

การใช้กัญชาเพื่อประโยชน์ทางการแพทย์

บังอร ศรีพานิชกุลชัย^{1*}

¹ ศูนย์วิจัยและพัฒนาผลิตภัณฑ์สุขภาพจากสมุนไพร คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น ต.ในเมือง อ.เมือง จ.ขอนแก่น 40002

* ติดต่อผู้พิมพ์ : ศูนย์วิจัยและพัฒนาผลิตภัณฑ์สุขภาพจากสมุนไพร คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น ต.ในเมือง อ.เมือง จ.ขอนแก่น 40002

อีเมล: bungorn@kku.ac.th

บทคัดย่อ

การใช้กัญชาเพื่อประโยชน์ทางการแพทย์

บังอร ศรีพานิชกุลชัย^{1*}

ว. เภสัชศาสตร์อีสาน 2562; 15(4) : 1-26

รับบทความ : 11 กันยายน 2562

แก้ไขบทความ: 21 ตุลาคม 2562

ตอบรับ: 14 พฤศจิกายน 2562

กัญชาเป็นพืชในวงศ์แคนนาบัสที่ขึ้นได้ดีในเขตอบอุ่น เช่น ประเทศไทย และจัดเป็นพืชเสพติดที่เคยใช้เป็นยารักษาโรค แต่ต่อมาได้มีการห้ามใช้เนื่องจากทำให้เกิดการเสพติด การศึกษาต่อมาพบว่าสารสำคัญกลุ่มแคนนาบินอยด์มีฤทธิ์ต่อร่างกายหลายประการ โดยที่สารสำคัญที่อยู่ในความสนใจคือ ทีเอชซี (delta-9-tetra cannabinol, THC) ซึ่งมีฤทธิ์ต่อจิตประสาทและซีบีดี (cannabidiol, CBD) ที่ไม่มีฤทธิ์ต่อจิตประสาท ปัจจุบันมีผลงานวิจัยชี้แนะว่าสารทั้งสองชนิดสามารถนำมาใช้เป็นยารักษาโรคและอาการแสดงได้หลายชนิด ได้แก่ อาการปวดประสาท อาการหดเกร็งของกล้ามเนื้อ ต้านการชัก อาการคลื่นไส้อาเจียน เพิ่มความอยากอาหาร โดยมีกลไกการทำงานผ่านตัวรับเอนโดแคนนาบินอยด์ที่มีบทบาทสำคัญในการควบคุมภาวะโฮมิโอสิสของร่างกาย บทความนี้จึงมีวัตถุประสงค์ที่จะรวบรวมสรุปองค์ความรู้ที่เป็นปัจจุบันเกี่ยวกับกัญชาเพื่อให้เกิดความเข้าใจที่ถูกต้องในด้านการนำกัญชามาใช้เป็นประโยชน์ทางการแพทย์ ซึ่งมีเนื้อหาครอบคลุม ลักษณะทางพฤกษศาสตร์ของกัญชา ประวัติการใช้กัญชาเพื่อการรักษา สารสำคัญของกัญชา ระบบเอนโดแคนนาบินอยด์ เภสัชวิทยาและกลไกการทำงานของกัญชา รูปแบบยาเตรียมและผลิตภัณฑ์จากกัญชา ที่รวมทั้งตำรับยาแผนไทยที่เข้ากัญชา เภสัชจลนศาสตร์และอันตรกิริยาระหว่างยาของแคนนาบินอยด์ อาการไม่พึงประสงค์และพิษของแคนนาบินอยด์ แม้ว่าข้อมูลทั้งหมดนี้ชี้แนะศักยภาพของกัญชาที่จะใช้เป็นยา แต่กัญชามีทั้งประโยชน์และโทษ และยังต้องการงานวิจัยอีกมากเพื่อสนับสนุนให้มีการใช้รักษาโรคต่างๆ อย่างถูกต้องและปลอดภัย โดยเฉพาะโรคอื่น ๆ ได้แก่ มะเร็ง พาร์กินสัน และอัลไซเมอร์ต่อไป

คำสำคัญ: กัญชา, กัญชง, แคนนาบินอยด์, ทีเอชซี, ซีบีดี และกลไกการทำงานของเภสัชวิทยา, เภสัชจลนศาสตร์, อันตรกิริยาระหว่างยา, อาการไม่พึงประสงค์, รูปแบบยาเตรียม



Medical Uses of Cannabis

Bungorn Sripanidkulchai^{1*}

¹ Center for Research and Development of Herbal Health Products (CRD-HHP), Faculty of Pharmaceutical Sciences,
Khon Kaen University, Thailand 40002

* **Corresponding author:** Center for Research and Development of Herbal Health Products (CRD-HHP), Faculty of Pharmaceutical Sciences,
Khon Kaen University, Thailand 40002 Tel. 043-202521, 043-202378 ext.48472 Fax. 043-202521 E-mail: bungorn@kku.ac.th

Abstract

Medical Uses of Cannabis

Bungorn Sripanidkulchai^{1*}

IJPS, 2019; 15(4) : 1-26

Received: 11 September 2019

Revised: 21 October 2019

Accepted: 14 November 2019

Cannabis is a tropical plant in Cannabaceae family that can grow in a warm climate such as Thailand. Cannabis is considered as a narcotic plant that was traditionally aimed for therapeutic use in several diseases. But with its habit forming effect, cannabis was reframed for medical uses for quite some time. Among with various modulatory effects of cannabinoids on body functions, two major cannabinoids are known to be used as medicines. They are a psychoactive compound THC (delta-9-tetrahydrocannabinol) and a non-psychoactive compound CBD (cannabidiol). Currently, THC and CBD are advised to be used for treatment of a variety of medical conditions such as neuropathic pain, muscle spasticity, epilepsy, nausea and vomiting as well as loss of appetite. Both of these substances exert their activities by modulating body functions and maintain homeostasis via endocannabinoid receptors. This article aimed to provide an up to date information related to appropriate uses of cannabis as medicines. The content of this article consists of botanical characteristics, history of medical uses, active components of cannabis, endocannabinoid system, pharmacology and mechanism of action, product types, pharmacokinetics, drug interaction, adverse effects and toxicity of cannabinoids. Although, potential benefit can be found in the medical condition above mentioned. The use of cannabis in some disease states such as cancer, Parkinson, and Alzheimer's disease remain to be clinically evaluated in both efficacy and safety aspects through systematic research before being generalized for routine use.

Keywords: cannabis, hemp, cannabinoids, THC, CBD, pharmacology and mechanism of action, pharmacokinetics, drug interaction, adverse effects, products

1. บทนำ

กัญชา (cannabis) หรือที่รู้จักในนาม Indian hemp มีชื่อเรียกแตกต่างกันไป เช่น kanja (อินเดีย มาเลเซีย) marijuana (เม็กซิโก) เป็นที่รู้จักอย่างดีในด้านการใช้เพื่อสันทนาการ จัดเป็นสารเสพติดที่นิยมใช้ให้เกิดความรื่นรมย์เป็นอันดับ 3 รองจากเหล้าและบุหรี่ ในอดีตมีการปลูกมากในเอเชียกลางและ

เอเชียตะวันออกเฉียงใต้รวมถึงอินเดียและจีน (Russo *et al.*, 2008; Jiang *et al.*, 2006) ส่วนต่าง ๆ ของพืชสามารถใช้เป็นประโยชน์ในด้านแหล่งเส้นใย น้ำมัน อาหาร และยารักษาโรคมาเป็นเวลาที่ยาวนาน (Piluzza *et al.*, 2013) สารสำคัญที่มีในกัญชามีหลายชนิดที่มีการศึกษามากคือกลุ่มแคนนาบินอยด์

(cannabinoids) ซึ่งพบมากที่ส่วนดอกตัวเมียในตำแหน่งที่เป็นไตรโครม (trichome) สำหรับการใช้กัญชาเป็นยารักษาโรคมียานานและปรากฏในตำรายาทั้งในตำรายาจีน ตำรายาอายุรเวช ตำรายาไทย ในเภสัชตำรับของประเทศอังกฤษและประเทศอื่น ๆ แต่ต่อมาได้ถูกกำหนดให้เป็นสารเสพติดให้โทษ จึงเลิกใช้เพื่อการรักษามาเป็นเวลานาน แต่งานวิจัยจำนวนมากได้มีข้อมูลเชิงวิทยาศาสตร์ชี้แนะประโยชน์ของสารสำคัญในกัญชาที่สามารถใช้เพื่อรักษาโรคได้ และสำหรับประเทศไทยนั้นมีโอกาสเหมาะสมสามารถเป็นแหล่งปลูกที่ดีของกัญชา และในอดีตตำรับยาแผนไทยที่เข้ากัญชามีเป็นจำนวนมาก แต่เนื่องด้วยข้อจำกัด

ของกฎหมายจึงมีการตัดกัญชาออกจากตำรับยาแผนไทยมาเป็นเวลานานมากกว่า 40 ปีแล้ว แต่ปัจจุบันมีกระแสความต้องการใช้กัญชาเพิ่มมากขึ้น และกระทรวงสาธารณสุขได้ปรับเปลี่ยนข้อกฎหมายให้สามารถนำกัญชามาใช้วิจัยและใช้ประโยชน์ทางการแพทย์ได้ นอกจากนี้ผลงานวิจัยที่เผยแพร่ในปัจจุบันมีทั้งส่วนที่เป็นประโยชน์และโทษของกัญชา และยังมีหลายประเด็นที่อยู่ระหว่างดำเนินการวิจัย เพื่อให้เกิดความเข้าใจและใช้ประโยชน์จากกัญชาอย่างถูกต้องและปลอดภัย บทความนี้จะได้ทบทวนวรรณกรรมและข้อมูลต่าง ๆ ที่เป็นปัจจุบันที่เกี่ยวข้องกับการนำกัญชามาใช้เป็นประโยชน์ในการรักษาโรค



รูปที่ 1 ก. เปรียบเทียบลักษณะกัญชาและกัญชง (1 = กัญชา, 2 = กัญชง)

ข. ส่วนต่างๆ ของกัญชา (3, 4 = ต้นระยะเริ่มปลูก, 5, 6, 7 = ช่อดอก และ 8 = เมล็ดพันธุ์ไทย, 9 = เมล็ดพันธุ์ต่างประเทศ)

2. ลักษณะทางพฤกษศาสตร์ของกัญชา

กัญชาเป็นพืชในวงศ์ Cannabaceae พืชในกลุ่มนี้มีชื่อเรียกและชื่อวิทยาศาสตร์ที่แตกต่างกันไปดังนี้ 1) กัญชา คือ *Cannabis sativa* spp *indica* หรือบางครั้งเรียกว่า *C. indica* 2) กัญชง (hemp) คือ *Cannabis sativa* spp *sativa* หรือบางครั้งเรียก *C. sativa* และ 3) *Cannabis ruderalis* พืชทั้ง 3 ชนิด (รูปที่ 1) มีลักษณะต้น ใบ และสารสำคัญที่แตกต่างกัน กล่าวคือ กัญชงจะมีการเจริญเติบโตจนได้ลำต้นที่สูง ใบมีแฉกที่เรียวมีประมาณ 7-11 แฉก เมื่อปลูกรวมกันมักเว้นระยะห่างไม่มากและ

จะขึ้นเป็นแนวชัดเจน ซึ่งส่วนลำต้นของกัญชงมีเส้นใยที่สูง นิยมนำไปทำเครื่องนุ่งห่ม และเมล็ดมีน้ำมันที่นำไปใช้เป็นอาหารและเครื่องสำอาง ส่วนกัญชาให้ลำต้นที่เตี้ยกว่า มักแตกเป็นพุ่ม ใบมีแฉกประมาณ 5-7 แฉก ลักษณะดอกของกัญชาจะมีมากกว่ากัญชง ทั้งกัญชาและกัญชงมีสารสำคัญกลุ่มแคนนาบินอยด์หลายชนิดที่พบเป็นสารหลักสองชนิดคือ THC (delta-9-tetrahydrocannabinol) และ CBD (cannabidiol) โดยนิยมใช้ส่วนดอกตัวเมียมาสกัดซึ่งมีปริมาณสารสำคัญสูง โดยทั่วไป

กัญชาสายพันธุ์ไทยจะมีสารทั้ง 2 ชนิดในปริมาณที่สูงกว่ากัญชา และมีสัดส่วนของ THC สูงกว่า CBD ส่วนกัญชาแม้วจะมีปริมาณ แคนนาบินอยด์ต่ำกว่า แต่จะมี CBD สูงกว่า THC ทั้งกัญชาและ กัญชาปลูกได้ดีในประเทศไทย ซึ่งมีอากาศร้อน แต่ปัจจุบันใน หลายประเทศได้มีการดัดแปลงพันธุกรรมและควบคุมภาวะ

สิ่งแวดล้อมที่สามารถปลูกและให้สารสำคัญแคนนาบินอยด์ที่ แตกต่างกัน เช่น ให้ THC สูง หรือให้ CBD สูง หรือให้ THC ที่ ไกล่เคียงกับ CBD และเรียกรวมๆ ว่า *C. sativa* ที่เป็น indica dominant หรือ sativa dominant ส่วน *C. ruderalis* มีขนาดลำ ต้นเตี้ยสุด ใบมีแฉกน้อยกว่า และพบขึ้นได้ในที่ที่มีอากาศเย็นกว่า

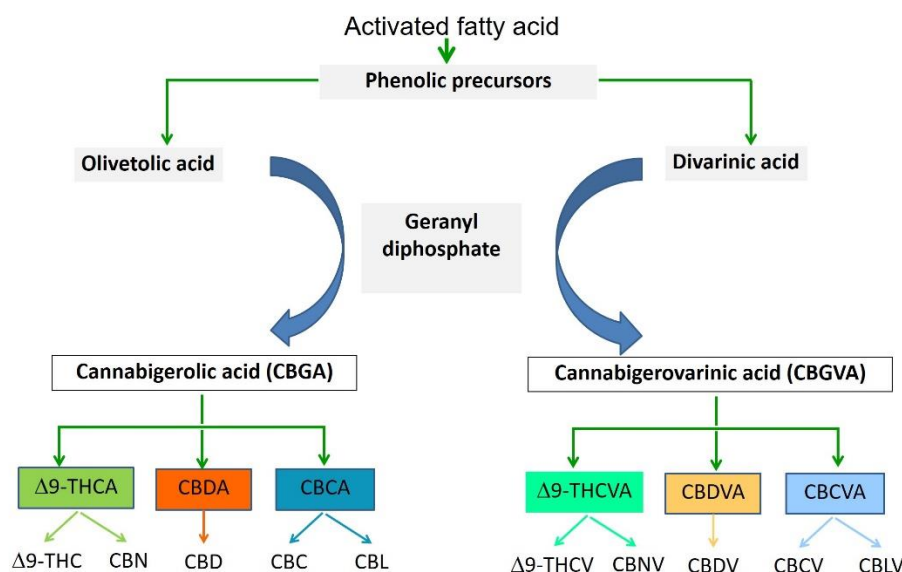


รูปที่ 2 ภาพวาดของจักรพรรดิ Shen Nong ที่มีตัวอักษรจีนด้านบนซ้ายของคำว่ากัญชา (ก) (<https://en.wikipedia.org/wiki/Shennong>) และภาพเทพเจ้าอียิปต์โบราณที่ตกแต่งบนศีรษะด้วยใบกัญชา (ข) (<https://en.wikipedia.org/wiki/Seshat>)

3. ประวัติการใช้กัญชาเพื่อการรักษา

การใช้กัญชาเพื่อรักษาโรคมีมานานกว่า 5,000 ปี จาก การศึกษาประวัติและหลักฐานที่มีการบันทึกไว้ในประเทศต่าง ๆ (Bonini *et al.*, 2018) พบว่าในประเทศจีนมีหลักฐานบันทึกไว้ ตั้งแต่สมัยจักรพรรดิ Chen Nung (รูปที่ 2ก) และปรากฏคำว่า กัญชาในเภสัชตำรับเล่มแรกของจีน ซึ่งได้อธิบายไว้ว่ากัญชาใช้ สำหรับอาการอ่อนเพลีย ภูมิแพ้ และมาลาเรีย (Abel, 1980) แพทย์จีนใช้ส่วนเมล็ดเป็นแหล่งน้ำมันและโปรตีน ในเมล็ดกัญชา มีการดัดไขมันลิโนลิกสูงและแนะนำให้ใช้สำหรับอาการผิวหนัง อักเสบ (eczema) และโรคสะเก็ดเงิน (psoriasis) ในอียิปต์มี หลักฐานว่ามีการใช้กัญชาตั้งแต่ในสมัยกรีกและโรมันโบราณ ใช้ ลดอาการปวดและอาการหงุดหงิดในผู้หญิงอียิปต์ และมีการใช้ ใบกัญชาต้บแต่งบนศีรษะของเทพเจ้า (รูปที่ 2ข) ในยุโรปมี บันทึกการใช้กัญชาเพื่อการรักษาในหลายประเทศ มีนายแพทย์ ชาวอังกฤษที่ได้เคยไปอยู่ในอินเดียได้อธิบายไว้ว่าในตลาด เอเชียมีผลิตภัณฑ์หลายชนิดจากกัญชา ได้แก่ Bhang ซึ่งมีฤทธิ์ ต่อจิตประสาทอ่อน ๆ ส่วน Ganja หรือ Charas ซึ่งเตรียมจาก ส่วน ดอก และ ยาง จาก กัญชา มี ฤทธิ์ ต่อ จิต ประ สาท (O'Shaughnessy, 1843) และในช่วงศตวรรษที่ 19 ในการแพทย์

