Thai Journal of Pharmacy Practice

บทความวิจัย

การทบทวนวรรณกรรมแบบกำหนดขอบเขตเพื่อวิเคราะห์อันตรกิริยาระหว่างกัญชาต่อยาที่ใช้ในกลุ่มโรคไม่ติดต่อเรื้อรัง

วริทธิ์ เรืองเลิศบุญ, สุพัตรา ลิ่มสุวรรณโชติ, สุชารัศมิ์ ตั้งสุขฤทัย, วันดี อุดมอักษร

สาขาวิทยาศาสตร์สุขภาพและวิทยาศาสตร์ประยุกต์ (หลักสูตรเภสัชวิทยา) คณะวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์

บทคัดย่อ

วัตถุประสงค์: เพื่อรวบรวมและประมวลผลการศึกษารวมถึงการรายงานถึงอุบัติการณ์เกี่ยวกับผลของอันตรกิริยาจากการใช้พืชกัญชาและสารสกัดที่ได้จากกัญชาต่อกลุ่มยารักษาโรคไม่ติดต่อเรื้อรัง **วิธีการ:** การวิจัยทบทวนวรรณกรรมแบบกำหนดขอบเขต โดยระบุคำสืบค้นและรูปแบบการสืบค้นอย่างเป็นแบบแผนเพื่อรวบรวมบทความวิชาการที่เกี่ยวข้องในมนุษย์ การศึกษาสืบค้นบทความวิชาการในฐานข้อมูล PubMed และ Embase ที่ตีพิมพ์ระหว่างวันที่ 1 มกราคม 2555 จนถึง 30 พฤศจิกายน 2565 การสืบค้นทำโดยผู้วิจัย 2 คนแบบเป็นอิสระต่อกัน **ผลการวิจัย:** บทความวิชาการจำนวน 15 บทความถูกคัดเลือกเข้าสู่การวิเคราะห์ ผลอันตรกิริยาจากกัญชาส่วนใหญ่เป็นไปตามลักษณะทางเภสัชจลนศาสตร์ของสารสำคัญจากพืชกัญชา โดยผลการรบกวนในขั้นตอนการแปรสภาพยาเป็นสาเหตุหลักที่นำไปสู่ผลลัพธ์ที่เปลี่ยนแปลงของคู่ยาที่มีการใช้ร่วมกับพืชกัญชาหรือสารจากกัญชา **สรุป:** การใช้กัญชาร่วมกับยารักษาโรคหลาย ๆ กลุ่ม จำเป็นต้องมีการใช้อย่างระมัดระวัง โดยเฉพาะกลุ่มยาที่มีวิถีการแปรสภาพเดียวกับสารจากกัญชา เนื่องจากมีความเสี่ยงสูงต่อการเปลี่ยนแปลงทางเภสัชจลนศาสตร์ของคู่ยาที่ใช้ร่วมกันจนนำไปสู่ความล้มเหลวทางการรักษาได้ ดังนั้นการใช้ผลิตภัณฑ์กัญชาเพื่อการแพทย์จะสามารถบรรลุวัตถุประสงค์ได้หากมีมาตรการและแนวปฏิบัติที่เหมาะสม หน่วยงานที่เกี่ยวข้องควรให้ความสำคัญกับการสื่อสารให้ความรู้แก่ภาคประชาชน รวมถึงผู้มีส่วนร่วมทุกภาคส่วนเพื่อปรับมุมมองทางความคิดให้เป็นไปในแนวทางเดียวกันและเป็นไปในทางที่ถูกต้อง

คำสำคัญ: กัญชา อันตรกิริยาระหว่างยา ยารักษาโรคไม่ติดต่อเรื้อรัง การทบทวนวรรณกรรมแบบกำหนดขอบเขต

รับต้นฉบับ: 5 ก.ค. 2566, **ได้รับบทความฉบับปรับปรุง**: 22 ส.ค. 2566, **รับลงตีพิมพ์**: 26 ส.ค. 2566

ผู้ประสานงานบทความ: วริทธิ์ เรืองเลิศบุญ สาขาวิทยาศาสตร์สุขภาพและวิทยาศาสตร์ประยุกต์ (หลักสูตรเภสัชวิทยา) คณะวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัย สงขลานครินทร์ อำเภอหาดใหญ่ จังหวัดสงขลา 90110 **E-mail**: warit.r@psu.ac.th

TJPP วารสารเภสัชกรรมไทย ปีที่ 16
เล่มที่ 3 ก.ค.-ก.ย. 2567

PRINCE OF SONGKLA UNIVERSITY
Thai Journal of Pharmacy Practice

Research article

A Scoping Review of Literature to Analyse the Interaction between Cannabis and Drugs Used in Non-Communicable Diseases

Warit Ruanglertboon, Supattra Limsuwanchote, Sucharat Tungsukruthai, Wandee Udomuksorn

Discipline of Pharmacology, Division of Health and Applied Sciences, Faculty of Science, Prince of Songkla University

Abstract

Objective: To collect and analyse research data, as well as report of incidents related to the interaction effects of use of cannabis and its extracts with medications for non-communicable diseases. **Method:** The research was a scoping review using sytematic search terms and search formats focusing on relevant scientific articles related to humans. The scientific articles from PubMed and Embase databases were searched from January 1, 2012, to November 30, 2022. The searches were conducted independently by two researchers. **Results:** A total of 15 selected articles were included for analysis. The interaction effects of cannabis were consistent with the pharmacological characteristics of key substances derived from cannabis plants. Herein, interference in the metabolism process was the primary cause leading to altered outcomes of drug concomitantly used with cannabis or cannabis-derived products. **Conclusion:** Co-administration of cannabis with various groups of medications requires caution, particularly for drugs with similar metabolic pathways as cannabis-derived substances. As such, there is a high risk of pharmacokinetic changes of concomitantly used medications, which may ultimately result in treatment failure. Therefore, the medical use of cannabis products could achieve its objectives if appropriate measures and practices are implemented. Relevant organizations should prioritize effective communication to educate the public, including all stakeholders, in order to align their perspectives and promote proper understanding.

Keywords: cannabis, drug interaction, medicines for non-communicable disease, scoping review

บทนำ

กัญชา (*Cannabis sativa*, *C. indica, C ruderalis*) จัดเป็นพืชที่มีประวัติการถูกนำมาใช้ในกิจกรรมต่าง ๆ ของมนุษย์อย่างยาวนาน ซึ่งถือเป็นหนึ่งในพืชเก่าแก่ชนิดหนึ่งที่มีข้อมูลบันทึกไว้ในประวัติศาสตร์อย่างชัดเจนทั้งในฝั่งเอเชียและยุโรป ข้อมูลของการใช้กัญชาจากบันทึกประวัติศาสตร์พบว่ามีจุดประสงค์ของการใช้หลากหลายรูปแบบ ไม่ว่าจะเป็นในเชิงสันทนาการ การประยุกต์ใช้เป็นยาสมุนไพรเพื่อการรักษา หรือแม้กระทั่งใช้ในพิธีกรรมทางไสยศาสตร์ (1) ในยุคปัจจุบันเมื่อวิทยาการเริ่มก้าวหน้าขึ้น กัญชาได้ถูกหยิบขึ้นมาเป็นประเด็นทางสังคมอีกครั้งโดยมีพื้นฐานจากการวิจัยและสมมติฐานที่มุ่งชี้ถึงประโยชน์ของกัญชาในทางการแพทย์

สถานการณ์กัญชาในประเทศ (พ.ศ.2559 - 2565)

