

Clinical evidence in cannabis medicine episode 2

รองศาสตราจารย์ ดร. นายแพทย์วิรัชชัย กมลธรรม
พบ.วทม. FICS.FRCST. Dr.PH.

How cannabis use?

1. Treating disease such as Parkinson, cancers
2. Treating the symptom such as Pain sleep, anxiety, satiety.

Doses

1. THC 1 - 40 mg per day
2. CBD 10 – 100 mg.per day

Action on pain relief.

- THC - CB1 Central and Pheripheral nervous system –Electrical conduction – Block pain pathway GABA ACH 5HT(serotonin)
- CBD – CB2 Inflammatory cell – Reduce Inflammation – reduce pain

Action on sleeping.

- ▶ THC - CB1
- ▶ CBD – CB2

Action on satiety.

- THC - CB1
- CBD – CB2

Action on Anxiety.

- ▶ THC - CB1
- ▶ CBD – CB2

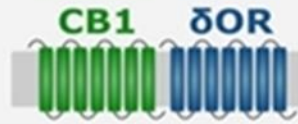
Coupling of EC receptors and other receptor

- Endocannabinoid stimulate CB 1 and CB 2 and action with other receptors
- ตัวรับหลัก ยังสามารถจับคู่กับตัวรับอื่นๆ (receptor dimerization) แล้วเกิดผลเปลี่ยนแปลงในร่างกายได้ ทั้งส่งเสริมฤทธิ์และต้านทานฤทธิ์กันในสรรพคุณทางการแพทย์ต่างๆ
- ตัวรับ **CB1** เข้าคู่กับตัวรับโอปิออยด์ (Opioid receptors) ในสรรพคุณแก้ปวดได้
- ตัวรับ **CB1** เข้าคู่กับตัวรับเซโรโทนิน (Serotonin receptors) แล้วมีผลในเรื่องการคลายเครียด เป็นต้น
- การเข้าคู่แบบนี้เรียกว่า **receptor heterodimer** ซึ่งหมายถึง การจับคู่ของตัวรับที่ต่างชนิดกัน

Opioid Receptors

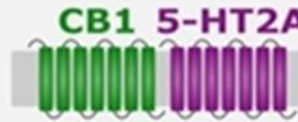


Tolerance to pain-block effects of opiates



Anxiety and depression in chronic pain

Serotonin Receptors



Memory impairments
Anxiety

Dopamine Receptors



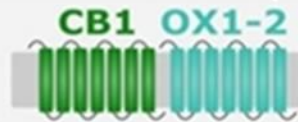
Parkinson's Disease

Adenosine Receptors



Huntington's Disease

Orexin Receptors



Appetite, sleep, and pain

Chemokine Receptors



Tumor metastasis

Entourage effect

- 3 กลไกหลักที่ทำให้ **Entourage effect** มีผลทำให้กัญชาออกฤทธิ์ได้ดีขึ้น ดังนี้
 - 1. กลไกทางด้านเภสัชจลนศาสตร์ คือ กลไกทางด้านดูดซึม กระจายตัว การเปลี่ยนแปลง และ การกำจัด ซึ่งพบว่า สารประกอบในกัญชาอาจทำให้กลไกทางด้านนี้นำสารออกฤทธิ์ที่สำคัญเข้าสู่เซลล์ในร่างกายได้อย่างมีประสิทธิภาพมากขึ้น
 - 2. กลไกทางด้านพลศาสตร์ หรือ การตอบสนองของร่างกายต่อกัญชาแบบทางตรง เช่น มีการค้นพบว่า การที่สารในกลุ่มเทอร์ปีน ทำให้การออกฤทธิ์ของสาร **THC** กับตัวรับ **CB1** มีประสิทธิภาพมากขึ้น
 - 3. กลไกทางด้านพลศาสตร์ หรือ การตอบสนองของร่างกายแบบทางอ้อม เช่น สารในกลุ่มเทอร์ปีน ทำให้เสริมฤทธิ์ให้ง่วงนอนมากขึ้น โดยผ่านกลไกในระบบโดปามีน ซึ่งเป็นคนละระบบกับระบบเอ็นโดแคนนาบินอยด์ เป็นต้น



Entourage effect
คืออะไร?

ทำไมจึงทำให้กัญชามีประสิทธิภาพดีขึ้น

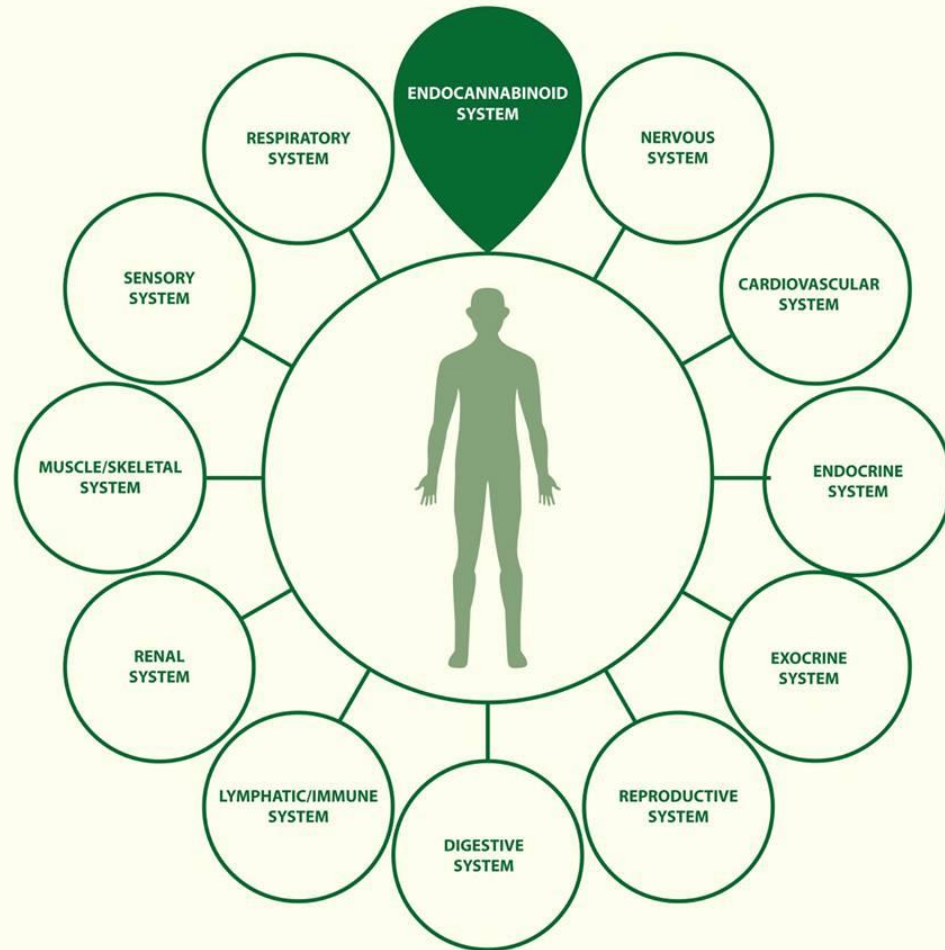
THC:CBD 1:1

- สัดส่วนของสารแต่ละชนิด มีผลต่อการตอบสนองของโรคที่แตกต่างกัน เช่น โรคลมชักพบว่า
- สายพันธุ์ที่มีสาร **CBD** เด่น จะให้ผลการตอบสนองกับโรคในเชิงรักษาดีกว่า
- ส่วนโรคมะเร็ง มักพบว่า สัดส่วนที่ใกล้เคียงกันของสารองค์ประกอบ มักจะให้ผลดีกว่า



THE ENDOCANNABINOID AND BODY SYSTEMS

THE OUTLINES OF THE ENDOCANNABINOID EMERGED DURING THE 1960s AND 70s,
FROM RESEARCH INTO THE EFFECTS OF CANNABIS ON THE HUMAN BODY.



MOTIVATION & REWARD

THERMOREGULATION

STRESS RESPONSE

METABOLISM

APPETITE

MOOD

PAIN

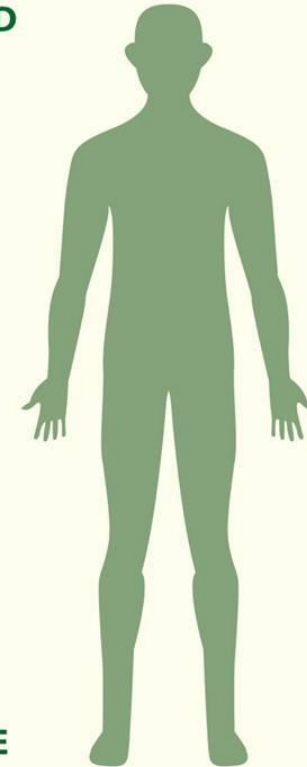
ENERGY

SENSATION

INFLAMMATION

MUSCLE CONTROL

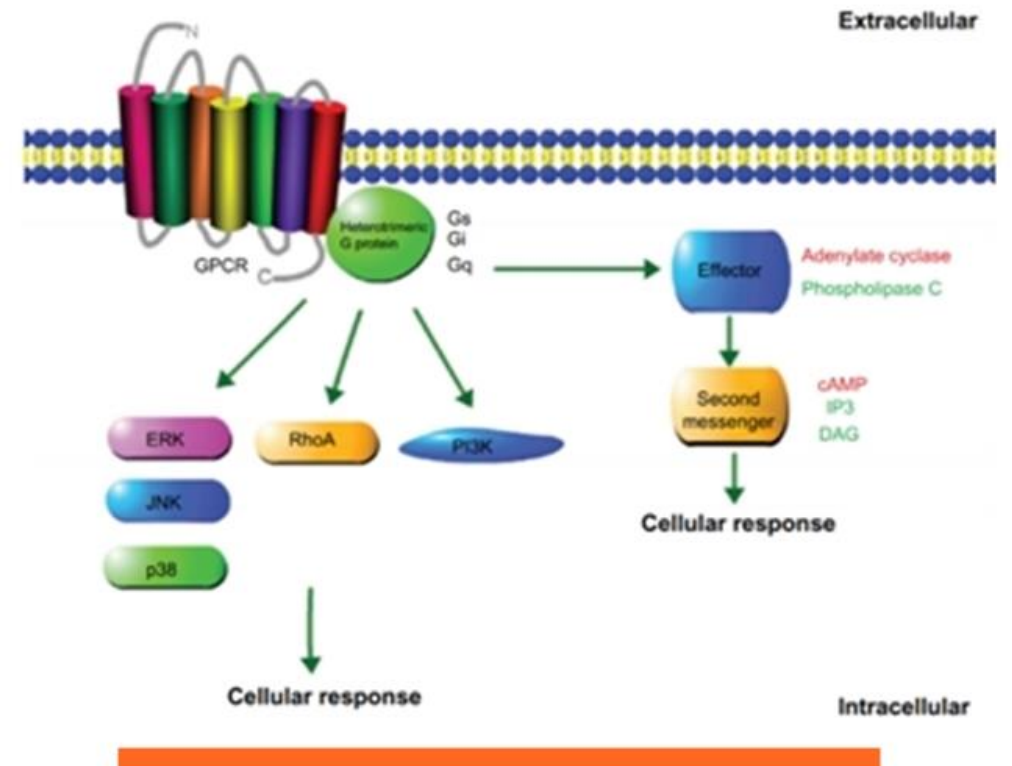
EYE OCULAR PRESSURE



ตัวรับกัญชา กัญชง และ สารเอ็นโดแคนนาบินอยด์

- เป็นตัวรับที่เป็นตระกูลใหญ่สุดในระบบของร่างกาย เรียกว่า **G protein-coupled receptor** หรือชื่อย่อว่า **GPCRs**
- มีตำแหน่งที่ตั้งอยู่บริเวณที่เรียกว่า เยื่อหุ้มเซลล์ (**Cell membrane**)
- มีลักษณะเป็นเส้นยาวพาดไปพาดมาเข้าและนอกเซลล์ จำนวน 7 ครั้ง ซึ่งตัวรับหลักของกัญชา กัญชง และสารเอ็นโดแคนนาบินอยด์ ที่เรียกว่า **CB1** และ **CB2** ก็คือ ตัวรับหลักในตระกูลนี้
- ตัวรับอื่น ๆ ที่กัญชา กัญชง ไปจับและออกฤทธิ์ได้ เช่น **GPR 55 , GPR 118**

ระบบเอ็นโดแคนนาบินอยด์ และกัญชา|กัญชง มีตัวรับแบบไหน?



SIDE EFFECTS

Adverse reactions are often associated with THC consumption rather than CBD.

Most common	Less common	Rare
Drowsiness	Euphoria	Panic attacks
Fatigue	Vasodilatation	Hallucinations
Dizziness	Headaches	Depression
Dry mouth	Vomiting	Cognitive impairment
Irritation of breathing passages (cough, phlegm)*	Disorientation	Ataxia/dyscoordination
Nausea	Confusion	Dysphoria, paranoia
Anxiety	Hypertension	Psychosis**
Altered judgment or decreased attention	Blurred Vision	Postural, orthostatic hypotension
Impaired motor coordination and motor performance	Change in appetite	Tachycardia
Increased appetite		Diarrhea

*With smoked cannabis

**More common in adults under 25

- Health Canada. Information for Health Care Professionals Cannabis (Marijuana, Marjuana) and the Cannabinoids: Dried or Fresh Plant and Oil for Administration by Ingestion or Other Means Psychoactive Agent. Ottawa: Health Canada; 2018. http://publications.gc.ca/collections/collection_2018/sc-hc/9829-19-2018-eng.pdf
- MacCallum CA, Russo EB. Practical considerations in medical cannabis administration and dosing. *European Journal of Internal Medicine*. 2018;49:12-19.
- Silverstone PH. Medical Assessment of Cannabis Efficacy and Side-effects Scale (MACCESSID): a simple evidence-based scale to determine clinical benefits and adverse events following medical cannabis use. *Advances in Social Sciences Research Journal*. 2018;5(12).

Cannabinoid indications

On-label indications:

Nausea and vomiting from chemotherapy

Chronic pain (neuropathic pain in MS and cancer)

Anorexia associated with HIV / AIDS

Off-label indications/emerging evidence for:

PTSD

Anxiety

Insomnia

Spasticity (MS)

Bladder spasms (MS)

Fibromyalgia

Neuropathic / mixed pain

Chronic daily headache

Anorexia / cachexia

Spasticity

Epilepsy

Cannabinoid indications

On-label indications:

Nausea and vomiting from chemotherapy

Chronic pain (neuropathic pain in MS and cancer)

Anorexia associated with HIV / AIDS

Off-label indications/emerging evidence for:

PTSD

Anxiety

Insomnia

Spasticity (MS)

Bladder spasms (MS)

Fibromyalgia

Neuropathic / mixed pain

Chronic daily headache

Anorexia / cachexia

Spasticity

Epilepsy

Actual and Potential Medical Uses in India

- **Indian traditional medicine - claimed effects:**
 - sedative, relaxant, anxiolytic
 - analgesic
 - appetite stimulant
 - anticonvulsant
 - antipyretic
 - antibiotic
 - antidiarrheal
 - treatment of withdrawal reactions (alcohol, opiates)

Actual and Potential Medical Uses (cont'd)

- Modern western medicine:

- Accepted uses

- antinauseant, antiemetic
 - appetite stimulant
 - cancer chemotherapy, AIDS

- Possible uses worth study:

- analgesia
 - antispasticity (e.g. multiple sclerosis)
 - immunosuppressant
 - glaucoma
 - anticonvulsant, mainly cannabidiol, not THC

Recent Clinical Trials of Cannabinoids for the Treatment of CNS Disorders

Disorder	Target Symptoms	Therapeutic Cannabinoid	Clinical Outcome
Multiple Sclerosis	Spasticity	Oral THC, CBD	In progress
	Neurogenic pain	Sublingual THC, CBD	Phase II trial in progress
	Bladder dysfunction	Sublingual THC, CBD	Phase II trial in progress
Parkinsons's disease	Dystonia	Nabilone	No effect
	Dyskinesia	Nabilone	↓ Dyskinesia
	Tremor	Δ9-THC	No effect
Cancer	Pain	Sublingual THC, CBD	Phase III trial in progress
Postoperative pain	Pain	IM levonantradol	↓ pain, but less effective than existing therapies

Recent Clinical Trials of Cannabinoids for the Treatment of CNS Disorders (cont'd)

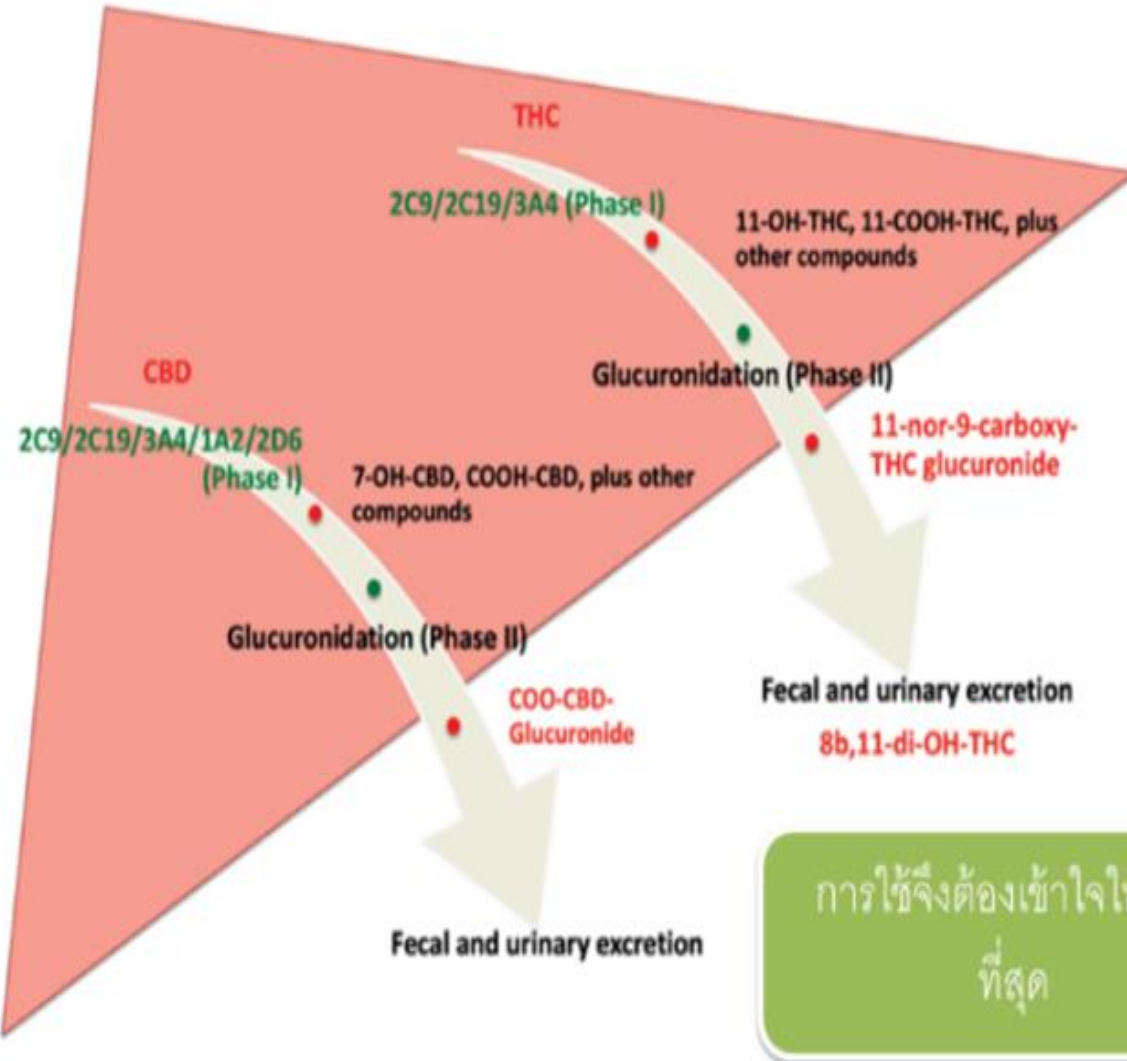
Disorder	Target Symptoms	Therapeutic Cannabinoid	Clinical Outcome
Spinal cord injury	Pain	Sublingual THC, CBD	Phase II trial in progress
GI tract pain	Pain	THC	↓ Morphine requirement
Traumatic Brain Injury / Stroke	Neurodegeneration	IV dexamabinol (HU-211)	↓ Intracranial pressure, ↓ mortality, phase III trial in progress
	Neurodegeneration	CBD	In progress
HIV wasting syndrome	Appetite loss, nausea	Smoked cannabis	In progress
	Appetite loss, nausea	Dronabinol	↑ appetite, ↓ nausea
TIC (Tourette's syndrome)	Behavioural disorders	THC	undetermined

น้ำมันกัญชา หรือ กัญชง ปัจจุบันเราแบ่งออกเป็น 3 กลุ่มใหญ่ๆ ดังนี้ คือ

1. กลุ่มที่สาร **THC** เด่น
2. กลุ่มที่สาร **CBD** เด่น
3. กลุ่มที่ทั้งสองสารใกล้เคียงกัน หรือที่เรียกว่า สัดส่วน 1:1
(ยังไม่เน้นสายพันธุ์ที่พัฒนาตามโรคต่างๆ นะครับ)

Pharmacokinetics of Cannabis

การเปลี่ยนแปลงของกัญชา กัญชง ในตับ มีผลต่อยาอื่นๆ



- สารไฟโตแคนนาบินอยด์ จากพืชกัญชาหรือกัญชง เมื่อเข้าสู่ร่างกายแล้ว จะมีการเปลี่ยนแปลงต่างๆ เหมือนกับยาสมุนไพร หรือ ยาเคมีชนิดอื่นๆ เพื่อให้เปลี่ยนเป็นสารที่ออกฤทธิ์ได้ หรือ ทำให้ง่ายต่อการที่ร่างกายจะขับออกจากร่างกาย
- สารหลักในกลุ่มไฟโตแคนนาบินอยด์ คือ สาร **THC** และ สาร **CBD** จะถูกเปลี่ยนแปลงในร่างกาย 2 ขั้นตอน หรือ 2 เฟส ดังนี้
- **Phase I** จะเกิดขึ้นบริเวณตับ.ไซโตโครม P 450 (Cytochrome P450) หรือ ชื่อย่อว่า **CYP 450** ที่จะมีชนิดย่อย ๆ ลงไปอีก เช่น เอนไซม์ **CYP 2C9** , **CYP 2C19** และ **CYP 3A4** เข้ามาเปลี่ยนแปลงสาร **THC** ให้กลายเป็นสาร **11-OH-THC** หรือ **11-COOH-THC**
ส่วนเอนไซม์ **CYP 2C9**, **CYP 2C19**, **CYP 3A4**, **CYP 1A2** และ **CYP 2D6** เข้ามาเปลี่ยนแปลงสาร **CBD** ให้กลายเป็นสาร **7-OH-CBD** หรือ สาร **COOH-CBD**
- **Phase II** ขั้นตอนนี้ว่า **Glucuronidation** ซึ่งเป็นการเตรียมความพร้อมของสารไฟโตแคนนาบินอยด์ เพื่อที่จะได้ขับออกจากร่างกาย ผ่านทาง อุจจาระและปัสสาวะ เป็นหลัก.
โดยสาร **THC** ที่ถูกเปลี่ยนแปลงในเฟสที่ 1 จะถูกเปลี่ยนแปลงในเฟสนี้ เป็นสารที่ชื่อว่า **11-nor-9-carboxy-THC glucuronide** แล้วทำการขับออก ส่วนสาร **CBD** ที่ถูกเปลี่ยนแปลงในเฟสที่ 2 นี้ จะกลายเป็นสารที่ชื่อว่า **COO-CBD-Glucuronide** ซึ่งจะถูกขับออกจากร่างกาย

ระบบเอ็นโดแคนนาบินอยด์ มีผลกับสารสื่อประสาท อะไรได้บ้าง?

TABLE 1. Neurotransmitter functions under cannabinoid control (modified according to Baker et al. 2003)

Neurotransmitter	Associated disorder
<i>Excitatory amino acids</i>	
Glutamate	Epilepsy, nerve-cell death in ischemia and hypoxia (stroke, head trauma, nerve gas toxicity)
<i>Inhibitory amino acids</i>	
GABA	Spinal cord motor disorders, epilepsy, anxiety
Glycine	Startle syndromes
<i>Monoamines</i>	
Noradrenaline	Autonomic homeostasis, hormones, depression
Serotonin	Depression, anxiety, migraine, vomiting
Dopamine	Parkinson's disease, schizophrenia, vomiting, pituitary hormones, drug addiction
Acetylcholine	Neuromuscular disorders, autonomic homeostasis (heart rate, blood pressure), dementia, parkinsonism, epilepsy, sleep-wake cycle
Neuropeptides	Pain, movement, neural development, anxiety

Cannabis and opioid



Clinical Study Results

- Journal of Psychoactive Drugs 2019, which evaluated data from 1,000 individuals taking legalized cannabis in one state, found that
 - among the 65% of individuals taking cannabis for pain,
 - 80% found it was very or tremendously helpful.
 - 82% of these individuals being able to reduce, or halt, taking OTC pain medications
 - 88% being able to halt taking opioids.³⁵
- American Academy of Neurology 2019, Annual Meeting revealed that in a preliminary study, investigators at the Dent Neurologic Institute in Buffalo, New York, found that
 - the cannabis provided elderly patients with relief from chronic pain, sleep disorders, and anxiety related to diseases such as amyotrophic lateral sclerosis, Parkinson disease, neuropathy, spinal cord damage, and multiple sclerosis.⁶
- Their findings show that medical cannabis is well tolerated in people aged 75 years and older and may improve symptoms such as chronic pain and anxiety.⁶
- Some evidence suggests cannabinoids may diminish opioid requirements for analgesia, although this finding is not conclusive.³⁶
- In a systematic review, Nielsen et al evaluated the effect of cannabinoids to reduce opioid requirements for analgesia and found some lower quality studies suggesting a reduction in opioid requirements during coadministration with cannabinoids.
- Higher quality studies, however, failed to confirm an opioid-sparing effect.³⁶

Cannabis in Appetite and weight loss

Hypothalamic POMC neurons promote cannabinoid-induced feeding



Marijuana flips appetite switch in brain

Sudden attacks of 'the munchies' triggered by changes in hormone pro-opiomelanocortin (POMC) release by neurons

Appetite and weight loss

Table 1

Clinical Trials With Cannabinoids: Cachexia and Anorexia

DRUG(S)	SUBJECTS	OUTCOME	REFERENCE
Dronabinol and megestrol	Cancer patients	No effect of dronabinol or combination on appetite or body weight	37
Dronabinol	Cancer patients	Increased appetite	38
Dronabinol and megestrol	AIDS patients	No effect of dronabinol or combination on appetite	39
Dronabinol vs placebo	HIV-positive patients	Increased body fat and increased appetite	40
Dronabinol vs placebo	Alzheimer's patients with anorexia	Increased body weight and decrease in disturbed behavior	41
Dronabinol vs placebo	AIDS patients	Increased appetite; stabilized weight	42
Dronabinol vs placebo	Late-stage AIDS patients	Stable body weight for 7 months	43

Dronabinol: taste alterations

Pilot trial to improve taste, smell changes in advanced cancer patients

THC 2.5 mg BID or TID vs placebo x 18 days, n=21

Questionnaires / interviews revealed significant improvement in taste / smell, increased appetite and protein intake

QoL measures found improved relaxation, quality of sleep

Adverse effects same in both groups

What is the evidence?

Neuroprotection	Evidence
Pre-clinical	+/-
Clinical	+

Selective Activation of Cannabinoid CB₂ Receptors Suppresses Neuropathic Nociception Induced by Treatment with the Chemotherapeutic Agent Paclitaxel in Rats

Elizabeth J. Rahn, Alexander M. Zvonok, Ganesh A. Thakur, Atmaram D. Khanolkar, Alexandros Makriyannis, and Andrea G. Hohmann

166 Journal of Pain and Management

Hi 17No. J'farmm1 2014

Brief Report

Double-Blind . Placebo
control trial Pilot study

Terpenes and appetite



Terpenes and appetite

- **Terpenes** are the “essential oils of cannabis” and are an element of the plant thought to contribute to and influence the effects a person feels after consuming cannabis. While there is still a ton of research that needs to be done, initial thoughts around terpenes point to the following when it comes to appetite.
- Terpenes thought to increase appetite:
- **Myrcene** – Also found in thyme, parsley, bayleaf, mango, and lemongrass, Myrcene has musky, herbal, clove, and citrus aromas. You can find high concentrations of myrcene in strains like Green Crack, Alien OG, Northern Lights, and Granddaddy Purple.
- **Caryophyllene** – Also found in clovers, black pepper, basil, and oregano, Caryophyllene has spicy, peppery, and woody aromas. You can find Caryophyllene is popular strains like Girl Scout Cookies, White Widow, Chemdawg, and Bubba Kush.

Terpenes and appetite

- **Limonene** – Also found in citrus like lemons, peppermint and rosemary, limonene is a very common terpenes in cannabis. You can find it in strains like Super Lemon Haze, Trainwreck, and Bubba Kush.
- **Pinene** – Also found in Rosemary, conifer trees, basil, and dill, Pinene is an **earthy** terpene with aromas of **pine**, sweetness, and earth. You can find Pinene in strains like Jack Herer, Dutch Treat, Romulan, Blue Dream, and OG Kush.
- Terpenes thought to suppress appetite:
- **Humulene** – Also found **in hops**, ginger, sage, and ginseng, Humulene has hoppy, woody, herbal, and spicy aromas. You can find Humulene in strains like White Widow, OG Kush, Sour Diesel, and Headband.

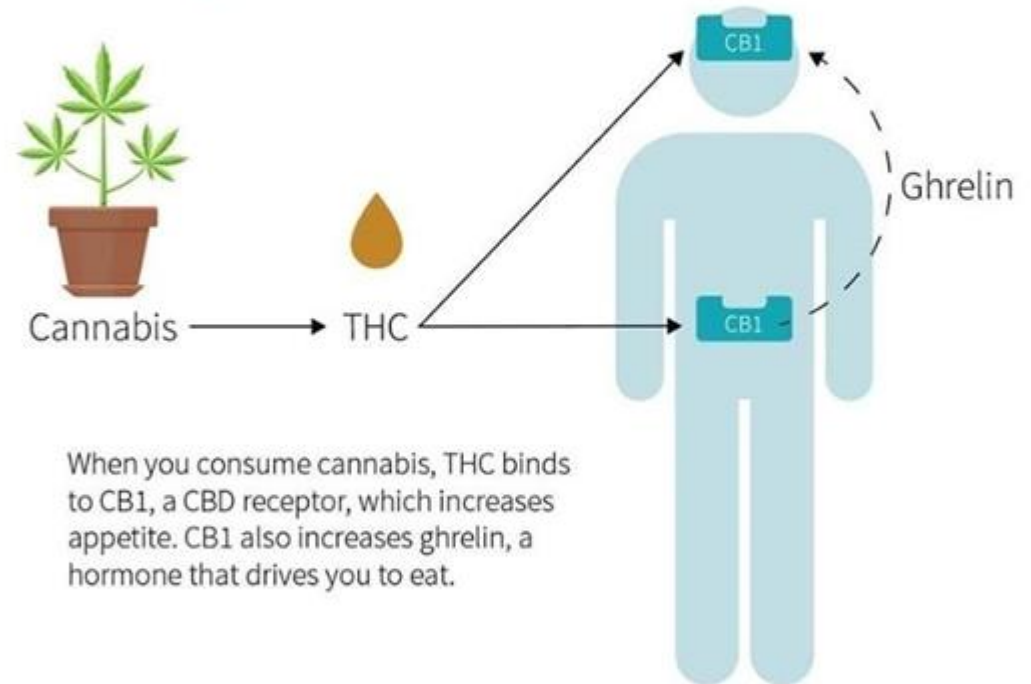
Cannabinoids and appetite



Cannabis increase apatite

- เพราะกัญชา กระตุ้นการหลั่งฮอร์โมนที่ชื่อว่า **Ghrelin** ซึ่งฮอร์โมนตัวนี้ ควบคุม ความรู้สึกหิวอาหาร
- มี สาร **THC** กระตุ้นตัวรับ **CB1** ทำให้ฮอร์โมน **Ghrelin** หลั่งออกมามากขึ้น ทำให้กระตุ้นให้มีความอยากอาหารมากขึ้นนั่นเอง

กัญชา ทำให้ผู้ป่วยกินข้าวได้มากขึ้น



When you consume cannabis, THC binds to CB1, a CBD receptor, which increases appetite. CB1 also increases ghrelin, a hormone that drives you to eat.

CB1 receptors on body
(brain and intestines)

Top Cannabinoids for Appetite

- While terpenes are starting to get some much-needed attention, cannabinoids are still the shining star of marijuana. THC and CBD are the most talked about but there are over 100 cannabinoids that have been identified.
- ในขณะที่ THC ให้ความรู้สึกสบายที่เป็นเอกลักษณ์และออกฤทธิ์ทางจิตสูง แต่ก็คิดว่าจะเพิ่มความอยากอาหารพร้อมกับ cannabinoid ที่ไม่ค่อยมีใครรู้จัก CBG ในทางกลับกันหากคุณต้องการระงับความอยากอาหาร THCv ถือเป็นตัวเลือกที่ยอดเยี่ยม.

Cannabinoids increase appetite:

- **THC (Tetrahydrocannabinol)** – the main psychoactive cannabinoid in cannabis and found in almost all strains at legal dispensaries.
- **CBG (Cannabigerol)** – a non-psychoactive cannabinoid that exists in much smaller quantities as compared to THC in cannabis.

Cannabinoids suppress appetite:

- **THCV (Tetrahydrocannabivarin)** – a very mildly psychoactive cannabinoid. In small doses, it doesn't appear to cause psychoactivity but in large doses, some people report a clear-headed and stimulated high. **THCV is believed to provide the benefits of THC without the strong high and with a secondary benefit of appetite suppressant.**

Strains and appetite



Top Flower Strains for Appetite

- So now you know the terpenes and cannabinoids that are thought to effect appetite but what about the actual strains? What flower do you choose to stimulate or suppress appetite? Here's a quick list of great choices for either direction you want to go.

Strains thought to increase appetite:

- **Pineapple Express** – This sativa dominant strain is a cross of the landrace sativa, Hawaiian, and the hybrid, Trainwreck. Expect fruity, floral, and pungent aromas and a strong head and body high.
- **Girl Scout Cookies** (also known as “GSC”) – A super popular hybrid strain with intense euphoric effects. Expect sweet, earthy, peppery aromas delivering a strong balanced high.

Strains thought to suppress appetite:

- **Durban Poison** – the legendary landrace strain. Durban Poison gets it's name from the port city of Durban, South Africa from where it was thought to have been first imported into the states in the 1970's. Durban Poison usually has around 1% THCV which is high for any strain. Expect energetic and stimulating effects from this popular sativa.

Endocannabinoids and obesity

- ระบบเอ็นโดแคนนาบินอยด์ เกี่ยวข้องกับระบบการเผาผลาญพลังงาน หรือไขมัน ควบคุม สั่งการ เพื่อให้การทำงานในระบบการควบคุมพลังงานในร่างกายเกิดขึ้นอย่างปกติ
- จากภาพประกอบ เราจะเห็นว่า ระบบเอ็นโดแคนนาบินอยด์ในบทบาทด้านควบคุมระบบพลังงานในร่างกาย มีส่วนตั้งแต่การควบคุมยังระบบประสาทส่วนกลางไปยังระบบประสาทส่วนปลาย และไปถึงการนำควบคุมการเก็บพลังงานในเรื่องอินซูลิน ที่ผมเคยเขียนไปแล้ว
- กระตุ้นให้เซลล์ไขมันขาว เปลี่ยนไปเป็นไขมันน้ำตาล เพิ่มระดับการเผาไขมัน และควบคุมการฝังเก็บไขมันลงในเซลล์ร่างกาย
- ไขมันน้ำตาล คือ ไขมันที่มีไมโตคอนเดรียอยู่เยอะ ซึ่งไมโตคอนเดรียเปรียบได้กับโรงงานผลิตพลังงาน ซึ่งมีเยอะก็ยิ่งจะช่วยเผาไขมันไปใช้มากขึ้น นั่นเอง
- ระบบเอ็นโดแคนนาบินอยด์ยังควบคุมการทำงานของฮอร์โมนที่เกี่ยวข้องกับความต้องการอาหารด้วย เช่น ฮอร์โมนเกรลิน ฮอร์โมนเลปติน เป็นต้น

www.cell.com

CellPress Selections
Artificial intelligence

THINKCYTE

Trends in Molecular Medicine Log in

Search for...

REVIEW | VOLUME 17, ISSUE 9, P518-526, SEPTEMBER 2011

Download Full Issue

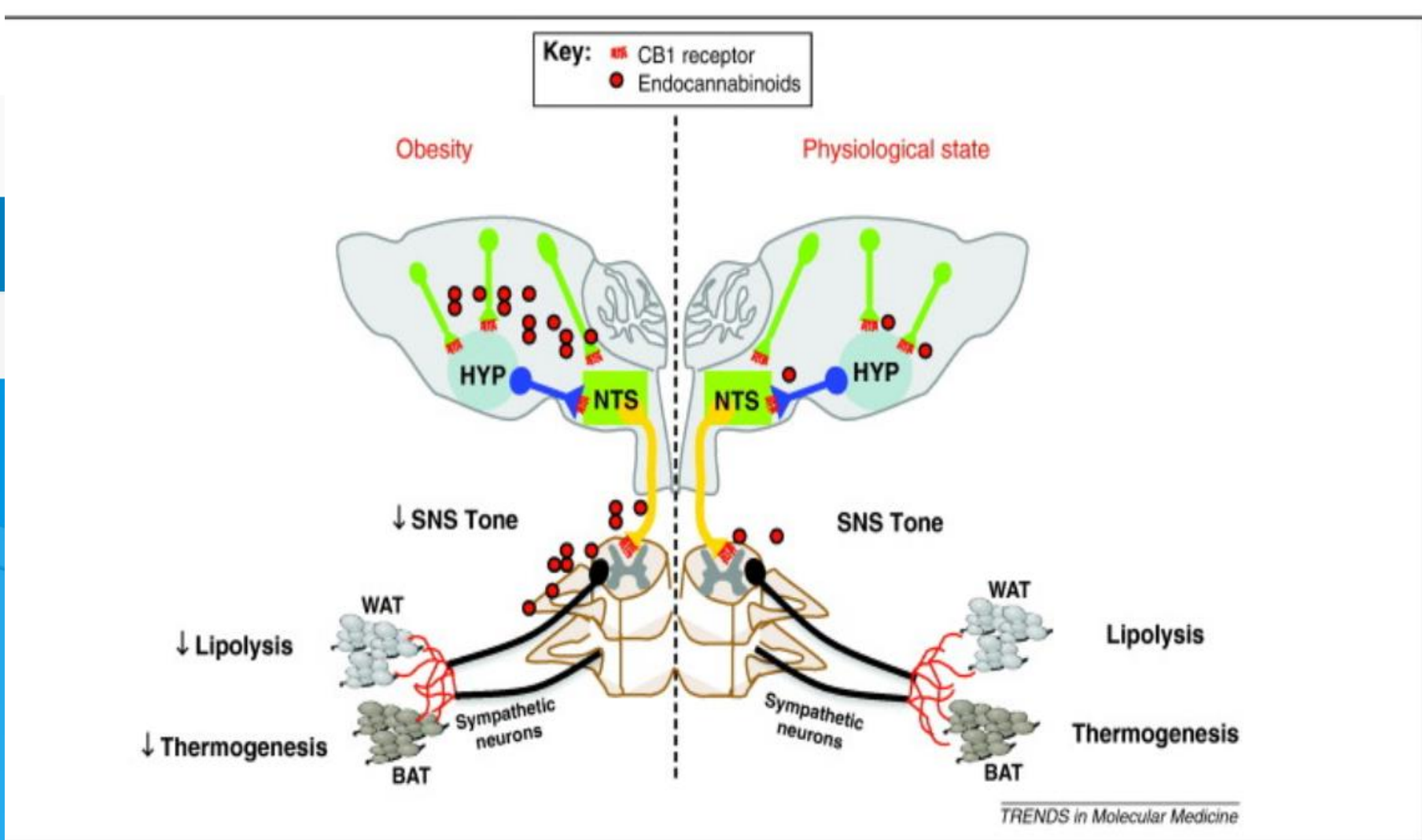
Energy balance regulation by endocannabinoids at central and peripheral levels

Carmelo Quarta • Roberta Mazza • Silvana Obici • Renato Pasquali • Uberto Pagotto

Published: August 03, 2011 •

DOI: <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2011.05.002>

PlumX Metrics



Energy balance regulation by endocannabinoids at central a...

Visit >

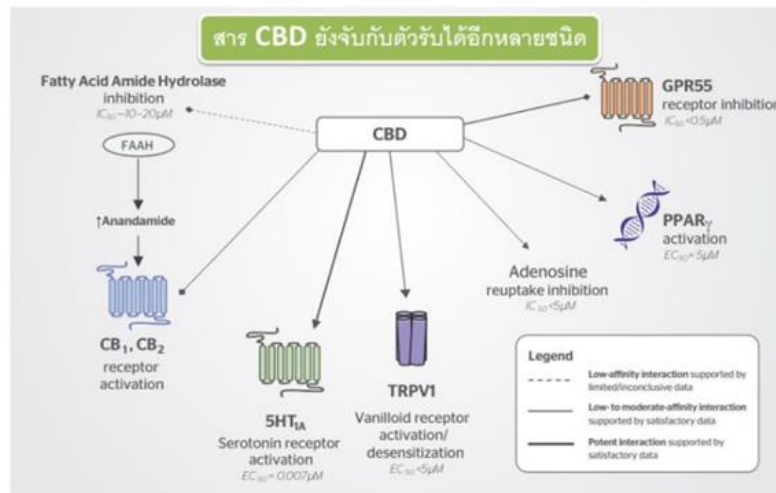
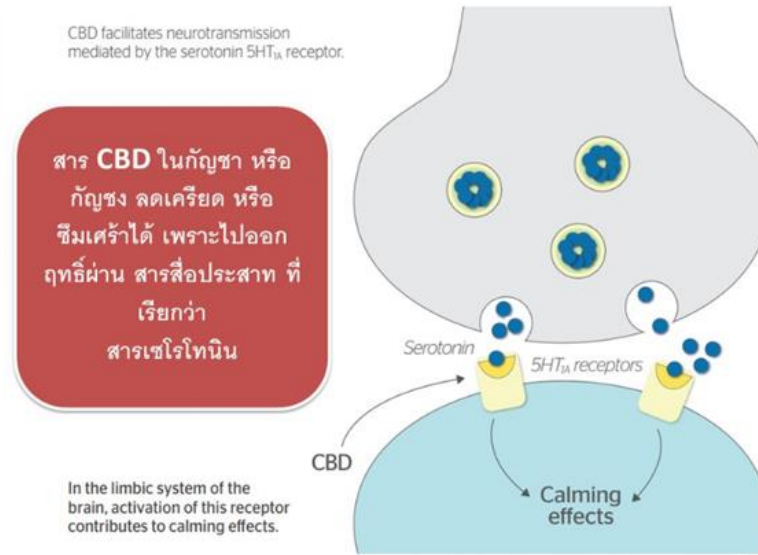
7/19/2024

Cannabis and Anxiety



กัญชา กัญชง แก้โรคเครียด ซึมเศร้าได้?

- กัญชา กัญชง จะสามารถแก้โรคซึมเศร้า หรือคว
หรือเข้าใจง่าย ๆ ก็คือว่า ก่อนจะไปรู้ว่ากัญชา กัญ
หรือระบบอะไรในร่างกายที่ผิดปกติไป หรือมีสารสื่อ
ปัจจุบันมีการค้นพบว่า สารสื่อประสาทซีโรโทนิน
เกี่ยวข้องกับการทำงานของสารสื่อประสาทซีโรโ
สมดุล
- ภาวะเครียดหรือโรคซึมเศร้า เป็นภาวะที่มีสารสื่อ
ดังกล่าว แต่ด้วยความยากเย็นก็มีการข้างเคียง
อดีตจนถึงปัจจุบัน และพบคุณสมบัติช่วยลดคว
แต่ด้วยความที่สาร **THC** ซึ่งพบในกัญชา ก็มีก
เป็นที่นิยมใช้กันในภาวะนี้ แต่สำหรับสาร **CBD**
- ถ้าใช้สาร **THC** ในคนกลุ่มนี้ มักจะระงับการ
ซึ่งกรณีนี้ คนละอย่าง กับอารมณ์ครีมนเคลิมที่แบ
ในทางการใช้เพื่อประโยชน์ของผู้ที่เครียด หรือ ซึ
ดังนั้น คำถามที่ว่า ทำไมกัญชา กัญชง จึงจะรั
สำคัญที่เกี่ยวข้องกับอารมณ์และความรู้สึกที่เกี่ยวข้อง



- ที่มีส่วนเกี่ยวข้องกับการดูแลสุขภาพของอารมณ์
เศร้า ร่างกายเกิดอะไรขึ้นนี้ มีการทำงานของร่างกาย
ังพบว่าระบบเอ็นโดแคนนาบินอยด์เป็นระบบที่
นอยด์เข้ามา มีบทบาทสำคัญในการควบคุมหรือปรับ
ารสื่อประสาทชนิดนี้ เพื่อนำมาแก้ไขภาวะของโรค
ชา กัญชง ก็เป็นหนึ่งในสมุนไพรที่มีรายงานการใช้ใน
อนแล้ว มีอารมณ์ที่เปลี่ยนแปลงขึ้นลงได้ง่าย จึงไม่
หรือให้เข้าใจง่าย ๆ คือว่า
กทำให้อารมณ์แบบค่อย ๆ ปรับ แบบสุนทรีย์มากกว่า
ที่สาร **THC**
ารสื่อประสาทเซโรโทนิน ซึ่งเป็นสารสื่อประสาทที่

12 High-CBD Cannabis Strains to Ease Anxiety

1. Remedy
2. ACDC
3. Lifter
4. Charlotte's Web
5. Cherry Wine
6. Ringo's Gift
7. Harle-Tsu
8. Sour Tsunami
9. Elektra
10. Sour Space Candy
11. Suzy Q
12. Critical Mass

12 High-CBD Cannabis Strains to Ease Anxiety

- Cannabis is a go-to remedy for some folks living with anxiety. But not all cannabis is created equal. Some strains can actually bring on or worsen anxiety.
- The key is to choose a strain with a high CBD-to-THC ratio.
- Cannabidiol (CBD) and tetrahydrocannabinol (THC) are the main active compounds in cannabis. They're both similar in structure, but there's one very big difference.
- THC is a psychoactive compound, and CBD is not. It's THC that causes the "high" associated with cannabis, including the anxiety and paranoia that some people experience.
- While not a treatment for anxiety, using high-CBD strains might help ease certain symptoms, especially when combined with other tools, like therapy.
- We combed through Leafly's strain explorer to find 12 CBD-dominant strains worth trying if you're looking for something on the mellower side.
- Keep in mind that strains aren't an exact science. The effects aren't always consistent, even among products of the same strain.

12 High-CBD Cannabis Strains to Ease Anxiety

1. **Remedy**: Remedy is a **14 percent CBD** strain that produces little to no psychoactive effects. It's got a lemon-pine scent. Most users recommend it for its ability to mellow you out without the intense head and body effects of high-THC strains.
2. **ACDC**: This is another **14 percent CBD** strain preferred by people looking to relieve stress, anxiety, and pain without feeling stoned. It contains no relevant amount of THC. The two most common words used to describe its effects are "relaxed" and "happy," according to reviews on Leafly.
3. **Lifter**: Lifter is a newer player in the cannabis game. It averages around **16 percent CBD** with next to no THC. Its aroma is described as "funky cheese with a hint of fuel" (weird flex, but OK). It's uber-relaxing effects won't put a damper on your focus or function.
4. **Charlotte's Web**: This is one of the best-known high-CBD strains. It contains around **13 percent CBD** with little to no THC. It's used in several health and wellness products to help ease anxiety, pain, and depression without any psychoactive effects.
5. **Cherry Wine**: If you like the smell of wine and cheese, Cherry Wine's your strain. It averages around **17 percent CBD** with less than 1 percent THC. According to user reviews, it relaxes your brain and muscles without mind-altering effects.
6. **Ringo's Gift**: This CBD strain has an average **CBD-to-THC ratio of 13:1**, but strains as high as 20:1 can be found. Ringo's Gift is a cross of two high-CBD strains: ACDC and Harle-Tsu, which is actually next on our list. Users report a big improvement in anxiety and stress levels after using this strain. Improved sleep is another effect users rave about.