ของอังกฤษได้มีการใช้กัญชาเพื่อแก้ปวด ลดการอักเสบ ด้าน อาการคลื่นไส้อาเจียนและด้านอาการชัก (Aldrich, 1997) แต่ใน ศตวรรษที่ 20 กัญชาได้ถูกเอาออกจากเภสัชตำรับของอังกฤษ ประมาณปี ค.ศ.1932 และมีกฎหมายห้ามใช้กัญชา สำหรับ ประเทศไทยมีตำรายาที่บันทึกไว้หลายฉบับที่ใช้กัญชาเป็น ส่วนประกอบในตำรับ เช่น คัมภีร์ธาตุพระนารายณ์ คัมภีร์แพทย์ ไทยแผนโบราณ ตำรายาศิลาจารึกในวัดพระเชตุพนวิมลมังคลาราม (วัดโพธิ์) แพทย์ศาสตร์สงเคราะห์ ตำราแพทย์แบบเก่า เป็นต้น แต่เนื่องจากพระราชบัญญัติยาเสพติดให้โทษ พ.ศ. 2522 ได้ กำหนดให้กัญชาเป็นยาเสพติดประเภทที่ 5 ทำให้มีการตัดการ ใช้กัญชาออกจากตำรับยาแผนไทยที่เข้ากัญชามาเป็นเวลานาน ในปัจจุบันมีผลงานวิจัยจำนวนมากที่แสดงว่าสารสำคัญแคนนาบินอยด์มีศักยภาพที่จะนำมาใช้รักษาโรคได้ และมีการค้นพบ ตัวรับแคนนาบินอยด์ (cannabinoid receptors) ที่ทำงานใน ระบบเอนโดแคนนาบินอยด์ (endocannabinoid system) ซึ่งเป็นระบบที่สำคัญในการควบคุมภาวะสมดุลของร่างกาย กัญชา จึงกลับมาเป็นพืชที่อยู่ในความสนใจที่จะใช้เป็นยารักษาโรค



รูปที่ 3 การสังเคราะห์สารกลุ่มแคนนาบินอยด์ (CBGA = cannabigerolic acid, CBGVA = cannabigerovarinic acid; Δ 9-THCA = Δ 9-tetrahydrocannabinolic acid, THCVA = Δ 9-tetrahydrocannabivarinic acid; CBDA = cannabidiolic acid, CBDVA = cannabidivarinic acid; CBCA = cannabichromic acid, CBCVA = cannabichromvarinic acid; Δ 9-THC = Δ 9-tetrahydrocannabinol, Δ 9-THCV = Δ 9-tetrahydrocannabivarin; CBN = cannabinol, CBNV = cannabinovarin; CBD = cannabidiol, CBDV = cannabidivarin; CBC = cannabichromene, CBCV = cannabichromvarin; CBL = cannabicyclol, CBLV = cannabicyclovarin) (Bonini *et al.*, 2018; Hill *et al.*, 2012)

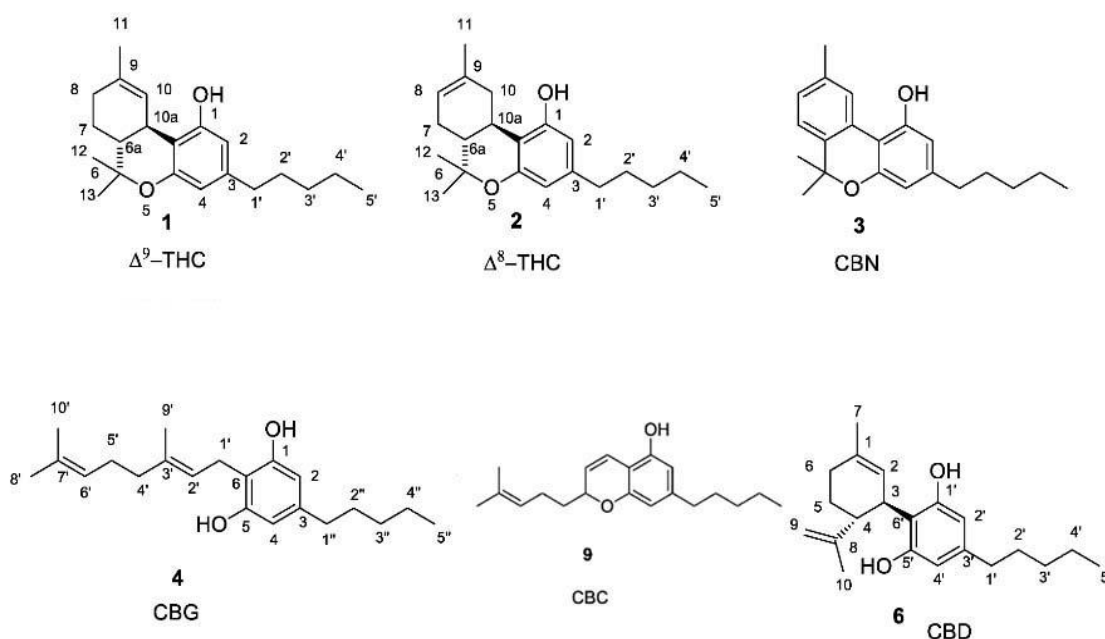
เมื่อวันที่ 18 กุมภาพันธ์ 2562 กระทรวงสาธารณสุขได้อนุญาตให้มีการนำกัญชามาศึกษาวิจัยและใช้ประโยชน์ทางการแพทย์ได้ (พระราชบัญญัติยาเสพติดให้โทษ ลงวันที่ 17 กุมภาพันธ์ 2562) นอกจากนี้ได้มีประกาศกระทรวงสาธารณสุขเรื่องระบุชื่อยาเสพติดให้โทษในประเภท 5 (ฉบับที่ 2) ลงวันที่ 27 สิงหาคม 2562 และออกมาเป็นราชกิจจานุเบกษา เมื่อวันที่ 30 สิงหาคม 2562 (ราชกิจจานุเบกษา, 2562) โดยได้ยกเว้น 4 รายการต่อไปนี้คือ 1) กัญชา 2) แคนนาบินอยด์ ที่สกัดจากกัญชาหรือกัญชงซึ่งมีความบริสุทธิ์มากกว่าหรือเท่ากับ 99 เปอร์เซ็นต์โดยมีปริมาณ THC ไม่เกิน 0.01 เปอร์เซ็นต์โดยน้ำหนัก 3) สารสกัดหรือผลิตภัณฑ์จากสารสกัดที่มี CBD เป็นส่วนประกอบหลัก และมี THC ไม่เกิน 0.2 เปอร์เซ็นต์ 4) เปลือกแห้ง แก่นลำต้นแห้ง เส้นใยแห้งของกัญชา และผลิตภัณฑ์ที่ผลิตจากส่วนต่าง ๆ นี้และมีการกำหนดให้แยกเมล็ดกัญชงหรือน้ำมันจากเมล็ดกัญชงซึ่งเป็นอาหาร และน้ำมันจากเมล็ดกัญชงหรือสารสกัดจากเมล็ดกัญชงซึ่งเป็นเครื่องสำอางออกมาให้ชัดเจน

4. สารสำคัญของกัญชา

สารเคมีที่พบในกัญชา มีจำนวนมาก ที่มีรายงานแล้วพบมากกว่า 500 ชนิด แบ่งได้เป็น 3 กลุ่ม (Bonini *et al.*, 2018; Prandi *et al.*, 2018; Hill *et al.*, 2012)

4.1 แคนนาบินอยด์ (Cannabinoids)

พบมากกว่า 60 ชนิดที่มีรายงานการศึกษา มากที่สุดคือ delta-9-tetrahydrocannabinol (THC) และ cannabidiol (CBD) สารอื่น ๆ ในกลุ่มนี้ได้แก่ cannabichromene (CBC), cannabigerol (CBG), cannabidivarin (CBDV), delta-9-tetrahydrocannabivarin (THCV), cannabichromevarin (CBCV) เป็นต้น สารกลุ่มนี้มีสารเริ่มต้นที่ใช้ในการสังเคราะห์เป็น geranyl phosphate และ olivetolic acid หรือ divarinic acid และได้สารที่เป็นกรด คือ cannabigerolic acid (CBGA) หรือ cannabigerovarinic acid (CBGVA) ที่สามารถเปลี่ยนแปลงต่อ เช่น เป็น cannabidiolic acid (CBDA) เมื่ออยู่ในภาวะแห้งและร้อนจะสลายหมู่คาร์บอกซิลิกออกไปได้เป็น CBD หรือ tetrahydrocannabinolic acid (THCA) เปลี่ยนเป็น THC เป็นต้น (รูปที่ 3) ดังนั้นภาวะแวดล้อมมีผลต่อปริมาณสารสำคัญของกัญชา แต่สัดส่วนของ THC:CBD แตกต่างไปตามสายพันธุ์ของกัญชา สารสำคัญในกลุ่มแคนนาบินอยด์ที่มีการวิจัยมากที่สุดคือ THC ซึ่งออกฤทธิ์ต่อจิตประสาท (psychoactive) และ CBD ที่ไม่มีผลต่อจิตประสาท (non-psychoactive) นอกจาก THC และ CBD แล้วยังมีสารอื่น ๆ ในกลุ่มนี้ที่ออกฤทธิ์ต่อจิตประสาท ได้แก่ delta-8-THC และ CBN ส่วนที่พบว่าไม่มีฤทธิ์ต่อจิตประสาท ได้แก่ CBC และ CBG เป็นต้น (รูปที่ 4)



รูปที่ 4 โครงสร้างของแคนนาบินอยด์จากพืชทั้งชนิดที่มีผลต่อจิตประสาท (Δ⁸-THC, Δ⁹-THC, CBN) และชนิดที่ไม่มีผลต่อจิตประสาท (CBC, CBG และ CBD) (Prandi et al, 2018)

4.2 เทอร์ปีน (Terpenes) หรือไอโซพรีนอยด์ (isoprenoids)

เป็นกลุ่มสารสำคัญที่เริ่มมีการศึกษาประโยชน์ทางการแพทย์รักษาโรคมากขึ้น ที่พบมีรายงานแล้วมีมากกว่า 200 ชนิด ได้แก่ limonene, beta-myrcene, alpha-pinene, beta-caryophyllene, D-linalool, humulene เป็นต้น สารกลุ่มนี้มีปริมาณแตกต่างกันออกไปตามสายพันธุ์และภาวะสิ่งแวดล้อมที่ปลูก เช่น สายพันธุ์ที่เป็น indica เต็มจะมี beta-myrcene สูง สายพันธุ์ที่เป็น sativa เต็ม จะมีรูปแบบชนิดของ terpenes แตกต่างไป และมักมี alpha-pinene สูง จึงใช้รูปแบบชนิดของ terpenes ร่วมกับชนิดของแคนนาบินอยด์ ช่วยในการตรวจชนิดของสายพันธุ์ ลักษณะที่สำคัญอีกประการหนึ่งคือสารกลุ่ม terpenes มีกลิ่นเฉพาะตัวและเป็นตัวให้กลิ่นของกัญชา สามารถได้มาใช้เป็นตัวบ่งชี้กลิ่นเมื่อใช้สันทดมกลิ่นตรวจจับกัญชาที่ลักลอบเข้ามา แต่สารกลุ่มนี้ไม่ได้พบเฉพาะในกัญชา สามารถพบได้ในพืชอื่น ๆ ด้วย

4.3 ฟลาโวนอยด์ (Flavonoids)

เป็นกลุ่มสารที่ยังมีการศึกษาในกัญชาไม่มาก พบมีมากกว่า 29 ชนิด กลุ่มย่อยที่เป็น flavones ได้แก่ vitexin, apigenin, isovitexin, luteolin, orientin ส่วนกลุ่มย่อยที่เป็น flavanols ได้แก่ kaempferol, quercetin เป็นต้น

สารสำคัญทั้ง 3 กลุ่ม มีความสำคัญในการออกฤทธิ์ของกัญชาเพื่อให้เกิดฤทธิ์ร่วมกันเป็นแบบที่เรียกว่า “entourage effect” ซึ่งแตกต่างจากฤทธิ์ที่ได้จากสารเดี่ยว

5. ระบบเอนโดแคนนาบินอยด์

ระบบเอนโดแคนนาบินอยด์ (Endocannabinoid system) เป็นระบบที่พบได้ในสิ่งมีชีวิตต่าง ๆ จนถึงในสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนม เพื่อใช้ควบคุมการทำงานของระบบต่าง ๆ ในร่างกายโดยพื้นฐานให้เกิดความสมดุล

5.1 องค์ประกอบของระบบเอนโดแคนนาบินอยด์

ประกอบด้วย 3 ส่วน คือ

5.1.1 ตัวรับแคนนาบินอยด์ (cannabinoid receptors)

เป็นตัวรับชนิดที่จับกับโปรตีนที่จับกับกัวนีนที่เรียกว่าจีโปรตีน (G proteins-coupled receptors) อยู่ที่เซลล์เมมเบรน มีหลายชนิด ที่ศึกษามากในปัจจุบันสามารถจำแนกได้เป็น 2 ชนิด คือ (Fraguas-Sánchez *et al.*, 2018; Zou and Kumar, 2018)

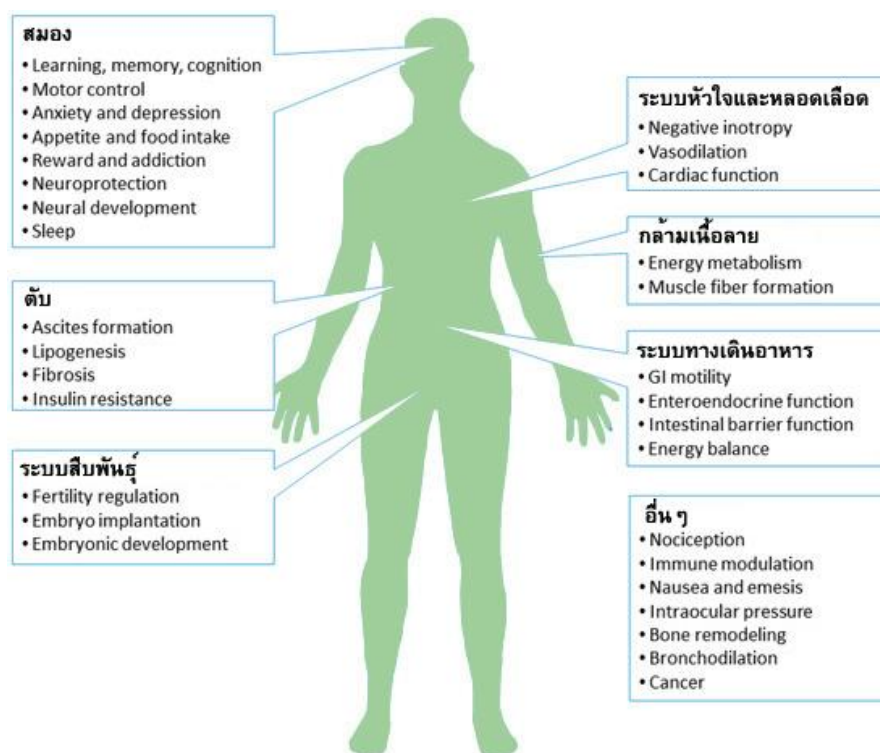
1) ตัวรับแคนนาบินอยด์ 1 (CB1) ค้นพบในปี ค.ศ. 1990 มีหน้าที่ควบคุมการทำงานของระบบประสาททั้งส่วนกลางส่วนปลายและระบบประสาทอัตโนมัติ ควบคุมสารสื่อประสาทในสมอง ที่เกี่ยวข้องกับการเคลื่อนไหว อารมณ์ การหดตัวของกล้ามเนื้อ และการชักเกร็ง พบได้ทั่วร่างกาย แต่พบมากที่สมองและประสาทส่วนปลาย

2) ตัวรับแคนนาบินอยด์ 2 (CB2) ค้นพบในปี ค.ศ. 1993 ทำงานร่วมกับเซลล์ในระบบภูมิคุ้มกันของร่างกาย

ภายนอกสมอง พบมากที่ระบบภูมิคุ้มกันและระบบเลือด เช่น เซลล์เม็ดเลือดขาว โมโนไซต์ ไมโครเกลีย เซลล์ลิมโฟไซต์ ทั้งชนิด เซลล์บีและเซลล์ที และเซลล์เคอราติโนไซต์ ดังนั้น สามารถพบตัวรับแคนนาบินอยด์ได้ทั่วร่างกายทั้งในสมอง ปอด ตับ ไต ระบบภูมิคุ้มกัน

ด้านโครงสร้างทางเคมีของตัวรับ CB1 ของคน ประกอบด้วยกรดไขมัน 427 ตัว ส่วนของหนูประกอบด้วยกรดไขมัน 473 ตัว มีการเรียงลำดับกรดไขมันที่คล้ายคลึงกันถึงร้อยละ 97-99 ตัวรับ CB1 นี้มีความแตกต่างกันออกไปในเนื้อเยื่อต่าง ๆ

และมีบางชนิดพบมากนอกสมอง เช่น ชนิดตัวรับ CB1b ที่มีกรดไขมัน 33 ตัว พบได้มากที่ตับและตับอ่อนเป็นต้น ส่วนตัวรับ CB2 ของคน มีกรดไขมัน 360 ตัว มีการเรียงลำดับกรดไขมันคล้ายคลึงกับ ตัวรับ CB1 ถึงร้อยละ 44 และคล้ายคลึงกับของหนูถึงร้อยละ 80 ตัวรับ CB2 มีความแตกต่างเช่นเดียวกัน เช่น พบชนิดที่ 1 แสดงออกสูงที่อวัยวะและแสดงออกต่ำที่สมอง ส่วนเกี่ยวข้องกับการให้รางวัล อีกชนิดพบมากที่ม้ามและในบางส่วนของสมอง ซึ่งนอกจากทั้ง 2 ชนิดย่อยของตัวรับ CB2 นี้ ยังมีชนิดย่อยที่แตกต่างไปในสัตว์อื่น ๆ ด้วย



รูปที่ 5 ตำแหน่งและหน้าที่ที่สำคัญของตัวรับ CB1 (Zou and Kumar, 2018)

การกระจายตัวของตัวรับ CB พบตัวรับ CB1 มากที่สมองส่วน hippocampus, basal ganglia, cerebellum พบปานกลางที่ cerebral cortex, septum, amygdala, hypothalamus, brain stem, dorsal horn of spinal cord พบเล็กน้อยที่ thalamus, ventral horn of spinal cord ในส่วนของเซลล์ พบตัวรับ CB1 มากที่เซลล์ประสาทพรีซินแนปส์ (presynapse) ซึ่งจะมีการส่งสัญญาณย้อนทาง (retrograde) แต่ก็มีตัวรับ CB1 ที่เซลล์ประสาทโพสซินแนปส์ (postsynapse) ด้วย ซึ่งสำคัญในการยับยั้งตนเองในประสาทส่วน neocortex และพบตัวรับ CB1 ในเซลล์ฟิเลียอื่น ๆ ของสมอง เช่น astrocytes, oligodendrocytes และ microglia ในระบบประสาทส่วนปลาย สามารถพบตัวรับ

