

Review Article

Effect of cannabis and medical cannabinoids on kidney disease

Kanitha Tiankanon, Natavudh Townamchai

Division of Nephrology, Department of Medicine, Faculty of Medicine, Chulalongkorn University

Abstract

According to the decriminalization policy, the use of cannabis and cannabinoid substances has increased over the past few years. Beyond the mental effects, cannabis and cannabinoids were prescribed for medical purposes which tended to enhance outcomes. In addition, exposure to marijuana and medical cannabinoids also increased among patients with chronic kidney disease. Numerous studies were conducted to demonstrate the chemical components of cannabis, and the evidence of efficacy and safety of cannabinoids in varied patient populations. Therefore, physicians should be knowledgeable and possess the ability to investigate the use of cannabinoids with their patients. In this review, we summarized the physiological effects of endocannabinoids and cannabinoid receptors in normal kidney tissue as well as changes in those with other kidney diseases. We also discussed the evidence of cannabinoid effects on short and long term kidney dysfunction, drug interactions, and the effect on kidney transplantation recipients.

Keywords: chronic kidney disease, cannabis, medical cannabinoids, marijuana

Review Article

ผลของการใช้กัญชาและสารประกอบกัญชาทางการแพทย์ต่อโรคไต

ชนิษฐา เจริญรณนทร์, ญัฐภูมิ ไตวนำชัย

สาขาวิชาโรคไต ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทคัดย่อ

ในปัจจุบันกฎหมายได้กำหนดให้กัญชาเป็นวัตถุออกฤทธิ์ต่อระบบประสาทประเภทที่ 1 ถูกกฎหมายและสามารถมีไว้ในครอบครองได้ ดังนั้นกัญชาและสารประกอบที่สกัดจากกัญชาจึงถูกใช้เพิ่มขึ้นอย่างมาก มีการใช้กัญชาทั้งในการเสพเพื่อนันทนาการ ไปจนถึงการนำมาใช้ในการรักษาทางการแพทย์ ซึ่งได้มีการศึกษาเกี่ยวกับสารประกอบที่มีสรรพคุณทางการรักษา รวมถึงงานวิจัยเกี่ยวกับประสิทธิภาพและผลข้างเคียงของสารสกัดกัญชา มากขึ้นตามลำดับ แพทย์ผู้ดูแลผู้ป่วยในยุคปัจจุบัน จึงควรมีความเข้าใจและสามารถให้คำแนะนำแก่ผู้ป่วยเกี่ยวกับกัญชาได้ บทความนี้จะกล่าวถึง นิยามของกัญชาและสารประกอบกัญชาต่าง ๆ คุณสมบัติทางเคมีของสารประกอบเหล่านั้น กลไกการออกฤทธิ์ของสารประกอบกัญชา โดยมุ่งเน้น ถึงสรีรวิทยาของตัวรับคานาบินอยด์ในไต หลักฐานการศึกษาเกี่ยวกับผลของการใช้สารประกอบกัญชาต่อโรคไต ทั้งในภาวะเฉียบพลันและระยะยาว รวมถึงปฏิกิริยาของสารประกอบกัญชากับยาอื่น ๆ และผลการทบทวนของการใช้กัญชาในผู้ป่วยไต

คำสำคัญ: โรคไตเรื้อรัง, กัญชา, กัญชาทางการแพทย์, สารประกอบกัญชา

ต้องการสำเนาต้นฉบับติดต่อ นพ. ญัฐภูมิ ไตวนำชัย หน่วยโรคไต ภาควิชาอายุรศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย 1873 ถ.พระราม 4 ปทุมวัน กทม. 10330 Email: ntownamchai@gmail.com

กัญชา เป็นพืชในวงศ์ *Cannabidaceae* มี 3 สายพันธุ์ที่พบบ่อยคือ *Cannabis indica*, *Cannabis ruderalis* และ *Cannabis sativa* ซึ่งเป็นสายพันธุ์ที่พบมากในประเทศไทย ลักษณะการใช้กัญชาในประวัติศาสตร์ใช้เพื่อการเสพเพื่อนันทนาการ โดยเป็นรูปแบบของส่วนประกอบจากต้นและใบ นำมาตากแห้งแล้วเผาเพื่อสูดดม ในแต่ละวัฒนธรรมมีชื่อเรียกของกัญชาแตกต่างกันไป เช่น ชาวเม็กซิกันเรียกว่า มาริฮวนา (marijuana) หรือชาวอาหรับเรียกว่า แฮมชิดิน (hashish) เป็นต้น การใช้กัญชาทางการแพทย์ในบันทึกทางประวัติศาสตร์ เริ่มต้นที่ประเทศจีน โดยใช้เป็นใบชงน้ำชาเพื่อบำรุงร่างกาย ต่อมาได้กระจายเข้าสู่ประเทศอังกฤษ โดยนายแพทย์ชาวอังกฤษ William O'Shaughnessy ได้ค้นพบสรรพคุณในการระงับอาการปวด และเริ่มก่อตั้งบริษัทผลิตยาที่มีส่วนประกอบของกัญชาเพื่อใช้ระงับปวดขึ้น

กัญชาและสารประกอบที่สกัดจากกัญชากลับมาใช้เพิ่มขึ้นในปัจจุบัน เนื่องจากในต่างประเทศ เช่น สหรัฐอเมริกาได้กำหนดให้กัญชาเป็นวัตถุออกฤทธิ์ต่อระบบประสาทประเภทที่ 1 ซึ่งถูกกฎหมาย และสามารถมีไว้ในครอบครองได้ จึงทำให้มีประชาชนใช้กัญชาทั้งในการเสพและใช้ทางการแพทย์ โดยมีงานวิจัยการศึกษาสารประกอบที่มีสรรพคุณทางการแพทย์มากขึ้นตามลำดับ สำหรับประเทศไทยภายหลังมีประกาศพระราชบัญญัติยาเสพติดให้โทษฉบับใหม่ พ.ศ. 2562 ในวันที่ 18 กุมภาพันธ์ พ.ศ. 2562 ซึ่งอนุญาตให้กัญชาสามารถนำมาใช้ในกรณีจำเป็นเพื่อประโยชน์ทางราชการ การแพทย์ การรักษาผู้ป่วย หรือการศึกษาวินิจฉัยและพัฒนาวิจัยทางการแพทย์ได้ ทำให้ประชาชนไทยให้ความสนใจเกี่ยวกับกัญชามากขึ้นเช่นกัน แต่กัญชาที่เป็นใบไม้สำหรับเผาสูดดม น้ำมันกัญชาที่ขายในท้องตลาด และสารสกัดกัญชาทางการแพทย์นั้น มีสารประกอบและคุณสมบัติแตกต่างกัน ดังนั้นแม้สารสกัดกัญชาจะสามารถนำมาใช้รักษาอาการบางอย่างได้ แต่การใช้สารเหล่านี้โดยไม่ระมัดระวังก็อาจส่งผลเสียต่อร่างกายได้หลายประการเช่นกัน

นิยามของสารประกอบกัญชาหรือสารกลุ่มแคนนาบินอยด์

กัญชา หมายถึง ต้นกัญชาซึ่งเป็นพืชล้มลุก รวมถึงส่วนประกอบใบ ลำต้น ดอก ของต้นกัญชา

สารประกอบทางเคมีของกัญชา หมายถึง กลุ่มสารเคมีที่สกัดได้จากต้นกัญชา เป็นสารอินทรีย์ (organic compound) ที่มีวงอะโรมาติก (aromatic ring) มีสารเคมีในกลุ่มมากกว่า 600 ชนิด เรียกอีกชื่อหนึ่งว่า สารแคนนาบินอยด์ (cannabinoids) โดยสารเคมีหลัก 2 ชนิด คือ²