ประเทศไทยนับเป็นประเทศแรกในภูมิภาคเอเชียที่มีการปรับเปลี่ยนสถานะทางกฎหมายของกัญชาจากเดิมซึ่งจัดอยู่ในประเภทพืชเสพติดที่ต้องมีการควบคุม กลายเป็นสถานะที่สามารถใช้ได้ทั่วไปเพื่อมุ่งหวังประโยชน์ทางการแพทย์จนกลายเป็นสิ่งที่ประชาชนรวมทั้งสื่อต่าง ๆ เรียกการเปลี่ยนแปลงทางกฎหมายดังกล่าวเป็นชื่อแบบไม่เป็นทางการว่า “นโยบายกัญชาเสรี” การดำเนินการแก้ไขข้อกฎหมายเกี่ยวกับการใช้กัญชาในประเทศไทยเริ่มเกิดขึ้นในปี พ.ศ. 2559 ในช่วงแรกของการปรับเปลี่ยน กัญชายังคงเป็นยาเสพติดให้โทษในประเภทที่ 5 โดยพระราชบัญญัติยาเสพติดให้โทษ (ฉบับที่ 7) ซึ่งมีผลในวันที่ 18 กุมภาพันธ์ 2562 เปิดโอกาสให้มีการขออนุญาตครอบครองหรือนำไปใช้ได้หากเป็นไปตามวัตถุประสงค์ตามประกาศกระทรวงสาธารณสุข ทำให้การใช้กัญชาเพื่อประโยชน์ทางการแพทย์เป็นสิ่งที่ถูกต้องตามกฎหมาย ต่อมามีการยกเลิกพระราชบัญญัติยาเสพติดให้โทษ และมีประกาศกระทรวงสาธารณสุข เรื่องระบุชื่อยาเสพติดให้โทษในประเภทที่ 5 พ.ศ.2565 ออกตามประมวลกฎหมายยาเสพติดซึ่งเป็นกฎหมายฉบับใหม่ที่ถูกประกาศใช้แทนที่พระราชบัญญัติยาเสพติดให้โทษ ทั้งนี้ตั้งแต่วันที่ 9 มิถุนายน พ.ศ. 2565 พืชกัญชาไม่ถือเป็นยาเสพติดให้โทษในประเภทที่ 5 อีกต่อไป อย่างไรก็ตาม สารสกัดจากทุกส่วนของพืชกัญชายังคงถือเป็นยาเสพติดให้โทษในประเภทที่ 5 ยกเว้นสารสกัดที่มีปริมาณ tetrahydrocannabinol (THC) ร้อยละ 0.2 โดยน้ำหนักที่ได้รับอนุญาตให้สกัดจากพืชกัญชาที่ปลูกภายใน ประเทศหรือสารสกัดจากเมล็ดกัญชาที่ได้จากการปลูกในประเทศ ในปัจจุบันผลิตภัณฑ์กัญชาซึ่งไม่ใช่ยาเสพติดให้โทษ ถูกควบคุมโดยกฎหมายผลิตภัณฑ์สุขภาพต่าง ๆ เช่นอาหารผสมกัญชาถูกควบคุมโดยพระราชบัญญัติอาหาร ส่วนผลิตภัณฑ์กัญชาทางการแพทย์ถูกควบคุมโดยพระราชบัญญัติผลิตภัณฑ์สมุนไพร เป็นต้น

อย่างไรก็ตาม การที่ประชาชนทั่วไปรวมถึงผู้ประกอบการที่ใช้กัญชาเป็นองค์ประกอบในผลิตภัณฑ์สุขภาพ เช่น อาหารผสมใบกัญชา เครื่องดื่มผสมกัญชา อาจนำไปสู่ผลกระทบที่เป็นอันตรายต่อสุขภาพของผู้ใช้ผลิตภัณฑ์สุขภาพ ยกตัวอย่างในประเทศแคนาดาซึ่งพบว่าหลังจากการประกาศให้การใช้กัญชาเป็นสิ่งที่ถูกต้องตามกฎหมาย อัตราการบริโภคหรือการใช้กัญชาเพิ่มขึ้นจากร้อยละ 14 เป็นร้อยละ 20 ในกลุ่มประชากรชายที่มีอายุน้อย ซึ่งตัวเลขที่เพิ่มขึ้นดังกล่าวเกิดขึ้นในทิศทางเดียวกันกับการเพิ่มขึ้นของการเข้ารักษาตัวในโรงพยาบาลอันเนื่องมาจากกัญชา (2-4) การใช้กัญชาเกิดขึ้นได้หลายรูปแบบ ในกรณีที่เป็นการใช้เพื่อสันทนาการมักมีการบริหารยาผ่านทางการสูบ (5) ซึ่งจัดเป็นรูปแบบที่เกิดผลการออกฤทธิ์เร็วที่สุดและมีลักษณะทางเภสัชจลศาสตร์ใกล้เคียงกับการบริหารยาผ่านหลอดเลือด โดยเกิดการแสดงผลการตอบสนองภายใน 3-10 นาที (6) จากรายงานวิจัยในประเทศไทย (7) พบว่า ผู้ที่ใช้กัญชาส่วนใหญ่ (ร้อยละ 74) เข้าถึงกัญชาผ่านช่องทางที่ไม่ถูกรับรองทางกฎหมาย เช่น ตลาดมืดหรือซื้อผ่านทางคนรู้จัก โดยมีเพียงส่วนน้อยเท่านั้น (ร้อยละ 26) ที่เข้ารับกัญชาผ่านช่องทางที่ถูกต้องหรือได้รับการรับรองทางกฎหมาย เช่น คลินิกแพทย์แผนไทยหรือโรงพยาบาลสังกัดภาครัฐที่มีคลินิกกัญชาเฉพาะทาง (2) จากข้อมูลดังกล่าวทำให้เป็นที่น่ากังวลว่า การเข้าถึงกัญชาผ่านช่องทางนอกเหนือจากแหล่งที่ได้รับการรับรองอาจมีปัจจัยเสี่ยงในเรื่องของการควบคุมปริมาณสารสำคัญที่ไม่เหมาะสม รวมถึงประเด็นของการปนเปื้อนด้วยสารพิษอื่น ๆ เช่น เชื้อรา (เช่น *Aspergillus* (8, 9)) และเชื้อแบคทีเรียหลายชนิด (เช่น *Salmonella spp., Streptococcus*) อันเนื่องมาจากการจัดเก็บที่ไม่ได้มาตรฐาน (10) ซึ่งเป็นที่มาของการได้รับสารไม่พึงประสงค์เข้าสู่ร่างกายของผู้ใช้กัญชา ซึ่งท้ายที่สุดอาจเป็นโทษต่อร่างกายมากกว่าผลในเชิงการรักษา

นอกเหนือจากนั้นยังมีข้อสรุปจากงานวิจัยระบุว่าผู้ที่สูบกัญชาเป็นกิจวัตรจะมีระดับของสาร THC ในร่างกาย

รวมถึงปริมาณสารดังกล่าวในกระแสเลือดมากกว่าผู้ใช้กัญชาที่มีการสูบเพียงครั้งคราว จึงเป็นปัจจัยเสริมทำให้กลุ่มประชากรดังกล่าวมีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะพิษจากกัญชา (intoxication) ซึ่งในหลายรายจำเป็นต้องส่งตัวเข้าแผนกฉุกเฉินของโรงพยาบาลเพื่อรักษาภาวะพิษที่เกิดขึ้น การวิจัยในอดีตพบว่า มากกว่าร้อยละ 90 ของผู้ใช้กัญชาจนเกิดพิษและถูกส่งตัวเข้าโรงพยาบาลนั้น เกิดขึ้นเนื่องจากการบริหารยาด้วยการสูบ (11) ในขณะที่การได้รับกัญชาในรูปแบบรับประทานสามารถทำให้เกิดภาวะพิษจากกัญชาได้เช่นกัน แต่ลักษณะการเกิดจะช้ากว่าการสูบ (delayed onset) (12, 13)

ความสามารถในการเข้าถึงกัญชาเพื่อเสพโดยไม่ใช่วัตถุประสงค์ทางการแพทย์เป็นตัวแปรสำคัญต่ออุบัติการณ์ของโรคหรือสภาวะทุพพลภาพ จากรายงานวิจัยในต่างประเทศพบว่า การใช้กัญชามีผลเชื่อมโยงต่อการเสพติดสุราอย่างมีนัยสำคัญ โดยพบว่า ที่เวลาสามปีหลังจากเริ่มต้นการเก็บข้อมูลพบว่า ผู้ที่ได้รับกัญชามีความเสี่ยงต่อการเสพติดสุราเพิ่มขึ้นประมาณ 5 เท่าเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ไม่ได้รับกัญชา (14) นอกจากนั้นยังมีงานวิจัยที่บ่งชี้ว่ากัญชาเป็นเสมือนปัจจัยส่งเสริมที่นำไปสู่การใช้สารเสพติดชนิดอื่น (gateway drugs) เช่น กลุ่มประชากรวัยรุ่นที่ใช้กัญชามีแนวโน้มในการใช้โคเคนมากกว่ากลุ่มที่ไม่เคยใช้กัญชาถึง 104 เท่า (15, 16)