CB1 ได้เช่นที่ trigeminal ganglia, dorsal root ganglia, dermal nerve ending ของเซลล์ประสาทรับความรู้สึกหลักที่ควบคุมการรับรู้จากเส้นประสาทนำเข้าความรู้สึก ในทางเดินอาหารสามารถพบตัวรับ CB1 ที่ระบบประสาทลำไส้ เยื่อบุลำไส้ และเซลล์ในระบบต่อมไร้ท่อ เซลล์ในระบบภูมิคุ้มกัน เซลล์เอนเทอโรไซท์ และมีผลต่อการเคลื่อนไหวของระบบทางเดินอาหาร การหลั่งสารสื่อประสาทและฮอร์โมน นอกจากนี้ตัวรับ CB1 ยังทำงานที่ hypothalamus และสัมพันธ์กับความอยากอาหาร และระบบอื่น ๆ ได้แก่ ตับ ระบบหัวใจและหลอดเลือด กล้ามเนื้อลาย ระบบสืบพันธุ์ เป็นต้น (Zou and Kumar, 2018) (รูปที่ 5) ในระดับเซลล์ ตัวรับ CB1 พบที่เซลล์เมมเบรน และยังพบได้ภายใน

เซลล์ที่ไม่โตคอนเดรีย เอนโดโซม ไลโซโซม ซึ่งส่งผลต่อค่าแคลเซียมและการทำงานของอวัยวะภายในเซลล์เหล่านี้ ส่วนตัวรับ CB2 ซึ่งมีความสำคัญนอกสมองส่วนกลางโดยเฉพาะที่เกี่ยวกับการตอบสนองต่อภูมิคุ้มกันและการอักเสบ

ระบบเอนโดแคนนาบินอยด์สามารถถูกกระตุ้นได้ด้วยแคนนาบินอยด์ 3 กลุ่ม คือ 1) แคนนาบินอยด์ที่มีภายในร่างกายหรือเรียกว่าเอนโดแคนนาบินอยด์ (endocannabinoids) คือ แคนนาบินอยด์ที่เป็นอนุพันธ์ของกรดไขมัน มีหลายชนิด ได้แก่ N-arachidonoyl ethanolamide (AEA, anandamide) และ 2-AG (2-arachidonoyl glycerol) ทั้งสองชนิดนี้เป็นสารหลักของแคนนาบินอยด์ที่ร่างกายสร้างขึ้นซึ่งสามารถจับได้ทั้งตัวรับ CB1 และ CB2 ซึ่งมีความสำคัญในความอยากอาหารและลดความเจ็บปวด 2) phytocannabinoids เป็นแคนนาบินอยด์จากธรรมชาติที่สกัดออกมาในรูปร่างน้ำมันจากกัญชา ซึ่งมีสารสำคัญเป็น THC, CBD และ สารแคนนาบินอยด์อื่น ๆ (รูปที่ 3) และ 3) แคนนาบินอยด์สังเคราะห์ มีหลายชนิดที่สามารถทำงานที่ตัวรับแคนนาบินอยด์และให้ผลคล้ายคลึงกับแคนนาบินอยด์จากกัญชา

5.1.2 เอนโดแคนนาบินอยด์ (Endocannabinoids)

(Zou and Kumar, 2018)

เอนโดแคนนาบินอยด์ เป็นสารที่ร่างกายสามารถสร้างขึ้นได้จากสารเริ่มต้นประเภทไขมัน ชนิดกรดไขมันไม่อิ่มตัวหลายพันธะ (polyunsaturated fatty acid, PFA) มักเป็นอนุพันธ์ของกรดอะราชิไดโนอิก (arachidonic acid) และไปทำงานที่ตัวรับแคนนาบินอยด์ ส่งผลต่อหน้าที่ต่าง ๆ ของร่างกายในภาวะปกติเพื่อให้เกิดโฮมิโอสตาซิส (homeostasis) และมีผลต่อระบบต่าง ๆ ของร่างกาย คล้ายคลึงกับผลของ THC จากกัญชา สารเอนโดแคนนาบินอยด์มีหลายชนิด ที่รู้จักและมีงานวิจัยมากมายมี 2 ชนิดแรกคือ N-arachidonoyl ethanolamine (AEA, anandamide) ซึ่งเป็นสารกระตุ้นที่มีประสิทธิภาพสูง (high affinity agonist) ที่ตัวรับ CB1 และเป็นสารกระตุ้นที่มีประสิทธิภาพต่ำมาก (very low affinity agonist) ต่อตัวรับ CB2 ส่วน 2-arachidonoyl glycerol (2-AG) เป็นสารกระตุ้นที่มีประสิทธิภาพสูง (high affinity agonist) ต่อทั้งตัวรับ CB1 และ CB2 ส่วนเอนโดแคนนาบินอยด์อื่น ๆ ได้แก่ oleamide, virodhamin (o-arachidonoyl ethanolamine), 2-arachinoyl glyceryl ether (nolandin-ether) และ N-arachidonoyl-dopamine (NADA) เป็นต้น การจับของเอนโดแคนนาบินอยด์ที่ตัวรับแคนนาบินอยด์จะมีความไวแตกต่างกันไป เช่น AEA จะจับตัวรับ CB1 ได้ดีกว่า NADA และ noladin

ส่วน virodhamine จะจับตัวรับ CB2 ได้ดี ส่วน 2-AG จับตัวรับ CB1 และ CB2 ไม่แตกต่างกัน สารเหล่านี้นอกจากจับกับตัวรับแคนนาบินอยด์แล้วยังมีผลต่อการจับของแคปไซซินจากพริกผ่านตัวรับวานิลลอยด์ ชนิด transient receptor potential vanilloid-one (TRPV1) ด้วย กล่าวคือ AEA สามารถกระตุ้นตัวรับ TRPV1 ซึ่งสำคัญในการส่งสัญญาณซีแนปส์และควบคุมความเจ็บปวด หรือเมื่อเกิดภาวะดีโพลาไรเซชัน (depolarization) ที่เซลล์เมมเบรน และปลดปล่อยช่องระหว่างเซลล์ ส่วน 2-AG พบว่ามีผลต่อ TRPV1 เช่นกัน ทั้ง AEA และ 2-AG มีผลต่อตัวรับที่แตกต่างกัน และจะสร้างเฉพาะเมื่อต้องการ (demand) และมีการขนย้ายและไปทำงานที่ตัวรับต่าง ๆ แตกต่างกันไป แคลเซียมมีบทบาทกำหนดการสร้างสารเหล่านี้ร่วมกับการกำหนดโดยเอนไซม์ในกระบวนการสังเคราะห์

5.1.3 เอนไซม์ที่เกี่ยวข้องกับการสร้างและการสลายเอนโดแคนนาบินอยด์ (enzymes responsible for the synthesis and degradation of endocannabinoids) (รูปที่ 6)

5.1.3.1 การสังเคราะห์เอนโดแคนนาบินอยด์

1) การสังเคราะห์ AEA หรือ anandamide เริ่มจาก N-arachidonoyl phosphatidylethanol (NAPE) ซึ่งมี 4 วิธีคือ

1. โดยการทำงานของเอนไซม์ N-arachidonoyl phosphatidyl ethanol-preferring phospho-lipase D (NAPE-PLD)

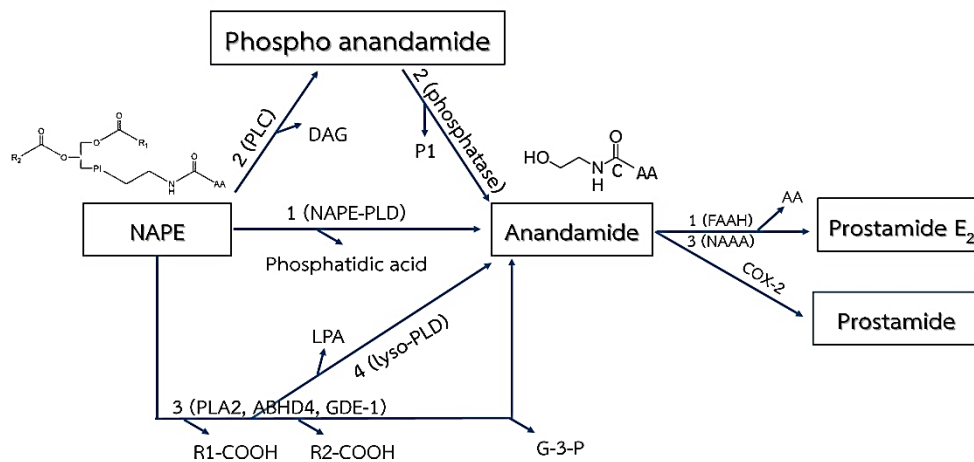
2. โดยเอนไซม์ NAPE-phospholipase C (PLC) และต่อด้วย phosphatase

3. การสลายเอาหมู่อ acyl ออก 2 ครั้ง โดยเอนไซม์ phospholipase A2 และ alpha/beta domain-containing hydrolase 4 (ABHD4) ต่อด้วย glycerophosphodiesterase-1 (GDE1) ได้เป็น AEA

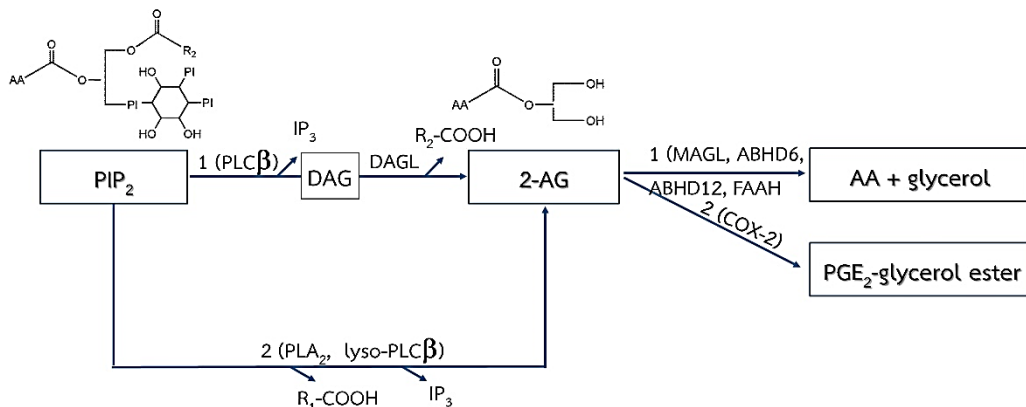
4. อาศัย lysoPLD

2) การสังเคราะห์ 2-AG ค่อนข้างง่าย เริ่มจากการสลาย 2-arachidonoyl-containing phospholipids ซึ่งส่วนใหญ่คือ 2-arachidonoyl-containing phosphatidyl inositol bis-phosphate (PIP2) เนื่องจาก 2-AG ยังเป็นแหล่งที่ให้ arachidonic acid ในการสังเคราะห์ prostaglandin ดังนั้นปัจจัยที่มีผลต่อการสร้างและการสลาย 2-AG นอกจากส่งผลต่อระบบเอนโดแคนนาบินอยด์แล้วยังมีผลอื่น ๆ ต่อร่างกายอีกด้วย การสังเคราะห์ทำได้ 2 วิธีคือ

ก. การสังเคราะห์และการสลาย anandamide (AEA)



ข. การสังเคราะห์และการสลาย 2-AG



รูปที่ 6 การสังเคราะห์และการสลายเอนโดแคนนาบินอยด์ (Lu and Mackie, 2016)

1. การสลาย PIP₂ ซึ่งส่วนใหญ่คือ 1-stearoyl-2-arachidonolyl-sn-glycerol) โดยเอนไซม์ PLC beta และต่อด้วยการสลาย diacylglycerol โดย diacylglyceril lipase (DAGL) เส้นทางนี้เกิดขึ้นเมื่อมีการกระตุ้นตัวรับที่ผ่านการกระตุ้น PLC เช่นตัวรับของ group1 metabotropic glutamate, M1 or M3 muscarinic หรือ orexinA เป็นต้น

2. โดยเอนไซม์ phospholipase A และต่อด้วยการสลายพันธะเอสเทอร์ฟอสเฟตโดย lyso-phospholipase C beta

5.1.3.2 การทำลายเอนโดแคนนาบินอยด์

1) การทำลาย AEA ทำได้ 3 วิธีคือ

1. โดยเอนไซม์ fatty acid amino hydrolase (FAAH)

2. เกิด oxidation โดยเอนไซม์ cyclooxygenase-2 (COX-2) ได้เป็น prostamides ซึ่งมีความสำคัญในการรักษาภาวะความดันโลหิตสูง

3. โดยเอนไซม์ N-acyl ethanolamine-hydrolyzing acid amidase (NAAA)

2) การทำลาย 2-AG ทำได้ 2 วิธีคือ

1. โดยเอนไซม์ 3 ชนิดคือ monoacylglycerol lipase MAGL), alpha/beta domain hydrolases 6 and 12 (ABHD6 and 12) และสลายต่อด้วย FAAH ได้เป็น arachidonic acid และ glycerol

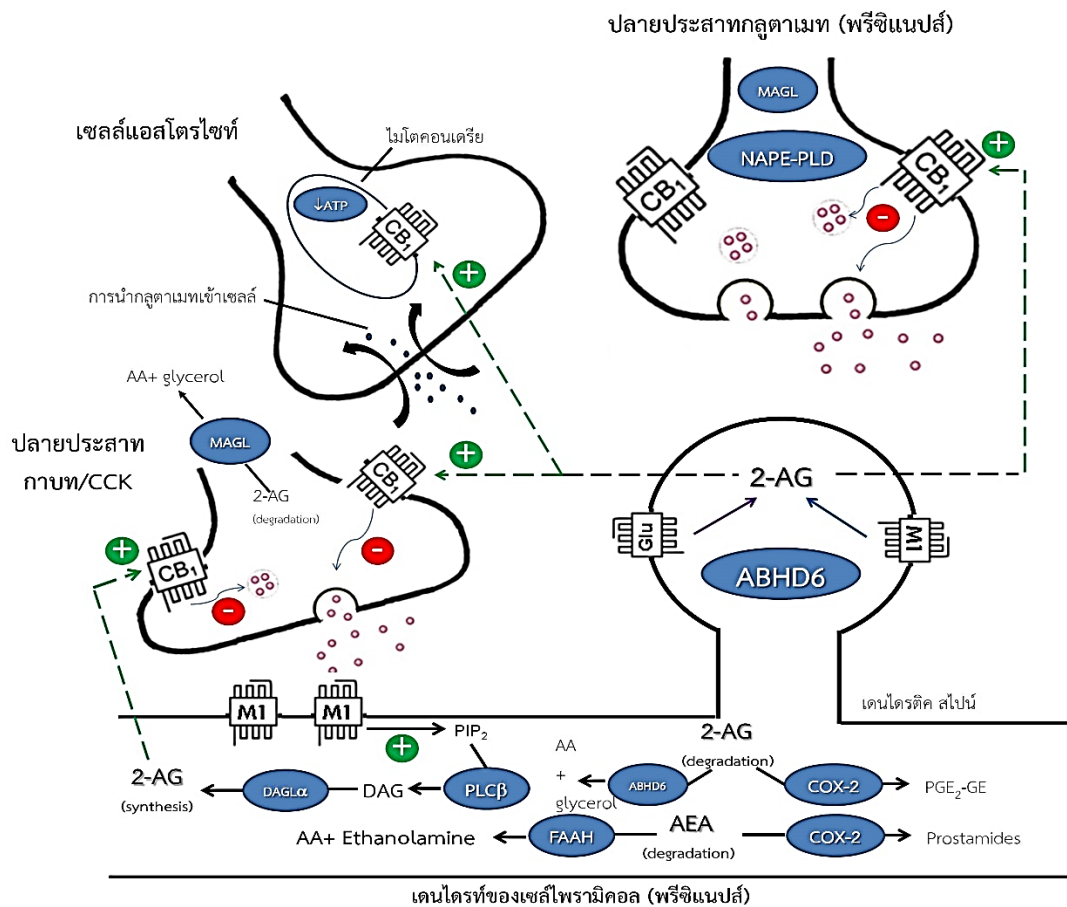
2. เกิด oxidation โดยเอนไซม์ COX-2 ได้เป็น PGE₂-glycerol ester พบว่าเอนไซม์ในวิถีเหล่านี้อยู่ในเซลล์ที่ตำแหน่งแตกต่างกันออกไป กล่าวคือ

- MAGL พบในระบบประสาท ส่วนใหญ่อยู่ที่ปลายประสาทพรีซินแนปส์ ดังนั้นการยับยั้งการทำงานของ MAGL มีผลเพิ่ม 2-AG ที่ไปส่งผลต่อตัวรับ CB1 ในสมอง และยังลดปริมาณ arachidonic acid สำหรับการสังเคราะห์ prostaglandins ซึ่งมีผลลดการเกิดการอักเสบ

- ABHD6 พบมากที่ dendrites และ dendritic spines ของเซลล์ประสาทชนิดกระตุ้น (excitatory neurons) ในส่วน cortex ของสมอง ดังนั้นการยับยั้ง ABHD6 จะเพิ่ม 2-AG ให้ไปส่งผลต่อตัวรับ CB1 ทั้งในและนอกกระบวนการประสาทส่วนกลาง

- ABHD12 แม้ยังไม่ทราบบทบาทที่ชัดเจนต่อเมตาโบลิสมของ 2-AG แต่พบว่าในคนการสูญเสียหน้าที่ของ ABHD12 ด้วยการกลายพันธุ์มีความสัมพันธ์กับการเกิดโรคการเสื่อมของระบบประสาท

ยังพบว่าการยับยั้ง COX-2 มีผลเพิ่ม 2-AG ไปทำงานที่ตัวรับ CB1 ในสมอง และ PGE₂-glycerol ester (PGE₂-GE) ซึ่งเป็นเมตาโบไลต์หลักของ 2-AG มีผลเพิ่มการส่งสัญญาณผ่านซินแนปส์ เพิ่ม synaptic plasticity และทำให้เกิดความปวดต่อการกระตุ้นมากกว่าปกติ (hyperalgesia) แต่ 2-AG เองทำงานผ่านตัวรับ CB1 ซึ่งโดยทั่วไปจะไปกีดการส่งผ่านสัญญาณและกระตุ้นเซลล์ประสาท ดังนั้นการเปลี่ยนแปลงระดับหรือการทำงานของ COX-2 อาจส่งผลอย่างมากมายต่อเครือข่ายการทำงานในสมองได้