1. Delta-9-tetrahydrocannabinol (THC) มีฤทธิ์ทั้งกดการทำงานของระบบประสาทและหลอนประสาท แก้ปวด กระตุ้นการทำงานของระบบหัวใจและหลอดเลือด ทำให้ความดันโลหิตสูง ชีพจรเต้นเร็ว เป็นสารเคมีหลักที่ทำให้เกิดอาการเสพติด มีการกระจายตัวในเนื้อเยื่อร่างกาย (volume of distribution; Vd) 2.5 ถึง 3.5 ลิตร/

กก. ละลายได้ดีในเนื้อเยื่อไขมัน ขับออกทางตับผ่านเอนไซม์ไซโตโครมพี 450 (CYP450) เป็นหลัก และขับออกทางปัสสาวะร้อยละ 20³

2. Cannabidiol (CBD) มีฤทธิ์กดประสาททำให้ง่วง และเชื่อว่าสามารถลดการอักเสบได้

นอกจากนี้ ยังมีสารประกอบอื่น ๆ เช่น cannabinol (CNB) ฯลฯ

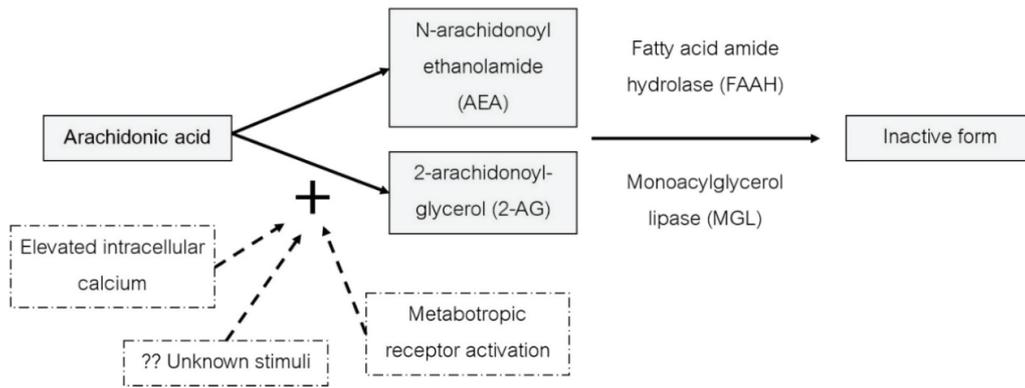
กัญชาทางการแพทย์ (medical cannabinoids) หมายถึง สารเคมีจากกัญชาที่สกัดในห้องทดลองและทำให้บริสุทธิ์ ผลิตขึ้นเพื่อการรักษา มีการผ่านการทดสอบการวิจัยประสิทธิภาพของยา และขึ้นทะเบียนต่อสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา (Food and Drug Administration; FDA)⁴ ยกตัวอย่างเช่น sativex[®] ใช้ในการรักษาอาการปวดเรื้อรัง epidiolex[®] ใช้เสริมการรักษาโรคปลอกประสาทเสื่อมแข็ง (multiple sclerosis) และโรคลมชักที่ต่อเนื่องกันชุกหลายชนิด dronabinol[®] ใช้ในการรักษาอาการคลื่นไส้อาเจียนจากยาเคมีบำบัด เป็นต้น

กัญชาสังเคราะห์ (synthetic cannabinoids, fake weed) หมายถึง สารเคมีที่สังเคราะห์ขึ้นมีฤทธิ์คล้าย THC หรือ CBD ออกฤทธิ์ต่อระบบประสาท ใช้เพื่อการเสพให้มึนเมา ผลิตในหลากหลายรูปแบบส่วนมากเป็นผง ใช้เผาเพื่อการสูดดม ในกัญชาสังเคราะห์มีสารประกอบอื่น ๆ เช่น โลหะหนัก และสารหนู เจือปนอยู่ได้

เอนโดแคนนาบินอยด์ (endocannabinoids) หมายถึง สารเคมีในร่างกายสังเคราะห์ขึ้นเองจากไกลโคฟอสโฟลิปิด (glycophospholipid) ในเยื่อหุ้มเซลล์ มีคุณสมบัติสามารถจับกับตัวรับแคนนาบินอยด์ (cannabinoid receptors) ได้เช่นเดียวกับสารประกอบกัญชา และออกฤทธิ์เฉพาะตำแหน่งอวัยวะแบบพาราคริน (paracrine) ในแต่ละอวัยวะมีการสร้างสารเอนโดแคนนาบินอยด์ในปริมาณที่แตกต่างกัน เมื่อหมดฤทธิ์กระตุ้นจะถูกทำลายด้วยเอนไซม์ไฮโดรเลส (fatty acid amide hydrolase; FAAH) และเอนไซม์ไลเปส (monoacylglycerol lipase; MGL) ได้กรดอะราชีดิก (arachidonic acid) สารเอนโดแคนนาบินอยด์ที่มีการศึกษามากมี 2 ชนิด คือ 1. N-arachidonoyl (anadamide; AEA) และ 2. 2-arachidonoylglycerol (2-AG) ทั้งสองสารเป็นสารประกอบที่พบในระบบประสาท และเนื้อเยื่ออื่น ๆ รวมถึงไต^{5,6} ดังแสดงในรูปที่ 1

ตัวรับแคนนาบินอยด์ (cannabinoid receptors) ตัวรับแคนนาบินอยด์ (cannabinoid receptors) คือ หน่วยรับที่จับคู่กับจีโปรตีน มี 7 ส่วนย่อย (7-transmembrane G protein couple receptor) ในร่างกายมนุษย์มีตัวรับแคนนาบินอยด์ 2 ชนิด ได้แก่ ตัวรับแคนนาบินอยด์ชนิดที่ 1 (CB1R) และ ตัวรับแคนนาบินอยด์ชนิดที่ 2 (CB2R) กระจายอยู่ในหลายอวัยวะ โดยเฉพาะในระบบประสาทส่วนกลาง ส่วนในไต พบตัวรับแคนนาบินอยด์ได้หลายตำแหน่ง ดังแสดงในตารางที่ 1⁷

สารประกอบทางเคมีของกัญชาทั้ง THC และ CBD สามารถจับทั้ง CB1R และ CB2R ก่อให้เกิดฤทธิ์ต่อระบบประสาท ผลต่ออวัยวะอื่น ๆ รวมถึงส่งผลกระทบต่อไตได้เช่นเดียวกัน



รูปที่ 1 การเปลี่ยนแปลงทางเคมีของสารเอนโดคานาบินอยด์

ตารางที่ 1 ตำแหน่งของตัวรับคานาบินอยด์ (cannabinoid receptors) ในอวัยวะต่าง ๆ

	Cannabinoid receptor -1 (CB1R)	Cannabinoid receptor -2 (CB2R)
ไต	<ul style="list-style-type: none"> - ท่อไตส่วนต้น (proximal convoluted tubules) - ท่อไตส่วนปลาย (distal convoluted tubules) - อินเตอร์คาเลเททเซลล์ (intercalated cells of collecting duct) - ส่วนของห่วงหลอดไตที่มีผนังหนา (thick segment of Henle’s loop) - เซลล์โพโดไซต์ (podocytes) - เซลล์มีแซงเจียล (mesangial cells) 	<ul style="list-style-type: none"> - ท่อไตส่วนต้น (proximal convoluted tubules) - เซลล์โพโดไซต์ (podocytes) - เซลล์มีแซงเจียล (mesangial cells)
อวัยวะอื่น	<ul style="list-style-type: none"> - ระบบประสาทส่วนกลาง - ระบบประสาทส่วนปลาย - หัวใจ - ปอด 	<ul style="list-style-type: none"> - เซลล์เม็ดเลือดขาว - ระบบประสาทส่วนกลาง