หลังจากมีประกาศกระทรวงสาธารณสุข เรื่องระบุชื่อยาเสพติดให้โทษในประเภทที่ 5 ออกตามประมวลกฎหมายยาเสพติด ซึ่งกำหนดว่า กัญชาทุกส่วนไม่ถือเป็นยาเสพติดตั้งแต่วันที่ 9 มิถุนายน พ.ศ. 2565 พบว่า ภาคประชาชนได้นำกัญชามาเป็นส่วนประกอบในอาหารหลายชนิด เช่น ไก่ย่าง น้ำปลาร้า คุกกี้ บราวนี่ เค้ก หรือแม้กระทั่งเครื่องดื่มกัญชา เป็นต้น (17, 18) ในเดือนมิถุนายน 2565 เริ่มมีอุบัติการณ์ที่เกี่ยวข้องกับผลกระทบจากการใช้กัญชาเกิดขึ้น สื่อกระแสหลักรายงานเกี่ยวกับการเพิ่มขึ้นของการเข้ารักษาตัวในโรงพยาบาลอันเนื่องมาจากพิษจากการใช้กัญชาทั้งแบบเสพเป็นสารเดี่ยวหรือการบริโภคอาหารที่ผสมกัญชาโดยที่ตัวผู้บริโภคอาจจะรู้ตัวหรือไม่รู้ตัว ทั้งนี้ยังพบการรายงานเกี่ยวกับการเสียชีวิตอันเนื่องจากพิษแบบเฉียบพลันจากกัญชาเช่นกัน (19) ภายหลังจึงได้มีการออกประกาศกระทรวงสาธารณสุขเรื่องผลิตภัณฑ์อาหารที่มีส่วนประกอบของส่วนของกัญชาหรือกัญชง (ตุลาคม พ.ศ.2565) ซึ่งได้มีการกำหนดมาตรฐานปริมาณของสาร THC และ cannabidiol (CBD) รวมถึงมาตรการด้านความปลอดภัยอื่น ๆ เช่น สารพิษตกค้าง ข้อความระบุวิธีใช้ หรือปริมาณบริโภคต่อครั้ง เป็นต้น (20) และมีคำแนะนำว่า ผู้ที่มีอายุต่ำกว่า 20 ปี หญิงตั้งครรภ์ หญิงให้นมบุตร ผู้มีที่โรคประจำตัว โดยเฉพาะโรคหลอดเลือดหัวใจและสมอง โรคระบบประสาทและโรคทางจิตเวช ควรระมัดระวังการใช้กัญชา อย่างไรก็ตามจากรายงานข้อมูลผู้เจ็บป่วยจากการได้รับกัญชาของศูนย์พิษรามาธิบดี ระหว่างเดือนมิถุนายน - สิงหาคม พ.ศ. 2565 พบว่า มีผู้ป่วยที่มีประวัติสัมผัสกัญชาทั้งสิ้น 212 คน โดยในจำนวนนี้มีผู้ป่วยที่มีวัตถุประสงค์การใช้เพื่อสันทนาการ (ร้อยละ 41.0) ทดลองใช้ (ร้อยละ 27.4) รักษาโรค (ร้อยละ 7.5) ไม่มีเจตนาใช้กัญชา (ร้อยละ 5.2) และไม่ระบุวัตถุประสงค์ (ร้อยละ 18.9) โดยอาการผิดปกติที่พบได้แก่ อาการในระบบหัวใจและหลอดเลือด (ใจสั่น ความดันโลหิตสูง เจ็บแน่นหน้าอก) ระบบทางเดินอาหาร (คลื่นไส้ อาเจียน ปวดท้อง) ระบบประสาท (มึนงง สับสน เกร็ง ชัก) และอาการอื่น ๆ (หอบเหนื่อย ปากคอแห้ง อ่อนเพลีย) ในจำนวนนี้มีผู้ป่วยที่ต้องเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลร้อยละ 59.4 และมีผู้เสียชีวิต 1 คน (21) จากข้อมูลดังกล่าวจะเห็นได้ว่าประชาชนมีโอกาสได้รับกัญชาทั้งโดยรู้ตัวและไม่รู้ตัว ซึ่งอาจส่งผลเสียต่อสุขภาพโดยเฉพาะในผู้ที่มีโรคประจำตัว

เภสัชพลศาตร์ของกัญชา

ในร่างกายมนุษย์มีการทำงานของระบบเอนโดแคนนาบินอยด์ (endocannabinoid systems, ECS) ซึ่งทำหน้าที่เกี่ยวกับการรักษาสมดุลในร่างกาย (homeostasis) ควบคุมกระบวนการทางสรีรวิทยาและการทำงานของระบบประสาท เช่น ความอยากอาหาร การนอนหลับ การตอบสนองต่อการเจ็บปวด อาการชัก และการเรียนรู้ เป็นต้น (22) ซึ่งในระบบ ECS ประกอบด้วยสาร cannabinoids ที่สร้างขึ้นได้เองภายในร่างกาย (endogenous cannabinoids; endocannabinoids) และตัวรับแคนนาบินอยด์ (cannabinoid receptors) ในส่วนของ cannabinoid receptors จัดเป็น G-protein coupled receptor (GPCRs) ซึ่งประกอบไปด้วย cannabinoid receptor 1 (CB1) และ cannabinoid receptor 2 (CB2) โดยตัวรับ CB1 ส่วนใหญ่พบได้ในระบบประสาทส่วนกลาง ส่วนตัวรับ CB2 ส่วนใหญ่พบในระบบภูมิคุ้มกันและหลอดเลือด รวมไปถึงบริเวณที่มักเกิดอาการบาดเจ็บหรืออักเสบ (23)

จากรายงานวิจัยตั้งแต่อดีตจนถึงปัจจุบันมีการค้นพบสารที่เป็นองค์ประกอบในพืชกัญชามากกว่า 421 ชนิด โดยสารที่ถูกจัดว่าเป็นสารประเภท cannabinoids มีประมาณ 61 ชนิด (13, 24, 25) ในจำนวนของสารกลุ่ม cannabinoids ทั้งหมดดังกล่าว สาร THC และ CBD เป็นสารที่ถูกศึกษาเกี่ยวกับลักษณะทางเภสัชวิทยาอย่างชัดเจนที่สุดและมีบทบาทสำคัญในการประยุกต์ใช้ทางการแพทย์ สาร CBD และ THC สามารถเข้าจับกับ cannabinoid receptors ทั้ง CB1 และ CB2 ได้เช่นเดียวกันกับสาร endocannabinoids โดยสาร THC มีฤทธิ์ต่อจิตประสาท (psychoactive agent) ส่วน CBD ไม่มีฤทธิ์ดังกล่าว โดยมีรายงานว่าสาร CBD ไม่มีผลต่อการเกิดประสาทหลอน แต่สามารถบรรเทาอาการวิตกกังวลและสามารถต้านอาการชักได้ ในขณะเดียวกันยังมีผลลดอาการข้างเคียงจากฤทธิ์ของสาร THC (26, 27)

กลไกการออกฤทธิ์ของสารในกลุ่ม cannabinoids เริ่มจากการเข้าจับกับตัวรับไม่ว่าจะเป็น CB1 หรือ CB2 ซึ่งจะส่งผลให้ presynaptic adenylate cyclase ลดลง จากนั้นเกิดการลดระดับของ cAMP ทำให้ส่งผลลด calcium ion influx แต่ไปเพิ่ม potassium efflux แทน ผลลัพธ์ที่ได้คือการเกิด hyperpolarization ของ presynaptic cell ทำให้มีการปลดปล่อยสารสื่อประสาทลดลง งานวิจัยระบุว่า สาร THC มีความจำเพาะต่อตัวรับ CB1 ซึ่งมีตำแหน่งของการแสดงออกอยู่ที่ presynaptic glutamatergic neurons และ GABAergic neurons ดังนั้นการจับกับตัวรับ CB1 ที่ตำแหน่งดังกล่าวจึงส่งผลให้เกิดการยับยั้งการปลดปล่อยสารสื่อประสาท glutamate จาก glutamatergic neuron และสารสื่อประสาท GABA จาก GABAergic neurons ดังนั้นจึงส่งผลให้การหลั่งสารสื่อประสาททั้งสองชนิดลดลง จึงเป็นที่มาของแนวทางการประยุกต์เพื่อนำไปใช้รักษาผู้ป่วยโรคปลอกประสาทเสื่อมแข็งที่เกิดอาการกล้ามเนื้อหดเกร็งและผู้ป่วยที่มีอาการปวดประสาทที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาชนิดอื่น ๆ อย่างไรก็ตามสาร THC มีฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาเป็นสารเชิงกระตุ้นระบบประสาทส่วนกลาง โดยให้ผลเกิดอาการเคลิ้มสุข (euphoria) และสามารถนำไปสู่อาการทางจิตเภท (psychosis) ได้

นอกเหนือจากการออกฤทธิ์ผ่านทาง cannabinoid receptors พบว่า สาร cannabinoids สามารถออกฤทธิ์ผ่านการจับกับตัวรับชนิดอื่น ๆ ที่ควบคุมการทำงานในร่างกาย เช่น serotonin receptor, opioid receptor และ β-adrenergic receptor ได้เช่นกัน การที่สาร cannabinoids มีความสามารถในการจับกับตัวรับได้อย่างหลากหลาย จึงเป็นที่มาของข้อควรระวังในการใช้สารดังกล่าว (28, 29) เมื่อเกิดการกระตุ้นที่ตัวรับ จึงอาจเกิดผลยับยั้งหรือเพิ่มการปลดปล่อยสาร acetylcholine, L-glutamate, γ-aminobutyric acid, noradrenaline, dopamine และ 5-hydroxytryptamine ซึ่งเป็นสารสื่อประสาทที่มีบทบาทควบคุมการทำงานของร่างกายในหลายมิติตั้งแต่ในเรื่องของความจำไปจนถึงการควบคุมการเคลื่อนไหวของร่างกาย (30, 31)

