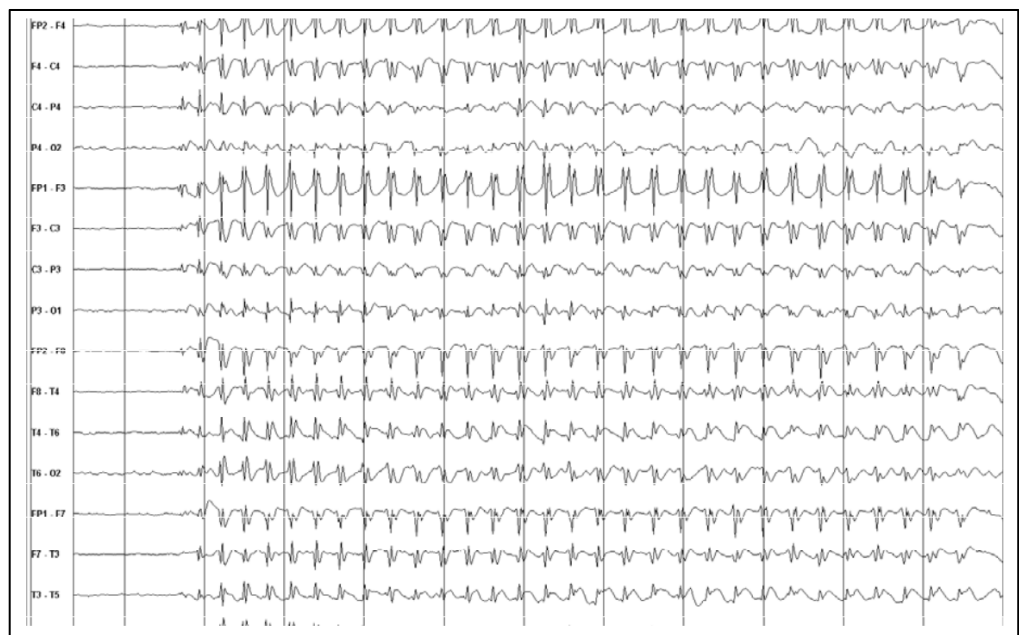
Question

ผู้ป่วยโรคลมชักที่มี EEG ในข้อใด (A-D) น่าจะได้ประโยชน์จากการรักษาด้วย cannabidiol (CBD) เมื่ออ้างอิงจากหลักฐานทางการแพทย์ที่มีในปัจจุบัน

