

การใช้กัญชาทางการแพทย์

วีรยา ภาณุปิต¹, นุศราพร เกษสมบุญ²

Received: 8 January 2017

Accepted: 21 March 2017

บทคัดย่อ

บทนำ : “กัญชา” จัดเป็นพืชสมุนไพรที่มีประโยชน์ นำมาใช้ในการแพทย์มายาวนาน ขณะที่ประเทศไทย จัดกัญชาเป็นยาเสพติดให้โทษประเภทที่ 5 การศึกษานี้จะมุ่งเน้นไปที่การใช้ประโยชน์ทางการแพทย์ (medical use) และเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ (Adverse Event) ของการใช้กัญชา **วิธีดำเนินการวิจัย :** ทบทวนตำราแพทย์แผนไทย 2 เล่ม คือตำราแพทย์ศาสตร์สงเคราะห์และ ตำราพระโอสถพระนารายณ์ ในส่วนของตำราแพทย์แผนปัจจุบัน สืบค้นข้อมูลจากฐานข้อมูลทางการแพทย์ Pubmed และ Cochrane Library จากเดือนตุลาคม พ.ศ. 2535 จนถึง เดือนมีนาคม พ.ศ. 2559 โดยจำกัดการศึกษาแบบ systematic reviews เท่านั้น **ผลการวิจัย :** ตำราแพทย์ศาสตร์สงเคราะห์มีตำรับยาไทย ที่เข้ากัญชา จำนวน 11 ตำรับ และในตำราพระโอสถพระนารายณ์ พบตำรับยาไทยที่เข้ากัญชา จำนวน 3 ตำรับ โดยมีข้อบ่งใช้หลักคือ แก้อาการปวด เจริญอาหาร ช่วยให้นอนหลับ เป็นต้น สำหรับข้อมูลจากฐานข้อมูลทางการแพทย์ พบการใช้กัญชาในการแพทย์แผนปัจจุบัน เมื่อพิจารณาจากงานวิจัยที่มีคุณภาพระดับน่าเชื่อถือได้ (Moderate-quality Evidence) มีการใช้สำหรับอาการปวดเรื้อรัง โดยเฉพาะ neuroleptic pain หรือ cancer pain และภาวะ กล้ามเนื้อเกร็งเนื่องจากภาวะปลอกประสาทอักเสบ (spasticity due to multiple sclerosis) โดยใช้สาร cannabinoids ได้แก่ nabiximol, nabilone, tetrahydrocannabinol/ cannabidiol และ dronabinol **สรุปผลการวิจัย:** “กัญชา” เป็น พืชสมุนไพรที่มีประโยชน์ทางการแพทย์ ซึ่งมีหลักฐานทางวิชาการสนับสนุนทั้งแพทย์แผนไทยและแผนปัจจุบัน ข้อบ่งใช้หลักคือ อาการปวดเรื้อรังและโรคปลอกประสาทเสื่อมแข็ง ด้านผลข้างเคียงของกัญชาในระยะสั้น พบว่ามีผลข้างเคียงที่ไม่รุนแรง ส่วนผลข้างเคียงในระยะยาว ยังไม่มีข้อมูลที่แน่ชัด

คำสำคัญ : กัญชา, แคนนาบินอยด์, ข้อบ่งใช้, อาการข้างเคียง, ประโยชน์ทางการแพทย์

วารสารเภสัชศาสตร์อีสาน 2560; 13 (Supplement): 228-240

¹ เกษตรกรชำนาญการ สำนักงานสาธารณสุขจังหวัดขอนแก่น จังหวัดขอนแก่น

² ปรี.ด. (เภสัชศาสตร์) รองศาสตราจารย์ สาขาวิชาเภสัชกรรมชุมชนคณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

* **ติดต่อผู้พิมพ์:** ภญ.วีรยา ภาณุปิต สำนักงานสาธารณสุขจังหวัดขอนแก่น จังหวัดขอนแก่น

โทร 043-221125 โทรสาร 043-224037 e-mail: nongnoiyrx10@gmail.com

Medicinal Use of Cannabis

Weeraya Taupachit^{1*}, Nusaraporn Kessomboon²

Abstract

Introduction : Cannabis has been used as a medicine for a long time. While Thailand marijuana as a drug to a Category 5. The aim of this review was to evaluate the evidence for the medical use and adverse event of cannabinoids. **Methods :** To conduct 2 Thai Herbal Medicine is "Textbook of Medical Aid" (Pat-Sard-Song-Kraw) and "Lord Vishnu texts Dispensary" (Pra-Osoth-Pra-Naray). In part of Modern Medicine, Systematic Review were searched from Pubmed and Cochrane Library from October 1992 to March 2016. **Results** There were 11 formulations in Pat-Sard-Song-Kraw and 3 formulations in Pra-Osoth-Pra-Naray. The main indications are pain, sleep and appetite. In part of modern medicine, there was moderate-quality evidence to support the use of cannabinoids for the treatment of chronic pain and spasticity. Cannabinoids in medical use compose of nabiximol, nabilone, tetrahydrocannabinol/cannabidiol and dronabinol. **Conclusions** "Cannabis" is a herb that has medical benefits with evidences from both traditional medicine and modern medicine. The major indications are chronic pain and multiple sclerosis. The side effects of marijuana in the short term are mild; however, the long term side effects are unclear.

Keywords : Cannabis, Cannabinoids, Indications, Side effects, Medical use

IJPS 2017; 13 (Supplement): 228-240

¹ Pharmacist at Khon Kaen Provincial Health Office.

² Ph.D.(Community Pharmacy), Faculty of Pharmaceutical Sciences, Khon Kaen University

* **Corresponding author:** Weeraya Taupachit, Pharmacist at Khon Kaen Provincial Health Office, Khon Kaen, Thailand. 40000
Tel. 043-221125. Fax. 043-224037. e-mail: nongnoiyx10@gmail.com