12 High-CBD Cannabis Strains to Ease Anxiety

- 7. Harle-Tsu:** This award-winning strain averages around 13 percent CBD but often tests much higher. It was named best CBD flower at the 2014 Emerald Cup. Lab tests found it to contain **21.05 percent CBD and 0.86 percent THC**. This ratio makes it a favorite for people looking to lower anxiety and boost their mood and focus.
- 8. Sour Tsunami:** This was one of the first high-CBD strains ever bred and remains a fan favorite. It has an average **CBD:THC ratio of 13:1** or even lower THC. Users report feeling relaxed and happy without that “heavy body” feeling.
- 9. Elektra:** Elektra averages around **16 percent CBD with less than 1 percent THC**. Some user reviews say it’s tested as high as around 20 percent CBD. Its pungent smoke and aroma get mixed reviews, but people love it for its relaxing effect that doesn’t totally wipe you out.
- 10. Sour Space Candy:** This high-CBD strain has some sour notes as far as aroma, but it gets props from people who use it to relieve symptoms of anxiety and depression. Sour Space Candy has an average of **17 percent CBD** and only a trace amount of THC.
- 11. Suzy Q:** Suzy Q isn’t as high in CBD as some other strains. It comes in at about **11 percent CBD** with little to no THC. It’s considered a good choice for helping to relax an anxious mind and tense muscles without getting you high or knocking you out.
- 12. Critical Mass:** This strain contains more THC than the others we’ve listed, making it a good option if you’re still looking for a light buzz. It can contain anywhere from **4 to 7 percent THC and 8 to 10 percent CBD**. According to user reviews, people who don’t generally do well with THC find that this strain relaxes and calms without causing a green out.

What is the evidence?

Insomnia	Evidence
Pre-clinical	-
Clinical	++*
Anxiety	
Pre-clinical	++
Clinical	-

Cannabinoids and anxiety

Oral cannabinoids used for nausea produces sedation and reduces anxiety

Very low dose cannabis can produce sedation, diminish anxiety without getting high

Cannabidiol can exert anti-anxiety effects, although only demonstrated in acute, experimentally-induced anxiety





Available online at www.sciencedirect.com

ScienceDirect

journal homepage: www.elsevier.com/locate/jpsyneuen

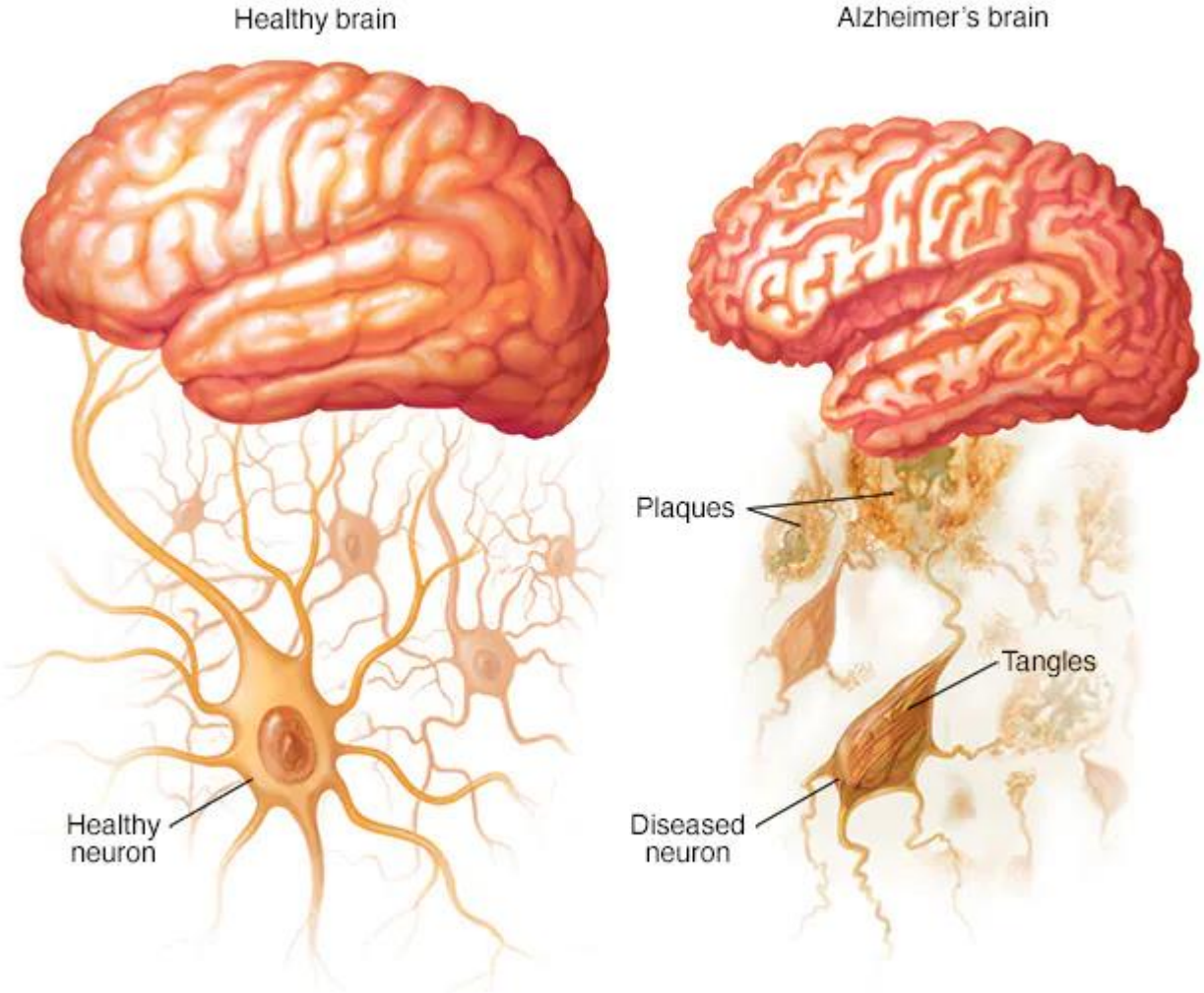
The efficacy of nabilone, a synthetic cannabinoid, in the treatment of PTSD-associated nightmares: A preliminary randomized, double-blind, placebo-controlled cross-over design study

Rakesh Jetly ^{a*}, Alexandra Heber ^a, George Fraser ^b,
Denis Boisvert ^b

Alzheimer's disease

Medically reviewed by [Seunggu Han, M.D.](#) — Written by Jaime Herndon, MS, MPH, MFA — Updated on February 7, 2022

Alzheimer's disease



Pathophysiology

- The most common cause of dementia with gradual decline of memory, thinking, behavior, and social skills.
- It is a neurodegenerative disease that starts slowly and progressively worsens over time.
- It's characterized by changes in the brain that leads to deposit of certain proteins (amyloid beta) and causes neurodegeneration, neuroinflammation, and the brain to shrink and cell dead.

Depression.

Cardiovascular disease and cerebrovascular disease.

High blood pressure.

High cholesterol.

Diabetes.

Smoking.

Obesity.



Effectiveness and Safety Evaluation of Medical Cannabis in Alzheimer's disease in Chiang Mai Neurological Hospital

Sasitorn Sirimaharat

Chiangmai Neurological Hospital

Supamat Amphol

Chiangmai Neurological Hospital

Chaweewan Sangsawang

Chiangmai Neurological Hospital



MAKE A SUBMISSION

LANGUAGE

English

ภาษาไทย

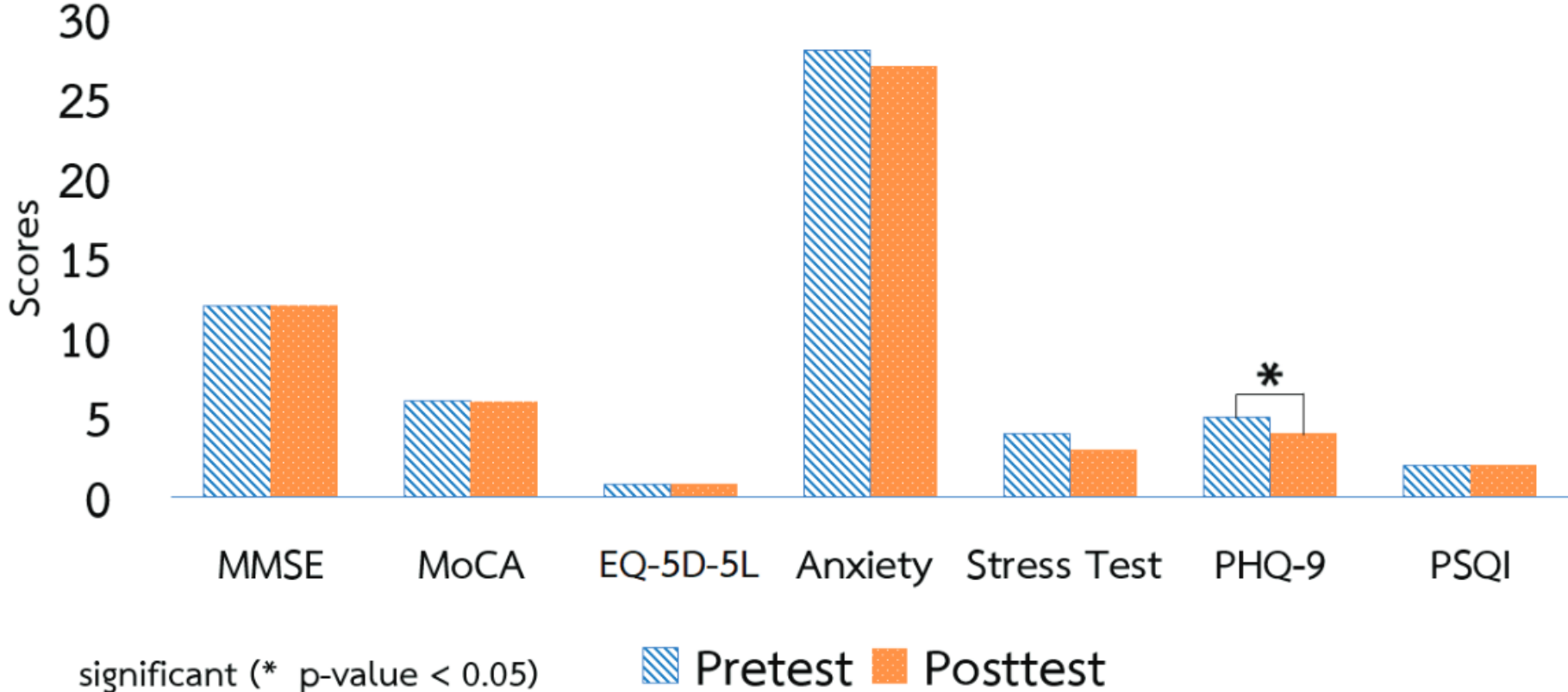
INFORMATION

For Readers

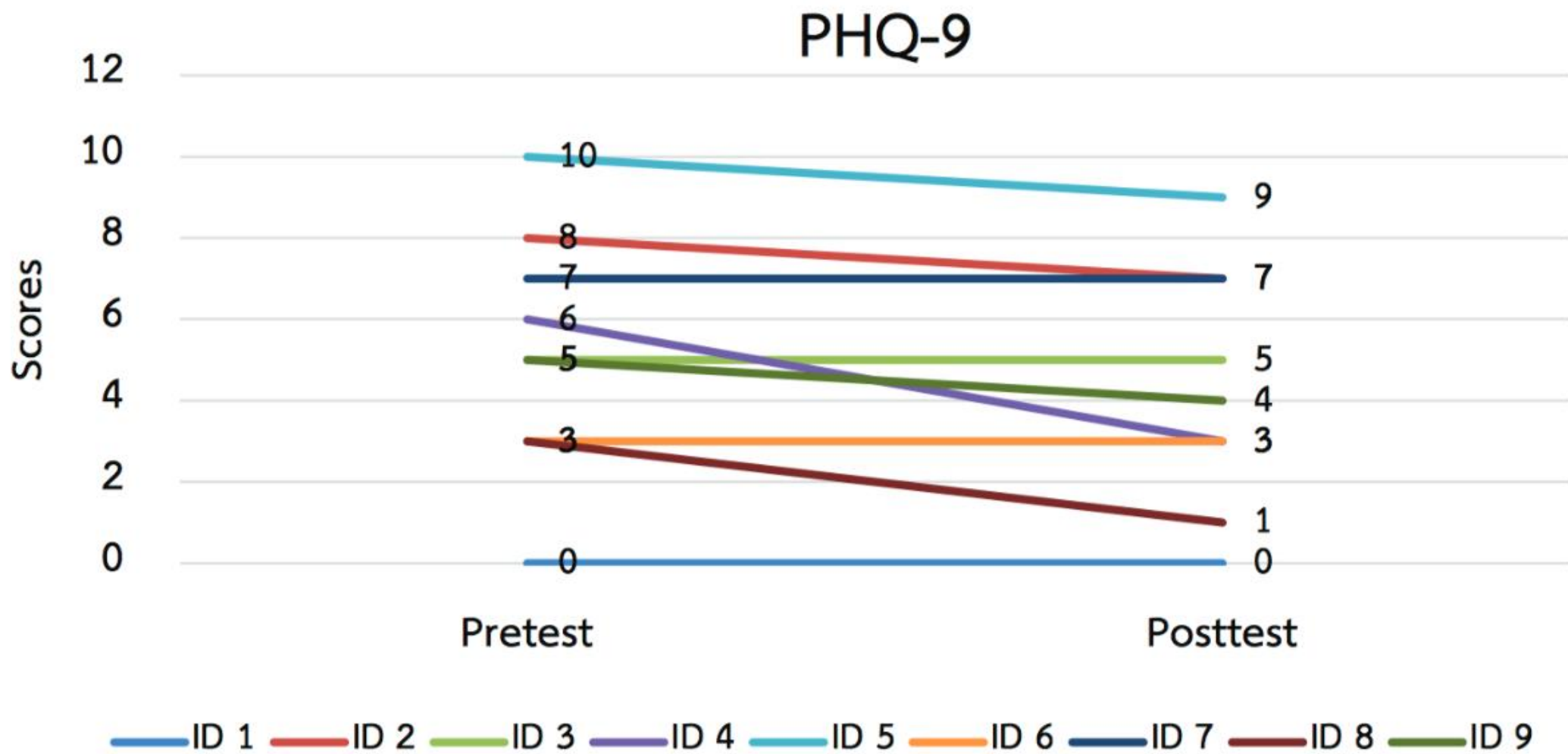
For Authors

For Librarians

Pre-Post Parameters



รูปที่ 1 การเปรียบเทียบผลก่อนและหลังการใช้สารสกัดจากกัญชาทางการแพทย์



รูปที่ 2 อาการซึมเศร้า (PHQ-9) เปรียบเทียบก่อนและหลังการรักษา

A Review on Studies of Marijuana for Alzheimer's Disease – Focusing on CBD, THC

Seok Hee Kim¹, Jin Won Yang², Kyung Han Kim³, Jong Uk Kim¹, Tae Han Yook^{1*}

¹ Department of Acupuncture & Moxibustion Medicine, Korean Medicine Hospital of Woosuk University, Jeonju, Korea

² Department of Pharmacology, College of Pharmacy, Woosuk University, Wanju, Korea

³ Department of Preventive Medicine, College of Korean Medicine, Woosuk University, Jeonju, Korea

- These results implied that the CBD components of cannabis might be useful to treat and prevent AD because CBD components could suppress the main causal factors of AD. Moreover, it was suggested that using CBD and THC together could be more useful than using CBD or THC alone.

- The results of these studies confirmed that CBD activated the peroxisome proliferator-activated receptor- γ (PPAR γ) through the Wnt/ β -catenin pathway to protect PC12 cells from A β neurotoxicity and oxidation stress.
- Increase cell survival.
- Reduce ROS production.
- Reduce lipid peroxidation, inhibit the hyperphosphorylation of tau protein.
- inhibit AChE, and stimulate the neurogenesis of the hippocampus.



OPEN ACCESS

EDITED BY

Huazheng Liang,
Translational Research Institute
of Brain and Brain-Like Intelligence
Affiliated to Tongji University School
of Medicine, China

REVIEWED BY

Zhibin Liang,
Salk Institute for Biological Studies,
United States

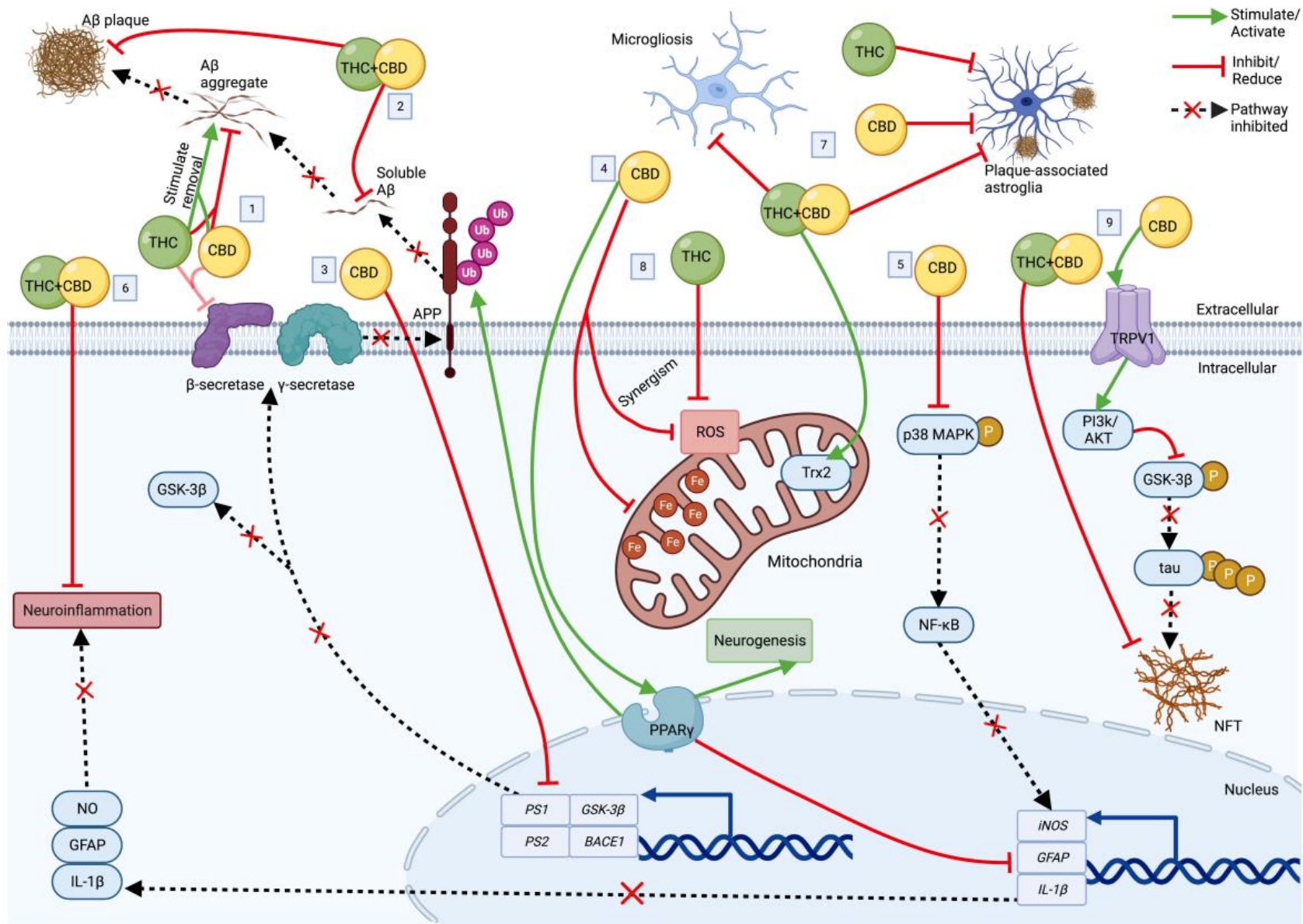
*CORRESPONDENCE

Tim Karl

Therapeutic properties of multi-cannabinoid treatment strategies for Alzheimer's disease

Madilyn Coles¹, Genevieve Z. Steiner-Lim² and Tim Karl^{1,3*}

¹School of Medicine, Western Sydney University, Campbelltown, NSW, Australia, ²NICM Health Research Institute and Translational Health Research Institute (THRI), Western Sydney University, Penrith, NSW, Australia, ³Neuroscience Research Australia, Randwick, NSW, Australia



What is Alzheimer's disease?

- Alzheimer's disease is a **progressive form of dementia**.
- Dementia is a broader term for conditions that **negatively affect memory, thinking, and behavior**.
- The changes interfere with daily living.
- Dementia can have a range of causes, such as **brain injuries or diseases**. Sometimes the cause is **unknown**.
- Alzheimer's disease accounts for 60 to 80 percent of dementia cases.
- Most people with the disease get a diagnosis after age 65.
- If it's diagnosed before then, it's generally referred to as "younger onset" or "early onset" Alzheimer's disease.
- There's **no cure for Alzheimer's**, but there are treatments that can **slow the progression of the disease**.

Alzheimer's facts

- Alzheimer's disease is a chronic (long-term), ongoing condition.
- It is not a typical sign of aging.
- Alzheimer's and dementia aren't the same thing.
- Alzheimer's disease is a type of dementia.
- Its symptoms come on gradually, and the effects on the brain are degenerative, meaning they cause slow decline.
- **Anyone** can get Alzheimer's disease, but certain people are at higher risk for it.
- This includes people over age 65 and those with a **family history** of the condition.
- There's **no single** expected outcome for people with Alzheimer's.
- Some people live a long time with mild cognitive damage, while others experience a more rapid onset of symptoms and quicker disease progression.
- There's no cure for Alzheimer's yet, but treatment can help slow the progression of the disease and may improve quality of life.
- Each person's journey with Alzheimer's disease is different.

Symptoms of Alzheimer's disease

- Everyone has episodes of **forgetfulness** from time to time.
- But people with Alzheimer's disease display **certain ongoing behaviors and symptoms that worsen over time**. These can include:
 - **memory loss** affecting daily activities, such as keeping appointments
 - **trouble with familiar tasks**, such as using a microwave
 - **difficulties with problem-solving**
 - **trouble with speech or writing**
 - **becoming disoriented** about times or places
 - **decreased judgment**
 - **decreased personal hygiene**
 - **mood and personality changes**
 - **withdrawal from friends, family, and community**
- **These signs don't always mean that a person has Alzheimer's**. It's important to see a doctor to determine the cause.
- **Symptoms** change according to the stage of the disease. In later stages, people with Alzheimer's often have **significant trouble with talking, moving, or responding** to what's happening around them.

Diagnosing Alzheimer's disease

- The only definitive way to diagnose someone with Alzheimer's disease is to examine their brain tissue after death.
- But a doctor can use other examinations and tests to assess your mental abilities, diagnose dementia, and rule out other conditions.
- The doctor will likely start by taking a medical history.

They may ask about your:

- symptoms
- family medical history
- other current or past health conditions
- current or past medications
- diet, alcohol intake, and other lifestyle habits
- From there, your doctor will likely request several tests to help determine if you have Alzheimer's disease.

Alzheimer's tests

- There's no definitive test for Alzheimer's disease. However, mental, physical, neurological, and imaging [tests](#) can help your doctor reach a diagnosis.
- Your doctor may start with a [mental status test](#).

This can help them assess your:

- short-term memory
- long-term memory
- orientation to place and time

For example, they may ask you:

- what day it is
- who the president is
- to remember and recall a short list of words

Next, they'll likely conduct a [physical exam](#). For example, they may:

- check your blood pressure
- assess your heart rate
- take your temperature
- request urine or blood tests, in some cases

Your doctor may also conduct a neurological exam to rule out other possible diagnoses, such as acute medical issues like infection or [stroke](#). During this exam, they will check your:

- reflexes
- muscle tone
- speech

Brain imaging studies

- **Magnetic resonance imaging (MRI) scan.** [MRIs](#) can help pick up key markers, such as inflammation, bleeding, and structural issues.
- **Computed tomography (CT) scan.** [CT scans](#) take X-ray images, which can help your doctor look for abnormal characteristics in your brain.
- Other tests your doctor may do include blood tests to check for [genes](#) that may indicate you have a higher risk of Alzheimer's disease.

Alzheimer's medication

- There's no known cure for Alzheimer's disease.
- However, your doctor can recommend [medications](#) and other treatments to help ease your symptoms and delay the progression of the disease for as long as possible.
- For early to moderate Alzheimer's, your doctor may prescribe medications such as [donepezil \(Aricept\)](#) or [rivastigmine \(Exelon\)](#). These drugs can help maintain high levels of acetylcholine in your brain. This can help the nerve cells in your brain send and receive signals better. In turn, this may ease some symptoms of Alzheimer's.
- A newer medication called [aducanumab \(Aduhelm\)](#) is recommended only for those with early Alzheimer's.
- It is thought to [reduce the protein plaques](#) that build up in the brain with Alzheimer's.
- However, there are some [concerns](#) about whether the drug's potential benefits outweigh its risks.
- To treat moderate to late stage Alzheimer's, your doctor may prescribe donepezil (Aricept) or [memantine \(Namenda\)](#). Memantine can help block the effects of excess glutamate. Glutamate is a brain chemical that's released in higher amounts in Alzheimer's disease and damages brain cells.
- Your doctor may also recommend [antidepressants](#), [anti-anxiety medications](#), or antipsychotics to help treat symptoms related to Alzheimer's. These symptoms vary based on the progression of the disease, and can include:
 - [depression](#)
 - [difficulty sleeping at night](#)
 - [agitation](#)
 - [hallucinations](#)
- Although the care needs of a person with Alzheimer's will increase over time, the exact symptoms will be different from person to person.

Other Alzheimer's treatments

In addition to medication,

- lifestyle changes can help you manage your condition. For example, your doctor might develop strategies to help you or your loved one:
 - simplify tasks
 - limit confusion
 - get enough rest every day
 - use relaxation techniques
 - create a calming environment
- a team of healthcare professionals can help you maintain your quality of life at all stages along the Alzheimer's journey. include:
 - [physical therapist](#), to help with staying active
 - [dietician](#), to maintain a balanced, nutritious diet
 - pharmacist, to help with monitoring medications
 - [mental health professional](#), who may work with the person with Alzheimer's as well as their caregivers
 - social worker, to help with accessing resources and support
 - care center, to provide short-term care for someone with Alzheimer's when their caregivers are temporarily unavailable
 - [hospice care](#) center, to manage symptoms in a comfortable and supportive setting at the end of life
 - [vitamin E](#) could help slow the loss of functioning in Alzheimer's, especially when taken with medications like donepezil that increase acetylcholine in the brain.
 - [alternative and complementary therapies](#)

Alzheimer's disease causes and risk factors

- no single [cause of Alzheimer's disease](#), but they have identified certain risk factors, including:
- **Age.** Most people who develop Alzheimer's disease are [65 years of age or older](#).
- **Family history.** If you have an immediate family member who has developed the condition, you're more likely to get it.
- **Genetics.** Certain genes have been linked to Alzheimer's disease. *Apolipoprotein E (APOE)* is a gene that's been [linked](#) to the onset of Alzheimer's symptoms in older adults.
- Having one or more of these risk factors doesn't mean that you'll develop Alzheimer's disease. It simply raises your risk level.
- Other possible risk factors include a history of:
 - depression
 - smoking
 - cardiovascular disease
 - previous [traumatic brain injury](#)

Alzheimer's stages

- Alzheimer's is a progressive disease, which means the symptoms will gradually increase over time. There are seven main [stages](#):
- **Stages 1–3: Pre-dementia and mild cognitive impairment**
- **Stage 1.** There are no symptoms at this stage. If you have a family history of Alzheimer's and no symptoms, you may wish to talk to a doctor about strategies for [healthy aging](#).
- **Stage 2.** The earliest symptoms appear, such as forgetfulness.
- **Stage 3.** Mild physical and cognitive impairments appear, such as reduced memory and concentration. Learning new skills may become harder. These changes may only be noticeable by someone very close to the person.
- **Stages 4–7: Dementia**
- **Stage 4.** Alzheimer's is often diagnosed at this stage, but it's still considered mild. It's common to notice memory loss and to have difficulty managing everyday tasks.
- **Stage 5.** Moderate to severe symptoms will require help from loved ones or caregivers. This is necessary to ensure that daily needs are being met, such as eating meals and managing the home.
- **Stage 6.** At this stage, a person with Alzheimer's will need help with basic tasks, such as eating, dressing, and toileting.
- **Stage 7.** This is the most severe and final stage of Alzheimer's. There is usually a progressive loss of speech and facial expressions. Movement is likely to become limited.

Prognosis

- People ages 65 and older. with Alzheimer's typically live for [4 to 8 years Trusted Source](#) after diagnosis, though some live for up to 20 years.

Preventing Alzheimer's ([preventive measures.](#))

- Just as there's no known cure for Alzheimer's,
- health-promoting lifestyle habits are the **best tools** we have to prevent cognitive decline.

The following steps may help:

- **Try to quit smoking.** If you smoke, quitting [benefits your health](#) both immediately and in the long term.
- **Exercise regularly.** [Getting active](#) reduces the risk of many conditions, such as cardiovascular disease and diabetes.
- **Keep your brain active.** Try some [cognitive training exercises](#).
- **Eat well.** Eat a [balanced diet](#) with plenty of fruits and vegetables.
- **Maintain an active social life.** Friendships, volunteering, and hobbies are likely to [benefit your overall health](#).

CB1 and CB2 pharmacology

- AEA กระตุ้น CB2 ทำให้เซลล์ไฟโบรบลาสต์ของตับถูกทำลาย
- CB2 agonist กระตุ้น CB2 ทำให้เกิด hepatoprotective function (treatment of liver disease)
- ทั้ง CB1 และ CB2 ช่วยปกป้องกระดูก (protective effect of bone loss) ในผู้สูงอายุ (osteoporosis)
- ECS เกี่ยวข้องกับ neurotransmitter ของสมอง

Alzheimer's disease (AD)

- พบโรคนี้ประมาณ 10% ในคนที่มีอายุ > 80 ปี เป็น most common cause ของ dementia
- เกิดจากพันธุกรรม (genetic) และไม่รู้สาเหตุ (idiopathic etiology)
- มีการลดลงของ CB1 ในสมองของ AD แต่ CB2 เพิ่มขึ้น
- ระดับของ 2-AG เพิ่มขึ้นใน hippocampus แต่ไม่เพิ่มขึ้นในเลือด

Alzheimer's disease (AD)

- อาการ repeat statements and questions over and over
- Forget conversations, appointments or events
- Get lost in familiar places
- Forget the names of family members and everyday objects
- Trouble to find the right words to identify objects, express thoughts or take part in conversation
- จากการวิจัย พบว่าการใช้ THC ทำให้พฤติกรรม การกินอาหารและอาการวุ่นวายตอนกลางคืนดีขึ้น (BPSD)



นอนไม่หลับ เดินไปมา โกรธ
หงุดหงิด ก้าวร้าว

A Review on Studies of Marijuana for Alzheimer's Disease – Focusing on CBD, THC

Seok Hee Kim¹, Jin Won Yang², Kyung Han Kim³, Jong Uk Kim¹, Tae Han Yook^{1*}

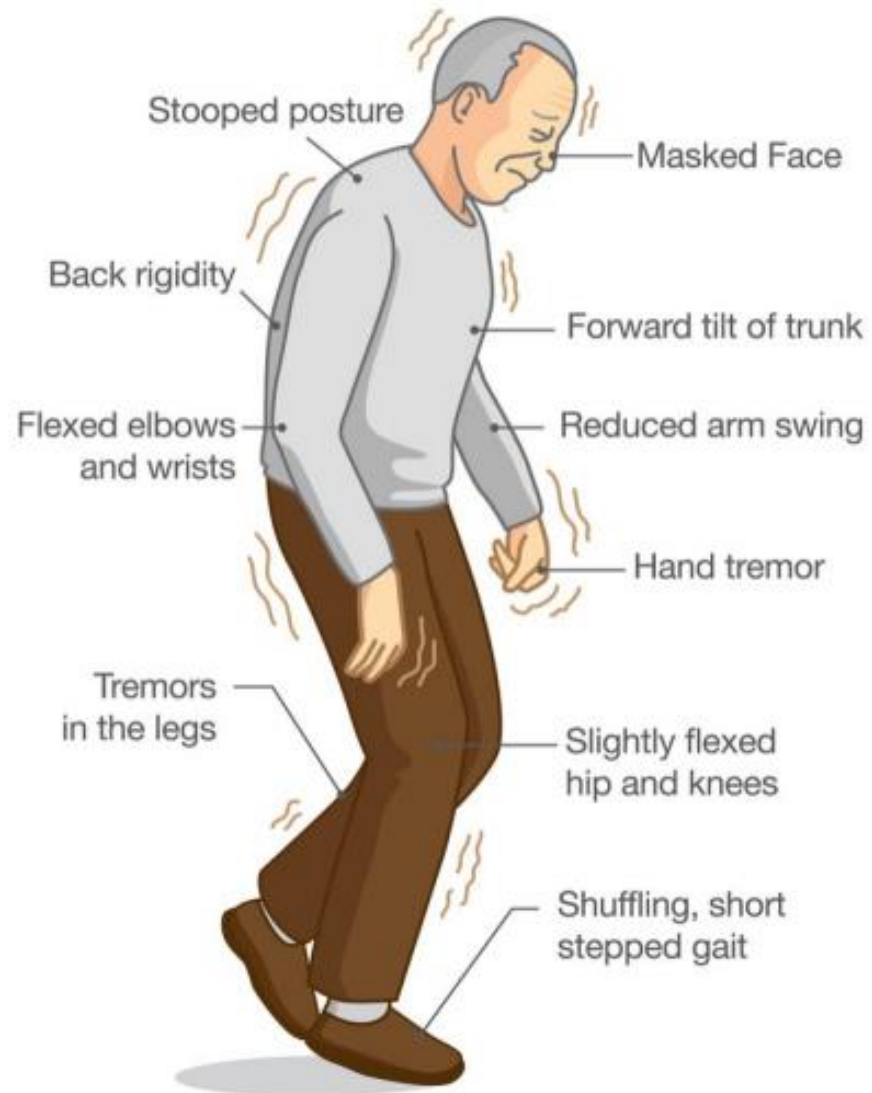
¹ Department of Acupuncture & Moxibustion Medicine, Korean Medicine Hospital of Woosuk University, Jeonju, Korea

² Department of Pharmacology, College of Pharmacy, Woosuk University, Wanju, Korea

³ Department of Preventive Medicine, College of Korean Medicine, Woosuk University, Jeonju, Korea

Cannabis and Parkinsonism

Parkinson's Disease Symptoms



Parkinsonism

Four main characteristics of disease:

1. Bradykinesia
2. Rigidity
3. Tremor
4. Gait and balance abnormality

คำแนะนำ

การใช้กัญชาทางการแพทย์

Guidance on Cannabis for Medical Use



กรมการแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข

ฉบับปรับปรุงครั้งที่ 5 (2565)



Download เอกสารในรูปแบบ PDF

5. ภาวะเบื่ออาหารในผู้ป่วย AIDS ที่มีน้ำหนักตัวน้อย^(17,18)

- อาจใช้สารสกัดกัญชาชนิด THC เติมน้ำเพื่อเพิ่มความอยากรับประทานอาหารและทำให้ผู้ป่วย AIDS มีน้ำหนักตัวเพิ่มขึ้นได้
- แนะนำให้ใช้สารสกัดกัญชาชนิด THC เติมน้ำ โดยเริ่มปริมาณน้อยวันละ 2 ครั้งก่อนอาหาร แล้วปรับเพิ่มขึ้นทีละน้อยตามดุลพินิจของแพทย์ (ดูหัวข้อขนาดยาและวิธีบริหารยา)

6. การเพิ่มคุณภาพชีวิตในผู้ป่วยที่ได้รับการดูแลแบบประคับประคอง หรือผู้ป่วยระยะสุดท้ายของชีวิต (end of life) ซึ่งเป็นการตัดสินใจของผู้รักษา มีข้อเสนอแนะดังนี้⁽¹⁰⁾

- ไม่แนะนำให้ใช้เป็นผลิตภัณฑ์กัญชาเป็นการรักษาเริ่มต้น
- แนะนำให้ใช้ผลิตภัณฑ์กัญชาเป็นการรักษาเสริมหรือควบรวมกับวิธีการรักษามาตรฐาน

✦ ผลิตภัณฑ์กัญชาทางการแพทย์น่าจะได้ประโยชน์ (ในการควบคุมอาการ)

ผลิตภัณฑ์กัญชาประเภทนี้มีหลักฐานทางวิชาการที่มีคุณภาพสนับสนุนมีจำนวนจำกัด⁽⁶⁾ ซึ่งต้องการข้อมูลการศึกษาวิจัยเพื่อสนับสนุนต่อไป

อย่างไรก็ตาม ในกรณีที่มีผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วยวิธีมาตรฐานแล้วไม่สามารถควบคุมอาการของโรคได้ หากจะนำผลิตภัณฑ์กัญชามาใช้กับผู้ป่วยเฉพาะราย⁽⁹⁾ ปฏิญญาเฮลซิงกิของแพทยสมาคมโลก (ค.ศ.2013) ข้อ 37⁽⁹⁾ ระบุว่ามีความเป็นไปได้หากไม่มีวิธีการรักษาอื่น ๆ หรือมีวิธีการรักษาแต่ไม่เกิดประสิทธิผล ภายหลังจากได้ปรึกษาหารือผู้เชี่ยวชาญและได้รับความยินยอมจากผู้ป่วยหรือญาติโดยชอบธรรมแล้ว แพทย์อาจเลือกวิธีการที่ยังไม่ได้พิสูจน์ หากมีดุลพินิจว่าวิธีการนั้น ๆ อาจช่วยชีวิตผู้ป่วย พื้นฟูสุขภาพ หรือลดความทุกข์ทรมานของผู้ป่วยได้ วิธีการดังกล่าวควรนำไปเป็นวัตถุประสงค์ของการวิจัยโดยออกแบบให้ประเมินความปลอดภัยและประสิทธิผลควบคู่กันไป รวมถึงต้องบันทึกข้อมูลผู้ป่วยทุกราย และหากเหมาะสมควรเผยแพร่ให้สาธารณะได้ทราบ

การใช้ผลิตภัณฑ์กัญชาเพื่อรักษาผู้ป่วยเฉพาะรายและดำเนินการเก็บข้อมูลวิจัยควบคู่กันไป ซึ่งอาจมีรูปแบบการวิจัยในลักษณะการวิจัยเชิงสังเกต (observational study) และ/ หรือ การวิจัยจากสถานการณ์ที่ใช้รักษาผู้ป่วยจริง (actual used research)

โรคและภาวะของโรคในกลุ่มนี้ อาทิ

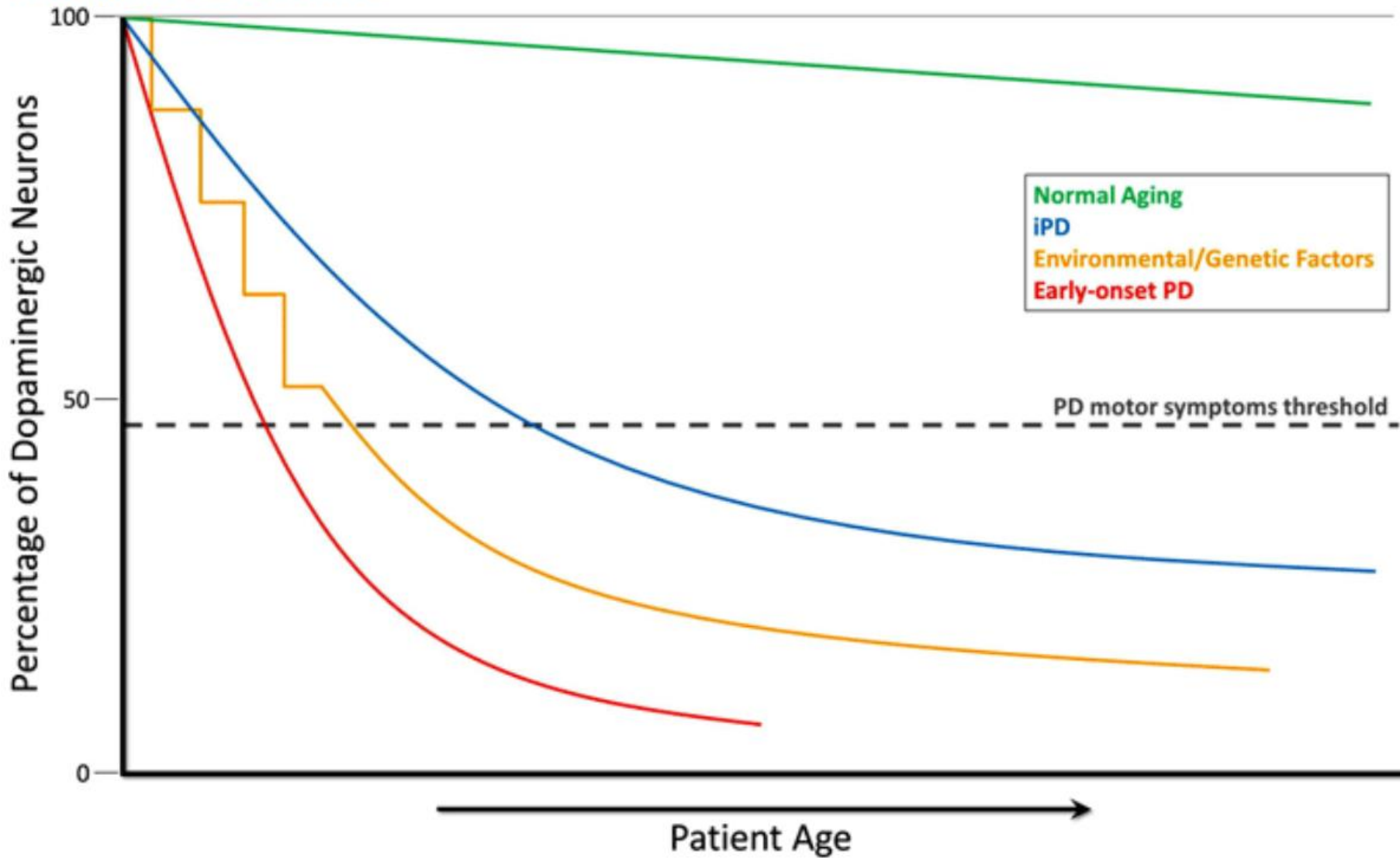
1. โรคพาร์กินสัน
2. โรคอัลไซเมอร์
3. โรควิตกกังวลไปทั่ว (generalized anxiety disorders)
4. โรคปลอกประสาทอักเสบ (demyelinating diseases) อื่น ๆ อาทิ neuromyelitis optica และ autoimmune encephalitis

Pathophysiology

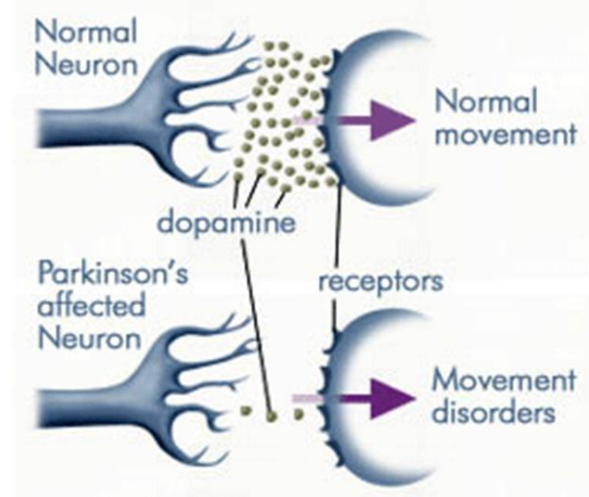
- It is a neurodegenerative disease with a progression.
- There is strong evidence that it first affects the dorsal motor nucleus of the vagus nerve and the olfactory bulbs and nucleus, then the locus coeruleus, and eventually the substantia nigra. Cortical areas of the brain are affected at a later stage.
- The loss of dopaminergic neurons in the substantia nigra, resulting in the loss of control of voluntary movements, which manifests as tremor, rigidity, and bradykinesia.

Evolution of Dopamine Depletion in Parkinson's Disease

dopamine receptors on the post-synaptic membrane. Source: anti-agingfirewalls.com.



Dopamine levels in a normal and a Parkinson's affected neuron.



Effects of Cannabis in Parkinson's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis

Article type: Systematic Review

Authors: Urbi, Berzenn^{a; b} | Corbett, Joel^c | Hughes, Ian^a | Owusu, Maame Amma^a | Thorning, Sarah^a | Broadley, Simon A.^{b; c} | Sabet, Arman^{b; c} | Heshmat, Saman^{b; d; *}

Affiliations: [a] Office for Research Governance and Development, Gold Coast Hospital and Health Service, QLD, Australia | [b] School of Medicine, Griffith University, QLD, Australia | [c] Department of Neurology, Gold Coast Hospital and Health Service, QLD, Australia | [d] UQCCR, Centre for Clinical Research, University of Queensland, QLD Australia

Correspondence: [*] Correspondence to: Dr. Saman Heshmat, Department of Neurology, Gold Coast University Hospital, 1 Hospital Blvd., Southport, QLD 4215, Australia. E-mail: Saman.Heshmat@health.qld.gov.au.

Abstract: The legalization of cannabis in many countries has allowed many Parkinson's disease (PD) patients to turn to cannabis as a treatment. As such there is a growing interest from the PD community to be properly guided by evidence regarding potential treatment benefits of cannabis. This systematic review and meta-analysis aims to compile the best available evidence to help guide patients and their family, clinicians and researchers make informed decisions. A systematic search of the literature was conducted in June 2021. Five randomized controlled studies and eighteen non-randomized studies investigated cannabis treatment in PD patients. No compelling evidence was found to recommend the use of cannabis in PD patients. However, a potential benefit was identified with respect to alleviation of PD related tremor, anxiety, pain, improvement of sleep quality and quality of life. Given the relative paucity of well-designed randomized studies, there is an identified need for further investigation, particularly in these areas.

Keywords: Cannabis, Parkinson's disease, efficacy of cannabis, tremor, UPDRS

DOI: 10.3233/JPD-212923

Journal: *Journal of Parkinson's Disease*, vol. 12, no. 2, pp. 495-508, 2022

Accepted 5 December 2021 | **Published:** 15 February 2022

Pros and Cons of Marijuana in Treatment of Parkinson's Disease

Rikinkumar S. Patel ¹ , Saher Kamil ² , Mansi R. Shah ³ , Narmada Neerja Bhimanadham ⁴ , Sundus Imran ⁵

1. Psychiatry, Griffin Memorial Hospital, Norman, USA 2. Psychiatry, Austin Hospital, Austin, USA 3. Psychiatry, Northwell Zucker Hillside Hospital, Glen Oaks, USA 4. Public Administration / Health Care Administration, Drake University, Des Moines, USA 5. Neurology, Indiana University School of Medicine, Indianapolis, USA

✉ **Corresponding author:** Rikinkumar S. Patel, rpatel_09@arcadia.edu

Disclosures can be found in Additional Information at the end of the article

Abstract

Parkinson's disease (PD) is the second most common neurodegenerative disorder of adult onset in the United States. It is a debilitating condition and presents with both motor and non-motor symptoms. Current treatment options are scarce and include replacement of dopamine deficiency with levodopa which targets only motor symptoms of the disorder, does not halt its progression, and is associated with side effects of its own, including dyskinesia. With medical marijuana gaining popularity and being legalized in the United States, we examined the pros and cons of marijuana in the treatment of Parkinson's disease.

Pros and cons

- Pros: Medical marijuana has been observed to improve both motor and non-motor symptoms including bradykinesia, rigidity, tremor, sleep, and pain.
- Cons: It is well known that marijuana can cause impairment in working memory and may have a positive association with depression.