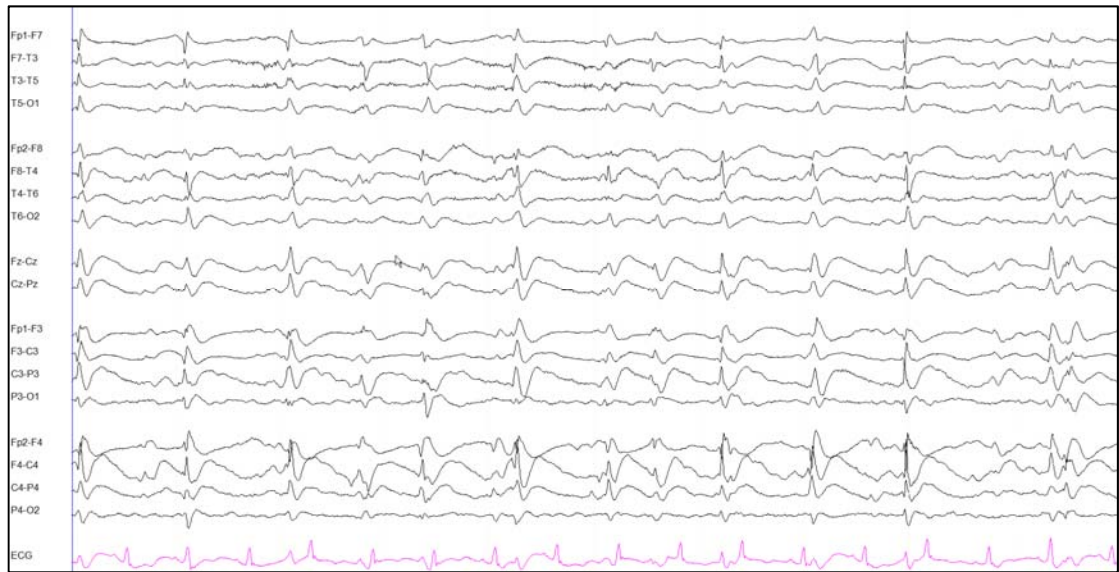
A. ผู้ป่วยอายุ 10 วัน



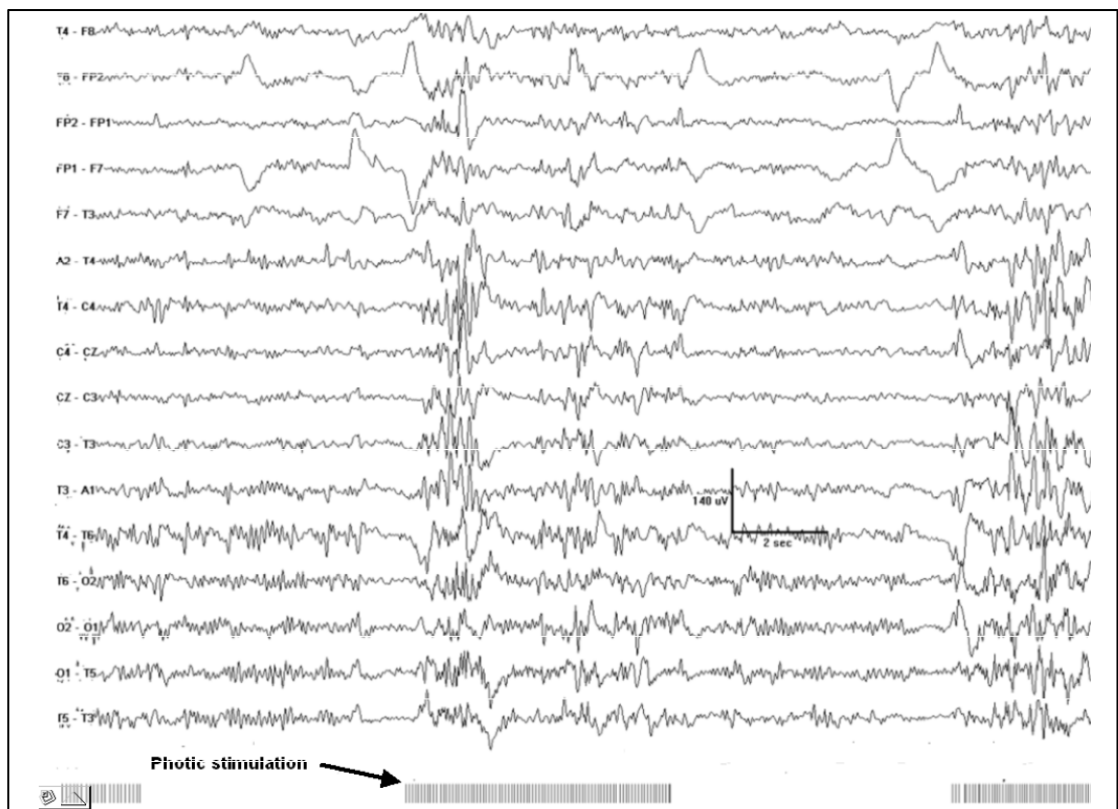
B. ผู้ป่วยอายุ 7 ปี



C. ជួរវ័យ ៨ ឆ្នាំ



D. ជួរវ័យ ១២ ឆ្នាំ



Answer: C

เนื่องจากผู้ป่วยในข้อ C มี EEG ที่เข้าได้กับผู้ป่วย Lennox-Gastaut syndrome (LGS) โดยจาก EEG พบ slow spike-wave complex

จากหลักฐานทางการแพทย์ในปัจจุบัน และ องค์การอาหารและยาของสหรัฐอเมริกา (FDA) ให้การยอมรับในการใช้ CBD แบบ adjunctive therapy ในผู้ป่วยโรค LGS และ Dravet syndrome ที่อายุมากกว่า 2 ปี และมีรายงานว่าอาจได้ประโยชน์ในการรักษาอาการชักในผู้ป่วยอื่นๆ หากแต่ยังไม่มีข้อมูลชัดเจนเท่า 2 กลุ่มโรคที่กล่าวข้างต้น เช่น Doose syndrome, febrile infection-related epilepsy syndrome (FIRES), Aicardi syndrome, tuberous sclerosis complex

ยังไม่มีหลักฐานทางการแพทย์ว่าได้ประโยชน์ในผู้ป่วย Ohtahara syndrome (early infantile epileptic encephalopathy) หรือ EME (early myoclonic epilepsy) ผู้ป่วยทารกในข้อ A. พบมี EEG พบ suppression-burst pattern ดังนั้นผู้ป่วยจึงยังไม่มีข้อบ่งชี้ว่าได้ประโยชน์จาก CBD