กลไกการตอบสนองของไตต่อคานาบินอยด์

จากการสืบค้น ไม่มีหลักฐานการศึกษาผลของสารประกอบทางเคมีของกัญชาทั้ง THC และ CBD ต่อการทำงานของไต ทำให้ไม่สามารถระบุกลไกการทำงานที่ชัดเจนได้ มีเพียงการศึกษาการใช้สารเอนโดคานาบินอยด์ (endocannabinoids) ต่อการทำงานของไตในสัตว์ทดลอง ซึ่งอาจอนุมานว่ามีความใกล้เคียงกับการกระตุ้นด้วย THC หรือ CBD ดังนี้

ปัจจัยกระตุ้นตัวรับคานาบินอยด์ชนิดที่ 1

1. การเกิดการอักเสบในท่อไต และการเกิดพังผืด (tubulitis and interstitial fibrosis)

การอักเสบและการเกิดพังผืดเป็นผลกระทบบที่ได้รับความสนใจมากที่สุด โดยในภาวะปกติพบปริมาณ CB1R ในไตน้อย แต่เมื่อไตเกิดพังผืดจากสาเหตุต่าง ๆ พบว่าปริมาณ CB1R และสารพันธุกรรมที่ใช้

สังเคราะห์เอนโดคานาบินอยด์จะเพิ่มขึ้น โดยมีทฤษฎีหลายทฤษฎีที่ใช้อธิบายกลไกดังกล่าว เช่น

1.1 การลดลงของยีนส์เนฟริน (nephrin gene) และการเพิ่มขึ้นของสารกำเนิดหลอดเลือด (vascular endothelial growth factor; VEGF) ในโกลเมอรูลัส

จากการศึกษาของ Yung-Chien Hsu และคณะในปี ค.ศ. 2015⁸ ทำการทดลองในไตของหนูปกติ เมื่อให้สาร WIN55212-2 ซึ่งเป็นสารที่มีฤทธิ์กระตุ้น CB1R (selective CB1R agonist) ในหนูทดลอง หรือตัดต่อพันธุกรรมให้หนูมีการแสดงออกของ CB1R เพิ่มมากกว่าปกติ (overexpressed CB1R mice) พบว่าหนูทั้งสองกลุ่มนี้เกิดมีโปรตีนรั่วในปัสสาวะและพบพังผืดในเนื้อไตมากกว่าหนูที่ไม่ได้รับยา เมื่อนำหนูสองกลุ่มนี้มาตรวจ พบว่ามีการสังเคราะห์ยีนส์เนฟริน (nephrin gene) ปริมาณลดลง และมีการเพิ่มขึ้นของสารกำเนิดหลอดเลือด (VEGF) ในโกลเมอรูลัส ซึ่งเชื่อว่าเกิดความผิดปกติของเซลล์โพโดไซต์

1.2 การเพิ่มขึ้นของ TGF- β 1 และ monocyte chemoattractant protein-1 synthesis

ในปี ค.ศ. 2015 Lola Lecru และคณะ⁹ ได้ทำการศึกษาหนูที่ถูกผูกท่อปัสสาวะข้าง (unilateral ureteral obstruction) เพื่อจำลองภาวะไตเรื้อรัง พบสารพันธุกรรมของ CB1R เพิ่มขึ้น และพบว่าเนื้อเยื่อพังผืดมีเซลล์ myofibroblast เพิ่มขึ้น อธิบายผ่านการกระตุ้น CB1R ทำให้ TGF- β 1 และ monocyte chemoattractant protein-1 synthesis เพิ่มขึ้น

1.3 การเพิ่มขึ้นของสารที่เกี่ยวข้องกับกระบวนการ apoptosis เช่น mitogen-activated protein kinases (MAPKs), apoptotic and poly (ADP-ribose) polymerase-dependent cell death

Partha Mukhopadhyay และคณะ¹⁰ ศึกษาการเกิด cisplatin-induced renal injury ในหนู พบว่าเมื่อเกิดการบาดเจ็บของท่อไตจาก cisplatin CB1R และสารพันธุกรรม (mRNA) ที่เกี่ยวข้องกับ mitogen-activated protein kinases (MAPKs), apoptotic and poly (ADP-ribose) polymerase-dependent cell death เอนไซม์ที่สร้างอนุมูลอิสระของออกซิเจน (ROS-generating NADPH oxidase enzymes) มีปริมาณเพิ่มขึ้น เมื่อให้ยา AM281 ซึ่งเป็นสารยับยั้ง CB1R (selective CB1R antagonist) หรือตัดแต่งพันธุกรรมที่ไม่มี CB1R (CB1 knock out mice) ก่อนได้รับ cisplatin จะสามารถลดการอักเสบและพังผืดในเนื้อไตได้ จึงเชื่อว่า CB1R ทำให้เกิดการอักเสบและพังผืดในไตของหนูผ่าน MAPKs และ ADP-ribose^{10, 11}

ต่อมาในปี ค.ศ. 2016 Nettekoven และคณะ¹² ได้ข้อสรุปคล้ายกัน โดยมีการทำการศึกษาระดับต้น CB1R ด้วยยา triazolopyrimidine-derived CB1R agonist ก่อนทำการผ่าตัดหนีบหลอดเลือดแดงที่มาเลี้ยงไตในหนูทดลอง โดยหวังผลป้องกันการบาดเจ็บจากภาวะขาดเลือด พบว่าหลังหนีบหลอดเลือดแล้ว ไตที่เกิดการขาดเลือด มีการเพิ่มขึ้นของสารที่เกี่ยวข้องกับกระบวนการ apoptosis เช่นเดียวกัน และการให้ยากระตุ้น CB1R ก่อนการหนีบหลอดเลือดที่ไปเลี้ยงไตสามารถลดการอักเสบในไตได้

1.4 การทำงานเพิ่มขึ้นของ glucose transporter 2 (GLUT2) ในโรคไตที่เกิดจากโรคเบาหวาน

การศึกษาโดย Jourdan T และคณะเมื่อปี ค.ศ. 2014¹³ พบว่าในเซลล์เนื้อเยื่อไต ที่เลี้ยงในหลอดทดลองที่มีน้ำตาลกลูโคสสูงนั้น เซลล์ mesangium เซลล์ท่อไตส่วนต้น (proximal tubule cells) และ podocytes จะมีการสร้าง CB1R เพิ่มมากขึ้น ผู้ทดลองเชื่อว่า ในคนไข้เบาหวาน กลูโคสที่รั่วออกมาในปัสสาวะอาจกระตุ้น CB1R ทำให้แคลเซียมในเซลล์เพิ่มสูงขึ้น และทำให้ glucose transporter 2 (GLUT2) เคลื่อนที่ไปเปิดบริเวณผิวเซลล์ ให้มีการดูดกลืนน้ำตาลเข้าสู่เซลล์ท่อไตส่วนต้น ในปริมาณมากขึ้นจึงก่อให้เกิดการอักเสบ

นอกจากสมมุติฐานข้างต้น การทดลองในหนูซัคเกอร์ (Zucker diabetic obese rat) ที่ตัดต่อพันธุกรรมให้มีภาวะขาดฮอร์โมนเลปติน (leptin) ซึ่งเป็นตัวแทนของผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2¹⁴ รวมถึงการทดลองในหนูที่ถูกฉีดยาฆ่าเชื้อ streptozotocin เข้าในช่องท้องทำให้เกิดการทำลายเบต้าเซลล์ของตับอ่อน ซึ่งเป็นตัวแทนของผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 1¹⁵ พบว่ามีการเพิ่มขึ้นของ CB1R ในไตของหนูทั้งสองกลุ่มเช่นเดียวกัน