จากการศึกษาทางคลินิกพบว่า การได้รับสาร THC ในปริมาณที่ต่างกันให้ผลลัพธ์ทางเภสัชพลศาสตร์ที่แตกต่างกัน ยกตัวอย่างเช่น การได้รับสาร THC 10 มิลลิกรัม ไม่ได้ส่งผลต่อระดับการเต้นของหัวใจ รวมถึงไม่ได้ส่งผลต่อการทำงานของระบบประสาทส่วนกลาง แต่เมื่อได้รับสาร THC ในปริมาณ 25-50 มิลลิกรัม พบรายงานถึงการลดลงของระดับความสามารถทางความจำและสติปัญญาเมื่อเทียบกับกลุ่มยาหลอก นอกจากนี้ยังพบว่าการได้รับกัญชาด้วยรูปแบบการสูบหรือการรับประทานมีผลเพิ่มการคลายตัวของกล้ามเนื้อเรียบทางเดินหายใจผ่านการกระตุ้นที่ β2-adrenergic receptor และทำให้เกิดการขยายตัวของหลอดลมในที่สุด (bronchodilation) (32) โดยเฉพาะหากการบริโภคกัญชาเกิดขึ้นโดยการจุดเผา (pyrolysis) แล้วสูบสารระเหยเข้าไป สารอื่น ๆ นอกเหนือไปจาก CBD และ THC ต่างก็สามารถเข้าสู่ร่างกายได้ ซึ่งได้ผลสุทธิเป็นฤทธิ์ผสมผสานที่เป็นเอกลักษณ์เฉพาะตัวของการสูบกัญชา ในส่วนของผลกระทบต่อระบบหัวใจหลอดเลือดพบว่า สาร THC มีผลกระตุ้นการทำงานระบบ sympathetic โดยไปเพิ่มอัตราการเต้นของหัวใจ ซึ่งอาจจะพบความดันโลหิตสูงร่วมด้วย (33) และยังสามารถทำให้เกิดภาวะหัวใจเต้นเร็ว (tachycardia) ได้เช่นกัน (34)

การปรับเปลี่ยนการทำงานของระบบประสาท cholinergic ถือว่าเป็นหนึ่งในฤทธิ์ของสารจากต้นกัญชา จากการศึกษาพบว่า สาร THC สามารถลดระดับการหลั่งของสารสื่อประสาท acetylcholine ได้ นอกจากนี้ยังยับยั้งกระบวนการสร้างสาร acetylcholine ใน hypothalamus และ striatum มากไปกว่านั้น สาร cannabinoids สามารถยับยั้งการทำงานของ cholinergic nerve ที่ควบคุมการทำงานของระบบทางเดินหายใจผ่านทาง prejunctional ของตัวรับ CB1 (35)

ประโยชน์ของกัญชาในทางการแพทย์

จากหลักฐานเชิงประจักษ์ทางวิชาการพบว่ามีเพียงกลุ่มอาการบางประเภทที่การใช้สารสกัดจากกัญชาเป็นประโยชน์ ซึ่งกลุ่มโรคหรืออาการที่การใช้สารสกัดจากกัญชามีส่วนช่วยส่งเสริมการรักษาตามประกาศของกรมการแพทย์ของประเทศไทย ได้แก่ อาการปวดประสาทส่วนกลาง (central neuropathic pain) (7) อาการคลื่นไส้อาเจียนอันเนื่องมาจากการรักษามะเร็งด้วยยาเคมีบำบัด (chemotherapy-induced nausea and vomiting) (27, 36) โรคลมชักที่มีประวัติดื้อต่อการรักษา (treatment-refractory epilepsy) (27, 36) อาการกล้ามเนื้อหดเกร็งจากโรคปลอกประสาทเสื่อมแข็ง (spasticity associated with multiple sclerosis) ที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาการรักษาลำดับแรก (37) การเพิ่มคุณภาพชีวิตในผู้ป่วยที่ได้รับการดูแลแบบประคับประคอง (palliative care) จะเห็นได้ว่าแต่ละข้อบ่งใช้ของกัญชาทางการแพทย์เป็นไปในลักษณะของส่วนเสริมของการรักษา (therapeutic adjuvant) หรือเป็นการรักษาความเจ็บป่วยในระดับวิกฤต (critical illness) ดังเช่นในกรณีของโรคมะเร็งซึ่งพบว่า ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาแบบประคับประคอง มีสัดส่วนอยู่ที่ร้อยละ 1.8 ของผู้ป่วยมะเร็งทั้งหมดในประเทศไทย ซึ่งจำนวนผู้ป่วยร้อยละ 1.8 นี้เป็นกลุ่มที่เข้าข่ายสมควรได้รับกัญชาทางการแพทย์เพื่อเพิ่มคุณภาพชีวิต ในทางเดียวกัน อุบัติการณ์ของผู้ป่วยที่เป็นโรคปลอกประสาทเสื่อมแข็งในประเทศไทยถูกอนุมานว่ามีสัดส่วนอยู่ที่ 1 – 2 ราย ต่อ ประชากร 100,000 คน ซึ่งตัวเลขดังกล่าวเป็นไปในแนวเดียวกันกับประเทศอื่น ๆ ในทวีปเอเชีย (38) ผู้ป่วยกลุ่มนี้ก็สามารถได้รับประโยชน์จากการใช้สารสกัดจากกัญชาเพื่อส่งเสริมการรักษาได้เช่นกัน

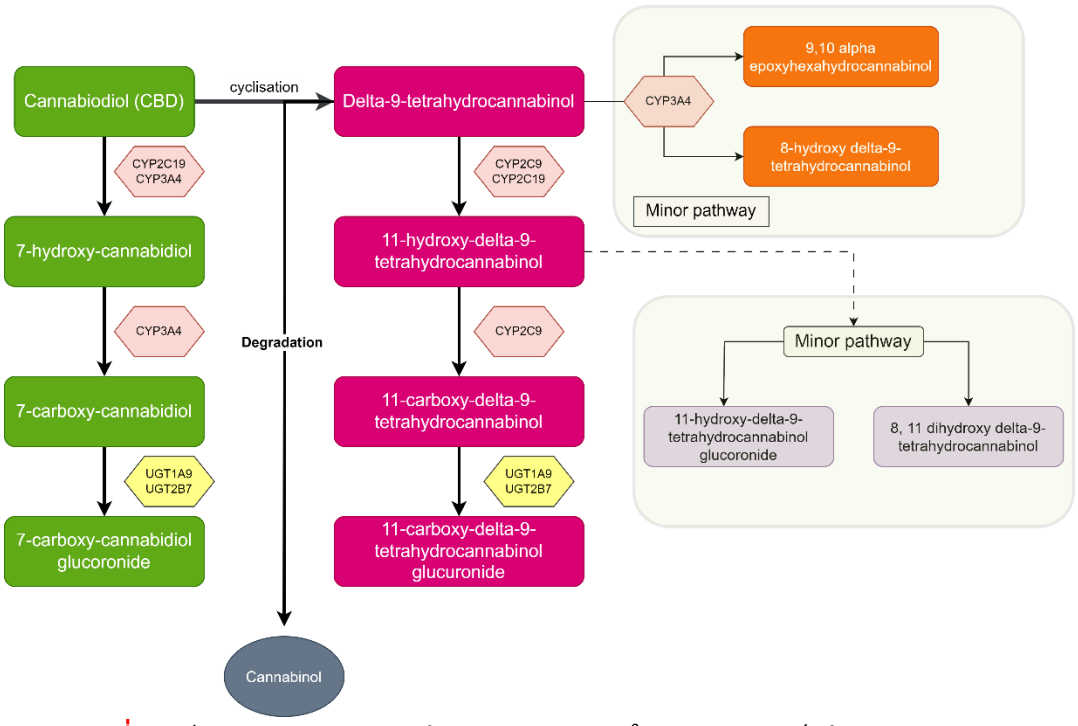
อย่างไรก็ตามจะเห็นได้ว่า กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับประโยชน์สูงสุดในการประยุกต์ใช้กัญชาในทางการแพทย์เป็นประชากรกลุ่มพิเศษซึ่งมีขนาดจำกัด ดังนั้นการปรับเปลี่ยนกฎหมายในลักษณะการเปิดนโยบายกัญชาเสรีให้ประชาชนทั่วไปเข้าถึงกัญชาได้ง่ายขึ้น รวมถึงการระบุโทษที่ลดลงในบางกรณี (39) จึงไม่สมเหตุสมผลในทางปฏิบัติ ทั้งยังอาจเป็นช่องทางให้ประชาชนทดลองนำกัญชาหรือผลิตภัณฑ์ที่เกี่ยวข้องมารักษาภาวะหรือโรคที่เป็นอยู่ด้วยตนเอง เช่น กลุ่มโรคไม่ติดต่อเรื้อรัง (noncommunicable diseases; NCDs) ซึ่งถือว่าอยู่นอกเหนือไปจากที่กรมการแพทย์ระบุ เหตุการณ์ดังกล่าวจึงอาจนำไปสู่ผลลัพธ์ในเชิงลบต่อคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยในกลุ่มนั้น เพราะนอกเหนือไปจากผลลัพธ์ทางการรักษาที่ยังไม่มีความชัดเจน ผู้ป่วยกลุ่มนี้กลับต้องเผชิญกับความเสี่ยงอันเนื่องมาจากอันตรกิริยาของกัญชาต่อยารักษาโรคไม่ติดต่อเรื้อรังที่กำลังใช้อยู่ในขณะนั้น

