

Relation of cannabinoid and cerebrovascular disease:

Review article

Krittaya Woranisarakul, B.Pharm., BCP*

**Pharmacy Department, Siriraj Hospital, Faculty of Medicine, Mahidol University, Bangkok Thailand 10700*

Abstract

Until present, cannabinoid from either phytocannabinoid or synthetic cannabinoid were under investigated in various medical conditions in clinical trials. Cannabinoid which had been using and was approved to use in neurological disease such as for treatment resistance epilepsy, spasticity in multiple sclerosis, and chemotherapy induced nausea and vomiting. Apart from being used for medical condition, cannabinoid and cannabis were used as drug abused or for other recreational medicine. The number of case reports and case-series in patient presented with symptom of adverse event from cannabis and medical cannabinoid was increased.^{1,2} Common disease which report concurrent with cannabis use was cerebrovascular event. Wolf, et al report the event of ischemic stroke and transient ischemic attack which were related to cannabis user.³ Most patient were categorized as young population who had no underlying disease or any other stroke related risk factors. By binding to the cannabinoid receptor 1, cannabinoid increased heart rate, increased blood pressure, activated platelet function, activated platelet aggregation, inducing the vasospasm of cerebral blood vessel and consequently lead to stroke. Additionally, there were publications that used cannabinoid as a neuroprotective agent to prevent neuronal death and prolongation of cell death from ischemia but all of these publications were study in vitro and in animal study.

Keywords: cannabinoids, incidence of stroke, mechanism of cannabinoid related stroke, efficacy of cannabinoid (J Thai Stroke Soc. 2021;20(3):54-65)

Corresponding author: **Krittaya Woranisarakul, B.Pharm., BCP** (Email: Krittaya.wor@mahidol.edu)

Received 12 January 2021 Revised 2 August 2021 Accepted 26 August 2021

ความสัมพันธ์ของแคนนาบินอยด์กับโรคหลอดเลือดสมอง

กฤตยา วรนิสรากุล, ภบ.,ว.ภ.*

*งานบริหารเภสัชกรรมผู้ป่วยใน ฝ่ายเภสัชกรรม โรงพยาบาลศิริราช คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล กรุงเทพมหานคร 10700 ประเทศไทย

บทคัดย่อ

ในปัจจุบันมีการนำสารสกัดจากพืชกัญชาหรือแคนนาบินอยด์จากพืชกัญชา และแคนนาบินอยด์สังเคราะห์มาใช้ในทางการแพทย์มากขึ้น โดยเฉพาะในผู้ป่วยโรคทางระบบประสาทที่มีการศึกษาสนับสนุนค่อนข้างมาก และมีข้อมูลยืนยันถึงประสิทธิภาพ ได้แก่ โรคลมชักที่ดื้อต่อยารักษามาตรฐาน โรคปลอกประสาทเสื่อมแข็งที่มีอาการกล้ามเนื้อหดเกร็งรวมไปจนถึงการรักษาภาวะคลื่นไส้อาเจียนในผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัด เป็นต้น ทั้งนี้ในปัจจุบันยังมีการนำแคนนาบินอยด์ไปใช้ในทางด้านอื่นๆ เพื่อหวังผลทางการรักษาภาวะความเจ็บป่วยอื่นๆ หรือเพื่อผ่อนคลายและสันทนาการ จากรายงานอาการไม่พึงประสงค์ที่สามารถพบจากการได้รับแคนนาบินอยด์ ได้แก่ อาการทางระบบประสาทส่วนกลาง อาการระบบทางเดินอาหาร^{1,2} จากการศึกษาของ Wolff และคณะรายงานอุบัติการณ์ของการเกิดโรคหลอดเลือดสมอง ซึ่งมีรายงานทั้งการเกิดหลอดเลือดสมองอุดตัน (Ischemic Stroke) หลอดเลือดสมองที่เป็นชั่วคราว (Transient Ischemic Attack)³ โดยรายงานกรณีศึกษาผู้ป่วยส่วนใหญ่เป็นรายงานในกลุ่มผู้ป่วยที่มีการใช้ส่วนประกอบของพืชกัญชามาเผาไฟและสูดดม โดยมากผู้ป่วยมีอายุน้อยและไม่มีประวัติโรคประจำตัวหรือปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดโรคหลอดเลือดสมอง กลไกของการเกิดโรคหลอดเลือดสมองอุดตัน ที่นำมาอธิบายความสัมพันธ์ระหว่างการเกิดโรคหลอดเลือดสมอง ได้แก่ ผลต่อการเพิ่มอัตราการเต้นของหัวใจ เพิ่มความดันโลหิต กระตุ้นกระบวนการเกาะกลุ่มกันของเกล็ดเลือด และทำให้เกิดภาวะหดเกร็งของหลอดเลือด โดยเฉพาะหลอดเลือดสมอง ซึ่งเป็นผลมาจากฤทธิ์ของแคนนาบินอยด์ต่อการทำงานที่ตัวรับแคนนาบินอยด์ชนิดที่ 1 ส่วนในแง่ของประโยชน์ของการนำแคนนาบินอยด์เพื่อใช้รักษาโรคหลอดเลือดสมองอุดตันนั้น ปัจจุบันยังไม่มีการศึกษาทางคลินิก การศึกษามีเพียงในหลอดทดลองและสัตว์ทดลองเท่านั้น โดยมีผลเพื่อช่วยชะลอหรือลดการตายของเซลล์สมองภายหลังการขาดเลือด

คำสำคัญ: แคนนาบินอยด์, อุบัติการณ์โรคหลอดเลือดสมอง, กลไกโรคหลอดเลือดสมองอุดตันจากแคนนาบินอยด์, ประโยชน์ของแคนนาบินอยด์ในโรคหลอดเลือดสมอง (J Thai Stroke Soc. 2021;20(3): 54-65)

1. บทนำ (introduction)

ในปัจจุบันทั่วโลก รวมถึงประเทศไทยมีการนำแคนนาบินอยด์และแคนนาบินอยด์สังเคราะห์มาใช้เพื่อประโยชน์ทางการแพทย์มากขึ้น ซึ่งมีการนำมาใช้อย่างจำเพาะโรคเท่านั้นโดยเฉพาะในโรคทางระบบประสาท เช่น โรคลมชักที่ดื้อต่อการรักษามาตรฐาน ชนิด Lennox-Gastaut syndrome และ Dravet syndrome ภาวะกล้ามเนื้อหดเกร็ง (Spasticity) ในผู้ป่วยโรคปลอกประสาทเสื่อมแข็ง (Multiple Sclerosis) เป็นต้น ปัจจุบันแนวโน้มของการนำแคนนาบินอยด์ไปใช้เพื่อทางการแพทย์เพิ่มสูงขึ้น เช่นเดียวกันกับการนำไปใช้ทางที่ไม่เหมาะสมเช่นกัน ซึ่งจะเห็นได้ว่ามีรายงานผลข้างเคียงของผู้ป่วยที่ได้รับสารสกัดจากกัญชามากขึ้นในทุกๆ ปี ทั้งนี้ สำหรับโรคทางหลอดเลือดสมองนั้นมีรายงานกรณีศึกษาพบความสัมพันธ์ของการได้รับแคนนาบินอยด์กับการนำไปสู่โรคหลอดเลือดสมองอุดตัน (Ischemic Stroke) ได้³⁻⁵ ซึ่งการได้รับแคนนาบินอยด์พบได้มากในกลุ่มที่มีการใช้พืชกัญชา^{3,6} ในปัจจุบันการศึกษาการใช้แคนนาบินอยด์เพื่อรักษาโรคหลอดเลือดสมอง ยังอยู่แต่เพียงการศึกษาในสัตว์ทดลองที่ศึกษาการใช้แคนนาบินอยด์เพื่อลดอัตราการตายของเซลล์สมองที่เกิดจากการขาดเลือด