และเมื่อให้ยาที่มีฤทธิ์ยับยั้ง CB1R พบว่าการสังเคราะห์ podocyte protein expression กลับเป็นปกติ และการเกิดพังผืดในไต (renal fibrotic marker) และการรั่วของโปรตีนในปัสสาวะลดลงได้

1.5 AMP-activated protein kinase (AMPK) ทำงานเพิ่มขึ้นในภาวะไตอักเสบจากการเพิ่มขึ้นของไขมันสะสมภายในเซลล์

จากการศึกษาในหนูที่ได้รับอาหาร (high fat diet) ซึ่งเป็นตัวแทนของโรคไตที่เกิดจากโรคอ้วน พบว่าอาหารที่มีไขมันสูงทำให้เซลล์ท่อไตส่วนต้น (proximal tubular cells) ได้รับบาดเจ็บจากการเพิ่มขึ้นของไขมันในเซลล์ (palmitic acid-induced apoptosis, lipotoxicity) กรดไขมันสามารถกระตุ้น CB1R ทำให้ AMP-activated protein kinase (AMPK) เพิ่มขึ้น AMPK โดยปกติทำหน้าที่ยับยั้ง acetyl-CoA carboxylase (ACC) เมื่อ AMPK มีปริมาณเพิ่มขึ้น ทำให้ปริมาณ malonyl CoA ที่ได้จากการวนการรีดอกซ์ (redox cycle) ลดลง เซลล์สามารถใช้พลังงานจากกลูโคสได้ลดลง บังคับให้เซลล์ท่อไตส่วนต้นใช้พลังงานจากกรดไขมันแทน และก่อให้เกิดการอักเสบ

พบว่าในหนูกลุ่มที่ตัดต่อพันธุกรรมที่ไม่มี CB1R (RPTC-specific CB1R-null mice: RPTC-CB1R^{-/-}) และ หนูที่ได้รับยา JD5037 ซึ่งยับยั้ง CB1R แม้จะถูกเลี้ยงด้วยอาหารไขมันสูงจะเกิดภาวะอ้วน แต่ไม่เกิดการอักเสบจากไขมันและพังผืดในไต¹⁶

โดยสรุป จากการศึกษาในสัตว์ทดลอง มีแนวโน้มว่าการกระตุ้น CB1R ก่อให้เกิดการอักเสบ และเพิ่มโอกาสการเกิดพังผืดในไตได้ และหากสามารถยับยั้งการกระตุ้น CB1R ก็จะสามารถลดการอักเสบและการเกิดพังผืดได้เช่นเดียวกัน

2. เลือดไหลไปเลี้ยงไตเพิ่มขึ้น (increase renal blood flow) และลดอัตราการกรองของโกลเมอรูลัส (decrease glomerular filtration rate)

จากการทดลองของ Chua และคณะ ในปี ค.ศ. 2019² ในหนูปกติ พบว่าเมื่อฉีดสารเอนโดคานาบินอยด์ที่มีฤทธิ์กระตุ้นตัวรับคานาบินอยด์ชนิดที่ 1 (CB1R) จะทำให้เลือดไหลไปเลี้ยงไตเพิ่มขึ้น และลดอัตราการกรองของโกลเมอรูลัส ผ่านการเพิ่มการสังเคราะห์ nitric oxide ที่ตำแหน่งหลอดเลือด afferent arterioles และหลอดเลือดแดง efferent arterioles โดยการเปลี่ยนแปลงนี้เกิดเฉพาะที่ไต ไม่มีผลต่อการเพิ่มความดันโลหิตของร่างกาย

3. ลดการดูดกลืนโซเดียมในท่อไต

จากการทดลองในหนู ของ Park, F. และคณะปี ค.ศ. 2017⁵ พบว่าท่อไตที่มีผนังหนาขึ้นใน (medullary thick ascending limb) เมื่อได้รับสารเอนโดคานาบินอยด์ anandamide (AEA) กระตุ้น CB1R สามารถยับยั้งการดูดกลืนโซเดียมผ่าน Na⁺/K⁺/2Cl⁻ co-transporter กับ apical Na⁺/H⁺ transporter และยังทำให้อัตราการเผาผลาญออกซิเจน (oxygen consumption) ในท่อไตส่วนดังกล่าวลดลง จึงสรุปได้ว่าการกระตุ้นตัวรับคานาบินอยด์ชนิดที่ 1 (CB1R) ทำให้เพิ่มการขับโซเดียมออกทางปัสสาวะ และทำให้หนูทดลองมีปริมาณปัสสาวะเพิ่มขึ้น

การกระตุ้นตัวรับคานาบินอยด์ชนิดที่ 2 (CB2R activation) สัมพันธ์กับการลดการอักเสบ

การศึกษาจำลองภาวะไตวายเฉียบพลันจากการติดเชื้อ โดยใช้หนู

ที่ถูกผ่าตัดผูกกล้าไส้ส่วนซีกัม (cecal ligation and puncture mouse model) พบว่าเมื่อเกิดการอักเสบติดเชื้อ ไตของหนูมีการสังเคราะห์ CB1R เพิ่มขึ้น ในขณะที่เกี่ยวกับการสังเคราะห์ CB2R กลับลดลงเมื่อเทียบกับภาวะปกติ เมื่อให้ยาที่กระตุ้นเฉพาะ CB2R (selective CB2R agonist) พบว่าสามารถลดสาร inflammation cytokine ลดระดับครีเอตินินในเลือด ลดการเกิดเชื้อแบคทีเรียรอบปากแผล (bacterial

colonization) และลดอัตราการตายของหนูได้¹⁷

จากหลักฐานการทดลอง จึงเชื่อว่าการตอบสนองต่อการกระตุ้น CB1R มีความสัมพันธ์กับการกระตุ้นการอักเสบและการเกิดพังผืดในไต ส่วน CB2R สัมพันธ์กับการลดการอักเสบของอวัยวะทั่วร่างกายได้ ดังสรุปในตารางที่ 2 มีจึงมีผู้สนใจศึกษาเพื่อหาวิธียับยั้ง CB1R โดยหวังประโยชน์ในการรักษาโรคไตเรื้อรังในอนาคต

ตารางที่ 2 ผลของการกระตุ้น CB1R และ CB2R รายงานการเกิดภาวะไตบาดเจ็บจากการใช้กัญชาในรูปแบบต่าง ๆ

Cannabinoid-1 receptor Activation	Cannabinoid-2 receptor Activation
<ul style="list-style-type: none"> • Oxidative stress • Inflammation • Fibrosis 	<ul style="list-style-type: none"> • Anti-oxidation • Anti-inflammation • Antifibrotic