บทนำ

กัญชา จัดเป็นพืชสมุนไพรที่มีประโยชน์นำมาใช้ในการแพทย์มานาน ในรูปแบบตำรับซึ่งปรากฏในตำราแพทย์ศาสตร์สงเคราะห์ (Prapaspong et al., 1999) ภูมิปัญญาทางการแพทย์ไทยและมรดกทางวัฒนธรรมแห่งชาติ โดยข้อมูลของ United Nations กัญชา ถูกจัดเป็น ยาเสพติด กลุ่ม narcotic drug ตั้งแต่ปี พ.ศ.2504 (United Nations, 1961) และการใช้กัญชาเป็นสิ่งที่ผิดกฎหมายในเกือบทุกประเทศ แต่ในสถาน การณ์ปัจจุบันทั่วโลกมีการเปิดกว้างมากขึ้น ทำให้ต้องกลับมาทบทวนและตั้งคำถามใหม่ว่า กัญชา มีประโยชน์หรือโทษอย่างไร ปีพ.ศ.2513 ในอัมสเตอร์ดัมของเนเธอร์แลนด์มี Coffee Shop สำหรับสูบกระต่อมและกัญชา, ปี พ.ศ. 2553 โปรตุเกส มีการปรับลดโทษการเสพกัญชามาเป็นค่าปรับ (decriminalize), ปี พ.ศ.2555 สหรัฐ อเมริกา มีการลงมติในรัฐโคโลราโดและรัฐอูชิงตัน ให้มีกฎหมายยอมรับกัญชาเพื่อความบันเทิง (legalize recreational) (Samkosed, 2013) และในเดือน พฤษภาคม พ.ศ. 2558 พบว่าใน 23 รัฐของสหรัฐอเมริกา มีการออกกฎหมายอนุญาตให้ใช้กัญชาทางการแพทย์ได้ (medical cannabis) (Office of National Drug Control Policy, 2015)

กัญชาถูกนำมาใช้ในการรักษาหรือบรรเทาโรคหลายชนิด ทั้งรูปแบบการกิน, การสูดควัน, การสูดไอระเหย, การนำมาผสมในอาหารหรือทำเป็นชา (Hazekamp and Ware, 2013)

ในประเทศไทย กัญชาจัดเป็นยาเสพติดให้โทษประเภทที่ 5 ตาม พรบ.ยาเสพติดให้โทษ พ.ศ. 2522 ซึ่งการปลูก การครอบครอง การจำหน่ายหรือการบริโภค เป็นสิ่งที่ทำได้ยากเนื่องจากมีกฎหมายควบคุมไว้ ทำให้ขาดข้อมูลที่ชัดเจนในการศึกษา การวิจัยก็ทำไม่ได้ เนื่องจากไม่มีการนำมาใช้ได้

ซึ่งหากมีการศึกษาการนำกัญชามาใช้ในรูปแบบสมุนไพรได้ จะสามารถลดการนำเข้ายาจากต่างประเทศได้ ผู้ป่วยสามารถพึ่งพาตนเอง สามารถลดค่าใช้จ่ายทางสุขภาพลงได้ เป็นการเพิ่มการเข้าถึงยาสมุนไพรของคนไทยได้

ดังนั้น จึงควรมีการศึกษาเรื่อง “กัญชา” อย่างเป็นระบบ เพื่อให้สามารถมีข้อมูลที่แน่ชัด เพื่อประกอบ การตัดสินใจในการพิจารณาว่า จะสามารถนำกัญชากลับมาพิจารณาใช้ได้อย่างไรให้เกิดประโยชน์ ในการ ศึกษานี้จะมุ่งเน้นการทบทวนวรรณกรรมในด้านการใช้ประโยชน์ทางการแพทย์ (medical use) และเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ (adverse event) ของการใช้กัญชา เพื่อนำมาใช้เป็นข้อมูลประกอบการพิจารณาแก้ไขกฎหมายต่อไป

วิธีดำเนินการวิจัย

วิธีการดำเนินการสืบค้นข้อมูล (Search Strategy) แบ่งเป็น สองส่วน ได้แก่

ตำรับยาแผนไทย สืบค้นข้อมูลจากตำราแพทย์แผนไทย 2 เล่ม ได้แก่ตำราพระโอสถพระนารายณ์ (Picheansoonthon et al, 1999) ซึ่งเป็นตำราวิชาการแพทย์แผนไทยที่เก่าแก่และใช้มาอย่างยาวนานตั้งแต่รัชสมัยของสมเด็จพระนารายณ์มหาราช และตำราแพทย์ศาสตร์สงเคราะห์ (Prapaspong et al., 1999) ซึ่งอยู่ในประกาศกระทรวงสาธารณสุข เรื่องระบุตำรายา พ.ศ. 2556 การสืบค้นเริ่มจากกำหนดคำสืบค้น “กัญชา” “กันชา” “ตำรับยา” “ยา” เลือกเฉพาะที่เกี่ยวข้องกับการใช้ในการรักษาโรค สืบค้นตั้งแต่เดือนตุลาคม 2535 ถึงเดือนกันยายน 2559 และผู้วิจัยนำมาจัดกลุ่ม เป็นสองกลุ่ม คือ ตำรับยาที่มีกัญชาเป็นตัวยาลหลัก และตำรับยาที่มีกัญชาเป็นส่วนประกอบร่วม

โดยพิจารณาจากส่วนประกอบในตำรับ เพื่อระบุข้อบ่งใช้ของกัญชาในทางแพทย์แผนไทย และจัดทำคำอธิบายเทียบเคียงอาการกับอาการ/ กลุ่มโรคกับแพทย์แผนปัจจุบัน

ตำรับยาแผนปัจจุบัน สืบค้นข้อมูลจากฐานข้อมูลทางการแพทย์ Pubmed และ Cochrane Library โดยการสืบค้นตั้งแต่ เดือนตุลาคม ปี พ.ศ. 2535 จนถึงเดือนมีนาคม ปี พ.ศ. 2558 เลือกการศึกษาที่ตีพิมพ์เป็นภาษาอังกฤษ จำกัดการศึกษาที่เป็นการศึกษาแบบ systematic reviews เท่านั้น โดยใช้คำสืบค้น (search term) ที่ใช้ฐานข้อมูล Databases โดยใช้ PICO Framework ดังตัวอย่าง Search (((((((cannabis) OR cannabinoid) OR marijuana) OR pot)) AND (((("medical use") OR treatment)) OR ((("adverse effect") OR "adverse event")))) AND ((("systematic review") OR meta-analysis) และใช้วิธีประเมินคุณภาพของงานวิจัยโดยใช้ preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015 ซึ่งมีเกณฑ์ประเมิน 17 หัวข้อหลัก ตัวอย่างเช่น หัวข้อเรื่องระบุรายงานนี้เป็น systematic review ,meta-analysis หรือทั้งสองอย่าง (title) , บรรยายเหตุผลของการทบทวนวรรณกรรมในบริบทของความรู้ปัจจุบัน (rationale), ระบุเกณฑ์การคัดสรรวรรณกรรมเข้าสู่การทบทวน (eligibility criteria) เช่น PICOS ระยะเวลาการติดตามผู้ป่วยลักษณะของรายงานให้รายละเอียดวิธีการสืบ ค้นจากฐานข้อมูลอย่างน้อยหนึ่งฐาน (search) , ให้รายละเอียดของตัวแปรที่เก็บ (เช่น PICOS, แหล่งทุน) การปรับปรุงข้อมูลที่รายงานให้เป็นไปตามโครงการวิจัย เป็นต้น (Moher and Shamseer, 2015)