2. อุบัติการณ์การใช้กัญชาทางการแพทย์ในปัจจุบัน

จากรายงานการใช้สารเสพติดจากหน่วยงาน United Nations Office on Drugs and Crime (UNODC)⁷ พบว่า ในปี ค.ศ. 2018 พบอุบัติการณ์การใช้สารสกัดจากพืชกัญชาสูงถึง 192 ล้านคนทั่วโลก ซึ่งสูงกว่าการใช้สารสกัดจากฝิ่นถึงเกือบหกเท่า อีกทั้ง ปริมาณการใช้ยังเพิ่มสูงขึ้นเมื่อเปรียบเทียบกับปีก่อนๆ และในกลุ่มประชากรที่มีการใช้สารสกัดจากพืชกัญชาร้อยละ 4.7 พบว่ามีอายุเฉลี่ยมากกว่า 18 ปีขึ้นไป สำหรับภูมิภาคเอเชียตะวันออกเฉียงใต้ มีรายงานการใช้สารสกัดจากพืชกัญชาประมาณเกือบ 15 ล้านคนต่อปี

สำหรับอุบัติการณ์ในประเทศไทย จากรายงานของมานพ คณะโต และคณะ² พบอุบัติการณ์ของการใช้สารสกัดจากกัญชาในปี พ.ศ.2562 เท่ากับร้อยละ 34 ของจำนวนประชากรไทย ในกลุ่มที่มีประวัติเคยใช้สารสกัดกัญชามาก่อน พบการใช้สารสกัดกัญชาเพื่อการ

สันทนากการและทางการแพทย์สูงถึงร้อยละ 60 และร้อยละ 40 ตามลำดับ และมีแนวโน้มจะพบการใช้ที่สูงขึ้นเรื่อยๆ การใช้สารสกัดกัญชาทางการแพทย์มุ่งเน้นเพื่อทำการรักษาโรคเรื้อรัง ได้แก่ โรคมะเร็ง, ความดันโลหิตสูง, เบาหวาน เป็นต้น

3. อุตบัติการณ์โรคหลอดเลือดสมองกับการใช้สารสกัดกัญชา

จากการศึกษาของ Hemachandra และคณะ⁴ เพื่อศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างการใช้สารสกัดกัญชากับการเกิดโรคหลอดเลือดสมองในประชากรของประเทศออสเตรเลีย ในช่วงอายุประมาณ 20 ถึง 64 ปี พบว่ามีผู้ป่วยประมาณร้อยละ 14 มีประวัติเคยใช้สารสกัดจากกัญชา ซึ่งมีจำนวนผู้ป่วย 153 ราย ที่มีรายงานการเกิดโรคหลอดเลือดสมองอุดตัน (Ischemic Stroke) หลอดเลือดสมองที่เป็นชั่วคราว (Transient Ischemic Attack) จากประชากรทั้งหมด คิดเป็นค่าเฉลี่ยร้อยละ 2.1 ทั้งนี้ความเสี่ยงของการเกิดโรคหลอดเลือดสมองอุดตัน (Ischemic Stroke) หลอดเลือดสมองที่เป็นชั่วคราว (Transient Ischemic Attack) จากการใช้สารสกัดกัญชานั้นสูงกว่าเกือบสามเท่าเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ไม่มีประวัติใช้สารสกัดกัญชา Parekh และคณะ⁸ ได้รวบรวมข้อมูลในประเทศสหรัฐอเมริกาเพื่อศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างการใช้สารสกัดกัญชากับการเกิดโรคหลอดเลือดสมอง ในกลุ่มผู้ป่วยช่วงอายุ 18 ถึง 44 ปี พบว่าจากประชากรทั้งหมด มีผู้ป่วยประมาณร้อยละ 14 มีประวัติเคยใช้สารสกัดจากกัญชา และพบความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหลอดเลือดสมองอุดตัน (Ischemic Stroke) หลอดเลือดสมองที่เป็นชั่วคราว (Transient Ischemic Attack) ในกลุ่มประชากรที่มีการใช้สารสกัดกัญชามาในช่วง 30 วันก่อนหน้า สูงกว่ากลุ่มที่ไม่ใช้กัญชาถึงร้อยละ 82 (Odd ratio เท่ากับ 1.82, 95% CI, 1.08–3.10)

การเกิดโรคหลอดเลือดสมองสามารถเกิดได้ทั้งชนิดหลอดเลือดสมองอุดตัน โรคหลอดเลือดสมองที่เป็นชั่วคราว และโรคหลอดเลือดสมองแตก จากรายงานกรณีศึกษาของ Archie และคณะ⁹ รวบรวมข้อมูลในช่วงปี ค.ศ.1964 ถึงปี ค.ศ. 2019 พบว่า ความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหลอดเลือดสมองจากสารสกัด

จากกัญชา สามารถพบได้ทั้งสามชนิด สำหรับความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหลอดเลือดสมอง จากการศึกษานี้ของ Westover และคณะ¹⁰ พบว่า การใช้สารสกัดจากกัญชามีความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหลอดเลือดสมองชนิดหลอดเลือดสมองอุดตันและหลอดเลือดสมองแตก คิดเป็น 1.36 เท่า (OR เท่ากับ 1.36, 95% CI 0.90–2.06) และ OR เท่ากับ 1.76, 95% CI 1.15–2.71) ตามลำดับ

4. ฤทธิ์ของสารแคนนาบินอยด์

สารสกัดจากพืชกัญชา (Phytocannabinoid) ประกอบไปด้วยสารสำคัญดังต่อไปนี้ คือ Cannabidiol (CBD) และ $\Delta 9$ -trans-tetrahydrocannabinol ($\Delta 9$ -THC) ซึ่งมีฤทธิ์ต่อจิตและประสาทที่แตกต่างกัน กล่าวคือทั้ง CBD มีผลต่อตัวรับชนิดอื่น ๆ นอกเหนือจากตัวรับแคนนาบินอยด์ (Cannabinoid Receptor) จึงมีฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาที่แตกต่างจาก $\Delta 9$ -THC ทั้งนี้ $\Delta 9$ -THC มีฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาโดยผ่านกลไกการจับกับ Cannabinoid Receptor อย่างจำเพาะ จึงมีฤทธิ์ทางระบบจิตและประสาท (Psychoactive Effect) รวมถึงระบบอื่นๆ ของร่างกาย^{11, 12} ดังต่อไปนี้