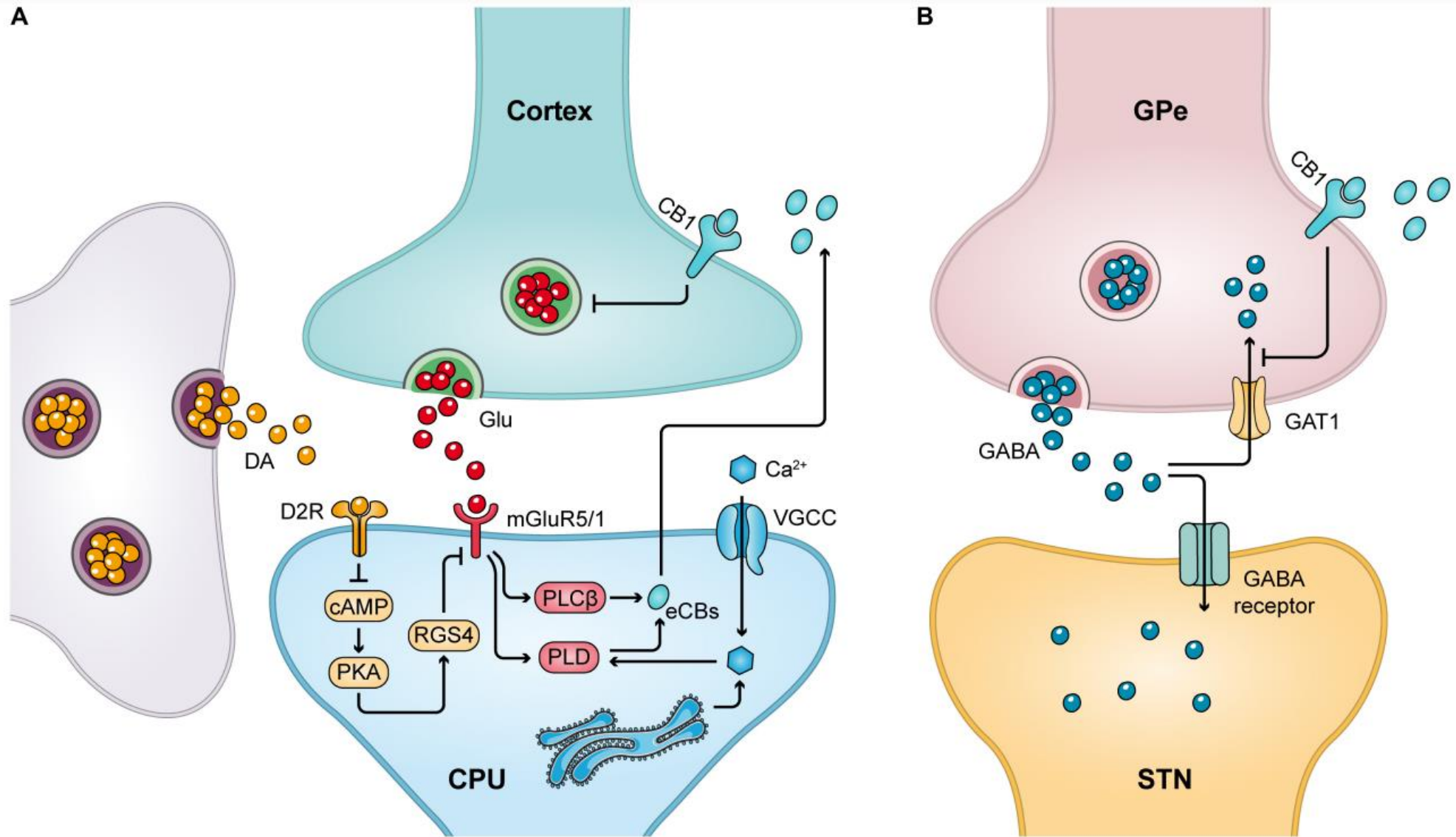


FIGURE 2 | CB1 receptor-mediated retrograde signaling mechanism. **(A)** Release of Glu from the cortical striatal glutamatergic neurons can stimulate the release of eCBs from postsynaptic neurons, which in turn acts on CB1 receptors in the presynaptic membrane to inhibit presynaptic Glu release. Meanwhile, dopaminergic neurons can promote cannabinoid production by decreasing postsynaptic RGS4 phosphorylation levels. **(B)** Stimulation of the presynaptic CB1 receptor in GPe inhibits the reuptake of GABA by GABA transporter protein 1 (GAT1), thereby increasing local GABA levels.

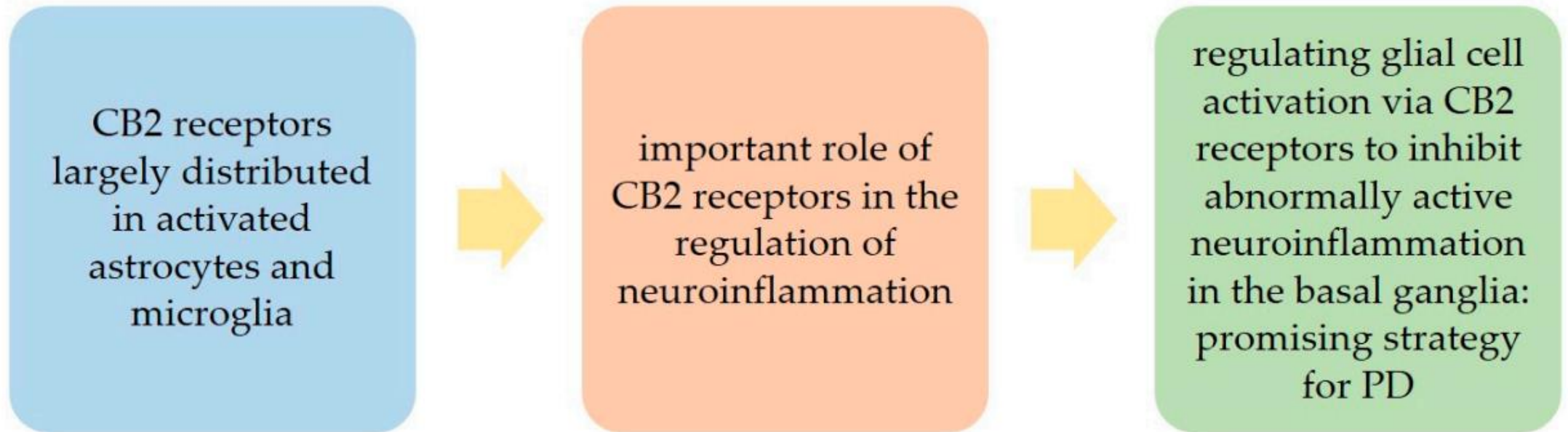


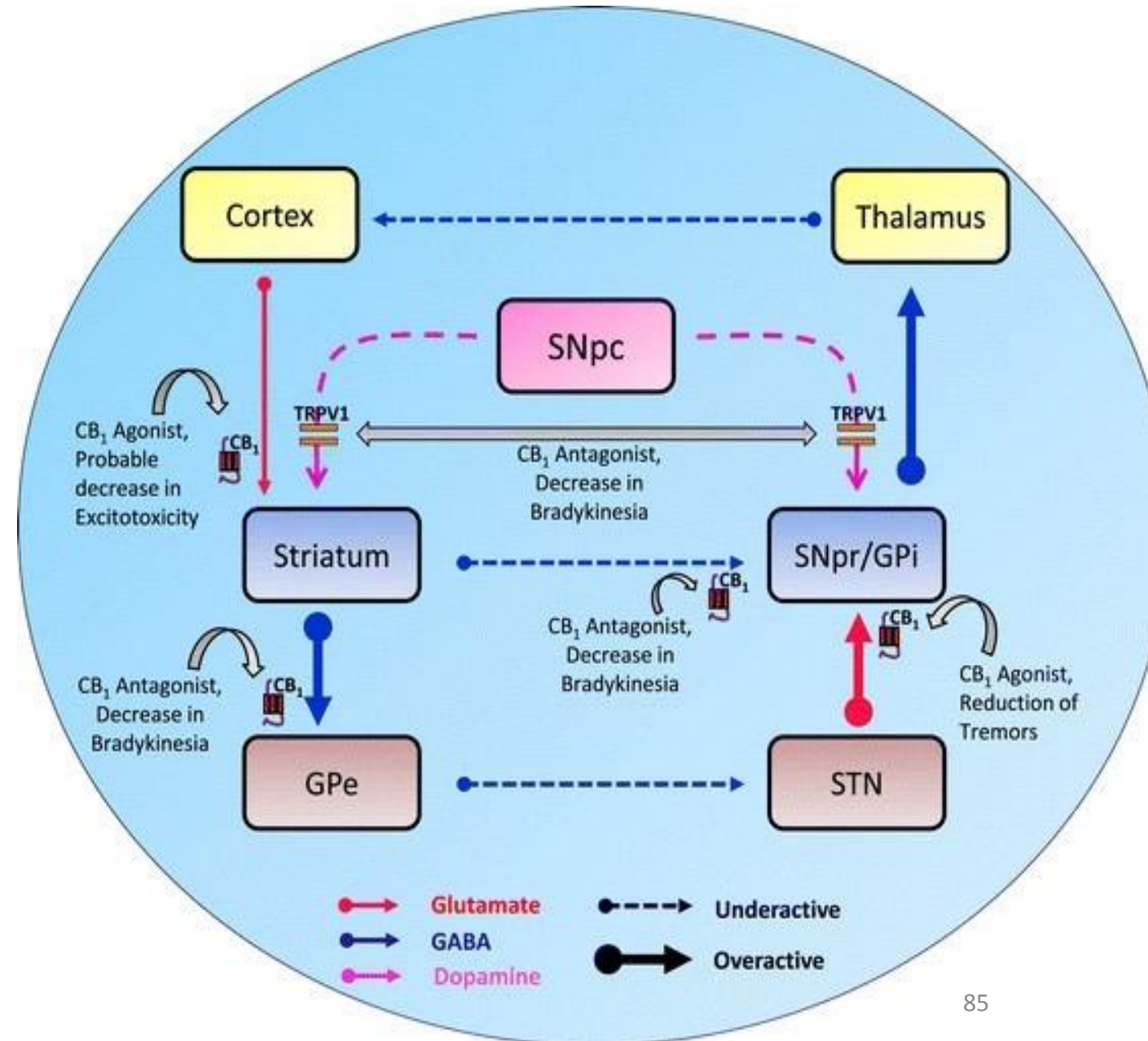
Figure 1. Potential value of the role of the cannabinoid type 2 (CB2) receptors in the regulation of neuroinflammation in Parkinson's disease (PD).

Basal ganglial circuitry in Parkinson's disease (PD) and tentative cannabinoid targets to improve motor disability in PD.

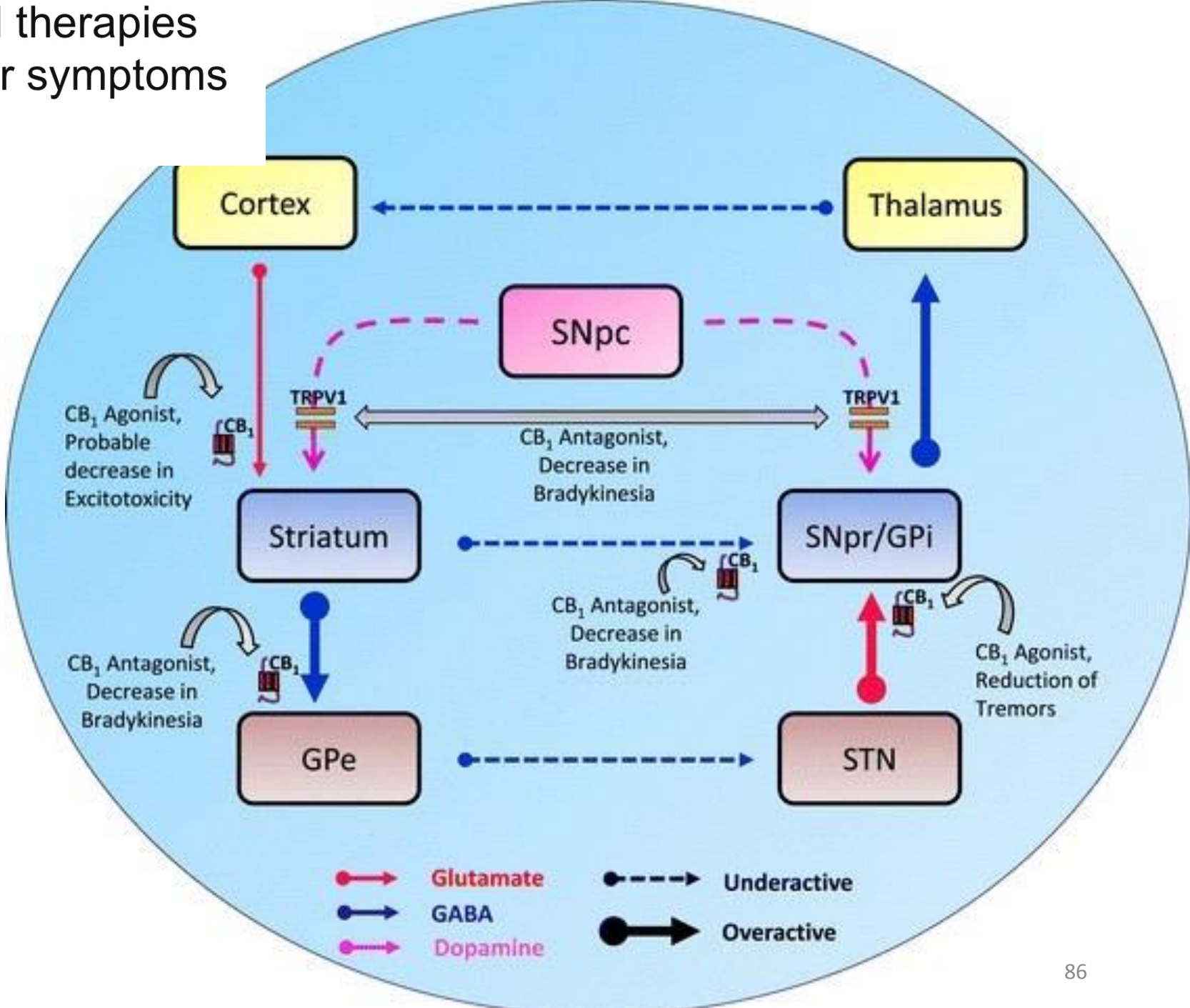
- Progressive loss of dopaminergic innervation in PD causes overactivity of the indirect (inhibitory) pathway, resulting in excess glutamatergic drive to the GPi and SNpr and diminished activity of the inhibitory GABAergic direct pathway, further disinhibiting the activity of the GPi and SNpr.
- As output nuclei (GPi and SNpr) use the inhibitory neurotransmitter GABA, this amplified basal ganglia output leads to extreme inhibition of the motor thalamus which acts as a "brake" on motor activity;
- thus, resulting in the onset of parkinsonian syndrome.
- The neural circuitry above depicts various possible cannabinoid-based targets (CB1, CB2, and TRPV1 receptors) that can be used to mitigate the symptoms observed in PD.

Abbreviations:

- CB1, cannabinoid receptor 1;
- TRPV1, transient receptor potential vanilloid 1;
- GPe, external segment of the globus pallidus;
- GPi, internal segment of the globus pallidus;
- SNpc, substantia nigra pars compacta;
- SNpr, substantia nigra pars reticulata;
- STN, subthalamic nucleus;
- GABA, gamma-aminobutyric acid.



Promising cannabinoid-based therapies for Parkinson's disease: Motor symptoms to neuroprotection



ResearchGate Join for free Login

Home > Hydrocarbon > Organic Chemicals > Terpenes > Chemistry > Organic Chemistry > Cannabinoids

Article PDF Available

Promising cannabinoid-based therapies for Parkinson's disease: Motor symptoms to neuroprotection

April 2015 · Molecular Neurodegeneration 10(1):17
 DOI:10.1186/s13024-015-0012-0
 Source · PubMed
 License · CC BY 4.0

Authors:

- Sandeep More
- Dong-Kug Choi
Konkuk University

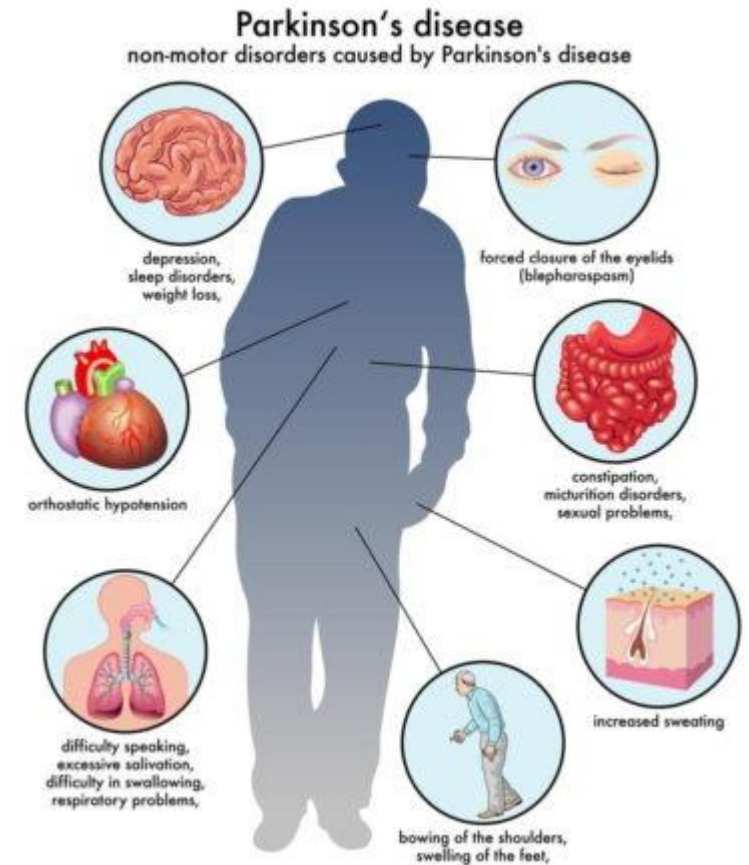
7/19/2024

How does THC work?

- When a person smokes marijuana, **THC overwhelms the EC system**, quickly attaching to cannabinoid receptors throughout the brain and body.
- This interferes with the **ability of natural cannabinoids to do their job of fine-tuning communication between neurons**, which can throw the entire system off balance.

Parkinson's Disease: What Is It?

- Parkinson's disease (PD) is a progressive nervous system disorder that affects movement and motor control.
- Symptoms are gradual and often begin with little more than a slight tremor in one hand (asymmetric resting tremor).
- In more advanced stages of the disease, victims may experience cognitive impairment, difficulty walking, masked facial expressions, and trembling of upper and lower extremities.



Parkinson's disease (PD)

- เป็นโรคความเสื่อมของระบบประสาท neurodegenerative disease ที่พบได้บ่อย
- เกิดจากการเสื่อมตายของเซลล์สมองที่ basal ganglia รวมถึง caudate putamen, globus pallidus interna, substantia nigra
- มีสารเคมีในสมองที่เรียกว่าโดปามีนลดลง
- เกิดอาการสั่น แข็งเกร็ง เคลื่อนไหวช้าและทรงตัวไม่ดี

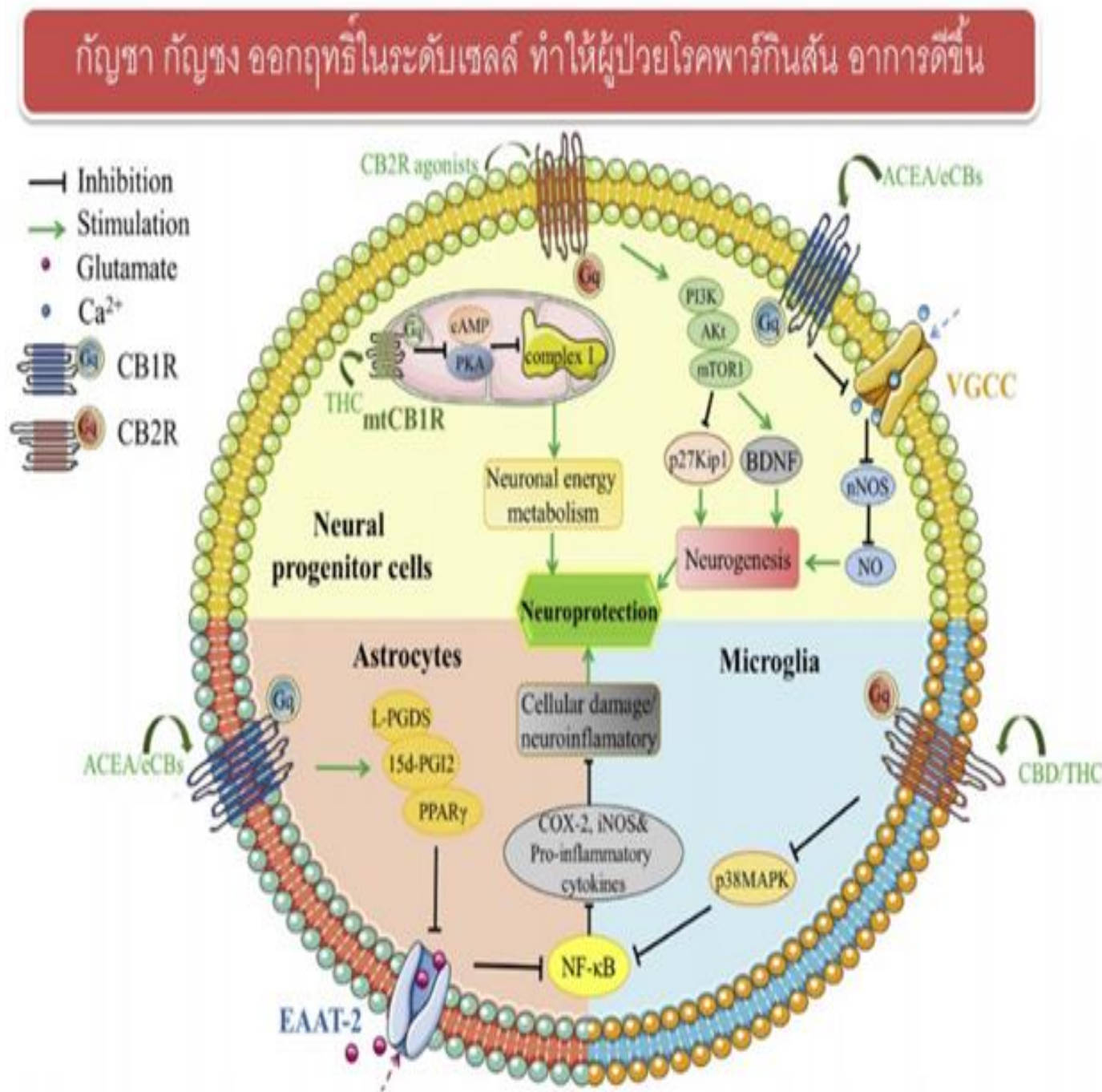
Parkinson's disease (PD)

- พบว่ามีกำรเพิ่มระดับ AEA ใน PD
- และพบระดับ AEA สูงในน้ำไขสันหลังของผู้ป่วย PD ที่ไม่ได้รักษา
- การใช้ cannabinoid receptor agonist and antagonist ยังต้องศึกษากันต่อไปในอนาคต

Cannabis and Parkinsonism

- โดยมีการศึกษาค้นพบว่า การส่งสัญญาณของระบบเอ็นโดแคนนาบินอยด์ที่มีประสิทธิภาพสามารถทำให้การเคลื่อนไหวของร่างกายมีประสิทธิภาพดีขึ้น
- ซึ่งสารสื่อประสาทหลักที่เกี่ยวข้องกับโรคพาร์กินสันนั้น ก็คือ สารสื่อประสาทโดปามีน ซึ่งพบว่า การลดลงของสารสื่อประสาทชนิดนี้ หรือความไม่สมดุลในสมองส่งผลให้มีผลต่อการทรงตัวหรือเคลื่อนไหวร่างกาย จึงทำให้เกิดอาการของโรคพาร์กินสัน
- ระบบเอ็นโดแคนนาบินอยด์เช่น **AEA** และ **2-AG** สามารถออกฤทธิ์ ในการส่งสัญญาณที่เกี่ยวข้องกับสารโดปามีนได้ด้วยเช่นกัน
- สารไฟโตแคนนาบินอยด์จากกัญชา ก็มีบทบาทในการควบคุมการทำงานหรือมีผลต่อการทำงานเหมือนระบบเอ็นโดแคนนาบินอยด์ ซึ่งสัมพันธ์กับการควบคุมระบบการเคลื่อนไหวและทรงตัวของมนุษย์ด้วย
- กัญชา กัญชง ยังสามารถลดการอักเสบของเซลล์สมอง ซึ่งเป็นสาเหตุสำคัญที่ทำให้ระบบสารสื่อประสาทในผู้ป่วยพาร์กินสันทำงานผิดปกติไป
- สารไฟโตแคนนาบินอยด์จากกัญชามีคุณสมบัติปกป้องสมอง
- สาร **THC** และ สาร **CBD** การกระตุ้นตัวรับ **CB1** จะทำให้อาการสั่นของผู้ป่วยดีขึ้น

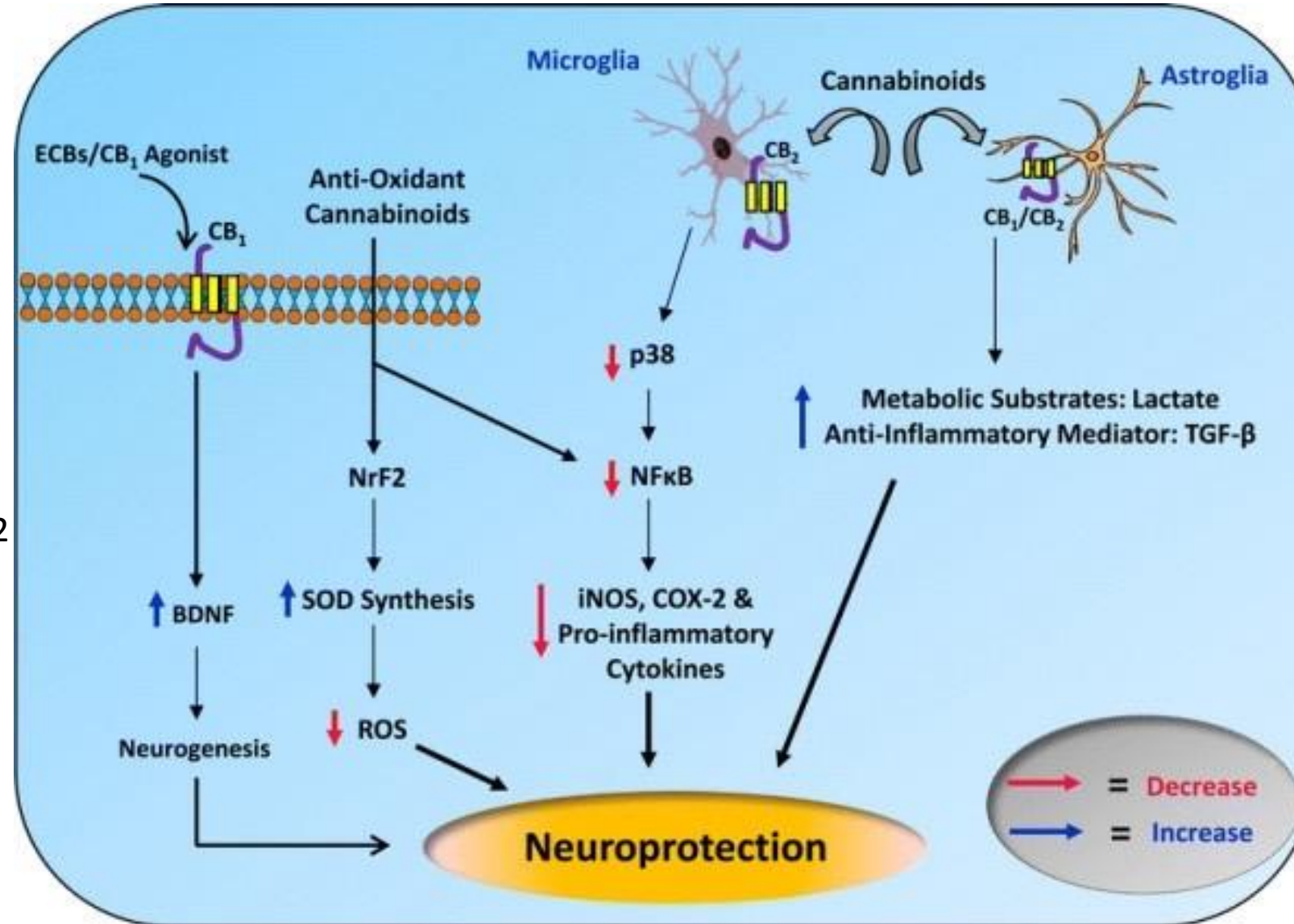
7/19/2024



Probable mechanisms to describe the neuroprotective (independent of the CB1 receptor) action of cannabinoids in PD.

Abbreviations:

- CB1, cannabinoid receptor 1;
- CB2, cannabinoid receptor 2
- BDNF, Brain derived neurotrophic factor;
- ECBs, Endocannabinoids;
- ROS, reactive oxygen species;
- SOD, superoxide dismutase;
- NrF2, nuclear factor erythroid 2-related factor 2
- NFκB, nuclear factor kappa-B;
- p38 mitogen-activated protein kinases;
- iNOS, inducible nitric oxide synthase;
- COX-2, cyclooxygenase-2;
- TGF-β, transforming growth factor beta.



Which condition has evidence of medical cannabis demonstrating some clear improvement in symptoms?

- Spasticity of multiple sclerosis 44.79% (185 votes)
- Parkinson disease 23.97% (99 votes)
- Post-traumatic stress disorder 21.79% (90 votes)
- Major depression 9.44% (39 votes)

Is cannabis work?

TABLE. Available Evidence of Cannabis Efficacy^{6,8,24,26}

Not Enough Evidence to Recommend Routine Clinical Use	No Clear Evidence of Clinical Benefits	Evidence Demonstrates Some Clear Improvement in Symptoms	Available Evidence Supports Improvement in Some Cases
Alzheimer disease	Acute pain	Chemotherapy-induced nausea/vomiting	Seizures
Parkinson disease	Glaucoma	Chronic pain	Cachexia related to HIV/cancer
PTSD	Tremor in MS	Spasticity in MS	Schizophrenia
	Major depression	Generalized anxiety	Psychosis
	Huntington disease	Social anxiety	Sleep disorders

MS, multiple sclerosis; PTSD, post-traumatic stress disorder

Pro-resolving anti-inflammation mediators good sleep promoting glimphatic system with less amyloid burden

**Neurodegenerative disease
= abnormal proteostasis
= neuroproteinopathy
= misfolded protein disease
= neuroinflammation**

npj | Aging and
Mechanisms of Disease

www.nature.com/npjamd
All rights reserved 2056-3973/16

ARTICLE OPEN

Amyloid proteotoxicity initiates an inflammatory response blocked by cannabinoids

Antonio Currais¹, Oswald Quehenberger^{2,3}, Aaron M Armando², Daniel Daugherty¹, Pam Maher¹ and David Schubert¹

The beta amyloid (A β) and other aggregating proteins in the brain increase with age and are frequently found within neurons. The mechanistic relationship between intracellular amyloid, aging and neurodegeneration is not, however, well understood. We use a proteotoxicity model based upon the inducible expression of A β in a human central nervous system nerve cell line to characterize a distinct form of nerve cell death caused by intracellular A β . It is shown that intracellular A β initiates a toxic inflammatory response leading to the cell's demise. A β induces the expression of multiple proinflammatory genes and an increase in both arachidonic acid and eicosanoids, including prostaglandins that are neuroprotective and leukotrienes that potentiate death. Cannabinoids such as tetrahydrocannabinol stimulate the removal of intraneuronal A β , block the inflammatory response, and are protective. Altogether these data show that there is a complex and likely autocatalytic inflammatory response within nerve cells caused by the accumulation of intracellular A β , and that this early form of proteotoxicity can be blocked by the activation of cannabinoid receptors.

Parkinson's Disease Causes

- Scientists have yet to discover a single cause they can concretely attribute to the onset of Parkinson's disease. However, the hallmark of Parkinson's disease is the loss of neurons in the brain responsible for making the chemical [dopamine](#). Once dopamine levels fall, the result is abnormal brain activity, which may result in Parkinson's symptoms.
- It does appear that several factors may play a role in the early onset of Parkinson's disease:
- **Genetics:** There are genetic mutations that can cause this condition. They are rare, barring instances where several family members are affected by Parkinson's. Specific gene variations also increase the risk, but each genetic marker carries a small risk by itself.
- **Toxins:** Excessive exposure to environmental toxins could increase the risk of developing the condition. Examples include exposure to pesticides and herbicides.
- **Gender:** As mentioned above, men are 1.5 times more likely to get Parkinson's than women.
- **Age:** 96% of PD patients are aged 50+.
- **Lewy Bodies:** Clumps of substances found in brain cells may be microscopic markers of PD. While researchers haven't established a concrete link, they believe there is a real correlation between Lewy bodies and PD. Another critical substance is alpha-synuclein. This compound is in all Lewy bodies and appears in a form that cells cannot break down.

What Are the Conventional Medical Treatments for Parkinson's Disease?

- Parkinson's disease is not curable, but medications are on the market designed to help control and manage symptoms. While these drugs can lead to initial improvement, their effect wears off over time. Examples of possible medication options include:
- Carbidopa-levodopa: Doctors feel this is the most effective PD medication. Levodopa is a natural chemical that goes into the brain and converts to dopamine. It is combined with carbidopa because the latter protects levodopa from being converted into dopamine outside the brain.
- Dopamine Agonists: This treatment mimics dopamine effects in the brain.
- MAO B Inhibitors: This set of drugs prevents dopamine breakdown by inhibiting the brain enzyme MOA B, which metabolizes dopamine.
- There are also surgical options to help treat Parkinson's, such as deep brain stimulation (DBS). Like all surgeries, DBS carries risks, such as brain hemorrhage. Few medications provide more than medium-term relief from symptoms. As a consequence, researchers have investigated the potential for cannabis to help PD patients in recent years.

Marijuana for Parkinson's Disease: Highlighting the Effects of a Variety of Strain Types strains-for-Parkinson

1 – **Kush Strains:** potent marijuana strains that routinely possess very high levels of THC. The Kush high is typically gradual, and some users may not even notice it until they are completely relaxed. Kush strains are also known as big appetite boosters. As the high makes its way down the body, many may feel a tingling sensation that eases tight muscles. All in all, Kush strains are highly sedative strains and are often best used at night. They provide a joyous high that can lighten the mood, relieve stress, and ease tension and spasticity throughout the body.

2 – **Citrus Strains:** Citrus strains provide a range of sweet, fruity scents and are known for their aromatic terpene profile. Some popular citrus strains include Lemon Tree, Grapefruit, Clementine, and Pineapple Express. In terms of THC content, citrus strains are rarely recommended for novices. They often boast THC content well over 20%, and many report feeling effects within minutes. These strains produce a euphoric head high, and users may experience a whole-body numbing sensation that helps to soothe the muscles.

3 – **High-CBD Strains:** Across the U.S., individuals are enjoying increased access to high-CBD cannabis strains, some of which even come from hemp. Hemp strains are high in CBD, but possess THC levels of 0.3% or less; meaning they do not produce a high. Also, since hemp is a legal crop under the 2018 U.S. Farm Bill, CBD-rich hemp flower can quite easily be found and purchased in most U.S. states, without the need for a medical cannabis card.

As far as potential use among Parkinson's patients, CBD is known to possess a variety of therapeutic benefits, including muscle relief, spasticity relief, and help with sleeping. (Again, it's important to point out that neither hemp nor marijuana is a medically-approved treatment option for PD). Examples of popular high-CBD strains include Harlequin, Harle-Tsu, and Ringo's Gift.

4 – **1:1 CBD/THC Strains:** For patients with access to legal medical or recreational cannabis dispensaries, another great medicinal option is strains that boast a roughly 1:1 CBD-to-THC content. These strains pose immense medical potential, and like the high-CBD/low-THC strains, produce much milder intoxicating/mind-altering effects. Popular 1:1 CBD strains include Sweet and Sour Widow, Pennywise, and Cannatonic.

5 – **Diesel Strains:** Diesel strains include some of the most iconic landrace strains of all time. These are incredibly potent strains which boast immense mind-altering effects. In combination with the intense high that is produced, however, comes tremendous potential for pain and muscle spasm relief. Diesel strains are not recommended for beginner cannabis users – especially those with Parkinson's disease that have little to no experience using marijuana.

Effect of medical cannabis on thermal quantitative measurements of pain in patients with Parkinson's disease

- . 2017 Mar;21(3):486-493. doi: 10.1002/ejp.942. Epub 2016 Oct 10.
- A Shohet 1 2, A Khlebtovsky 1 2, N Roizen 1 2, Y Roditi 1 2, R Djaldetti 1 2
- PMID: 27723182 DOI: 10.1002/ejp.942
- Background: Cannabis can alleviate pain of various etiologies. This study assessed the effect of cannabis on motor symptoms and pain parameters in patients with Parkinson's disease (PD).
- Methods: Twenty patients with PD who were licensed to use cannabis underwent evaluation before and 30 min after cannabis consumption and again after long-term use. Motor function was assessed with the Unified PD Rating scale (UPDRS) by two raters, one blinded. Pain was assessed with the Pain Rating Index (PRI) and Visual Analogue Scale (VAS) of the short-form McGill Pain Questionnaire. Thermal quantitative sensory testing (QST) was performed in 18 patients. The two consecutive QST measurements were validated in 12 cannabis-naïve patients with PD.
- Results: There was a significant decrease from baseline to 30 min after cannabis consumption in mean motor UPDRS score (38.1 ± 18 to 30.4 ± 15.6 , $p < 0.0001$), total PRI (27 ± 13.5 to 9.7 ± 11 , $p = 0.001$), and VAS score (6.4 ± 2.8 to 3.6 ± 3.1 , $p = 0.0005$). Mean cold pain threshold decreased significantly in the more affected limb, but only after exclusion of two patients who consumed cannabis by vaporizer rather than smoking (19.5 ± 5.2 to 15.6 ± 8.7 °C, $p = 0.02$). After long-term (median 14 weeks) exposure, mean heat pain threshold decreased significantly in the more affected limb in all treated patients (43.6 ± 3.5 to 40.9 ± 3.3 °C, $p = 0.05$) and in cannabis smokers (43.7 ± 3.6 to 40.3 ± 2.5 °C, $p = 0.008$).
- Conclusions: Cannabis improved motor scores and pain symptoms in PD patients, together with a dissociate effect on heat and cold pain thresholds. Peripheral and central pathways are probably modulated by cannabis.
- Significance: Quantitative sensory test results are significantly altered following cannabis consumption in patients with PD. Cannabis probably acts on pain in PD via peripheral and central pathways.
- © 2016 European Pain Federation - EFIC®.

Observational Study Clin Neuropharmacol Cannabis (medical marijuana) treatment for motor and non-motor symptoms of Parkinson disease: an open-label observational study

- . 2014 Mar-Apr;37(2):41-4. doi: 10.1097/WNF.000000000000016.
- Itay Lotan 1, Therese A Treves, Yaniv Roditi, Ruth Djaldetti
- PMID: 24614667 DOI: 10.1097/WNF.000000000000016
- Objective: The use of cannabis as a therapeutic agent for various medical conditions has been well documented. However, clinical trials in patients with Parkinson disease (PD) have yielded conflicting results. The aim of the present open-label observational study was to assess the clinical effect of cannabis on motor and non-motor symptoms of PD.
- Methods: Twenty-two patients with PD attending the motor disorder clinic of a tertiary medical center in 2011 to 2012 were evaluated at baseline and 30 minutes after smoking cannabis using the following battery: Unified Parkinson Disease Rating Scale, visual analog scale, present pain intensity scale, Short-Form McGill Pain Questionnaire, as well as Medical Cannabis Survey National Drug and Alcohol Research Center Questionnaire.
- Results: Mean (SD) total score on the motor Unified Parkinson Disease Rating Scale score improved significantly from 33.1 (13.8) at baseline to 23.2 (10.5) after cannabis consumption ($t = 5.9$; $P < 0.001$). Analysis of specific motor symptoms revealed significant improvement after treatment in tremor ($P < 0.001$), rigidity ($P = 0.004$), and bradykinesia ($P < 0.001$).
- Conclusions: There was also significant improvement of sleep and pain scores. No significant adverse effects of the drug were observed. The study suggests that cannabis might have a place in the therapeutic armamentarium of PD. Larger, controlled studies are needed to verify the results.

Cannabis and its derivatives for the use of motor symptoms in Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis

- Susan J Thanabalasingam 1, Brandan Ranjith 2, Robyn Jackson 1, Don Thiwanka Wijeratne 3
- PMID: 34104218 PMCID: PMC8161868 DOI: 10.1177/17562864211018561
- Background: Recent changes to the legal status of cannabis across various countries have renewed interest in exploring its use in Parkinson's disease (PD). The use of cannabinoids for alleviation of motor symptoms has been extensively explored in pre-clinical studies.
- Objective: We aim to systematically review and meta-analyze literature on the use of medical cannabis or its derivatives (MC) in PD patients to determine its effect on motor function and its safety profile.
- Methods: We reviewed and analyzed original, full-text randomized controlled trials (RCTs) and observational studies. Primary outcomes were change in motor function and dyskinesia. Secondary outcomes included adverse events and side effects. All studies were analyzed for risk of bias.
- Results: Fifteen studies, including six RCTs, were analyzed. Of these, 12/15 (80%) mention concomitant treatment with antiparkinsonian medications, most commonly levodopa. Primary outcomes were most often measured using the Unified Parkinson Disease Rating Scale (UPDRS) among RCTs and patient self-report of symptom improvement was widely used among observational studies. Most of the observational data lacking appropriate controls had effect estimates favoring the intervention. However, the controlled studies demonstrated no significant motor symptom improvement overall. The meta-analysis of three RCTs, including a total of 83 patients, did not demonstrate a statistically significant improvement in UPDRS III score variation (MD -0.21, 95% CI -4.15 to 3.72; $p = 0.92$) with MC use. Only one study reported statistically significant improvement in dyskinesia ($p < 0.05$). The intervention was generally well tolerated. All RCTs had a high risk of bias.
- Conclusion: Although observational studies establish subjective symptom alleviation and interest in MC among PD patients, there is insufficient evidence to support its integration into clinical practice for motor symptom treatment. This is primarily due to lack of good quality data.

Cannabidiol: pharmacology and potential therapeutic role in epilepsy and other neuropsychiatric disorders

- Orrin Devinsky 1, Maria Roberta Cilio, Helen Cross, Javier Fernandez-Ruiz, Jacqueline French, Charlotte Hill, Russell Katz, Vincenzo Di Marzo, Didier Jutras-Aswad, William George Notcutt, Jose Martinez-Orgado, Philip J Robson, Brian G Rohrback, Elizabeth Thiele, Benjamin Whalley, Daniel Friedman
- PMID: 24854329 PMCID: PMC4707667 DOI: 10.1111/epi.12631
- To present a summary of current scientific evidence about the cannabinoid, cannabidiol (CBD) with regard to its relevance to epilepsy and other selected neuropsychiatric disorders. We summarize the presentations from a conference in which invited participants reviewed relevant aspects of the physiology, mechanisms of action, pharmacology, and data from studies with animal models and human subjects. Cannabis has been used to treat disease since ancient times. $\Delta(9)$ -Tetrahydrocannabinol ($\Delta(9)$ -THC) is the major psychoactive ingredient and CBD is the major nonpsychoactive ingredient in cannabis. Cannabis and $\Delta(9)$ -THC are anticonvulsant in most animal models but can be proconvulsant in some healthy animals. The psychotropic effects of $\Delta(9)$ -THC limit tolerability. CBD is anticonvulsant in many acute animal models, but there are limited data in chronic models. The antiepileptic mechanisms of CBD are not known, but may include effects on the equilibrative nucleoside transporter; the orphan G-protein-coupled receptor GPR55; the transient receptor potential of vanilloid type-1 channel; the 5-HT_{1a} receptor; and the $\alpha 3$ and $\alpha 1$ glycine receptors. CBD has neuroprotective and antiinflammatory effects, and it appears to be well tolerated in humans, but small and methodologically limited studies of CBD in human epilepsy have been inconclusive. More recent anecdotal reports of high-ratio CBD: $\Delta(9)$ -THC medical marijuana have claimed efficacy, but studies were not controlled. CBD bears investigation in epilepsy and other neuropsychiatric disorders, including anxiety, schizophrenia, addiction, and neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. However, we lack data from well-powered double-blind randomized, controlled studies on the efficacy of pure CBD for any disorder. Initial dose-tolerability and double-blind randomized, controlled studies focusing on target intractable epilepsy populations such as patients with Dravet and Lennox-Gastaut syndromes are being planned. Trials in other treatment-resistant epilepsies may also be warranted. A PowerPoint slide summarizing this article is available for download in the Supporting Information section here.
- Wiley Periodicals, Inc. © 2014 International League Against Epilepsy.

Pharmacology of Medical Cannabis

- Md Ruhul Amin 1, Declan W Ali 2 3 4
- PMID: 31332738 DOI: 10.1007/978-3-030-21737-2_8
- The Cannabis plant has been used for many of years as a medicinal agent in the relief of pain and seizures. It contains approximately 540 natural compounds including more than 100 that have been identified as phytocannabinoids due to their shared chemical structure. The predominant psychotropic component is Δ 9-tetrahydrocannabinol (Δ 9-THC), while the major non-psychoactive ingredient is cannabidiol (CBD). These compounds have been shown to be partial agonists or antagonists at the prototypical cannabinoid receptors, CB1 and CB2. The therapeutic actions of Δ 9-THC and CBD include an ability to act as analgesics, anti-emetics, anti-inflammatory agents, anti-seizure compounds and as protective agents in neurodegeneration. However, there is a lack of well-controlled, double blind, randomized clinical trials to provide clarity on the efficacy of either Δ 9-THC or CBD as therapeutics. Moreover, the safety concerns regarding the unwanted side effects of Δ 9-THC as a psychoactive agent preclude its widespread use in the clinic. The legalization of cannabis for medicinal purposes and for recreational use in some regions will allow for much needed research on the pharmacokinetics and pharmacology of medical cannabis. This brief review focuses on the use of cannabis as a medicinal agent in the treatment of pain, epilepsy and neurodegenerative diseases. Despite the paucity of information, attention is paid to the mechanisms by which medical cannabis may act to relieve pain and seizures.

Practical considerations in medical cannabis administration and dosing

- Caroline A MacCallum 1, Ethan B Russo 2
- PMID: 29307505 DOI: 10.1016/j.ejim.2018.01.004
- Cannabis has been employed medicinally throughout history, but its recent legal prohibition, biochemical complexity and variability, quality control issues, previous dearth of appropriately powered randomised controlled trials, and lack of pertinent education have conspired to leave clinicians in the dark as to how to advise patients pursuing such treatment. With the advent of pharmaceutical cannabis-based medicines (Sativex/nabiximols and Epidiolex), and liberalisation of access in certain nations, this ignorance of cannabis pharmacology and therapeutics has become untenable. In this article, the authors endeavour to present concise data on cannabis pharmacology related to tetrahydrocannabinol (THC), cannabidiol (CBD) et al., methods of administration (smoking, vaporisation, oral), and dosing recommendations. Adverse events of cannabis medicine pertain primarily to THC, whose total daily dose-equivalent should generally be limited to 30mg/day or less, preferably in conjunction with CBD, to avoid psychoactive sequelae and development of tolerance. CBD, in contrast to THC, is less potent, and may require much higher doses for its adjunctive benefits on pain, inflammation, and attenuation of THC-associated anxiety and tachycardia. Dose initiation should commence at modest levels, and titration of any cannabis preparation should be undertaken slowly over a period of as much as two weeks. Suggestions are offered on cannabis-drug interactions, patient monitoring, and standards of care, while special cases for cannabis therapeutics are addressed: epilepsy, cancer palliation and primary treatment, chronic pain, use in the elderly, Parkinson disease, paediatrics, with concomitant opioids, and in relation to driving and hazardous activities.
- Copyright © 2018 European Federation of Internal Medicine. Published by Elsevier B.V. All rights reserved.