การแปรรูปของสาร CBD และ THC

วิถีการแปรรูป (metabolic pathway) ของสาร CBD เป็นการแปรรูปด้วยกลุ่มเอนไซม์จากตับที่มีบทบาทสำคัญในการแปรสภาพยา (drug-metabolising enzymes; DMEs) ในทางทฤษฎีระบุว่า DMEs สามารถถูกจำแนกได้เป็นสองกลุ่มใหญ่ตามลักษณะการทำงาน ได้แก่ phase I (oxidation, reduction หรือ hydrolysis) และ phase II (conjugation reactions) โดย cytochrome P450 (CYP450) เป็นกลุ่มเอนไซม์หลักในกลุ่ม phase I metabolism ซึ่ง isoenzymes ที่มีบทบาทหลักในการแปรสภาพของ CBD ได้แก่ CYP2C19 และ CYP3A4 โดยเริ่มต้นจาก CBD ถูกแปรสภาพโดย CYP2C19 และ CYP3A4 ได้เป็นสาร intermediate metabolite คือ 7-hydroxy-CBD จากนั้นจึงถูกแปรรูปอีกครั้งหนึ่งโดยเอนไซม์ CYP3A4 ได้เป็น 7-carboxy-CBD หลักจากนั้นจึงเข้าสู่ phase II metabolism ซึ่งเน้นการเปลี่ยนแปลงสภาพสารให้เหมาะสมต่อการถูกกำจัดออกจากร่างกายโดยมีการเพิ่มความสามารถในการละลายน้ำ

สำหรับ 7-carboxy-CBD ซึ่งเป็น metabolite จาก phase I metabolism จะถูกควบจับ (conjugation) เข้ากับ glucuronide ด้วยการใช้ DMEs ในกลุ่ม uridine 5'-diphospho-glucuronosyltransferase; UGT) โดย isoenzymes ดังกล่าวได้แก่ UGT1A9 และ UGT2B7 ซึ่ง glucuronide เป็นโมเลกุลในการเพิ่มการละลายน้ำที่ถูกสร้างขึ้นในร่างกาย จึงเรียกกลไกนี้ว่า glucuronide conjugation หรือ glucuronidation ซึ่งได้ metabolite ที่พร้อมถูกกำจัดออกจากร่างกายคือ 7-carboxy-CBD-glucuronide ซึ่งเป็นสารที่ไม่มีฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา (inactive metabolite) (รูปที่ 1)

สำหรับวิถีการแปรรูปของสาร THC มีพฤติกรรมการถูกแปรสภาพใกล้เคียงกับ CBD ซึ่งใช้ DMEs จากตับเป็นหลักเช่นกัน โดย phase I enzymes ที่มีบทบาทสำคัญต่อการแปรรูปของ THC คือ CYP2C9 และ CYP2C19 ซึ่งเป็นเส้นทางการแปรสภาพหลักเกิดขึ้นโดยการเปลี่ยนแปลง THC ให้กลายเป็น 11-hydroxy-delta-9-THC ในขณะเดียว



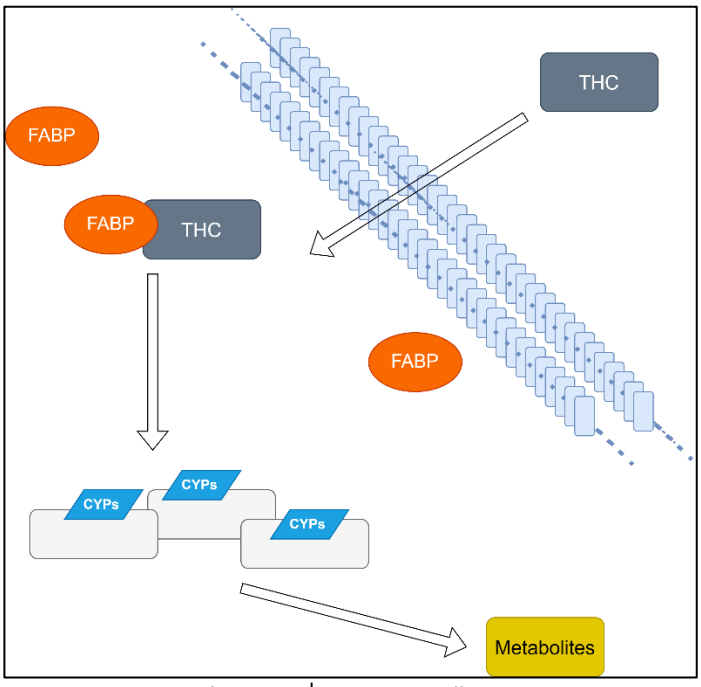
รูปที่ 1. วิถีการแปรรูปของสารสำคัญ CBD และ THC ในร่างกายมนุษย์ (ดัดแปลงจาก 40)

กัน THC มีเส้นทางการแปรสภาพรองผ่านทางการใช้ CYP3A4 ในการแปรสภาพซึ่งได้สาร metabolite เป็น 9, 10 alpha-epoxyhexahydrocannabinol และ 8- hydroxy delta-9-THC ซึ่ง metabolite ทั้งสองชนิดดังกล่าวถือเป็นจุดยุติของกระบวนการ ในส่วนของเส้นทางหลักหลังจากการแปรสภาพจาก THC ได้เป็น 11-hydroxy-delta-9-THC ลำดับถัดไปของการแปรสภาพแยกได้เป็นอีกสองเส้นทาง โดยเส้นทางหลักจะเป็นการใช้ CYP2C9 ในการแปรสภาพได้ผลลัพธ์เป็นสาร 11-carboxy delta-9-THC ในขณะที่เส้นทางรองมีการเปลี่ยนแปลง 11-hydroxy-delta-9-THC ด้วย CYP3A4 ได้เป็นสาร 8, 11-dihydroxy-delta-9-THC หรือมีการเติมหมู่ glucuronide โดยตรงด้วยการใช้ UGT1A9 และ UGT1A10 ได้เป็น 11-hydroxy-delta-9-THC glucuronide ในขณะที่ส่วนของเส้นทางหลักเป็นการใช้ UGT1A1 และ UGT1A3 เพื่อเติมหมู่ glucuronide เข้ากับ 11- carboxy delta-9-THC ได้ผลลัพธ์สุดท้ายเป็น 11-carboxy-delta-9 glucuronide ซึ่งพร้อมต่อการถูกขับออกจากร่างกายทางปัสสาวะ เหงื่อหรือทางอุจจาระ

เนื่องจากสารในกลุ่ม cannabinoids เป็นสารที่มีความชอบไขมัน (high lipophilicity) ดังนั้นโดยทางทฤษฎีแล้วจึงจำเป็นต้องมีตัวกลางเพื่อขนส่งเคลื่อนย้ายสาร (drug transporter) ไปยังตำแหน่งเป้าหมายสำหรับการแปรสภาพยาในลำดับถัดไป (รูปที่ 2) Elmes และคณะ (41) ได้รายงานเกี่ยวกับตัวกลางขนส่งที่ชื่อว่า fatty acid-binding proteins (FABPs) ซึ่งมีรายงานสนับสนุนว่าเป็นตัวกลางที่มีหน้าที่ขนส่งทั้งสาร THC และ CBD ภายในร่างกายของสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนมซึ่งรวมถึงในมนุษย์ด้วย สำหรับ FABP subtype 1 (FABP1) จัดเป็นชนิดที่มีความจำเพาะต่อตับ (liver-specific FABP) เนื่องจากมีระดับการแสดงออกของ genes สูงในตับ จึงคาดว่า FABP1 น่าจะมีบทบาทสำคัญต่อการขนส่งสารกลุ่ม endocannabinoids และสาร cannabinoids อื่น ๆ

อันตรกิริยาระหว่างยาและกัญชา

การใช้กัญชาร่วมกับยาอื่น ๆ มีแนวโน้มสูงต่อการเกิดอันตรกิริยา การวิจัยส่วนมากรายงานถึงกลไกการเกิดอันตรกิริยาในกระบวนการทางเภสัชจลนศาสตร์ (pharmacokinetically interactions) โดยกระบวนการที่เกิดผลกระทบและมีรายงานบ่อยที่สุด คือ ในขั้นตอนของการแปรสภาพยาที่เกี่ยวข้องกับการใช้ CYP enzymes อย่างไรก็ตาม จากการศึกษาพบว่า อันตรกิริยาทางเภสัชพลศาสตร์สามารถเกิดขึ้นได้เช่นกัน เช่น กรณีการได้รับกัญชาร่วมกับยาที่ออกฤทธิ์กดการทำงานของระบบประสาทส่วนกลาง ซึ่งได้แก่ แอลกอฮอล์ ยาในกลุ่ม opioids ยาคลายกังวล ซึ่งสามารถส่งผลให้เกิดการเพิ่มฤทธิ์ (additive effect) โดยให้ผลลัพธ์ทางเภสัชวิทยาในด้านอาการง่วงซึมเพิ่มขึ้น รวมถึง



รูปที่ 2. การทำงานของตัวขนส่ง FABP ในการเคลื่อนย้าย THC ไปยังตำแหน่งสำหรับการแปรสภาพยา (41)