รูปที่ 7 ตำแหน่งและการทำงานของระบบเอนโดแคนนาบินอยด์ที่เซลล์ประสาท (Lu and Mackie, 2016)

5.2 การส่งผ่านสัญญาณของเอนโดแคนนาบินอยด์ (Zou and Kumar, 2018; Lu and Mackie, 2016)

ระบบเอนโดแคนนาบินอยด์มีความสำคัญในการควบคุมการหลั่งสารสื่อประสาทหลายชนิดในสมอง พบว่าระดับของ 2-AG สูงกว่า AEA ถึง 100 เท่า และมีบทบาทสำคัญในการส่งสัญญาณให้มีการหลั่งสารสื่อประสาทออกจากพรีซินแนปส์ของเซลล์ประสาทซึ่งเป็นการควบคุมการทำงานทั้งแบบกระตุ้นและยับยั้งเซลล์ประสาทชนิดต่าง ๆ ได้แก่ กลูตาเมต กาบ

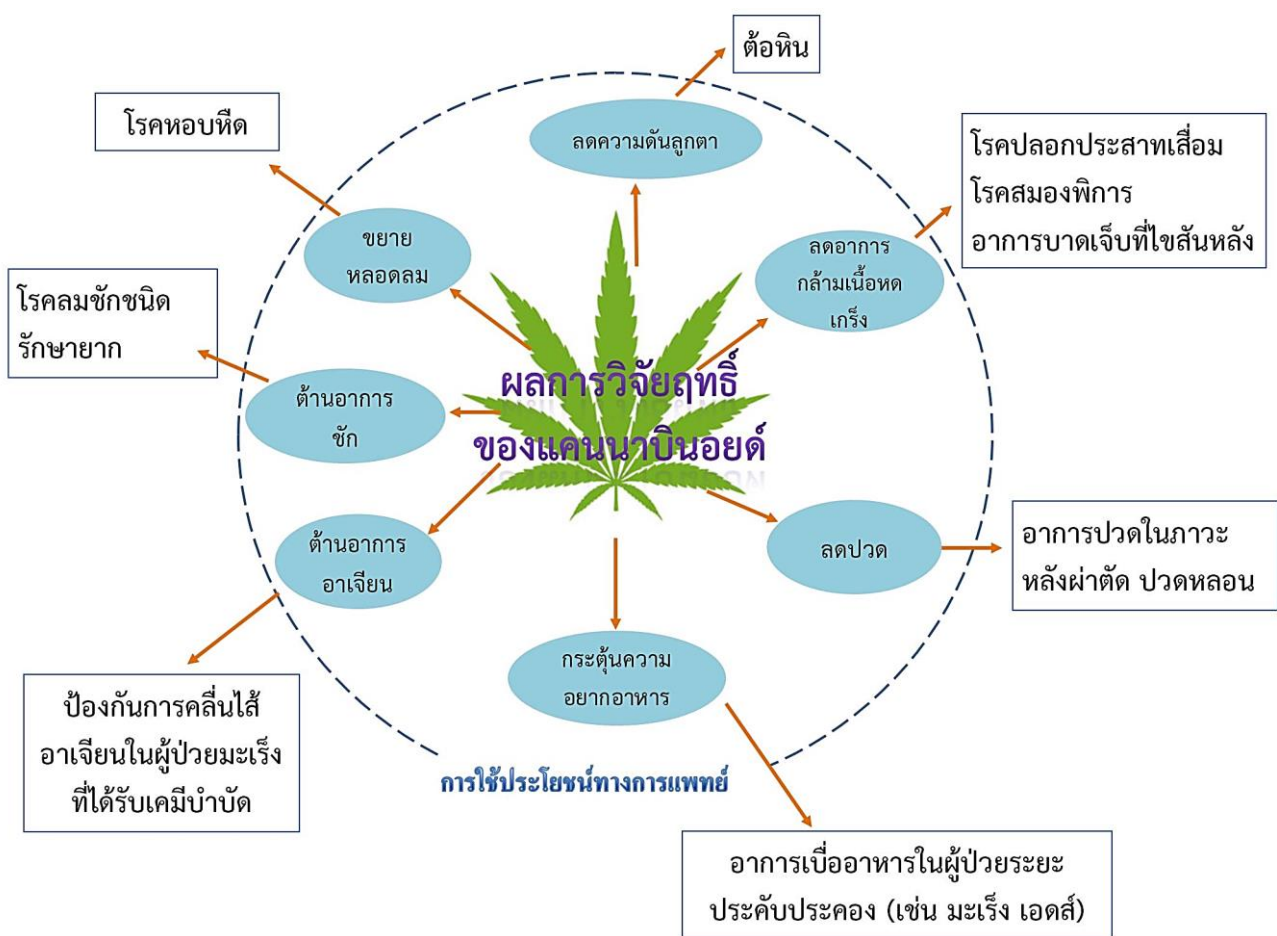
cholecystokinin และ acetylcholine หรือแม้แต่เซลล์ฟีเลีย่งเช่น astrocyte เป็นต้น ลักษณะที่สำคัญประการหนึ่งคือเอนโดแคนนาบินอยด์สามารถควบคุมสัญญาณแบบถอยหลัง หรือย้อนทาง (retrograde signaling) กล่าวคือ ทั้ง 2-AG และ AEA จะถูกหลั่งจากโพสซินแนปส์และไปจับตัวรับ CB1 ที่พรีซินแนปส์และส่งผลยับยั้งหรือกระตุ้นการหลั่งสารสื่อประสาทจากพรีซินแนปส์ ทำให้สามารถควบคุม หรือปิด-เปิด ให้มีการหลั่งสารสื่อประสาทที่ปกติก็เก็บไว้ที่พรีซินแนปส์ (รูปที่ 7) อย่างไรก็ตาม

ของเอนโดแคนนาบินอยด์ค่อนข้างซับซ้อนเพื่อควบคุมระบบต่าง ๆ ของร่างกาย ทำให้การทำงานของ แคนนาบินอยด์จากพืช ได้แก่ THC และ CBD ซึ่งผ่านตัวรับ CBD และตัวรับอื่น ๆ ยังมี ความซับซ้อนมากขึ้น

6. เกษษวิทยาและกลไกการทำงานของกัญชา

การศึกษาในระดับพรีคลินิกพบฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาของกัญชามากมาย เช่น แก้ปวด ลดการอักเสบ ลดอาการ

คลื่นไส้อาเจียน กระตุ้นความอยากอาหาร ต้านมะเร็ง แสดงให้เห็นศักยภาพที่จะนำกัญชามาใช้ในการรักษาโรคได้หลายทาง ได้แก่ ลดอาการปวดในผู้ป่วยมะเร็งและอาการปวดอื่น ๆ โรคลมชัก (epilepsy) โรคปลอกหุ้มประสาทเสื่อม (multiple sclerosis) โรคที่มีการทำลายเซลล์ประสาท (neurodegenerative diseases) อาการคลื่นไส้อาเจียน ความผิดปกติในการอยากอาหาร เป็นต้น (WHO, 2018; National Academies of Science, Engineering and Medicine, 2017) (รูปที่ 8 และตารางที่ 1)



รูปที่ 8 ศักยภาพในการรักษาโรคของแคนนาบินอยด์

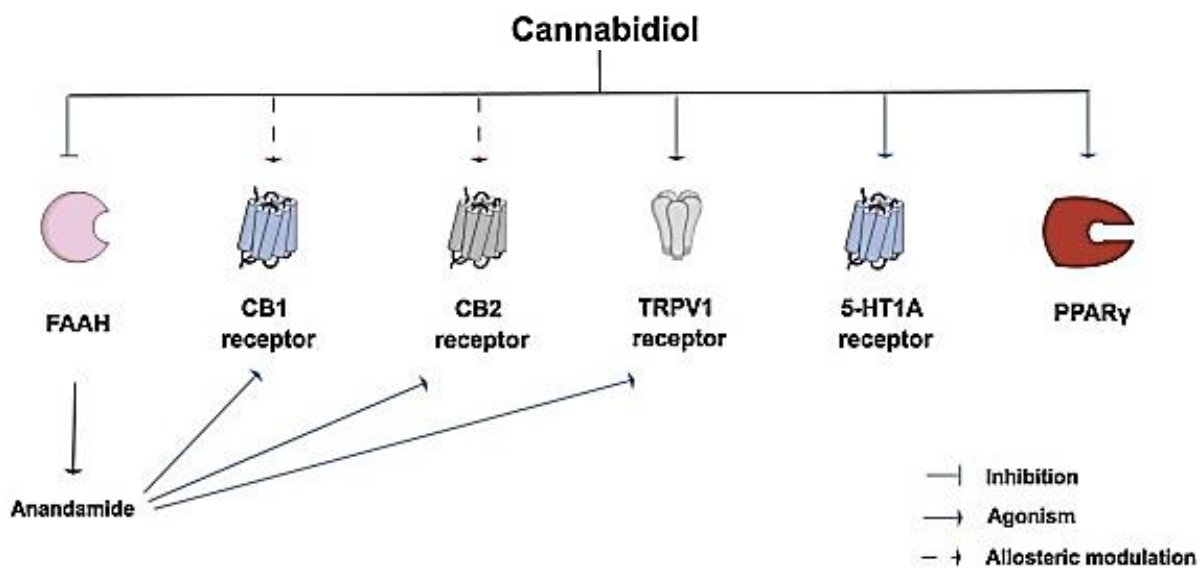
6.1 เกษษวิทยาและกลไกการทำงานของ THC

THC เป็นสารสำคัญที่พบมากที่สุดในกัญชา แม้มีผลต่อจิตประสาทแต่มีฤทธิ์สำคัญที่เป็นประโยชน์ จึงนำมาใช้ในการรักษาโรค THC ทำงานผ่านตัวรับแคนนาบินอยด์ในระบบเอนโดแคนนาบินอยด์ มีผลต่อระบบต่าง ๆ ของร่างกายมากมาย ได้แก่ จิตใจและการรับรู้ ความจำและการกระทำทางร่างกายและจิตใจ การทำงานของสารสื่อประสาทต่าง ๆ ในระบบประสาท ความ

อยากอาหาร มีผลต่อระบบไหลเวียนเลือดทำให้หัวใจเต้นเร็ว มีผลต่อโครงสร้างในระดับต่าง ๆ และสามารถลดความดันในลูกตาได้ มีผลต่อระบบการหายใจทำให้หลอดลมขยาย ลดระดับอุณหภูมิของร่างกาย มีผลต่อระบบฮอร์โมน ระบบภูมิคุ้มกัน การทำงานของกล้ามเนื้อ ระบบย่อยอาหาร โดยทำงานผ่านตัวรับแคนนาบินอยด์ทั้ง 2 ชนิด ได้คล้ายคลึงกับเอนโดแคนนาบินอยด์ โดยเป็นแบบ partial agonist

ตารางที่ 1 สรุปผลของแคนนาบินอยด์จากกัญชาต่ออาการหรือโรคผ่านตัวรับต่าง ๆ (Bonini *et al.*, 2018)

อาการ/โรค	แคนนาบินอยด์จากกัญชา	ตัวรับ
Pain	Δ 9-THC, CBD	Peripheral CB1 receptor, CB2 receptor, TRPV1, GPR55 and PPARs
Multiple sclerosis	Δ 9-THC, CBD	CB1 and CB2 receptors
Anorexia	Δ 9-THC, CBG	CB1 and CB2 receptors
Nausea and vomiting	Δ 9-THC	CB1 and CB2 receptors
Colitis	CBD, CBC, CBG, Δ 9-THCA	CB2 receptor
Sleep disorders	Δ 9-THC, CBD	CB1 and CB2 receptors
Tourette's syndrome	Δ 9-THC, CBD	CB1 and CB2 receptors
Anxiety	CBD	CB2 receptor
Epilepsy	Δ 9-THC, CBD, Δ 9-THCV?	CB1 and CB2 receptors
Schizophrenia	CBD	CB2 receptor, dopamine, and serotonin receptor
Alzheimer's disease	Δ 9-THC, CBD	CB1 and CB2 receptors, GPR3, GPR6, and GPR12
Parkinson' disease	Δ 9-THC?, CBD, Δ 9-THCV	CB1 and CB2 receptors



รูปที่ 9 เป้าหมายหลักที่เป็นกลไกการทำงานของ CBD (Silote *et al.*, 2019)

6.2 เกษตรวิทยาและกลไกการทำงานของ CBD

CBD เป็นแคนนาบินอยด์จากพืชที่มีการศึกษารองลงมาจาก THC และกำลังเป็นสารเป้าหมายที่ต้องการนำมาใช้ในการรักษาโรคเพิ่มมากขึ้น เนื่องจาก CBD ไม่มีผลต่อจิต การทำงานของ CBD ผ่านตัวรับหลายชนิดและค่อนข้างซับซ้อน สรุปได้ดังนี้ (Bonini *et al.*, 2018) (รูปที่ 9)

1. ต่อตัวรับ CB พบว่า CBD มีปฏิสัมพันธ์ที่ต่ำมากต่อตัวรับ CB โดยมีผลยับยั้งการจับที่ CB1 โดยตรง (direct antagonism) และส่งผลควบคุมเชิงลบต่อ CB1 (negative allosteric modulator antagonism) จึงสามารถช่วยลดผลของ THC ที่ทำให้การเรียนรู้และความจำพร่อง อ่อนหามีร่างกายต่ำ และอาการทางจิตได้ CBD เป็นทั้ง antagonist และ inverse agonist ต่อ ตัวรับ CB2 จึงมีผลด้านการอักเสบ



2. ผลต่อ G-coupled protein receptor (GPR55) โดยเป็น antagonist และเป็นส่วนที่พบว่า CBD มีฤทธิ์ต้านมะเร็ง

3. ผลต่อตัวรับเซโรโทนิน (serotonin receptor, 5-HT1alpha) โดยเป็น agonist ทำให้ CBD สามารถลดอาการปวด โดยไปควบคุมตัวรับโอปิออยด์ (mu and sigma opioid receptor) และ CBD ยังมีฤทธิ์ต้านความกระวนกระวาย

4. ผลกระตุ้นตัวรับวานิลลอยด์ (TRPV1, TRPV2) โดยเป็น agonist ส่งผลให้มีฤทธิ์ต้านการอักเสบ ลดความปวด และลดไข้

5. ผลต่อ อะดีโนซีน (adenosineA2A) ทำให้เพิ่มความเข้มข้นของอะดีโนซีน ส่งผลต้านการอักเสบ

6. CBD ยังมีผลต่อเอนโดแคนนาบินอยด์ (anandamide) เข้าเซลล์

7. ผลต่อ PPAR-g (peroxisome proliferator-activated receptor-gamma)

การศึกษาวิจัยเพื่อนำ CBD มาใช้ในการรักษาโรคและอาการหลายชนิด ได้แก่ ปกป้องอาการทางประสาท แก้วปวด ทำให้นอนหลับ ลดอาการเกร็งของกล้ามเนื้อ ต้านการอักเสบ ต้านมะเร็ง และในโรคลมชัก การทดลองใช้ CBD ในผู้ป่วยเด็กที่เป็นโรคลมชักบางชนิด เช่น โรค DS (Dravet syndrome) และโรค LGS (Lennox-Gastaut syndrome) ให้ผลที่ดี ปัจจุบันในหลายประเทศ เช่น สำนักงานอาหารและยาของสหรัฐอเมริกา ได้อนุญาตให้ใช้ อีพิดิโอล็อกซ์ (Epidiolex) ซึ่งเป็นรูปแบบยาที่มี CBD โดยไม่มี THC เป็นยากำพร้าเพื่อรักษาโรคลมชักในเด็ก นอกจากนี้ยังมีการศึกษาทางคลินิกในหลายประเทศที่กำลังศึกษาศักยภาพของ CBD ที่ใช้เดี่ยว หรือใช้ร่วมกับ THC ในโรคและอาการอื่น ๆ อีกหลายชนิด เช่น อาการชัก ความกระวนกระวาย ไบโพลาร์ มะเร็ง เป็นต้น การทำงานของ CBD มีความแตกต่างจาก THC เนื่องจากไม่ได้ทำงานผ่านเฉพาะตัวรับแคนนาบินอยด์ ไม่มีผลต่อจิตประสาทเหมือน THC จึงมีศักยภาพสูง นอกจากนี้ CBD ยังมีประโยชน์ในการต้านความกระวนกระวายที่เกิดจาก THC เนื่องจากทำงานต้านตัวรับ CB1 ของ THC งานวิจัยหลายโครงการพบว่า CBD อาจมีศักยภาพต่อการลดความปวดเกร็งในผู้ป่วยที่เป็นโรคปลอกประสาทเสื่อม ต้านการอักเสบในภาวะที่ไขสันหลังมีความบาดเจ็บ (spinal cord injury) และอาจมีศักยภาพในการรักษา Parkinson และมะเร็ง ผลการศึกษาเมื่อใช้ CBD ระดับต่ำ ๆ มีกลไกผ่านตัวรับหลายชนิด ทั้งตัวรับของเซโรโทนิน ตัวรับไกลซิน และตัวรับที่มีผลต่อระดับแคลเซียมในเซลล์ ส่วน CBD ในระดับสูงสามารถกระตุ้น TRPV1 และ TRPV2 มีผลยับยั้งการนำ AEA เข้าเซลล์และการสลาย AEA นอกจากนี้ CBD ยังมีฤทธิ์ต้านออกซิเดชันสูง ยัง

พบว่า CBD มีผลลดฤทธิ์ต่อจิตประสาทของ THC ยับยั้งการจับของ THC ต่อตัวรับ CB1 ทำให้ลดอาการต่อจิตประสาทของการใช้ผลิตภัณฑ์ที่มีอัตราส่วนของ CBD ต่อ THC สูง