A randomised controlled trial of vaporised Δ 9-tetrahydrocannabinol and cannabidiol alone and in combination in frequent and infrequent cannabis users: acute intoxication effects

Nadia Solowij 1 2, Samantha Broyd 3, Lisa-Marie Greenwood 3, Hendrika van Hell 3, Dave Martellozzo 3, Kuna Rueb 3, Juanita Todd 4, Zheng Liu 5 6, Peter Galettis 7 5, Jennifer Martin 7 5, Robin Murray 8, Alison Jones 9, Patricia T Michie 4, Rodney Croft 3

PMID: 30661105 DOI: 10.1007/s00406-019-00978-2

- Access to cannabis and cannabinoid products is increasing worldwide for recreational and medicinal use.
- Two primary compounds within cannabis plant matter, Δ 9-tetrahydrocannabinol (THC) and cannabidiol (CBD), are both psychoactive, but only THC is considered intoxicating.
- There is significant interest in potential therapeutic properties of these cannabinoids and of CBD in particular.
- Some research has suggested that CBD may ameliorate adverse effects of THC, but this may be dose dependent as other evidence suggests possible potentiating effects of THC by low doses of CBD.
- We conducted a randomised placebo controlled trial to examine the acute effects of these compounds alone and in combination when administered by vaporisation to frequent and infrequent cannabis users. Participants ($n = 36$; 31 male) completed 5 drug conditions spaced one week apart, with the following planned contrasts: placebo vs CBD alone (400 mg); THC alone (8 mg) vs THC combined with low (4 mg) or high (400 mg) doses of CBD. Objective (blind observer ratings) and subjective (self-rated) measures of intoxication were the primary outcomes, with additional indices of intoxication examined.
- CBD showed some intoxicating properties relative to placebo. Low doses of CBD when combined with THC enhanced, while high doses of CBD reduced the intoxicating effects of THC.
- The enhancement of intoxication by low-dose CBD was particularly prominent in infrequent cannabis users and was consistent across objective and subjective measures.
- Most effects were significant at $p < .0001$. These findings are important to consider in terms of recommended proportions of THC and CBD in cannabis plant matter whether used medicinally or recreationally and have implications for novice or less experienced cannabis users. Trial registration: ISRCTN Registry Identifier: ISRCTN24109245.

Review

> CNS Neurol Disord Drug Targets, 2009 Dec;8(6):432-9.

doi: 10.2174/187152709789824642.

Cannabinoids and Parkinson's disease

Moisés García-Arencibia¹, Concepción García, Javier Fernández-Ruiz

Affiliations + expand

PMID: 19839934 DOI: 10.2174/187152709789824642

Abstract

Cannabinoid-based medicines have been proposed as clinically promising therapies in Parkinson's disease (PD), given the prominent modulatory function played by the cannabinoid signaling system in the basal ganglia. Supporting this pharmacological potential, the cannabinoid signaling system experiences a biphasic pattern of changes during the progression of PD. Thus, early and presymptomatic stages, characterized by neuronal malfunctioning but little evidence of neuronal death, are associated with desensitization/downregulation of CB(1) receptors. It was proposed that these losses may be part of the pathogenesis itself, since they can aggravate different cytotoxic insults

ACTIONS

“ Cite

☆ Favorites

SHARE



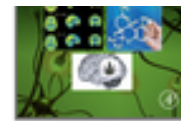
PAGE NAVIGATION

< Title & authors

Abstract

Similar articles


Cited by



Chapter 3 - Cannabinoids in Parkinson's disease

Ruth Concannon, David P. Finn, Eilís Dowd

Show more 

+ Add to Mendeley  Share  Cite

<https://doi.org/10.1016/B978-0-12-417041-4.00003-5>

[Get rights and content](#)

In recent years, the endocannabinoid system has emerged as a potential therapeutic target for the treatment of Parkinson's disease (PD). This is based on a number of convergent lines of evidence including the dense localization of components of the endocannabinoid system in brain regions involved in the control of movement as well as evidence of dysregulation of the endocannabinoid system in human PD patients. Moreover, studies in animal

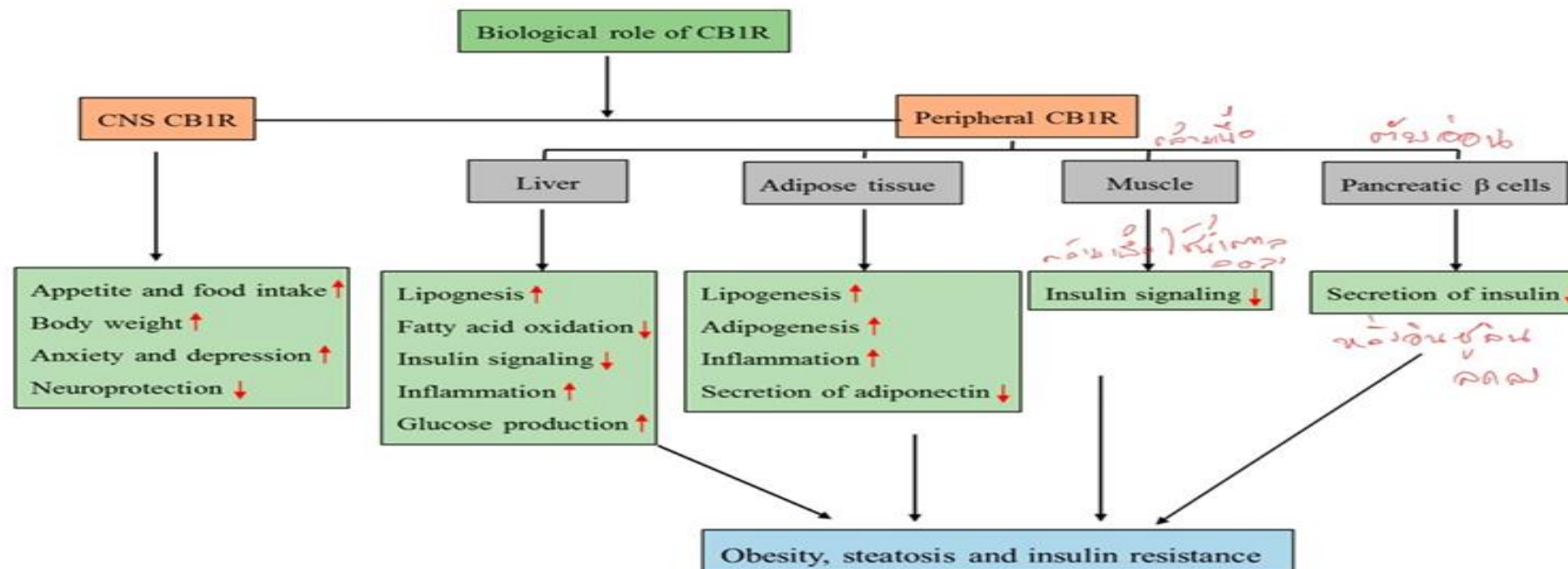
CBD and DM

บทบาทของ CB1 ต่อผู้ป่วยโรคเบาหวาน

- การกระตุ้น CB1 เป็นผลให้ตับอ่อนหลั่งอินซูลินได้น้อยลง รวมทั้งบริเวณกล้ามเนื้อยังส่งสัญญาณในการรับน้ำตาลที่อินซูลินขมนมานั้นน้อยลงได้ ผลที่ได้ก็คือ มีน้ำตาลค้างอยู่ในเลือดได้มากขึ้น

โรคเบาหวาน

ทำไมจึงต้องใช้กัญชา กัญชง
ให้ถูกกับชนิดของสารไฟโตแคนนาบินอยด์



บทบาทของ **CB1** ต่อผู้ป่วยโรคเบาหวาน

- สาร **CBD** สามารถลดระดับน้ำตาลในเลือดได้ นอกจากคุณสมบัติด้านหรือยับยั้งการทำงานของตัวรับ **CB1**
- สาร **CBD** สามารถออกฤทธิ์ผ่านตัวรับที่มีชื่อว่า **the peroxisome proliferator-activated receptor gamma** หรือ **PPAR gamma** ซึ่งเป็นตัวรับที่ยาลดระดับน้ำตาลในกลุ่ม **Thiazolidinediones** หรือยาที่มักมีชื่อลงท้ายว่า **glitazone** (กลิตาโซน) ที่เราใช้กันอยู่ เข้าไปออกฤทธิ์ด้วย นั่นเอง
- สาร **CBD** สามารถลดระดับน้ำตาลในเลือดได้ และยังพบว่า ปกติในสารสกัดรวมของกัญชา กัญชง จะมีสาร **THCV** ซึ่งสารนี้ก็ออกฤทธิ์ได้คล้ายกับสาร **CBD** จึงทำให้น้ำตาลในเลือดลดลง และสาร **CBD** ออกฤทธิ์ผ่านตัวรับตัวนี้ มีผลดีมาก ๆ ตรงที่ ทำให้ กล้ามเนื้อ หรือ เนื้อเยื่อไวต่ออินซูลินมากขึ้น จึงเปิดรับน้ำตาลจากในเลือดมากขึ้น ทำให้น้ำตาลลดลง
- สูตรโรคเบาหวาน หรือ ถ้ามีโรคเบาหวาน หรือ มีความเสี่ยงโรคเบาหวาน กัญชาสูตรสาร **CBD** เต็ม หรือ กัญชง น่าจะเป็นทางเลือกที่เหมาะสมกว่านะครับ

ภก.พงษ์ศักดิ์ สง่าศรี

<https://www.facebook.com/pharmacistphongsak>

the American Alliance for Medical Cannabis (AAMC)

- An advocacy group called the American Alliance for Medical Cannabis (AAMC) suggest that marijuana might have the following **beneficial effects in people with diabetes**: stabilizing blood sugar levels. lowering arterial inflammation due to its antioxidant properties. reducing neuropathic pain, a complication of diabetes.
- ในสหรัฐอเมริกา มีจำนวนผู้สูบกัญชาประมาณ 17.4 ล้านคน ซึ่งประมาณ 4.6 ล้านคนสูบเป็นประจำทุกวัน การศึกษาระบาดวิทยาที่ผ่านมามีพบว่าในผู้ที่สูบกัญชามีความชุกของโรคอ้วน และโรคเบาหวานต่ำกว่าคนที่ไม่เคยสูบกัญชา แสดงให้เห็นว่าสาร **cannabinoid** ที่พบในกัญชาอาจมีความสัมพันธ์กับระบบการเผาผลาญของร่างกาย

Cannabis and its effect on diabetes

- A number of animal-based studies and some human studies have highlighted a number of potential health benefits of cannabis for diabetes.
- Cannabis compounds have also been shown to reduce intra-ocular pressure (the fluid pressure within the eye) considerably in people with glaucoma – a type of eye disease that is caused by conditions that severely restrict blood flow to the eye, such as severe diabetic retinopathy.
- Insulin benefits
- THCv and CBD have been shown to improve metabolism and blood glucose in human and animal models of diabetes.
- A 2016 study found that THCv and CBD decreased blood glucose levels and increased insulin production in people with type 2 diabetes, indicating a “new therapeutic agent for glycemic control”. [356]

Research by the American Alliance for Medical Cannabis (AAMC) has suggested that cannabis can help:

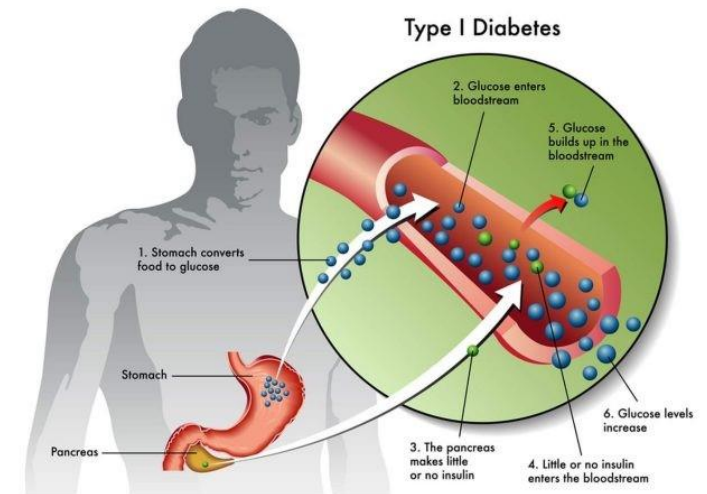
1. Stabilise blood sugars – a large body of anecdotal evidence is building among people with diabetes to support this.
2. Suppress some of the arterial inflammation commonly experienced by people with diabetes, which can lead to cardiovascular disease
3. Prevent nerve inflammation and ease the pain of neuropathy – the most common complication of diabetes – by stimulating receptors in the body and brain.
4. Lower blood pressure over time, which can help reduce the risk of heart disease and other diabetes complications
5. Keep blood vessels open and improve circulation.
6. Relieve muscle cramps and the pain of gastrointestinal (GI) disorders
7. Be used to make topical creams to relieve neuropathic pain and tingling in hands and feet

กัญชารักษาเบาหวาน ได้จริงหรือไม่?

- ปี 2013 Ms. Penner และคณะ ศึกษาและวิจัยในต่างประเทศ พบว่า กัญชามีสรรพคุณช่วยลดระดับน้ำตาลในเลือด โดยในปี พ.ศ. 2556 นักวิจัยได้ทำการทดลองอาสาสมัครจำนวน 4,657 คน พบว่า อาสาสมัครจำนวน 2,554 คนที่ใช้กัญชา มีระดับน้ำตาลในเลือดลดลง 16% และระดับอินซูลินลดลง 17% รวมถึงมีระดับคอเลสเตอรอลที่ดี
- สิ่งสำคัญที่สุดในการทดลองนี้คือ การค้นพบว่า ผู้ป่วยเบาหวานที่ใช้กัญชามีอัตราการเผาผลาญคาร์โบไฮเดรตมากกว่าผู้ป่วยเบาหวานที่ไม่ได้ใช้กัญชา
- ปี 2015 นักวิทยาศาสตร์ที่มหาวิทยาลัย Hebrew University of Jerusalem ประเทศอิสราเอล ได้ค้นพบว่าสารแคนนาบินอยด์หรือที่เรารู้จักกันว่า CDB มีคุณลักษณะที่ป้องกันการอักเสบและสามารถรักษาโรคหลายชนิดได้รวมถึงโรคเบาหวานประเภทที่ 2



กัญชากับโรคเบาหวาน



กัญชากับการลดระดับน้ำตาลในเลือด

- ปี 2013 Ms. Penner และคณะ ทำการศึกษาความสัมพันธ์ของการสูบกัญชากับระดับน้ำตาลในเลือด ในอาสาสมัคร 4657 ราย เป็นระยะเวลา 5 ปี โดยให้ทำแบบสอบถามเกี่ยวกับพฤติกรรมการใช้ยา พบว่า 579 ราย สูบกัญชาในช่วงหนึ่งเดือนที่ผ่านมา 1975 ราย เคยสูบกัญชามาก่อน แต่ในปัจจุบันเลิกแล้ว และ 2103 ราย ไม่เคยสูบกัญชาเลย จากนั้นทำการตรวจวัดระดับน้ำตาลในเลือดหลังจากอดอาหาร 9 ชั่วโมง และประเมินภาวะต้านอินซูลินด้วย **HOMA-IR (homeostasis model assessment of insulin resistance)**
- ผลการศึกษาพบว่ากลุ่มที่สูบกัญชาในช่วงหนึ่งเดือนที่ผ่านมา มีระดับน้ำตาลในเลือดต่ำกว่ากลุ่มที่ไม่เคยสูบกัญชา ร้อยละ 16 นอกจากนี้ยังมีค่า **HOMA-IR** ต่ำกว่าร้อยละ 17 ระดับคอเลสเตอรอล **HDL** สูงกว่า 1.63 mg/dL และมีรอบเอวเล็กกว่า อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติทั้งก่อนและหลังการปรับค่าพหุตัวแปร (**Multivariate adjustment**) รวมถึงตัดข้อมูลที่ได้จากอาสาสมัครที่เป็นโรคเบาหวานออกไป ส่วนกลุ่มที่เคยสูบกัญชาแต่เลิกแล้ว
 - ไม่พบว่าการลดลงของระดับน้ำตาลเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ไม่เคยสูบกัญชา จึงสันนิษฐานได้ว่าผลของกัญชาที่มีต่อระดับน้ำตาลในเลือดจะมีผลเฉพาะช่วงที่ใช้กัญชาอยู่เท่านั้น

ข้อสังเกต:

- งานวิจัยนี้เป็นการศึกษาวิจัยเบื้องต้นที่ศึกษาความสัมพันธ์ของกัญชาต่อน้ำตาลในเลือด
- ผลการศึกษาที่ได้ยังไม่สามารถใช้ในการยืนยันฤทธิ์ดังกล่าวได้ และยังมีสิ่งที่ไม่ชัดเจนได้แก่ รูปแบบของกัญชาที่ใช้ ปริมาณและขนาดของสารสำคัญที่ออกฤทธิ์ รวมไปถึงการไม่ได้ประเมินอาการข้างเคียงหรือผลเสียจากการสูบกัญชาในภาพรวมในระยะยาว อีกทั้งกัญชายังไม่ได้รับการศึกษาด้านฤทธิ์ลดน้ำตาลในเลือดที่มากพอที่จะนำไปสู่การรับรองการใช้ในชีวิตจริง
- ควรใช้กัญชาเป็นการรักษาเสริม ในผู้ป่วยที่ดื้อยาหรือไม่สามารถคุมเบาหวานได้ดี เมื่อใช้การรักษาตามวิธีมาตรฐาน

5 สายพันธุ์กัญชารักษาโรคเบาหวาน

1. Harlequin (CBD ต่อ THC 5 to 2 ratio)
2. Green Crack(รสชาติหวานผลไม้และรสเปรี้ยว ดอกแน่นและเต็มไปด้วยขนสีส้ม พันธุ์นี้มีสาร THC มากถึง 25% ทำให้รู้สึกดีทันทีเมื่อเริ่มใช้ ส่งผลให้อารมณ์ดี มีพลัง อีกทั้งยังช่วยกระตุ้นการอยากอาหาร)
3. Blue Dream(Blue Dream เป็นลูกผสมของ Blueberry กับ Sativa Haze ออกมาเป็นสายพันธุ์ที่หนักไปทาง Sativa มี THC ราว 17%-24% สำหรับบรรเทา ความเครียด ซึมเศร้าและลดความเจ็บปวด)
4. Doug's Varin (THCV สูงช่วยปรับระดับอินซูลิน และลดกลูโคสในเลือด anorexia and appetite)
5. Cannatonic (6-17% CBD)

TIME TO BREAK

Cannabinoids and Pain

Symptoms responsive to cannabinoids

Pain

Depression

Anxiety

Confusion (delirium) Fatigue

Breathlessness (dyspnea)

Nausea

Constipation

Anorexia

Symptom prevalence in cancer patients

• Pain	35 - 96%
• Depression	3 - 77%
• Anxiety	13 - 79%
• Confusion (delirium)	6 - 93%
• Fatigue	32 - 90%
• Breathlessness (dyspnea)	10 - 70%
• Nausea	6 - 68%
• Constipation	23 - 65%
• Anorexia	30 - 92%

What is the evidence?

Pain

Evidence

Pre-clinical

++

Clinical

+++

Pre-clinical data: Pain

- Robust *in vitro* evidence cancer pain responds to cannabinoid treatment
- Use in bone pain/neuropathic pain has strongest evidence
- Direct use of agonists/antagonists and prevention of enzyme degradation
- Peripheral application effective,
- few A/E

Clinical data: Pain

- Trial evidence supports oral use in cancer pain, in addition to usual therapy
- Small studies using smoking/vaporization
- None using edibles or oils
- Reduction in use of pain meds noted Few A/E

Cannabinoids for treatment
of chronic non-cancer pain;
a systematic review of
randomized trials

Correspondence
Dr Mary E. Lynch, MD, FRCPC, Pain
Management Unit, Queen Elizabeth II
Health Sciences Centre, 4th floor Didsen
Centre, Room 4086, Halifax, Nova Scotia,
B3H 1V7, Canada.
Tel: +1 902 473 6428
Fax: +1 902 473 4126
E-mail: marylynch@dal.ca

J Neuroimmunopharmacol
DOI: 10.1007/s11481-015-9600

INVITED REVIEW

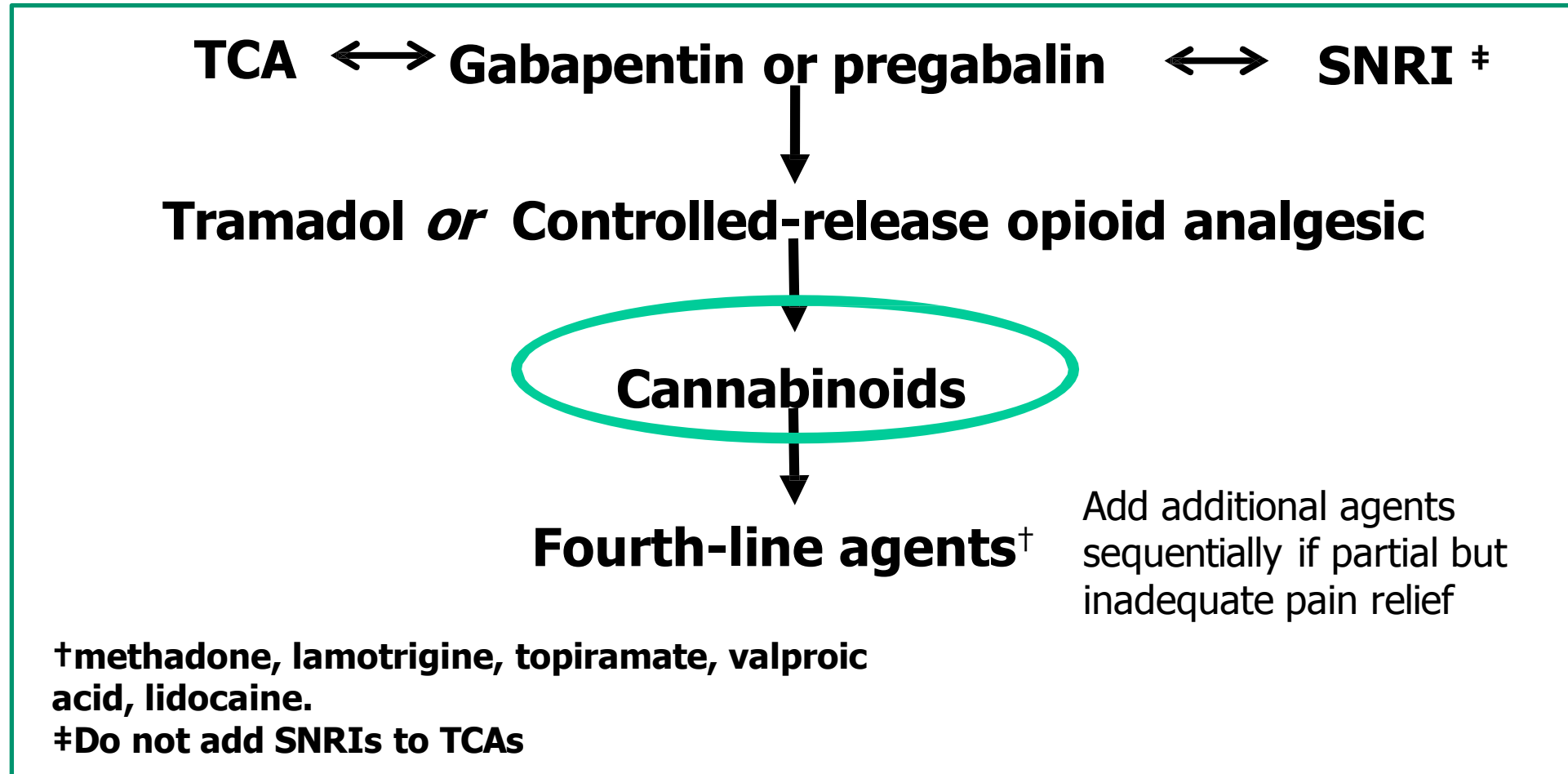
**Cannabinoids for the Treatment of Chronic Non-Cancer Pain:
An Updated Systematic Review of Randomized Controlled Trials**

I. E. Lynch^{1,3}, Mark S. Blarney²

Conclusions of reviews

- Studies small, short in duration, modest effect size
- “cannabinoids are safe, demonstrate a modest analgesic effect and provide a reasonable treatment option for chronic non-cancer pain”

CPS neuropathic pain guideline revision



What is the evidence?

Nausea

Evidence

Pre-clinical

++

Clinical

+++

Analgesia

- CB₁-selective agonists reduce pain
- receptors in periaqueductal gray mainly (direct local injection effective)
- separate from opioid analgesia mechanism
- but THC and morphine augment each other's effects - possibility of combined use

Analgesia (cont'd)

- both oral THC and smoked marijuana work
 - onset of action faster with smoking
 - for chronic pain, speed not necessary
- new water-soluble esters of THC-acid analogs
 - analgesic and anti-inflammatory action
 - no psychoactivity, no gastric irritation
 - possible replacement for NSAIDs?
- migraine – only anecdotal evidence
 - no controlled comparison of oral vs smoked

Pain relief central and peripheral

- สารไฟโตแคนนาบินอยด์ สามารถนำมาใช้แก้ปวดได้ ทั้งในการปวดแบบที่มาจากระบบประสาท ส่วนกลางและส่วนปลาย และการปวดแบบการอักเสบกล้ามเนื้อ
- นำมาทดแทนการใช้ยาแก้ปวดและแก้อาการติดยาแก้ปวดกลุ่มมอร์ฟินได้
- หลักการคือค่อย ๆ ปรับขึ้นของกัญชา กัญชง และค่อย ๆ ปรับลงของยาแก้ปวดกลุ่มมอร์ฟิน

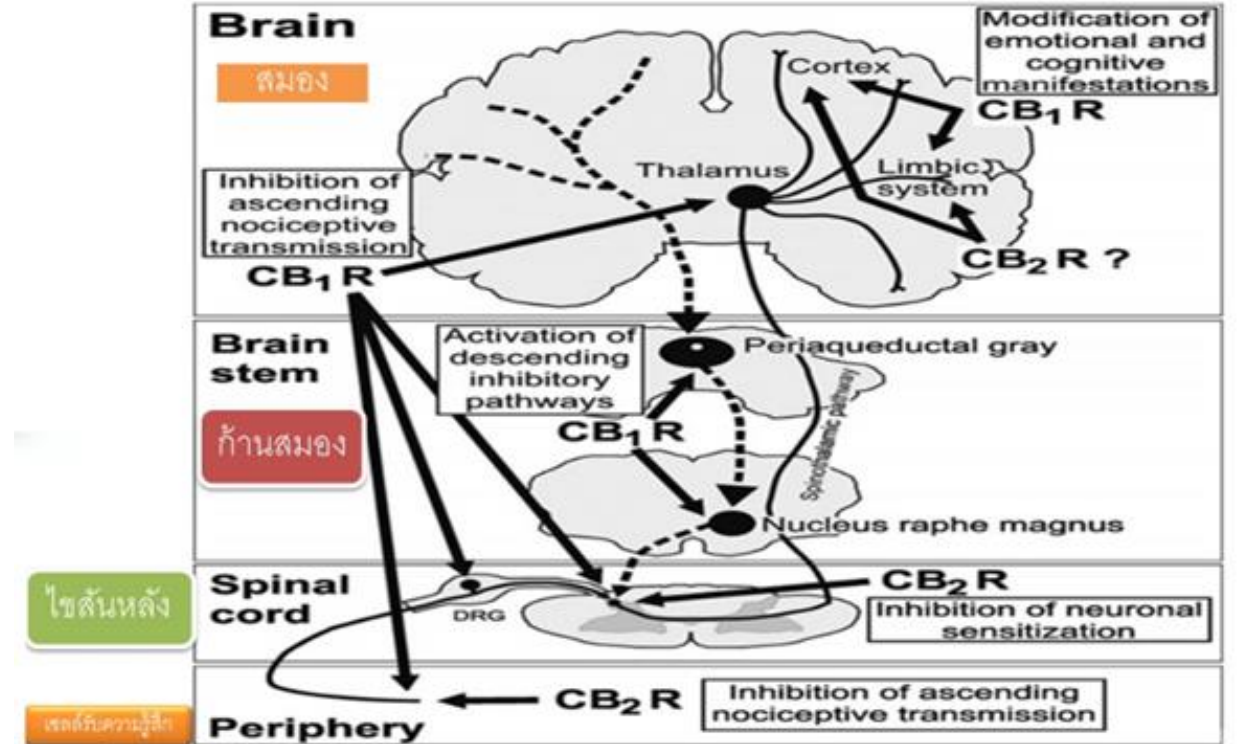


Figure 1. Role of the endocannabinoid system in the control of pain at the peripheral, spinal, and supraspinal levels. Cannabinoid receptor activity inhibits the ascending nociceptive transmission, activates the inhibitory descending pathway, and modifies the emotional component of pain.

Cannabinoids and Nausea

Cannabinoids in nausea

Table 2

Clinical Trials With Cannabinoids: Emesis

DRUG(S)	SUBJECTS	OUTCOME	REFERENCES
Nabilone vs prochlorperazine	Pediatric chemotherapy patients	Nabilone more effective	56
Nabilone and prochlorperazine vs metoclopramide and dexamethasone	Chemotherapy patients	Better control of emesis with metoclopramide combination, but nabilone combination better tolerated	57
Nabilone vs metoclopramide	Patients undergoing irradiation	No difference in effectiveness; more adverse effects with nabilone	58
Nabilone vs alizapride	Chemotherapy patients	Nabilone more effective but with more adverse effects (especially at higher doses)	59
Nabilone vs domperidone	Chemotherapy patients	Nabilone more effective	60
Nabilone vs metoclopramide	Chemotherapy patients	No difference in efficacy	61
Oral THC vs prochlorperazine	Chemotherapy patients	No difference in efficacy	62
Oral THC vs prochlorperazine vs placebo	Chemotherapy patients	Oral THC more effective than prochlorperazine or placebo	63
Dronabinol and metoclopramide and prochlorperazine	Chemotherapy patients	No added benefit of dronabinol	64
Dronabinol and prochlorperazine	Chemotherapy patients	Dronabinol effective alone, but combination more effective	65, 53
Nabilone and prochlorperazine	Chemotherapy patients	Nabilone more effective	66
Oral THC vs prochlorperazine	Chemotherapy patients	Oral THC more effective	67

THC = Δ^9 -tetrahydrocannabinol

Cannabinoids for control of chemotherapy induced nausea and vomiting: quantitative systematic review

Martin R Tramèr, Dawn Carroll, Fiona A Campbell, D John M Reynolds, R Andrew Moore,
Henry J McQuay

BMJ 2001, 323:1-8

CBs may be superior to conventional therapies in low-

- medium emetogenic setting
- Patient preference for CBs ranged from 38-90% (P 4-20%)
- CBs produced significantly more A/E effects (good & bad), more pt withdrawal

“In selected patients, cannabinoids may be useful as mood enhancing adjuvants for the control of chemotherapy related sickness”

Inhaled marijuana

- Three studies, associated with chemo
- administration
 - Some new users, many previous
- cannabis users
 - All studies showed benefit, but high incidence of side effects
 - 25-35% pts prefer marijuana

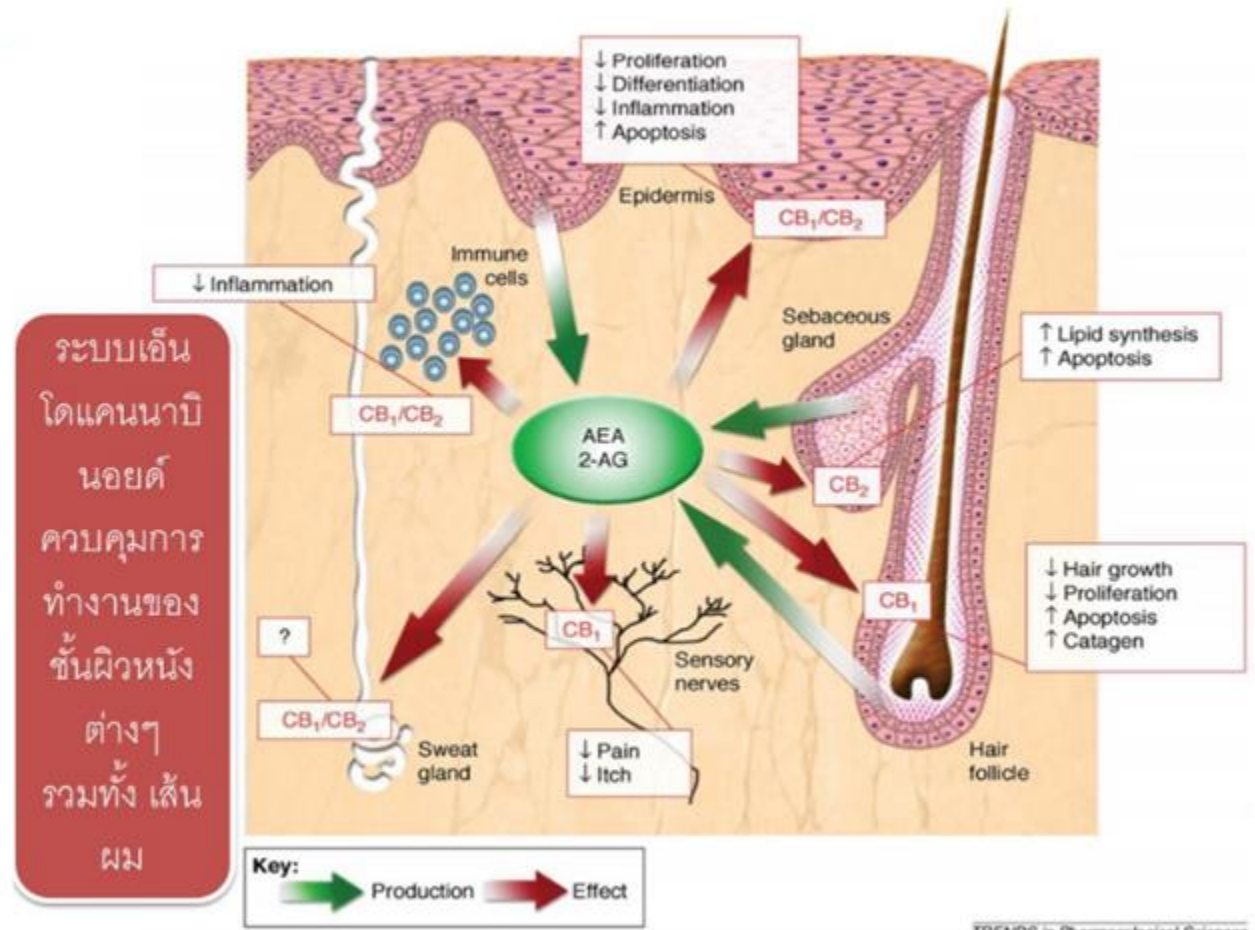
What is the evidence?

Appetite/wt loss	Evidence
Pre-clinical	++
Clinical	+

CBD and Psoriasis

<https://cbdissimo.com/produit/creme-cbd-100mg-soridol-cibdol/>

- ระบบเอ็นโดแคนนาบินอยด์ได้
เงิน และถึงแม้จะยังไม่ทราบ
แต่ปัจจุบันก็ทราบว่าโรคนี้
เกิดจากความผิดปกติหลักๆ
ขึ้นที่
จากกลไกหลักของการเกิดโร
สามารถควบคุมการทำงาน
.>> ทำไมต้องใช้กัญชา?
สารไฟโตแคนนาบินอยด์จาก
นอยด์ที่ร่างกายสร้างขึ้น ทำ
ดังนั้นจึงไม่ใช่เรื่องแปลกที่
.>> กัญชาเกี่ยวข้องกับโรคส
เนื่องจากในผู้ป่วยโรคสะกิด
Fatty acid amide h
การที่สารไฟโตแคนนาบินอย
กัญชา กัญชง จึงจะช่วยใน
สารไฟโตแคนนาบินอยด์จาก
เงินได้



กัญชา ช่วยรักษา โรคสะกิดเงิน

What is psoriasis?

- **Psoriasis is a chronic , autoimmune** genetic disease characterized by **inflammation of the skin** causing **itching and pain**.
- Although psoriasis can appear on any part of the body, the areas most affected are usually the elbows, knees, scalp, lower back and legs.
- Symptoms appear in the form of plaques on the skin, these are skin inflammations. Psoriasis is not contagious and affects **2-4% of the population** regardless of gender. It usually kicks in between the ages of 10 and 40.
- It cannot be cured completely, patients experience long periods of decline in symptoms, **psoriasis** indeed appears **chronically**.

How does psoriasis start?

- Inflammations are due to an accelerated renewal of skin cells following an exaggerated reaction to external attacks.
- The immune system triggers **cell renewal too quickly** ; this renewal takes place every 3 to 6 days rather than every 28 or 30 days and **the cells of the epidermis will therefore proliferate** ; the skin begins to peel and come off in patches.

Histopathologie du psoriasis

Squames argentés
en surface

Base érythémateuse

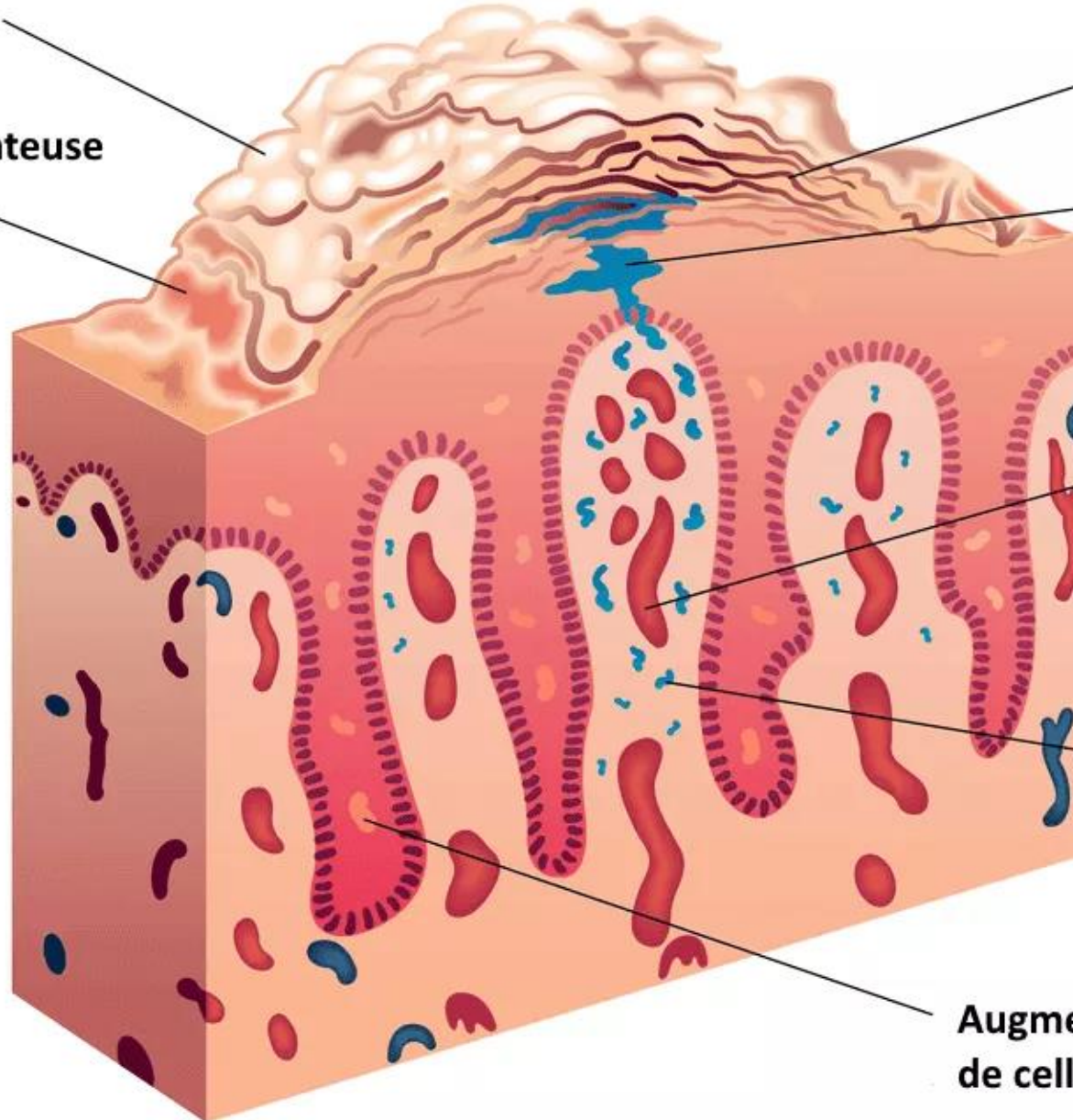
Persistance des
noyaux de la
couche cornée
(parakératose)

Micro abcès

Dilatation des
vaisseaux
papillaires

Œdème et
inflammation
du derme

Augmentation du nombre
de cellules de Langerhans



Histopathologie du psoriasis

Squames argentés
en surface

Base érythémateuse

Persistence des
noyaux de la
couche cornée
(parakératose)

Micro abcès

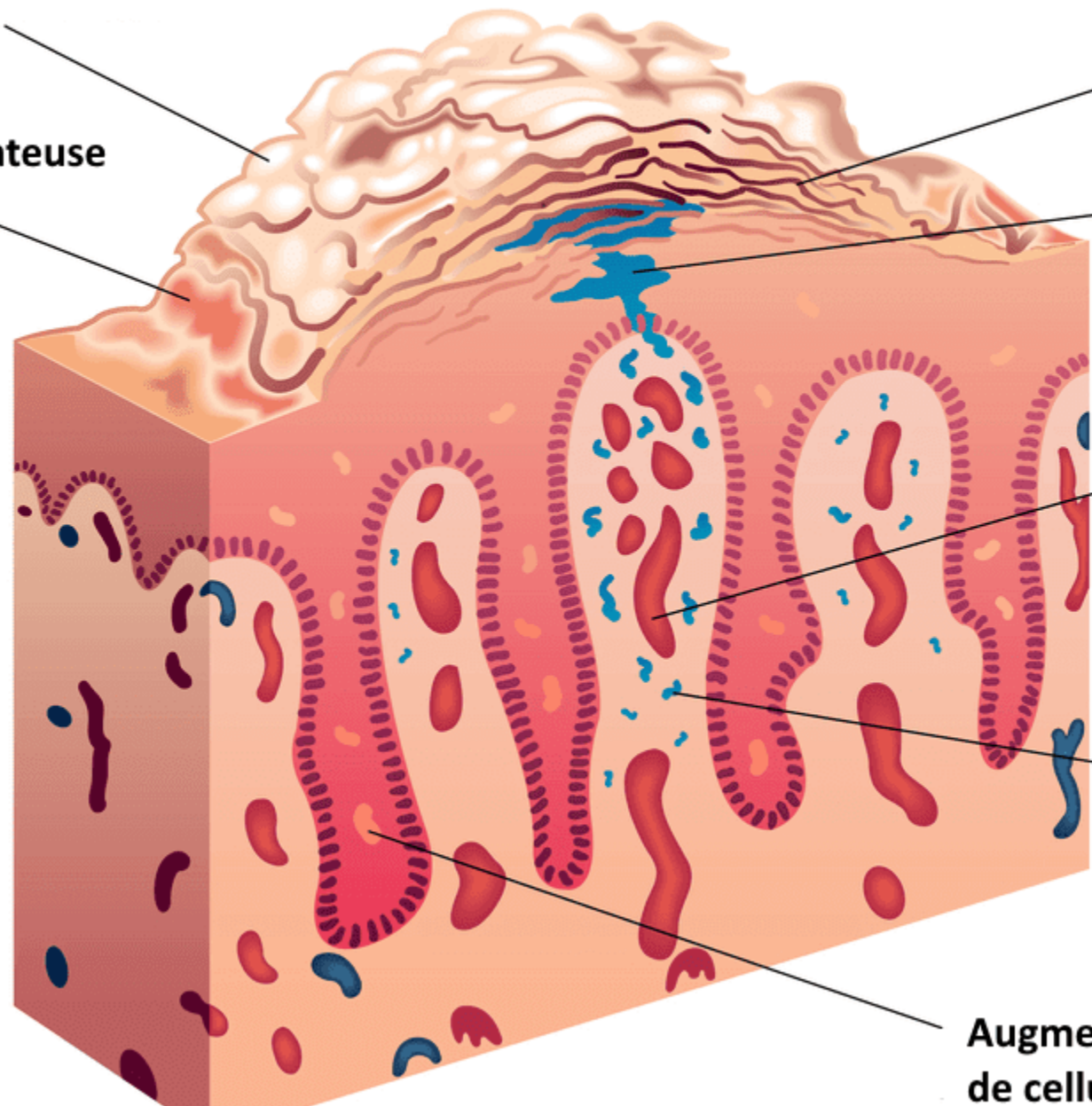
iments aim
ies . The

Dilatation des
vaisseaux
papillaires

with
ation and
also lead to

Œdème et
inflammation
du derme

Augmentation du nombre
de cellules de Langerhans



Phototherapy and PUVAtherapy

- For patients with a severe form of psoriasis, there are treatments called **phototherapy** and **PUVAtherapy**:
- Phototherapy is the use of **ultraviolet rays (UVB or UVA) to slow cell proliferation and relieve inflammation.**
- PUVA therapy is the combination of phototherapy with taking **medication** that **sensitizes the skin to the action of ultraviolet rays .**
- On the other hand, these treatments **increase the risk of developing skin cancer over the long term**



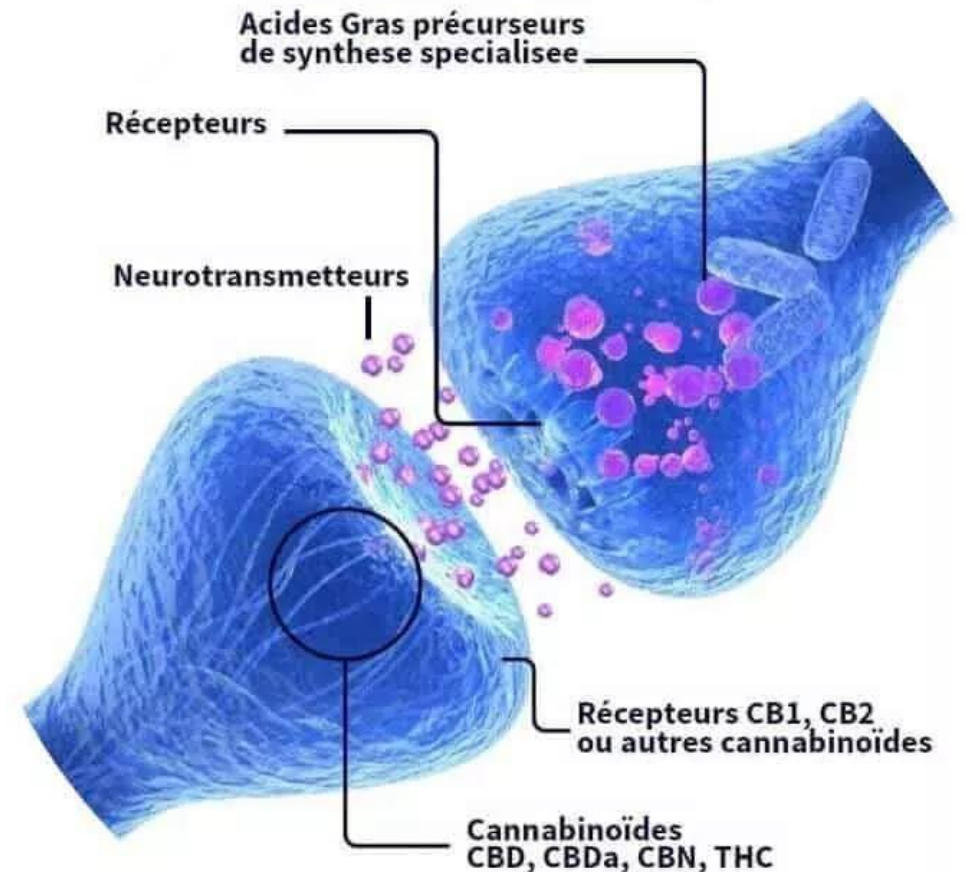
What are the causes ?

- The precise **causes** of psoriasis are not known but several factors, **genetic** and **environmental** are put forward. Thus, in 40% of cases, there is a family history, **physical** trauma (injuries, infections, surgery, etc.) or **psychological** trauma ([anxiety](#) , [stress](#) , etc.) also contribute to the **onset of psoriasis**.
- Besides the symptoms associated with psoriasis, sufferers are more prone to cardiovascular disease, [Crohn's disease](#) , psoriatic [arthritis](#) , lymphoma, and [depression](#) .

CBD and psoriasis, how does it work?