ผลการวิจัย

1. ข้อบ่งใช้ของกัญชา ในตำรับยาแพทย์แผนไทย

ข้อมูลตำรับยาไทยที่เข้ากัญชาที่ระบุในตำรายาแพทย์แผนไทยทั้งสองเล่มที่ได้ศึกษา พบว่ามีทั้งสิ้น 14 ตำรับยาที่เข้ากัญชา โดยในตำราแพทย์ศาสตร์สงเคราะห์ มีตำรับยาไทยที่เข้ากัญชาจำนวน 11 ตำรับ มาจากพระคัมภีร์ต่างๆ ตัวอย่างเช่น พระคัมภีร์ปฐมจินดาร์ พระคัมภีร์สรรพคุณ (แลมหาพิภักดิ์) (Prapaspong et al., 1999) และในตำราพระโอสถพระนารายณ์ มีตำรับยาไทยที่เข้ากัญชา จำนวน 3 ตำรับ โดยพบตำรับยาที่เข้ากัญชา โดยมีกัญชาเป็นส่วนประกอบหลักหรือที่เรียกว่า active ingredient ได้แก่ ตำรับยาที่ชื่อว่า ยาทิพภาค ซึ่งมีส่วนประกอบหลักเป็นใบกัญชาถึง 16 ส่วน และตำรับยาศุขไสยาสน์ มีส่วนประกอบหลักเป็นใบกัญชาถึง 12 ส่วน (Picheansoonthon et al., 1999) (ตารางที่ 1)

“ตำราพระโอสถพระนารายณ์” กล่าวถึงความสำคัญของสมุนไพร และกล่าวว่า ผู้ที่จะมีอาชีพเป็นหมอ ต้อง “รู้จักสรรพคุณยา” (Picheansoonthon et al., 1999)

จากข้อมูลของการปรากฏตำรับยาไทยที่เข้ากัญชา ทั้งในตำรายาแพทย์ศาสตร์สงเคราะห์ และตำราพระโอสถพระนารายณ์ ซึ่งเป็นตำราที่เก่าแก่และยาวนาน โดยสมเด็จพระนารายณ์มหาราชทรงครองราชย์ระหว่างปีพุทธศักราช 2199 ถึง 2231 ตำรับยาในตำราพระโอสถพระนารายณ์ในส่วนที่ระบุวันเดือนปี ที่แพทย์ประกอบยาถวายส่วนมากจะอยู่ในช่วงปีกุน เอกศก (จุลศักราช 1021 เทียบเป็นปีพุทธศักราช 2202 เป็นปีที่ 4 ในรัชกาลสมเด็จพระนารายณ์มหาราช) กับปีฉลู ตรีกศก (จุลศักราช 1023 เทียบเป็นปีพุทธศักราช 2204 เป็นปี

ที่ 6 ในรัชกาลสมเด็จพระนารายณ์มหาราช) มีเพียงยานานเดียวที่ระบุประกอบถวายในปีขาล อัฐศก แผ่นดินสมเด็จพระนารายณ์มหาราช (จุลศักราช 1058 เทียบเป็นปีพุทธศักราช 2230 เป็นปีที่ 32 ในรัชกาลสมเด็จพระนารายณ์มหาราช) อันเป็นช่วงปลายแผ่นดิน (Picheansoonthon et al., 1999)

นี่คือหลักฐานสำคัญที่แสดงว่า ตำราพระโอสถพระนารายณ์นี้อาจรวบรวมขึ้นภายหลังรัชสมัยสมเด็จพระนารายณ์มหาราช คือราวๆ สามร้อยกว่าปีมาแล้ว นั่นแสดงให้เห็นถึง สมุนไพร “กัญชา” ถูกใช้เป็นยารักษาโรคในอดีตมาอย่างกว้างขวางและยาวนาน

ตารางที่ 1 แสดงตำรับยาแผนไทยที่เข้ากัญชาที่ระบุในตำราแพทย์ศาสตร์สงเคราะห์และตำราพระโอสถพระนารายณ์

ชื่อตำรับยา		ข้อบ่งใช้ตาม	อาการข้างเคียง
กัญชาเป็นส่วนประกอบหลัก	กัญชาเป็นส่วนประกอบรวม	กลุ่มต่าง ๆ ของระบบร่างกาย	
กัญชา		ยาบำรุงร่างกาย ยาช่วยเจริญอาหาร ยาช่วยให้นอนหลับ	ไม่ระบุ
ยาทิพภาค		ยาแก้ปวด ทรมาน ยาช่วยเจริญอาหาร ยาช่วยนอนหลับ ยาแก้ตกเลือด แก้ลงแดง ยาขับลม	ไม่ระบุ
ยาสุขไสยาสน์		ยาบำรุงกำลัง ยาช่วยนอนหลับ ยาช่วยเจริญอาหาร ยาแก้ปวด ทำให้สบายตัว	ไม่ระบุ
ยาอมฤตยโอสถ	ยาแก้ไอชยเหล็ก	ยาบำรุงร่างกาย	ไม่ระบุ
	ยาแก้ไอชยกล่อน 5 ประการ	ยากลุ่มที่มีฤทธิ์แก้ปวด	ไม่ระบุ
	ยาแก้ลมไอชยเสียด	ยากลุ่มที่มีฤทธิ์แก้ปวด	ไม่ระบุ
	ยาชื้อไฟอาวุธ	ยากลุ่มที่มีฤทธิ์แก้ปวด	ไม่ระบุ
	ยาแก้ริดสีดวงมหากาฬ	ยากลุ่มระบบทางเดินอาหาร	ไม่ระบุ
	ยาแก้ลมแก้บิดให้มวนท้อง	ยากลุ่มระบบทางเดินอาหาร	ไม่ระบุ
	ยาแก้โรคสำหรับบุรุษ	ยารักษากระษะบสปีพันซ์	ไม่ระบุ
	ยาชื้อพรหมพักตร์	ยาระบบทางเดินหายใจ	ไม่ระบุ
	ยาแก้ลมอุทรังคมาวาด	ยาแก้ลม	ไม่ระบุ
	ยาแก้ไข้ไอผอมเหลือง	ยาบำรุงร่างกาย	ไม่ระบุ