ผู้ป่วย childhood absence epilepsy (CAE) ในข้อ B. นั้น EEG พบ 3-Hz spike-wave complex และ ผู้ป่วย juvenile myoclonic epilepsy (JME) ในข้อ D. พบ photo-paroxysmal response ขณะทำ photic stimulation ผู้ป่วยทั้ง CAE และ JME นั้นโดยส่วนมากตอบสนองต่อยาต้านชักมาตรฐาน

MRI Quiz

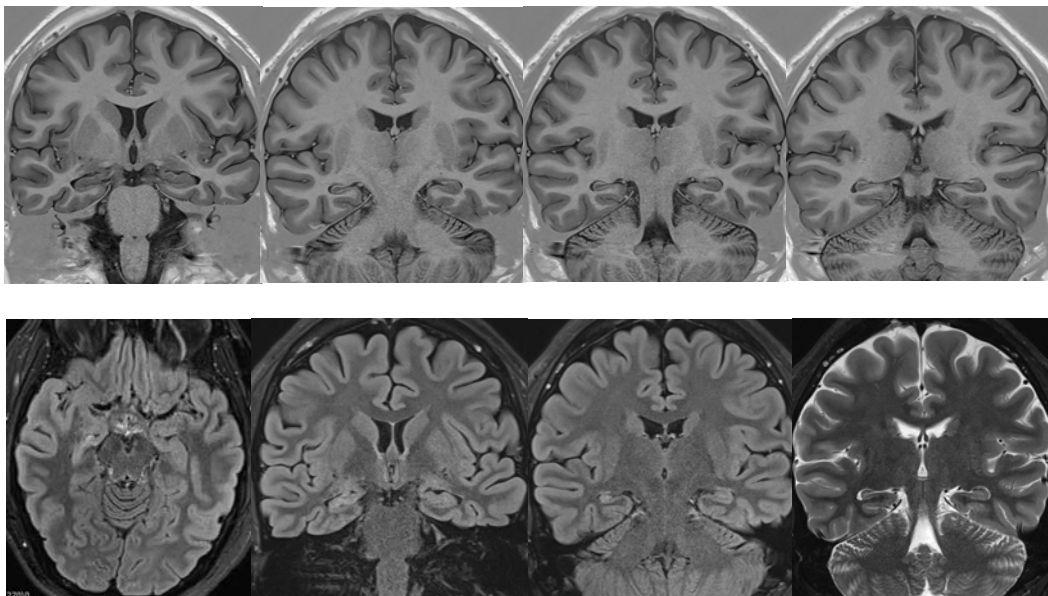
พญ.ปัญจมา เลิศบุษยานุกูล

กลุ่มงานประสาทรังสีวิทยา สถาบันประสาทวิทยา กรุงเทพมหานคร

Case 1

A 21-year-old left-handed male has intractable epilepsy. He has had automotor seizure for about 5 years. Preservation of consciousness during automotor seizure has been observed. He had past history of pneumonia and seizure at the age of 6.

3-tesla non-contrast MRI of the brain



Question 1: What are the MRI findings of this patient?

- A. Atrophy of the right hippocampus and parahippocampal gyrus
- B. Atrophy of the right hippocampus, parahippocampal gyrus and mammillary body
- C. Atrophy of the right hippocampus, parahippocampal gyrus, mammillary body and fornix
- D. Atrophy of the right hippocampus, parahippocampal gyrus, mammillary body, fornix and thalamus

Answer: C. Atrophy of the right hippocampus, parahippocampal gyrus, mammillary body and fornix

Question 2: What is the most likely diagnosis of this patient?

- A. Right mesial temporal sclerosis
- B. Left mesial temporal sclerosis
- C. Old left posterior cerebral artery territory infarction
- D. Old right posterior cerebral artery territory infarction

Answer: A. Right mesial temporal sclerosis

mesial temporal sclerosis หรือ hippocampal sclerosis นั้น โดยพยาธิสภาพประกอบด้วย pyramidal และ granule cell neuronal loss ร่วมกับ astrogliosis ที่ cornu ammonis และ dentate gyrus ของ hippocampus ดังนั้นความผิดปกติหลักที่พบใน MRI คือ 1). hippocampal atrophy, 2). signal alterations of hippocampus (hyperintense signal on T2WI and FLAIR image), 3). loss of hippocampal internal architecture (เห็นความผิดปกติได้ชัดในภาพ inversion recovery sequences) และความผิดปกติอื่นๆ ที่พบร่วมได้ ได้แก่ loss of hippocampal head digitations, dilation of temporal horn, temporal lobe atrophy, collateral white matter atrophy, anterior temporal white matter changes, fornix atrophy, mammillary body atrophy, thalamic atrophy และ caudate atrophy เป็นต้น เนื่องจาก limbic system นั้นประกอบด้วย 1. limbic lobe (parahippocampal, cingulate, supracallosal areas) 2. cerebrospinal fluid (callosal, hippocampal sulci) 3. broca intralimbic gyrus (hippocampus) 4. fornix, fimbria นั้นเอง และโดยปกติ hippocampus จะเชื่อมต่อไปยัง mammillary body และ thalamus ผ่านทาง fornix อีกด้วย