7. รูปแบบยาเตรียมและผลิตภัณฑ์จากกัญชา

ปัจจุบันในต่างประเทศมีการใช้กัญชาในรูปแบบผลิตภัณฑ์ที่เป็นสารสกัดกัญชา หรือสารสังเคราะห์ที่เป็น THC และ CBD หรืออนุพันธ์อื่น ๆ ที่มักทำงานผ่านระบบเอนโดแคนนาบินอยด์ ส่วนของประเทศไทย เนื่องจากมีกฎหมายดั้งเดิมของการใช้กัญชาเพื่อรักษาโรคที่แตกต่างจากต่างประเทศ จึงมีผลิตภัณฑ์ที่แตกต่างไป จึงจำแนกผลิตภัณฑ์จากกัญชาได้ เป็น 4 ประเภทดังนี้ (รูปที่ 10)

7.1 ตำรับยาแผนไทยที่เข้ากัญชา

สังคมไทยเคยมีการใช้กัญชาเพื่อการรักษาโรคมามากกว่า 360 ปี กัญชาเคยปรากฏเป็นส่วนประกอบของตำรับยาไทยจำนวนหลายตำรับ และปัจจุบันกรมการแพทย์แผนไทยและการแพทย์ทางเลือก กระทรวงสาธารณสุข ได้คัดเลือกตำรับยาไทยเข้ากัญชาที่อนุญาตให้ใช้โดยแพทย์แผนไทยที่ผ่านการอบรมความรู้เรื่องการใช้กัญชาในการรักษาโรคกลุ่มแรกจำนวน 16 ตำรับ ได้แก่ ยาน้ำมันสนันไตรภพ ยาสุขไสยาสน์ ยาอัคคินิวดณะ ยาแก้ลมเนาวนารีวาโย ยาไฟอาวุธ ยาแก้สันทฆาตกล่อนแห้ง ยาแก้โรคจิต ยาอัมฤตโอสถ ยาโกลยาสาลี ยาแก้ลมแก้เส้น ยาหาริตสัตตงทวารหนักและโรคผิวหนัง ยาไฟสาลี ยาแก้ร้อนไม่หลับ/ยาแก้ไข้ผอมเหลือง ยาแก้ลมขึ้นเบื้องสูง ยาทัพยาริคุณ ยาทำลายพระสุเมรุ ซึ่งในตำรับต่าง ๆ นี้มีการใช้กัญชาเป็นส่วนประกอบร่วมกับสมุนไพรอื่น ๆ มากน้อยแตกต่างกันไป ซึ่งมีการใช้ส่วนต่าง ๆ ของกัญชา ได้แก่ ใบ ก้าน ต้น ดังตัวอย่างเช่น ยาสุขไสยาสน์ มีตัวยา 12 ชนิด ใช้ใบกัญชา 12 ส่วนจากน้ำหนักรวม 78 ส่วน มีข้อบ่งใช้ เพื่อช่วยให้นอนหลับ เจริญอาหาร และฟื้นฟูกำลังของผู้ป่วยโรคเรื้อรัง เป็นต้น ได้สรุปข้อมูลชื่อตัวยา ส่วนและสัดส่วนที่ใช้ ข้อบ่งใช้ของตำรับ และรูปแบบยาที่แนะนำให้ใช้ของทั้ง 16 ตำรับ ในตารางที่ 2 ซึ่งการใช้ยาเหล่านี้เป็นการนำตัวยามาผสมและอาจใช้กระสายยาเป็นน้ำผึ้ง น้ำอ้อยแดง น้ำส้มซ่า น้ำมะพร้าว น้ำนมโค หรือทำเป็นยาลูกกลอน ส่วนใหญ่เป็นยารับประทาน มีบางตำรับเป็นยาทาบ้าง เช่น ยาหาริตสัตตงทวารหนักและโรคผิวหนัง เป็นต้น ซึ่งขณะนี้กระทรวงสาธารณสุขได้อนุญาตให้มีการผลิตตำรับยาเหล่านี้ โดยแห่งแรกกำลังผลิตที่โรงงานผลิตยาของโรงพยาบาลพระอาจารย์ฝั้น อาจาโร จังหวัดสกลนคร เพื่อกระจายให้แพทย์แผนไทยใช้อย่างถูกกฎหมาย



รูปที่ 10 ตัวอย่างผลิตภัณฑ์จากกัญชาประเภทต่างๆ ก. ยาสูบไซยาณ จากโรงพยาบาลพระอาจารย์ฝั้น อาจาโร ข. น้ำมันกัญชาที่มีการผลิตในประเทศไทย ค. ผลิตภัณฑ์สเปรย์พ่นช่องปากของมหาวิทยาลัยรังสิต ง. ผลิตภัณฑ์สารสกัดกัญชาขององค์การเกษตรกรรมและโรงพยาบาลเจ้าพระยาอภัยภูเบศร จ. ผลิตภัณฑ์รูปแบบยาเพื่อใช้รักษาโรคของต่างประเทศ (Website กลุ่ม ก.) และ ฉ. ผลิตภัณฑ์รูปแบบอื่น ๆ ของต่างประเทศ (Website กลุ่ม ข.)



ตารางที่ 2 ตำรับยาแผนไทยที่เข้ากัญชากลุ่มแรก 16 ตำรับ ตามประกาศกระทรวงสาธารณสุขที่อนุญาตให้แพทย์แผนไทย
ที่ผ่านการอบรมใช้ได้

ชื่อตำรับ (ส่วนที่ใช้และ สัดส่วน)	สมุนไพรอื่น	ข้อบ่งใช้	ขนาดและวิธีการใช้
ยาน้ำมันสนั่น ไตรภพ (กัญชา, 1 กก*)	ใบกะเพรา (1 กก*) ใบแมงลัก (1 กก*) ใบเสี้ยนผี (1 กก*) กระชาย (1 กก*) พริกไทย (1 กก*) หอมแดง (1 กก*) หญ้าไซ (1 กก*) เกลือ (1 กก*) ลูก คัตเค้า (1 กก*) ลูกจันทน์ (1 สลึง) ดอกจันทน์ (1 สลึง) กระวาน (1 สลึง) กานพลู (1 สลึง) เทียนดำ (1 สลึง) เทียนขาว (1 สลึง) การบูร (1 สลึง) น้ำมันงา (1 ทะนาน)	แก้กร่อนกษัยทั้งปวงครอบ ทุกด้าน ทุกประการ	แก้กษัยเหล็ก: ใช้น้ำมันทาทัดท้อง นวด คลึงบริเวณรอบสะดือถึงชายโครง ทิศตาม เข็มนาฬิกา 1 วันก่อน แล้วจึงรับประทาน ครั้งละ 1 ช้อนชา วันละ 1 ครั้ง ก่อนอาหาร เช้า เป็นเวลา 3 วัน ลดอาการแทรกซ้อนใน ผู้ป่วยมะเร็งรัง ไข่ มะเร็งมดลูก มะเร็งตับในระยะ เริ่มต้น: ใช้น้ำมันทาท้องบริเวณรอบสะดือ ถึงชายโครง ทิศตามเข็มนาฬิกา (ห้ามนวด คลึง) 3 วันก่อน แล้วจึงรับประทานครั้งละ 1 ช้อนชา วันละ 1 ครั้ง ก่อนอาหารเช้า เป็น เวลา 3 วัน
ยาคุขไสยาสน์ (ใบกัญชา, 12 ส่วน)	ใบสะเดา (2) หัสศฤเทศ (3) สมุลแว้ง (4) เทียนดำ (5) โกศกระดูก (6) ลูก จันทน์ (7) บุนนาค (8) พริกไทย (9) ขิงแห้ง (10) ดีปลี (11)	ช่วยให้นอนหลับเจริญ อาหาร ฟันพุกำลังของ ผู้ป่วยโรคเรื้อรัง	ยาผง ยาแคปซูล: รับประทานครั้งละ 1.5 กรัม วันละ 2 ครั้ง เช้า และก่อนนอน ใช้น้ำ ผึ้งเป็นกระสายยา ลูกกลอน: รับประทานครั้งละ 1.5 กรัมวัน ละ 2 ครั้ง เช้าและก่อนนอน
ยาอัคคินิวคณะ (กัญชา, 1 ส่วน)	โสม (1) เปลือกอบเชย (2) ใบกระวาน (2) กานพลู (2) สะค้าน (2) ขิงแห้ง (3) เจตมูลเพลิง (4) ดีปลี (4) น้ำตาลกรวด (6)	แก้คลื่นเหียนอาเจียน 4 ประการ ช่วยเจริญอาหาร บำรุงธาตุทั้ง 4 ชูกำลัง	ยาผง ยาแคปซูล: รับประทานวันละ 3-4 กรัม วันละ 1 ครั้ง เช้า ใช้น้ำผึ้งเป็นกระสาย ยาลูกกลอน: รับประทานวันละ 3-4 กรัม วันละ 1 ครั้ง เช้า
ยาแก้ลมเนาวนา รีวายุ (กัญชา, 1 ส่วน)	ดีปลี (1) พริกไทย (1) ขิงแห้ง (1) ขอบ ชะนางแดง (1) ขอบชะนางขาว (1) ตานหม่อน (1) ลูกจันทน์ (1) ดอกจันทน์ (1) สมุลแว้ง (1) อบเชย (1) กานพลู (1)	แก้อาการทางลม คลาย อาการที่ทำให้เจ็บปวดตึง บริเวณปลายมือปลายเท้า แล้วอาการลามขึ้นมา บริเวณต้นคอทำให้คอแข็ง ทำให้เคลื่อนไหวคอไม่ได้	ยาผงและแคปซูล: รับประทานครั้งละ 3-4 กรัม วันละ 2 ครั้ง ก่อนอาหาร เข้า- เย็น ใช้น้ำผึ้งเป็นกระสายยา 7 วันติดต่อกัน ยาลูกกลอน: รับประทานครั้งละ 3-4 กรัม วันละ 2 ครั้ง ก่อนอาหาร เข้า-เย็น 7 วัน ติดต่อกัน ยาผง ยาแคปซูล หรือยาลูกกลอน: <u>รับประทานหลังคลอดบุตรแล้ว</u> รับประทาน ครั้งละ 3-4 กรัม วันละ 2 ครั้ง เข้า-เย็น ใช้น้ำ ผึ้งเป็นกระสายยา 7 วันติดต่อกัน

ตารางที่ 2 ตำรับยาแผนไทยที่เข้ากัญชากลุ่มแรก 16 ตำรับ ตามประกาศกระทรวงสาธารณสุขที่อนุญาตให้แพทย์แผนไทย
ที่ผ่านการอบรมใช้ได้ (ต่อ)

ชื่อตำรับ (ส่วนที่ใช้และ สัดส่วน)	สมุนไพรอื่น	ข้อบ่งใช้	ขนาดและวิธีการใช้
ยาไฟอาวุธ (กัญชา, 1 ส่วน)	ผลจันทร์ (1) ดอกจันทร์ (1) กระวาน (1) กานพลู (1) โกศสอ (1) โกศเขมา (1) โกศหัวบัว (1) โกศจุฬาลัมพา (1) โกศเชียง (1) เทียนดำ (1) เทียนแดง (1) เทียนขาว (1) เทียนขาวเปลือก (1) เทียนดาตักแตน (1) ชะเอมเทศ (1) แก่นแสมทะเล (1) อุดพิต (2) เปลือก สมุลแว้ง (2) ดีปลี (2) ใบพิมเสน (2) รากจิงจ้อ (3) รากส้มกุ้ง (3) รากเปล้า น้อย (3) รากเปล้าใหญ่ (3) รากสะค้าน (3) รากพาหุ (3) สหศคฺคเทศ (4) บุกรอ (9) พริกไทย (16) ขิงแห้ง (16) เจตมูลเพลิงแดง (16)	แก้ลมจุกเสียด แก้ป้าง แก้ตานเสมหะให้ปวด แก้อุจจาระเป็นมูก อ่อนเพลีย ไม่มีแรง แก้ไอผอมเหลือง	ยาผง ยาเม็ด: รับประทานครั้งละ 1-1.5 กรัม ละลายน้ำมะนาว วันละ 2 ครั้ง เช้า-เย็น ก่อนอาหาร
ยาแก้สัณฑฆาต กล่อนแห้ง (กัญชา, 1 ส่วน)	สะค้าน (1) ผักแพวแดง (1) ดอกตี่ (1) ว่านน้ำ (1) มหาหิงค์ (1) เนื้อในผักราช พฤกษ์ (1) โกศสอ (1) โกศพุงปลา (1) โกศจุฬาลัมพา (1) อุดพิต (1) ชะเอม เทศ (1) ดีปลี (1) แก่นแสมทะเล (1) พริกไทย (7)	บรรเทาอาการท้องผูกเป็น พรรดิกร อาการปวดเมื่อย ทั่วร่างกาย มือชาเท้าชา บัสสาวะเป็นเลือด ปวด ศีรษะ หน้ามืดวิงเวียน จุก เสียดท้องแน่นหน้าอก อัน เกิดจากโทสัณฑฆาตและ กล่อนแห้ง	ยาผง ยาแคปซูล หรือยาลูกกลอน: รับประทานหลังอาหาร ครั้ง ละ 3-4 กรัม ละลาย น้ำผึ้ง วันละ 1-2 ครั้ง เข้า-เย็น (ตามอาการหนักเบา)
ยาแก้โรคจิต (กัญชา, 1 ส่วน)	เปลือกกุ่มน้ำ (2) เปลือกมะรุ้ม (6) หัว หมู (1) เปล้าน้อย (1) เปล้าใหญ่ (1) รางแดง (1) จันทน์เทศ (1) เปลือกกะตุม (1) บอระเพ็ด (1) เปลือกโมกมัน (1) หญ้าชันกาด (1) สนเทศ (1) ระย้อม (19)	ลดความกังวลในจิตใจ และความเครียดในระบบ ประสาทช่วยให้ผ่อนคลาย ได้ง่ายขึ้น	ยาผงยาแคปซูล: สับดาห์แรก รับประทาน ครั้งละ 1 กรัม วันละ 1 ครั้ง ก่อนนอน ละลายน้ำร้อนแทรกพิมเสน 1 ราห์ด หากยัง นอนไม่หลับรับประทานเพิ่มเป็น 3-4 กรัม



ตารางที่ 2 ตำรับยาแผนไทยที่เข้ากัญชากลุ่มแรก 16 ตำรับ ตามประกาศกระทรวงสาธารณสุขที่อนุญาตให้แพทย์แผนไทย
ที่ผ่านการอบรมใช้ได้ (ต่อ)

ชื่อตำรับ (ส่วนที่ใช้และ สัดส่วน)	สมุนไพรอื่น	ข้อบ่งใช้	ขนาดและวิธีการใช้
ยาอัมฤตโอสถ (กัญชา, 10 ส่วน)	สหัสสุคน (1) แก่นแสมทะเล (1) รากส้มกุ้ง (1) ลูกมะตูม (1) สมอพิเภก (1) ลูก พิลังกาสง (1) สมอเทศ (1) สมอไทย 1 โกศ เขมา (1) เทียนดำ (1) เทียนขาว (1) ลูก จันทร์ (1) ดอกจันทร์ (1) กระวาน (1) กานพลู (1) ดีปลี (1) เปลือกหอยโข่ง (3) เปลือกหอยขม (3) เปลือกหอยแครง (3) เบี้ยผู้เฒ่า (3) พริกไทย (38)	บรรเทาอาการ กล้ามเนื้อเส้นเอ็นรัดตึง มือเท้าชาผอมแห้งแรง น้อย อันเนื่องมาจาก ความเสื่อมความ ผิดปกติของร่างกาย	ยาผง ยาแคปซูล: รับประทานครั้งละ 1–2 กรัม ก่อนอาหารเช้า-เย็น ละลายกระสาย ตามอาการของผู้ป่วย กระสายยาที่ใช้ เช่น - มีแรงน้อยอ่อนเพลียเข้าน้ำกระสายยา เป็นน้ำข้าว เช็ดน้ำข้าวออก - ทำให้มีกำลังเอาน้ำนมสัตว์เป็นกระสาย ยา - ชูกำลังชื่นใจเอาน้ำตาล ชั้นทดทกรเป็นกระสายยาหรือกระสายยา อื่นตามองค์ความรู้การแพทย์แผนไทย
ยาโภยสาลี (กัญชา, 15 ส่วน)	ลูกจันทร์ (1) ดอกจันทร์ (2) กระวาน (3) กานพลู (4) ลูกพิลังกาสง (6) ว่านน้ำ (7) โกศสอ (8) โกฐเขมา (9) เทียนขาวเปลือก (10) เทียนแดง (11) เทียนขาว (8) เทียน ดาดักแด่น (9) เจตมูลเพลิง (12) สมอไทย (13) สมอเทศ (13) หัวบุงกรอ (15) สหัสสุคน เทศ (24) จันทน์เทศ (16) พริกไทยล่อน (16)	บำบัดโรคทางลม (ลม 80 จำพวก แก้อืด 20 จำพวก แก้อึด 20 จำพวก)	ยาผง: รับประทานครั้งละ 1.5–2 กรัม วัน ละ 2 ครั้งเช้า-เย็น ก่อนอาหาร
ยาแก้ลมแก้เส้น	เทียนขาว (1) เทียนดำ (2) เทียน ขาวเปลือก (3) ขิง (4) เจตมูลเพลิงแดง (5) ใบกัญชา (20) ส่วนพริกไทย (40)	บรรเทาอาการปวดตึง ตามร่างกาย ลดอาการ มือและเท้า มือเท้าอ่อน	ยาผง ยาแคปซูล: รับประทานครั้งละ 3–4 กรัม ละลายน้ำผึ้งน้ำส้มช้วนละ 2 ครั้ง เช้า-เย็น ยาลูกกลอน: รับประทานครั้งละ 3–4 กรัม วันละ 2 ครั้ง เช้า-เย็น
ยาทาริดสีดวง ทวารหนักและ โรคผิวหนัง (ใบกัญชา, 1 ส่วน)	ขมิ้นชัน (1)	ทารักษาหัวริดสีดวง รักษาโรคผิวหนัง	ยาทา ยาพอก: ผงยาผสมน้ำมัน (บด ขมิ้นชันและใบกัญชาเป็นผง ผสมน้ำมัน เม็ดยาพอกเปียก)

ตารางที่ 2 ตำรับยาแผนไทยที่เข้ากัญชากลุ่มแรก 16 ตำรับ ตามประกาศกระทรวงสาธารณสุขที่อนุญาตให้แพทย์แผนไทย
ที่ผ่านการอบรมใช้ได้ (ต่อ)