2. ข้อบ่งใช้ของกัญชา และสารสำคัญที่เกี่ยวข้องในรูปแบบยาแผนปัจจุบัน

2.1 ข้อมูลสำคัญการใช้ทางการแพทย์

สารสำคัญและกลไกการทำงาน

กัญชา มีหลายสายพันธุ์ มีชื่อเดียวคือ สุกุล Cannabis แต่มีสายพันธุ์ย่อยๆ อีกมากมาย สายพันธุ์หลักๆ ในโลกจะมีอยู่ 3 สายพันธุ์ได้แก่ 1.พันธุ์ชาตีว่า (*Cannabis sativa*) 2.พันธุ์อินดิกา (*Cannabis indica*) และ 3.พันธุ์รูเดราลิส (*Cannabis ruderalis*) ซึ่งในแต่ละสายพันธุ์จะมีส่วนประกอบทางเคมีต่าง ๆ กัน ซึ่งเราเรียกว่า Cannabinoids (แคนนาบินอยด์)

ในปัจจุบันมีการค้นพบสารแคนนาบินอยด์ในกัญชาเป็นจำนวนมาก แต่สารที่มีความสำคัญและมีบทบาททางวิทยาศาสตร์นำมาใช้ทางการแพทย์มากที่สุดคือ delta-9-Tetrahydro cannabinoids (เรียกชื่อย่อว่า THC) และ cannabidiol (เรียกชื่อย่อว่า CBD) (Brenneisen, 2007)

THC เป็นส่วนประกอบหลักที่ออกฤทธิ์ทางจิตใจ (major psychoactive component) เป็นสารที่ทำให้รู้สึก “High” (รายงานโดยผู้ใช้กัญชา) มีคุณสมบัติทำให้เกิด euphoriant property (ภาวะเคลิ้มสุข) THC มีฤทธิ์เป็นยาแก้ปวด ยาต้านอาเจียน ยาลดการอักเสบ และยาต้านออกซิเดชั่น (Brenneisen, 2007)

CBD เป็นสารแคนนาบินอยด์หลักอีกตัวที่พบในพืชกัญชา ไม่มีฤทธิ์เสพติดทางจิตใจ (non psychoactive) จับกับ cannabinoid receptor 1 (เรียกชื่อย่อว่า CB1) และ cannabinoid receptor 2 (เรียกชื่อย่อว่า CB 2) ได้น้อยกว่า สามารถต้านฤทธิ์ Psychoactive effects ของ THC ได้, CBD มีฤทธิ์ระงับอาการวิตกกังวล (anxiolytic activity) และ

มีฤทธิ์ต้านการชัก (anticonvulsive) (Brenneisen, 2007)

Cannabinoid receptor มี 2 ชนิดหลักๆ คือ CB1 receptor ซึ่งจะพบต่อมรับสารสื่อประสาทนี้ในระบบสำคัญสำหรับการทำงานในสมองและร่างกาย คือ hippocampus (ความจำ) , cerebral cortex (การรับรู้) cerebellum (การทำงานรวมกันของระบบประสาทเพื่อให้เกิดการเคลื่อนไหวของร่างกาย เป็นต้น ส่วน CB2 receptor เป็นตัวรับสารสื่อประสาทตัวที่สอง พบในระบบภูมิคุ้มกันของร่างกายและระบบประสาทส่วนปลาย ซึ่งการทำงานของสาร Cannabinoids กับ ตัวรับสาร CB1 และ CB2 ที่กระจายอยู่ทั่วร่างกายเรียกว่า “Endocannabinoid System” (Brenneisen, 2007)

Cannabinoids แบ่งออกเป็นสองกลุ่มหลักตามแหล่งที่มา ได้แก่

1. Endogenous cannabinoids หรือเรียกว่า endocannabinoids คือ แคนนาบินอยด์ที่ผลิตขึ้นในสิ่งมีชีวิต พบได้ทั้งในร่างกายมนุษย์และสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนมเกือบทุกชนิด ประกอบด้วยสารสำคัญ 2 ชนิด คือ anandamide และ 2-AG (2-arachidonoylglycerol)

2. Exogenous cannabinoids คือ แคนนาบินอยด์ที่ได้จากการผลิตขึ้นจากห้องปฏิบัติการที่สังเคราะห์และอีกอย่างคือจากพืชกัญชาแคนนาบินอยด์ทั้งสองกลุ่มนี้จะมีกระบวนการทำงานที่เหมือนกัน คือ จับกับตัวรับ cannabinoid receptor ในร่างกาย แต่ส่วนที่ต่างกันคือ แคนนาบินอยด์ที่ผลิตขึ้นในร่างกายจะถูกผลิตแบบเฉพาะกิจ มีหน้าที่ชัดเจนและถูกย่อยสลายไปอย่างรวดเร็ว ต่างจาก cannabinoids ภายนอกที่ได้จากกัญชา จะถูกย่อยสลายได้ช้า นั่นหมายความว่า cannabinoids จากกัญชาจะสามารถกระตุ้นการทำงานของต่อม CB ได้เป็นเวลานานกว่า การที่ระบบ endocannabinoid

system ในร่างกายไม่ปกติ หรือการที่ร่างกายขาดสาร cannabinoids อาจเป็นสาเหตุของการเกิดโรคต่างๆ รวมถึงการได้รับสาร cannabinoids เพื่อไปกระตุ้นการทำงานบางอย่างก็อาจหมายถึงกระบวนการรักษาโรคที่ปัจจุบันยังรักษาได้ยาก (Kano, 2014)

2.2 สารสำคัญในกัญชาที่ใช้ทางการแพทย์

ปัจจุบันมีการพัฒนายามาจากพืช เช่น สก๊ต ออกมา หรือสังเคราะห์ทางเคมีให้มีโครงสร้างเช่นเดียวกับสาร cannabinoids ตัวอย่างเช่น

1. โดรนابينอล (dronabinol) ชื่อการค้าคือ มารินอล (Marinol[®]) เป็นสารสังเคราะห์ของ tetrahydrocannabinol (THC) อยู่ในรูปยาเม็ด มีข้อบ่งใช้ ด้านการอาเจียน กระตุ้นความอยากอาหาร ใช้ป้องกันคลื่นไส้ อาเจียนที่เกิดจากยาที่ใช้รักษาโรคมะเร็ง ใช้ในกรณีที่ผู้ป่วยอื่นแล้วไม่ได้ผล และยังใช้เพิ่มความอยากอาหารในผู้ป่วยโรคเอดส์ มีจำหน่ายในรูปยารับประทานเป็นเม็ดเจลลาติน แคปซูลทั้งในสหรัฐอเมริกาและแคนาดา (Borgelt L et al., 2013)