ในคนไข้โรคลมชักรายนี้พบความผิดปกติใน MRI คือ right hippocampal atrophy, from head to tail, with diffuse signal alterations, loss of hippocampal head digitation, right mammillary body และ fornix atrophy, atrophy of the right parahippocampal gyrus ซึ่งเข้าได้กับ mesial temporal sclerosis ด้านขวา

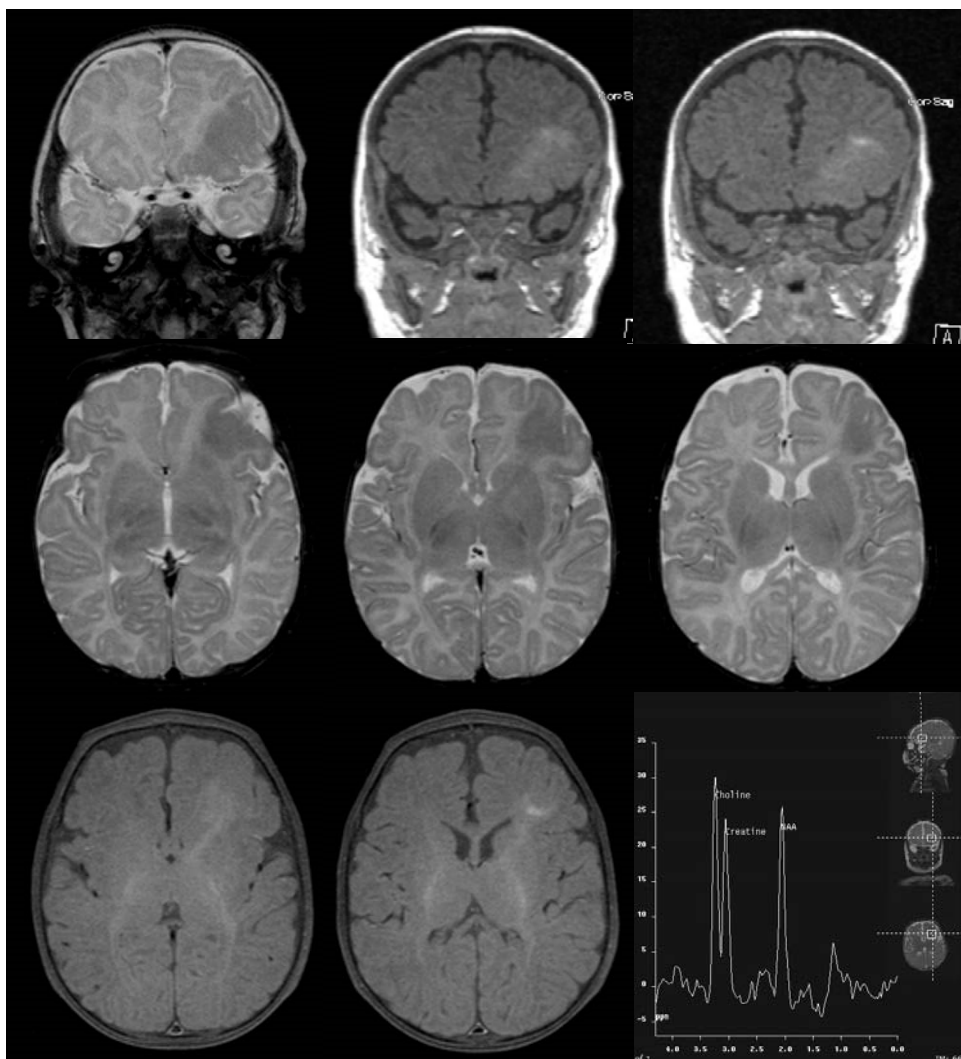
เอกสารอ้างอิง

1. Atlas SW. Magnetic Resonance Imaging of the Brain and Spine. 4th ed. Vol 1. Lippincott Williams & Wilkins, a Wolters Kluwer business; 2009
2. Blumcke I, Thom M, Aronica E, et al. International consensus classification of hippocampal sclerosis in temporal lobe epilepsy: A Task Force report from the ILAE Commission on Diagnostic Methods. *Epilepsia*, 2013; 54(7): 1315-29

Case 2

A 2-month-old male infant with focal intractable epilepsy, occurring more than 10 times per day. He has had focal myoclonic seizure. Age at onset of seizure was 1 month.