1. ข้อมูลยาที่เป็นอนุพันธ์ของกัญชา และกัญชาทางการแพทย์ไม่พบรายงานว่าทำให้เกิดการบาดเจ็บต่อไต แต่มีรายงานในประเทศอเมริกา พบการใช้กัญชาสังเคราะห์ (synthetic cannabinoids) หรือ “fake weed” เป็นสารเสพติด มีหลายชื่อ เช่น spice, K2, phantom wicked dreams, Mr. Happy, clown loyal, lava, flame 2.0 ว่าสัมพันธ์กับการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลัน ลักษณะพิเศษของสารประเภทนี้คือ หากตรวจสารพิษกัญชาในปัสสาวะจะให้ผลลบ เนื่องจากไม่ใช่ delta-9-tetrahydrocannabinol (THC) ในปี ค.ศ. 2013 ถึง 2016 พบวัยรุ่นมีประวัติเสพยากัญชาสังเคราะห์ บางรายเสพยาในปริมาณสูงในระยะเวลายาวนาน บางรายใช้ต่อเนื่องไม่ทราบปริมาณที่เสพยา พบผู้ป่วยเกิดภาวะไตวายเฉียบพลัน และเกิดอาการคลื่นไส้ อาเจียน มีอาการทางระบบประสาทร่วมกับทั้งสิ้น 236 ราย ในการรายงานหนึ่งมีผู้ป่วยไตวายรุนแรงจนต้องบำบัดทดแทนไต 5 ใน 21 ราย ผลขึ้นเนื้อไตของผู้ป่วยมีลักษณะท่อไตบาดเจ็บรุนแรง (acute tubular necrosis) ผู้ป่วยได้รับการรักษาแบบประคับประคอง หลังจากหยุดยา อาการค่อย ๆ ดีขึ้น สาเหตุคาดว่าเกิดจากสารเคมีที่ประกอบในการผลิตยาเสพติดไม่ระบุชนิด

สาเหตุอื่น ๆ ของการใช้กัญชาเพื่อการเสพติด ทำให้ไตวายเฉียบพลันได้จาก เมื่อมีอาการทางระบบทางเดินอาหาร คลื่นไส้ อาเจียนอย่างรุนแรง ที่ให้เกิดภาวะขาดน้ำ นำมาสู่การเกิด prerenal azotemia เรียกว่า cannabinoid hyperemesis syndrome (CHS) เป็นกลุ่มอาการที่พบน้อย ในผู้ที่เสพยาเป็นเวลานาน โดยปกติ THC ออกฤทธิ์ยับยั้งอาการคลื่นไส้ อาเจียนผ่านการกระตุ้นตัวรับในระบบประสาท แต่สันนิษฐานว่าการเสพยาในปริมาณสูง หรือทางการรับประทานตอนท้องว่างจะกระตุ้นตัวรับคานาบินอยด์ในระบบทางเดินอาหารทำให้มีอาการคลื่นไส้ อาเจียนแทน¹⁸

2. ข้อมูลการใช้กัญชาทั้งแบบสูดดม หรือกัญชาทางการแพทย์ ปัจจุบันไม่พบหลักฐานว่าเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะไตเรื้อรัง มีการศึกษา ASSESS-AKI parallel matched cohort study ในประเทศ

อเมริกา¹⁹ รวบรวมข้อมูลของผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาตัวในโรงพยาบาลและเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันทั้งสิ้น 1,599 ราย เปรียบเทียบกับกลุ่มที่ไม่มีภาวะไตวายแต่เข้ารับการรักษาตัวในโรงพยาบาลด้วยสาเหตุอื่น ๆ ในกลุ่มที่ไตวายเฉียบพลันนั้นร้อยละ 7 ใช้กัญชาเป็นสารเสพติดร่วมด้วยโดยไม่ระบุปริมาณ การศึกษาติดตามผู้ป่วยกลุ่มนี้หลังจากออกจากโรงพยาบาลไปเป็นเวลา 5 ปี พบว่า อัตราการเกิดโรคไตเรื้อรัง ไม่สัมพันธ์กับการใช้กัญชา แต่ในกลุ่มประชากรที่ตั้งต้นมีการทำงานของไตเสื่อมอยู่เดิมก่อนเข้าโรงพยาบาล คือ น้อยกว่า 60 มล./นาที/1.73 ตารางเมตร หากมีการใช้กัญชาร่วมด้วยภายหลังการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันในโรงพยาบาลแล้ว อัตราการลดลงของการทำงานของไตจะมากกว่ากลุ่มที่ไม่ใช้กัญชา -3.2 เทียบกับ -1.4 มล./นาที/1.73 ตารางเมตรต่อปี โดยโอกาสการเกิดภาวะไตเรื้อรังของกลุ่มคนใช้กัญชาไม่แตกต่างจากกลุ่มประชากรทั่วไป

การศึกษาอื่นได้ผลสอดคล้องกัน คือ ไม่พบว่ากัญชาส่งผลทำให้ไตทำงานลดลง จากการติดตามกลุ่มวัยรุ่นที่ใช้กัญชาเป็นสารเสพติด นำข้อมูลมาจาก The Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) study อายุ 18 ถึง 30 ปี ที่มีค่าการทำงานของไตมากกว่าเท่ากับ 60 มล./นาที/1.73 ตารางเมตร โดยใช้คำนวณจากสมการ cystatin-C ศึกษาเก็บข้อมูลปริมาณสะสมของกัญชา cumulative dose marijuana-years ที่รายงานผ่านแบบสอบถาม ติดตามประชากรไปเป็นเวลา 15 ปี พบว่ามีผู้ใช้กัญชาถึงร้อยละ 83 (3,131 จาก 3,765 คน) โดยใช้กัญชาเฉลี่ย 5 marijuana-years และในกลุ่มที่ใช้กัญชา มีอัตราการลดลงของการทำงานของไตมากกว่ากลุ่มที่ไม่ใช้ คือ ลดลงร้อยละ 4.5 ต่อปี (95% confidence interval, -8.1 to -0.7%; P=0.02) เทียบกับร้อยละ 3.1 ต่อปี (95% confidence interval, -5.6 to -0.4%; P=0.03) แต่ความแตกต่างนี้ถือว่าแตกต่างเพียงเล็กน้อย และไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ อีกทั้งปริมาณโปรตีนที่รั่วในปัสสาวะในประชากรทั้งสองกลุ่มไม่แตกต่างกันเช่นกัน²⁰

ข้อมูลจากการศึกษาอีก 2 การศึกษา เกี่ยวกับการใช้สารสกัดกัญชาทางการแพทย์ (medical cannabinoids) เพื่อรักษาอาการปวดเรื้อรังในผู้ป่วยโรคเมเร็งจำนวน 78 ราย ติดตามไปเป็นเวลา 1 ปี²¹ และการศึกษาการใช้กัญชาเพื่อการเสพติด ในกลุ่มผู้ป่วยหลังปลูกถ่ายไต จำนวน 1,125 ราย ติดตามไปเป็นเวลา 1 ปีหลังปลูกถ่ายไต ไม่พบว่าสัมพันธ์กับการเกิดภาวะสตีโต หรือการทำงานของไตแย่ลงแต่อย่างใด²² ส่วนรายงานเกี่ยวกับการเกิดโรคไตอื่น ๆ เช่น membranous nephropathy, focal segmental glomerulosclerosis เป็นเพียงการรายงานผู้ป่วยที่พบ

โดยสรุปการใช้กัญชา และกัญชาทางการแพทย์ ไม่ว่าจะเป็นการใช้เพื่อผ่อนคลาย เพื่อเป็นยารักษาอาการปวด ไม่สัมพันธ์กับการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลัน และไม่เพิ่มโอกาสการเกิดภาวะไตเรื้อรัง

ผลของสารประกอบกัญชาต่อการเกิดปฏิกิริยากับยาต่าง ๆ (cannabis product - drugs interactions)

ในการศึกษาปฏิกิริยาของสารประกอบกัญชา และกัญชาทางการแพทย์ ส่วนใหญ่ทำการศึกษาศารเคมีในกัญชาที่ออกฤทธิ์หลัก 3 ชนิด ประกอบด้วย

1. สาร delta-9-tetrahydrocannabinol (THC)
2. สาร cannabidiol (CBD)
3. สาร cannabinal (CBN)