2. นาบิโลน (nabilone) ชื่อการค้าคือ ซีซาเมท (Cesamet[®]) ซึ่งเป็นอนุพันธ์ของสาร THC ใช้ป้องกันคลื่นไส้ อาเจียนที่เกิดจากยาที่ใช้รักษาโรคมะเร็ง ใช้ในกรณีที่ผู้ป่วยอื่นแล้วไม่ได้ผล มีจำหน่ายในรูปยารับประทานเป็นเม็ดแคปซูล ไม่มีจำหน่ายในสหรัฐอเมริกา มีแต่ในแคนาดา (Borgelt L et al., 2013)

3. นาบิกซิมอล (Nabiximol) ชื่อการค้าคือ ซาติเวกซ์ (Sativex[®]) สกัดจากพืชกัญชาที่ถอดแบบทางพันธุกรรม (cloning) แล้วทำในรูปสเปรย์ เป็นสารสกัดประกอบด้วย tetrahydrocannabinol และ cannabidiol เป็นส่วนประกอบหลักในสัดส่วนที่เกือบเท่าๆ กัน โดยมี THC : CBD = 1.08 : 1 ให้นา โดยสเปรย์พ่นในช่องปาก ได้ลิ้น แทนการสูบ

สามารถลดการปวดประสาท อาการนอนไม่หลับ และรักษาอาการปวดเส้นประสาทอย่างรุนแรง ขึ้นทะเบียนยาในประเทศแคนาดา นิวซีแลนด์และอีก 8 ประเทศในยุโรป (Borgelt L et al., 2013)

พบว่ามีการ ศึกษาที่ใช้กัญชาในทางการแพทย์มากมาย ที่ใช้รักษาในโรคต่างๆ แม้ว่ากัญชาจะเป็นสิ่งที่มีผิดกฎหมายในสหรัฐอเมริกา แต่ก็มี การอนุญาตให้ใช้ทางการแพทย์ได้ถึง ไม่น่ากว่า 23 รัฐ และมีแนวโน้มว่าจะเพิ่มขึ้นอย่างรวดเร็ว โดยการ ใช้กัญชามีหลากหลายวิธี อาจใช้กิน สูดดม หรือพ่นทางใต้ลิ้น (Whiting et al., 2015) (ตารางที่ 2)

(ตารางที่ 3) แสดงให้เห็นว่ามีหลักฐานที่มีคุณภาพน่าเชื่อถือได้ (Moderate-quality Evidence) สำหรับการ ใช้กัญชาทางการแพทย์คือ อาการปวดเรื้อรัง (chronic pain) โดยเฉพาะอาการปวดจากปลายประสาท (neuroleptic pain) หรือปวดจากโรคมะเร็ง (cancer pain) และภาวะกล้ามเนื้อเกร็งเนื่องจากภาวะปลอกประสาทอักเสบ (Spasticity due to multiple sclerosis) โดยใช้สาร cannabinoids ได้แก่ nabiximol, nabilone, THC/ CBD capsule และ dronabinol (Whiting et al., 2015)

นอกจากนี้ พบการศึกษาที่น่ากัญชาไปใช้ในโรคต่างๆ เช่น ด้านการอาเจียนในผู้ป่วยมะเร็งที่ได้รับการรักษาด้วยเคมีบำบัด กระตุ้นความอยากอาหารของผู้ป่วย การสูญเสียน้ำหนักตัว ของผู้ป่วย เอชไอวี อาการนอนไม่หลับ ทูเรตต์ ซินโดรม ความวิตกกังวล โรคจิต ภาวะซึมเศร้า และโรคต่อหิน ผลการศึกษาพบว่า กัญชาน่าจะมีความสัมพันธ์ต่อการทำให้ภาวะของความผิดปกติดีขึ้น แต่ยังไม่มีความสัมพันธ์กันทางสถิติซึ่งอาจเป็นเพราะกลุ่มจำนวนตัวอย่างที่ทำการศึกษาน้อยเกินไป (Whiting et al., 2015)

สำหรับการนำกัญชาไปใช้ในการรักษา มะเร็ง พบว่ามีการศึกษาทั้งในระดับห้องปฏิบัติการ คือในหลอดทดลองและศึกษาในสัตว์ทดลอง โดยมี กลไกเกี่ยวกับการยับยั้งการเติบโตของเซลล์มะเร็ง รวมทั้งการทำให้เซลล์มะเร็งตาย (ตารางที่ 4)

Carlos และคณะ พบว่า กัญชา สามารถ ยับยั้งการเติบโตของเซลล์มะเร็ง gliomas ได้ และพบว่า สาร cannabinoids มีความสามารถในการฆ่า เซลล์มะเร็งแบบเฉพาะเจาะจง หรือกล่าวได้ว่า มัน ทำให้เซลล์มะเร็งตายโดยไม่ทำลายเซลล์ปกติ (selectivity of cannabinoids in antitumor activity) เนื่องจาก CBD และ THC มีกลไกที่แตกต่างกันที่ เหนี่ยวนำให้เกิดการตายของเซลล์มะเร็ง (apoptosis) และการใช้ CBD ร่วมกับ THC จะเป็นการเพิ่มประสิทธิภาพของ cannabinoids ที่มีผลต่อการต้านมะเร็งดีกว่าการใช้สารเชิงเดี่ยว และพบว่า

การใช้แบบผสม ผู้ป่วยจะทนต่อผลข้างเคียงได้ มากกว่าการใช้ THC เดี่ยว ดังนั้นการใช้กัญชาแบบ เป็นพืชสดน่าจะมีประโยชน์ที่ดีกว่า แต่ต้องมีการ พัฒนาวิจัยเพื่อปรับปรุงหาสายพันธุ์ที่เหมาะสม ต่อไป (Carlos et al., 2014)

2.3 ผลข้างเคียงของการใช้กัญชาทางการแพทย์

ผลข้างเคียงของกัญชา ในระยะสั้นพบว่า มี ผลข้างเคียงที่ไม่รุนแรง ได้แก่ มึนงง ปากแห้ง คลื่นไส้ เหนื่อยเพลีย สับสน สูญเสียการทรงตัว ซึ่งเป็นอาการข้างเคียงที่พบได้ในยาทั่วไป (Whiting et al., 2015; Wang et al., 2008) และยังไม่มียาข้อมูลที่แน่ชัดถึงผลการใช้ในระยะยาว จึงควรมีการศึกษา ผลของการใช้กัญชาในระยะยาวต่อไป (Wang et al., 2008)