ชื่อตำรับ (ส่วนที่ใช้และ สัดส่วน)	สมุนไพรอื่น	ข้อบ่งใช้	ขนาดและวิธีการใช้
ยาไพสาลี (กัญชา, 240 ส่วน)	ลูกจันทน์ (2) ดอกจันทน์ (2) กระวาน (3) กานพลู (4) ดีปลี (5) พิลังกาสา (6) ว่านน้ำ (7) เกลือสินเธาว์ (8) เทียนดำ (1) เทียนยาพาณี (13) ส่วนการบูร (14) สมอเทศ (15) เทียนข้าวเปลือก (12) สมอไทย (16) สมอพิเภก (17) โกศสอ (18) โกศเขมา (19) บุกรอ (14) ขิงแห้ง (21) เจตมูลเพลิง (14) หัสศุณเทศ (40) พริกไทยล่อน (480)	บำบัดโรคลม (แก้สารพัด โรค กล่อน หืดไอ จุกเสียด ลมสลักอก ลมชักให้หาว เรอ ให้อาการสะอึก ลมสะแก เวียน นอนไม่หลับ ลม ปวดมวนในท้อง เป็นบ้าง เป็นจุกผามม้ามย่อย)	ยาผง ยาแคปซูล: รับประทาน ครั้งละ 1 กรัม ใช้น้ำผึ้ง น้ำอ้อยแดง น้ำนมโคเป็นกระสายยาก่อน อาหาร 3 เวลา
ยาแก้ลมไม่ หลับ/ยาแก้ไข้ ผอมเหลือง (ใบกัญชา, 8 ส่วน)	ขิงแห้ง (1) พริกไทยล่อน (2) ดีปลี (1) จันทน์แดง (1) จันทน์ขาว (1) ใบสะเดา (1) ใบคนทีเขมา (1)	แก้ไข้ผอมเหลือง ตัวสัน เสียงสั้น ไม่มีกำลัง อ่อนเพลีย นอนไม่หลับ	ยาผง ยาแคปซูล: รับประทาน ครั้งละ 1.5 กรัม วันละ 2 ครั้ง เช้า-เย็น ใช้น้ำมะพร้าว น้ำผึ้ง น้ำส้มซ่า น้ำตาลทราย กะทือสด น้ำเบญจ ทับทิมต้ม เป็นกระสาย ยา ลูกกลอน ยาเม็ด: รับประทาน วันละ 1.5 กรัม วันละ 2 ครั้ง เช้า-เย็น
ยาแก้ลมขึ้น เบื้องสูง (กัญชา, 4 ส่วน)	ยาดำ (4) อุดพิต (4) ดอกตัง (4) กระเทียม (6) ว่าน น้ำ (8) ชะเอมเทศ (8) โกศน้ำเต้า (8) โกศพุงปลา (8) มหาหิงคุ์ (8) ว่านเปราะ (12) ผลผักชี (12) ขิงแห้ง (16) แก่นสมททะเล (16) รากส้มกุ้ง (16) สะค้าน (16) พริกไทย (24) เปลือกกันเกรา (24)	แก้ลมขึ้นเบื้องสูง	ยาผง ยาแคปซูล: รับประทานวัน ละ 3-4 กรัม วันละ 1-2 ครั้ง เช้า-เย็น ใช้น้ำผึ้งเป็น กระสาย ยา ลูกกลอน: รับประทานวันละ 3-4 กรัม วันละ 1-2 ครั้ง เช้า-เย็น
ยาทพยาริคุณ (กัญชา, 1 ส่วน)	สะค้าน (1) ผักแพ้วแดง (1) ดอกตัง (1) ว่านน้ำ (1) ยาดำ (1) มหาหิงคุ์ (1) โกศสอ (1) โกศจุฬาลัมพา (1) โกศพุงปลา (1) อุดพิต (1) เนื้อในฝักราชพฤกษ์ (1) ชะเอมเทศ (1) ดีปลี (1) แก่นสมททะเล (1) พริกไทยล่อน (15)	ลดอาการมือชาเท้าชาใน ผู้ป่วยโรคเบาหวาน และใช้ รักษาอาการมือเท้าบวมใน ผู้ป่วยมะเร็งตับ	ยาผง ยาแคปซูล: รับประทานวัน ละ 3-4 กรัม วันละ 1-2 ครั้ง เช้า-เย็น ใช้น้ำผึ้งเป็นกระสาย ยา ลูกกลอน: รับประทานวันละ 3-4 กรัม วันละ 1-2 ครั้ง เช้า-เย็น
ยาทำลายพระ สุเมรุ (กัญชา, 16 ส่วน)	ลูกจันทน์ (1) ดอกจันทน์ (2) กระวาน (3) กานพลู (4) เกลือสินเธาว์ (6) ดีปลี (5) ว่านน้ำ (7) โกศสอ (8) โกศเขมา (9) เทียนดำ (11) เทียนแดง (10) เทียนขาว (12) เทียนดาตักแตน (13) เทียน ข้าวเปลือก (14) ขิงแห้ง (15) เจตมูลเพลิง (17) บุกร อ (18) สมอไทย (19) สมอเทศ (20) การบูร (21) หัตถ์คุณเทศ (21) พริกไทยล่อน (462)	บรรเทาอาการเกร็งของ กล้ามเนื้อ แขนขาอ่อนแรง ชา ในผู้ป่วยอัมพฤกษ์ อัมพาต	ยาผง ยาแคปซูล ยาเม็ด: รับประทานครั้งละ 3-4 กรัม วันละ 1-2 ครั้ง ก่อนอาหาร เช้า-เย็น ใช้น้ำอ้อยแดงหรือ น้ำนมโคเป็นน้ำกระสายยา

หมายเหตุ: กก* = กิโลกรัม (น้ำหนักตัวยาสด)

(ที่มา: <https://www.hfocus.org/content/2019/04/17127>; เอกสารประกอบการประชุมรับฟังความคิดเห็นรายการตำรับยาแผนไทยที่มี
กัญชาเป็นส่วนประกอบ)

7.2 สูตรน้ำมันกัญชา

ในต่างประเทศ ได้มีการใช้กัญชาเพื่อการรักษาโดยการเตรียมขึ้นเอง เช่น ที่รู้จักกันดีคือ Rick Simpson oil (RSO) ที่ชาวแคนาดาชื่อ Rick Simpson สกัดจากกัญชาเพื่อใช้รักษาโรคมะเร็งผิวหนัง ปัจจุบันมีผลิตภัณฑ์ประเภทนี้จำหน่ายมากมายในประเทศต่าง ๆ ซึ่งถือว่าเป็นต้นตำรับของการใช้น้ำมันกัญชาเพื่อการรักษาโรคก่อนจะมีการพัฒนายากัญชาในรูปแบบยาเตรียมที่ทันสมัยขึ้น ในประเทศไทยขณะนี้กัญชายังจัดว่าเป็นพืชเสพติด แต่มีการลักลอบผลิตและจำหน่ายน้ำมันกัญชา ซึ่งเป็นที่ต้องการของผู้ที่ต้องการใช้ ทำให้ราคาและคุณภาพของสารสำคัญที่แตกต่างกันไป และไม่มีกรขึ้นทะเบียนหรือรับอนุญาตจากสำนักงานอาหารและยา (อย.) จึงไม่มีหลักประกันในเรื่องประสิทธิภาพและความปลอดภัยของผลิตภัณฑ์ นอกจากนี้ยังมีสูตรยาของแพทย์พื้นบ้านที่นำกัญชา เช่น สูตรน้ำมันกัญชาโดยอาจารย์เดชา ซึ่งขณะนี้ได้มีการรับรองสูตรน้ำมันกัญชาที่มีการสกัดกัญชาและผสมน้ำมันมะพร้าวดังกล่าวโดยกรมการแพทย์แผนไทยและการแพทย์ทางเลือกแล้ว

7.3 ผลิตภัณฑ์จากสารสกัดกัญชา

จากความต้องการใช้กัญชาเพื่อการรักษาที่สูงขึ้นอย่างต่อเนื่อง ในประเทศไทยได้มีการวิจัยและพัฒนาผลิตภัณฑ์ออกมา โดยแห่งแรก คือ สเปรย์น้ำมันพ่นในช่องปากสารสกัดกัญชาของมหาวิทยาลัยรังสิต และในขณะนี้ได้มีหน่วยงานของรัฐ 2 แห่ง คือ 1) องค์การเภสัชกรรม ที่ได้รับอนุญาตจาก อย. ให้นำสายพันธุ์กัญชาจากต่างประเทศที่ทราบปริมาณสารสำคัญ THC และ CBD ตลอดจนแคนนาบินอยด์อื่น ๆ ที่ชัดเจนมาปลูกในระบบปิดที่สามารถควบคุมภาวะการปลูกให้ไม่มีการปนเปื้อนจากสารฆ่าแมลงและโลหะหนัก และได้นำดอกกัญชาเตรียมเป็นสารสกัดด้วยแอลกอฮอล์และผลิดออกมาเป็นยาน้ำมันกัญชาครั้งแรกในเดือนสิงหาคม 2562 นี้ 3 รูปแบบคือ ก. ชนิดที่มี THC สูง ขนาด 5 มล ข. ชนิดที่มี CBD สูง ขนาด 10 และ 30 มล และ ค. ชนิดที่มี THC:CBD (1:1) โดยเตรียมเป็นของเหลวใช้หยดใต้ลิ้น ขนาด 5 มล เพื่อให้กรมการแพทย์นำไปกระจายในคลินิกของโรงพยาบาลของรัฐ และสั่งใช้โดยแพทย์แผนปัจจุบันที่ผ่านการอบรมความรู้มาแล้ว และ 2) โรงพยาบาลเจ้าพระยาอภัยภูเบศร จังหวัดปราจีนบุรี ได้ผลิตน้ำมันกัญชาโดยวิธีสกัดด้วยเทคนิค Super critical extraction โดยใช้แก๊สคาร์บอนไดออกไซด์เหลวออกมาใช้ในคลินิกกัญชาของโรงพยาบาล

7.4 ผลิตภัณฑ์ที่มีจำหน่ายในต่างประเทศ

ในหลายประเทศ เช่น แคนาดา หลายมลรัฐของสหรัฐอเมริกา ได้อนุญาตให้มีการใช้กัญชาโดยไม่ผิดกฎหมาย จึงมีการวิจัยและพัฒนาในรูปแบบผลิตภัณฑ์ต่าง ๆ จากกัญชา แบ่งได้เป็น 2 ประเภทคือ

7.4.1 ผลิตภัณฑ์รูปแบบยา

ผลิตภัณฑ์รูปแบบยาที่ผลิตและจำหน่ายในต่างประเทศ มีหลากหลายรูปแบบ ได้แก่

1) Nabiximols มีชื่อการค้าว่า Sativex (GW Pharmaceuticals) เป็นสเปรย์พ่นให้ดูดซึมในช่องปาก (oromucosal spray) ที่สกัดจากส่วนใบและดอกของกัญชาด้วยวิธีใช้แก๊สคาร์บอนไดออกไซด์ (CO₂) เหลว มีตัวยาคือ THC (27 มก/มล) และ CBD (25 มก/มล) แนะนำให้ใช้ในผู้ป่วยที่เป็นโรคปลอกประสาทเสื่อมที่มีอาการกล้ามเนื้อหดเกร็ง

2) Dronabinol มีชื่อการค้าแตกต่างไป เช่น Marinol (Abbvie Inc) เป็นยาแคปซูล ประกอบด้วยสารสังเคราะห์ THC คล้ายกับที่พบในกัญชา ขนาด 2.5, 5 และ 10 มกต่อแคปซูล แนะนำให้ใช้สำหรับรักษาอาการสูญเสียความอยากอาหารและน้ำหนักตัวลดในผู้ป่วยโรคเอดส์และลดอาการคลื่นไส้อาเจียนในผู้ป่วยมะเร็งที่ได้รับยาเคมีบำบัด และ Syndros (Insys Therapeutics) เป็นยาน้ำ ประกอบด้วยสารสังเคราะห์ THC เช่นเดียวกัน ขนาด 5 มก/มล แนะนำให้ใช้ในผู้ป่วยที่มีอาการเช่นเดียวกันกับการใช้ Marinol

3) Nabilone มีชื่อการค้า Cesamet (Bausch Health Co.) เป็นยาแคปซูล ประกอบด้วยสารสังเคราะห์ที่เป็นอนุพันธ์ของ THC ชนิดที่ไม่พบในกัญชา แต่มีฤทธิ์สูงกว่า THC ขนาด 1 มกต่อแคปซูล แนะนำให้ใช้สำหรับผู้ป่วยโรคเอดส์ ผู้ป่วยมะเร็งที่มีอาการข้างต้น และยังแนะนำให้ใช้ในผู้ป่วยที่มีอาการหดเกร็งของกล้ามเนื้อในโรคปลอกประสาทเสื่อม

4) Epidiolex (GW Pharmaceuticals) เป็นยาน้ำใช้รับประทาน ตัวยาคือ CBD ที่สกัดจากกัญชา ขนาด 100 มก/มล และมี THC ปนมาไม่เกินร้อยละ 0.1 แนะนำให้ใช้ในผู้ป่วยลมชักชนิดดื้อยา คือ Dravet syndrome (DS) และ Lennox Gastaut syndrome (LGS) ในผู้ป่วยที่มีอายุตั้งแต่ 2 ปีขึ้นไป

ปัจจุบันยาเหล่านี้มีราคาแพง และต้องนำเข้าจากต่างประเทศ และยังมียาอีกหลายชนิดที่อยู่ระหว่างพัฒนา เช่น Dexanabinol, CT-3 (Ajulemic acid), Cannabinor, HU308, HU331, Rimobabant (Acomplia) เป็นต้น

7.4.2 ผลิตภัณฑ์รูปแบบอื่น ๆ

ปัจจุบันในหลายประเทศมีการนำกัญชามาเป็นส่วนประกอบในผลิตภัณฑ์รูปแบบอื่น ๆ หลายชนิด โดยเน้นส่วนประกอบเป็น CBD ได้แก่

- 1) ผลิตภัณฑ์เกี่ยวกับความงามและดูแลผิว เป็นครีม บาล์ม ลูกบอมม์และเกลืออาบน้ำ สบู่ ลิปลกอส มาสคาร่า เป็นต้น
- 2) ผลิตภัณฑ์เครื่องดื่ม ในรูปแบบคอกเทล น้ำพันทัน
- 3) ผลิตภัณฑ์เสริมอาหารและขนมหวาน เช่นแคปซูลเสริมอาหารที่มี CBD และ THC หรือ CBD อย่างเดียว หรือในรูปแบบขนมหวาน เช่นคุกกี้ บราวนี่ กัมมี่ ช็อกโกแลต
- 4) ผลิตภัณฑ์สำหรับสัตว์ เป็นผลิตภัณฑ์ที่มีส่วนประกอบของ CBD หรือร่วมกับ THC ในรูปแบบทิงเจอร์ บาล์ม ทาหมึกและอึ้งเท้า หรือขนมในรูปแบบเจลลี่ คุกกี้ ช็อกโกแลต สำหรับสัตว์เลี้ยง เป็นต้น

8. เกษตรศาสตร์และอันตรกิริยาระหว่างยาของแคนนาบินอยด์

8.1 เกษตรศาสตร์ (Pharmacokinetics)

หมายความว่ารวมถึงการดูดซึมภายหลังการได้รับยาเข้าร่างกาย (absorption) การกระจายตัวของยาไปส่วนต่างๆของร่างกาย (distribution) การเมตาโบไลซ์ยาที่ตับและอวัยวะอื่น ๆ นอกตับ (metabolism) และการกำจัดยาออกจากร่างกาย (excretion) กระบวนการเหล่านี้มีผลต่อการออกฤทธิ์และความเป็นพิษของยาต่อร่างกาย

8.1.1 เกษตรศาสตร์ของ THC (Grotenhermen, 2003; Schwilk *et al.*, 2009; Henberger *et al.*, 2015; Lucas *et al.*, 2018)

เมื่อได้รับโดยการสูดดมกัญชา THC จะถูกดูดซึมอย่างรวดเร็ว พบว่าค่าชีวประสิทธิผล (bioavailability) ของ THC มีค่าตั้งแต่ร้อยละ 2-50 และแตกต่างกันไปขึ้นกับวิธีการสูดดม ทำให้ระดับ THC ในเลือดแตกต่างกัน ระดับความเข้มข้นของยาในเลือดสูงสุดของ THC จะเกิดขึ้นอย่างรวดเร็วที่ประมาณ 5-10 นาที และ THC จะถูกเมตาโบไลซ์เป็น 11-OH-THC (11-hydroxytetra hydrocannabinol) ซึ่งออกฤทธิ์ต่อจิตประสาท และ THC-COOH (11-nor-9-carboxy-tetrahydrocannabinol) ซึ่งไม่มีฤทธิ์ต่อจิตประสาท สำหรับการได้รับทางปาก THC จะถูกดูดซึมได้ดีเช่นกันเนื่องจากคุณสมบัติที่ไม่ชอบน้ำและมีค่าสัมประสิทธิ์ของการละลายในไขมันที่สูง แต่การดูดซึมนี้น่าจะขึ้นกับ