ปฏิกิริยาที่เกี่ยวข้องกับ เอนไซม์ไซโตโครมพี 450 (CYP450) ซึ่งสารเคมีเหล่านี้ถูกทำลายโดยเอนไซม์ไซโตโครมพี 450 (CYP450) ในตับ ในกลุ่มเอนไซม์นี้มีเอนไซม์ย่อย (subfamily) หลากหลายชนิดที่ทำหน้าที่ทำลายยาแตกต่างกัน เอนไซม์หลักที่ทำหน้าที่ทำลายสารประกอบกัญชาทั้งสามชนิด คือ CYP3A4 และ CYP3A5 โดย cannabidiol (CBD) เป็นตัวยับยั้งเอนไซม์ที่รุนแรง ยาที่กระตุ้นเอนไซม์ CYP3A4 เช่น ฟีนอบาร์บิทัล (phenobarbital) ไรแฟมพิซิน (rifampicin) สเตียรอยด์ (steroid) จะทำให้สารประกอบกัญชามีระดับในเลือดลดลง ส่วนยาที่ยับยั้งเอนไซม์ CYP3A4 เช่น คลาริโทรมซิน (clarithromycin) อะมีโอดาโรน (amiodarone) ยากลุ่มเอโซล (azole group) ยาด้านไวรัสกลุ่มที่ยับยั้งเอนไซม์โปรตีเอส (protease inhibitor) จะทำให้ระดับยาเพิ่มขึ้น ตัวอย่างการศึกษาที่วัดระดับยา Sativex[®] ชื่อเคมีคือ nabiximols เป็นยาในรูปแบบสเปรย์ฉีดพ่นในปาก ใช้สำหรับรักษาอาการกล้ามเนื้อเกร็งจากโรคปลอกประสาทเสื่อมแข็ง (multiple sclerosis) พบว่าระดับยา nabiximol มีปฏิกิริยากับยาที่มีฤทธิ์ยับยั้งและกระตุ้น CYP3A4 ตามที่ได้กล่าวมาด้านบน ส่วนตัวอย่างในผู้ป่วยที่ได้รับยากดภูมิคุ้มกันกลุ่มยับยั้งแคลซินูริน (calcineurin inhibitors) เช่น ทาโครลิมุส (tacrolimus) หรือ ไซโคลสปอริน (cyclosporin) ซึ่งเป็นสารตั้งต้นของ CYP3A4, CYP3A5 เช่นกัน แต่ไม่มีฤทธิ์โดยตรงต่อเอนไซม์ เมื่อใช้ร่วมกับยา Epidiolex[®] ซึ่งเป็น CBD ในรูปแบบรับประทาน เพื่อคุมโรคลมชักที่รักษายาก พบรายงานเมื่อใช้ Epidiolex[®] ในขนาดสูงทำให้ระดับของทาโครลิมุสสูงขึ้นจนเกิดพิษได้จากการศึกษาแบบรายงานผู้ป่วย^{23,24}

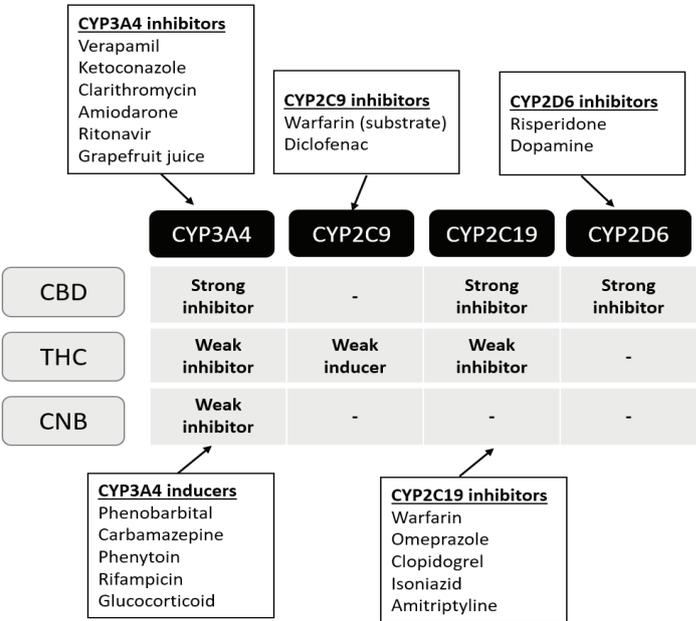
สำหรับเอนไซม์ CYP2C9 ซึ่งทำหน้าที่ทำลาย warfarin และ diclofenac พบว่าการศึกษาในหลอดทดลอง CBD สามารถยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ CYP2C9 ได้ แต่ไม่พบรายงานทางคลินิกว่า เมื่อใช้ในผู้ป่วยจริงสารทั้งสองเกิดอันตรกรียากัน ปฏิกิริยาของสารประกอบกัญชา

และยาผ่านเอนไซม์ CYP450 ชนิดย่อยต่าง ๆ สรุปในรูปที่ 2

ปฏิกิริยาที่เกี่ยวข้องกับเอนไซม์เอสเตอเรส (esterase) เอนไซม์เอสเตอเรส (esterase) เป็นเอนไซม์สำคัญใน first pass effect ที่ตับ ทำหน้าที่ตั้งทำลายยาบางชนิด และทำให้สารตั้งต้น (prodrug) ออกฤทธิ์ พบว่าสารประกอบกัญชาทั้งสามชนิด CBD, THC, CBN เมื่อบริหารยาด้วยการรับประทาน ไม่ถูกทำลายโดยเอนไซม์เหล่านี้ ส่วนเมื่อใช้รูปแบบอื่น เช่น ฉีดพ่น นั้นไม่มีผล

ปฏิกิริยาที่เกี่ยวข้องกับโปรตีนขนส่งยา (drug transporter) พีไกลโคโปรตีน (P-glycoprotein; P-gp) ซึ่งเป็นโปรตีนที่พบในหลายอวัยวะ ทั้ง ลำไส้ ตับ และท่อไต ทำหน้าที่ขนส่งโมเลกุลของยา จากการศึกษาไม่พบว่าสารประกอบกัญชาทั้งสามชนิดยับยั้งหรือกระตุ้น P-gp เหล่านี้ ยา Dronabinol[®] ใช้ในการรักษาอาการคลื่นไส้อาเจียนจากยาเคมีบำบัด เป็น CBD รูปแบบรับประทาน ไม่พบว่ารบกวนการทำงานของโปรตีนขนส่งยาในทั้งตับและไต ทั้ง OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT2, MATE1, MATE2-K

โดยสรุป สารประกอบกัญชาหลักคือ cannabidiol CBD ซึ่งเป็นตัวหลักในกัญชาทางการแพทย์ มีฤทธิ์ยับยั้ง CYP450 โดยตัวหลักคือ CYP3A4 CYP3A5 แต่เนื่องจากข้อมูลการศึกษาในคลินิกมีน้อย ส่วนมากเป็นการติดตามปฏิกิริยาจากยาเพื่อใช้ในการรักษาโรคลมชักชนิดที่ดื้อต่อการรักษา จึงมุ่งเน้นวัดระดับยากันชักตัวอื่น ๆ และพบว่าไม่มีผลต่อการคุมอาการชัก ในการศึกษาเหล่านี้ไม่มีกลุ่มประชากรที่มีภาวะไตเรื้อรังรวมอยู่ในการศึกษา ส่วนเรื่องปฏิกิริยาต่อการกดภูมิคุ้มกันพบรายงานว่าเพิ่มระดับยาทาโครลิมุส (tacrolimus) เมื่อใช้ร่วมกับ CBD ในขนาดสูง