1.5-tesla non-contrast MRI of the brain and single voxel MR spectroscopy (MRS) at long TE (135 ms)



Question: What is the likely provisional diagnosis of this patient?

- A. Cortical infarction
- B. Developmental tumor
- C. Focal cortical dysplasia
- D. Acute intracerebral haemorrhage

Answer: C. Focal cortical dysplasia

Focal cortical dysplasia (FCD) เป็น malformation of cortical development ที่เป็นสาเหตุที่บ่อยที่สุดของโรคลมชักที่คุมไม่ได้ด้วยยาในเด็ก ปัจจุบันแบ่งเป็น 3 ชนิด โดย FCD ชนิดที่ 2 หรือ type II เป็นชนิดที่มักจะแสดงอาการออกมาให้เห็นในช่วงวัยเด็ก และ มักจะพบที่ frontal lobe

FCD type II นี้มีอีกหลายชื่อ ได้แก่ Taylor type of FCD, focal transmantle cortical dysplasia และ cortical hamartomas หรือ cortical tubers ในโรค tuberous sclerosis ตามพยาธิสภาพของ FCD type II ซึ่งมีความผิดปกติในการเรียงตัวของเซลล์สมองและชนิดของเซลล์สมองมากกว่าในชนิดที่ 1 โดยเฉพาะ dysmorphic neurons ที่พบใน FCD type IIa และ balloon cells ใน FCD type IIb

FCD type II มีลักษณะที่ผิดปกติใน MRI ดังนี้ cortical thickening, blurring of cortical-white matter junction, abnormal gyral pattern, expanded gyri, irregular sulci, abnormal signal intensity (hyperintense T2 or FLAIR) ของ subcortical white matter ตั้งแต่ cortical-white matter junction ไปจนถึง ventricular surface ลักษณะเช่นนี้ เรียกว่า transmantle sign ซึ่งเป็นลักษณะจำเพาะทาง MRI ของ FCD type II แต่ abnormal signal intensity หรือ transmantle sign นี้จะให้ลักษณะที่ต่างออกไป หรือ ตรงกันข้าม ในเด็กแรกเกิดและทารก คือจะเห็นเป็น hyperintense T1 และ hypointense T2 เนื่องจาก intrinsically abnormal tissue เอง และ unmyelinated brain ในเด็กแรกเกิดหรือทารก

ในคนไข้ทารกายนี่พบความผิดปกติจาก MRI ดังนี้ คือ a cortical and subcortical lesion in the orbital surface of left frontal lobe and underlying white matter, prominence of the affected gyri with abnormal gyral pattern, abnormal hyperintense T1/hypointense T2 lesion extending from cortical surface to margin of the left lateral ventricle, representing transmantle sign, in the unmyelinated brain และพบมี decreased NAA/Cr ratio on MRS เหล่านี้เป็นลักษณะจำเพาะและเข้าได้กับ focal transmantle cortical dysplasia มากที่สุด

เอกสารอ้างอิง

1. Barkovich AJ. Pediatric Neuroimaging. 5th ed. Lippincott Williams & Wilkins, a Wolters Kluwer business; 2012
2. Kabat J, Krol P. Focal cortical dysplasia-review. Pol J Radiol, 2012; 77(2): 35-43