ตารางที่ 2 แสดงการใช้กัญชาในรูปแบบต่างๆในการรักษาทางการแพทย์³

Intervention (กัญชา/สารสกัดที่ใช้ ในการศึกษา)	US Legal status and Approved Use (ประเภทสารควบคุมตาม สถานะทางกฎหมายของอเมริกา)	Cannabis-Related Properties (ส่วนของพืชที่ ออกฤทธิ์)	Administration Method (วิธีการให้ยา)	Indication (ข้อบ่งใช้)
<i>Cannabis</i> (<i>Marijuana</i>)	สารควบคุม(อนุญาตใช้ทางการแพทย์ใน 23 รัฐ ของอเมริกา)	สารออกฤทธิ์ แคนนาบินอยด์ที่ระเหย เป็นไอที่อุณหภูมิต่างๆ	ไอระเหย สูดควัน	แก้ปวด เซ็กซ์ไอวี
<i>Cannabidiol</i> (<i>CBD</i>)	ไม่ปรากฏถึงการกล่าวถึงการควบคุม	สารออกฤทธิ์ แคนนาบินอยด์หลักจาก พืชกัญชา	แคปซูล (กิน) สเปรย์พ่นในช่องปาก	โรคจิต ความกังวล ต้อหิน
THC	เหมือน cannabis	สารออกฤทธิ์ แคนนาบินอยด์หลัก จากพืชกัญชา	แคปซูล (กิน) สูดควัน สเปรย์พ่นในช่องปาก	ปวด, ทูเรตต์ ซินโดรม ภาวะกล้ามเนื้อเกร็ง, ต้อหิน

ตารางที่ 2 (ต่อ)

Intervention (กัญชา/สารสกัดที่ใช้ ในการศึกษา)	US Legal status and Approved Use (ประเภทสารควบคุมตาม สถานะทางกฎหมายของอเมริกา)	Cannabis-Related Properties (ส่วนของพืชที่ ออกฤทธิ์)	Administration Method (วิธีการให้ยา)	Indication (ข้อบ่งใช้)
THC/CBD	สารควบคุม(อนุญาตใช้ทางการแพทย์ใน 23 รัฐ ของอเมริกา) / ไม่ปรากฏถึงการกล่าวถึงการควบคุม	ส่วนผสมของ CBD และ THC	แคปซูล (กิน)	ภาวะกล้ามเนื้อ เกร็ง
<i>Dronabinol</i>	ได้รับการรับรองจาก US FDA ใช้ ในภาวะเบื่ออาหารในผู้ป่วย HIV และใช้ต้านอาเจียนในผู้ป่วยที่ รักษาด้วยยาเคมีบำบัด	THC สังเคราะห์	แคปซูล (กิน)	คลื่นไส้ อาเจียน, ปวด, ภาวะกล้ามเนื้อ เกร็ง,เฮซไอวี, นอนไม่หลับ
<i>Nabilone</i>	ได้รับการรับรองจาก US FDA เพื่อใช้ต้านอาเจียนในผู้ป่วยที่ รักษาด้วยยาเคมีบำบัดที่ไม่ ตอบสนองต่อการรักษาแบบเดิม	อนุพันธ์ของ แคนนาบินอยด์ สังเคราะห์ที่มีฤทธิ์ ด้าน THC	แคปซูล (กิน)	ภาวะกล้ามเนื้อ เกร็ง,ปวด, นอนไม่หลับ, คลื่นไส้อาเจียน
<i>Nabixmols</i>	ขึ้นทะเบียนยาใน UK ,Spain, Czech ,Germany, Demark ,Sweden, Italy, Austria ,Canada, Poland, France (สำหรับภาวะกล้ามเนื้อเกร็ง เนื่องจากภาวะปลอกประสาท อักเสบ) ปัจจุบันยังไม่ขึ้นทะเบียน ในสหรัฐอเมริกา	แต่ละมิลลิลิตร ประกอบด้วย 27 mg THC และ 25 mg CBD	สเปรย์พ่นใน ช่องปาก	ภาวะกล้ามเนื้อ เกร็ง, ปวด, คลื่นไส้อาเจียน

คำย่อ : CBD, cannabidiol ; US FDA, US Food and Drug Administration; THC, tetrahydrocannabinol

³ อ้างอิงจาก Whiting PF, Wolff S, et al. Cannabinoids for Medical Use A Systematic Review And Meta-analysis. JAMA. 2015; 2459-2460

ตารางที่ 3 แสดงการศึกษาที่มีใช้กัญชาสำหรับรักษาโรคต่างๆที่ได้ผลในการรักษา⁴

แคนนาบินอยด์ (จำนวนการศึกษา)	ข้อบ่งใช้ Indication	ผลลัพธ์ Outcome	ค่าทางสถิติ โดยประมาณ Summary Estimate	คุณภาพ การศึกษา Grade Rating
Smoke THC (1) Nabiximols (7)	ปวดเรื้อรัง (ปวดปลาย ประสาทและปวดจาก โรคมะเร็ง)	Pain reduction $\geq$ 30% NRS or VAS score Follow up 2-15 weeks	OR (95%CI), 1.41(0.99 to 2.00)	ปานกลาง
Nabiximols (6)	ปวดเรื้อรัง (ปวดปลาย ประสาทและปวดจาก โรคมะเร็ง)	Pain NRS score (0-10) Follow up 2-14 weeks	WMD (95%CI) -0.46 (-0.80 to -0.11)	ปานกลาง
Nabiximols (3)	ปวดเรื้อรัง (ปวดปลาย ประสาทและปวดจาก โรคมะเร็ง)	Pain Brief Pain Inventory- short form scale (0-10) Follow up 2-14 weeks	WMD (95%CI) -0.17 (-0.50 to -0.16)	ปานกลาง
Nabiximols (5) Nabilone (1)	ปวดเรื้อรัง (ปวดปลาย ประสาทและปวดจาก โรคมะเร็ง)	Patient global impression of change Follow up 3-14 weeks	OR (95%CI), 2.08(1.21 to 3.59)	ต่ำ
Nabiximols (5)	ปวดเรื้อรัง (ปวดปลาย ประสาทและปวดจาก โรคมะเร็ง)	Neuropathic pain Neuropathic pain scale (0-100)Follow up 5-15 weeks	WMD (95%CI) -3.89 (-7.32 to -0.47)	ปานกลาง
Nabiximols (3)	ปวดเรื้อรัง (ปวดปลาย ประสาทและปวดจาก โรคมะเร็ง)	Quality of life EQ-5D scale (0-100) Follow up 12-15 weeks	WMD (95%CI) -0.01(-0.05 to 0.02)	ปานกลาง
Nabiximols (4) THC/CBD (1) Dronabinol(1)	ระงับภาวะกล้ามเนื้อเกร็ง เนื่องจากภาวะปลอก ประสาทอักเสบ	Spasticity Asthworth spasticity scale Follow up 3-15 weeks	WMD (95%CI) -0.11 (-0.23 to 0.02) -0.32 (-1.59 to 0.95) -0.94 (-2.37 to 0.49)	ปานกลาง
Nabilone (2) Dronabinol(1) THC/CBD (1)	ระงับภาวะกล้ามเนื้อเกร็ง เนื่องจากภาวะปลอก ประสาทอักเสบ	ADLs Barthel index of ADL	WMD (95%CI) -0.58 (-1.73 to 0.56) 0.23 (-0.13 to 0.59) -0.03 (-0.39 to 0.33)	ปานกลาง
Nabiximols (2)	ระงับภาวะกล้ามเนื้อเกร็ง เนื่องจากภาวะปลอก ประสาทอักเสบ	Walking speed as assessed by timing	WMD (95%CI) -0.86 (-3.08 to 1.36)	ปานกลาง