- **Endocannabinoid system and skin cells**
- **The endocannabinoid system** consists of a set of **neurotransmitters** and **neuroreceptors** present in the nervous system in mammals, and plays **an essential** but still poorly understood role in **essential physiological processes** .
- The two main receptors that will process chemical messages from cannabinoids are called **CB1** and **CB2** . The endocannabinoid system plays a role in the **growth , proliferation , differentiation** and **lifespan of cells** , especially those of the skin.
- **CB2 receptors** are notably present in these cells, they can be activated by taking **Cannabidiol (CBD)** . Indeed, [researchers have studied](#) the targeted action on **the endocannabinoid system in the treatment of several skin diseases and have revealed a real therapeutic potential.**

- The endocannabinoid system consists of a set of neurotransmitters and neuroreceptors present in the nervous system and plays an essential role in various physiological processes

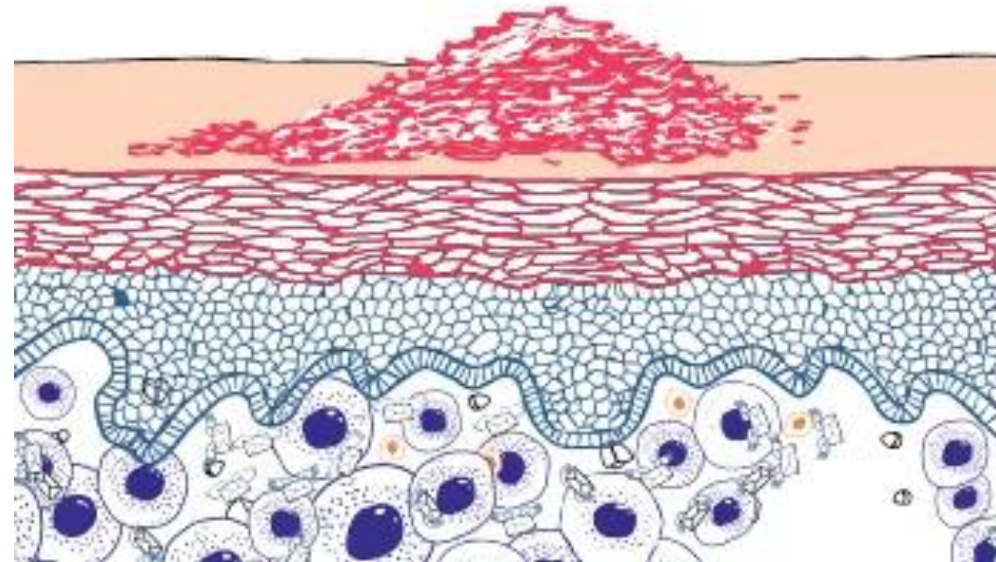


CBD, immunosuppressive and anti-inflammatory

- [Scientific study](#) of cannabinoids such as **CBD** and **THC** have demonstrated their **anti-inflammatory properties** , their roles as [regulators of the immune system](#), and their influences on [homeostasis](#) (the body's ability to maintain balance).
- **Cannabinoids** are said to have the ability to **inhibit the proliferation of keratinocytes** , a key factor in chronic skin diseases such as **psoriasis** .
-

A reduction in cell proliferation

- The **cell proliferation reducing** properties of **CBD** have also been studied. [This study](#) highlights the **inhibitory effects of CBD** on the proliferation of "epidermal keratinocyte differentiation", in other words the **inhibition of the uncontrolled reproduction** of skin cells.
- The presence of **CB2 endocannabinoid** receptors in the layers of the skin is confirmed by this study, as well as the presence of **anandamides** (endogenous cannabinoid neurotransmitters) which inhibit cell differentiation.



CBD, psoriasis and depression

- [One study](#) showed that **62% of people with psoriasis** also suffered from **depression** and [anxiety](#) . In our society, **physical appearance** is a factor of judgment and social integration. Therefore, what affects the appearance of the skin **can affect moral well-being** . The visibility of scales and plaques, the fear of a new outbreak and the incurable nature of the disease can **lead to psychological disorders** .
- **Cannabidiol (CBD)** has been the subject of numerous studies regarding its use for **depression** and **anxiety** . Mechanisms explaining the **anxiolytic effect of CBD** have been identified: **the regulation of serotonin levels** , the role of the endocannabinoid system in **neurogenesis** and the **activation of** anxiety regulating receptors.

How to use CBD against psoriasis?

- **CBD** would reduce the symptoms of psoriasis such as redness and itching but would also **target skin cell regeneration problems** via the **activation of receptors** in the endocannabinoid system.
- It can be **applied directly to affected areas of skin** as a [balm](#) or [oil](#) . It is also possible to combine a topical application (**CBD balm or cream**) with an oral intake (**oil**). With both balm and oil, **apply directly** to affected skin **2-3 times daily** .
- CBD cream contains 100 mg of CBD and other active ingredients, designed to relieve itching, soothe redness, moisturize and nourish skin irritated by psoriasis. Liposomal formula that acts in depth.

Precaution

- If you are undergoing treatment, check in the compatibility of CBD with your treatment and possible drug interactions
- Using **CBD** products for psoriasis is low risk as the **possible side effects of CBD are minimal** (dry mouth, drowsiness), however, **reactions differ between individuals and forms of psoriasis**, so we advise starting the **application on a limited** part before starting again on all the affected areas.
- If you are considering using **CBD** products for the treatment of psoriasis, we advise you to do your own research but above all to [seek the advice of a doctor](#) beforehand.

Conclusion: What to remember about psoriasis and CBD

- The results of recent studies give **Cannabidiol (CBD)** a very promising future in the treatment of psoriasis: CBD would have **anti-inflammatory properties** but also **non-proliferation of skin cells** .
- On the other hand, **CBD** can also have **positive effects** on indirect consequences of psoriasis such as **depression** or **pain management** .
- **The anti-inflammatory** and **cell non-proliferation properties** of **Cannabidiol (CBD)** are certainly of growing interest in the treatment of **psoriasis** but also for other skin diseases such as [acne](#) .
- Further studies will be needed to prove the clinical efficacy of **Cannabidiol (CBD)** in the treatment of **psoriasis** , but many doctors and patients are already supporting its use due to its **efficacy and minimal side effects** .

การศึกษากัญชากับผู้ที่เป็นโรคสะเก็ดเงิน 3 ด้าน

1. ประการแรก กัญชาอาจสามารถชะลอการผลิตเซลล์ผิวหนังได้ การศึกษาในปี 2550 ที่ตีพิมพ์ใน **Journal of Dermatological Science** ศึกษาประสิทธิภาพของ **cannabinoids** ในการชะลอการแพร่กระจายของเซลล์ผิวหนังในช่วงที่มีการลุกลาม นักวิจัยสรุปว่า **cannabinoids** ได้ผลลดการแพร่กระจาย และสามารถมีบทบาทสำคัญในการรักษาโรคสะเก็ดเงิน
2. ประการที่สอง กัญชาสามารถช่วยผู้ที่เป็นโรคสะเก็ดเงินลดความเจ็บปวดและความรู้สึกไม่สบายในระหว่างที่มีอาการรูบราบ มีงานวิจัยหลายชิ้นที่ตรวจสอบบทบาทของกัญชาในการลดความเจ็บปวดอย่างได้ผล
3. ประการที่สาม กัญชาสามารถช่วยผู้ที่เป็นโรคสะเก็ดเงินได้คือการกดภูมิคุ้มกัน การศึกษาจาก **Journal of Dermatological Science** พบว่ากัญชามีความสามารถในการลดการผลิต **T cells** ซึ่งเป็นส่วนที่การตอบสนองของระบบภูมิคุ้มกันที่กระตุ้นการผลิตเซลล์ผิวหนังส่วนเกิน

<https://www.sawasdeeclinic.com/cannabinoid-psoriasis/>



Cannabinoids and Erectile Dysfunction

Marijuana and Erectile Dysfunction (ED) - Healthline

- Marijuana is often associated with **side effects that may affect sexual health, including erectile dysfunction (ED)**.
- ED is the inability to get and keep an erection.
- A common condition, it may lead to stress and relationship issues.
- If ED happens now and then, there's often no need for concern.
-

Effects of smoking marijuana

Short-term effects of marijuana include:

- altered senses
- altered sense of time
- mood changes
- impaired movements
- difficulty thinking

Preventing ED

- You can make lifestyle changes that can help with your erectile dysfunction, including:
 - exercising 30 minutes a day
 - avoiding cigarettes or other tobacco products
 - avoiding or reducing the amount of alcohol you drink
 - meditating or engaging in activities that reduce stress

Medications

- Medications like [Viagra, Levitra, and Cialis](#) are among the most common [treatments for ED](#).
- These medications can have some side effects, including stomachaches, headaches, and flushing.
- They can also have dangerous interactions with other medications and with conditions such as **high blood pressure and kidney or liver disease**.

Other alternatives

- **Penis pumps**
- Penis pumps can be used to treat ED in case a lack of blood flow is causing your ED. A pump uses a vacuum tube to suck air out from around the penis, which causes an erection by allowing blood to enter the penis.
- [Find a penis pump here.](#)
- **Surgery**
- Two types of surgery can also help treat ED:
- Penile implant surgery: Your doctor inserts an implant made of rods that are either flexible or inflatable. These implants let you control when you get an erection or keep your penis firm after achieving an erection for as long as you want.
- Blood vessel surgery: Your doctor performs a bypass on arteries in your penis that are blocked and preventing blood flow. This procedure is much less common than implant surgery, but it may help in some cases.
- **Other alternatives**
- Your doctor may also recommend injections or suppositories that help your penile blood vessels relax and allow freer blood flow. Both of these treatments can have side effects like pain and tissue development in your penis or urethra. Talk to your doctor about whether this treatment is right for you depending on how severe your ED is.
- If your doctor believes that something psychological or emotional is causing your ED, they'll likely refer you to a counselor or therapist. Counseling or therapy can help you become more aware of underlying mental health issues, psychological conditions, or situations in your personal life that might be contributing to your ED

Relationship Between Cannabis Use and Erectile Dysfunction: A Systematic Review and Meta-Analysis

- Show all authors: Damiano Pizzol, PhD, Jacopo Demurtas, MD, Brendon Stubbs, PhD, ...
- First Published December 3, 2019 Review Article Find in PubMed, American Journal of Men's Health
- <https://doi.org/10.1177/1557988319892464>
- Article has an altmetric score of 154 Open Access Creative Commons Attribution, Non Commercial 4.0 License

Abstract

- Globally, there is increasing usage and legalization of cannabis. In addition to its reported therapeutic effects, cannabis has several health risks which are not clearly defined. **Erectile dysfunction (ED) is the most common male sexual disorder and there are plausible mechanisms linking cannabis use to ED.** No attempt has been made to collate the literature on this topic. The aim of this review was to summarize the prevalence and risk of ED in cannabis users compared to controls.
- A systematic review of major databases from inception to January 1, 2019, without language restriction, was undertaken to identify studies investigating cannabis use and presence of ED. The analysis compared the prevalence of ED in cannabis users versus controls. Consequently, the odds ratio (OR) with 95% confidence intervals (CI) was calculated, applying a random-effect model.
- Five case–control studies were included with data from 3,395 healthy men, 1,035 using cannabis (smoking) and 2,360 nonusers. The overall prevalence of ED in cannabis users was 69.1% (95% CI: 38.0–89.1), whilst the correspondent figure in controls was 34.7% (95% CI: 20.3–52.7). The OR of ED in cannabis users was almost four times that of controls (OR = 3.83; 95% CI: 1.30–11.28; $p = .02$), even if characterized by high heterogeneity ($I^2 = 90\%$) and the prediction intervals overlapped 1.00 (95% CI: 0.35–7.26).
- Data suggest that **ED is twice as high in cannabis users compared to controls.** Future longitudinal research is needed to confirm/refute this and explore if a **dose–response relationship between cannabis and ED may be evident**

The relationship between cannabis and male infertility, sexual health, and neoplasm: a systematic review

- [S. Rajanahally, O. Raheem, M. Rogers, W. Brisbane, K. Ostrowski, T. Lendvay, T. Walsh](#)
- First published: 15 February 2019
- <https://doi.org/10.1111/andr.12585> Citations: [26](#)

Discussion

- With respect to male factor fertility using semen parameters as a surrogate, **cannabinoids likely play an inhibitory role.**
- Data on marijuana and male sexual function are mixed but suggest that marijuana may enhance the subjective experience of sexual intercourse while potentially contributing to ED in a dose-dependent manner.

ANDROLOGY



UROLOGICAL HEALTH ERECTILE DYSFUNCTION

CBD and Erectile Dysfunction: Are There Benefits?

By [Yvette Stines](#)

Published on December 06, 2021

Medically reviewed by [Jamin Brahmhatt, MD](#)

- CBD has garnered some interest as a potential natural treatment for ED.
- While there's limited evidence that CBD can treat ED specifically, the compound has been shown to reduce stress and anxiety and improve blood flow, which may be beneficial for ED. 11.11.2021
- [CBD work by promoting better blood flow to the Penis](#)
- [Healthy blood flow leads to improved sexual performance and ejaculatory function.](#)
- [Reduce Stress](#)
- [Relieve the symptoms of ED](#)
- [Have longer-lasting sex.](#)
- [CBD for Erectile Dysfunction: Facts, Types, Dosage](#)

- [Erectile dysfunction \(ED\)](#) affects approximately 52% of people between the ages of 40 and 70 years of age who have a penis. It is estimated that there will be 322 million cases globally by the year 2025.¹
- [Cannabidiol \(CBD\)](#) is a compound derived from the cannabis plant that has become increasingly popular as a natural treatment for a range of health conditions. Some research suggests that CBD has the potential to help manage pain, reduce anxiety, and improve mood.
- While there's currently no evidence that CBD can effectively treat ED, CBD has been shown to help with some of the underlying physical and psychological causes of ED.

What Is Erectile Dysfunction?

- Erectile dysfunction is defined as the inability to achieve or maintain an erection more than 75% of the time. It can be frustrating, and it also can impair the quality of life for those who experience it.
- This condition may be triggered by a number of factors, including **hormonal changes**, side effects from medication, **reduced blood flow**, stress, or **psychological concerns**.¹
- In addition, **certain health conditions** such as diabetes, heart disease, high cholesterol, sleep disorders, alcoholism, obesity, and Parkinson's disease have been shown to increase the risk of developing ED

What Is Cannabidiol (CBD)?

- Cannabidiol (CBD) is one of over 85 active chemical compounds found in the cannabis (marijuana) plant. Unlike the cannabis compound tetrahydrocannabinol (THC), CBD is not psychoactive, meaning it does not cause the feeling of getting “high.”²
- Researchers have found that CBD has **anti-inflammatory, antioxidant, and neuroprotective properties**. It shows promise as a treatment for **mood, sleep, and pain disorders** due to its effects on the [endocannabinoid system](#).
- The endocannabinoid system involves a body-wide network of cannabinoid receptors that help regulate a number of important functions, including digestion, immunity, inflammation, reproductive health, and pain. CBD can activate these receptors, which may have potential health benefits.³

Benefits of CBD Oil for ED

- There is currently no research on the benefits of using CBD to treat erectile dysfunction specifically. And one recent review suggested that CBD may impair male sexual function.⁴
- However, there is evidence that CBD may be beneficial in treating underlying health conditions that can cause ED. In particular, CBD has been shown to aid in reducing stress and anxiety in multiple studies. It also shows potential for managing depression, performance anxiety around public speaking, and social anxiety.⁵
- Stress, anxiety, and depression are all known to impair libido and increase the risk of ED. The effects of CBD may help improve libido in people who struggle with ED due to psychological reasons. More research needs to be done to determine the effectiveness of CBD and the best dosage.
- CBD has also been shown to lower blood pressure.⁶ This has the potential to improve circulation, which may help facilitate more blood flow to the penis.

Benefits of CBD Oil for ED

- There is currently no research on the benefits of using CBD to treat erectile dysfunction specifically. And one recent review suggested that CBD may impair male sexual function.⁴
- However, there is evidence that CBD may be beneficial in treating underlying health conditions that can cause ED. In particular, CBD has been shown to aid in reducing stress and anxiety in multiple studies. It also shows potential for managing depression, performance anxiety around public speaking, and social anxiety.⁵
- Stress, anxiety, and depression are all known to impair libido and increase the risk of ED. The effects of CBD may help improve libido in people who struggle with ED due to psychological reasons. More research needs to be done to determine the effectiveness of CBD and the best dosage.
- CBD has also been shown to lower blood pressure.⁶ This has the potential to improve circulation, which may help facilitate more blood flow to the penis.

Other benefits of CBD

- While there are no studies explicitly demonstrating the benefits of CBD on ED, there are studies that indicate CBD may be helpful in the treatment of other conditions. Evidence suggests CBD could be a beneficial treatment for multiple [anxiety disorders](#), but additional research is needed (Shannon, 2019).
- Researchers also believe CBD may help slow down messages sent to the brain, change calcium levels in brain cells, and decrease brain inflammation, all of which may help prevent seizures ([Maroon, 2018](#)).
- Animal studies indicate other potential benefits of CBD, such as its anti-inflammatory potential to treat arthritis pain. But more research is necessary to understand how these benefits could translate to humans ([Hammell, 2016](#)).

Strains for arousal

While we'll look at strains that help with specific mood-killing symptoms, there are a few go-to cannabis strains for sex in general. According to anecdotal recommendations, these strains are great for upping your libido

Sweeties

- **Strain type:** Sativa-dominant hybrid
- **Cannabidiol (CBD):** —
- **Tetrahydrocannabinol (THC):** 22 percent
- **Why it works:** Sweeties is known to have an arousing effect, even for those who experience a low sex drive. It can produce a euphoric and relaxed feeling, which is great if [your mood's a bit low](#). It's commonly used for stress, anxiety, and low libido.

OG Kush

- **Strain type:** Hybrid
- **CBD:** —
- **THC:** 18 percent
- **Why it works:** This iconic strain was first created in the early '90s. Since then, it's developed a reputation as a happy, uplifting strain — which also happens to make some people feel super aroused. Note: OG Kush might make you a little sleepy, so stick to small doses at first.

Strains for depression: Depression can cause a range of erectile conditions, including ED. It can also lead to lethargy and a low sex drive. Increasingly, people are using medical [cannabis for depression](#).

Jillybean

- **Strain type:** Hybrid
- **CBD:** —
- **THC: 16 percent**
- **Why it works:** Jillybean is said to have euphoric, mood-lifting effects, making it ideal for depression and stress. It's also said to be a great strain for social occasions and for getting creative. Since it's an energizing strain, it can also be great if you're feeling fatigued.
- **Strawberry Diesel**
- **Strain type:** Hybrid
- **CBD:** —
- **THC:** 16 percent
- **Why it works:** Strawberry Diesel is often used for arousal because it can have a euphoric, uplifting effect. It typically gives a clear-headed high and a relaxed body, making it ideal for sex. Since it's neither too energizing nor too sleep-inducing, it could be used at any time of the day.

Strains for stress and anxiety

Stress and anxiety are common libido killers. If your mind is on your to-do list, it can be hard to get into the mood. Similarly, stress can lead to exhaustion, brain fog, and irritability — not a great recipe for sexual pleasure. Fortunately, cannabis might be able to help with soothing anxiety and reducing stress.

Sherbert

- Strain type: Hybrid
- CBD: —
- THC: 18 percent
- Why it works: Sherbert is known to relieve tension and anxiety. Although it's calming, it usually produces a clear-headed high. Sherbert is also known for its full-body effects, which can make sensations feel more intense — perfect for some [erogenous play](#).

Locktite

- Strain type: Hybrid
- CBD: —
- THC: 18 percent
- Why it works: Locktite is a super-relaxing strain, often calming both the mind and the body. It can give a burst of euphoria, and many claim that it's great for arousal. This makes it ideal for relaxing after a long day and for getting in the mood.

Strains for energy

If a busy day has made you feel too exhausted for sex, it could be worth trying an energizing strain. While some strains might make you feel sleepy, others can boost your energy.

Durban Poison

- **Strain type:** Sativa
- **CBD:** —
- **THC:** 17 percent
- **Why it works:** An energizing and mood-lifting strain, Durban Poison is often used to boost productivity, creativity, and energy. While many people use Durban Poison to boost their concentration at work or their energy in the gym, you can also take that, ahem, *productive* mood to the bedroom.

Harlequin

- **Strain type:** Sativa
- **CBD:** 8 percent
- **THC:** 5 percent
- **Why it works:** Harlequin contains more CBD than THC, which can be great if you want a subtle high. It's commonly used for stress, anxiety, and pain, and often has an energizing, uplifting effect. Harlequin is ideal for fighting fatigue and boosting overall mood.

Strains for pain

It's difficult to get aroused when you're in pain, whether you're dealing with muscle aches from a strenuous hike or a persistent headache.

The good news is that cannabis might be able to help you with this. In fact, chronic pain is the [most common reason](#) for medical cannabis use, according to a [2019 study](#).

Sour Diesel

- **Strain type:** Sativa
- **CBD:** —
- **THC:** 18 percent
- **Why it works:** Sour Diesel can be great for sex for a number of reasons. Not only is it a deeply relaxing strain that can often soothe pain, but the full-body high can make sensations feel even more pleasant.

Flaming Cookies

- **Strain type:** Indica
- **CBD:** —
- **THC:** 15 percent
- **Why it works:** Flaming Cookies is commonly used to soothe aches and pains. This strain is more relaxing than energizing, but it tends to leave users clearheaded. Many claim it's good for focus and productivity. What's more is that it typically produces a euphoric, calm feeling — perfect for getting in the mood.
- **Which is better:** Indica,

CBD and Acne

*Updated on June 8, 2020. Medical content reviewed
by [Dr. Joseph Rosado](#), MD, M.B.A, Chief Medical Officer*

Can Cannabis Help Fight Acne?

- Skin is the largest organ we have, and keeping it happy is important.
- Acne isn't the worst or most dangerous skin condition out there,
- It can be painful and take a toll on your self-confidence.
- Cannabis use to treat a range of skin conditions—from dry, chapped skin to more serious issues like rosacea and psoriasis,
- What about using cannabis to help reduce adult acne?
- Can the plant work to clear your skin? Or does cannabis make it worse?
- it is a condition that often gets misunderstood and under-treated.
- While acne is not a life-threatening condition, it does have a significant impact on an individual's overall health and well-being.
- In fact, over time, people with severe acne are at risk of developing low self-esteem and depression.
- Understanding acne and the treatment options available for it can be an essential first step to improving someone's overall quality of life.
- Unfortunately, acne is not yet on the list of health conditions medical marijuana use can legally treat.
- the [CBD-infused products that are most effective in treating acne](#) are available for purchase [as long as they come from industrial hemp](#).

Acne cause adolescents and adults struggle from:

- 1. Low Self-Esteem and Depression
- Some people find their acne **embarrassing**, especially when it is in a visible location like their face. It can impact their overall opinion of how they feel about themselves and cause them to **avoid social situations**. In teens, this can lead to **missed school and a slip in grades**. In some cases, it can spiral beyond a sense of **low self-esteem**. In some cases, acne sufferers struggle with **depression**, believing their acne **makes them less valuable**. Studies have shown teens with severe acne are more likely to **consider suicide**.
- 2. Scarring and Spots
- Acne can **leave behind dark spots** that can take months to disappear. In some cases, they don't disappear at all. **Scarring** is most common among people who have acne **nodules or cysts**, which tend to be deeper in the skin and more **painful** than acne's other forms. If left untreated, it can leave behind **unsightly** and **permanent marks and scars**.

What Is Acne?

- Acne is a skin condition caused when oil and dead skin cells block hair follicles, which are connected to oil glands.

It causes:

- Irritation
- Redness
- Inflammation
- Whiteheads
- Blackheads
- Pimples
- All of the above can be painful and/or embarrassing.
- These breakouts tend to happen where **hair follicles** are most densely grouped, like on the **face, chest, back and shoulders**

There are different types of acne

divided into two main groups:

- **Non-inflammatory**, when oil and dirt clog hair follicles causing whiteheads and blackheads.
- **Inflammatory**, which tends to be more painful and often driven by bacteria. The most serious is cystic acne in which puss-filled lumps appear right below the surface of the skin.

These pores get clogged with bacteria, excess sebum and dead skin cells.

- **Whitehead acne**: pores handle being clogged closes up and bulges out of the skin
- **Blackhead Acne**: clogged pore stays open, it's a—both indicative of noninflammatory acne.
- But when the walls of the clogged pores break down, and the sebum and bacteria seep under the surface of the skin, this causes **pimples and cystic acne, or inflammatory acne.**

How Does Acne Develop?

Most cases of acne develop due to:

- Excess oil production in the skin
- Bacteria
- Dead skin cells
- Too much hormone activity (This is why acne is so common during puberty.)
- Oil glands (found in hair follicles, also known as pores) produce sebum, or oil, that works to moisturize skin and hair. Usually, these glands make an appropriate amount of oil.
- heightened hormone activity,

Aggravating factors of acne

- Humid, hot climates
- A woman's menstrual cycle
- Anxiety
- Stress
- Squeezing existing pimples
- Oil-based makeup
- Certain medications
- poor personal hygiene

Traditional Acne Treatments

1. Over-the-Counter Topical Skin Care Treatments for Acne

- Thousands of over-the-counter (OTC) topical skin care options for treating acne are available today. These generally include active ingredients like:
- Benzoyl peroxide
- Salicylic acid
- Sulfur
- While many of these OTC topical skin care options are affordable and accessible, there are other multistep topical programs that are more expensive, like Proactiv.

2. Prescription Medication for Acne in moderate or severe case

- Local and oral antibiotics, to get rid of bacteria and inflammation.
- Hormonal birth control use up to 6 months and not suitable for smoke, have a history of migraines, have a blood clotting disorder, are over 35
- Retinoids topical and Isotretinoin, oral. Derived from vitamin A, topical retinoids unclog pores so blackheads and whiteheads cannot develop. But these prescriptions can have major side effects like: severely dry skin, depression, suicidal thoughts, Inflammatory bowel disease
- Corticosteroid Injection. An injection is an option for people who suffer from cysts. A dermatologist can inject the corticosteroid into the cyst, which speeds up healing and prevents scarring.

Traditional Acne Treatments

3. Holistic Acne Treatments

- For those who want to keep it a little more natural, holistic treatments are an option, like adding more adaptogens to your diet. Adaptogens are found in certain plants and herbs—ginseng, for example—and:
- Have anti-inflammatory properties
- Assist in regulating hormones
- Help the body adapt to stress
- Or if you're looking for a topical holistic option, honey is a great antibacterial and antifungal that you can put directly on a breakout.

4. Home Remedies

- Individuals who suffer from moderate to severe acne will likely need more treatment, but for individuals whose acne is light, at-home treatments and remedies can be useful in controlling and preventing their acne.
- These include regular face washing, changes in diet, reducing stress and switching makeup and self-care products.
- Tea tree oil has also been shown to be an effective acne treatment.

Can Cannabis Work to Alleviate Acne?

- more research needs to be done.
- Cannabis shows much promise in treating skin conditions like **psoriasis**, but there isn't much out there specifically on cannabis for acne.
- [Marijuana is a strong anti-inflammatory](#), so it could aid against the **painful swelling** that comes with cystic acne.
- **CBD can regulate the amount of sebum, or oil, the skin produces**, even finding CBD [can control oil without drying out skin](#). (Journal of Clinical Investigation 2014)
- Skin care products containing CBD are vast and [include a variety](#) of **day and night creams, gels, serums and more**. Besides treating acne, many of these products [offer anti-aging properties](#) as well.
- CBD-infused products produce notable results in skin care, including offering significant anti-aging properties, but they are also known **for decreasing stress**, which can contribute to acne breakouts in the first place.
- They also have the potential to treat serious skin conditions such as **psoriasis**.
- **THC can increase hormone levels and increase acne**.
- **Products high in CBD**, such as lotions, creams, oils, and other topical or edible applications, are the ones known for their skin-improvement properties.

five major cannabinoids show strong antibacterial qualities,

According to a 2008 study, all five major cannabinoids show strong antibacterial qualities,

- CBD, or cannabidiol
- THC, or tetrahydrocannabinol
- CBC, or cannabichromene
- CBG, or cannabigerol
- CBN, or cannabinol

Some marijuana strains with a high-CBD content :

1. Harlequin

With a 5:2 [ratio of CBD to THC](#), this strain produces a small buzz but not the extreme high of other products. Its most significant benefits are an overall improvement in mood and anxiety. While that may not directly help with acne, it can reduce the stress and low self-esteem that may come from worrying about acne.

2. Pennywise

This strain of marijuana is high in CBD and known to treat arthritis and PTSD as well.

3. Charlotte's Web

This strain was one of the original CBD-heavy offerings out there. Because there is almost no THC in it, it does not produce a high, but it still offers the other benefits of smoking marijuana.

4. Sour Tsunami

Sour Tsunami has more CBD than THC, although the exact percentages of CBD may vary between products. It also has a reputation for its painkilling properties.

5. **Cannatonic:** This one is known for its ability to relieve stress, as well as increase motivation and improve moods.

6. ACDC

Potential Side Effects

- little information available
- limited number of scientific studies on their properties and effects.
- due to the fact that marijuana is still illegal
- limiting funding is available for research in this field.

The most prominent side effects of using cannabis-related products for acne treatment include:

- 1. **Aging of Skin**
- **smoking** over a long period age skin, replacing other products that do not require smoking also prevents potential harm to the skin.
- 2. **Inconsistent Quality** Among Products
- Because there is little to no regulation within the industry, there are no rules governing product descriptions and labels. Not only that but the contents of products, including the amount of CBD, vary from brand to brand. It's essential for an individual to do their homework, understanding what's in the product before purchasing and knowing **how much CBD comes in each dose**.
- 3. **Increased Appetite**
- Weed has a reputation for increasing appetite, generally causing people to crave **unhealthy snack foods** that can be bad for the skin and behaviors that are known to cause or intensify acne.

Endocannabinoids

Made on demand

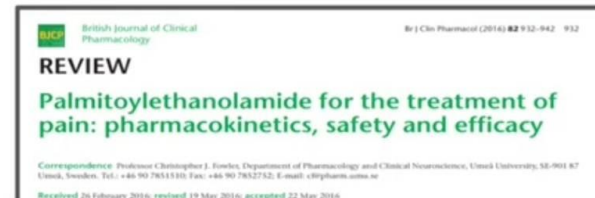
Used locally

Broken down quickly

Not stored

Endocannabinoid Modulators

- Manipulate the body's own endocannabinoid system
- Palmitoylethanolamide (PEA)
 - An endocannabinoid
 - Natural food ingredient found in egg yolk, soybeans, peanuts, and milk
 - Marketed in Europe as an anti-inflammatory
 - 300-1,200 mg daily for pain control
 - Many formulations available on Amazon – for humans and animals



Types of cancer treated with cannabinoids and cannabis, reported

Prostate cancer

Brain cancer - aplastic astrocytoma

Colon cancer

Lung cancer- adeno carcinoma

Melanoma

Ovarian cancer

Breast cancer,

more

Cannabinoids and Multiple Sclerosis

Relief of Spasticity (e.g., Multiple Sclerosis)

- one double-blind crossover study with oral THC, 2.5 to 15 mg daily
 - doses of 7.5 mg or more gave subjective and objective improvement of spasm
- self-report by 112 MS patients in UK and USA
 - smoked marijuana
 - main benefits reported: decreased spasticity and pain
 - also claimed other benefits, including improved balance and walking

Relief of Spasticity (e.g., Multiple Sclerosis)

- but experiment with 10 MS patients, 10 normal controls; smoking one marijuana cigarette
 - objective measures
 - worse posture and balance in both groups, more so in MS patients than controls
- no controlled studies of smoked vs. oral THC, no controlled comparisons with other drugs used for relief of spasm

Cannabinoids and Glaucoma

Glaucoma

- THC shown to reduce intraocular pressure (IOP) in both normals and glaucoma patients
- both smoked marijuana and oral THC effective
- after smoking, fall in IOP greatest at 2 hrs, gone by 3-4 hrs.
 - to maintain clinically useful reduction, would have to smoke 8-10 times a day

Glaucoma (cont'd)

- oral THC more prolonged, but psychoactive effects still not separable from IOP reduction
- topical THC drops in eye not feasible - too irritating to eye
- potential future drugs:
 - dexanabinol (CH211) lowers IOP but has no psychoactivity
 - other synthetics with high water-solubility may permit topical use (eye-drops)

Cannabinoid anti-inflammatory effect on Arthritis

BMC Search Menu

Arthritis Research & Therapy

Home About Articles Submission Guidelines

Submit manuscript

Download PDF

Review | [Open access](#) |
Published: 06 September 2015

Cannabinoid-based drugs targeting CB₁ and TRPV1, the sympathetic nervous system, and arthritis

กัญชา

หยุดต้นตอ การอักเสบของข้อได้

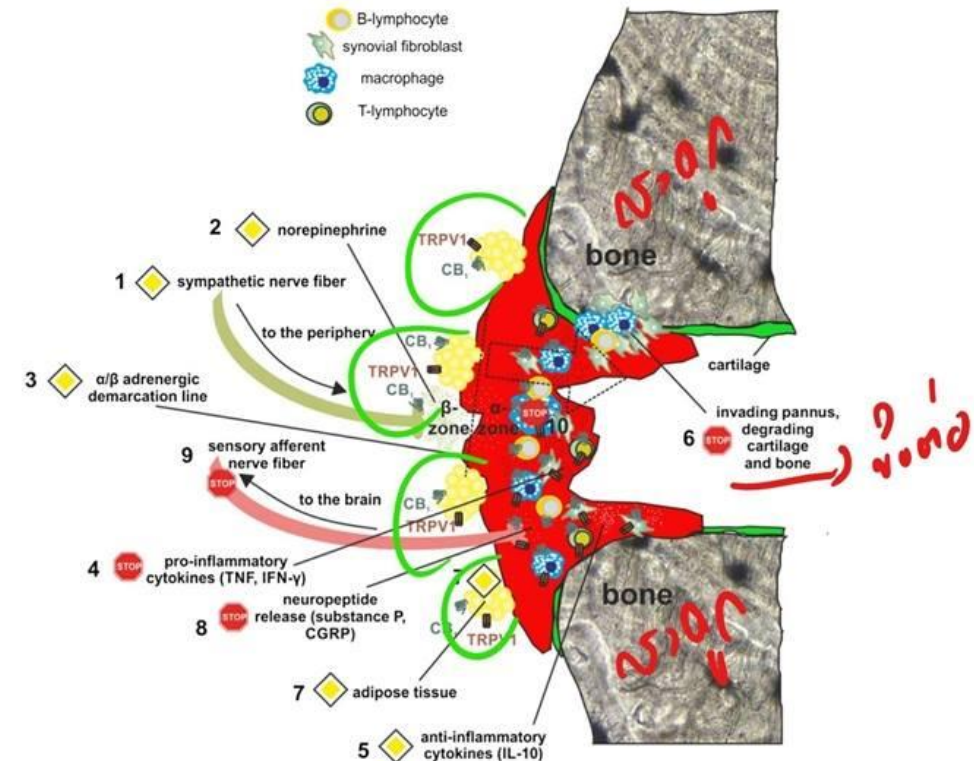
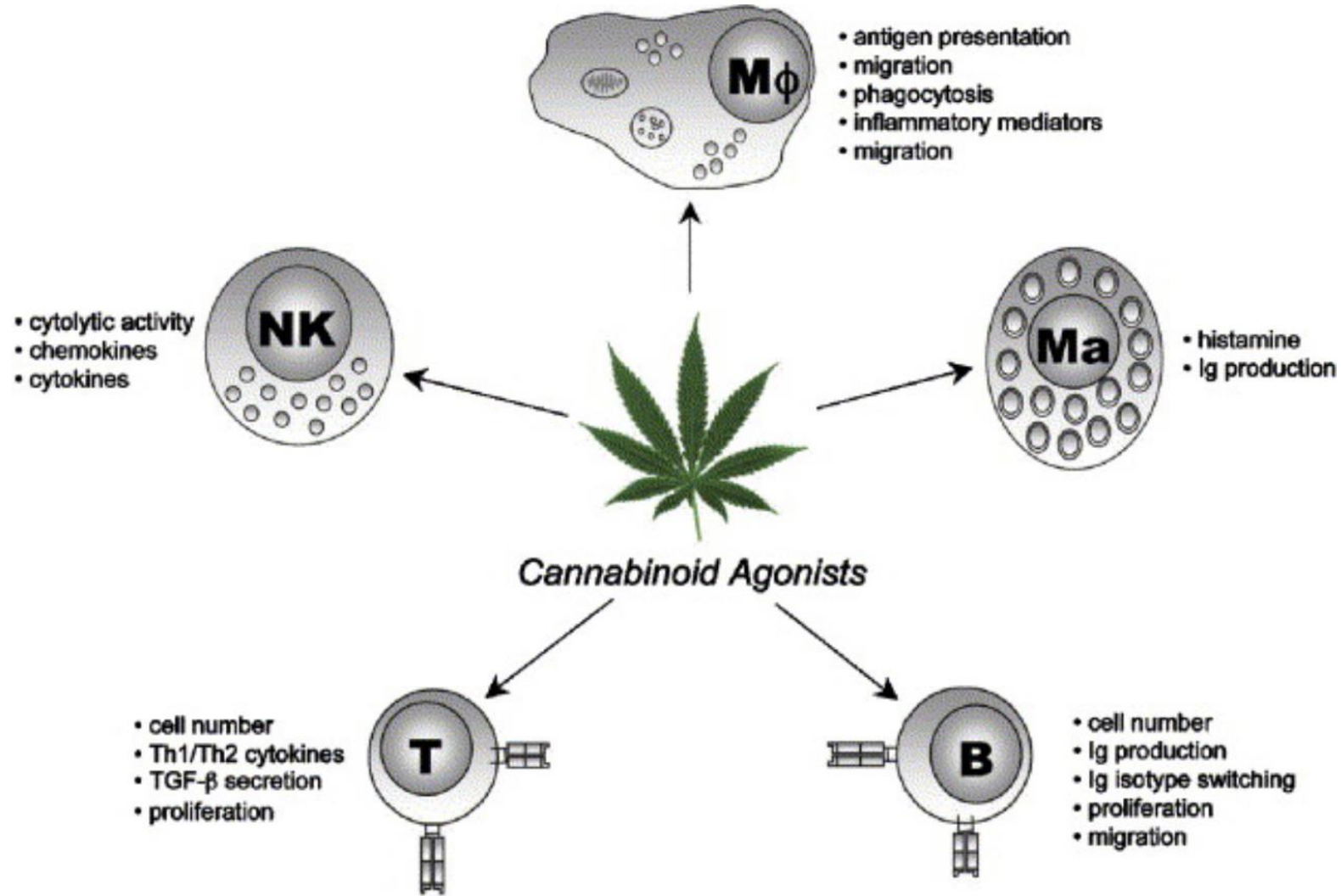


Fig. 2 Possible effects of CB₁ antagonism and fatty acid amid hydrolase (FAAH) inhibition on inflammation in the joint. During the course of



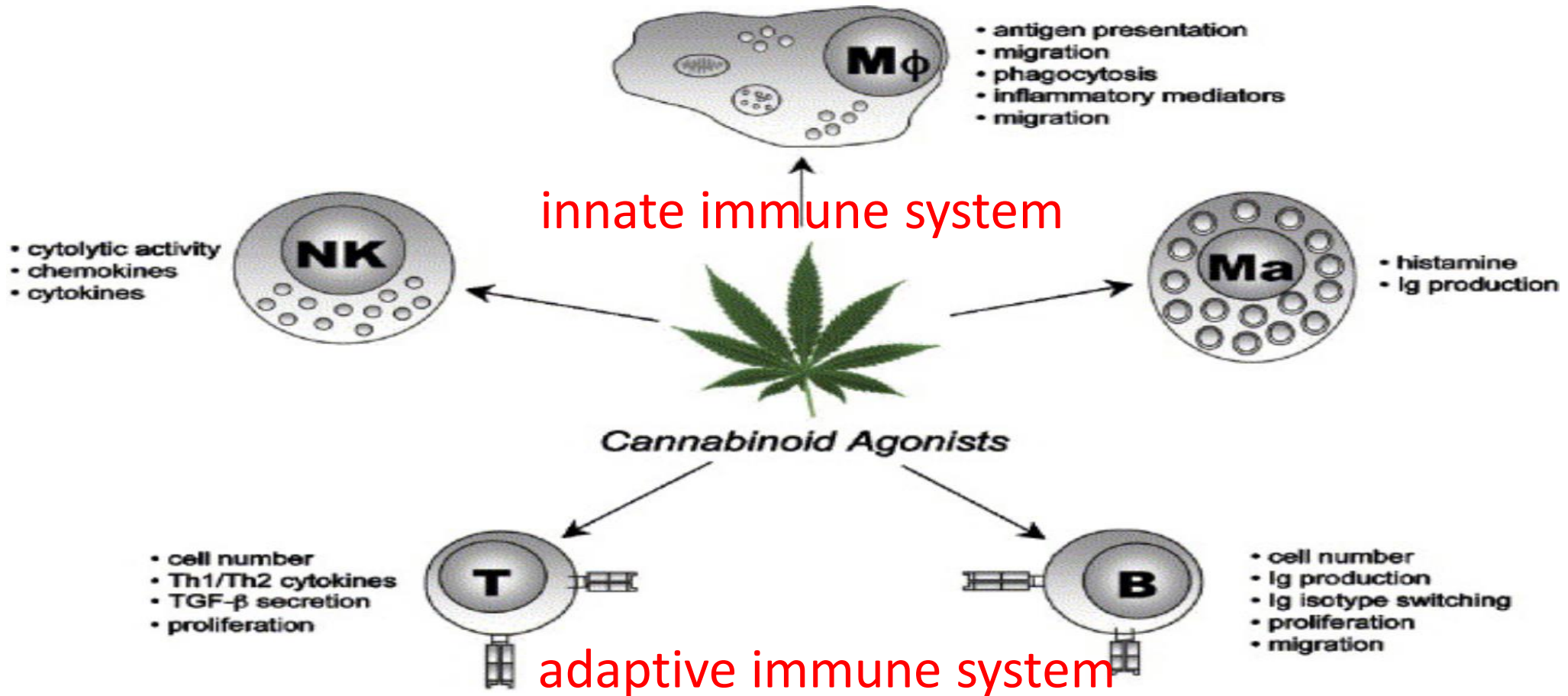
Cannabinoids and the immune system: Potential for the treatme...

[เข้าชม >](#)

Effect of Cannabinoid Agonists on innate and adaptive immune system



ScienceDirect.com



Cannabinoids and the immune system: Potential for the treatme...

[เข้าชม >](#)

Endocannabinoid system and immune system

หน้าที่ระบบภูมิคุ้มกันในร่างกาย

1. ทำลายเชื้อโรคเข้าที่เข้าสู่ร่างกาย
2. กำจัด เซลล์ที่แปลกปลอม
3. ตอบสนองสิ่งแปลกปลอม
4. สร้างกระบวนการอักเสบของร่างกาย

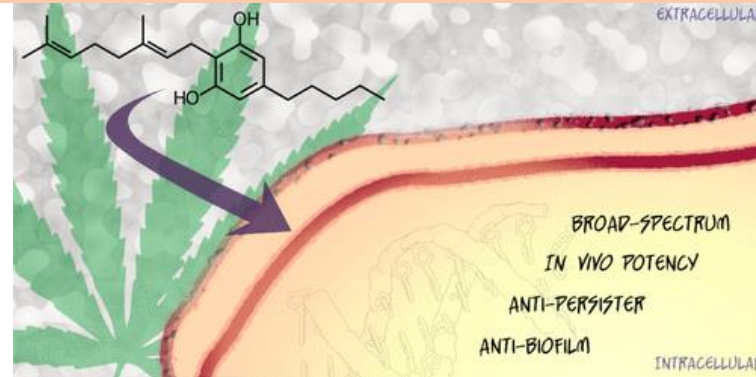
ระบบภูมิคุ้มกัน แบ่งเป็น 2 ระบบ

1. ระบบภูมิคุ้มกันที่มีตั้งแต่เกิดมา หรือ **Innate immunity** ซึ่งก็หมายถึงว่า ระบบภูมิคุ้มกันกลุ่มนี้ ร่างกายสร้างขึ้นมาเรียบร้อยแล้ว เกิดมาเราก็มีไว้ใช้งานได้เลย ไม่ได้มีความจำเพาะเจาะจง เช่น **Natural killer cell** เป็นต้น
2. ระบบภูมิคุ้มกันที่เกิดขึ้นภายหลังหรือได้รับการกระตุ้น หรือ **Adaptive immunity** หรือ **Acquire immunity** ซึ่งหมายถึงว่า ร่างกายต้องได้รับการกระตุ้นก่อนในตอนแรก แล้วร่างกายจึงจะสร้างภูมิคุ้มกันขึ้นมาจดจำไว้เพื่อใช้ป้องกันในครั้งต่อไป มีความจำเพาะเจาะจง ให้เข้าใจง่ายๆ ก็คือ ระบบภูมิคุ้มกันที่เราไปฉีดวัคซีน นั้นละครับ

Endocannabinoid system control all immune system

- ระบบเอ็นโดแคนนาบินอยด์ควบคุมทั้ง **Innate immunity** และ **Adaptive immunity** ซึ่งจากการที่เราทราบด้วยว่า ตัวรับ **CB2** เป็นตัวรับที่มีความหนาแน่นในระบบภูมิคุ้มกัน ซึ่งการกระตุ้นผ่านตัวรับนี้ จะทำให้ระบบภูมิคุ้มกันแข็งแรง
- มีการศึกษาวิจัยการใช้กัญชารักษาโรคติดเชื้อที่สำคัญ เช่น การติดเชื้อ **HIV** ที่นำไปสู่โรคเอดส์ การติดเชื้อวัณโรคที่ปอด รวมทั้ง การติดเชื้อแบคทีเรียที่คือยาบริเวณผิวหนัง ชนิด **MRSA** (Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*)
- ระบบเอ็นโดแคนนาบินอยด์ คือ ระบบสำคัญในการควบคุมภูมิคุ้มกันในร่างกายทั้งสองรูปแบบ และสารในกลุ่มไฟโตแคนนาบินอยด์ ทั้งจากกัญชาและกัญชง จึงจะสามารถนำมาใช้ในการรักษาโรคที่เกี่ยวข้องกับระบบภูมิคุ้มกันที่ผิดปกติ รวมทั้งการติดเชื้อชนิดต่าง ๆ ได้

Uncovering Microfilm the Hidden Antibiotic Potential of Cannabis



- *Cannabis sativa* has long been known to contain **antibacterial cannabinoids**, but their potential to address antibiotic resistance has only been superficially investigated.
- Cannabinoids exhibit antibacterial activity against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA), inhibit its ability to form biofilms, and eradicate preformed biofilms and stationary phase cells persistent to antibiotics.
- Demonstrate *in vivo* efficacy of **cannabigerol CBG** in a murine systemic infection model caused by MRSA.
- **Cannabinoids work in combination with polymyxin B against multidrug resistant Gram-negative pathogens**, revealing the broad-spectrum therapeutic potential for cannabinoids.