กรรมวิธีการเตรียมผลิตภัณฑ์ เช่น พบว่าเกลือกรดน้ำดีและน้ำมันงาช่วยเพิ่มชีวประสิทธิผลของ THC โดยทั่ว ๆ ไปค่าชีวประสิทธิผลทางปากของ THC เท่ากับร้อยละ 10-20 พบว่าเวลาที่ปริมาณในเลือดสูงสุด (T_{max}) ประมาณที่ 4-6 ชั่วโมงหลังการรับประทาน ทั้งนี้ขึ้นกับการได้รับเข้าไปในรูปแบบใด เช่น การได้รับในรูปแบบยาสังเคราะห์ THC เพื่อใช้ลดอาการคลื่นไส้อาเจียนในผู้ป่วยมะเร็ง หรือเพิ่มความอยากอาหารในผู้ป่วยเอชไอวี พบค่าสูงสุดของ THC ในเลือด (C_{max}) ที่เวลา 1-2 ชั่วโมง และยังพบทั้ง 11-OH-THC และ THC-COOH ในเลือด การพัฒนาการให้ยาในรูปแบบอื่น ๆ เช่น เป็นของเหลวใช้หยดหรือสเปรย์ให้ดูดซึมเข้าช่องปาก (oromucosal) ยาเหน็บทวารหนัก (rectal suppository) หรือ แผ่นแปะเพื่อนำส่งยาทางผิวหนัง (transdermal patch) ด้วยวัตถุประสงค์เพื่อลดการทำลายยาที่ถูกเมตาโบไลซ์ที่ตับและหรือเพิ่มการดูดซึมตัวยาคัญ หากเปรียบเทียบการได้รับ THC ในการบริหารยาต่าง ๆ จะพบว่า การฉีดจะมีการดูดซึมเร็วสุด รองลงมาคือการสูดดม การหยดให้ดูดซึมเข้าช่องปาก เน้นทางทวารหนักและการได้รับทางปากตามลำดับ การกระจายตัวของ THC ภายหลังการดูดซึมเข้าร่างกายแล้วจะเกิดขึ้นอย่างรวดเร็วไปยังอวัยวะต่าง ๆ ทั้งที่ปอดสมอง ตับ ไต และสะสมในส่วนที่เป็นเนื้อเยื่อไขมัน การเมตาโบไลซ์ THC เกิดขึ้นได้ดีที่ตับ เพื่อได้เป็น 11-OH-THC และ THC-COOH และพบว่าการดูดซึมในสมองได้ด้วย ค่าปริมาตรการกระจายตัวของ THC (V_d , distribution volume) ประมาณ 10 ลิตรต่อกิโลกรัม ทั้ง THC และเมตาโบไลต์สามารถจับกับโปรตีนในเลือดได้ ยังพบว่า THC จะถูกส่งผ่านรกได้อย่างรวดเร็วโดยที่ทั้ง 11-OH-THC และ THC-COOH ผ่านรกได้น้อยกว่า การเปลี่ยนแปลงของ THC ที่ตับโดยระบบเมตาโบไลซ์ระยะที่ 1 อาศัยไซโตโครมซี 450 (CYP) ชนิดต่าง ๆ ได้แก่ CYP2C9 และ CYP3A4 เป็นต้น ระบบเมตาโบไลซ์ระยะที่ 2 เพื่อเกิดคอนจูเกชันต่าง ๆ ในรูปกลูคูโรไนด์ ซัลเฟต กลูตาไทโอน กรดอะมิโน และกรดไขมันก็มีความสำคัญในการกำจัดเมตาโบไลต์ต่าง ๆ ของ THC การกำจัด THC ออกจากร่างกาย พบว่าใช้เวลาประมาณ 5 วันส่วนใหญ่อยู่ในรูปเมตาโบไลต์ที่มีการเติมหมู่ไฮดรอกซิล มากกว่าร้อยละ 65 ออกมาในอุจจาระซึ่งอยู่ในรูป 11-OH-THC เป็นส่วนใหญ่อีกประมาณร้อยละ 20 ออกมาในปัสสาวะ ทั้งในรูปแบบ THC-COOH และที่เป็นกลูคูโรไนด์ที่เหลือมีการขับถ่ายออกทางอื่น ๆ ของร่างกาย การตรวจวัดปริมาณ THC และเมตาโบไลต์ในปัสสาวะสามารถใช้เป็นค่าบ่งชี้การได้รับกัญชาได้



8.1.2 เกสัชจลนศาสตร์ของ CBD (Huestis, 2007; Akhtar *et al.*, 2016; Ujváry and Hanuš, 2016; Chen *et al.*, 2019; White, 2019)

การได้รับกัญชาโดยการสูดดม มีผลให้ CBD ถูกนำเข้าสู่ปอดและเข้าสู่ระบบเลือดอย่างรวดเร็ว ให้ค่าสูงสุดในเลือดที่เวลา 5-10 นาทีและให้ค่าชีวประสิทธิผลประมาณร้อยละ 31 การได้รับทางปากในรูปน้ำมันกัญชาให้ค่าชีวประสิทธิผลของ CBD ที่ต่ำคือประมาณร้อยละ 6 และไม่แน่นอน ส่วนการให้เพื่อดูดซึมในช่องปากในรูปหยดใต้ลิ้นก็ให้ค่าชีวประสิทธิผลของ CBD คล้ายคลึงกัน แต่ความแปรปรวนลดน้อยลง การศึกษาทางเภสัชจลนศาสตร์ของ Epidiolex (ยาน้ำที่มี CBD ขนาด 100 มก/มล บรรจุในขวดขนาด 100 มล) ที่แนะนำให้ใช้ขนาด 5-20 มก/กก/วัน พบว่ามีค่าเวลาที่ความเข้มข้นในเลือดสูงสุด (T_{max}) ที่ 2.5-5 ชั่วโมง ค่าปริมาตรของการกระจายตัวที่สูงและค่าครึ่งเวลาของการขับออก (elimination half-life) ยาว 56-61 ชั่วโมง อาหารที่มีไขมันและให้พลังงานสูง (high-fat/high-calorie) มีผลเพิ่มค่า C_{max} และพื้นที่ใต้กราฟ (area under the curve, AUC) 5 และ 4 เท่าตามลำดับ CBD ถูกเปลี่ยนแปลงที่ตับโดย CYP2C19, CYP3A และ ยูริดีน-5'-ไดฟอสโฟกลูคูโรโนซิลทรานสเฟอเรส (uridine-5'-diphosphoglucuronosyltransferase, UGT) (Davinsky *et al.*, 2018) ดังนั้นสารที่ชักนำ หรือยับยั้ง CYP เหล่านี้มีผลต่อค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของ CBD พบว่าเมตาโบไลต์หลักของ CBD คือ 7-OH-CBD และจะถูกเปลี่ยนแปลงต่อไปเป็น 7-COOH-CBD พบว่าการให้ยาซ้ำให้ค่า AUC ของ 7-OH-CBD และ 7-COOH-CBD ลดลงร้อยละ 38 และเป็นสูงเป็น 40 เท่าของ CBD เมตาโบไลต์ทั้งสองนี้มีฤทธิ์ต้านการชัก CBD และเมตาโบไลต์จับกับโปรตีนถึงร้อยละ 94 (Epidiolex, GW, 2018) ผลจากการทดลองในระบบ *in vitro* พบว่า CBD ขับออกทางอุจจาระและส่วนน้อยออกมาในปัสสาวะ CBD เมื่อให้ระยะสั้นจะกด CYP แต่เมื่อให้ระยะยาวจะชักนำ CYP สามารถ up-regulation CYP3A4, CYP2C, CYP2B10, และ CYP1A1 และ CBD ยังเป็นสารยับยั้ง UGT1A9, UGT2B7, CYP2D8, CYP2C9, CYP2C19 การให้ CBD ขนาด 400 และ 800 มก ทางปากร่วมกับ fentanyl ซึ่งเป็นตัวยับยั้งแบบอ่อน ในขนาด 0.5 หรือ 1.0 ไมโครกรัม/กก ไม่มีผลเปลี่ยนความเข้มข้นของ CBD การศึกษาผลของ CBD และยา clobazam ซึ่งใช้ CYP2C19 ในผู้ป่วยเด็กที่เป็นโรคลมชักพบว่า CBD มีผลเพิ่มค่าของ clobazam และเมตาโบไลต์ในรูป N-desmethyloclobazam ในเลือดขึ้นร้อยละ 60 และ 100 ตามลำดับ และการได้รับ CBD

ร่วมกับยากันชัก phenytoin และ carbamazepine ซึ่งชักนำ CYP3A4 อาจมีผลต่อการเมตาโบไลซ์ CBD

8.2 อันตรกิริยาระหว่างยา (drug interaction)

เนื่องจากทั้ง THC และ CBD มีกลไกผ่านการออกฤทธิ์ทั้งที่ตัวรับแคนนาบินอยด์และตัวรับอื่น ๆ ดังได้กล่าวแล้ว หากมีการใช้ร่วมกับยาอื่น ๆ ที่ทำงานที่ตัวรับเหล่านี้ก็จะทำให้เกิดอันตรกิริยาระหว่างยาได้ นอกจากนี้การใช้ยาหลายชนิดที่มีผลต่อ CYP ชนิดเดียวกัน มีผลชักนำหรือยับยั้ง CYP ต่าง ๆ ในระบบเมตาโบไลซ์ยาในระยะที่ 1 และเอนไซม์ในระบบเมตาโบไลซ์ระยะที่ 2 ร่วมกับกัญชา อาจทำให้มีการเมตาโบไลซ์ยาหรือสารสำคัญของกัญชาช้าหรือเร็วขึ้น นำไปสู่ผลของยาหรือกัญชาต่อร่างกายที่เปลี่ยนแปลงไป เกิดเป็นอันตรกิริยาที่อาจเป็นอันตรายได้ โดยทั่วไปยาที่ออกฤทธิ์ต่อระบบประสาทและใช้รักษาโรคจิต เช่น ลดอาการกระวนกระวาย ทำให้สงบ นอนหลับ ด้านความเครียด กลุ่มโอปิออยด์ แอลกอฮอล์และยาคลายกล้ามเนื้อ มักมีผลลดความดันโลหิต การให้ร่วมกับยาที่มีผลลดความดันหรือขยายหลอดเลือด อาจเสริมฤทธิ์กัน หากจำเป็นต้องใช้ร่วมกันต้องติดตามค่าความดันโลหิต แอลกอฮอล์เพิ่มผลข้างเคียงต่อระบบประสาทของกัญชา เช่น อาการมึนเวียนศีรษะ (dizziness) อาการง่วงนอน (drowsiness) และมีความยากที่จะมีสมาธิ บางคนอาจพบมีผลต่อความคิดและการตัดสินใจ ขณะใช้กัญชาให้หลีกเลี่ยงการดื่มแอลกอฮอล์ และไม่ควรขับรถหรือทำงานเกี่ยวกับเครื่องจักรยนต์

8.2.1 อันตรกิริยาระหว่างยาและ THC

THC เป็นแคนนาบินอยด์ ที่ออกฤทธิ์ต่อจิตประสาททำงานที่ตัวรับแคนนาบินอยด์ทั้ง 2 ชนิด เนื่องจาก THC ถูกเมตาโบไลซ์โดย CYP2C9 และ CYP3A4 ในผู้ที่มีการเมตาโบไลซ์โดย CYP2C9 ต่ำ พบว่าระดับของ THC ในเลือดจะสูงกว่าในผู้ที่มีการใช้ CYP2C9 ได้ดี การได้รับยาที่ยับยั้ง CYP2C9 จะส่งผลให้การขับถ่าย THC ช้าลง เช่น amiodarone, cimetidine, cotrimoxazole, metronidazole, fluoxetine, fluoxamine, fluconazole และ voriconazole เป็นต้น นอกจากนี้ ketoconazole ซึ่งยับยั้ง CYP3A4 ก็มีผลเพิ่มค่า C_{max} และ AUC ของ THC ได้ ยาอื่น ๆ ที่มีผลต่อ CYP3A4 เช่น clarithromycin, erythromycin, cyclosporine, verapamil, itraconazole, voriconazole และ boceprevir ก็ส่งผลเพิ่มระดับของ THC ได้ ในทางกลับกัน ยาที่เป็นตัวชักนำ CYP3A4 เช่น rifampin มีผลลดระดับของ THC นอกจากผลอันตรกิริยาจากเภสัชจลนศาสตร์แล้ว เภสัชจลนศาสตร์ก็มีความสำคัญ อันตร

กิริยาระหว่างยาของกัญชาจะเกิดได้กับกลุ่มยาต่าง ๆ ได้แก่ ยาที่เป็น sympathomimetic จะทำให้เกิดอาการ หัวใจเต้นเร็ว (tachycardia) ความดันโลหิตลดลง ยาที่กดระบบประสาทส่วนกลาง จะทำให้เกิดอาการง่วงนอน เซและยาที่ต้าน acetylcholine จะเกิดอาการหัวใจเต้นเร็วและง่วงนอน เป็นต้น

8.2.2 อันตรกิริยาระหว่างยาและ CBD (Manini et al., 2015; Epidiolex, 2018; White, 2019)

CBD เป็นแคนนาบินอยด์จากกัญชาที่ไม่มีฤทธิ์ต่อจิตประสาท และได้มีผลิตภัณฑ์ที่ได้รับการรับรองจาก สำนักงานอาหารและยาของสหรัฐอเมริกาให้เป็นยาตามใบสั่งในการรักษา Epidiolex สำหรับรักษาโรคลมชักชนิดที่ติดต่อยาชนิด DS และ LSS และยังมีการใช้ร่วมกับยามะเร็งเพื่อป้องกันอาการข้างเคียงของยามะเร็ง แม้ CBD จับตัวกับแคนนาบินอยด์ได้อย่างอ่อน ๆ แต่มีผลต่อการทำงานของตัวรับ CBD ยังทำงานต่อตัวรับระบบอื่น ๆ และมีฤทธิ์ต้านออกซิเดชัน นอกจากนี้ยังมีผลยับยั้ง CYP และ transporters หลายชนิด จึงมีแนวโน้มทำให้เกิดอันตรกิริยาได้ดังนี้ (Opitz et al., 2019)

1) ผลต่อ P-glycoprotein (P-gp) ซึ่งเป็น efflux transporter ที่ส่งผลต่อการดื้อยาของมะเร็งชนิดต่าง ๆ พบว่า CBD ยับยั้ง P-gp ATPase ในเซลล์มะเร็งหลายชนิด มีผลยับยั้งการไหลกลับของยามะเร็งหลายชนิด ได้แก่ methotrexate, tyrosine kinase inhibitors (เช่น dasatinib), taxanes (เช่น paclitaxel), vinca-alkaloids (เช่น vincristine), topoisomerase inhibitors (เช่น irinotecan), intercalants (เช่น doxorubicin)

2) ผลต่อโปรตีนที่เรียกว่า breast cancer resistance protein (BCRP) ซึ่งสัมพันธ์กับการดื้อยาของมะเร็งเต้านม โดย CBD ยับยั้งโปรตีนนี้ ทำให้มีผลต่อยามะเร็งหลายชนิด ได้แก่ methotrexate, cyclophosphamide, paclitaxel, topotecan, dasatinib เป็นต้น

3) ผลต่อ CYP หลายชนิด ดังนี้

3.1 ยับยั้ง CYP2C19 มีผลต่อเมตาโบลิซึมของยาหลายชนิด ที่ใช้เอนไซม์นี้ ได้แก่ cyclophosphamide, imatinib, lapatinib ผลที่สำคัญคือเมื่อให้ CBD ร่วมกับยากันชัก clobazam แล้วพบว่าระดับในเลือดของ clobazam และเมตาโบไลต์คือ N-desmethylobazam สูงขึ้น เนื่องจาก CBD ยับยั้งการทำงานของ CYP2C19 เมื่อต้องการใช้ร่วมกันต้องติดตามค่าของ clobazam และเมตาโบไลต์ในเลือด และอาจต้องลดขนาดใช้ของยา ดังนั้นการใช้ CBD ร่วมกับยาที่เป็นสับสเตรตของ CYP เหล่านี้ เช่น clobazam และ diazepam ควรมีคำเตือนให้พิจารณาขนาดใช้ของยา

3.2 ยับยั้ง CYP2D6 มีผลต่อเมตาโบลิซึมของยาที่ใช้เอนไซม์นี้ ได้แก่ tamoxifen, gefitinib, imatinib

3.3 ยับยั้ง CYP3A4 มีผลต่อยาหลายชนิดมาก เนื่องจากยาจำนวนมากถูกเมตาโบไลซ์ด้วยเอนไซม์นี้ ได้แก่ cyclophosphamide, paclitaxel, anastrozole, dasatinib เป็นต้น

4) ผลต่อยามะเร็งที่มีกลไกต่าง ๆ ได้แก่

4.1 ยาที่มีฤทธิ์ต่อการแบ่งตัวของเซลล์ชนิดที่เป็น microtubule inhibitor เช่น paclitaxel CBD สามารถลดอาการข้างเคียงของยาที่ทำให้เกิดอาการปวดโดยไม่มีสิ่งกระตุ้น (allodynia) ลงได้

4.2 ยาที่จับกับ DNA พบว่า CBD เสริมฤทธิ์ของยา temozolomide, carmustine, cisplatin ของ มะเร็ง ชนิด glioblastoma multiforme เนื่องจากมีผลต้านการเจริญของเซลล์มะเร็ง

4.3 ยาที่มีฤทธิ์ยับยั้ง proteasome พบว่า CBD เสริมฤทธิ์ของ bortezomib ในมะเร็งชนิด multiple myeloma

5) เนื่องจาก CBD ถูกเมตาโบไลซ์โดย CYP2C19, CYP3A, uridine-5'-diphosphoglucosyl-transferase (UGT1A7, UGT1A9, UGT2B7) สารชักนำหรือสารยับยั้งของเอนไซม์เหล่านี้มีผลต่อเมตาโบลิซึมของ CBD เช่นการให้ CBD ร่วมกับ rifampin ซึ่งเป็นสารชักนำ CYP มีผลลดค่าของ CBD ในเลือดลง การให้ ketoconazole ซึ่งเป็นสารยับยั้ง CYP3A ร่วมกับ CBD ทำให้ค่า CBD ในเลือดเพิ่มขึ้น เป็นต้น

สำหรับรายชื่อยาที่อาจมีอันตรกิริยากับกัญชามีถึง 333 รายการ เป็นกลุ่มที่มีผลสูง 24 รายการ และกลุ่มที่มีผลปานกลาง 209 รายการ (www.drugs.com)