4.1 ผลต่อระบบหลอดเลือดและหัวใจ

จากการศึกษา ของ Wilbert และคณะ¹³ ได้ทำการศึกษาผลของสารสกัดจากกัญชาต่อหลอดเลือดหัวใจและการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจขาดเลือดของกลุ่มที่มีการใช้พืชกัญชาแบบเหาสูบเปรียบเทียบกับยาหลอก พบว่าอัตราการเต้นของหัวใจ และค่าความดันโลหิตของกลุ่มที่เหาสูบกัญชามีค่าสูงกว่ากลุ่มยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ จึงส่งผลทำให้เสี่ยงต่อการเกิดภาวะหลอดเลือดหัวใจขาดเลือดเฉียบพลันในกลุ่มที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจขาดเลือดได้ ซึ่งอธิบายได้จาก เมื่อกล้ามเนื้อหัวใจบีบตัวมากขึ้น กล้ามเนื้อหัวใจจะมีความต้องการปริมาณออกซิเจนเพิ่มขึ้น อีกทั้ง ผลจากการเหาสูบพืชกัญชามีผลรบกวนการขนส่งออกซิเจนของเม็ดเลือดแดงในร่างกายได้ ปริมาณออกซิเจนในร่างกายไม่เพียงพอต่อความต้องการของร่างกายจึงทำให้เพิ่มความเสี่ยงต่อการขาดเลือดได้ โดยเฉพาะอย่างยิ่งกลุ่มผู้ป่วยที่มีโรคร่วมหรือโรคระบบหัวใจ และหลอดเลือดเป็นของเดิมจะมีความเสี่ยงสูง นอกจากนี้ ในกลุ่มที่ไม่มีความ

เสี่ยงต่อโรคระบบหลอดเลือดและหัวใจ ยังมีรายงานกรณีศึกษาของความเสี่ยงของพืชกัญชาต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดได้ จากรายงานกรณีศึกษาของ Caldicotta และคณะ¹⁴ รายงานผู้ป่วยชายอายุ 21 ปี มีอาการของภาวะกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดจากลิ้มเลือดอุดตันที่หลอดเลือดแดง Anterior descending coronary artery ด้านซ้าย ภายหลังการใช้สารสกัดจากพืชกัญชาโดยการเหาสูบ สำหรับความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะหลอดเลือดหัวใจขาดเลือดที่สัมพันธ์กับพืชกัญชาจากการศึกษาขนาดใหญ่ของ Mittleman และคณะ¹⁵ ที่รวบรวมประวัติจากคนไข้กว่าสี่พันคน พบว่ากลุ่มที่มีประวัติการใช้พืชกัญชาแบบเหาสูบมีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะหลอดเลือดหัวใจขาดเลือดสูงกว่า 4.8 เท่า (95% CI 2.4–9.5) เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ไม่มีประวัติใช้กัญชา ซึ่งระยะเวลาของการเกิดโรคสามารถเกิดได้อย่างรวดเร็วที่ตั้งแต่ระยะเวลาหนึ่งชั่วโมงภายหลังการเหาสูบกัญชา

4.2 ผลต่อระบบจิตและประสาท

ผลต่อระบบจิตและประสาทของแคนนาบินอยด์จากพืชกัญชา สามารถพบได้ตั้งแต่การได้สารแบบฉับพลันหรือการได้รับอย่างต่อเนื่องยาวนาน¹⁶ จากการรวบรวมการศึกษารูปแบบ Systematic review และ Meta-analysis ของ Whiting และคณะ¹ รายงานอาการข้างเคียงที่พบทางระบบจิตและประสาทส่วนกลางจากการได้รับสารสกัดจากพืชกัญชาซึ่งพบได้สูงกว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับยา คิดเป็น 3.17 เท่า (95% CI 2.20–4.58) อาการที่พบได้บ่อย ได้แก่ อาการกระวนกระวาย (Agitation), ภาวะตื่นตระหนก (Panic attack), กระสับกระส่าย (Restlessness), อาการเวียนศีรษะ (Vertigo), เห็นภาพหลอน (Hallucination), วิตกกังวล (Anxiousness), อาการสับสน (Confusion), อาการทางจิตเภท (Psychosis), ความใส่ใจ (Attention), และพุทธิปัญญา (Cognition), การตัดสินใจ (Decision-making), การยับยั้งชั่งใจ (Self-control Inhibition), การใช้ภาษา (Verbal Fluency), รูม่านตาขยาย (Mydriasis)

4.3 ผลต่อระบบทางเดินหายใจ

การได้รับแคนนาบินอยด์จากพืชกัญชาโดยเฉพาะการผ่านกระบวนการเหาสูบ นำไปสู่การเกิด

ภาวะปอดอักเสบ ซึ่งพบอาการทางระบบทางเดินหายใจ ได้แก่ อาการไอ, มีเสมหะ, หายใจวิ๊ด, การทำงานของปอดลดลง

4.4 ผลต่อระบบกล้ามเนื้อ

แคนนาบินอยด์มีผลต่อระบบกล้ามเนื้อ โดยเฉพาะกล้ามเนื้อลาย ที่มีรายงานการเกิดกล้ามเนื้อไม่หดเกร็ง ซึ่งอธิบายได้จากกลไกของแคนนาบินอยด์ในการกระตุ้นต่อตัวรับ Cannabinoid 1 (CB1 receptor) ที่มีผลรบกวนการปลดปล่อยของแคลเซียมไอออนที่ใช้ในการหดตัวของกล้ามเนื้อลาย¹⁷ นอกจากนี้มีรายงานพบอาการ ได้แก่ กล้ามเนื้อสั่นเกร็ง, กระตุก, ตะคริว, ในกรณีที่ได้รับสารสกัดจากกัญชาเกินขนาด¹⁸

4.5 ผลต่อระบบทางเดินอาหาร

มีรายงานการเกิดภาวะ Cannabis Hyperemesis Syndrome ซึ่งสัมพันธ์กับประวัติการใช้สารสกัดจากพืชกัญชาเป็นระยะเวลายาวนาน ภาวะ Cannabis Hyperemesis Syndrome แบ่งอาการออกเป็น 3 ระยะ คือ ระยะ Pre-emetic หรือ Prodromal, ระยะ Hyper-emetic, และระยะ Recovery อาการที่พบได้ใน Cannabis Hyperemesis Syndrome ได้แก่ คลื่นไส้อาเจียนหลาย ๆ ครั้ง และนำไปสู่ภาวะขาดน้ำได้ กลไกที่ใช้ในการอธิบายยังไม่ทราบอย่างแน่ชัด แต่มีทฤษฎีที่นำเสนอการเกิด Cannabis Hyperemesis Syndrome ซึ่งเป็นผลมาจากการเกิดการชะลอ Gastric Emptying Time ของระบบทางเดินอาหาร ซึ่งเกิดผ่านการกระตุ้นที่ตัวรับ Cannabinoid 1 (CB1 receptor) ที่ทางเดินอาหาร จึงเป็นตัวกระตุ้นการเกิดอาการคลื่นไส้อาเจียนได้¹⁹

5. กลไกของแคนนาบินอยด์กับอุบัติการณ์การเกิดโรคหลอดเลือดสมองอุดตัน

กลไกที่ใช้ในการอธิบายมาจากทั้งกระบวนการกระตุ้นตัวรับ Cannabinoid receptors (CB receptors) และกลไกกระตุ้นกระบวนการทำงานของการเกาะกลุ่มกันของเกล็ดเลือดทำให้เกิดโรคหลอดเลือดสมองอุดตัน มีรายละเอียดดังต่อไปนี้