CBD=cannabidiol, THC=tetrahydrocannabinol, CBN=cannabinal

รูปที่ 2 ยาที่มีผลกระตุ้นและยับยั้งเอนไซม์ CYP450 isoform ต่าง ๆ

ประโยชน์ของกัญชาทางการแพทย์ในการรักษาโรคไต

การใช้กัญชาทางการแพทย์ปัจจุบันยังไม่มีข้อบ่งชี้ในการใช้รักษาโรคไต แต่ได้มีการนำมาใช้เพื่อรักษาอาการปวด อาการคลื่นไส้ อาเจียน หรืออาการเบื่ออาหาร ที่พบได้บ่อยในผู้ป่วยไตเรื้อรัง โดยอ้างอิงจากข้อบ่งชี้ที่ผ่านการขึ้นทะเบียนประกอบไปด้วย 4 ข้อ ดังต่อไปนี้

(คำแนะนำการใช้กัญชาทางการแพทย์ ฉบับปรับปรุงครั้งที่ 2/2562)

1. ภาวะคลื่นไส้ อาเจียนจากเคมีบำบัด (chemotherapy induced nausea and vomiting)
 2. โรคลมชักที่รักษายาก และโรคลมชักที่ดื้อต่อการรักษา (intractable epilepsy) โดยแพทย์ผู้เชี่ยวชาญด้านระบบประสาทและได้ผ่านการอบรมการใช้สารสกัดกัญชาเพื่อการรักษาผู้ป่วยแล้ว
 3. ภาวะกล้ามเนื้อหดเกร็ง (spasticity) ในผู้ป่วยโรคปลอกประสาทเสื่อมแข็ง (multiple sclerosis)
 4. ภาวะปวดประสาท (neuropathic pain)
- โดยทั้งหมด ไม่แนะนำให้ใช้ผลิตภัณฑ์กัญชาเป็นการรักษาเริ่มต้น แต่ให้ใช้เมื่อใช้การรักษามาตรฐานอื่น ๆ แล้วไม่ได้ผล⁶

1. อาการปวดเรื้อรัง

ผู้ป่วยไตเรื้อรังมักมีอาการปวดจากระบบประสาท (neuropathic pain) โดยเฉพาะผู้ป่วยโรคเบาหวาน มีการศึกษาการใช้ยา Sativex[®] ในรูปแบบสเปรย์ฉีดพ่นในช่องปากเทียบกับยาหลอก ซึ่งยา Sativex[®] มี THC 27 มก. และ CBD 25 มก. ต่อ 1 มล. บริหารยาโดยกดสเปรย์ 8 ครั้งใน 3 ชม. หรือสูงสุดถึง 48 ครั้งใน 24 ชม. ทำการทดลองในผู้ป่วยโรคเมเร็งพบว่า สามารถลดอาการปวดของผู้ป่วยลงได้อย่างมีนัยสำคัญ ทว่าการศึกษานี้ทำในผู้ป่วยที่มีภาวะการทำงานของไตปกติเท่านั้น

2. อาการคลื่นไส้ อาเจียน

การคลื่นไส้ อาเจียนเป็นอาการที่พบบ่อยเมื่อผู้ป่วยไตวายเรื้อรังเข้าสู่ระยะที่ 4 หรือ 5 สาเหตุเกิดจากภาวะยูรีเมีย โรคประจำตัวเช่น เบาหวานทำให้การบีบตัวของกระเพาะอาหารช้าลง (gastroparesis) หรือภาวะแทรกซ้อนจากการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม (disequilibrium syndrome) หลักฐานของการศึกษากัญชาทางการแพทย์ พบเพียงการใช้ในผู้ป่วยที่มีอาการคลื่นไส้ อาเจียนจากยาเคมีบำบัดที่ไม่ตอบสนองต่อยาอื่น (severe refractory chemotherapy-induced nausea vomiting) ซึ่งไม่รวมประชากรที่มีการทำงานของไตผิดปกติในการศึกษา พบว่ายา ออนแดนซีตรอน (ondansetron) ยังเป็นยาแก้อาการคลื่นไส้ อาเจียนจากยาเคมีบำบัดที่ได้ผลดีที่สุด และสามารถใช้ได้ ในผู้ป่วยโรคไตโดยไม่ต้องปรับขนาด ส่วนกัญชาทางการแพทย์ที่มีการศึกษา เป็นการศึกษาเทียบกับยาหลอก พบว่าทั้ง Nabilone Dronabinol[®] และ Sativex[®] สามารถลดอาการได้อย่างมีนัยสำคัญเช่นเดียวกัน

3. อาการเบื่ออาหาร

อาการเบื่ออาหารอาจเกิดจากภาวะยูรีเมีย จากการเพิ่ม

ขึ้นของไซโตไคน์อักเสบ เช่น tumor necrotic factor alfa (TNF-a) และการเปลี่ยนแปลงปริมาณกรดอะมิโนในสมองที่ทำให้ สารซีโรโทนิน (serotonin) เพิ่มขึ้น มีการศึกษาผลของ Dronabinol[®] หรือ THC ต่อการกระตุ้นความอยากอาหาร ในกลุ่มผู้ป่วยทุพโภชนาการที่ติดเชื้อเอชไอวี (HIV wasting syndrome) จำนวน 40 ราย พบว่าเมื่อติดตาม 6 สัปดาห์ กลุ่มที่ได้รับยา Dronabinol[®] มีน้ำหนักตัวเพิ่มขึ้นมากกว่ากลุ่มยาหลอก แต่เกิดการปนเปื้อนของกลุ่มประชากรคือ กลุ่มคนที่ได้ยาหลอกตรวจพบกัญชาในปัสสาวะ มีรายงานการใช้ Dronabinol[®] บรรเทาอาการเบื่ออาหารในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังพบว่ามีความปลอดภัยและได้ผลเช่นเดียวกัน

4. อาการคันจากภาวะยูรีเมีย (uremic pruritus)

กลไกที่ทำให้เกิดอาการคันในผู้ป่วยไตเรื้อรังมีหลายสาเหตุ จากความผิดปกติของสมดุลแร่ธาตุและกระดูก (chronic kidney disease -mineral and bone disorder) จากการกระตุ้น mast cells หลั่งสาร histamine มีการศึกษาครีม Physiogel AI cream[®] ทาผิวผสม คานาบินอยด์ทวันละครั้ง นาน 3 สัปดาห์ เพื่อรักษาอาการคันจากภาวะยูรีเมีย (uremic pruritus) ของผู้ป่วยฟอกไตทางโลหิตจำนวน 21 ราย พบว่าได้ผลลดภาวะอาการคันจากมาตรฐานวัดความเจ็บปวดด้วยการเปรียบเทียบด้วยสายตา (visual analog scale; VAS) แต่ไม่ทราบกลไกที่แน่ชัด

ผลของสารคานาบินอยด์ในผู้ป่วยหลังปลูกถ่ายไต

ในประเทศอเมริกาและแคนาดา มีรายงานการใช้กัญชาในผู้ป่วยรอคิวปลูกถ่ายไต และหลังปลูกถ่ายไตระหว่างปี ค.ศ. 2007 ถึง 2015 จำนวน 500 ราย จากทั้งสิ้น 52,689 ราย การใช้กัญชาเพื่อการเสพไม่พบรายงานว่าเกิดปฏิกิริยากับยากดภูมิคุ้มกัน แต่พบว่าทำให้ระดับยา cyclosporin เพิ่มขึ้นเล็กน้อย มีข้อมูลจากการตั้งรหัสสรุปรูปโรคพบว่าการใช้กัญชาช่วง 1 ปีก่อนปลูกถ่ายไตไม่ได้เพิ่มอัตราการตาย แต่การใช้กัญชา 1 ปีภายหลังการปลูกถ่ายไต สัมพันธ์กับภาวะการรับประทานยาไม่สม่ำเสมอ การเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจเพิ่มขึ้นร้อยละ 6 โรคปอดเพิ่มขึ้นร้อยละ 0.2 ปอดอักเสบติดเชื้อเพิ่มขึ้นร้อยละ 8 และการเกิดภาวะสลัดไตเพิ่มขึ้นร้อยละ 11 เทียบกับกลุ่มที่ไม่ได้ใช้กัญชา²⁵