Maya A. Farha, Omar M. El-Halfawy, Robert T. Gale, Craig R. MacNair

, Lindsey A. Carfrae, Xiong Zhang, Nicholas G. Jentsch,

Jakob Magolan

Department of Biochemistry and Biomedical Sciences, McMaster University, Hamilton, Ontario L8N 3Z5, Canada

Michael G. De Groot Institute of Infectious Disease Research, McMaster University, 1200 Main Street West, Hamilton, Ontario L8N 3Z5, Canada <http://orcid.org/0000-0002-2947-8580>

and Eric D. Brown* [Cite this:](#) *ACS Infect. Dis.* 2020, 6, 3, 338–346

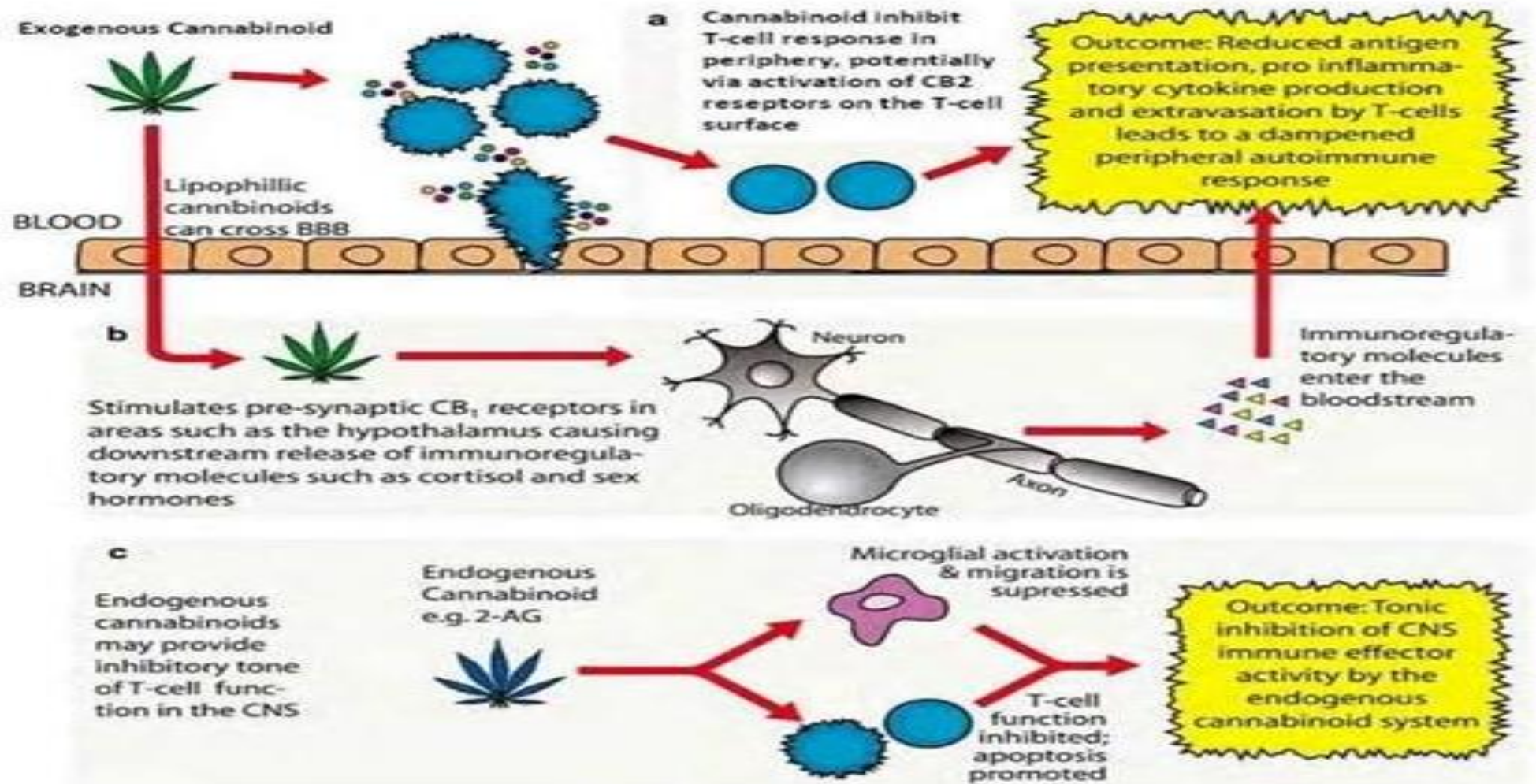


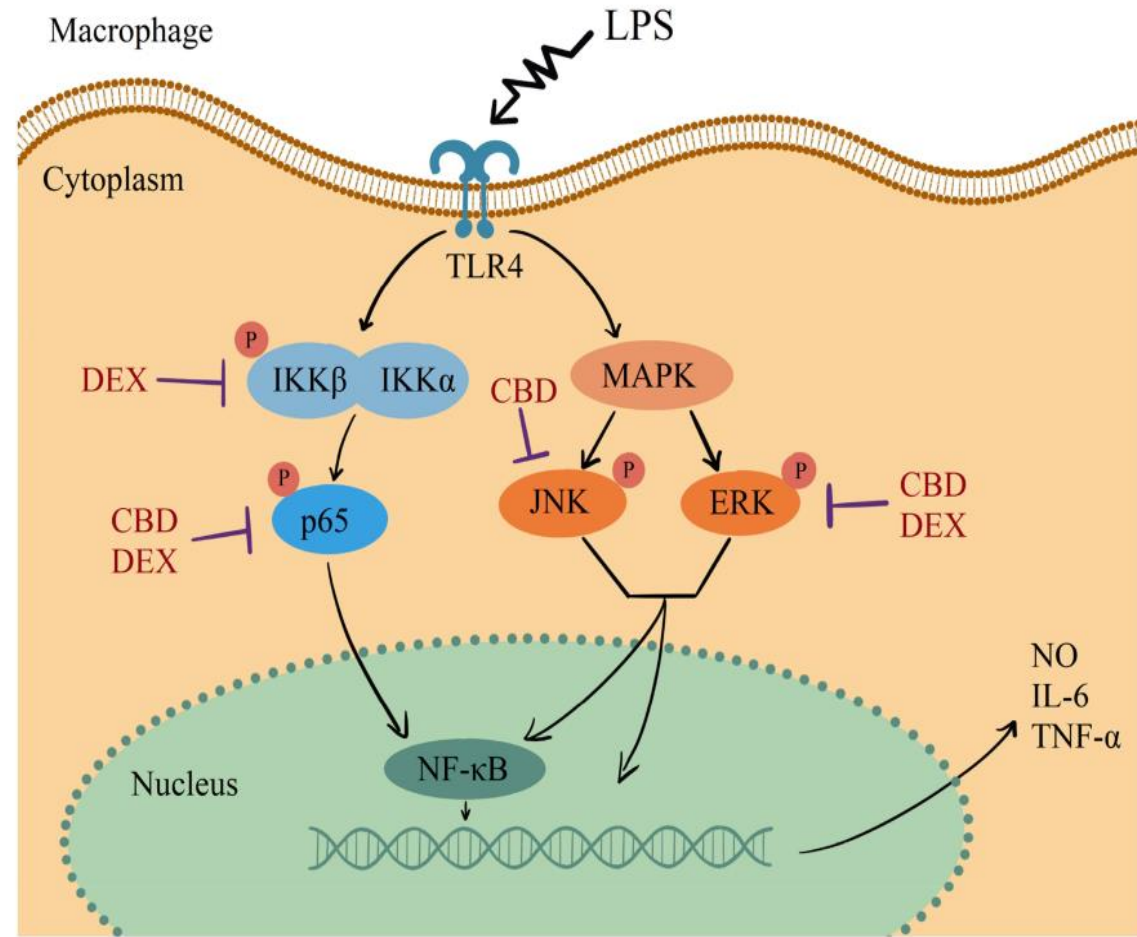
Fig. 3. Immune regulation by cannabinoids. Exogenously administered cannabinoids (a, b) or endocannabinoids (c) may inhibit the action of the immune response in either the periphery (a, b) or the central nervous system (CNS; c) via either a direct (a, c) or indirect (b)

สารในกัญชา หรือ ระบบเอ็นโดแคนนาบินอยด์ ทำให้ระบบภูมิคุ้มกันแข็งแรงขึ้น ทำให้ทำลายหรือกีดเชื้อไวรัสได้

7/19/2024

CBD and Dexamethazone inhibit inflammatory cytokine in cells

- CBD had a similar anti-inflammatory effect to DEX by attenuating the LPS-induced production of NO, IL-6, and TNF- α .



Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology

Treatment with CBD and DEX significantly inhibited the LPS-induced levels of IL-6 and TNF- α

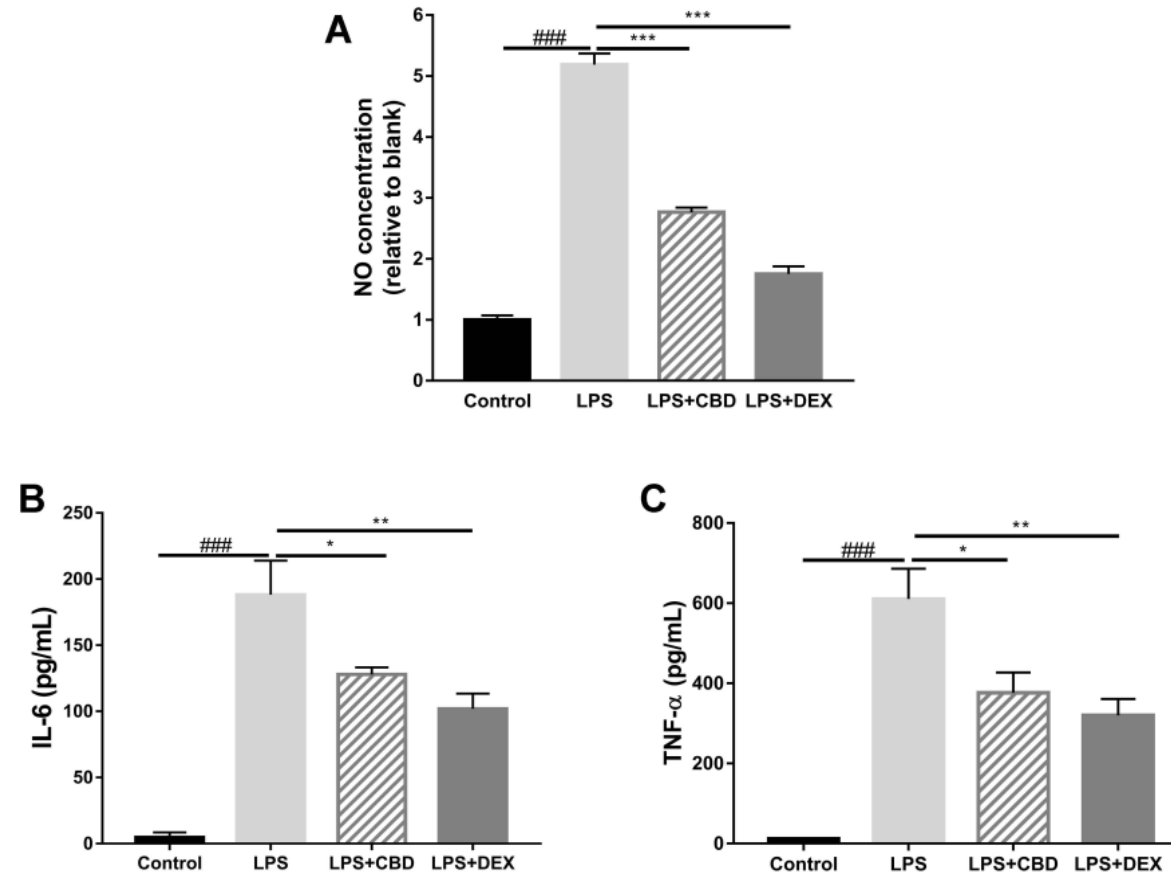


Figure 2 Effects of CBD and DEX on (A) NO production, (B) IL-6, and (C) TNF- α production in RAW264.7 cells induced by LPS. Data are expressed as mean \pm SD of three independent experiments. The significance difference of LPS vs Blank group ####p<0.001; the significance difference CBD-treated group or DEX-treated group vs LPS treated group *p<0.05, **p<0.01, and ***p<0.001.

Treatment with CBD and DEX significantly inhibited the LPS-induced levels of IL-6 and TNF- α

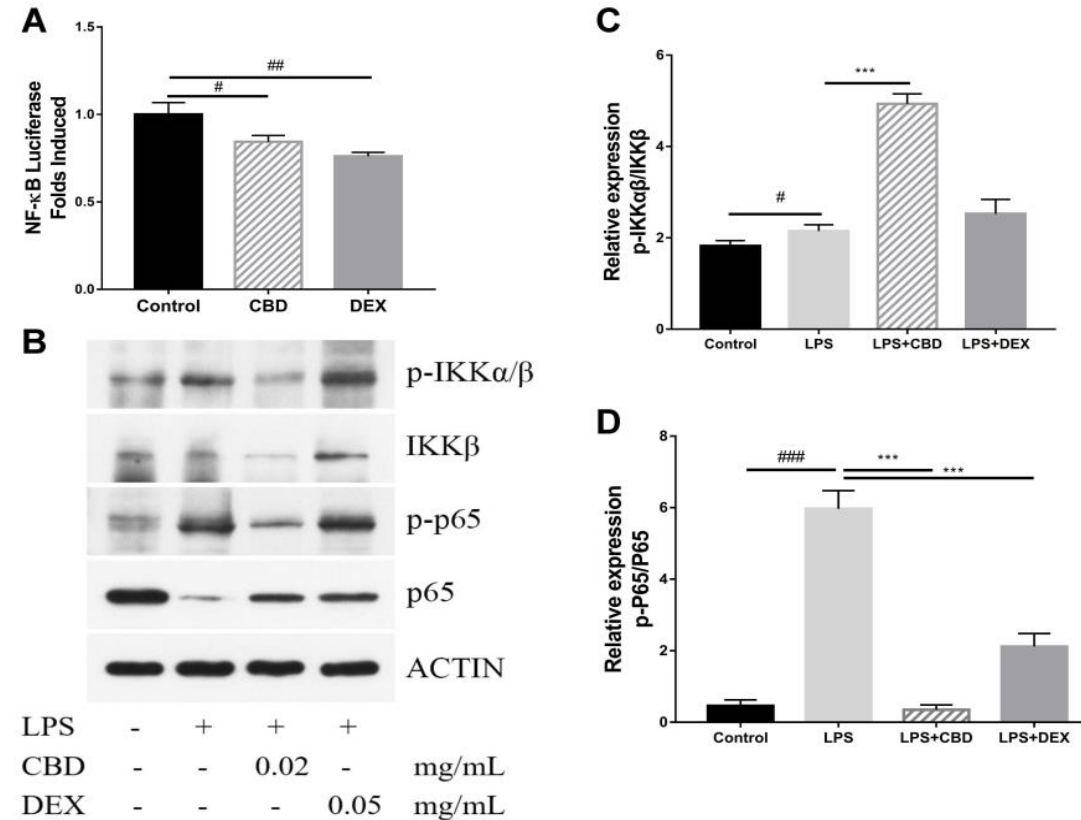


Figure 3 Regulatory effect of CBD and DEX on the NF- κ B pathway in LPS-induced RAW264.7 cells. Data are expressed as the mean \pm SD of three independent experiments. **(A)** NF- κ B luciferase activity after treatment of RAW264.7 cells with CBD or DEX. **(B)** Western blot analysis of the expression of p-IKK α / β , IKK β , p-p65, p65, and actin in the presence or absence of CBD or DEX in RAW264.7 cells. **(C)** Densitometry for p-IKK α / β levels normalized to total IKK β . **(D)** Densitometry for p-p65 levels normalized to total p65. The significance difference of LPS vs Blank group # p <0.05, ### p <0.01, and #### p <0.001; the significance difference CBD-treated group or DEX-treated group vs LPS treated group *** p <0.001.



CBD and Osteoporosis

CBD and Osteoporosis

- สาร CBD จากกัญชา ยังสามารถยับยั้งกระบวนการสลายของกระดูก (Osteoclast) และกระตุ้นกระบวนการสร้างกระดูก (Osteoblast) ได้อย่างมีประสิทธิภาพ โดยการออกฤทธิ์ผ่านตัวรับ GPR55

สาร CBD จากกัญชา | กัญชง

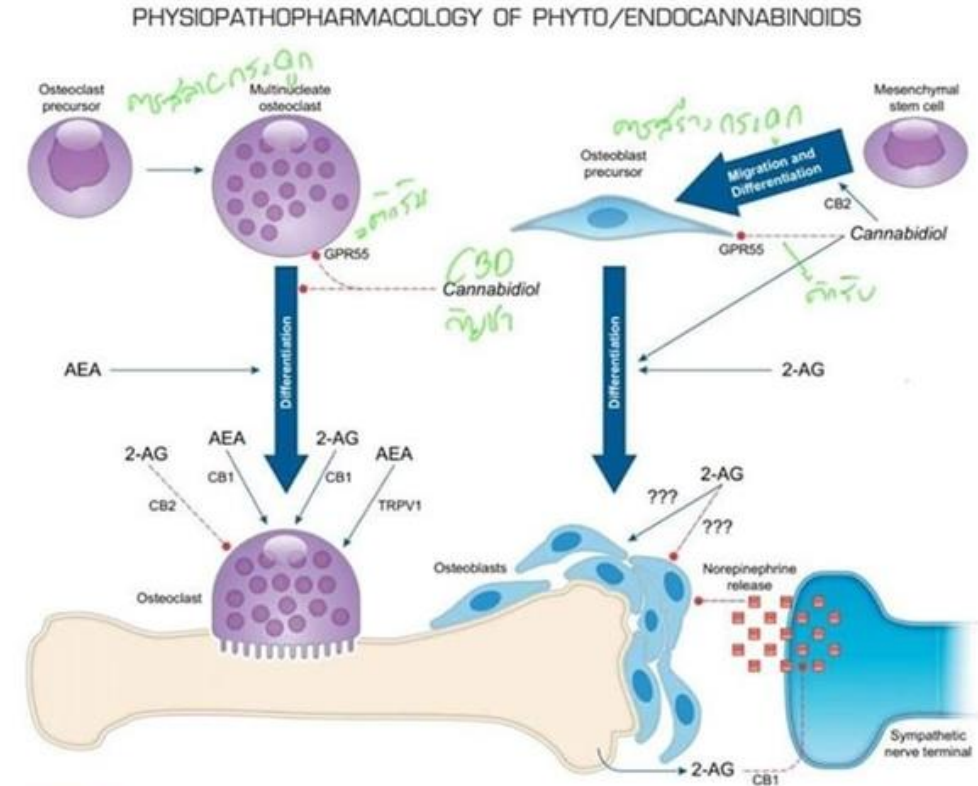


FIGURE 3. Endocannabinoid and phytocannabinoid modulation of bone formation and resorption. Blue arrows indicate stimulation, and red blunted arrows indicate inhibition. The molecular targets through which anandamide (AEA) and 2-arachidonoylglycerol (2-AG) seem to modulate osteoblast and osteoclast differentiation and activity are shown. Cannabidiol was suggested to inhibit osteoclast and stimulate osteoblast differentiation by blocking GPR55.

ยับยั้งโรคกระดูกพรุนได้

**Cannabis and many
other diseases**

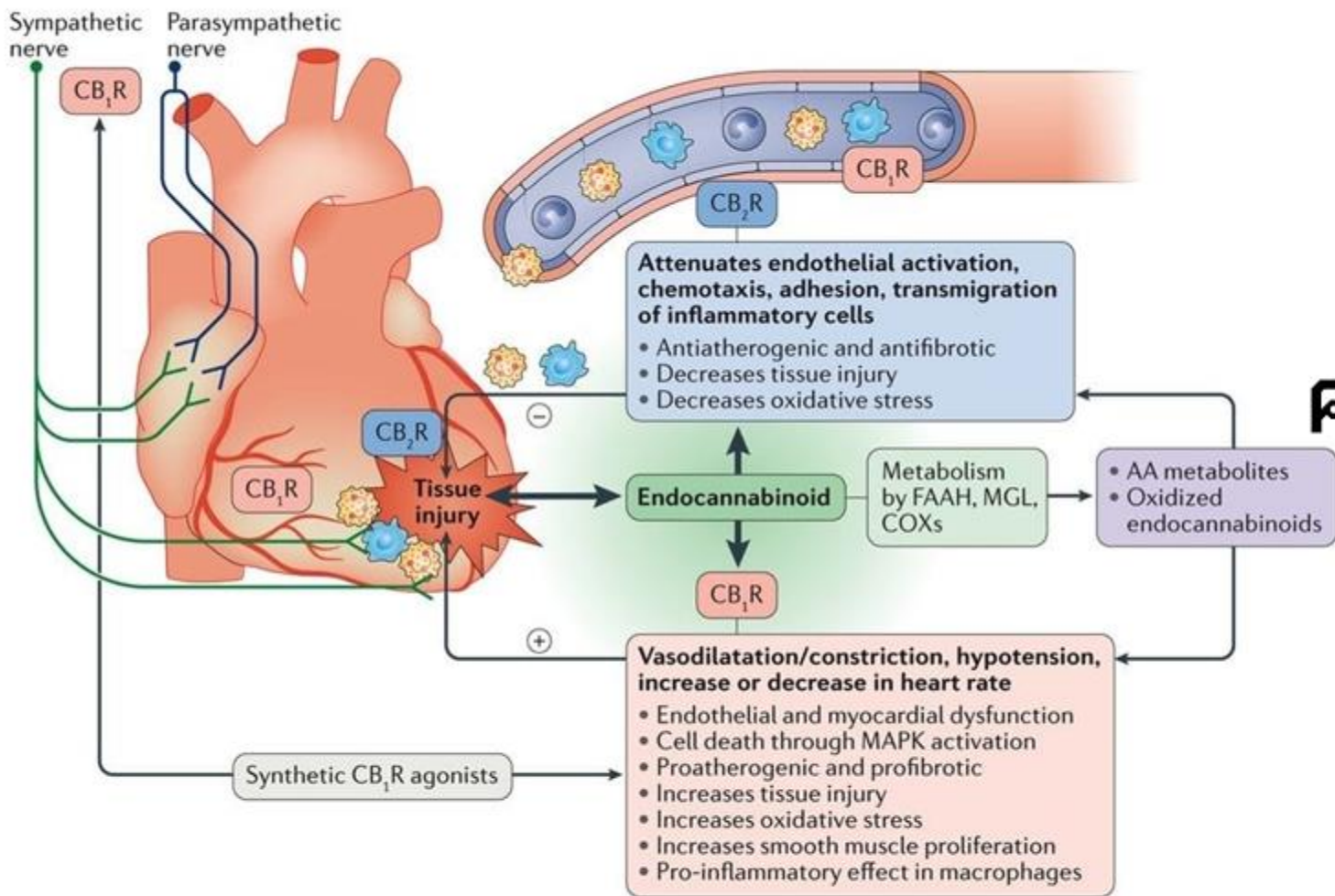
Endometriosis pain

- ผู้หญิงที่มีภาวะการเจริญผิดปกติของเยื่อบุโพรงมดลูก จะมีการกระตุ้นการทำงานของเซลล์เนื้อเยื่อผ่านเส้นทาง **Akt** และ **mTORC** มากเกินไป ทำให้เซลล์ของเยื่อบุโพรงมดลูก เจริญมากขึ้นกว่าปกติ
- สารที่สามารถยับยั้งการทำงานของเส้นทางนี้ได้ หรือ ที่เรียกว่า **Akt/mTORC pathway inhibitor** จะสามารถยับยั้งการเจริญหรือเพิ่มจำนวนเซลล์เยื่อบุโพรงมดลูกได้ เป็นต้น
- สารไฟโตแคนนาบินอยด์ มีคุณสมบัติ **Akt/mTORC pathway inhibitor**
- การปวดประจำเดือนใช้สารไฟโตแคนนาบินอยด์เพื่อเข้าไปออกฤทธิ์ยังระบบเอ็นโดแคนนาบินอยด์ ยังสามารถช่วยบรรเทาอาการลงปวดได้
- กัญชา กัญชง จึงเป็นอีกทางเลือกที่จะสามารถนำมาใช้ในกรณีที่เกี่ยวข้องกับผู้หญิงวัยเจริญพันธุ์ที่มีปัญหาเกี่ยวกับการมีประจำเดือนรวมทั้งภาวะผิดปกติของการที่เยื่อบุโพรงมดลูกไปเจริญผิดที่



Process	Pathogenic features	References	Effect of cannabinoid system modulators
Proliferation	<ul style="list-style-type: none"> • Loss of PTEN expression • Increased levels of ERK1/2 • Constitutive activation mTOR/Akt • Constitutive activity of NF-κB pathway 	<p>Zhang <i>et al.</i> (2010) Leconte <i>et al.</i> (2011)</p>	The activation of CB1 receptor can regulate member of MAPK and ERK families, PI3K/Akt and p38 pathways.
Apoptosis	<ul style="list-style-type: none"> • Increased expression of Bcl-2 • Decreased expression of Bax • Increased expression of Survivin 	<p>Meresman <i>et al.</i> (2000) Dufournet <i>et al.</i> (2006) Ueda <i>et al.</i> (2002)</p>	Cannabinoids can regulate death-signaling factors Bax, Bcl-Xs and t-Bid.
Migration	<ul style="list-style-type: none"> • High levels of MMP1, MMP-2, MMP-3, MMP-7, MMP-9 in ectopic tissue 	<p>Kokorine <i>et al.</i> (1997) Wenzl and Heinzl (1998) Cox <i>et al.</i> (2001) Rodgers <i>et al.</i> (1993) Chang <i>et al.</i> (2001)</p>	Cannabinoids can regulated MMP levels in cancer cells. Asandamide is able to block migration of cancer cells.
Inflammation	<ul style="list-style-type: none"> • Alternatively activated M2 macrophages • High levels of inflammatory molecules in peritoneal fluid and peripheral blood 	<p>Capobianco <i>et al.</i> (2011) Tran <i>et al.</i> (2009) Gemilini <i>et al.</i> (2011)</p>	Cannabinoids modulate cytokine production via cannabinoid receptor dependent (CB2) or independent mechanisms.
Angiogenesis	<ul style="list-style-type: none"> • High levels of VEGF 	<p>Mueller <i>et al.</i> (2000)</p>	Cannabinoids can decrease the vascular density in tumors
Pain	<ul style="list-style-type: none"> • Innervation of endometriosis lesions • Hyperalgesia 	<p>Dmitrieva <i>et al.</i> (2010)</p>	The efficacy of cannabinoid compounds has been proved in: <ul style="list-style-type: none"> - Cancer pain - Chronic inflammatory pain - Neuropathic pain due to sclerosis

Figure 2 Molecular hallmarks of endometriosis that may represent a target for cannabinoid action.



กัญชา

ควบคุมการทำงาน

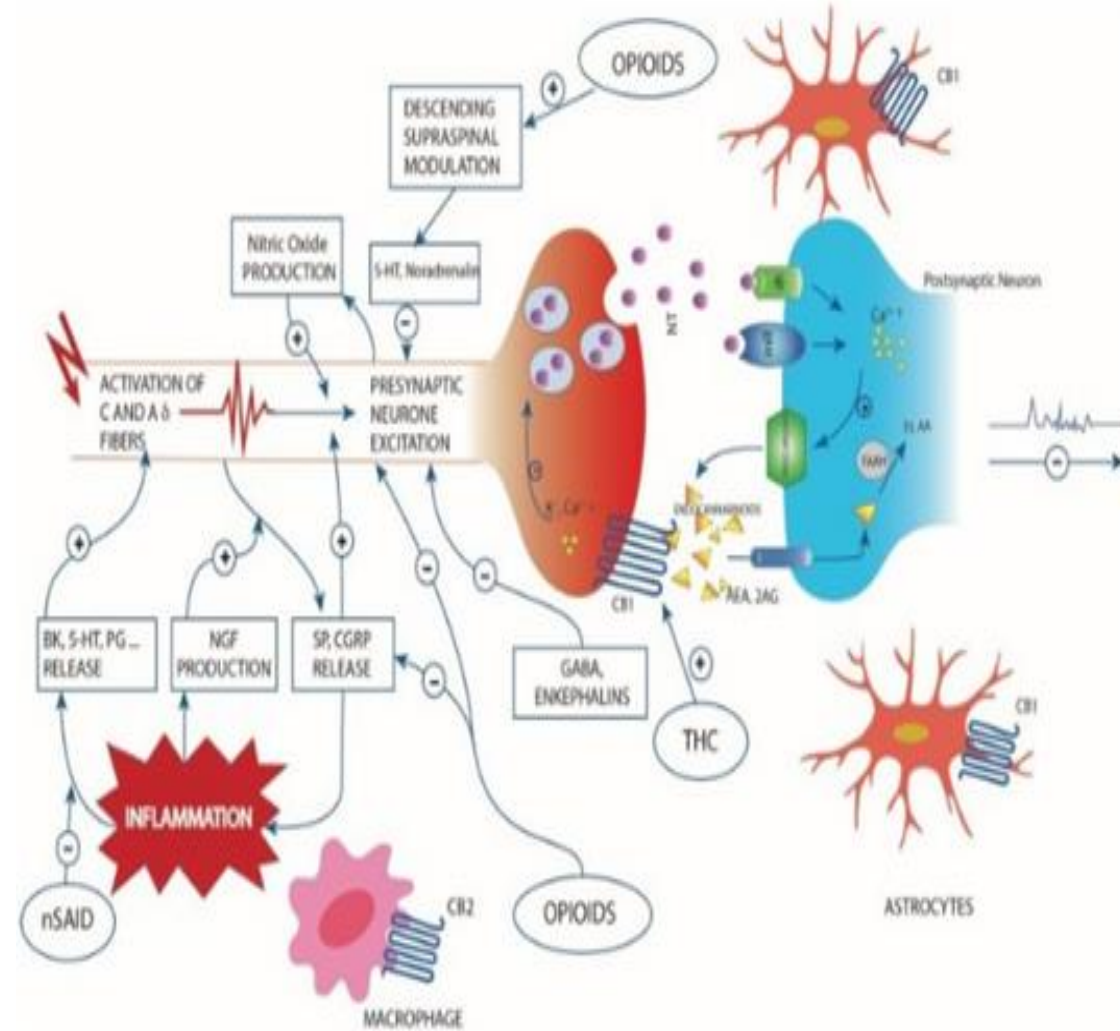
ของระบบหัวใจ

และหลอดเลือด

Nature Reviews | Cardiology

Cannabis and Rheumatoid arthritis

- **Rheumatoid arthritis is auto immune disease** โรคภูมิต่อตนเองเกิดจากการทำงานของระบบภูมิคุ้มกันในร่างกายที่ผิดปกติ จนนำไปสู่การอักเสบเกิดขึ้นทั้งในร่างกาย และตามข้อต่อต่างๆ
- "กัญชา" กระตุ้น ระบบเอ็นโดแคนนาบินอยด์ ควบคุมการทำงานของระบบภูมิคุ้มกันในร่างกายด้วยเช่นกัน และยังทำหน้าที่ยับยั้งการอักเสบที่เกิดขึ้นในร่างกาย
- กัญชามีสารไฟโตแคนนาบินอยด์ที่ทำหน้าที่ได้เหมือนกันกับสารเอ็นโดแคนนาบินอยด์ที่ร่างกายผลิตขึ้นเอง และสารไฟโตแคนนาบินอยด์ เช่น สาร **THC** และ สาร **CBD** ก็สามารถออกฤทธิ์ที่ตัวรับ **CB1** และ **CB2** ที่อยู่ในเซลล์ของระบบภูมิคุ้มกันในร่างกาย เช่น เซลล์เม็ดเลือดขาว เป็นต้น ก็เลยมีผลทำให้สามารถยับยั้งการเกิดโรคภูมิต่อตนเองหรือ บรรเทาอาการของโรคภูมิต่อตนเองได้ โดยเฉพาะการอักเสบ และการปวด เป็นต้น
- ในการศึกษา **Efficacy and safety of cannabidiol followed by an open label add-on of tetrahydrocannabinol for the treatment of chronic pain in patients with rheumatoid arthritis or ankylosing spondylitis: protocol for a multicentre, randomised, placebo-controlled study** สาร **CBD** เริ่มต้นวันละ 10 มิลลิกรัม ค่อยๆปรับขึ้นจนควบคุมอาการปวดข้อ หรือ อักเสบของข้อได้ จนถึงขนาด 30 มิลลิกรัมต่อวัน
- ถ้าผ่าน 12 สัปดาห์แล้วไม่ดีขึ้น สามารถเพิ่มสาร **THC** ได้ 2.5 มิลลิกรัม แล้วค่อยๆปรับขึ้นจนถึง 7.5 มิลลิกรัมต่อวัน เพื่อควบคุมอาการของโรคข้อรูมาตอยด์



Cytokine storm

- CBD acts as a potent anti-inflammatory, reducing cytokine production and inhibiting immune cell function.

• CBD ในปอด มีความเป็นไปได้ที่จะรับมือกับการกระตุ้นของไวรัสที่จะก่อกรวนให้ระบบภูมิคุ้มกันในร่างกาย และคลุ้มคลั่งหันมาทำลายตัวเองได้

- เหมาะสำหรับคนทั่วไป เข้าถึงยามาใช้รักษาตัวเอง แต่การเลือกสิ่งที่จะนำมาดูแลสุขภาพเบื้องต้นตัวเองและครอบครัวได้

ช่วยให้หายในปอดสงบ ด้วยกัญชา และ ขมิ้นชัน+พลูคาว

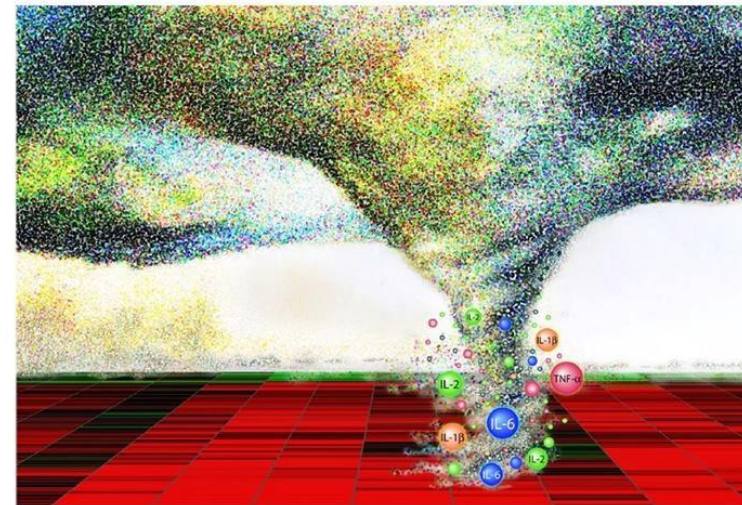
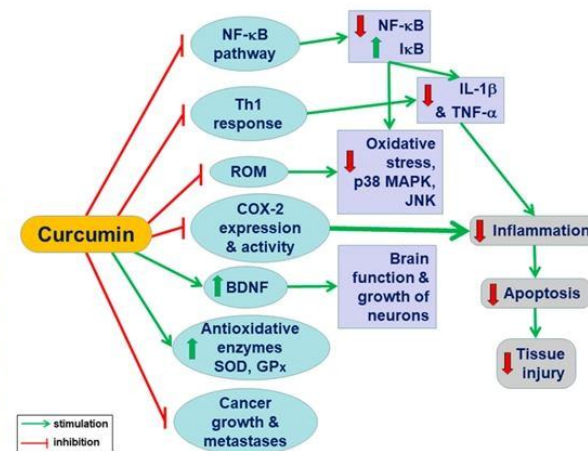
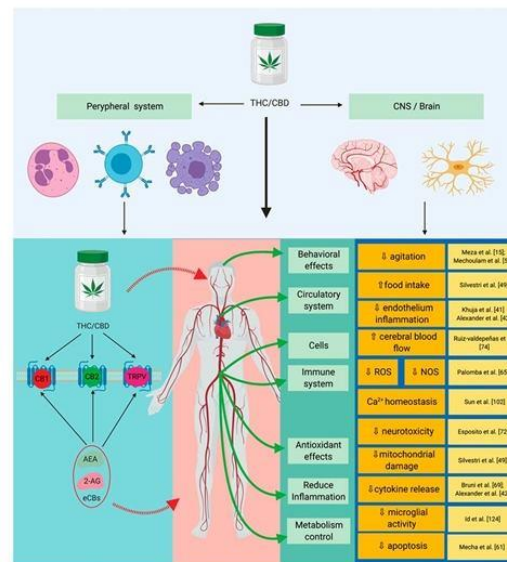


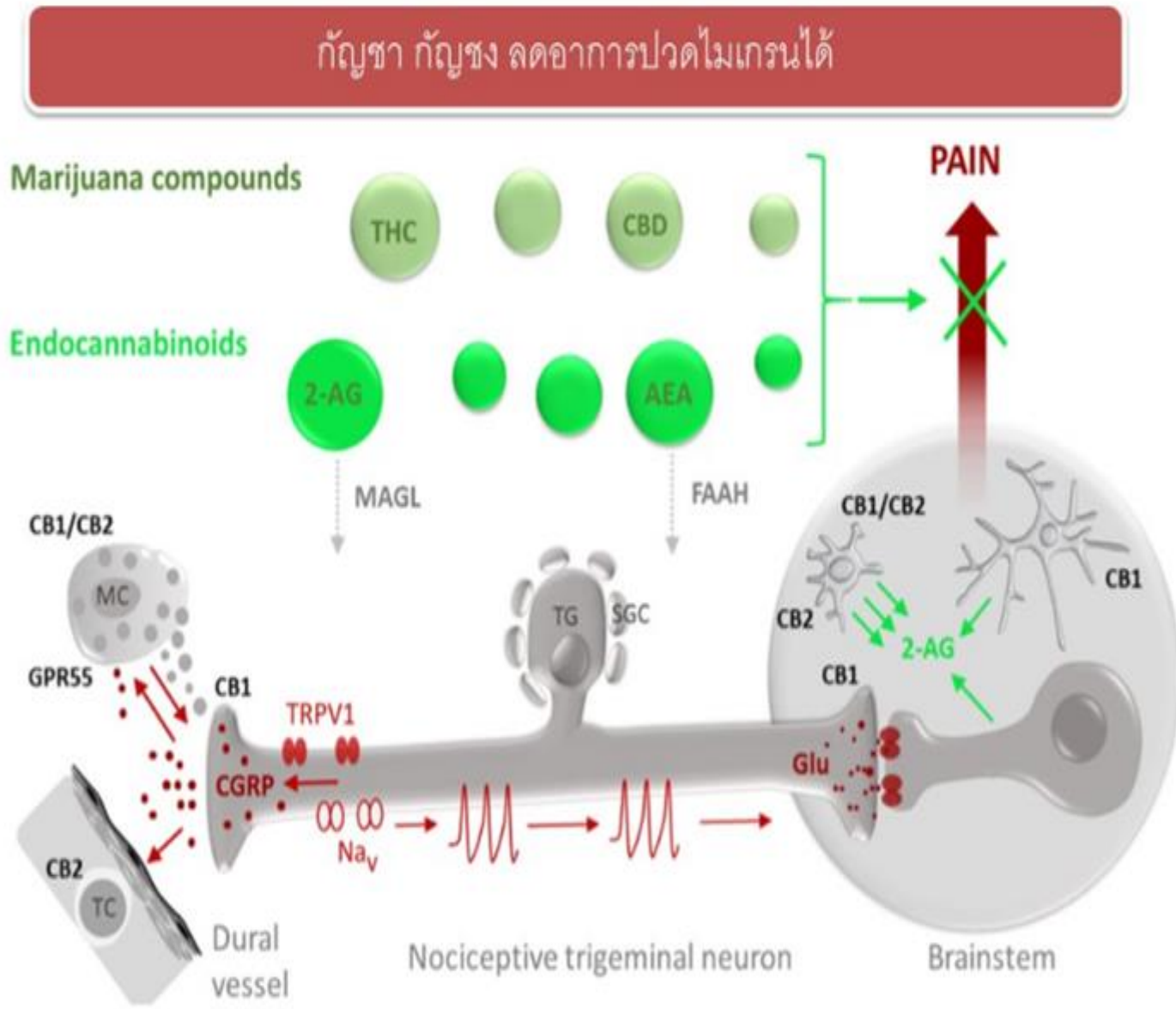
FIG 1 Imagery of a cytokine storm.



Cannabis and migraine

- การกระตุ้นตัวรับ **CB1** บริเวณในสมอง และการออกฤทธิ์ของสารเอ็นโดแคนนาบินอยด์ เช่น สาร **AEA** และ สาร **2-AG** สามารถลดการปวดได้
- มีรายงานการศึกษาพบว่า สาร **AEA** หรือสารที่สามารถกระตุ้นตัวรับ **CB1** สามารถยับยั้งการก่อให้เกิดการส่งสัญญาณการปวดได้ และยังพบว่าสารเอ็นโดแคนนาบินอยด์สามารถออกฤทธิ์ยับยั้งตัวรับของสารเซโรโทนิน ชนิดที่ 3 ได้ ซึ่งนำไปสู่การลดการปวด การลดการอักเสบในผู้ป่วยไมเกรนได้
- นอกจากนี้ยังพบว่า ระบบเอ็นโดแคนนาบินอยด์ ยังสามารถควบคุมเอนไซม์ที่ก่อให้เกิดการอักเสบ ซึ่งก็เป็นสาเหตุหนึ่งของการนำไปสู่การปวดไมเกรน, สามารถลดสารที่ก่อให้เกิดการอักเสบ รวมทั้งลดสารที่กระตุ้นให้เกิดการปวดในสมองได้ เป็นต้น
- สารในกัญชามันสามารถเข้าไปที่สมองได้ จึงมีการเชื่อว่า กัญชาจึงสามารถจะทำการบรรเทาอาการปวดหรือรักษาไมเกรนได้ถึงต้นตอของบริเวณต้นตอของการก่อให้เกิดการปวดขึ้นมา
- สารไฟโตแคนนาบินอยด์จากกัญชา จับกับตัวรับในร่างกายที่ทำให้เกิดโรคไมเกรนอย่างน้อย 14 ตัวรับ จึงสามารถเอาโรคไมเกรนอยู่ ซึ่งยากที่ยาเคมีตัวใดจะทำได้
- กัญชา ระบุสัญญาณที่จะทำให้มีการปวดไมเกรน สารไฟโตแคนนาบินอยด์ที่ได้จากกัญชา คือ สาร **THC** และ สาร **CBD** คือ สารหลักที่มีการศึกษาวิจัยถึงความสัมพันธ์ในการลดการปวดไมเกรน เพราะว่าสารเหล่านี้มีความสามารถสามารถในการออกฤทธิ์ลดการแก้ปวดได้ในแบบที่สารเอ็นโดแคนนาบินอยด์ที่ร่างกายผลิตขึ้นเอง จึงมีการนำมาใช้ในการบรรเทาการปวดไมเกรนผ่านตัวรับ **CB1**, ตัวรับ **CB2** และตัวรับ **TPRV1** ในการลดการส่งสัญญาณการปวดให้เกิดขึ้นได้

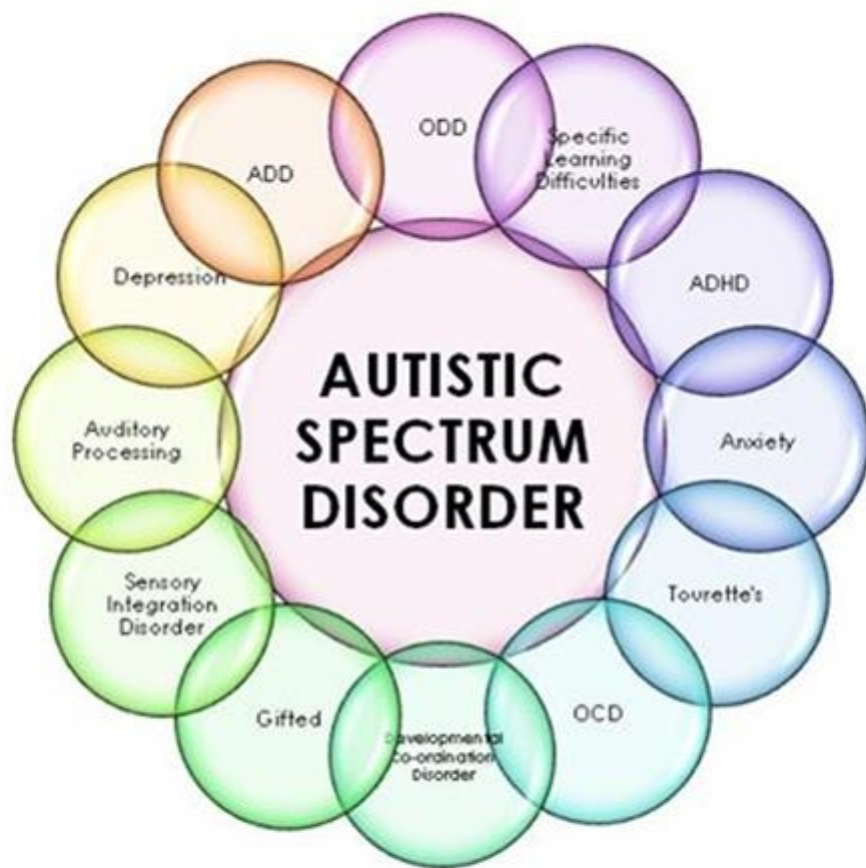
7/19/2024



สาร **CBD** ช่วยให้อาการ
โดยรวมของเด็กกลุ่มโรค
ออทิสติกดีขึ้นได้

ซึ่งขนาดการใช้ในบาง
การศึกษา คือ

สาร **CBD** ในปริมาณ 16
มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน
ซึ่งขนาดสูงสุด คือ 600
มิลลิกรัมต่อวัน

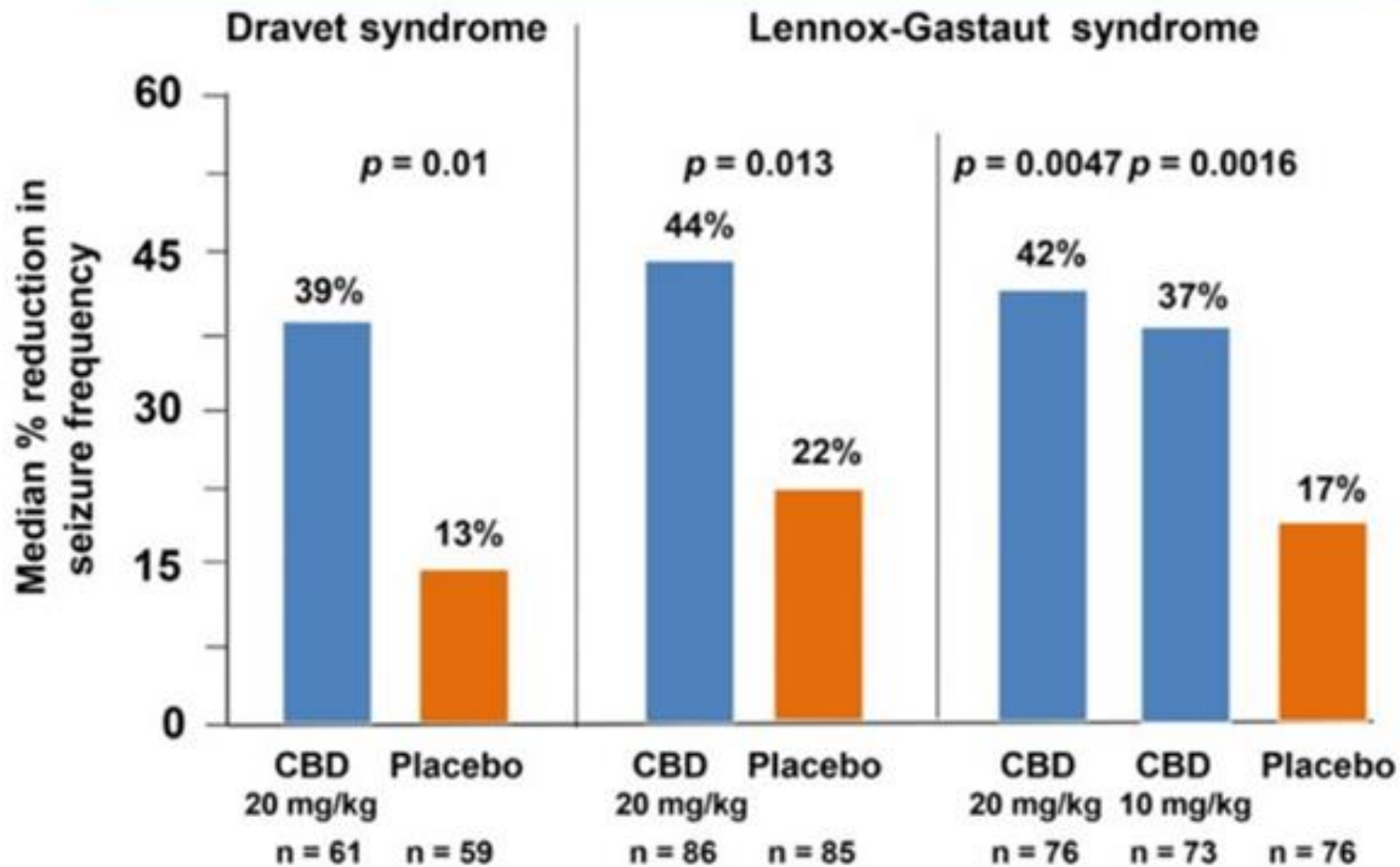


ใช้ขนาดยา
กัญชา กัญชง
กับเด็กออทิสติก
เท่าไรดี?