คำย่อ : ADLs, activities of daily living; EQ-5D scale, Euro QoL Five Dimension Scale; NRS, numeric rating scale;
R, odds ratio; VAS, visual analog scale; WMD, weighted mean difference.

⁴ อ้างอิงจาก Whiting PF, Wolff S, et al. Cannabinoids for Medical Use A Systematic Review And Meta-analysis. JAMA. 2015; 2459-2460

ตารางที่ 4 แสดงการศึกษา กัญชาที่ใช้ในการรักษาโรคมะเร็ง⁵

วิธีทดลอง (ระบบ)	จำนวน การศึกษา	สารที่ใช้ใน การศึกษา	ชนิดของผู้เข้าร่วม (ตัวอย่าง)	ผลต่อเซลล์ (กลไกการออกฤทธิ์ระดับเซลล์ และโมเลกุล)
ในหลอดทดลอง (in vitro)	33	Delta-9-THC AJA versus Delta-8-THC AEA CBD	ในเซลล์มะเร็งชนิด Gliomas (การทดลองในหลอดทดลอง)	ยับยั้งการเกิดเซลล์และกระตุ้น กระบวนการตายของเซลล์ การกระตุ้นตัวรับสัญญาณ (e.g. cannabinoids, vanilloids) : receptor independent mechanisms CB1R, CB2R , เพิ่มการหลั่งสาร ceramide
ในสัตว์ทดลอง (in vivo)	16	Delta-9-THC CBD AJA versus Delta-8-THC	ในเซลล์ของสัตว์ทดลองที่เป็น glioma (tumor-bearing rats, การ เพาะชิ้นเนื้อ(Biopsy)จาก ผู้ป่วยที่เป็นมะเร็งชนิด Glioblastoma multiforme (GBM)	การทดลองในสัตว์ทดลองทั้งหมด : สารแคนาบินอยด์มีผลลดขนาดของ เซลล์มะเร็ง ลดปริมาณเซลล์มะเร็งอย่างมี นัยสำคัญ ผ่านกระบวนการกินตัวเองของเซลล์ (autophagy) ;การเพาะชิ้นเนื้อผู้ป่วย เกี่ยวข้องกับตัวรับสัญญาณ CB1 และ CB2 receptors
ในคน (การทดลองทาง คลินิกระยะ นำร่อง) (Pilot phase I clinical trial)	1	ฉีดเข้าภายใน กะโหลกศีรษะ (Intracranial administration) of Delta-9- THC เริ่มต้นที่ 3-6 วันหลังผ่าตัด	ผู้ป่วยที่เป็นมะเร็งชนิด gliomas (Patients with gliomas)	กระบวนการตายของเซลล์ ลดการกำเนิดใหม่ของเซลล์มะเร็ง ลดการกำเนิดหลอดเลือดใหม่ของ เซลล์มะเร็ง(แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ) การให้ยาในรูปแบบนี้ผู้ป่วยทั้งหมดมี ความปลอดภัยและไม่ได้รับอาการ ข้างเคียงที่ร้ายแรงจากยา

⁵ อ้างอิงจาก Carlos F, Rocha M, Guilherme J, et al. Systematic review of literature on clinical and experimental trials on the antitumor effects of cannabinoids in gliomas. *J Neurooncol* 2014 (116) :11-24.

อภิปรายและสรุปผลการวิจัย

กัญชาเป็นพืชสมุนไพรที่มีประโยชน์ทางการแพทย์ ซึ่งมีหลักฐานทางวิชาการสนับสนุนทั้งแพทย์แผนไทยและแผนปัจจุบัน ชี้ให้เห็นสรรพคุณและความปลอดภัย

มีการใช้กัญชาในหลายรูปแบบ เช่น พืชสด สารสกัด สารสังเคราะห์ cannabinoids อย่างไรก็ตามพบการศึกษาของ cannabis ในพืชทั้งต้นน้อยกว่า สารสกัด cannabinoids อาจเป็นเพราะกฎหมายมีการควบคุม และมีจำนวนผู้ป่วยน้อย

มีหลักฐานที่มีคุณภาพน่าเชื่อถือได้สำหรับการใช้กัญชาทางการแพทย์ คือ อาการปวดเรื้อรัง (chronic pain) โดยเฉพาะอาการปวดจากปลายประสาท (neuroleptic pain) หรือปวดจากโรคมะเร็ง (cancer pain) โดยสารที่มีผลลดปวดได้สูงสุด คือ การใช้ smoked THC และภาวะกล้ามเนื้อเกร็งเนื่องจากภาวะปลอกประสาทอักเสบ (spasticity due to multiple sclerosis) และพบการศึกษาของกัญชาในการรักษามะเร็ง โดยเป็นการศึกษาในระดับห้องปฏิบัติการ และในสัตว์ทดลอง ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของ รพ.ราชวิถี ปี 2010 ศึกษาผลของ THC ต่อเซลล์มะเร็งท่อน้ำดี (cholangiocarcinoma cells) พบว่า สาร THC ในขนาดต่ำๆ 20-40 ไมโครโมล ยับยั้งการสร้างเซลล์มะเร็ง และในขนาดสูง 40-100 ไมโครโมล สามารถทำลายเซลล์มะเร็งได้ (apoptosis) (Leelawat et al., 2010)