เมื่อกัญชาต้องปะทะกับโควิด 19

พ. ศรัทราวุธ วงษ์เวียงจันทร์

ภาควิชาอายุรศาสตร์ ศิริราชพยาบาล

ในช่วงของโควิด 19 ที่ระบาดไปทั่วโลกที่เกิดขึ้นในปัจจุบันนี้ ทุกคนรู้สึกหวาดกลัวเป็นอันมาก สาเหตุหลักคงเป็นจากการที่การแพทย์ปัจจุบันยังไม่มีการรักษาหรือมีวิธีการป้องกันจากการใช้ยาหรือวัคซีนที่ชัดเจน ยังคงต้องใช้การเว้นระยะทางสังคม หรือที่เราเรียกกันคุ้นหูว่า social distancing แต่ก็นับว่าเป็นโอกาสอันดีสำหรับแพทย์และนักวิจัยทั่วโลกที่พยายามพัฒนาค้นคว้าหาการรักษาด้วยยา และการป้องกันโรคที่มีประสิทธิภาพให้ทันทั่วทั้งที่ ประเด็นหลักที่มุ่งเน้นในปัจจุบัน คือ การหายารักษาให้แก่ผู้ป่วย ไม่ว่าจะเป็นยาต้านไวรัสและยาต้านการอักเสบต่างๆ รวมไปถึงการค้นคว้าพัฒนาวัคซีนป้องกันสำหรับผู้ที่ยังไม่ติดเชื้อ ในช่วง 2-3 ปีที่ผ่านมา กัญชาถือว่ามีบทบาทและได้รับความสนใจทางการแพทย์เป็นอย่างมาก ในการที่ถูกนำมาสกัดเป็นยารักษาโรคต่างๆ มากมาย ทั้งโรคทางระบบประสาท ต้านการอักเสบ หรือ ยาต้านมะเร็ง จึงเป็นประเด็นที่น่าสนใจที่จะมีการนำสารสกัดจากกัญชามาทดลองใช้กับการป้องกันเจ้า COVID-19 นี้ด้วยนั่นเอง

แต่ก่อนอื่นต้องทำความเข้าใจกันก่อนว่า สารที่นำมาทดลองนั้นเป็นสารสกัดจากกัญชา ไม่ใช่การใช้กัญชาที่ยังไม่ผ่านกระบวนการ หรือ กัญชาที่ใช้สูบซึ่งปัจจุบันยังถือว่าเป็นสารเสพติด สารสกัดในกัญชานั้นมีอยู่มากกว่า 400 ชนิด แต่สารที่ได้นำมาสกัดเป็นยาเพื่อใช้ในการรักษาโรคต่างๆ มากมาย ได้แก่ Cannabidiol หรือ CBD เนื่องจากก่อนหน้านี้เป็นที่ทราบกันอย่างกว้างขวางว่าสาร CBD ได้รับการพิสูจน์แล้วว่ามียุทธในการต้านการอักเสบ จึงเป็นที่มาในการค้นคว้าวิจัยเพิ่มเติมว่าเจ้าสาร CBD นั้นจะสามารถจัดการกับเจ้า COVID-19 ได้อย่างไรบ้าง

ทางทีมนักวิจัยของ Dr. Igor Kovalchuck แห่งมหาวิทยาลัย Lethbridge ประเทศแคนาดา ได้นำสารสกัดจากกัญชามากกว่า 400 ชนิดจาก Cannabis Sativa มาทดสอบบนเนื้อเยื่อจำลองแบบ 3 มิติของอวัยวะต่างๆที่จะเป็นทางเข้าของ COVID-19 สู่ร่างกาย ได้แก่ เนื้อเยื่อปอด เยื่อช่องปาก และ ลำไส้ โดยเน้นที่ดูความสามารถในการลดลงของ receptor ต่างๆ ที่ผิวเซลล์ที่สำคัญต่อการนำเชื้อโควิดเข้าสู่เซลล์ โดยเฉพาะอย่างยิ่ง Angiotensin Converting Enzyme 2 (ACE2) receptor ซึ่งผลการวิจัยพบว่า มีสารสกัดหลายชนิดที่สามารถลดจำนวนของ ACE2 ที่ผิวเซลล์ลงได้ ซึ่งอนุมานว่าน่าจะลดโอกาสการติดเชื้อ หรือ รับเชื้อเข้าสู่ร่างกายได้ โดยปริมาณของ ACE2 ลดลงสูงสุดจากสาร CBD 13 ชนิด ได้ถึงร้อยละ 73 นอกจาก CBD แล้วนั้น ทางทีมนักวิจัยยังพบว่าสารสกัดสายพันธุ์ต่างๆ นั้นยังมีความสามารถในการลดลงของโปรตีนที่สำคัญตัวอื่นๆ ที่มีผลต่อการรับโควิดเข้าสู่เซลล์ ได้แก่ Transmembrane Serine Protease 2 (TMPRSS2)

แต่อย่าเพิ่งดีใจกันเกินไปนัก แม้ผลที่ออกมาจะดูน่าสนใจ เนื่องจากการวิจัยนี้ยังไม่ได้ผ่านการตรวจทานจากนักวิจัยท่านอื่นๆ ยังอยู่ในกระบวนการของการตรวจทานก่อนการตีพิมพ์ในลำดับถัดไป รวมทั้งยังไม่มีผลการวิจัยในคนอีก ยังคงมีขั้นตอนอีกมากหลังจากนี้ นอกจากนั้นก็ยังไม่มีทราบอัตราส่วนของสารสกัด Tetrahydrocannabinol (THC) ต่อ CBD ที่เหมาะสม หรือแม้แต่อาจจะใช้สารอื่นๆ มาผสมกับ CBD ดีหรือไม่นั่นเอง