9. อาการไม่พึงประสงค์และพิษของแคนนาบินอยด์

กัญชาจัดว่ามีความปลอดภัยในการใช้ในระดับหนึ่ง โอกาสเสพติดไม่สูงเท่าฝิ่นหรือมอร์ฟีน (O'Brien, 2019) การกินมีโอกาสเกิดพิษได้น้อยกว่าการสูบและการฉีด ในคนปกติหากได้รับโดยการฉีดหรือสูดดมสามารถทำให้เกิดอาการเคลิ้มสุข (high) จากผลของ THC ที่ถูกดูดซึมได้สูงสุดในเวลาไม่กี่นาที และเกิดอาการเคลิ้มสุข ได้ภายในเวลา 30 นาที จากนั้นอาการจะค่อย ๆ ลดลงหลังจาก 4 ชั่วโมง ส่วนการกินต้องใช้เวลานานเป็นชั่วโมงจึงดูดซึมสูงสุด จะทำให้เกิดอาการเคลิ้มสุขได้ในเวลา 2-4 ชั่วโมงและอาการจะลดลงไปเรื่อย ๆ ภายใน 6 ชั่วโมง อาการเคลิ้มสุขและระดับของ THC ในเลือดจะแตกต่างกันไปแล้วแต่ละบุคคล อาการอื่น ๆ ที่พบคือเยื่อตาแดงจะพบหลัง



การฉีดหรือสูดดมไปแล้ว 10 นาที และพบได้หลังการกินไปแล้ว 1-3 ชั่วโมง ส่วนการเพิ่มการเต้นของหัวใจเร็วขึ้นพบได้หลังการฉีดจะเพิ่มขึ้นมากกว่าการสูดดมหรือการกิน โดยทั่วไปหากระดับ THC ในเลือดที่สูงกว่า 5 นาโนกรัมต่อมล จะพบอาการเยื่อตาแดงได้ (Martin-Santos *et al.*, 2012)

สำหรับพืชเจียบพลัน พบว่าการให้ แคนนาบินอยด์ระยะสั้นไม่ค่อยมีพิษถึงเสียชีวิต อาการที่พบบ่อยคือ ผลต่อระบบหัวใจและหลอดเลือด มีอัตราเต้นของหัวใจสูง และความดันโลหิตลดต่ำ การใช้กัญชาต่อเนื่องมีผลต่อสติปัญญา การเคลื่อนไหวของร่างกาย และมีผลต่อจิตประสาท เช่น กระวนกระวาย กลัว หลอน ส่วนอาการพิษเรื้อรังเมื่อมีการใช้กัญชาต่อเนื่อง ส่งผลต่อการทำงานของสมอง ความนึกคิด ความจำ การทำงาน การนอนหลับ การเต้นของหัวใจ ความดันโลหิต การใช้กัญชาต่อเนื่องมีผลให้เกิดอาการป่วยทางจิต หลอน มีอาการหัวใจเต้นเร็ว ความดันลดต่ำ อุณหภูมิร่างกายลดลง ทำให้สเปิร์มจำนวนลดลงและเคลื่อนไหวช้า (Niaz *et al.*, 2017)

อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ผลิตภัณฑ์ที่มี THC เช่น nabilone และ nabiximols ที่พบบ่อยคือ ภาวะสงบ (sedation) ง่วง เวียนศีรษะ อาจพบการกระตุ้น กังวลใจ หงุดหงิด หมดหวั่ง จำไม่ได้ สติปัญญาเสื่อม ถูกครอบงำ และประสาทหลอน

อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ CBD ในผู้ป่วยที่เป็น DS ที่มีรายงานได้แก่ อาการง่วงซึม ท้องเสีย อ่อนเพลีย อาเจียน มีไข้ และง่วง สำหรับในผู้ป่วยที่เป็น LGS ก็พบอาการคล้ายกัน คือ อาการง่วงซึม เมื่อใช้ CBD ขนาดสูงหรือใช้ร่วมกับ ร่วมกับยากันชักอื่น ๆ เช่น valproate และ clobazam พบระดับเอนไซม์ตับสูงขึ้นได้บ้าง เมื่อให้ CBD ร่วมกับ fentanyl ขนาดต่ำ ไม่พบว่ามียาผลกดการหายใจ แต่พบว่าที่ขนาดใช้สูงของ fentanyl มีผลลดอัตราการหายใจและอุณหภูมิร่างกายลงบ้าง (White, 2019; Epidiolex, 2018, Manini *et al.*, 2015)

แม้ว่าการได้รับกัญชาเกินขนาดไม่ทำให้เสียชีวิตได้ เหมือนการได้รับมอร์ฟีนหรือฝิ่น เนื่องจากไม่พบตัวรับแคนนาบินอยด์ที่ก้านสมองส่วนที่ควบคุมการหายใจ แต่เนื่องจากตัวรับแคนนาบินอยด์อยู่ทั่วร่างกาย อาการที่พบจึงมีมากมาย คือ หัวใจเต้นเร็ว ความดันโลหิตลด เยื่อหุ้มตาติดเชียว หลอดลมขยาย กล้ามเนื้อคลายตัว เพิ่มการเคลื่อนไหวของระบบทางเดินอาหาร แคนนาบินอยด์ทำให้เกิดการติดแม้จะน้อยกว่ายาเสพติดอื่น และมีการดื้อยาเกิดได้ อาการที่พบเมื่อมีการถอนยา คือ นอนไม่หลับ ผิดปกติมีร้อนรน ร้อนวูบ คลื่นไส้ และเป็นตะคริว แต่อาการน้อย

กว่าจากการถอนฝิ่นหรือยากลุ่มเบนโซไดอะซีน และเป็นเพียง 2-3 วัน อาการก็หายไป การหยุดยาไม่ทำให้ค่าของในเลือดลดลงทันที เนื่องจากแคนนาบินอยด์สะสมในเนื้อเยื่อไขมันและขับออกช้า ค่าครึ่งเวลาประมาณ 1-3 วัน

10. บทสรุป

บทความนี้ได้สรุปรวบรวมองค์ความรู้ปัจจุบันที่เกี่ยวข้องกับกัญชาซึ่งเป็นพืชเสพติดที่ยังต้องควบคุมอยู่ภายใต้พระราชบัญญัติยาเสพติดให้โทษ แต่ด้วยสารสำคัญกลุ่มแคนนาบินอยด์ได้ทำงานมีผลกระทบต่อหน้าที่ของระบบเอนโดแคนนาบินอยด์ และตัวรับอื่น ๆ ของร่างกาย ทำให้ทั้ง THC และ CBD เป็นเป้าหมายที่สำคัญในการพัฒนายาจากกัญชา โดยเฉพาะ CBD ซึ่งไม่ทำให้เกิดการเสพติด แตกต่างจาก THC แม้ว่าขณะนี้ มีหลักฐานเชิงวิทยาศาสตร์อยู่ในระดับเป็นที่ยอมรับว่าแคนนาบินอยด์จากกัญชาใช้ได้ในการรักษาอาการปวดประสาท อาการกล้ามเนื้อหดเกร็งในโรคปลอกประสาทเสื่อม อาการคลื่นไส้อาเจียนและกระตุ้นความอยากอาหารในผู้ป่วยมะเร็งหรือผู้ป่วยโรคเอดส์ และโรคลมชักที่รักษายาก แต่ยังต้องการผลงานวิจัยอีกมากเพื่อสนับสนุนทั้งประสิทธิผลและความปลอดภัยจากการใช้กัญชาเพื่อรักษาโรคงกล่าว และโรคอื่น ๆ อีกหลายชนิด เช่น มะเร็ง พาร์กินสัน อัลไซเมอร์ เบาหวาน โรคอ้วน เป็นต้น การใช้ผลิตภัณฑ์จากกัญชาเพื่อการรักษาควรอยู่ภายใต้การดูแลของแพทย์แผนปัจจุบันหรือแพทย์แผนไทยที่มีความรู้และเข้าใจทั้งคุณและโทษของกัญชา ซึ่งมีโอกาสเกิดอันตรกิริยาระหว่างยาของแคนนาบินอยด์หากมีการใช้ร่วมกับยาอื่น ๆ ที่ต้องระมัดระวัง นอกจากนี้การใช้ผลิตภัณฑ์ที่ไม่มีความชัดเจนในคุณภาพและปริมาณสารสำคัญ ตลอดจนการปนเปื้อนจากสารพิษอื่น ๆ อาจเป็นความเสี่ยงของการใช้มากกว่าได้รับประโยชน์จากกัญชา

11. กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบคุณผู้เขียนทุกท่านในเอกสารอ้างอิงของบทความนี้ รองศาสตราจารย์ ดร.ไพฑูริย์ ดาวสดใส คณบดีคณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น ที่สนับสนุนการค้นคว้าและดำเนินการวิจัยกัญชาอย่างต่อเนื่อง นพ.อิสระ เจริญวิริยบุญญา ผู้อำนวยการโรงพยาบาลมะเร็งอุดรธานี ที่เป็นผู้ชักนำให้สนใจกัญชา ดร.ชานนท์ ลากิจิตร คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น ที่อนุเคราะห์รูปกัญชา-กัญชง และคุณอังสนา ถวิลเชื้อ ที่ช่วยจัดพิมพ์บทความนี้

References

- ตำรายาแผนไทยที่มีกัญชาเป็นส่วนผสม 16 ตำรับ สืบค้นข้อมูลจาก <https://www.hfocus.org/content/2019/04/17127> และเอกสารประกอบการประชุมรับฟังความคิดเห็นรายการตำรายาแผนไทยที่มีกัญชาเป็นส่วนประกอบ 18 มกราคม 2562 โรงแรมริชมอนด์ จังหวัดนนทบุรี สืบค้นเมื่อ 20 สิงหาคม 2562
- พระราชบัญญัติยาเสพติดให้โทษ (ฉบับที่ 7) พ.ศ.2562 ให้ไว้ ณ วันที่ 17 กุมภาพันธ์ 2562 ในราชกิจจานุเบกษา เล่ม 136 ตอนพิเศษ 19ก.
- ประกาศกระทรวงสาธารณสุข เรื่อง ระบุชื่อยาเสพติดให้โทษในประเภทที่ 5 (ฉบับที่ 2) พ.ศ.2562 ประกาศ ณ วันที่ 27 สิงหาคม 2562 ในราชกิจจานุเบกษา เล่ม 136 ตอนพิเศษ 218ง.
- ภาพวาดของจักรพรรดิ Shen Nong สืบค้นข้อมูลจาก <https://en.wikipedia.org/wiki/Shennong> สืบค้นเมื่อ 20 สิงหาคม 2562
- ภาพเทพเจ้าอียิปต์โบราณ สืบค้นข้อมูลจาก <https://en.wikipedia.org/wiki/Seshat> สืบค้นเมื่อ 20 สิงหาคม 2562
- Abel EL. Marijuana: The First Twelve Thousand Years. *Springer*, 1980, New York, USA.
- Akhtar MT, Shaari K, Verpoorte R. Biotransformation of Tetrahydrocannabinol. *Phytochem Rev.* 2016;15:921-934.
- Aldrich M. History of therapeutic cannabis. In: Mathre, M.L. (Ed.), Cannabis in Medical Practice: A Legal, Historical and Pharmacological Overview of the Therapeutic use of Marijuana. McFarland & Co., Jefferson, NC, and London, 1997, pp. 35–55.
- Jiang HE, Li X, Zhao YX, *et al.* A new insight into *Cannabis sativa* (Cannabaceae) utilization from 2500-year-old Yanghai Tombs, Xinjiang, China. *J Ethnopharmacol.* 2006; 108: 414–422.
- O'Shaughnessy WB. On the preparations of the Indian hemp, or Gunjah. *Prov Med J Retrospect Med Sci.* 1843; 5: 363–369.
- Hill AJ, Williams CM, Whalley BJ, Stephens GJ. Phytocannabinoids as novel therapeutic agents in CNS disorders. *Pharmacol Ther.* 2012; 133(1): 79-97.
- Bonini SA, Premoli M, Tambaro S, *et al.* Cannabis sativa: A comprehensive ethnopharmacological review of a medicinal plant with a long history. *J Ethnopharmacol.* 2018; 5: 227:300-315.
- Chen JW, Borgelt LM, Blackmer AB. Cannabidiol: a new hope for patients with Dravet or Lennox-Gastaut syndromes. *Ann Pharmacother.* 2019; 53(6): 603-611.
- Epidiolex® (Cannabidiol) prescribing information. Carlsbad, CA: Greenwich Biosciences, Inc.; 2018.
- Fraguas-Sánchez AI, Martín-Sabroso C, Torres-Suárez AI. Insights into the effects of the endocannabinoid system in cancer: a review. *Br J Pharmacol.* 2018; 175(13): 2566-2580.
- Grotenhermen F. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of cannabinoids. *Clin Pharmacokinet.* 2003; 42: 327-360.
- Heuberger JA, Guan Z, Oyetayo OO, *et al.* Population pharmacokinetic model of THC integrates oral, intravenous, and pulmonary dosing and characterizes short- and long-term pharmacokinetics. *Clinical Pharmacokinetics.* 2015; 54(2): 209-219.
- Huestis MA. Human cannabinoid pharmacokinetics. *Chem Biodiver.* 2007; 4: 1770-1804.
- Lucas CJ, Galettis P, Schneider J. The pharmacokinetics and the pharmacodynamics of cannabinoids. *Br J Clin Pharmacol.* 2018; 84(11): 2477-2482.
- Manini AF, Yiannoukos G, Bergamaschi MM, *et al.* Safety and pharmacokinetics of oral cannabidiol when administered concomitantly with intravenous fentanyl in humans. *J Addict Med.* 2015; 9: 204-210.
- Marinol สืบค้นข้อมูลจาก <https://www.drugs.com/marinol.html> สืบค้นเมื่อ 11 มิถุนายน 2562.



- Martin-Santos R, Crippa JA, Batalla A, *et al.*. 2012. Acute effects of a single, oral dose of d9-tetrahydrocannabinol (THC) and cannabidiol (CBD) administration in healthy volunteers. *Curr Pharmaceutical Design*. 2012; 17: 4966-4970.
- National Academies of Sciences, Emerging and Medicine, Report. The Health Effects of Cannabis and Cannabinoids, The National Academies Press, 2017, Washington DC, USA.
- Niaz K, Khan F, Maqbool F, *et al.*. Endo-cannabinoids system and the toxicity of cannabinoids with a biotechnological approach. *Excli J*. 2017; 16: 688-711.
- O'Brien K. Medical cannabis: issues of evidence. *Eur J Integr Med*. 2019; 28: 114-120.
- Opitz BJ, Ostroff ML, Whitman AC. The potential clinical implications and importance of drug interactions between anticancer agents and cannabidiol in patients with cancer. *J Pharm Pract*. 2019; 18: 897190019828920.
- Prandi C, Blangetti M, Namdar D, Koltai H. 2018. Structure-activity relationship of cannabis derived compounds for the treatment of neuronal activity-related diseases. *Molecules*. 2018; 23(7): E1526.
- Piluzza G, Delogu G, Cabras A, Marceddu S, Bullitta S. Differentiation between fiber and drug types of hemp (*Cannabis sativa* L.) from a collection of wild and domesticated accessions. *Genet Resour Crop Evol*. 2013; 60: 2331–2342.
- Russo EB, Jiang HE, Li X, *et al.*. Phytochemical and genetic analyses of ancient cannabis from Central Asia. *J Exp Bot*. 2008; 59: 4171–4182.
- Schwilke EW, Schwabe DM, Karschner EL, *et al.*. Delta9-tetrahydrocannabinol (THC), 11-hydroxy-THC, and 11-nor-9-carboxy-THC plasma pharmacokinetics during and after continuous high-dose oral THC. *Clin Chem*. 2009; 55(12): 2180-2189.
- Silote GP, Sartim A, Sales A, *et al.*. Emerging evidence for the antidepressant effect of cannabidiol and the underlying molecular mechanisms. *J Chem Neuroanat*. 2019; 98: 104-116.
- Syndros สืบค้นข้อมูลจาก <https://www.empr.com/drug/syndros> สืบค้นเมื่อ 11 มิถุนายน 2562
- Syndros (dronabinol) oral solution สืบค้นข้อมูลจาก https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/205525s003lbl.pdf สืบค้นเมื่อ 11 มิถุนายน 2562
- Treatments for MS: Sativex® (nabiximols) สืบค้นข้อมูลจาก <https://www.msaustralia.org.au> สืบค้นเมื่อ 11 มิถุนายน 2562
- Ujváry I, Hanuš L. Human metabolites of cannabidiol: a review on their formation, biological activity, and relevance in therapy. *Cannabis Cannabinoid Res*. 2016; 1(1): 90-101.
- White CM. A review of human studies assessing cannabidiol's (CBD) therapeutic actions and potential. *J Clin Pharmacol*. 2019; 59(7):923-934.
- World Health Organization (WHO), Expert Committee on Drug Dependence. Fortieth Meeting. Cannabidiol (CBD) Critical Review Report, World Health Organization, Geneva, 4-7 June 2018.
- Zou S and Kumar U. Cannabinoid receptors and the endocannabinoid system: signaling and function in the central nervous system. *Int J Mol Sci*. 2018; 19(3): E833.
- Website กลุ่ม ก. สืบค้นเมื่อ 20 มิถุนายน 2562 สืบค้นจาก <https://www.nbcnews.com/health/health-news/marijuana-may-ease-some-symptoms-ms-new-guidelines-find-n60626>
<http://medicalcannabisreport.com/why-marinol-is-not-as-good-as-real-marijuana/>
<https://prescriptiongiant.com/product/cesamet-generic-nabilone/>
<https://fortune.com/2016/09/26/gw-pharmaceuticals-marijuana-therapy/>
- Website กลุ่ม ข. สืบค้นเมื่อ 24 กันยายน 2561 สืบค้นจาก <https://ediblesmagazine.com/edibles/dr-raw-organics-thc-tincture/>
<https://www.motacannabisproducts.ca/>

<https://bestseedbank.com/how-to-make-cannabis-tincture/>

<https://www.cbdoiland.com/green-roads-550mg-cbd-oil-review/>

<https://pluscbdoil.com/cbd-products/cbd-oil-spray/plus-cbd-oil-spray-extra-virgin-olive-oil-evoo/>

<https://www.modernsalon.com/product/81837/cbd-daily-products-to-soothe-and-relax-minor-aches-and-pains>

<http://www.hempzbeauty.com/>

<https://www.shefinds.com/colorado-based-skincare-line-uses-cannibus-seed-as-their-main-ingredient/>

<https://lifted.app/strain/products/6519-the-hippie-cookie-500mg>

<https://seekingalpha.com/article/4061952-weed-eat-marijuana-edibles-stocks>

<https://cannabisnow.com/edibles-review-korova-cbd-cookie/>

<https://canabidol.com/>

<https://getnugg.com/blog/edibles-brand-guide-part-4-cookies/>