การศึกษาเรื่องกัญชา มีมิติที่มากเกี่ยวข้องหลากหลาย ได้แก่ มิติประโยชน์ทางการแพทย์ มิติทางสังคมวัฒนธรรมและวิถีชีวิต และมิติความมั่นคงด้านยาและสุขภาพ ซึ่งการศึกษาค้นคว้าให้ครอบคลุมทั้งสามมิติดังกล่าว จะนำไปสู่ข้อเสนอเชิงนโยบายในการที่จะพิจารณานำพืชกัญชามาใช้ประโยชน์ทางการแพทย์ได้อย่างเหมาะสมและปลอดภัย

หากจะนำกัญชามาใช้ประโยชน์ทางการแพทย์แล้ว สิ่งที่น่าสนใจคือ กฎหมายควรจะกำหนดอย่างไร ในเอกสารประกอบการประชุมวิชาการ กฎหมายการใช้กัญชาเพื่อประโยชน์ทางการแพทย์ (Rujthamrong, 2016) ได้ยกตัวอย่างของประเทศแคนาดาซึ่งเป็นประเทศที่มีกฎหมายรองรับแล้ว โดยแคนาดาออกประกาศเมื่อวันที่ 5 สิงหาคม 2559 ได้มีระเบียบว่าด้วยเข้าถึงกัญชาเพื่อประโยชน์ทางการแพทย์ (access to cannabis for

medical purposes regulations) โดยกล่าวถึงการเข้าถึงกัญชาทางการแพทย์ของแคนาดาจะต้องซื้อจากผู้ผลิตที่ได้รับอนุญาต (ผู้ผลิตกัญชาแห้ง ผู้ผลิตกัญชาสด และน้ำมันกัญชา) ปัจจุบันมีอยู่ 35 รายทั่วประเทศ มีการจำกัดปริมาณการใช้ส่วนตัว หรือจำกัดปริมาณการผลิต โดยปริมาณสูงสุดที่ครอบครองได้ น้อยกว่า 30 เท่าของปริมาณต่อวันที่ผู้ประกอบวิชาชีพด้านสุขภาพสั่งจ่าย หรือกัญชาแห้ง 150 กรัม อย่างไรก็ตามบุคคลที่ต้องการเข้าถึงกัญชาทางการแพทย์จะไม่ได้รับอนุญาตให้ผู้อื่นใช้กัญชาของตน ไม่อนุญาตให้นำเข้าหรือส่งออกส่วนใดส่วนหนึ่งของกัญชาหรือเมล็ดกัญชา

คำถามต่อไปคือ คนไทยจะมีสิทธิ์ในการเข้าถึงยาหรือการรักษาที่มาจากการใช้สมุนไพรกัญชา ได้อย่างไร ควรมีการใช้กัญชาในแบบสมุนไพร หรือ ยาสำเร็จรูป หรือทะเบียนตำรับ

กิตติกรรมประกาศ

ได้รับทุนสนับสนุนโดยแผนงานศูนย์วิชาการเฝ้าระวังและพัฒนาระบบยา (กพย.) ภายใต้การสนับสนุนของสำนักงานกองทุนสนับสนุนการสร้างเสริมสุขภาพ (สสส.)

References

- Borgelt L, Franson K, Nussbaum A, Wang G.
The pharmacologic and clinical effects of medical cannabis. *Pharmacotherapy* 2013 Feb; 33(2): 195-209.
- Brenneisen R. Chemistry and analysis of phytocannabinoids and other cannabis constituents. In:
- Carlos F, Rocha M, Guilherme J, et al.
Systematic review of literature on clinical and experimental trials on the antitumor effects of

- cannabinoids in gliomas. *J Neurooncol* 2014 (116) :11-24.
- Hazekamp A, Ware MA, Muller-Vahl KR, AbramsD, Grotenhermen F. The medicinal use of cannabis and cannabinoids-an international cross-sectional survey on administration forms. *J Psychoactive Drugs*. 2013; 45(3): 199-210.
- Kano M. Control of synaptic function by endocannabinoid-mediated retrograde signaling. *Proc. Jpn. Acad., Ser. B Phys Biol Sci* 2014; 90 (7): 235-250.
- Kramer JL. Medical Marijuana for Cancer .*CA Cancer L Clin* 2015 (65): 109-122
- Leelawat S, Leelawat K, Narong S and Matangkasombut O. The Dual Effect of Δ^9 -Tetrahydrocannabinol on Cholangiocarcinoma Cells : Anti-Invasion Activity at Low Concentration and Apoptosis Induction at High Concentration . *Informa Healthcare; Cancer Investigation* 2010, (28): 357-363.
- Moher D, Shamseer L, Clarke M, et al. Preferred reporting items for systematic review and meta-Analysis protocols (PRISMA-P) 2015 statement. *Systematic Reviews*. 2015;4(1):1.
- Office of National Drug Control Policy. Marijuana Resource Center: State Laws Related to Marijuana. <https://www.whitehouse.gov/ondcp/state-laws-related-to-marijuana>. Accessed May 18,2015.
- Picheansoonthon C, Chawalit M, Jeerawong W. Explanation Lord Vishnu texts Dispensary (Pra-Osoth-Pra-Naray) Volume celebration 72 year maharajah 5 DEC 1999 –2001: 5, 34, 37, 99-100, 107 , 207-209.
- Prapaspong B, et al. Textbook of Medical Aid”(Pat-Sard-Song-Kraw) : Medical wisdom and literary Heritage of the nation.Bangkok : Thailand Language Department of the Ministry of Education., 1999.
- Rujanathamrong P, Management of Krathom and Marijuana for Medicine and Health, social security, Thailand. (Conference proceedings 27 Sep 2016)
- Samkosed W. Marijuana is cute (Online). 2013 Aug 27 (cited 2016 Oct 14); Available from <http://www.bangkokbiznews.com/blog/detail/525156>
- United Nations. Single Convention on Narcotic Drugs, 1961. New York, NY: *United Nations*; 1962.
- Wang T, Collet JP, Shapiro S, Ware M. Adverse effects of medical cannabinoids : a systematic review. *CMAJ* 2008 Jun 17; 178(13): 1669-1678
- Whiting PF, Wolff S, Deshpande S, et al. Cannabinoids for Medical Use A Systematic Review And Meta-analysis. *JAMA* 2015 Jun 23;30(313): 2456-2473.