5.1 ภาวะความดันตกระหว่างเปลี่ยนท่าทาง (Orthostatic Hypotension)

แคนนาบินอยด์โดยเฉพาะ $\Delta 9$ -THC ที่สามารถจับกับตัวรับ Cannabinoid 1 ได้อย่างจำเพาะ (CB1 receptor agonist) ที่บริเวณผนังหลอดเลือดส่งผลให้เกิดการขยายของหลอดเลือดส่วนปลาย ซึ่งอธิบายได้จากกลไกผ่านการกระตุ้นผ่าน Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Gamma (PPAR-gamma) ที่ส่งผลให้เกิดการเพิ่มขึ้นของ Nitric Oxide²⁰ ที่นำไปสู่การขยายของหลอดเลือด นอกจากกลไกที่กระตุ้นผ่านทาง CB1 receptor แล้ว $\Delta 9$ -THC สามารถจับกับตัวรับชนิดอื่นๆ เช่น ตัวรับในกลุ่มของ Transient Receptor Potential Vanilloid (TRPV) Sub-family ได้แก่ Transient Receptor Potential Vanilloid Subtype 1 (TRPV-1 receptor) หรือ Vanilloid Receptor 1 (VR1 receptors) และ Transient Receptor Potential Ankyrin (TRPA-1 receptor) ที่ส่งผลให้เกิดการขยายของหลอดเลือดได้²¹ ดังนั้น เมื่อหลอดเลือดส่วนปลายเกิดการขยายจึงทำให้ค่าความดันโลหิตตกกะทันหันได้ ส่งผลต่อปริมาณเลือดที่จะไปเลี้ยงที่สมองมีปริมาณลดลง สมองเกิดการขาดออกซิเจน และอาจเกิดการตายของเซลล์สมอง²² จึงทำให้เกิดภาวะหลอดเลือดสมองอุดตัน (Ischemic Stroke) หรือ หลอดเลือดสมองที่เป็นชั่วคราว (Transient Ischemic Attack) ได้

5.2 ภาวะโรคหลอดเลือดสมองตีบแคบ (Intracranial Stenosis)

จากการศึกษาความสัมพันธ์ของการเกิดโรคหลอดเลือดสมองอุดตันกับประวัติการใช้สารสกัดจากพืชกัญชาของ Wolff และคณะ²³ พบว่ากลุ่มที่มีประวัติการใช้สารสกัดจากพืชกัญชาเป็นกลุ่มผู้ป่วยที่มีอายุน้อย (อายุเฉลี่ย 35 ปี) มีประวัติการบริโภคแอลกอฮอล์ในปริมาณสูง อีกทั้งใช้พืชกัญชาในรูปแบบเผาสูบเป็นประจำ ในผู้ป่วยกลุ่มนี้มีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะหลอดเลือดสมองตีบหลายแห่งที่นำไปสู่การเกิดหลอดเลือดสมองอุดตันได้ และมีตัวอย่างกรณีศึกษาที่ผู้ป่วยหลอดเลือดสมองอุดตันอาการดีขึ้นภายหลังการหยุดการใช้สารสกัดกัญชา

5.3 ภาวะโรคหลอดเลือดสมองตีบอุดตันจากลิ่มเลือดจากหัวใจ (Cardioembolism Stroke)

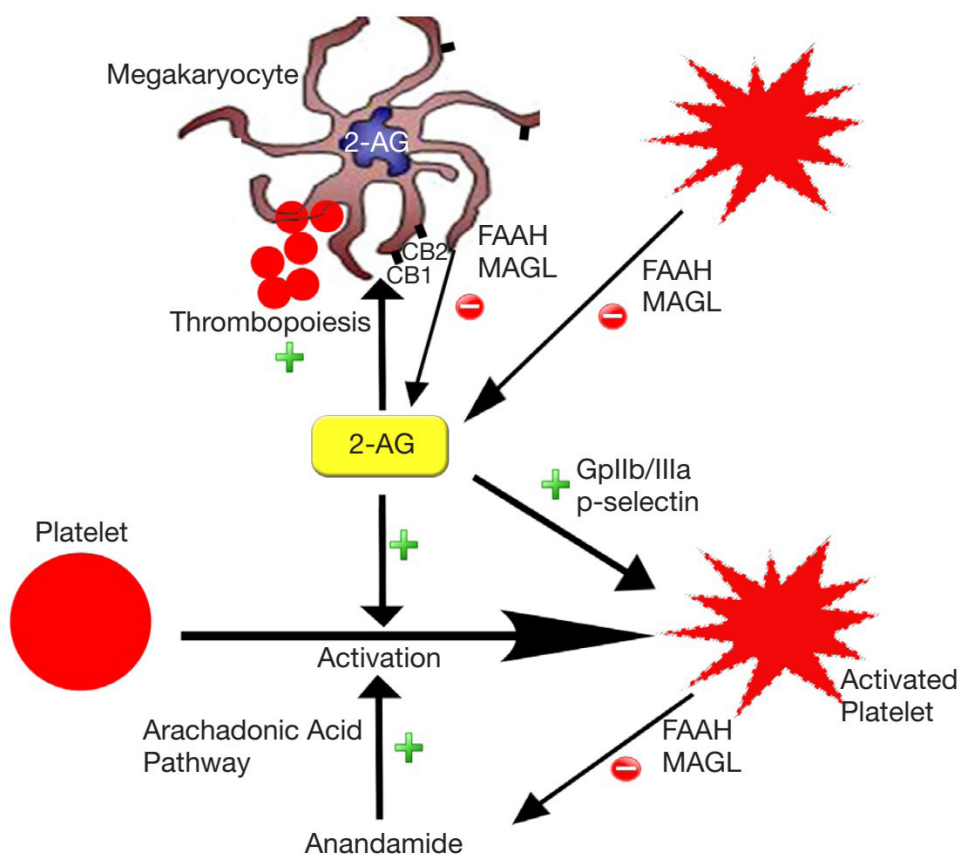
กลไกที่อธิบายการเกิดโรคหลอดเลือดสมองอุดตันจากลิ่มเลือดที่มาจากหัวใจ อธิบายจากการกระตุ้นการเกิดภาวะหัวใจห้องล่างเต้นเร็ว (Ventricular Tachycardia) หรือกระตุ้นการเกิดภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะ (Atrial Fibrillation)²² จากรายงานพบผู้ป่วยอายุน้อยมีประวัติการใช้สารสกัดจากพืชกัญชา ซึ่งไม่มีโรคประจำตัวใดๆมาก่อนหน้า พบการเกิดโรคหลอดเลือดสมองที่มีสาเหตุมาจากภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะ²⁴

5.4 กระตุ้นกระบวนการทำงานของเกล็ดเลือด (Platelet Activation and Aggregation)