สุดท้ายนี้ทางทีมวิจัยเองตั้งเป้าว่า รูปแบบของสารสกัดกัญชานั้นอาจจะอยู่ในรูปแบบของ น้ำยาบ้วนปาก ยาสูดดม ให้สอดคล้องกับรูปแบบเนื้อเยื่อที่ทำมาในงานวิจัย และ เพื่อลดโอกาสการที่เชื้อโควิดจะเข้าสู่ร่างกายลง

แต่อย่างไรก็ตามจะเห็นได้ว่ารูปแบบของการใช้สารสกัดกัญชาทางการแพทย์นั้นแตกต่างจากการใช้กัญชาในรูปแบบสูบ หรือ วิธีที่เราคุ้นเคยในรูปแบบของสารเสพติดชัดเจน โดยเฉพาะช่วงที่โควิดระบาดอยู่นั้น ทางทางการแพทย์ไม่แนะนำให้สูบกัญชาเป็นอย่างยิ่ง เนื่องจากการสูบกัญชานั้นทำให้เกิดการอักเสบของทางเดินหายใจ เป็นเหตุให้เพิ่มความเสี่ยงต่อการได้รับเชื้อโควิดได้ง่ายขึ้น อย่าเพิ่งคิดว่ากัญชาจะสามารถป้องกันการติดเชื้อได้ เพราะแทนที่จะได้สาร Cannabidiol ที่ต้องการ กลับได้รับ Tetrahydrocannabinol ซึ่งทำให้เกิดอาการแพ้หลอดลมแทน ยิ่งไปกว่านั้นนอกจากติดเชื้อง่ายขึ้นจากการสูบทำร้ายเยื่อทางเดินหายใจแล้วบางครั้งการสูบกัญชาด้วยกันเป็นกลุ่มยังผิดต่อหลักการเว้นระยะห่างทางสังคมเข้าไปอีก มีหน้าซ้ำบางคนเอาเจ้าแห่งกัญชามาแบ่งกันสูบอีก ไม่ต้องสงสัยเลยว่าการติดเชื้อจะเพิ่มมากขึ้นขนาดไหน

เอกสารอ้างอิง

Wang, B.; Kovalchuk, A.; Li, D.; Ilnytsky, Y.; Kovalchuk, I.; Kovalchuk, O. In Search of Preventative Strategies: Novel Anti-Inflammatory High-CBD Cannabis Sativa Extracts Modulate ACE2 Expression in COVID-19 Gateway Tissues. Preprints 2020, 2020040315 (doi:10.20944/preprints202004.0315.v1).



สมาคมโรคลมชักแห่งประเทศไทย

Epilepsy Society of Thailand

ขอเชิญแพทย์และผู้สนใจเข้าร่วมการประชุมวิชาการออนไลน์



สแกน QR Code

การอบรม Basic EEG course และ การประชุมวิชาการประจำปี Theme "Virtual Epilepsy Network"

ครั้งที่
24

Basic EEG course

Sunday, 30 August 2020

Time	Program
08:30 - 08:40	Opening Remark ศ.พ.พ. ฉบับดีด้วย วิสุทธิ์พันธ์
08:40 - 09:00	Pre-test (20 min) (Google form) พ.ศ.พ.ญ. กนกวรรณ นัตถกุลวณิช
09:00 - 09:30	Normal awake & sleep EEG อ.พ.ญ. ฐาปนี สมบูรณ์
09:30 - 10:00	Artifacts & normal variants อ.พ.พ. กุลเสถียร ศักดิ์พิชัยสกุล
10:00 - 10:15	Break
10:15 - 10:45	Non-epileptiform abnormalities อ.พ.ญ. สุดา ใสสกุลตย
10:45 - 11:15	epileptiform abnormalities พ.ศ.พ.ญ. ณัฐรุจี ธีวธรรณศิริกุล
11:15 - 11:45	Ictal EEG patterns in focal seizures อ.พ.พ. วชิรสิทธิ์ บุญเกิด
11:45 - 12:15	Break (lunch time)
12:15 - 12:45	Ictal EEG patterns in generalized seizures อ.พ.พ. ชลกรัตน์มณี ดริเมษย์
12:45 - 13:45	EEG monitoring in ICU - EEG patterns in encephalopathy and coma - EEG patterns in status epilepticus พ.ศ.พ.พ. สรวิศ ธีวธรรณ อ.พ.พ. ศักดิ์พร ตุ่นนาค
13:45 - 14:05	Post-test (20 min) (Google form) พ.ศ.พ.ญ. กนกวรรณ นัตถกุลวณิช