บทสรุป

กัญชาและสารประกอบกัญชามีกลไกการออกฤทธิ์ทั้งต่อระบบประสาท ระบบภูมิคุ้มกัน และไต ปัจจุบันมีการศึกษาผลของสารคานาบินอยด์ต่อการทำงานของไตพบว่า มีความเกี่ยวข้องทำให้เกิดการอักเสบและพังผืดในไตโดยยังไม่ทราบกลไกที่แน่ชัด ปัจจุบันกัญชาทางการแพทย์ยังไม่มีที่ใช้ในการรักษาโรคไต แต่ยังคงต้องศึกษาเพิ่มเติม ถึงแม้ว่าไม่พบหลักฐานเรื่องการใช้กัญชามีความสัมพันธ์กับการเกิดโรคไตเรื้อรัง แต่กลุ่มผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังควรเฝ้าระวังภาวะแทรกซ้อน โดยเฉพาะฤทธิ์ต่อระบบประสาท สำหรับผู้ป่วยปลูกถ่ายไต ไม่แนะนำให้ใช้กัญชาในรูปแบบเพื่อการเสพติด เพราะนอกจากจะมีปฏิกิริยากับยากดภูมิทาโครลิมุสแล้วยังเพิ่มความเสี่ยงต่อการสลัดไตอีกด้วย การใช้กัญชาทางการแพทย์ควรมีระบบการติดตามความปลอดภัยของยาที่ดี เพื่อค้นหาประโยชน์และผลข้างเคียงจากการใช้ยาในอนาคต

เอกสารอ้างอิง

1. พระราชบัญญัติยาเสพติดให้โทษฉบับใหม่ (ฉบับที่ 7). 2562.
2. Chua JT, Argueta DA, DiPatrizio NV, Kovcsdy CP, Vaziri ND, Kalantar-Zadeh K, et al. Endocannabinoid System and the Kidneys: From Renal Physiology to Injury and Disease. *Cannabis Cannabinoid Res* 2019;4:10-20.
3. A. M. Goldfrank's Toxicologic Emergencies. In: Lewis S. Nelson NAL, Mary Ann Howland, Robert S. Hoffman, Lewis R. Goldfrank, Neal E. Flomenbaum, ed. *Goldfrank's Toxicologic Emergencies*. 9 ed. New York: McGraw-Hill Education; 2011.
4. Freeman TP, Hindocha C, Green SF, Bloomfield MAP. Medicinal use of cannabis based products and cannabinoids. *BMJ* 2019;365:11141.
5. Park F, Potukuchi PK, Moradi H, Kovcsdy CP. Cannabinoids and the kidney: effects in health and disease. *Am J Physiol Renal Physiol* 2017;313:F1124-F32.
6. Ho C, Martinusen D, Lo C. A Review of Cannabis in Chronic Kidney Disease Symptom Management. *Can J Kidney Health Dis* 2019;6:2054358119828391.
7. Mackie K. Cannabinoid receptors: where they are and what they do. *J Neuroendocrinol* 2008;20 Suppl 1:10-4.
8. Hsu YC, Lei CC, Shih YH, Ho C, Lin CL. Induction of proteinuria by cannabinoid receptors 1 signaling activation in CB1 transgenic mice. *Am J Med Sci* 2015;349:162-8.
9. Lecru L, Desterke C, Grassin-Delyle S, Chatziantoniou C, Van dermeersch S, Devocelle A, et al. Cannabinoid receptor 1 is a major mediator of renal fibrosis. *Kidney Int* 2015;88:72-84.
10. Mukhopadhyay P, Pan H, Rajesh M, Batkai S, Patel V, Harvey-White J, et al. CB1 cannabinoid receptors promote oxidative/nitrosative stress, inflammation and cell death in a murine nephropathy model. *Br J Pharmacol* 2010;160:657-68.
11. Horvath B, Mukhopadhyay P, Kechrid M, Patel V, Tanchian G, Wink DA, et al. beta-Caryophyllene ameliorates cisplatin-induced nephrotoxicity in a cannabinoid 2 receptor-dependent manner. *Free Radic Biol Med* 2012;52:1325-33.
12. Nettekoven M, Adam JM, Bendels S, Bissantz C, Fingerle J, Grether U, et al. Novel Triazolopyrimidine-Derived Cannabinoid Receptor 2 Agonists as Potential Treatment for Inflammatory Kidney Diseases. *ChemMedChem* 2016;11:179-89.
13. Jourdan T, Szanda G, Rosenberg AZ, Tam J, Earley BJ, Godlewski G, et al. Overactive cannabinoid 1 receptor in podocytes drives type 2 diabetic nephropathy. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2014;111:E5420-8.
14. Hinden L, Udi S, Drori A, Gammal A, Nemirovski A, Hadar R, et al. Modulation of Renal GLUT2 by the Cannabinoid-1 Receptor: Implications for the Treatment of Diabetic Nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2018;29:434-48.
15. Barutta F, Corbelli A, Mastrocola R, Gambino R, Di Marzo V, Pinach S, et al. Cannabinoid receptor 1 blockade ameliorates albuminuria in experimental diabetic nephropathy. *Diabetes* 2010;59:1046-54.
16. Udi S, Hinden L, Earley B, Drori A, Reuveni N, Hadar R, et al. Proximal Tubular Cannabinoid-1 Receptor Regulates Obesity-Induced CKD. *J Am Soc Nephrol* 2017;28:3518-32.
17. Swaminathan S, Rosner MH, Okusa MD. Emerging therapeutic targets of sepsis-associated acute kidney injury. *Semin Nephrol* 2015;35:38-54.
18. Bhanushali GK, Jain G, Fatima H, Leisch LJ, Thornley-Brown D. AKI associated with synthetic cannabinoids: a case series. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013;8:523-6.
19. Go AS, Parikh CR, Ikizler TA, Coca S, Siew ED, Chinchilli VM, et al. The assessment, serial evaluation, and subsequent sequelae of acute kidney injury (ASSESS-AKI) study: design and methods. *BMC Nephrol* 2010;11:22.
20. Ishida JH, Auer R, Vittinghoff E, Pletcher MJ, Reis JP, Sidney S, et al. Marijuana Use and Estimated Glomerular Filtration Rate in Young Adults. *Clin J Am Soc Nephrol* 2017;12:1578-87.
21. Ware MA, Wang T, Shapiro S, Collet JP, team Cs. Cannabis for the Management of Pain: Assessment of Safety Study (COMPASS). *J Pain* 2015;16:1233-42.
22. Greenan G, Ahmad SB, Anders MG, Leeser A, Bromberg JS, Niederhaus SV. Recreational marijuana use is not associated with worse outcomes after renal transplantation. *Clin Transplant* 2016;30:1340-6.
23. Leino AD, Emoto C, Fukuda T, Privitera M, Vinks AA, Alloway RR. Evidence of a clinically significant drug-drug interaction between cannabidiol and tacrolimus. *Am J Transplant* 2019;19:2944-8.
24. Zendulka O, Dovrtelova G, Noskova K, Turjap M, Sulcova A, Hanus L, et al. Cannabinoids and Cytochrome P450 Interactions. *Curr Drug Metab* 2016;17:206-26.
25. Alhamad T, Korashy FM, Lam NN, Katari S, Naik AS, Schnitzler MA, et al. Cannabis Dependence or Abuse in Kidney Transplantation: Implications for Posttransplant Outcomes. *Transplantation* 2019;103:2373-82.