แคนนาบินอยด์ของร่างกาย (Endogenous Cannabinoid) ทั้ง 2-arachidonoylglycerol

(2-AG) และ Anandamide (AEA) มีผลกระตุ้นกระบวนการทำงานของการเกาะกลุ่มกันของเกล็ดเลือด²⁵ โดยไปกระตุ้นการเปลี่ยนเกล็ดเลือดในสภาวะปกติให้อยู่ในรูปภาวะที่ถูกกระตุ้น (รูปที่ 1) กลไกกระตุ้นการทำงานของเกล็ดเลือดโดย 2-AG เกิดผ่านการเพิ่มขึ้นของ Arachidonic Acid ซึ่งเป็นสารตั้งต้นของ Thromboxane A₂ (TXA₂) ในกระบวนการกระตุ้นการเกาะกลุ่มกันของเกล็ดเลือด ทั้งนี้ Arachidonic Acid ที่สูงขึ้น เป็นผลมาจากกระบวนการตัดหมู่ Ester ของ 2-AG โดยเอนไซม์ Monoacylglycerol Lipase (MAGL) นอกจากนี้สารสกัดจากพืชกัญชา โดยเฉพาะ Δ⁹-THC มีผลเพิ่มการทำงานของ Glycoprotein IIb-IIIa และ P selectin ในกระบวนการเกาะกลุ่มกันของเกล็ดเลือด²²

รูปที่ 1. กลไกการกระตุ้นกระบวนการทำงานของเกล็ดเลือดโดยแคนนาบินอยด์



ที่มาของรูป จากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 20

5.5 ภาวะหลอดเลือดผิดปกติ (Vasculopathy) และภาวะหลอดเลือดหดเกร็ง (Vasospasm)

กลไกของแคนนาบินอยด์ในกระตุ้นการเกิดหลอดเลือดสมองผิดปกติ (Cerebral Vasculopathy) หรือหลอดเลือดสมองหดเกร็ง (Cerebral Vasospasm) ที่เกิดได้จากการหดตัวของหลอดเลือดสมอง (Cerebral Vasoconstriction) ซึ่งกลไกทางเภสัชวิทยาอธิบายได้จากการรบกวนการทำงานของตัวรับโปรตีน TRP (Transient Receptor Potential Channel) บนผิวของเนื้อเยื่อของนิวรอนที่บริเวณผนังชั้นในของหลอดเลือดสมอง (Vascular Endothelial Blood Vessel) โดยเฉพาะ TRPA1 และ TRPV1 ที่มีหน้าที่ควบคุมสมดุลของแคลเซียมไอออนในเซลล์ที่ส่งผลในการควบคุมการหดและขยายของหลอดเลือดสมอง การได้รับแคนนาบินอยด์ส่งผลให้การดำเนินงาน (Down Regulation) ของ TRPA1 และ TRPV1 จึงส่งผลให้เกิดหลอดเลือดสมองหดเกร็งที่นำไปสู่การเกิดภาวะหลอดเลือดสมองผิดปกติ (Cerebral Vasculopathy) หรือหลอดเลือดสมองหดเกร็ง (Cerebral Vasoconstriction) ได้²⁶ จากรายงานกรณีศึกษาของ Zachariah⁵ และ Barnes²⁷ พบผู้ป่วยอายุน้อยมีอาการทางโรคหลอดเลือดสมองอุดตันในขณะที่กำลังเผชิญกับพิษ ซึ่งผู้ป่วยไม่มีประวัติโรคประจำตัวหรือปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดโรคหลอดเลือดสมองอุดตันด้านอื่นๆ ที่เป็นปัจจัยเสี่ยงหรือเหนี่ยวนำให้เกิดหลอดเลือดสมองอุดตันนอกเหนือจากการเกิดหลอดเลือดหดเกร็งของหลอดเลือดสมองที่ถูกกระตุ้นจากการได้รับแคนนาบินอยด์จากการเผชิญกับพิษ

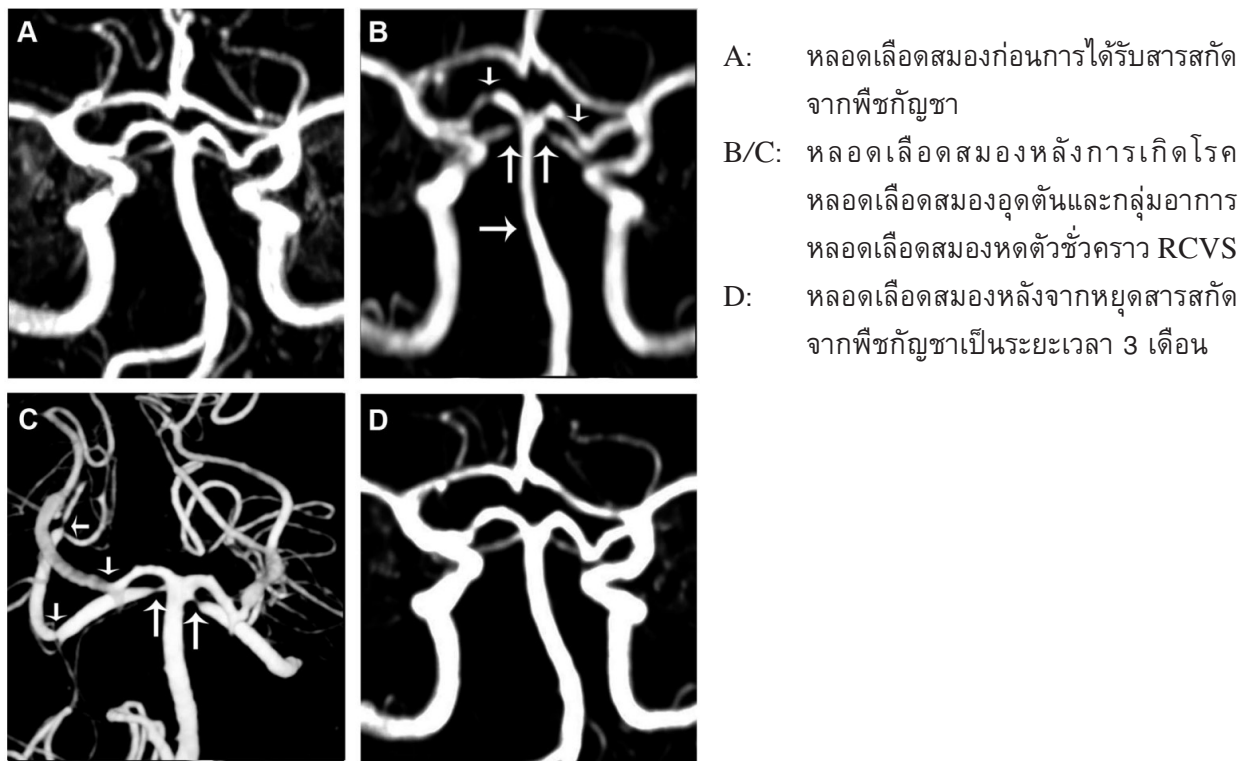
5.6 กลุ่มอาการหลอดเลือดสมองหดตัวชั่วคราว (Reversible Intracranial Vasoconstriction Syndrome: RCVS)

กลุ่มอาการหลอดเลือดสมองหดตัวชั่วคราว (Reversible Intracranial Vasoconstriction Syndrome: RCVS) คือ กลุ่มอาการของโรคที่มีลักษณะอาการของหลอดเลือดสมองหดเกร็ง (Cerebral Vasospasm) ร่วมกันกับอาการของหลอดเลือดสมองอุดตัน กลไกระดับโมเลกุลของการเกิดกลุ่มอาการหลอดเลือดสมองหดตัวชั่วคราว (Reversible Intracranial Vasoconstriction Syndrome) ยังไม่ทราบแน่ชัด