CBD and Autistics

- CBD increase quality of life when combined with conventional drugs in Autistic child
- ขนาดการใช้ที่แนะนำ จะอยู่ที่สาร CBD ในปริมาณ 16 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน ซึ่งขนาดสูงสุด คือ 600 มิลลิกรัมต่อวัน
- ส่วนสาร THC จะอยู่ที่ 0.8 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน ซึ่งขนาดสูงสุด คือ 40 มิลลิกรัมต่อวัน
- CBD ยังออกฤทธิ์ผ่านตัว CB 2 และตัวรับอื่น ๆ
 - ตัวรับ serotonin (5-hydroxytryptamine) receptor
 - ตัวรับ dopamine D2 receptors
 - ตัวรับ glutamate-GABA systems
- ซึ่งล้วนเกี่ยวข้องกับอาการทางอารมณ์ของผู้ป่วย เป็นต้น และที่สำคัญ สาร CBD ยังยับยั้งเอนไซม์ Fatty acid amide hydrolase หรือ FAAH ซึ่งเป็นเอนไซม์ที่ทำลายสารเอ็นโดแคนนาบินอยด์ชนิด AEA ที่ร่างกายสร้างขึ้น
- ซึ่งมีรายงานว่า ในผู้ป่วยโรคออทิสติก จะตรวจสาร AEA น้อยกว่าผู้ที่ไม่ได้ป่วย ดังนั้น สาร CBD จึงสามารถช่วยเพิ่มสาร AEA
- ปริมาณที่ใช้ต่อวันสามารถปรับขึ้นลงได้ ตามอาการของผู้ป่วย แต่เท่าที่ทราบ ในคนไทยมีการใช้ปริมาณที่น้อยมาก ๆ ต่อวัน ประมาณ 5 mg/kg จนแทบจะไม่ช่วยอะไรเลย
- ไม่แนะนำให้ไปหยุดยาเคมีที่ใช้มาก่อนหน้านี้ นะครับ แนะนำคุยกับคุณหมอเจ้าของไข้ หรือใช้หลักการเพิ่มยาจากกัญชา กัญชงเข้าไป

สารในกัญชา กัญชง ลดความถี่ของการชักในโรคลมชักได้





สาร CBD จากกัญชา

นำมาทำยาทา "เริม" ที่ริมฝีปากได้

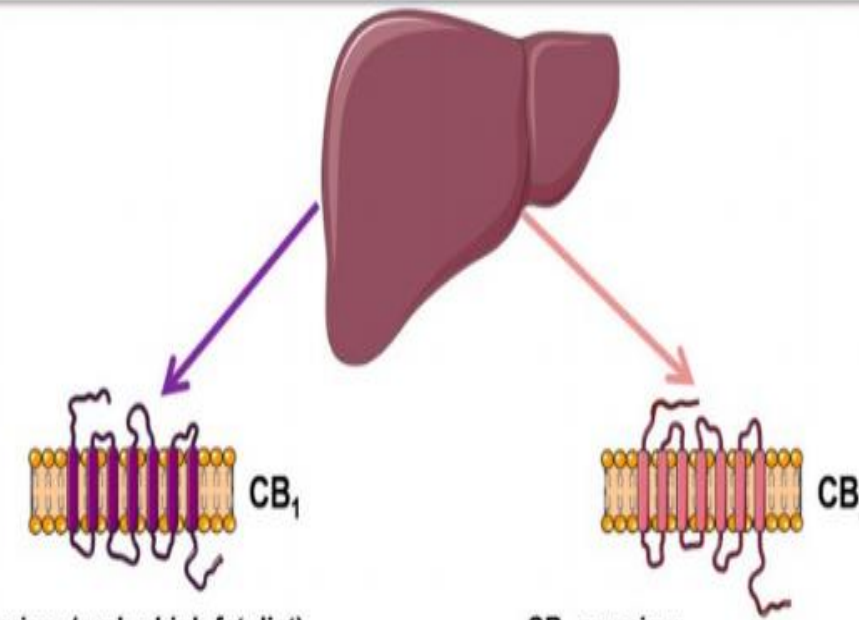


Cannabis and Liver

Cannabis and Fatty liver

การกระตุ้นหรือยับยั้งต่อตัวรับ CB1 – CB2 มีผลต่อตับ

- ตับมีตัวรับที่หลากหลายเช่น **CB1, CB2, GPR55, GPR119, PPAR** แอลฟา, **PPAR** เดลต้า, และ **PPAR** แกมมา ทำให้มีความซับซ้อนของการทำงานของระบบเอ็นโดแคนนาบินอยด์ที่ควบคุมบริเวณตับ มีส่วนทำให้เกิดโรคตับชนิดต่าง ๆ ขึ้นมาได้ รวมทั้งไขมันพอกตับ
- กัญชาการกระตุ้นที่ตัวรับ **CB1** และ **CB2** สามารถนำไปสู่ **การทำให้ไขมันมีการพอกตับ** เพิ่มมากยิ่งขึ้น แต่ตัวรับที่ตับไม่ได้มีแค่ตัวรับดังกล่าว
- **THC** กระตุ้นตัวรับ **CB1** ทำให้ตับมีการสร้างน้ำตาลกลูโคสมากยิ่งขึ้น, ทำให้มีการสร้างไกลโคเจนมากขึ้น, ทำให้ตับสร้างไขมันมากยิ่งขึ้น, ทำให้ตับมีการติดต่ออินซูลินมากขึ้น รวมทั้ง **ทำให้ไขมันสะสมที่ตับมากขึ้น**
- **CBD** กระตุ้นตัวรับ **CB2** ก็ **ทำให้ตับสะสมไขมันที่ตับมากขึ้น** เช่นกัน
- **THCA CBG CBN** และ **CBC** สามารถออกฤทธิ์ยับยั้งที่ตัวรับ **CB1** และ **CB2** ทำให้ตับมีการสร้างน้ำตาลกลูโคสลดลง, ทำให้มีการสร้างไกลโคเจนลดลง, ทำให้ตับสร้างไขมันน้อยลง, ทำให้ตับมีการไวต่ออินซูลินมากขึ้น รวมทั้ง **ทำให้ไขมันสะสมที่ตับน้อยลง** อาจนำไปสู่การลดไขมันพอกตับใช้ในการรักษาภาวะพอกตับ
- **CBD** กระตุ้นตัวรับ **GPR55**, ตัวรับ **GPR119** และตัวรับในตระกูล **PPARs** เหล่านี้ สามารถให้ผลในทิศทางตรงกันข้าม **ลดการสะสมของไขมันที่ตับได้**



CB₁-agonism (under high fat diet)
 Hepatic glucose ↑ Glycogenolysis ↑ ECS ↑
 CB₁ ↑ Lipogenesis ↑ Insulin resistance ↑
 SCD1 ↑ MUFAs ↑ FA synthesis ↑
 Gluconeogenesis ↑ Hepatic steatosis ↑
 Lipogenic gene expression and enzyme activity ↑

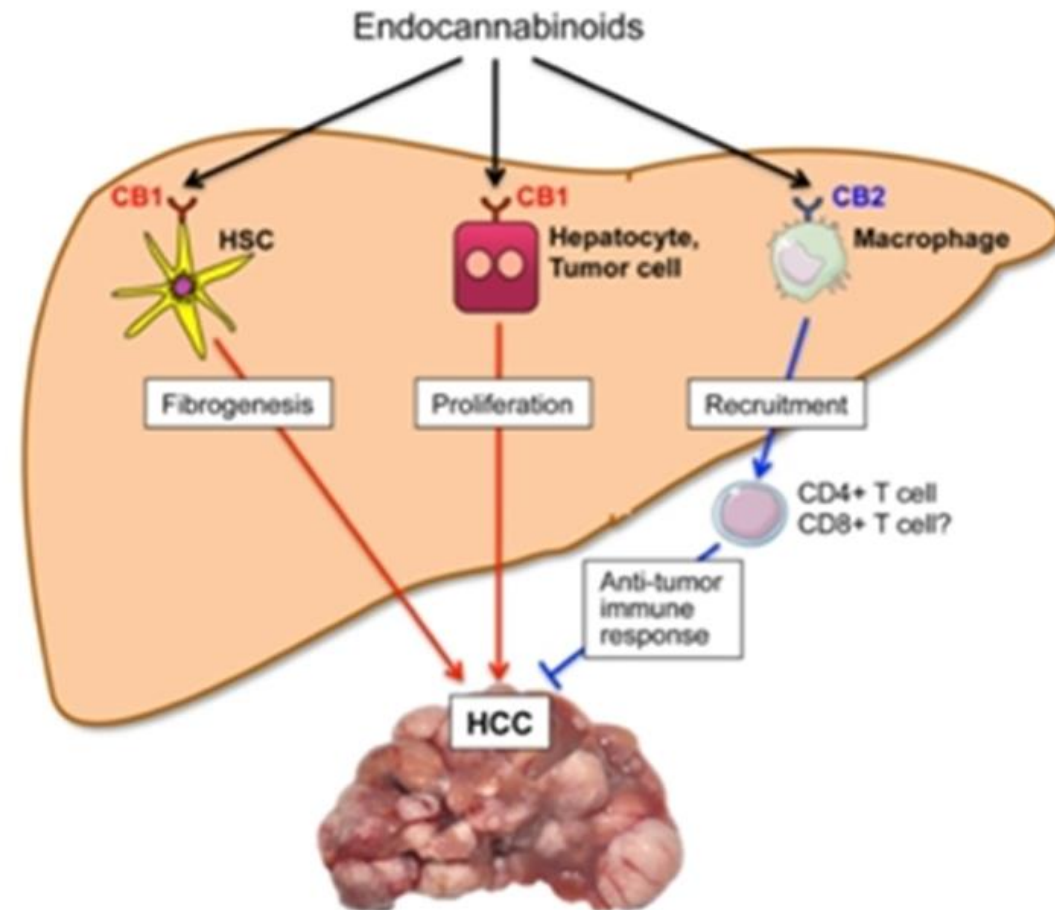
CB₁-antagonism/deficiency
 Fat mass ↓ FA synthesis ↓ Hepatic steatosis ↓
 Fat oxidation ↑ Genes for prolipogenic enzymes ↓
 Hepatic glucose ↓

CB₂-agonism
 Lipid accumulation ↑
 CB₁ ↑

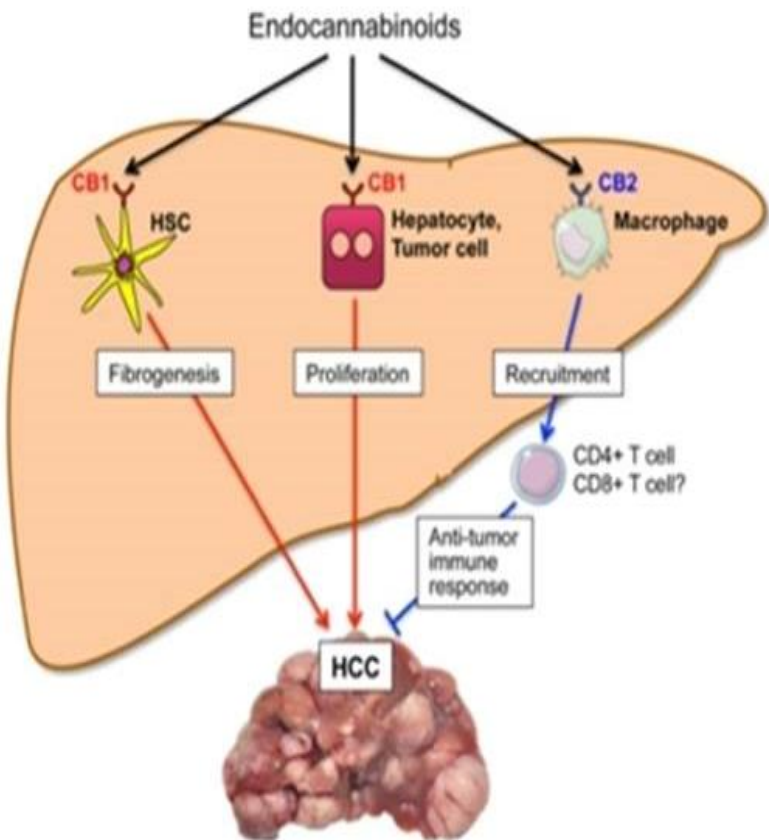
CB₂-antagonism/deficiency
 Insulin sensitivity ↑

Cannabis and hepatoma

- สารไฟโตแคนนาบินอยด์ ออกฤทธิ์ยับยั้งหรือกำจัดเซลล์มะเร็งตับ (Hepatocellular carcinoma) ผ่านกลไก ดังนี้
 - ออกฤทธิ์ผ่านไปยัง Wnt signaling
 - ออกฤทธิ์ที่ตัวรับ PPAR-gamma
 - ออกฤทธิ์ไปยังตัวรับ mTORC
 - ออกฤทธิ์ผ่านไปยังสัญญาณ TRIB3
 - ออกฤทธิ์ผ่านไปยัง AMPK
 - ออกฤทธิ์ผ่านไปยัง ER stress
 - ออกฤทธิ์ผ่านไปยัง AKT
 - ออกฤทธิ์ไปยังตัวรับ GPR55
- กัญชา กัญชง ที่มุ่งออกฤทธิ์ที่ตัวรับ CB2 ในเซลล์ตับ พบว่า ช่วยกำจัดเซลล์มะเร็งได้ แต่ถ้าออกฤทธิ์ที่ตัวรับ CB1 อาจมีผลตรงข้าม นั่นก็คือ ทำให้มะเร็งเติบโต
- สมุนไพร ขมิ้น สาร Piperine จากพริกไทย และ กระเทียมในทอริน ในงานวิจัย A combined treatment of curcumin, piperine, and taurine alters the circulating levels of IL-10 and miR-21 in hepatocellular carcinoma patients: a pilot study ตีพิมพ์เมื่อ ปี 2019 ที่ผ่านมา J Gastrointest Oncol 2019;10(4):766-776
- พบว่า ทำให้ผู้ป่วยมะเร็งตับมีชีวิตรอดนานขึ้น



Curcumin pipeline and taurine alter circulating levels of IL10, miR21 in Hepatocellular carcinoma



Original Article

A combined treatment of curcumin, piperine, and taurine alters the circulating levels of IL-10 and miR-21 in hepatocellular carcinoma patients: a pilot study

Hala M. Hatab¹, Fatma F. Abdel Hamid¹, Ahmed F. Soliman¹, Tamer A. Al-Shafie², Yahia M. Ismail³, Motawa E. El-Houseini⁴

¹Biochemistry Department, Faculty of Science, Ain Shams University, Cairo, Egypt; ²Pharmacology and Therapeutics Department, Faculty of Pharmacy and Drug Manufacturing, Pharos University in Alexandria, Alexandria, Egypt; ³Medical Oncology Department, ⁴Cancer Biology Department, National Cancer Institute, Cairo University, Cairo, Egypt

Contributions: (I) Conception and design: ME El-Houseini, FF Abdel Hamid, TA Al-Shafie, AF Soliman; (II) Administrative support: ME El-Houseini, FF Abdel Hamid, TA Al-Shafie, AF Soliman; (III) Provision of study materials or patients: YM Ismail; (IV) Collection and assembly of data: HM Hatab, AF Soliman; (V) Data analysis and interpretation: AF Soliman; (VI) Manuscript writing: All authors; (VII) Final approval of manuscript: All authors.

Correspondence to: Ahmed F. Soliman, Biochemistry Department, Ain Shams University, Faculty of Science, Khalifa El-Mamon St, El-Qobba Bridge, Cairo, Egypt. Email: ahmed.f.soliman@sci.asu.edu.eg

Background: Investigating and evaluating possible alternative therapeutic strategies to control hepatocellular carcinoma (HCC) is a critical need because of its high prevalence and being one of the most lethal cancers. Curcumin and taurine showed potent anti-tumor activities in pre-clinical and clinical studies by targeting multiple pathways. Thus, this study was designed to assess the effect of a combined treatment consisted of curcumin, piperine, and taurine on circulating levels of interleukin-10 (IL-10), and microRNAs miR-141 and miR-21.

Methods: Twenty eligible HCC patients administered an oral dose of 4 g curcumin, 40 mg piperine, and 500 mg taurine daily for three successive treatment cycles, each was a 30-day. The level of IL-10 along with the expression levels of miR-141, and miR-21 were monitored in serum before starting the treatment and after each cycle. Patients were followed-up for a period of 24 months.

Results: The combined treatment was able to produce a significant decrease in the levels of serum IL-10, and miR-21 while it resulted in a non-significant up-regulation of serum miR-141 expression level. At the end of the follow-up period, the median overall survival (OS) rate was found to be 17.00 months with a worse OS in patients with high baseline levels of circulating IL-10 and miR-21 compared to those with low levels. In contrast, a low baseline level of circulating miR-141 was associated with poor prognosis.

Conclusions: The combined treatment may be able to increase the OS rate by altering the circulating level of IL-10 and miR-21.

Keywords: Hepatocellular carcinoma (HCC), curcumin, taurine, IL-10, miR-21

Submitted Feb 12, 2019. Accepted for publication Mar 14, 2019.

doi: 10.21037/jgs.2019.03.07

View this article at: <http://dx.doi.org/10.21037/jgs.2019.03.07>

Introduction

Further, it is considered the third most lethal cancer worldwide with about 700,000 deaths reported annually (1).

Original Article

A combined treatment of curcumin, piperine, and taurine alters the circulating levels of IL-10 and miR-21 in hepatocellular carcinoma patients: a pilot study

Hala M. Hatab¹, Fatma F. Abdel Hamid¹, Ahmed F. Soliman¹, Tamer A. Al-Shafie², Yahia M. Ismail³, Motawa E. El-Houseini⁴

¹Biochemistry Department, Faculty of Science, Ain Shams University, Cairo, Egypt; ²Pharmacology and Therapeutics Department, Faculty of Pharmacy and Drug Manufacturing, Pharos University in Alexandria, Alexandria, Egypt; ³Medical Oncology Department, ⁴Cancer Biology Department, National Cancer Institute, Cairo University, Cairo, Egypt

Contributions: (I) Conception and design: ME El-Houseini, FF Abdel Hamid, TA Al-Shafie, AF Soliman; (II) Administrative support: ME El-Houseini, FF Abdel Hamid, TA Al-Shafie, AF Soliman; (III) Provision of study materials or patients: YM Ismail; (IV) Collection and assembly of data: HM Hatab, AF Soliman; (V) Data analysis and interpretation: AF Soliman; (VI) Manuscript writing: All authors; (VII) Final approval of manuscript: All authors.

Correspondence to: Ahmed F. Soliman, Biochemistry Department, Ain Shams University, Faculty of Science, Khalifa El-Mamon St, El-Qobba Bridge, Cairo, Egypt. Email: ahmed.f.soliman@sci.asu.edu.eg

Background: Investigating and evaluating possible alternative therapeutic strategies to control hepatocellular carcinoma (HCC) is a critical need because of its high prevalence and being one of the most lethal cancers. Curcumin and taurine showed potent anti-tumor activities in pre-clinical and clinical studies by targeting multiple pathways. Thus, this study was designed to assess the effect of a combined treatment consisted of curcumin, piperine, and taurine on circulating levels of interleukin-10 (IL-10), and microRNAs miR-141 and miR-21.

Methods: Twenty eligible HCC patients administered an oral dose of 4 g curcumin, 40 mg piperine, and 500 mg taurine daily for three successive treatment cycles, each was a 30-day. The level of IL-10 along with the expression levels of miR-141, and miR-21 were monitored in serum before starting the treatment and after each cycle. Patients were followed-up for a period of 24 months.

Results: The combined treatment was able to produce a significant decrease in the levels of serum IL-10, and miR-21 while it resulted in a non-significant up-regulation of serum miR-141 expression level. At the end of the follow-up period, the median overall survival (OS) rate was found to be 17.00 months with a worse OS in patients with high baseline levels of circulating IL-10 and miR-21 compared to those with low levels. In contrast, a low baseline level of circulating miR-141 was associated with poor prognosis.

Conclusions: The combined treatment may be able to increase the OS rate by altering the circulating level of IL-10 and miR-21.

Keywords: Hepatocellular carcinoma (HCC), curcumin, taurine, IL-10, miR-21

Submitted Feb 12, 2019. Accepted for publication Mar 14, 2019.

doi: 10.21037/jgs.2019.03.07

View this article at: <http://dx.doi.org/10.21037/jgs.2019.03.07>

Introduction

Hepatocellular carcinoma (HCC) is the commonest primary

Further, it is considered the third most lethal cancer worldwide with about 700,000 deaths reported annually (1).

Cannabinoids and Cancers

Anti tumor effects

Anti-tumor Effects

Both THC and CBD

1. Apoptosis (suicide)
2. Inhibit angiogenesis (starve)
3. Inhibit metastasis (stuck)
4. No toxicity to healthy cells
5. Synergy with chemo, radiation

Anti-tumor effects on cancers of the brain, lung, thyroid, skin, uterus, breast, colon, immune system, pancreas

THC, THC + CBD, or cannabis (THC>>CBD)

- Benefits nausea, appetite, chronic pain, sleep. May reduce opioids
- Dose depends on user → **START LOW, GO SLOW**
- Low dose THC is sufficient
- Unclear effect on anxiety or depression
- Very little data on CBD only

Adverse Effects (THC)

- Short term → generally non-serious
- Long term → certain people should avoid

Anti-tumor Effects

- Need human clinical research

20 Medical Studies That Prove Cannabis Can Cure Cancer

<http://www.collective-evolution.com/2013/08/23/20-medical-studies-that-prove-cannabis-can-cure-cancer/#sthash.H5ypYS6a.dpuf>

Cannabis Cures Cancer

https://dl.dropboxusercontent.com/u/27713298/Web/cure/How_It_Works.html

Run From The Cure: How Cannabis Cures Cancer And Why No One Knows

Cannabis sativa hemp, the miracle plant, contains the cure for cancer and other ailments By Rick Simpson - Friday, March 7 2008

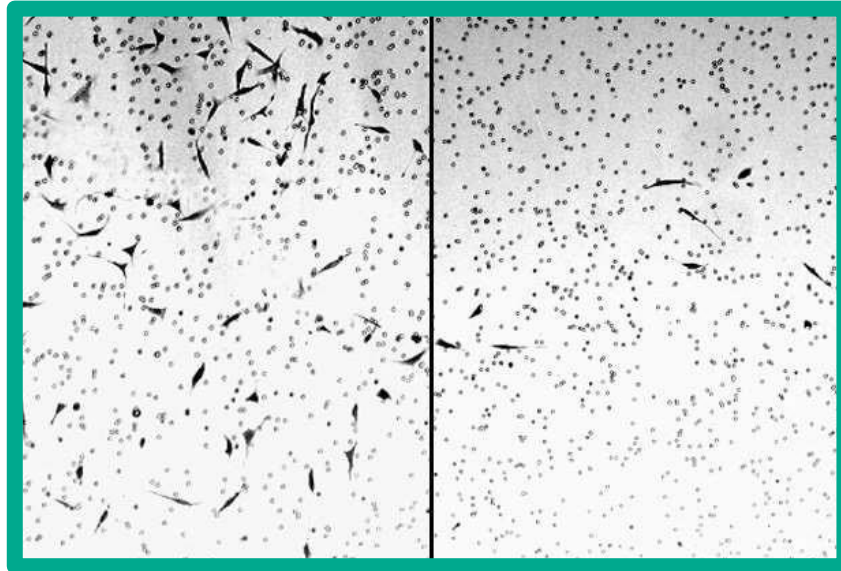
<http://www.cannabisculture.com/articles/5169.html>

What is the evidence?

Cancer	Evidence
Pre-clinical	+++
Clinical	nil
Clinical trials	- In Progress

**Cannabis is not a cure for
cancer**

National Cancer Institute



www.cancer.gov/about-

CBD and cancer treatment

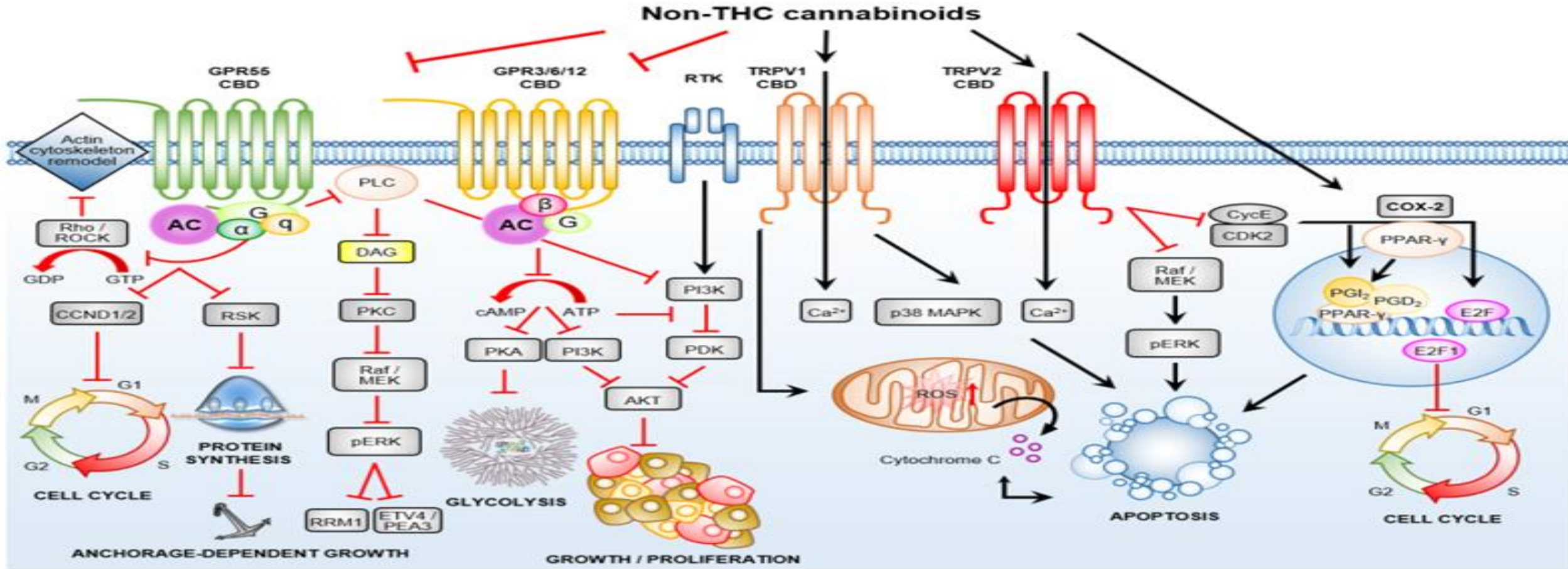


Figure 1. Transient receptor potential channels of the vanilloid subtype proteins and G-protein-coupled receptors mediates the anti-cancer effects of non-tetrahydrocannabinol (non-THC) cannabinoids. Cannabidiol (CBD) antagonises the de-orphaned G-protein-coupled receptor GPR55, and agonise transient receptor potential vanilloids (TRPVs), TRPV1 and TRPV2. CBD may out-compete the natural ligands of orphaned G-protein-coupled receptors (GPCRs), GPR3, GPR6 and GPR12, and this in turn suggests a mechanism for the inhibition of tumour growth and the induction of cell cycle arrest, and/or may even promote selection of cancer stem cells (CSCs).

Exosome and Micro vesicle inhibitor หรือ EMV inhibitors

- EMV คือ Vesicles ชนิดหนึ่ง ซึ่งภายใน exosomes จะบรรจุสารชนิดต่างๆ เช่น DNA, mRNA, microRNA, โปรตีน และสารชีวโมเลกุลต่างๆ ซึ่งจะห่อหุ้มด้วยเยื่อหุ้มเซลล์ (cell membrane)
- EMV inhibitor หรือ การยับยั้ง EMV จัดเป็นการรักษาแบบมุ่งเป้า หรือ Target therapy แบบแนวทางการรักษาสมัยใหม่ ซึ่งมุ่งไปที่กระบวนการอักเสบ กระบวนการแบ่งเซลล์ ซึ่งเป็นต้นตอหรือจุดร่วมของการเกิดโรคส่วนใหญ่ เช่น โรคมะเร็งชนิดต่างๆ โรคหลอดเลือดหัวใจและสมอง โรคข้อต่างๆ โรคเบาหวาน โรคสมองเสื่อมแบบอัลไซเมอร์ เป็นต้น

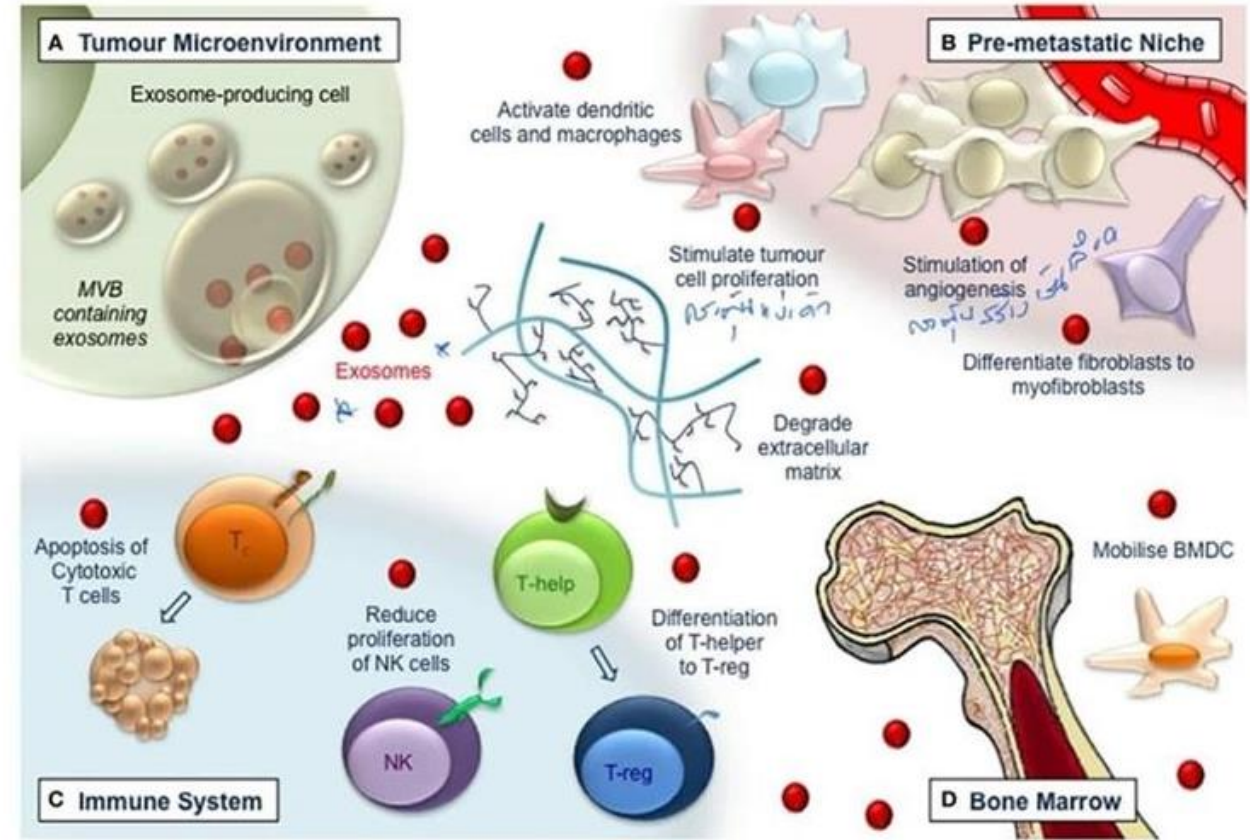


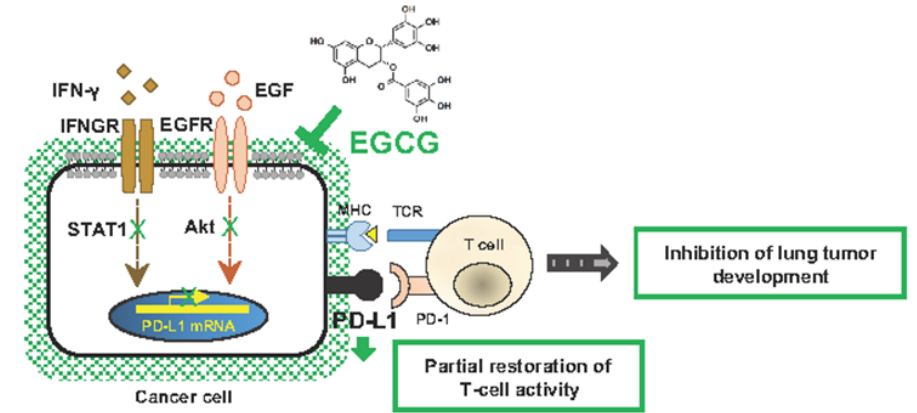
FIGURE 1 | Exosomes (red dots) have multiple roles in tumorigenesis. (A) Exosomes released from tumor cells affect the local tumor microenvironment, remodeling extracellular matrix, and promoting

to a pro-tumor environment. (C) Immune responses become deregulated in a manner that impedes tumor recognition and anti-tumor immune functions. Cytotoxic T-cells are induced to apoptose, while NK cell proliferation is

สาร EGCG ในชาเขียว

- สาร Epigallocatechin gallate หรือ สาร EGCG เป็นสารออกฤทธิ์ที่สำคัญที่พบในชาเขียว ซึ่งปัจจุบันมีการค้นพบทั้งในเรื่องการต้านเชื้อไวรัสและยับยั้งเซลล์มะเร็ง
 - สาร EGCG สามารถออกฤทธิ์แบบเดียวกับในกลุ่มยาที่เรียกว่า Immune Checkpoint Inhibitor ซึ่งเป็นหนึ่งในกลุ่มยาภูมิคุ้มกันบำบัด หรือที่เรียกว่า Immunotherapy ที่เริ่มนำมาใช้ในผู้ป่วยมะเร็งมากขึ้น
 - การออกฤทธิ์ผ่านกลไกที่เรียกว่า การยับยั้ง Immune Checkpoint ทำให้เซลล์ภูมิคุ้มกันที่เรียกว่า T Cell ที่อยู่ในร่างกาย สามารถกลับมาทำงานได้อีกครั้งอย่างมีประสิทธิภาพ
 - เพราะในหลายๆครั้ง เซลล์มะเร็งจะทำให้ T Cell ทำงานไม่ได้ ด้วยอาศัยโปรตีนบางชนิด เช่น PD-L1 ไปจับไว้ที่ผิวของ T Cell เป็นผลให้ T Cell อ่อนแอและ ฝ่อตายได้ ไม่สามารถจัดการเซลล์มะเร็ง หรือ แม้แต่เชื้อไวรัสได้
 - สาร EGCG จากชาเขียว ยับยั้งการจับของโปรตีนข้างต้น จึงช่วยให้มีการปลุกคืนชีพของ T Cell ให้กลับมาทำลายไวรัสและเซลล์มะเร็ง
 - เรียกคุณสมบัติแบบนี้ว่า Immune Checkpoint Inhibitor
- ดังนั้น จึงควรการรับประทานหรือดื่มชาเขียวทุกวัน

ชาเขียว ปลุกชีพ T Cell สู้กับไวรัสและเซลล์มะเร็ง!



Article

Green Tea Catechin Is an Alternative Immune Checkpoint Inhibitor that Inhibits PD-L1 Expression and Lung Tumor Growth

Anchalee Rawangkan ^{1,2}, Pattama Wongsirisin ^{1,2}, Kozue Namiki ^{1,2}, Keisuke Iida ³, Yasuhito Kobayashi ⁴, Yoshihiko Shimizu ⁴, Hirota Fujiki ⁵ and Masami Suganuma ^{1,2,*}

- 1 Graduate School of Science and Engineering, Saitama University, Saitama 338-8570, Japan; ewmedsci@gmail.com (A.R.); wongsiri.patt@gmail.com (P.W.); k.namiki1080@gmail.com (K.N.)
 - 2 Research Institute for Clinical Oncology, Saitama Cancer Center, Saitama 362-0806, Japan
 - 3 Molecular Chirality Research Center and Department of Chemistry, Graduate School of Science, Chiba University, Chiba 263-8522, Japan; kiida@chiba-u.jp
 - 4 Saitama Cardiovascular and Respiratory Center, Kumagaya, Saitama 360-0197, Japan; kobayashiyasuhito@yahoo.co.jp (Y.K.); shimizu.yoshihiko@pref.saitama.lg.jp (Y.S.)
 - 5 Faculty of Medicine, Saga University, Saga 849-8501, Japan; uv4h-fjk@asahi-net.or.jp
- * Correspondence: masami0306@mail.saitama-u.ac.jp; Tel.: +81-48-722-1111

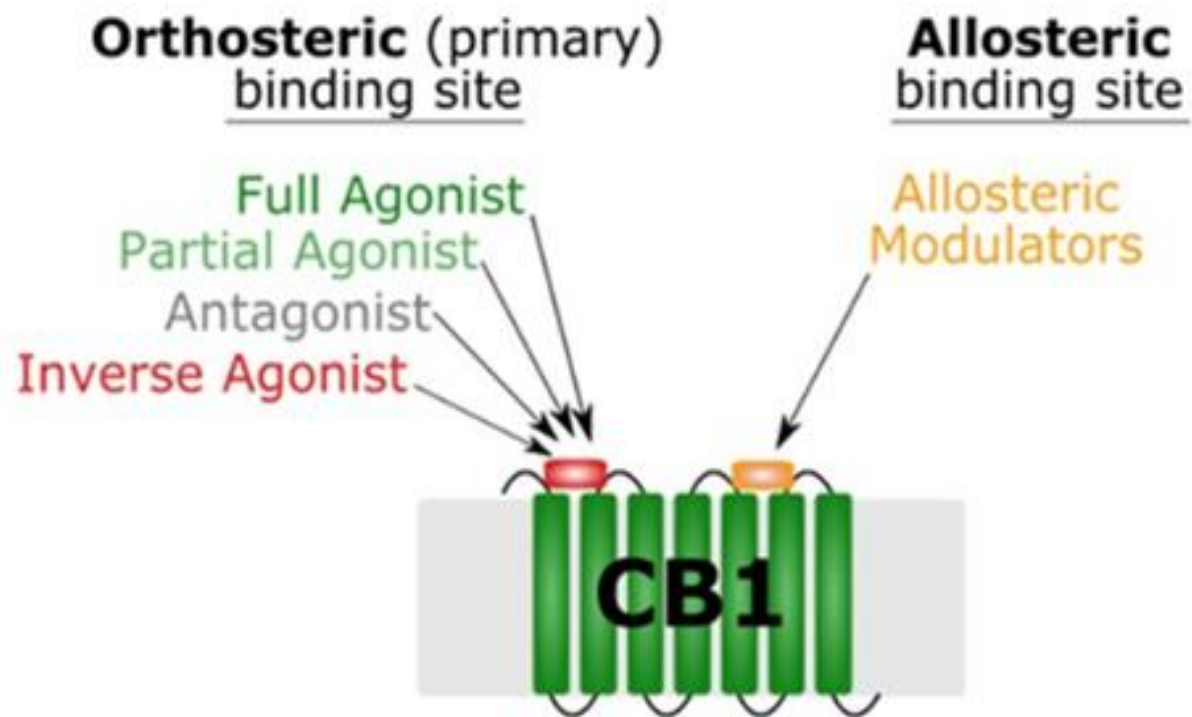
Academic Editor: Hideyuki Ito

Received: 20 July 2018; Accepted: 16 August 2018; Published: 18 August 2018



ตำแหน่งที่จับของตัวรับกัญชา มีผลต่อการออกฤทธิ์

CB1 Binding Sites



CB1 Ligands & Effects

ตัวรับ (Receptor)

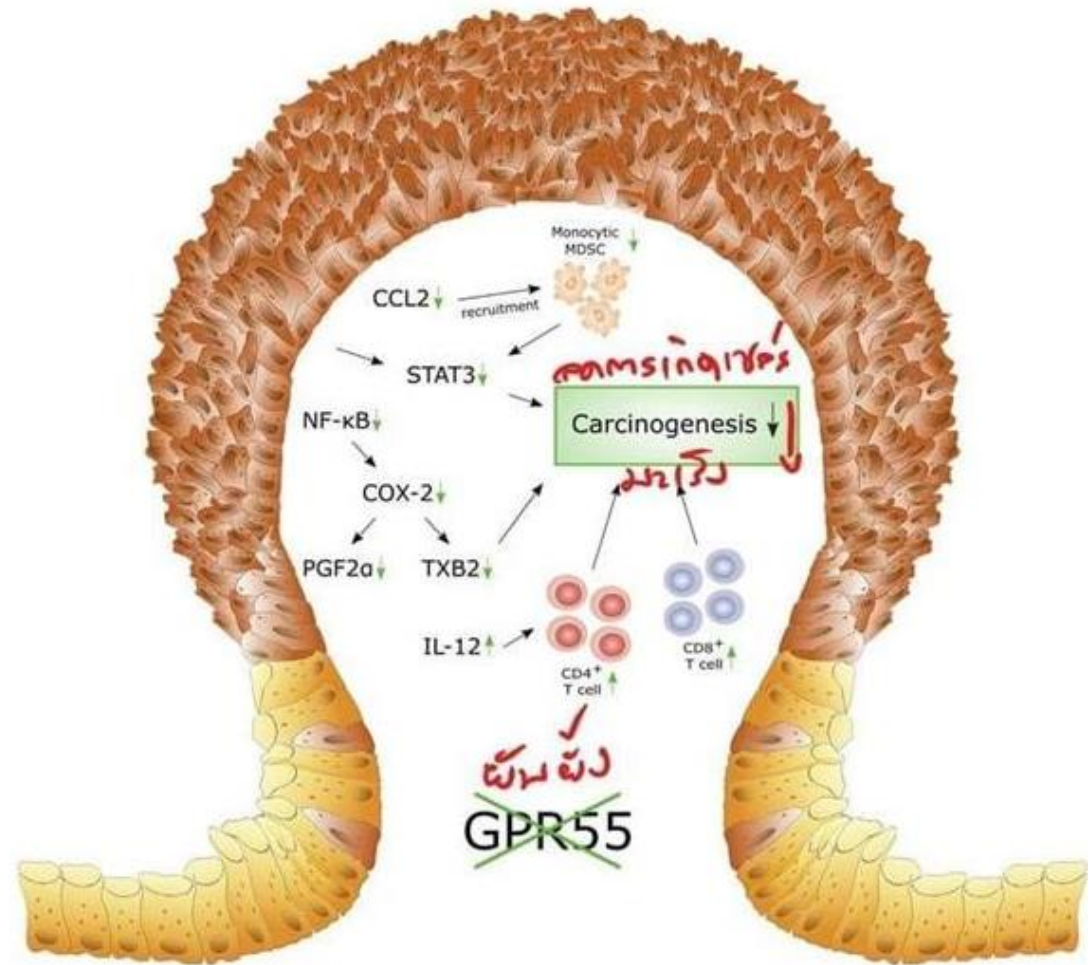
ของกัญชา

แต่ละจุด

ให้ผลลัพธ์ไม่เหมือนกัน

CBD การทำลายเซลล์มะเร็งผ่านตัวรับ CB1 , CB2 และ GPR55

- GPR55 ตัวรับของกัญชาที่อาจฆ่าตัดตอนเซลล์มะเร็งตั้งแต่ก่อกำเนิดได้
- GPR55 cannabis Receptor มีความคล้ายคลึงกับตัวรับ CB1 และ CB2 ประมาณ 14% ในขณะที่ตัวรับ CB1 และ CB2 มีความคล้ายคลึงกัน 64%
- สารทั้ง 3 ชนิด คือ THC และ AEA , 2-AG มีคุณสมบัติเข้าไปกระตุ้นตัวรับ GPR55
- การเกิดมะเร็ง พบว่า ถ้ามีการกระตุ้นที่ตัวรับ GPR55 จะทำให้เซลล์มะเร็งมีการเจริญเติบโตและเพิ่มจำนวนขึ้นมาได้
- CBD ยับยั้งตัวรับ GPR55 นี้ กลับให้ผลที่แตกต่างกัน คือ เซลล์มะเร็งไม่มีการเพิ่มจำนวนหรือเติบโตขึ้น และนำไปสู่การตาย



THC CBD inhibit macrophages transformation M2

- มะเร็งมันโตด้วยตัวมันเองไม่ได้ มันต้องมีสภาวะแวดล้อมที่เหมาะสม มีอาหาร มีสารเร่งโต มีเกาะกำบัง
- เซลล์เม็ดเลือดขาว มีหน้าที่กำจัดสิ่งแปลกปลอมที่จะมาทำลายเซลล์ปกติของร่างกาย แต่สำหรับมะเร็งแล้ว มะเร็งสามารถปล่อยสารบางชนิด เพื่อก่อให้เกิดเม็ดเลือดขาว ชนิด แมคโครฟาจ ที่ปกติ ให้ย้ายฝั่ง และกลายเป็นมาช่วยให้มะเร็งเติบโตและขยายเผ่าพันธุ์ได้
- เม็ดเลือดขาว ชนิด แมคโครฟาจ ที่ถูกมะเร็งกระตุ้น ด้วยสัญญาณที่เซลล์มะเร็งหลั่งออกมา เช่น **IL-4** และ **IL-10** กล่อมจนกลายเป็นถูกเรียกว่า **Tumor associated Macrophages** หรือเรียกสั้นๆว่า **TAMs** หรือ **M2** เพื่ออำนวยความสะดวกให้เซลล์มะเร็งมีการเติบโตและแพร่กระจายได้อย่างมากมาย
- แล้วทำให้ **normal macrophages (M1)** หรือ เซลล์แมคโครฟาจที่ปกติ เปลี่ยนเป็น **tumor-associated macrophages (TAMs หรือ M2)** ซึ่งเซลล์สองแบบนี้มีความแตกต่างกัน
- เซลล์มะเร็งมันมีความสามารถในการจัดสรรสิ่งแวดล้อมให้เหมาะสมกับตัวพวกมันได้ เพื่อรองรับการเติบโตและขยายเผ่าพันธุ์พวกมัน สร้าง **Growth factor** ต่าง ๆ เช่น **EGF** และผลิตเอนไซม์ **MMPs** หรือ **Matrix metalloproteinases** เพื่อใช้ในการย่อยสลายเซลล์ปกติ แล้วทำการรุกราน
- สารไฟโตแคนนาบินอยด์ จากกัญชาและกัญชง สามารถยับยั้งการกลายพันธุ์ของเซลล์เม็ดเลือดขาว ชนิด แมคโครฟาจ ได้ ทำให้มะเร็งไม่สามารถเติบโตและขยายขอบเขตได้ไวหรือมากมายอย่างที่พวกมันคิด นั่นเอง
- หนึ่งในงานวิจัยที่มีการค้นพบว่า สารไฟโตแคนนาบินอยด์ สามารถทำลายสิ่งแวดล้อมของพวกมะเร็งไม่ให้เอื้อต่อการเจริญเติบโต การค้นพบว่า สาร **CBD** ทั้งในกัญชา หรือ กัญชง สามารถเข้าจัดการหรือขัดขวางสัญญาณของเซลล์มะเร็งไม่ให้เปลี่ยนเซลล์แมคโครฟาจปกติ หรือ **M1** ให้อาเป็นเซลล์แมคโครฟาจที่ผิดปกติ ซึ่งก็คือ **M2** นั่นเอง