Annual Meeting

Saturday, 5 September 2020

Time	Program
08:30 - 08:45	Opening Remark ศ.พ.พ. ฉบับดีด้วย วิสุทธิ์พันธ์
08:45 - 09:30	Epilepsy as a network disorder รศ.พ.พ.ญ. กนกวรรณ นัตถกุลวณิช
09:30 - 10:15	Role of glia cells in pathogenesis of epilepsy อ.ดร.พ.พ. สมพล เทพขุม
10:15 - 10:30	Break
10:30 - 11:10	Invited Professor Lecture: Thalamocortical connectivity: new insights in epilepsy treatment (Sanofi) Prof. Byung In Lee Department of Neurology and Epilepsy Center, Haendae Paik Hospital, Inje University
11:10 - 11:15	Break
11:15 - 12:00	Symposium: The role of polytherapy in the management of drug-resistant epilepsy (Sanofi) Prof. Byung In Lee Department of Neurology and Epilepsy Center, Haendae Paik Hospital, Inje University
12:00 - 12:30	Break (lunch time)
12:30 - 13:30	Defining epileptic network by seizure semiology and EEG findings (Video illustration) พ.ศ.พ.ญ. ภัทรี สุวรรณภักดิ์ อ.พ.พ. ศรีธราวุธ วนิชชัยวัฒน์
13:30 - 14:30	Neurological localizations using ictal signs (Video illustration) - Simple and complex ictal signs - Differentiation between ictal signs and seizure mimics พ.อ.พ.ญ. เมลิส สิริเกษมสุพรรณ อ.พ.ญ. ปาณิสรา สุตาจันทร์ อ.พ.พ. กัมภกร ชาติ รศ.พ.ญ. สลิลยา สรรพประทุมกุล

Annual Meeting

Sunday, 6 September 2020

Time	Program
08:30 - 09:00	Epilepsy Highlights ศ.พ.พ. ศุภดิพงษ์ ปราณนาค
09:30 - 10:15	Defining epileptic network using structural and functional imaging พ.ลศ.ร. ดร.พ.พ. ธิษณ อิบฮาลิอูญ
10:15 - 10:30	Break
10:30 - 11:15	Invited Professor Lecture: Network care for status epilepticus: Results from multicenter studies (Eisai) รศ.พ.พ. สุชัย สิงห์ศรีวัฒนกุล
11:15 - 11:45	Epilepsy network in real-life practice รศ.พ.พ. ธิษณ อิบฮาลิอูญ
11:45 - 12:30	Symposium: Glutamate receptors network in brain: What is the functions and its implication? (Eisai) พ.ศ.พ.พ. ชุติศักดิ์ สันนิภัย
12:30 - 13:00	ประชุมสามัญประจำปี
13:00 - 14:00	Tips and pitfalls in treating epilepsy: lessons from small to large-scale hospitals ศ.พ.พ. สกนทิศา เทียมคำ พ.ลศ.ร. นพ. ชลกรัตน์มณี ดริเมษย์ รศ.พ.พ. กฤษณวัฒน์ บุณยะรัตเวช
14:00 - 15:00	New technologies in epilepsy treatment: focusing on refractory epilepsy and refractory status epilepticus อ.พ.พ. ธีรเดช ศรีจำจิลกุล พ.ศ.พ.พ. กฤษณวัฒน์ ชนิก

Package ค่าลงทะเบียน

1 Account

2,000 บาท

5 Accounts

7,500 บาท

10 Accounts

15,000 บาท

20 Accounts

30,000 บาท

วิธีการชำระเงิน

1

โอนเงินเข้าบัญชี "สมาคมโรคลมชักแห่งประเทศไทย"
ธนาคารไทยพาณิชย์ สาขารามารินทร์
เลขที่บัญชี : 026-286057-1

— หรือ —

2

ชำระเป็นเช็ค สั่งจ่าย
"สมาคมโรคลมชักแห่งประเทศไทย"

กรุณาส่งหลักฐานการชำระเงินหรือ
ติดต่อสอบถาม

เลขานุการสมาคมโรคลมชักฯ
Tel. 02-716-5114 / E-mail : Epilepsy09@gmail.com

สนับสนุนการประชุมโดย