ส่งผลให้การเคลื่อนไหวของร่างกายบกพร่อง เช่น มีอาการเดินเซ (ataxia) ในกรณีที่ให้กัญชาร่วมกับยาประเภท sympathomimetic agents อาจส่งผลให้เกิดความเป็นพิษต่อระบบหัวใจและหลอดเลือด โดยทำให้เกิดความดันโลหิตสูง และภาวะหัวใจเต้นเร็ว หากให้กัญชาร่วมกับยา anticholinergics จะเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดหัวใจเต้นเร็วและอาจเกิดอาการสับสน โดยอาการหัวใจเต้นเร็วที่เกิดขึ้นอาจเกิดจากการที่สาร cannabinoids ไปจับกับตัวรับ CB1 ที่หัวใจ (30) แต่อย่างไรก็ตาม พบว่า ถ้าหากมีการได้รับสาร CBD ร่วมกับ THC สาร CBD สามารถช่วยลดผลข้างเคียงที่เกี่ยวข้องกับระบบประสาทและระบบหัวใจได้ (34) นอกจากนี้ยังพบการรายงานการเกิดภาวะอารมณ์ดีผิดปกติซึ่งพัฒนาไปสู่ภาวะวิกลจริต (mania accompanied by psychosis) อันเนื่องมาจากการได้รับยา fluoxetine ซึ่งเป็นยาในกลุ่มยาต้านซึมเศร้าร่วมกับกัญชา (42)

อันตรกิริยาต่อยารักษาโรคไม่ติดต่อเรื้อรัง

โรคไม่ติดต่อเรื้อรังเป็นโรคเรื้อรังที่มีสาเหตุมาจากหลายปัจจัย เช่น พันธุกรรม การเปลี่ยนแปลงทางสรีรวิทยา สิ่งแวดล้อม และพฤติกรรมการใช้ชีวิต โรคไม่ติดต่อเรื้อรังจัดเป็นสาเหตุสำคัญของการเสียชีวิตทั่วโลกรวมถึงประเทศไทย โดยโรคที่พบบ่อยที่สุด ได้แก่ โรคหัวใจและหลอดเลือด โรคมะเร็ง โรคทางเดินหายใจเรื้อรัง และโรคเบาหวาน (43) เนื่องจากโรคเหล่านี้ทำให้ผู้ป่วยเกิดความทุกข์ทรมานและมีคุณภาพชีวิตลดลง จึงเป็นสาเหตุของการตัดสินใจทดลองใช้ผลิตภัณฑ์จากกัญชา จากรายงานของศูนย์พิษรามาธิบดี ในปี พ.ศ. 2562 พบว่า มีผู้ได้รับบาดเจ็บจากการใช้น้ำมันกัญชาที่ไม่ตรงกับข้อบ่งชี้ของกรมการแพทย์ โดยพบว่า มีการใช้เพื่อป้องกันและรักษาโรคมะเร็ง รักษาโรคเบาหวาน ความดันโลหิตสูง ช่วยให้นอนหลับ และคลายเครียด (44) การใช้กัญชาหรือผลิตภัณฑ์กัญชาที่ไม่ตรงตามข้อบ่งชี้ของกรมการแพทย์ นอกจากจะทำให้ผู้ป่วยได้รับอันตรายจากการใช้กัญชาแล้ว ยังอาจนำไปสู่การเกิดผลกระทบจากการเกิดอันตรกิริยาระหว่างกัญชาและยารักษาโรคไม่ติดต่อเรื้อรังที่ผู้ป่วยใช้อยู่ด้วย

warfarin

warfarin เป็นยาต้านการแข็งตัวของเลือด (anticoagulant) ที่มีข้อบ่งใช้เพื่อรักษาภาวะลิ่มเลือดอุดตันและยังใช้เพื่อป้องกันอาการอื่น ๆ ที่มีสาเหตุอันเนื่องมาจากกับความผิดปกติที่เกี่ยวกับการแข็งตัวของเลือด เช่น ภาวะลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำ (venous thromboembolism) เป็นต้น ยา warfarin มีกลไกออกฤทธิ์ผ่านการยับยั้ง vitamin K epoxide reductase complex 1 (VKORC1) ซึ่งเป็นเอนไซม์ที่ใช้ในการเปลี่ยนแปลง vitamin K ให้อยู่ในรูป reduced vitamin K ซึ่งเป็นรูปแบบออกฤทธิ์เพื่อใช้เป็นองค์ประกอบสำหรับการแข็งตัวของเลือดในร่างกาย (coagulation factor)

ตัวยา warfarin จัดเป็นยาที่มีช่วงความปลอดภัยของการรักษาที่แคบ (narrow therapeutic index) การประเมินความปลอดภัยและปรับขนาดของยา warfarin อาศัยค่า INR (International Normalized Ratio) ซึ่งเป็นค่าที่บ่งชี้ถึงระดับการต้านการแข็งตัวของเลือด โดยทั่วไปช่วงค่า INR ที่เหมาะสมต่อการรักษาและมีความปลอดภัยนั้นขึ้นอยู่กับสภาวะโรคร่วมของผู้ป่วยแต่ละราย แต่โดยทั่วไปมีค่าอยู่ที่ INR 2.0 – 3.0 (45, 46) ดังนั้น การรักษาและติดตามผลจำเป็นต้องดำเนินอย่างเป็นระบบ ทั้งนี้เพื่อป้องกันภาวะเลือดออกในร่างกายซึ่งเป็นอาการข้างเคียงที่มีความถี่ของการรายงานบ่อยที่สุด งานวิจัยบางชิ้นได้รายงานความถี่ไว้สูงถึงร้อยละ 7 หากคำนวณในหน่วยคน-ปี (per person-years)

ยา warfarin มีกระบวนการแปรสภาพยาให้กลายเป็นรูปที่ไม่ออกฤทธิ์ผ่านเอนไซม์ CYP2C9 ซึ่งเป็นเอนไซม์เดียวกันกับที่ใช้ในการแปรสภาพสาร cannabinoids (47) ปัจจัยบางประการที่มีผลเปลี่ยนแปลงระดับการทำงานของ CYP2C9 หรือความแตกต่างทางพันธุกรรมต่อการแสดงออกของ genes (genetic polymorphism) ส่งผลให้ขนาดการใช้ยา warfarin จำเป็นต้องได้รับการปรับอย่างเหมาะสมเพื่อให้ผลการรักษาเป็นไปตามเป้าหมาย รวมถึงลดความเสี่ยงต่ออาการข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้นจากการใช้ยา ผู้ป่วยที่ได้รับ warfarin อย่างต่อเนื่องมักเป็นผู้ป่วยที่มีภาวะของโรคทางระบบหัวใจหลอดเลือดเป็นอาการเริ่มต้น ซึ่งภาวะดังกล่าวเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดลิ่มเลือดอุดตันในร่างกายในระยะยาวได้ จึงทำให้กลุ่มผู้ป่วยเหล่านี้ต้องได้รับการรักษาด้วย warfarin และติดตามผลการรักษาด้วยการประเมินค่า INR อย่างสม่ำเสมอ อย่างไรก็ตามเนื่องจากการสั่งจ่ายยา warfarin เป็นการสั่งจากยาแก่ผู้ป่วยนอกเป็นหลักซึ่งผู้ป่วยจะได้รับยากลับไปรับประทานด้วยตนเอง และมารับยาตามนัดหมายที่โรงพยาบาลในครั้งถัดไป บุคลากรทางการแพทย์จึงไม่สามารถควบคุมพฤติกรรมการเข้าถึงยาชนิดอื่น อาหารเสริม และสมุนไพรของผู้ป่วยได้

ในส่วนของอันตรกิริยาระหว่าง warfarin กับสมุนไพร พบว่ามีรายงานถึงอันตรกิริยาเกิดขึ้นต่อสมุนไพรหลายชนิด โดยชนิดที่มีการกล่าวถึงค่อนข้างบ่อยได้แก่ กระเทียม (*Allium sativum*) แปะก๊วย (*Ginkgo biloba*) โสม (*Panax ginseng/Panax quinquefolius*) และ St. John's wort (*Hypericum perforatum*) ซึ่งลักษณะของอันตรกิริยาโดยภาพรวมเป็นไปในเชิงเพิ่มฤทธิ์ anticoagulation effects ของยา warfarin (ร้อยละ 86) โดยมีรายงานถึงอันตรกิริยาเชิงยับยั้งหรือลดการทำงานของ warfarin เพียงส่วนน้อย (ร้อยละ 16) (48) อย่างไรก็ตามในรายงานที่กล่าวถึงผลเชิงเพิ่มการทำงาน พบว่า ระดับความรุนแรงที่เกิดขึ้นอยู่ในระดับปานกลางและระดับสูง ซึ่งส่วนใหญ่ได้ระบุถึงอันตรกิริยาที่เกิดขึ้นในขั้นตอนการแปรสภาพของยา warfarin (interference with metabolising enzymes of warfarin) ซึ่งเอนไซม์ หลักดังกล่าวคือ CYP2C9 ดังที่กล่าวไว้ข้างต้น