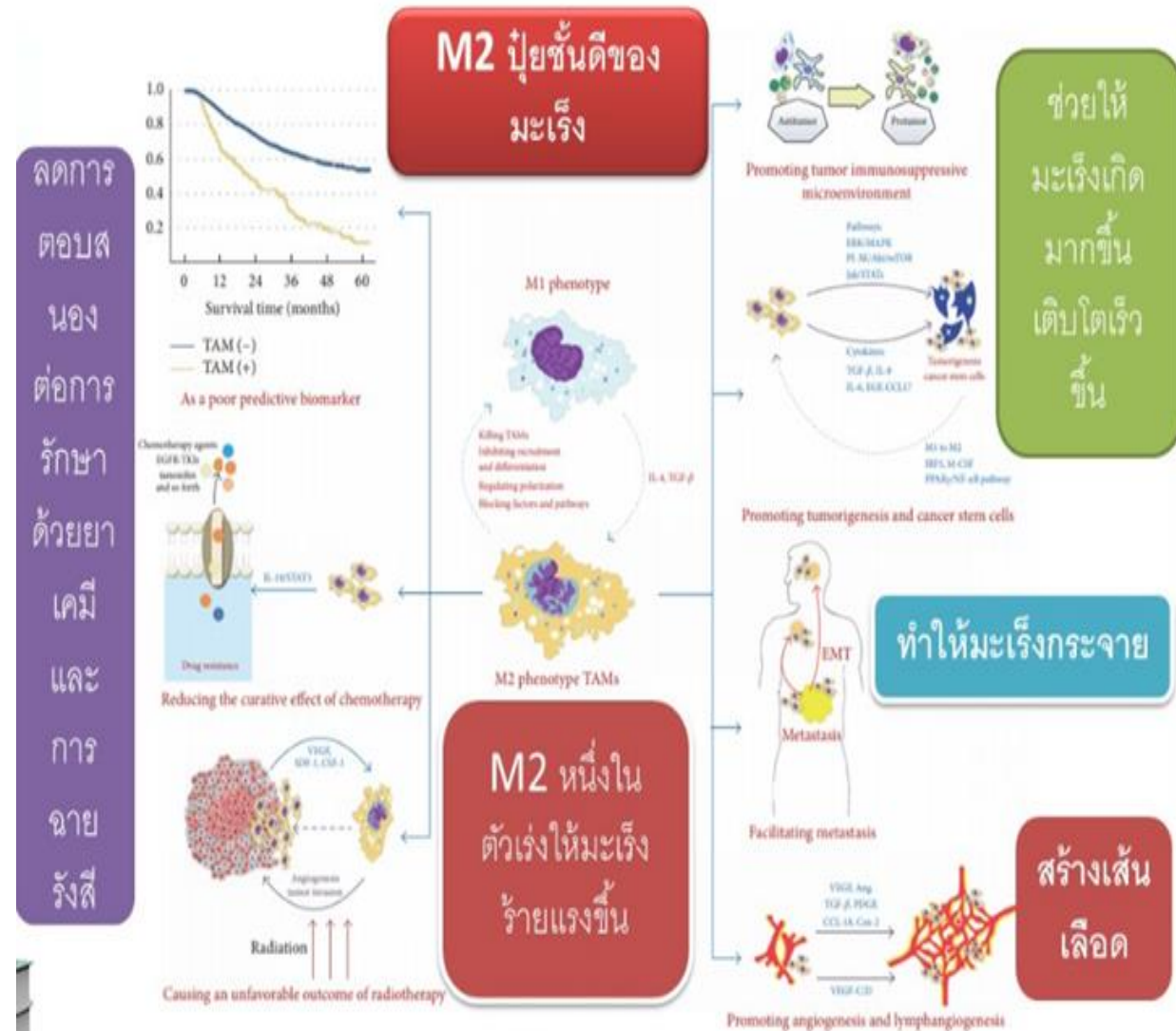
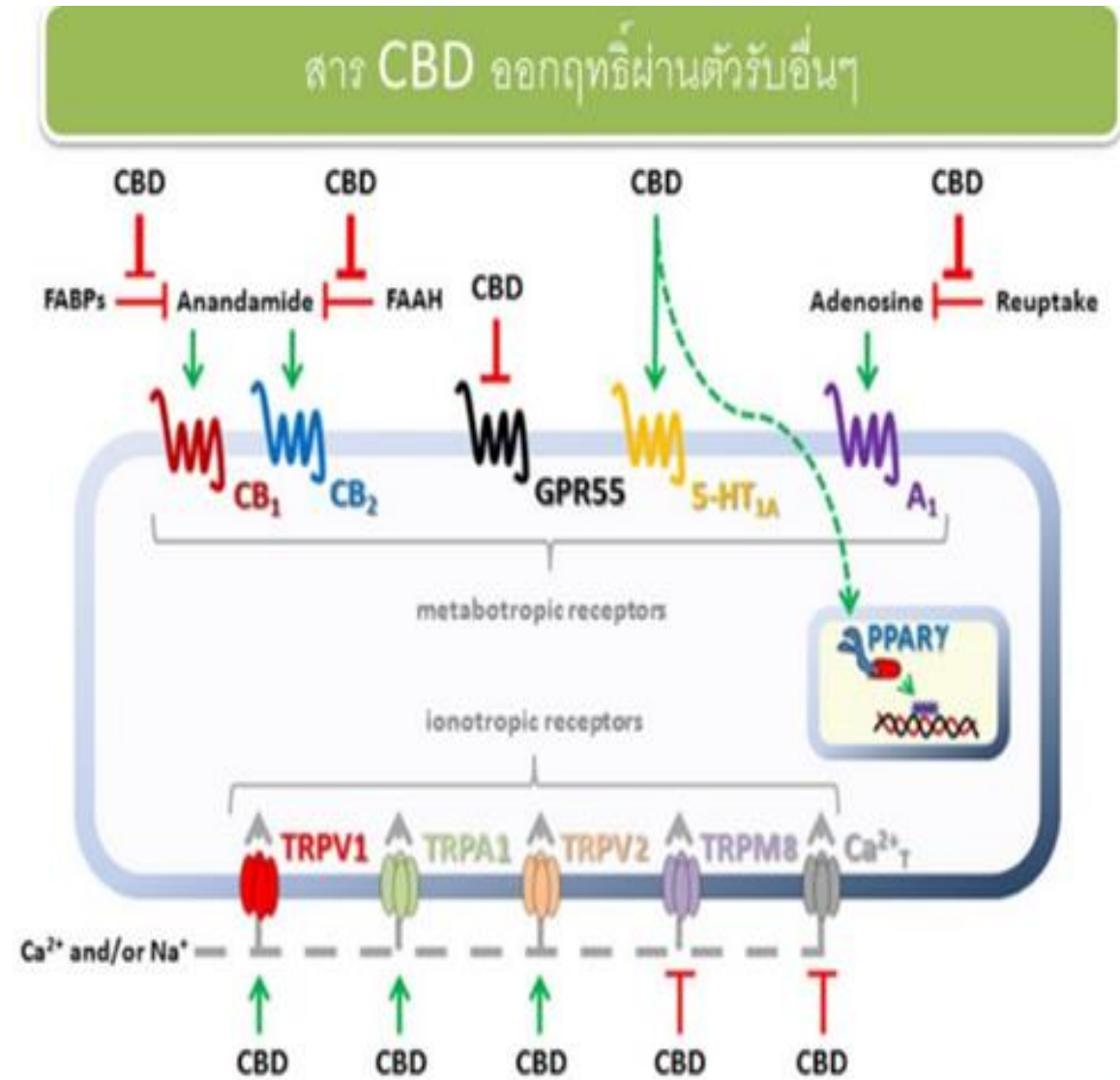


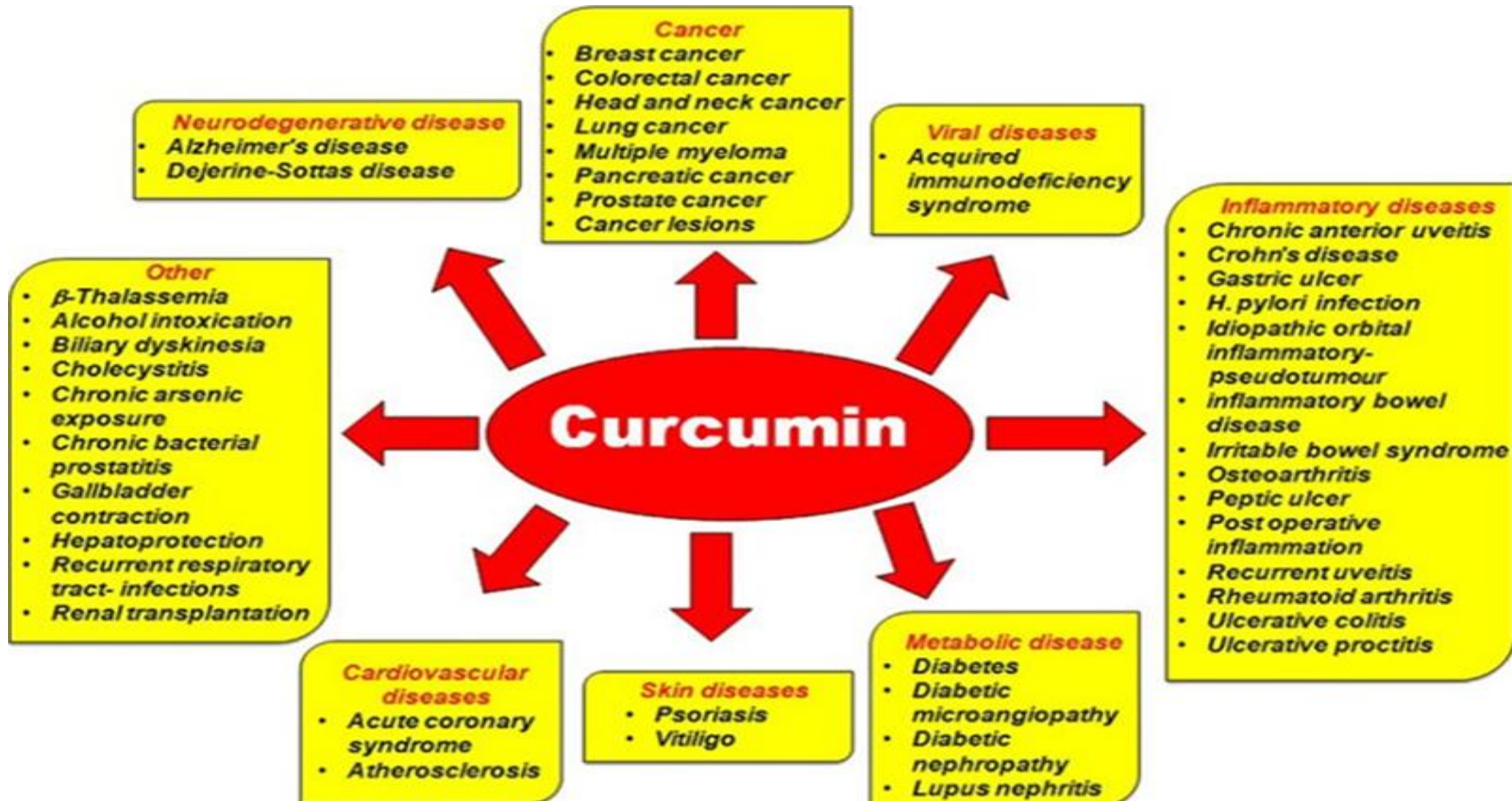
FIGURE 1: TAMs promote tumor progression.

กัญชาออกฤทธิ์ผ่าน TRP receptors เกิด Apoptosis

- กัญชาออกฤทธิ์ผ่านตัวรับ TRP เพื่อเอาชนะเซลล์มะเร็ง
- ตัวรับ Transient Receptor Potential หรือ TRP เป็นอีกหนึ่งตัวรับ ที่อยู่บริเวณเยื่อหุ้มเซลล์ แบบเดียวกับที่ตัวรับ CB1 และ CB2 ตั้งอยู่เป็นส่วนใหญ่
- ตัวรับชนิดนี้จัดเป็นตัวรับแบบ “ionotropic cannabinoid receptor” หรือเข้าใจง่ายๆ คือ ตัวรับเหล่านี้มีลักษณะเป็นรูปทรงท่อๆ เพื่อให้สารชนิดต่าง ๆ เดินทางเข้าออก หรือมาจับเพื่อทำการออกฤทธิ์
- ตัวรับในตระกูล TRP นี้ จะมีลักษณะเป็นท่อๆ หรือ รูๆ ซึ่งจะแตกต่างจากลักษณะของตัวรับ CB1 และ CB2 ถึงแม้จะมีที่ตั้งอยู่บริเวณเดียวกัน ซึ่งก็คือ บริเวณเยื่อหุ้มเซลล์ ก็ตาม
- สารไฟโตแคนนาบินอยด์จากกัญชา กัญชง สามารถออกฤทธิ์ผ่านตัวรับ TRP ได้หลากหลายชนิด และเป็นทั้งการออกฤทธิ์แบบกระตุ้น (Agonist) และ การออกฤทธิ์แบบยับยั้ง (Antagonist)
- ตัวรับในตระกูล TRP ที่กัญชา กัญชง ไปออกฤทธิ์ มีชนิดแยกย่อยลงไปอีกที่พบถึงความสัมพันธ์ในกลไกการเกิดและเจริญเติบโตของเซลล์มะเร็งชนิดต่างๆ เช่น ตัวรับ TRPV1 , TRPV2 , TRPV3 , TRPV4 , TRPA1 และ TRPM8
- ตัวรับชนิด TRPV1 เป็นตัวรับในกลุ่มนี้ที่มีการศึกษาวิจัยเกี่ยวข้องกับมะเร็งมากขึ้นมากกว่าชนิดอื่นๆ
- พบว่า สารไฟโตแคนนาบินอยด์ และสารเอ็นโดแคนนาบินอยด์ จากกัญชา หรือ กัญชง เมื่อจับกับตัวรับเหล่านี้สามารถยับยั้งการเพิ่มจำนวนของเซลล์มะเร็ง รวมทั้งยังสามารถยับยั้งการรุกรานและแพร่กระจายของเซลล์มะเร็งได้
- สาร CBD จากกัญชา หรือ กัญชง สามารถเข้าจับที่ตัวรับในตระกูล TRP ได้มากกว่า 1 ตัวรับ เป็นผลให้สามารถช่วยยับยั้งการเจริญเติบโตของเซลล์มะเร็งได้
- กัญชา กัญชง ปิดช่องทางสื่อสารของเซลล์มะเร็งทุกช่องทางทำให้สื่อสารกันไม่ได้ นำไปสู่การทำให้เซลล์มะเร็งฝ่อตายผ่านโปรแกรมแห่งความตายทั้งในรูปแบบ Apoptosis และ Autophagy



ขมิ้นชันมีสรรพคุณทางยาที่ช่วยได้ตั้งแต่โรคเล็กน้อย เช่น แผลในกระเพาะอาหาร ยับโลกร้ายแรง เช่น โรคมะเร็ง เป็นต้น



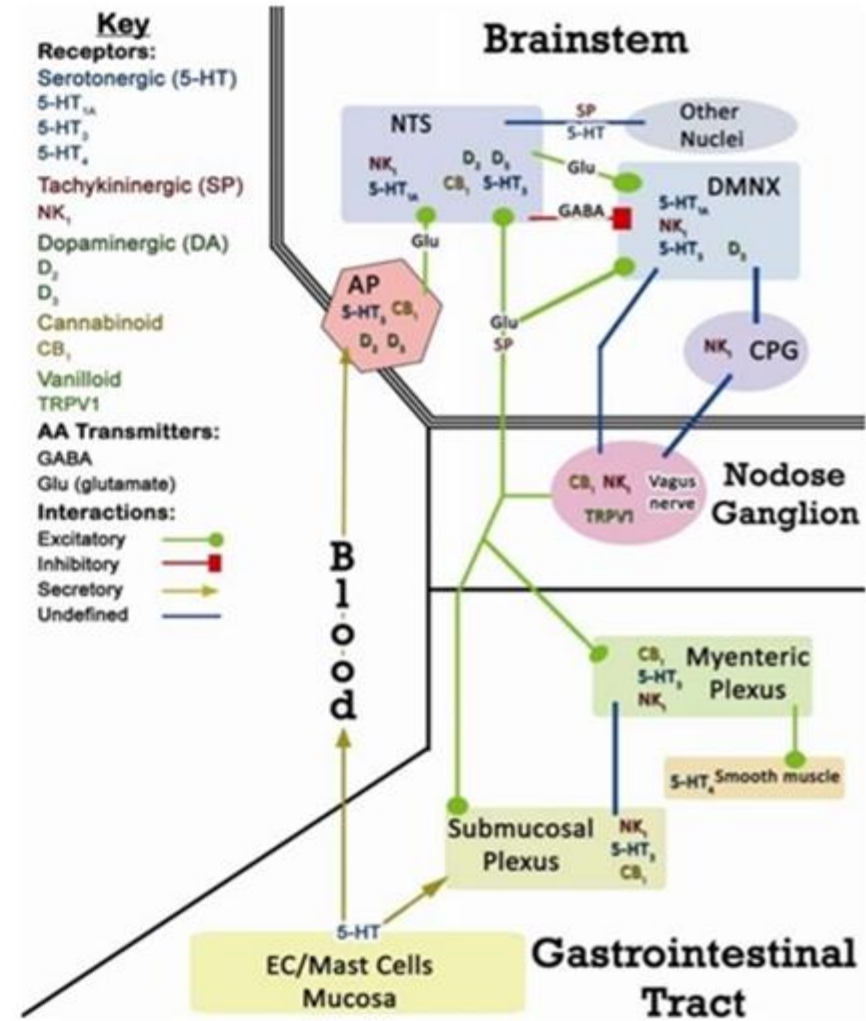
Gene P53 stimulate Apoptosis by Phyto-cannabinoid

- โปรตีน 53 คือ กลุ่มยีนที่มีหน้าที่ต่อต้านการเกิดเซลล์มะเร็ง หรือเรียกว่า **Tumor suppressor gene**
- มีหน้าที่ควบคุมการซ่อมแซมดีเอ็นเอที่มีความผิดปกติ
- ดีเอ็นเอตัวไหนที่พอซ่อมได้ก็จะซ่อมให้กลับมาใช้งานตามปกติ แต่ถ้าตัวไหนซ่อมไม่ได้ก็จะนำไปสู่กระบวนการทำลายทิ้ง หรือที่เรียกว่า **Apoptosis**
- แต่ถ้าโปรตีน 53 นี้มีความผิดปกติ หรือ กลายพันธุ์ ก็จะทำให้ไม่สามารถตรวจสอบหรือซ่อมแซมดีเอ็นเอที่ผิดปกติของเซลล์ได้อย่างมีประสิทธิภาพ ก็จะนำไปสู่การกลายพันธุ์ของเซลล์ สุดท้ายก็กลายเป็นเซลล์มะเร็งในที่สุด
- ฉะนั้น ก็ค้นหาที่มีคุณสมบัติกระตุ้นการทำงานของโปรตีน P53 ซึ่งเป็นยีนที่ควบคุมการเกิดมะเร็ง ให้ทำงานได้อย่างมีประสิทธิภาพ จึงสามารถลดการเกิดมะเร็งได้

P 53 เปรียบเสมือนวิศวกร ที่คอยตรวจสอบและซ่อมแซม เครื่องยนต์ให้ปกติอยู่เสมอ



กัญชา ลดอาการคลื่นไส้ อาเจียน ในผู้ป่วยมะเร็ง จาก "ยาเคมีบำบัด" ได้



Omega-3 and cancer

- Anti-Tumorigenic Properties of Omega-3 Endocannabinoid Epoxides
- Journal of Medical Chemistry
ค้นพบว่า สารอาหารโอเมก้า 3 สามารถมีสรรพคุณในการต้านการเกิดเซลล์มะเร็งได้

Anti-Tumorigenic Properties of Omega-3

Endocannabinoid Epoxides

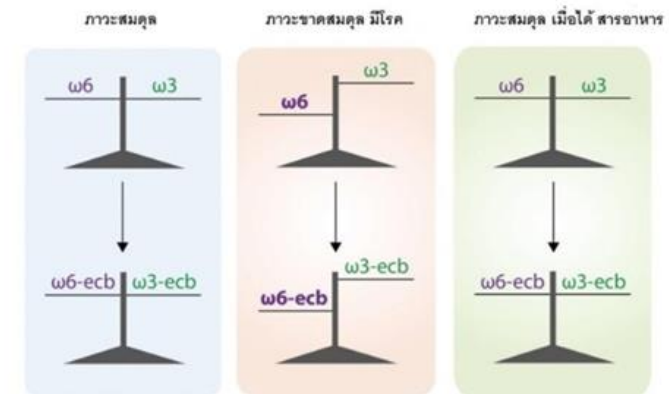
Jahnabi Roy^a, Josephine Watson^b, Insup Hong[†], Timothy M. Fan[‡] and Aditi Das^{†,b,c*}

[†]Department of Comparative Biosciences, [‡]Department of Veterinary Clinical Medicine^a
Department of Chemistry, ^b Department of Biochemistry; ^c Beckman Institute for Advanced Science, Division of Nutritional Sciences, Neuroscience Program and Department of Bioengineering, University of Illinois Urbana–Champaign, Urbana IL 61802, USA

Correspondence to: Aditi Das, aditidas@illinois.edu

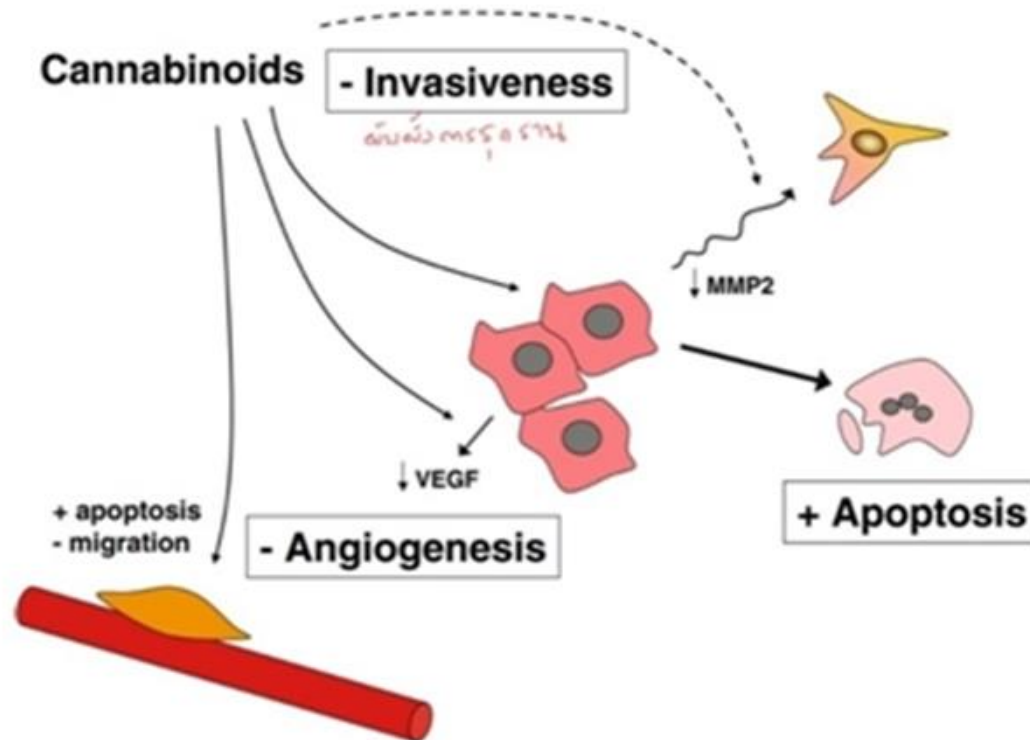
KEYWORDS

Osteosarcoma, Omega-3 fatty acids, endocannabinoids, cannabinoid receptor



กัญชา

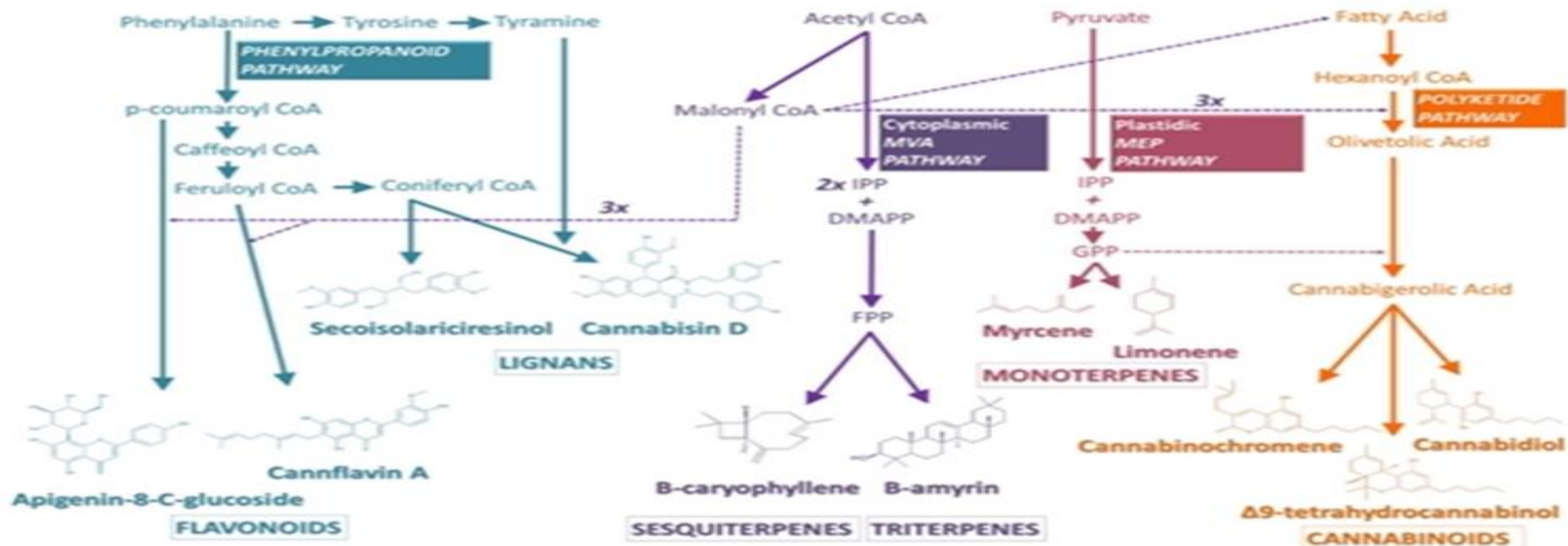
ยับยั้ง ไม่ให้เซลล์มะเร็ง
รุกรานเซลล์อื่นๆ ได้



กัญชา|กัญชง

จะแสดงฤทธิ์เต็มประสิทธิภาพ

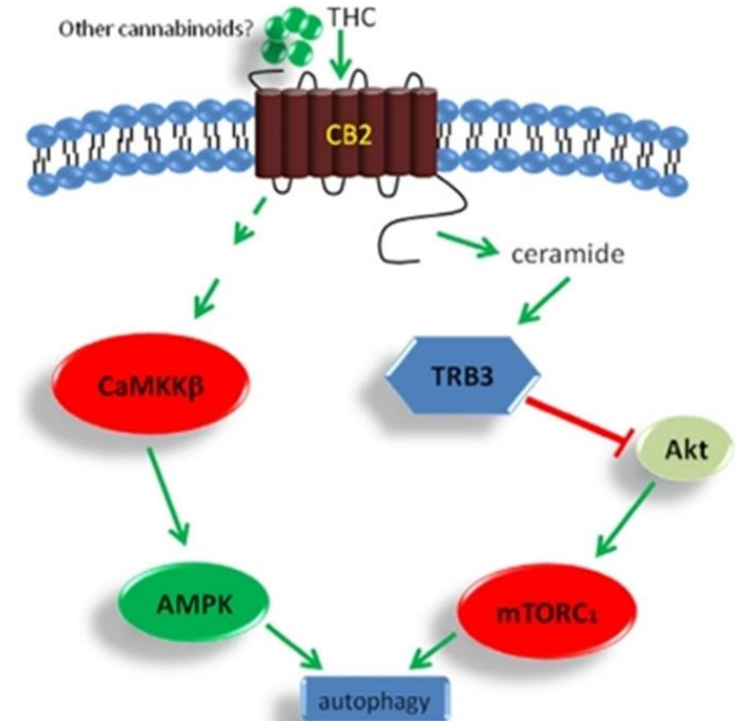
ถ้ามี 3 เหล่าทัพ!



Autophagy

- มะเร็งมีกลไกมากมายที่จะป้องกันตัวเองจากการถูกกำจัดด้วยยาเคมี การฉายแสง หรือแม้แต่การผ่าตัด และทุก ๆ กลไกมะเร็งเรียนรู้จากประสบการณ์ตัวเองที่ถูกลูกยาเคมีเข้ามาทำลาย
- มะเร็งเรียนรู้ว่า ถ้ายาเคมีมาด้วยกลไกอะไร มันก็จะพยายามสร้างกลไกขึ้นมาป้องกัน.
- หนึ่งในกลไก ที่เราค้นพบว่า เป็นกลไกตามธรรมชาติของร่างกายที่มีไว้เพื่อควบคุมเซลล์ต่าง ๆ ที่มีการเสื่อม หรือผิดปกติไป ก็ควรจะถูกกำจัด หรือสลายไป ก็คือ กลไกที่เรียกว่า **Autophagy** หรือ การกลืนกินตัวเองของเซลล์
- ซึ่งเมื่อมีเซลล์ผิดปกติ หรือ เซลล์มะเร็ง ร่างกายก็จะสร้างกระบวนการที่จะนำสารต่าง ๆ เข้าไปโอบล้อม แล้วทำการย่อยสลายเซลล์มะเร็งเหล่านั้น
- แต่เมื่อมีเซลล์มะเร็งที่มากเกินไป หรือ เซลล์มะเร็งที่ดื้อๆ กระบวนการเหล่านี้ก็จะทำงานได้ไม่ดีพอ หรือ ไม่เพียงพอ มันก็เลยกลายเป็นว่า.. มีเซลล์มะเร็งเกิดที่เป็นแสนเป็นล้านเซลล์ แต่กระบวนการนี้ทำงานได้เพียงวันละไม่กี่พันก็หมื่นเซลล์เท่านั้น จึงเหลือเซลล์มะเร็งไปทำลายร่างกายนั้น

"กัญชา" และ "สารแคนนาบินอยด์" กระตุ้นให้เซลล์มะเร็งกลืนกินตัวเอง





กรมการแพทย์
DEPARTMENT OF MEDICAL SERVICES

อาการข้างเคียงที่พบ จากการใช้สารสกัดกัญชา



อาการที่ควรลดขนาดการใช้

- มึน/ เวียนศีรษะ
- ร่างกายเสียความสมดุล
- หัวใจเต้นเร็วขึ้น/ ซ้ำลงได้
- ความดันโลหิตผิดปกติ (สูง/ต่ำกว่าปกติ)

อาการที่ควรหยุดใช้

- สับสน
- กระวนกระวาย
- วิตกกังวล
- ประสาทหลอน
- โรคจิต

ผู้ใช้สารสกัดกัญชา

- ✗ ไม่ควรขับขี่ยานพาหนะ
- ✗ ไม่ควรทำงานกับเครื่องจักรกล

22 ก.ค. 2562

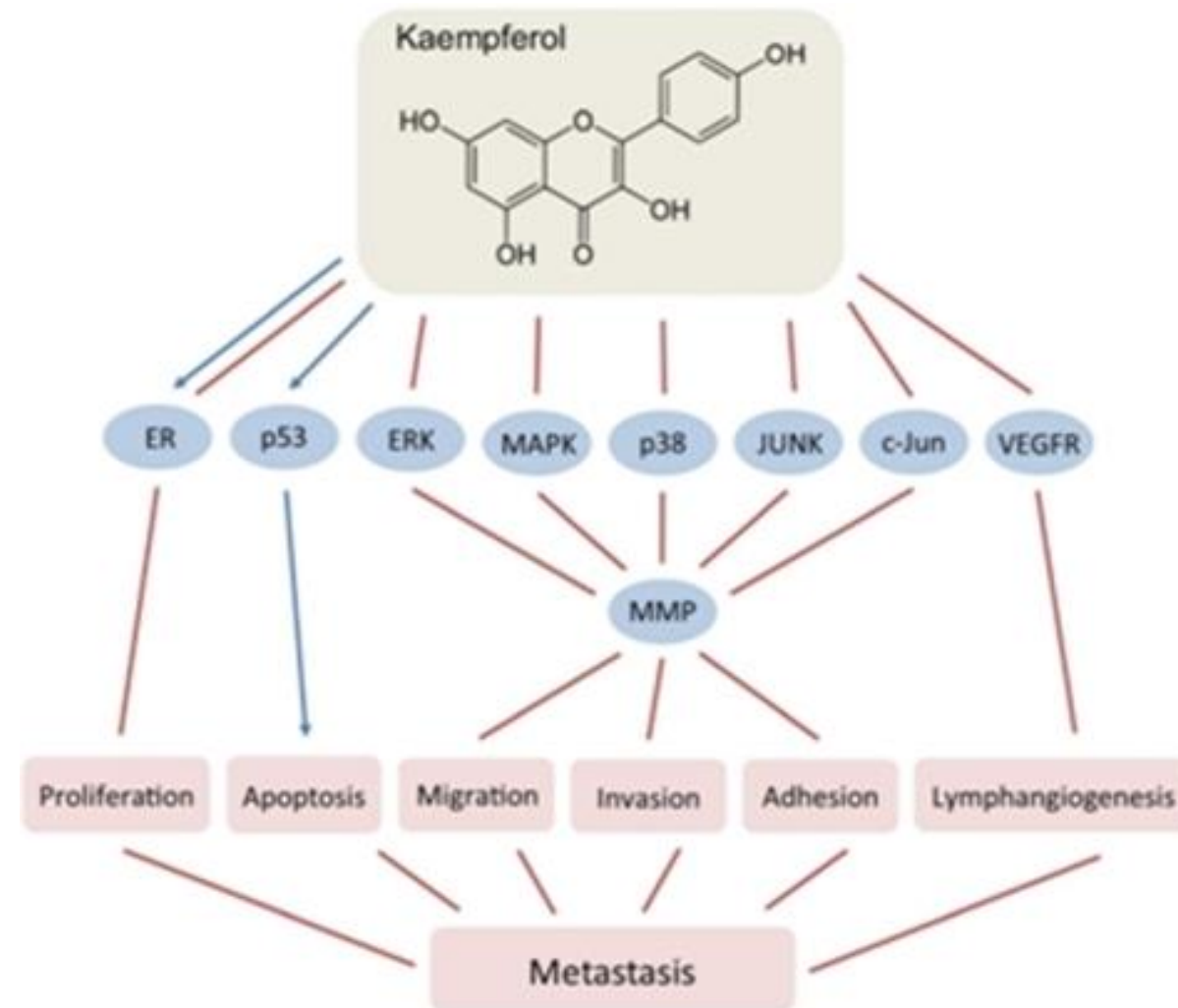


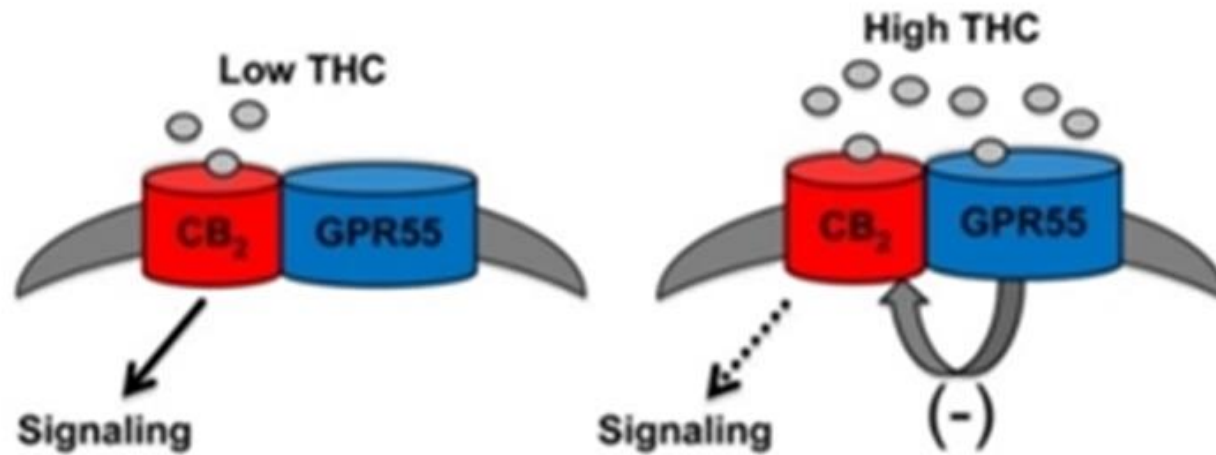
Flavonoid and Phyto-cannabinoid in cancer

- กัญชา กัญชง ประกอบไปด้วยสารในกลุ่มฟีนอล ซึ่งในกลุ่มนี้ก็มีสารในกลุ่มฟลาโวนอยด์อยู่ด้วยเช่นกัน ปัจจุบันมีการค้นพบ สารในกลุ่มฟลาโวนอยด์ในกัญชา หรือกัญชง มากถึง 20 ชนิด
- สารฟลาโวนอยด์ มีสรรพคุณต้านอนุมูลอิสระ หรือ ช่วยทำให้เซลล์มีชีวิตรอดในสถานการณ์ต่างๆ
- ในทางกวีแพทย์ค้นพบว่า สารในกลุ่มนี้มีสรรพคุณช่วยลดการเกิดโรคเรื้อรังชนิดต่างๆ มีประโยชน์ต่อระบบสมอง ระบบเส้นเลือดและหัวใจ รวมทั้งค้นพบสรรพคุณในการฆ่ามะเร็งได้ด้วย

ตัวอย่าง สารในกลุ่มฟลาโวนอยด์ที่อยู่ในกัญชา กัญชง เช่น

- Apigenin
- Luteolin
- Quercetin
- **Kaempferol**,
- Cann-f lavin A, Cann-f lavin B
- β -sitosterol



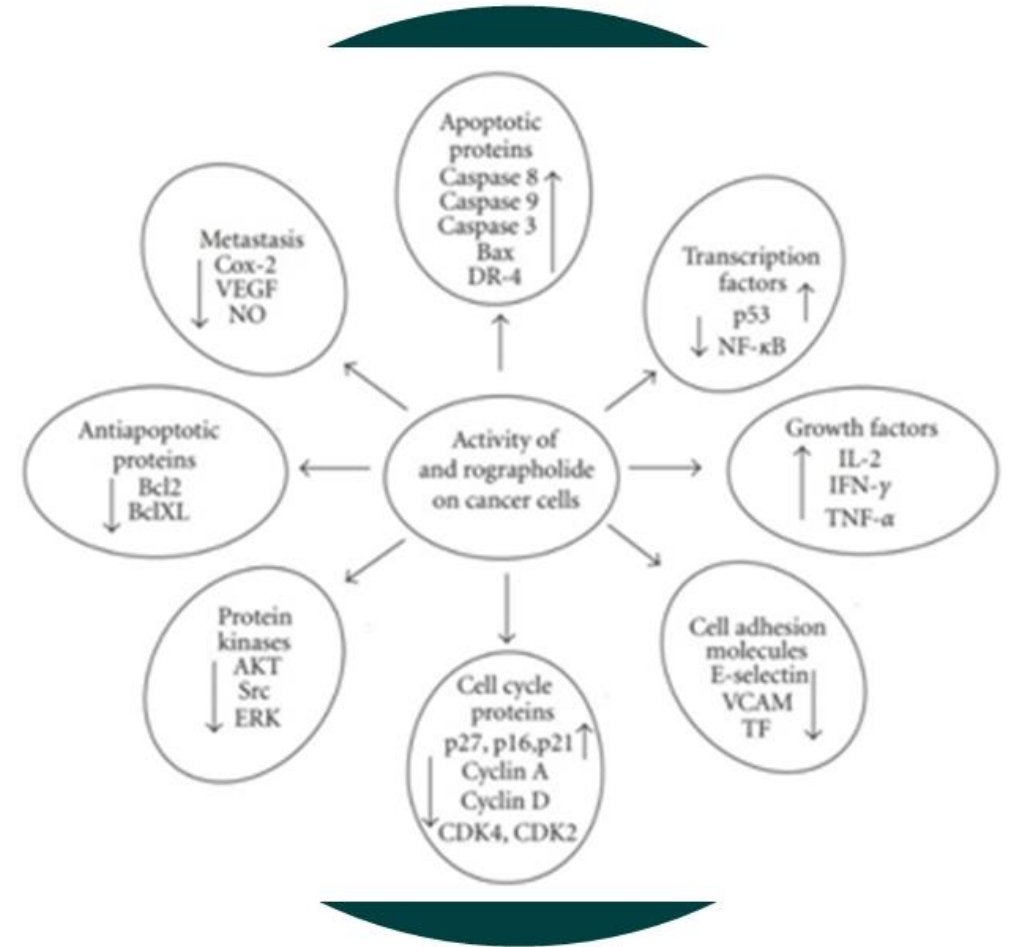


สาร THC สูงไป

อาจไม่ดีกับการนำมารักษา **เซลล์มะเร็ง**

ฟ้าทะลายโจร

- ในเรื่องการลดไข้ แก้เจ็บคอ รวมทั้งแก้อาการท้องเสียแบบไม่ติดเชื้อ
- ปัจจุบันยังมีการค้นพบถึงสรรพคุณในการกำจัดเซลล์มะเร็งได้ด้วย
- ซึ่งสารสำคัญในการออกฤทธิ์ที่พบในฟ้าทะลายโจร เช่น Andrographolide, Neoandrographolide, Deoxyandrographolide เป็นต้น



ฟ้าทะลายโจร

ออกฤทธิ์ทำลายเซลล์มะเร็งได้

Palliative care patients

၁. Cancer
၂. Neurological disease : Stroke
၃. Renal replacement therapy
၄. Pulmonary and Heart disease
၅. Multiple trauma patient
၆. Infectious disease: HIV/AIDS
၇. Pediatric
၈. Aging/Dementia

REFERENCES

1. Dahlhamer J, Lucas J, Zelaya, C, et al. Prevalence of chronic pain and high-impact chronic pain among adults—United States, 2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2018;67:1001-1006.
2. Boehnke KF, Scott JR, Litinas E, et al. Pills to pot: observational analyses of cannabis substitution among medical cannabis users with chronic pain. *J Pain.* 2019;20(7):830-841.
3. Campbell G, Hall WD, Peacock A, et al. Effect of cannabis use in people with chronic non-cancer pain prescribed opioids: findings from a 4-year prospective cohort study. *Lancet Public Health.* 2018;3(7):e341-e350.
4. Medical marijuana. NIH National Center for Complementary and Integrative Health. <https://nccih.nih.gov/health/marijuana>. Accessed January 13, 2020.
5. Carr D, Schatman M. Cannabis for chronic pain: not ready for prime time. *Am J Public Health.* 2019;109(1):50-51.
6. Cassels C. Medical cannabis safe, effective in the elderly. *Medscape.* www.medscape.com/viewarticle/912624. May 6, 2019. Accessed January 13, 2020.
7. Cannabis. World Health Organization. www.who.int/substance_abuse/facts/cannabis/en. December 7, 2010. Accessed January 13, 2020.
8. Banerjee S, McCormack S. Medical cannabis for the treatment of chronic pain: a review of clinical effectiveness and guidelines. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. 2019. www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK546424.
9. Freeman TP, Hindocha C, Green SF, Bloomfield MAP. Medicinal use of cannabis-based products and cannabinoids. *BMJ.* 2019;365:l1141.
10. Hauser W, Finn DP, Kalso E, et al. European Pain Federation (EFIC) position paper on appropriate use of cannabis-based medicines and medical cannabis for chronic pain management. *Eur J Pain.* 2018;22(9):1547-1564.
11. Vigil JM, Stith SS, Adams IM, Reeve AP. Associations between medical cannabis and prescription opioid use in chronic pain patients: a preliminary cohort study. *PLoS One.* 2017;12(11):e0187795.
12. Piper BJ, DeKeuster RM, Beals ML, et al. Substitution of medical cannabis for pharmaceutical agents for pain, anxiety, and sleep. *J Psychopharmacol.* 2017;31(5):569-575.
13. Bettinger JJ, Chu R. The potential of the endocannabinoid system. *Practical pain management.* www.practicalpainmanagement.com/treatments/pharmacological/analgesics-future-potential-endocannabinoid-system. Updated May 9, 2019. Accessed January 15, 2020.
14. Wachter K. Navigating cannabis options for chronic pain. *Practical pain management.* www.practicalpainmanagement.com/patient/treatments/marijuana-cannabis/navigating-cannabis-options-chronic-pain. Accessed January 15, 2020.
15. Lewis MM, Yang Y, Wasilewski E, et al. Chemical profiling of medical cannabis extracts. *ACS Omega.* 2017;2:6091-6103.
16. Russo EB. Taming THC: potential cannabis synergy and phytocannabinoid-terpenoid entourage effects. *Br J Pharmacol.* 2011;163:1344-1364.
17. Aliana S. The medical marijuana issue. *Practical pain management.* www.practicalpainmanagement.com/treatments/pharmacological/medical-marijuana-issue. Updated December 3, 2019. Accessed January 16, 2020.
18. Jensen B, Chen J, Furnish T, Wallace M. Medical marijuana and chronic pain: a review of basic science and clinical evidence. *Curr Pain Headache Rep.* 2015;19(10):50.
19. Pertwee RG, Howlett AC, Abood ME, et al.
20. Wheeler JS, Hagemann TM. Medical marijuana in the United States: historical perspectives, legal considerations, and professional obligations of the pharmacist. *J Am Coll Clin Pharm.* 2018;1:e9-e16.

Footnotes

1. Institute of Medicine. 1999. Marijuana and Medicine: Assessing the Science Base. Washington, DC: National Academy Press, p. 141.
2. Raft D, Gregg J, Ghia J, Harris L. 1977. "Effects of intravenous tetrahydrocannabinol on experimental and surgical pain: Psychological correlates of the analgesic response." *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 21:26-33.
3. Ibid.
4. Jain AK, Ryan JR, McMahon FG, Smith G. 1981. "Evaluation of intramuscular levonantradol and placebo in acute postoperative pain." *Journal of Clinical Pharmacology* 21:320S-326S.
5. Noyes R Jr, Brunk SF, Baram DA, Canter A. 1975a. "Analgesic effect of delta-9-tetrahydrocannabinol." *Journal of Clinical Pharmacology* 15:139-143.
6. Noyes R Jr, Brunk SF, Baram DA, Canter A. 1975b. "Analgesic effect of delta-9-tetrahydrocannabinol and codeine." *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 18:84-89.
7. Staquet M, Gantt C, Machin D. 1978. "Effect of a nitrogen analog of tetrahydrocannabinol on cancer pain." *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 23:397-401.
8. Consroe P, Musty R, Rein J, Tillery W, Pertwee RG. 1997. "The perceived effects of smoked cannabis on patients with multiple sclerosis." *European Neurology* 38:44-48.
9. Dunn M and Davis R. 1974. "The perceived effects of marijuana on spinal cord injured males." *Paraplegia* 12:175.
10. El-Mallakh RS. 1987. "Marijuana and migraine." *Headache* 27:442-443.

REFERENCES

21. Nichols J. Medical cannabis: A new frontier for pharmacists. *Pharm Today*. 2019;25(10):42-53.
22. Cantlupe J. Medical marijuana goes mainstream. AACP. www.aacp.org/article/medical-marijuana-goes-mainstream. Accessed January 13, 2020.
23. State Medical Marijuana Laws. National Conference of State Legislatures, June 27, 2018. www.ncsl.org/research/health/state-medical-marijuana-laws.aspx.
24. Balick R. Pharmacists tread carefully into the world of medical cannabis. *Pharm Today*. 2018;24(1):28-31.
25. Boehnke KF, Gangopadhyay S, Clauw DJ, Haffajee RL. Qualifying conditions of medical cannabis license holders in the United States. *HealthAff*. 2019;38(2):295-302.
26. FDA Regulation of Cannabis and Cannabis-Derived Products: Q&A. U.S. Food and Drug Administration. www.fda.gov/news-events/public-health-focus/fda-regulation-cannabis-and-cannabis-derived-products-including-cannabidiol-cbd#whatare. Accessed January 15, 2020.
27. Manzanares J, Julian M, Carrascosa A. Role of the cannabinoid system in pain control and therapeutic implications for the management of acute and chronic pain episodes. *Curr Neuropharmacol*. 2006;4(3):239-257.
28. Oliviera-Fusaro MCG, Zanoni CIS, Dos Santos GG, et al. Antihyperalgesic effect of CB1 receptor activation involves modulation of P2X3 receptor in the primary afferent neuron. *Eur J Pharmacol*. 2017;798:113-121.
29. National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine. Evidence and Recommendations for Research. Washington, DC: The National Academies Press; 2017.
30. Fine PG, Rosenfeld MJ. The endocannabinoid system, cannabinoids, and pain. *Rambam Maimonides Med J*. 2013;4:e0022.
31. Ciccone CO. Medical marijuana: just the beginning of a long, strange trip? *Phys Ther*. 2017;97(2):239-248.
32. Savage SR, Romero-Sandoval A, Schatman M, et al. Cannabis in pain treatment: clinical and research considerations. *J Pain*. 2016;17:654-668.
33. Boehnke KF, Litinas E, Clauw DJ. Medical cannabis use is associated with decreased opiate medication use in a retrospective cross-sectional survey of patients with chronic pain. *J Pain*. 2016;17:739-744.
34. Bradford AC, Bradford WD. Medical marijuana laws reduce prescription medication use in Medicare Part D. *Health Aff (Millwood)*. 2016;35:1230-1236.
35. Bachhuber M, Arnsten JH, Wurm G. Use of cannabis to relieve pain and promote sleep by customers at an adult use dispensary. *J Psychoactive Drugs*. 2019;51:400-404.
36. Nielsen S, Sabioni P, Trigo JM, et al. Opioid-sparing effect of cannabinoids: a systematic review and meta-analysis. *Neuropsychopharmacology*. 2017;42(9):1752-1765.
37. Gaston TE, Bebin EM, Cutter GR, et al. Interactions between cannabidiol and commonly used antiepileptic drugs. *Epilepsia*. 2017;58:1586-1592.
38. Epidiolex (cannabidiol) Prescribing Information. Carlsbad, CA: Greenwich Biosciences, Inc; 2018.
39. Medical Cannabis: Adverse Effects and Drug Interactions. Department of Health, Washington, DC. https://doh.dc.gov/sites/default/files/dc/sites/doh/publication/attachments/Medical%20Cannabis%20Adverse%20Effects%20and%20Drug%20Interactions_0.pdf.