ทั้งนี้การเกิดภาวะหลอดเลือดสมองตีบแคบ (Cerebral Vasoconstriction) มีปัจจัยเหนี่ยวนำได้จากหลายปัจจัยทั้งปัจจัยภายในตัวผู้ป่วย เช่น โรคประจำตัว, ภาวะความเจ็บป่วย, รวมถึงปัจจัยจากภายนอก ได้แก่ การได้รับสารเคมีหรือยาบางชนิด ซึ่งในแต่ละปัจจัยล้วนส่งผลรบกวน ความยืดหยุ่นของหลอดเลือดสมอง (Cerebral Vascular Tone)²⁸ จากการศึกษาของ Wolf และคณะ^{3, 23} ทำการศึกษาโดยใช้ภาพถ่ายของหลอดเลือดสมองด้วยเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ (Computerized Tomographic Angiography: CTA) และภาพถ่ายของหลอดเลือดสมองด้วยคลื่นแม่เหล็กไฟฟ้า (Magnetic Resonance Angiography: MRA) ในผู้ป่วยที่มีประวัติการใช้สารสกัดจากพืชกัญชาพบว่าหลอดเลือดแดงขนาดใหญ่หลายเส้นที่สมอง (Cerebral Artery) ของผู้ป่วยมีลักษณะตีบแคบ ซึ่งนำไปสู่อาการของโรคหลอดเลือดสมองอุดตัน อีกทั้งเมื่อติดตามผู้ป่วยต่อเนื่อง พบว่าภายหลังจากที่หยุดการใช้สารสกัดจากพืชกัญชาประมาณ 3 ถึง 6 เดือน หลอดเลือดแดงขนาดใหญ่หลายเส้นที่สมอง (Cerebral Artery) ที่เคยตีบแคบนั้น กลับสู่สภาวะปกติ

นอกจากนี้ อาการสำคัญของกลุ่มอาการหลอดเลือดสมองหดตัวชั่วคราว RCVS คือ อาการปวดศีรษะเฉียบพลันร่วมกันกับการมีเลือดออกในกะโหลกศีรษะสามารถพบได้ควบคู่กันกับอาการทางโรคหลอดเลือดสมองอุดตัน ซึ่งมีบางกรณีศึกษาที่ไม่พบรายงานอาการแสดงดังกล่าวนอกเหนือจากอาการทางโรคหลอดเลือดสมองอุดตัน จากรายงานกรณีศึกษาของ Wolff และคณะ (รูปที่ 2) พบว่าผู้ป่วยชายอายุน้อยมีประวัติการใช้พืชกัญชาแบบสูบสัมพันธ์กับอาการโรคหลอดเลือดสมองอุดตันร่วมกับอาการปวดศีรษะแบบเฉียบพลันเมื่อทำการตรวจโดยอาศัยภาพถ่ายหลอดเลือดสมองด้วยคลื่นแม่เหล็กไฟฟ้า ก่อนการได้รับสารสกัดจากพืชกัญชา (รูปที่ 2A) ภายหลังจากเกิดโรคหลอดเลือดสมองอุดตันร่วมกับกลุ่มอาการหลอดเลือดสมองหดตัวชั่วคราว RCVS (รูปที่ 2B 2C) และภายหลังจากหยุดการใช้สารสกัดจากพืชกัญชาเป็นระยะเวลา 3 เดือน (รูปที่ 2D) (23)

รูปที่ 2. ภาพถ่ายหลอดเลือดสมองด้วยคลื่นแม่เหล็กไฟฟ้าของผู้ป่วยชายที่มีประวัติการใช้สารสกัดพืชกัญชาและการเกิดโรคหลอดเลือดสมองอุดตันและกลุ่มอาการหลอดเลือดสมอง



ที่มาของรูป จากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 23

6. การทบทวนวรรณกรรมของประโยชน์ในการใช้แคนนาบินอยด์ในโรคหลอดเลือดสมอง

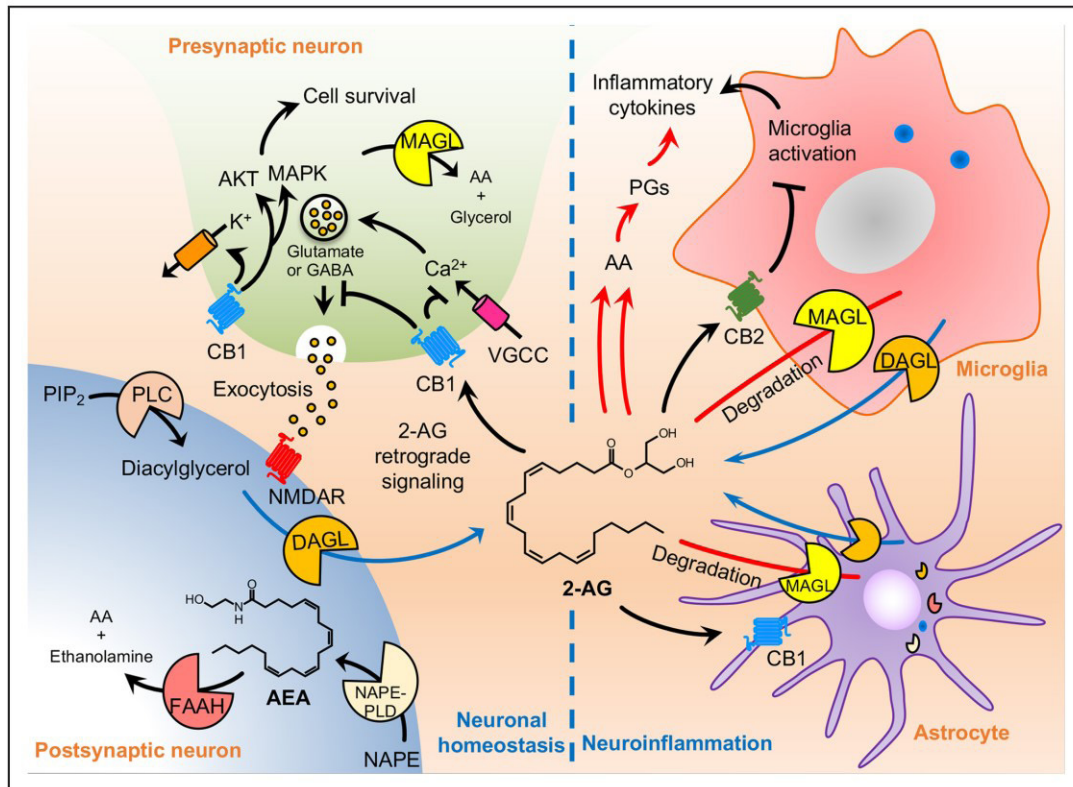
6.1 การศึกษาของแคนนาบินอยด์ในสัตว์ทดลอง (In vivo study)