ในประเทศไทยมีการใช้สมุนไพรอย่างแพร่หลาย ทั้งที่เป็นผลิตภัณฑ์ที่ขึ้นทะเบียนเป็นตำรับยาแผนไทยแล้วนำออกขายตามท้องตลาด หรือสมุนไพรที่ยังคงใช้ตามภูมิปัญญาชาวบ้าน สมุนไพรส่วนใหญ่ยังมีการศึกษาถึงรูปแบบการแปรสภาพของสารสำคัญหรือ metabolic pathway ที่ยังไม่สมบูรณ์มากนัก การศึกษาเชิง reverse pharmacology (49, 50) เพื่อทำความเข้าใจกลไกการออกฤทธิ์ของสมุนไพรซึ่งครอบคลุมไปถึงกลไกการแปรสภาพเป็นแนวทางที่สมควรนำมาใช้เพื่อให้การใช้สมุนไพรคู่กับยาแผนปัจจุบันเกิดความปลอดภัยมากขึ้น ดังนั้นในส่วนของการใช้ warfarin จึงควรมีคำแนะนำให้หลีกเลี่ยงการใช้ควบคู่กับสมุนไพรทั้งที่เป็นตำรับยาและแบบภูมิปัญญาชาวบ้าน

glipizide

glipizide เป็นยาที่มีข้อบ่งใช้เพื่อรักษาโรคเบาหวานชนิดที่ 2 โดยเป็นยาชนิดรับประทาน (51) ในกลุ่ม sulfonylureas กลไกการออกฤทธิ์ลดระดับน้ำตาลในเลือดของ gliplizide เกิดจากการที่ยาไปจับกับ sulfonylurea receptors บนเบต้าเซลล์ของตับอ่อน ส่งผลให้เกิดการปิดของ K_{ATP} channel ทำให้เซลล์เกิด depolarization และทำให้มีการเปิดของ voltage-gated calcium channels และกระตุ้นการหลั่งอินซูลินในที่สุด (52)

glipizide จัดเป็นยารุ่นที่ 2 ในกลุ่ม sulfonylureas มีค่าครึ่งชีวิต 2-4 ชั่วโมง ยาถูกแปรสภาพที่ตับได้สาร metabolite ที่ไม่มีฤทธิ์ (3-cis-hydroxyglipizide และ 4-trans-hydroxyglipizide) และถูกขับออกทางปัสสาวะ จากการที่ยามีค่าครึ่งชีวิตไม่นานเกินไป จึงทำให้ยา glipizide มีข้อดีในแง่ของอุบัติการณ์ต่อการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ คือ ระดับน้ำตาลในเลือดต่ำ ค่อนข้างน้อย (53, 54) อย่างไรก็ตามการแปรสภาพของยา glipizide รวมไปถึงยา glibenclamide และ glimepiride ซึ่งเป็นยา sulfonylureas

ในรุ่นที่ 2 ต้องอาศัยเอนไซม์ CYP2C9 และ CYP2C19 เป็นสำคัญ (55) ดังนั้นหากผู้ป่วยได้รับยาที่สามารถปรับเปลี่ยนการทำงานของเอนไซม์ CYP2C9 อาจเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดปฏิกิริยาระหว่างยาได้ โดยเฉพาะการได้รับยา glipizide ร่วมกับยาที่ยับยั้งเอนไซม์ CYP2C9 (CYP2C9 inhibitors) จะเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะระดับน้ำตาลในเลือดต่ำรุนแรง นอกจากนี้ยังอาจเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยาอื่น ๆ เช่น ระดับเอนไซม์ gamma-glutamyl transferase เพิ่มสูงขึ้น (56)

นอกจากยาแผนปัจจุบันแล้ว การใช้สมุนไพรบางชนิดที่มีผลกระทบต่อการทำงานของเอนไซม์ CYP เป็นประเด็นที่ควรระมัดระวังเช่นกัน โดยมีรายงานเกี่ยวกับสมุนไพรที่มีการใช้ในผู้ป่วยเบาหวานและส่งผลต่อระดับยา glipizide เช่น สะเดา (*Azadirachta indica*) สามารถเหนี่ยวนำเอนไซม์ CYP3A ทำให้ระดับยา glipizide ในเลือดลดลง ในทางกลับกัน ฟ้าทะลายโจร (*Andrographis paniculate*) สามารถยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ CYP2C19 เมื่อมีการใช้ร่วมกันกับ glipizide จึงให้ผลลัพธ์เป็นการเพิ่มขึ้นของระดับยา glipizide ในกระแสเลือด ทั้งนี้การศึกษาส่วนใหญ่มักเป็นการศึกษาแบบ *in vitro* และในสัตว์ทดลอง จึงยังไม่สามารถสรุปผลที่แน่ชัดได้จริงหากมีการใช้สารทั้งสองชนิดในมนุษย์ แต่หลักฐานทางวิชาการดังกล่าวเป็นข้อมูลพื้นฐานที่สำคัญที่ช่วยส่งเสริมการเฝ้าระวังในทางคลินิกได้ ในส่วนของการศึกษาในมนุษย์พบว่ามีการรายงานอยู่บ้างจำนวนหนึ่ง โดยเป็นการศึกษาผลของสมุนไพรต่อการเกิดอันตรกิริยากับยารักษาเบาหวานอื่น ๆ ในกลุ่ม sulfonylureas เช่น การให้ขมิ้นชัน (*Curcuma longa*) ในผู้ป่วยเบาหวานที่ได้รับยา glimepiride พบว่าขมิ้นชันมีฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ CYP2C9 ส่งผลทำให้ bioavailability ของยา glimepiride เพิ่มขึ้นและมีผลลดระดับน้ำตาลในเลือดได้เพิ่มขึ้น การใช้มะระขี้นก (*Momordica charantia*) ในผู้ป่วยเบาหวานที่ได้รับยา metformin และ glibenclamide พบว่าเพิ่มอุบัติการณ์ของภาวะระดับน้ำตาลในเลือดต่ำ เนื่องจากมะระขี้นกสามารถยับยั้ง CYP enzymes ได้ทั้ง CYP1A2, 2A6, 2C9, 2C19 และ 3A4 (57)

สำหรับผลของการใช้กัญชาในการรักษาโรคเบาหวานหรือการควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดยังไม่สามารถสรุปได้แน่ชัด เนื่องจากการทดลองส่วนใหญ่ทำในสัตว์ทดลอง อีกทั้งส่วนประกอบในกัญชา เช่น THC และ CBD ก็ให้ผลการทดลองที่แตกต่างกัน โดย THC มีผลกระตุ้นตัวรับ CB1 ส่งผลกระตุ้นความอยากอาหารเพิ่มขึ้น ขณะที่ CBD ช่วยลดความรุนแรงและชะลอการเกิดโรคเบาหวานชนิดที่ 2 (58) นอกจากนี้ยังมีรายงานว่า สาร cannabinoids สามารถกระตุ้นตัวรับ CB1 ในเบต้าเซลล์ของตับอ่อน ทำให้เซลล์ตับอ่อนตายได้ (59) Porr และคณะ (2021) รายงานว่า ผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่มีการใช้กัญชาเพื่อสันทนาการจะเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดหลอดเลือดแดงส่วนปลายอุดตัน (peripheral arterial occlusion) และกล้ามเนื้อหัวใจตาย (myocardial infarction) (60) นอกจากนี้ผู้ป่วยเบาหวานที่ใช้กัญชาเป็นประจำอาจส่งผลทำให้การควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดแย่ลง เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะแทรกซ้อนจากเบาหวาน พฤติกรรมในการควบคุมโรคเบาหวานแย่ลง เช่น การใช้ยารักษาเบาหวาน การควบคุมอาหาร และการออกกำลังกาย นอกจากนี้ ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 1 ยังอาจเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะเลือดเป็นกรดได้ (diabetic ketoacidosis)

จากข้อมูลที่กล่าวมาข้างต้นจะเห็นได้ว่า การใช้กัญชาหรือผลิตภัณฑ์กัญชาในผู้ป่วยที่มีโรคประจำตัวและมีการใช้ยารักษาต่อเนื่อง อาจส่งผลให้เกิดอันตรกิริยาและอาการไม่พึงประสงค์ได้ งานวิจัยนี้เป็นการทบทวนวรรณกรรมแบบกำหนดขอบเขต (scoping review) ที่มีวัตถุประสงค์เพื่อรวบรวมและประมวลผลการศึกษาเกี่ยวกับผลของอันตรกิริยาจากการใช้พืชกัญชาและสารสกัดที่ได้จากกัญชาต่อกลุ่มยารักษาโรคไม่ติดต่อเรื้อรังหรือกลุ่มโรคเรื้อรังชนิดอื่น ๆ ที่มีรายงานเกี่ยวกับการใช้กัญชาในระหว่างการรักษาโดยมุ่งเน้นงานวิจัยหรือกรณีศึกษาในมนุษย์