จากการศึกษาของ Ceprian และคณะ²⁹ ในการนำสารสกัดจากกัญชาโดยเลือกใช้ Cannabidiol (CBD) ไปทดลองในหนูที่จำลองทำให้เกิดโรคหลอดเลือดสมองตีบโดยการรัดหลอดเลือดสมอง Middle Cerebral Artery ข้างซ้าย จุดประสงค์ของการทำการศึกษาเพื่อศึกษาประสิทธิภาพของแคนนาบินอยด์ โดยเฉพาะผลของ CBD ซึ่ง CBD นั้นไม่มีผลกระตุ้นที่ตัวรับแคนนาบินอยด์ชนิด 1 และ 2 อีกทั้ง CBD ไม่มีฤทธิ์ต่อระบบจิตและประสาท นอกจากนี้ Ceprian และคณะ ยังศึกษาถึงประสิทธิภาพของ CBD ในการมีฤทธิ์เป็น Neuroprotective Agent ต่อเซลล์สมอง (Neuron) ที่ขาดเลือดจากภาวะหลอดเลือดสมองอุดตัน โดยทำการศึกษาถึงผลของ CBD ที่มีผลในการลดขนาดของเซลล์สมองที่ตายจากการขาดเลือด จากผลการศึกษาพบว่า ภาพถ่ายคลื่นแม่เหล็กไฟฟ้าและการตรวจเนื้อเยื่อทางกล้องจุลทรรศน์ในหนูกลุ่มที่ได้รับการให้ CBD มีปริมาณ

ของเซลล์สมองปกติจำนวนมากกว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับ CBD อีกทั้งยังมีปริมาณของเซลล์สมองที่ตายจำนวนน้อยกว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับ CBD แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติโดยกลไกของ CBD ต่อตัวรับแคนนาบินอยด์ CB2 บนเซลล์ของ Microglia CBD ไปทำการยับยั้งกระบวนการกระตุ้นและการทำงานของ Microglia ซึ่งมีฤทธิ์เป็น Pro-inflammatory ทำให้ลดการปลดปล่อยสารกระตุ้นกระบวนการอักเสบ ภายหลังจากการที่เซลล์สมองเกิดการขาดเลือดและเกิดการตาย²⁰

นอกจากนี้ CBD ยังมีผลลดสภาวะกระตุ้นของระบบประสาท (Excitatory Neuron) ภายหลังจากเซลล์สมองเกิดการขาดเลือดจากภาวะหลอดเลือดสมองอุดตัน โดย CBD จะไปยับยั้งการสลายและยับยั้งการเก็บกลับของ AEA ซึ่งเป็น Endogenous Cannabinoid ในร่างกาย ส่งผลให้มีปริมาณของ AEA เหลือใน synaptic cleft มากขึ้น³⁰ สามารถไปจับกับตัวรับ CB1 ที่ Pre-synaptic neuron จึงสามารถลดการปลดปล่อยของสารสื่อประสาทจาก Pre-synaptic neuron โดยเฉพาะ Glutamate ที่บริเวณ synaptic cleft ได้ (ดังรูปที่ 3)³¹

รูปที่ 3. กลไกทางเภสัชวิทยาของแคนนาบินอยด์ต่อการทำงานของ microglia และ astrocyte



ที่มาของรูป อ้างอิงจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 31

6.2 การศึกษาของแคนนาบินอยด์ในทางคลินิก

ในปัจจุบันการศึกษาการใช้แคนนาบินอยด์ในคนไข้หลอดเลือดสมอง ยังมีข้อมูลอยู่อย่างจำกัด ปัจจุบันมีเพียงมีการศึกษาถึงประสิทธิภาพของสารแคนนาบินอยด์ ทั้งชนิด CBD และ THC ไปใช้รักษาโรคระบบประสาท ได้แก่ การใช้ CBD ในโรคลมชักชนิด Lennox-Gastaut syndrome³² และ Dravet syndrome³³ การใช้ THC ในภาวะกล้ามเนื้อหดเกร็ง (Spasticity) ในผู้ป่วยโรคปลอกประสาทเสื่อมแข็ง (Multiple Sclerosis)³⁴ เป็นต้น ส่วนการศึกษาทางคลินิกในโรคหลอดเลือดสมองนั้น มีการศึกษาของ Marinelli และคณะ³⁵ ซึ่งกำลังศึกษาอยู่ในระยะที่สาม (Clinical Trial Phase 3) โดยรวบรวมผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองที่มีอาการของภาวะกล้ามเนื้อหดเกร็ง มาให้ยา Sativex® ซึ่งเป็น สารสกัดกัญชาจากการสังเคราะห์ หรือ synthetic cannabinoid ที่มีส่วนผสมกันระหว่าง THC และ CBD ในอัตราส่วน 1:1 และเปรียบเทียบกับยาหลอก และการศึกษาของ Maas และคณะ³⁶ ที่ทำการศึกษาดังประสิทธิภาพ

และความปลอดภัยของการใช้การใช้ยา Dexamabinol ซึ่งเป็น Synthetic Cannabinoid ที่ไม่มีฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาในการกระตุ้นตัวรับแคนนาบินอยด์ CB1 หรือ CB2 ในผู้ป่วยที่มีภาวะสมองบาดเจ็บ (Traumatic Brain Injury) ซึ่งในการศึกษานี้ จุดประสงค์ของการทำการศึกษาคือผลของการเป็น Neuroprotective ของ Dexamabinol ในผู้ป่วยที่มีภาวะสมองบาดเจ็บ จากผลการศึกษา พบว่าไม่มีความแตกต่างกันของระดับของความพิการ (Glasgow outcome scale) ที่ระยะเวลาหกเดือนระหว่างกลุ่มที่ได้รับยา Dexamabinol หรือยาหลอก

บทสรุป

สารสกัดจากกัญชา หรือ แคนนาบินอยด์ประกอบไปด้วยสารสำคัญหลากหลายชนิด ทั้งชนิดที่มีผลต่อระบบจิตและประสาท ได้แก่ THC และชนิดที่ไม่มีฤทธิ์ต่อระบบจิตและประสาทส่วนกลาง ได้แก่ CBD, Cannabidiol เป็นต้น ในปัจจุบันมีรายงานการเกิดโรคเกี่ยวกับหลอดเลือดสมองอุดตันที่มีความสัมพันธ์

กับการได้รับสารสกัดจากพืชกัญชาด้วยการเผาสุบจากรายงานพบในผู้ป่วยอายุน้อย และไม่มีปัจจัยเสี่ยงด้านอื่นๆ ต่อการเกิดโรคหลอดเลือดสมองอุดตัน โดยสาเหตุการเกิดหลอดเลือดสมองอุดตันจากสารสกัดจากพืชกัญชาสามารถอธิบายได้จากหลายกลไก ทั้งผลต่อระบบหัวใจและหลอดเลือด ผลต่อการกระตุ้นการทำงานของเกล็ดเลือด การเกาะกลุ่มกันของเกล็ดเลือด ภาวะหลอดเลือดตีบ รวมถึงภาวะหลอดเลือดตีบชั่วคราว (RCVS) สำหรับการนำสารสกัดจากกัญชามาใช้ทางการแพทย์มุ่งหวังในการรักษาโรคหลอดเลือดสมองเพื่อลดการตายของเซลล์สมองและนำไปใช้รักษาหลอดเลือดสมองอุดตันนั้น ยังอยู่ในกระบวนการของการศึกษาในสัตว์ทดลองซึ่งจะต้องติดตามการศึกษาทางคลินิกต่อไป ถึงประสิทธิภาพและความปลอดภัยในคน รวมถึงสารสกัดของแคนนาบินอยด์ ขนาด ปริมาณ หรือระยะเวลาที่เหมาะสมสำหรับการใช้ในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองอุดตัน

เอกสารอ้างอิง

1. Archie SR, Cucullo L. Harmful Effects of Smoking Cannabis: A Cerebrovascular and Neurological Perspective. *Front Pharmacol.* 2019; 10:1–19.
2. Aronow WS, Cassidy J. Effect of Marijuana and Placebo–Marijuana Smoking on Angina Pectoris. *N Engl J Med.* 1974; 291:65–7.
3. Barnes D, Palace J, O'Brien MD. Stroke Following Marijuana Smoking. *Stroke.* 1992; 23:1381.
4. Brantl SA, Khandoga AL, Siess W. Mechanism of platelet activation induced by endocannabinoids in blood and plasma. *Platelets.* 2014; 25:151–61.
5. Caldicotta D, Holmes J, Roberts–Thomsonb KC, Mahar L. Keep off the grass: marijuana use and acute cardiovascular events. *Eur J Emerg Med.* 2005; 12:236–44.
6. Ceprian M, Jimenez–Sanchez L, Vargas C, Barata L, Hind W, Martinez–Orgado J. Cannabidiol reduces brain damage and improves functional recovery in a neonatal rat model of arterial ischemic stroke. *Neuropharmacology.* 2017; 116:151–9.
7. Ducros A. Reversible cerebral vasoconstriction syndrome. *Lancet Neurol.* 2012; 11(10):906–17.
8. Galli JA, Sawaya RA, Friedenberg FK. Cannabinoid Hyperemesis Syndrome. *Curr Drug Abuse Rev.* 2011; 4:241–9.
9. Goyal H, Awad HH, Ghali JK. Role of cannabis in cardiovascular disorders. *J Thorac Dis.* 2017; 9:2079–92.
10. Gülck T, Møller BL. Phytocannabinoids: Origins and Biosynthesis. *Trends Plant Sci.* 2020; 25:985–1004.
11. Hall W, Solowij N. Adverse effects of cannabis. *The Lancet.* 1998;352:1611–6.
12. Hemachandra D, McKetin R, Cherbuin N, Anstey KJ. Heavy cannabis users at elevated risk of stroke: evidence from a general population survey. *Aust N Z J Public Health.* 2016; 40:226–30.
13. Hiley CR, Ford WR. Cannabinoid pharmacology in the cardiovascular system: potential protective mechanisms through lipid signalling. *Biol Rev Camb Philos Soc.* 2004; 79:187–205.
14. Kanato M. Impacts of Medical Cannabis Law in Thailand. *ONCB Journal.* 2020; 36:27–36.
15. Kosior DA, Filipiak KJ, Stolarz P, Opolski G. Paroxysmal atrial fibrillation in a young female patient following marijuana intoxication – a case report of possible association. *Med Sci Monit.* 2000; 6:386–9.

16. Mateo I, Pinedo A, Gomez-Beldarrain M, Basterretxea JM, Garcia-Monco JC. Recurrent stroke associated with cannabis use. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005; 76:435–7.
17. Mittleman MA, Lewis RA, Maclure M, Sherwood JB, Muller JE. Triggering Myocardial Infarction by Marijuana. *Circulation*. 2001; 103:2805–9.
18. Olah T, Bodnar D, Toth A, Vincze J, Fodor J, Reischl B, et al. Cannabinoid signalling inhibits sarcoplasmic Ca²⁺ release and regulates excitation–contraction coupling in mammalian skeletal muscle. *J Physiol*. 2016; 594:7381–98.
19. Pacher P, Batkai S, Kunos G. The Endocannabinoid System as an Emerging Target of Pharmacotherapy. *Pharmacol Rev*. 2006; 58:389–462.
20. Parekh T, Pemmasani S, Desai R. Marijuana Use Among Young Adults (18–44 Years of Age) and Risk of Stroke: A Behavioral Risk Factor Surveillance System Survey Analysis. *Stroke*. 2020; 51:308–10.
21. Stella N. Cannabinoid and cannabinoid-like receptors in microglia, astrocytes, and astrocytomas. *Glia*. 2010; 58:1017–30.
22. Wang R, Tu S, Zhang J, Shao A. Roles of TRP channels in neurological diseases. *Oxid Med Cell Longev*. 2020; 2020:1–13.
23. Westover AN, McBride S, Haley RW. Stroke in Young Adults Who Abuse Amphetamines or Cocaine A Population-Based Study of Hospitalized Patients. *Arch Gen Psychiatry*. 2007; 64:495–502.
24. Whiting PF, Wolff RF, Deshpande S, Di Nisio M, Duffy S, Hernandez AV, et al. Cannabinoids for Medical Use: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA*. 2015; 313:2456–73.
25. Wolff V, Armspach JP, Lauer V, Rouyer O, Bataillard M, Marescaux C, et al. Cannabis-related stroke: myth or reality? *Stroke*. 2013; 44:558–63.
26. Wolff V, Lauer V, Rouyer O, Sellal F, Meyer N, Raul JS, et al. Cannabis use, ischemic stroke, and multifocal intracranial vasoconstriction: a prospective study in 48 consecutive young patients. *Stroke*. 2011; 42:1778–80.
27. World Drug Report 2020 [Internet]. United Nations publication. 2020 [cited 25 Dec 2020]. Available from: www.unodc.org/wdr2020.
28. World Health Organization. The health and social effects of nonmedical cannabis use [Internet]. the WHO Document Production Services. 2016 [cited 25 Dec 2020]. Available from: https://www.who.int/substance_abuse/publications/msb_cannabis_report.pdf.
29. Zachariah SB. Stroke After Heavy Marijuana Smoking. *Stroke*. 1991; 22:406–9.
30. Bisogno T, Hanus L, Petrocellis LD, Tchilibon S, Ponde DE, Brandi I, et al. Molecular targets for cannabidiol and its synthetic analogues: effect on vanilloid VR1 receptors and on the cellular uptake and enzymatic hydrolysis of anandamide. *Br J Pharmacol*. 2001; 134:845–52.
31. Choi S, Mou Y, Silva A. Cannabis and cannabinoid biology in stroke controversies, risks, and promise. *Stroke*. 2019 50:2640–5.

- 32.Devinsky O, Patel AD, Cross JH, Villanueva V, Wirrell EC, Privitera M, et al. Effect of Cannabidiol on Drop Seizures in the Lennox-Gastaut Syndrome. *N Engl J Med*. 2018;378:1888–97.
- 33.Devinsky O, Cross JH, Laux L, Marsh E, Miller I, Nabbout R, et al. Trial of Cannabidiol for Drug-Resistant Seizures in the Dravet Syndrome. *New England Journal of Medicine*. 2017;376:2011–20.
- 34.Collin C, Davies P, Mutiboko IK, Ratcliffe S. Randomized controlled trial of cannabis-based medicine in spasticity caused by multiple sclerosis. *Eur J Neurol*. 2007;14:290–6.
- 35.Marinelli L, Balestrino M, Mori L, Puce L, Rosa GM, Giorello L, et al. A randomised controlled cross-over double-blind pilot study protocol on THC:CBD oromucosal spray efficacy as an add-on therapy for post-stroke spasticity. *BMJ Open*. 2017;7:e016843.
36. Maas A, Murray G, Henney H, Kassem N, Legrand V, Mangelus M, et al. Efficacy and safety of dexamabinol in severe traumatic brain injury: results of a phase III randomised, placebo-controlled, clinical trial. *Lancet Neurol*. 2006;5:38–45.