วิธีการวิจัย

การสืบค้นบทความ

งานวิจัยนี้เป็นการวิเคราะห์ข้อมูลด้วยรูปแบบการทบทวนวรรณกรรมกำหนดขอบเขต โดยการสืบค้นข้อมูลกระทำผ่านฐานข้อมูลวิชาการระดับนานาชาติสองฐานข้อมูล ได้แก่ PubMed และ Embase (via Elsevier) ในขั้นตอนการสืบค้นข้อมูล ผู้วิจัยได้ใช้คำสำคัญการสืบค้นตาม PICO framework และใช้คำศัพท์ที่หลากหลายทั้งคำที่เป็น MeSH term และคำศัพท์ที่มีความหมายเหมือนกัน (synonym) ซึ่งชุดคำสืบค้นประกอบด้วยคำที่สื่อถึงกัญชาและสารสำคัญที่มีฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาของกัญชา เช่น ‘cannabis’, ‘marijuana’, ‘cannabinoid’, ‘CBD’, ‘THC’ เป็นต้น โดยมี

การเชื่อมกับคำสืบค้นที่เกี่ยวข้องเช่น 'interaction' หรือ 'CYP', 'drug interactions', 'pharmacokinetic drug interaction', 'drug metabolism' รวมถึงคำสืบค้นที่เกี่ยวข้องกับโรคไม่ติดต่อเรื้อรัง เช่น 'non-communicable disease', 'cardiovascular disease', 'diabetes', 'cancer' เป็นต้น ด้วย AND หรือ OR หรือคำเชื่อมที่เทียบเท่ากัน การศึกษาสืบค้นบทความที่ตีพิมพ์ตั้งแต่ 1 มกราคม 2555 จนถึง 30 พฤศจิกายน 2565 การสืบค้นทำโดยผู้วิจัย 2 คนอย่างเป็นอิสระต่อกัน จากนั้นจึงนำจำนวนการสืบค้นรวมถึงผลลัพธ์ที่ได้มาคัดแยกผลลัพธ์ที่ซ้ำซ้อนกัน

การคัดเลือกบทความ

เกณฑ์การคัดเข้าบทความวิชาการสู่กระบวนการทบทวนวรรณกรรม (inclusion criteria) คือ 1) เป็นบทความวิจัยต้นฉบับ (original research article) ที่มีรูปแบบการศึกษาเป็นแบบทดลองเชิงสุ่มที่มีกลุ่มควบคุม (randomized controlled trials) หรือเป็นรายงานผู้ป่วย (case report/case series) 2) เป็นบทความวิจัยที่ถูกตีพิมพ์ในวารสารที่มีการตรวจสอบคุณภาพโดยผู้ทรงคุณวุฒิ (peer-reviewed journal) 3) เป็นบทความวิจัยที่เกี่ยวข้องกับการศึกษาในมนุษย์ และ 4) เป็นบทความฉบับเต็มที่สามารถเข้าถึงได้ผ่านระบบอินเทอร์เน็ตของมหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์

สำหรับเกณฑ์การคัดออก (exclusion criteria) ได้แก่ 1) บทความวิจัยประเภทการทบทวนวรรณกรรม การทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ และความเห็น (commentary) และ 2) บทความวิจัยในหลอดทดลอง

ผลการวิจัย

การสืบค้นบทความโดยนักวิจัยสองคนอย่างเป็นอิสระต่อกันจากสองฐานข้อมูล และตัดบทความที่ซ้ำกันและไม่เป็นไปตามเกณฑ์ออก ทำให้ได้บทความทั้งหมด 15 ชิ้น อย่างไรก็ตามในระหว่างขั้นตอนตรวจสอบความถูกต้องของการคัดเลือกบทความ พบว่าจำนวนบทความในบางคำสืบค้นมีจำนวนผลลัพธ์แตกต่างกันระหว่างนักวิจัยทั้งบนฐานข้อมูล PubMed และ Embase (via Elsevier) แต่จำนวนของบทความที่แตกต่างกันดังกล่าวไม่ส่งผลกระทบต่อจำนวนบทความสุทธิแต่อย่างใด ข้อสังเกตหนึ่งที่พบในระหว่างการสืบค้นข้อมูลคือบทความที่เกี่ยวข้องกับกัญชาที่ปรากฏบนฐานข้อมูลส่วนใหญ่เป็นบทความประเภทการทบทวนวรรณกรรม สัดส่วนที่พบรองลงมาเป็นบทความในเชิงการทดสอบฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาในหลอดทดลอง (*in vitro*) ซึ่งบทความทั้งสองชนิดที่กล่าวมาอยู่ในเกณฑ์การคัดออกของการวิจัย จึงมิได้นำมาวิเคราะห์และรายงานในการศึกษาครั้งนี้

ตารางที่ 1 แสดงรายละเอียดของบทความที่คัดเลือกจากฐานข้อมูล PubMed และ Embase (via Elsevier) ซึ่งพบว่า รายงานกรณีศึกษาเกี่ยวกับอันตรกิริยาของกัญชากับ warfarin มีจำนวนความถี่สูงที่สุด (n = 4) รองลงมาคือ tacrolimus (n = 2) ยาชนิดอื่น ๆ ที่มีการรายงานได้แก่ bivaracetam, carbamazepine, everolimus, buprenorphine, sildenafil, clobazam, methadone, tamoxifen และ levodopa โดยมีความถี่ของการรายงานเท่ากับ 1 (n = 1)

ในส่วนของรายงานเกี่ยวกับอันตรกิริยาระหว่างกัญชากับ warfarin พบว่ามีรายงานวิจัยสามชิ้นที่ระบุถึงการเปลี่ยนแปลงของค่า INR ที่เพิ่มสูงขึ้น (61, 62, 63) ในขณะที่มีเพียงหนึ่งบทความที่รายงานว่าไม่เกิดการเปลี่ยนแปลงของค่า INR (64) รูปแบบของกัญชาที่ใช้ส่วนใหญ่เป็นรูปแบบที่ขึ้นทะเบียนตำรับยาแล้ว ซึ่งประกอบไปด้วยรูปแบบของเหลวที่หยดใต้ลิ้นและแบบรับประทาน (Epidiolex®) มีเพียงรายเดียวที่ระบุว่ามีการบริหารยาด้วยการสูบโดยไม่ได้กล่าวถึงแหล่งที่มาของกัญชา โดยผู้ป่วยที่ระบุว่ามีการใช้กัญชาด้วยวิธีการสูบได้อธิบายเพิ่มเติมว่าผู้ป่วยมีการใช้เป็นประจำอยู่ก่อนหน้าแล้ว แต่ผู้ป่วยมีจำนวนการใช้ที่ถี่ขึ้นและใช้ในขนาดที่สูงขึ้นในช่วงก่อนที่มาตรวจร่างกายเพื่อติดตามค่า INR (61) ซึ่งปัจจัยที่ส่งผลให้เกิดการเพิ่มขึ้นของ INR สามารถอธิบายได้ว่าอาจเกิดขึ้นจากอันตรกิริยาเชิงเภสัชจลนศาสตร์จากการที่ CYP2C9 enzyme ถูกยับยั้งการทำงานโดย CBD ซึ่งเป็นสารออกฤทธิ์สำคัญตัวหนึ่งของกัญชา จึงทำให้ประสิทธิภาพในการแปรสภาพ warfarin ให้อยู่ในรูปที่ไม่ออกฤทธิ์เกิดขึ้นได้ลดลง ส่งผลให้ปริมาณของ warfarin ในรูปออกฤทธิ์คงเหลืออยู่ในร่างกายนานกว่าปกติ

ในส่วนของผู้ป่วยที่ไม่มีการเพิ่มขึ้นของ INR รายงานได้ระบุว่า ผู้ป่วยมีการใช้สาร CBD อยู่เป็นประจำ (ปริมาณเฉลี่ยของ CBD ที่ได้รับคือ 0.064 – 0.072 mg/kg/วัน โดยใช้ผลิตภัณฑ์สองชนิดควบคู่กัน) โดยใช้ในรูปแบบ oromucosal spray ซึ่งถึงแม้ผู้ป่วยรายนี้จะมีการใช้ผลิตภัณฑ์ กัญชาอย่างต่อเนื่องเป็นเวลาหนึ่งปีก็ไม่พบความเปลี่ยนแปลงของค่า INR แต่อย่างใด (64) ซึ่งผู้วิจัยได้

ตารางที่ 1. รายละเอียดของผลการเกิดอันตรกิริยาระหว่างกัญชาและยาที่ใช้รักษาโรคไม่ติดต่อเรื้อรังที่ได้จากการทบทวนวรรณกรรมแบบกำหนดขอบเขตจากฐานข้อมูล PubMed และ Embase (via Elsevier)

ยาที่เกิดอันตรกิริยา (เอกสารอ้างอิง)	ผลของอันตรกิริยา	กลไกการเกิดอันตรกิริยา	รูปแบบการใช้	ภาวะโรคร่วม	ข้อมูลพื้นฐานอื่น ๆ	ยาที่ใช้ร่วมด้วย
warfarin (61)	● ค่า INR เพิ่มขึ้น (จาก 2.5 - 3.5 เป็น 4.6)	การยับยั้ง CYP2C9	● ชนิด: ไม่ระบุชนิดกัญชา ● วิธีการใช้: สูบ (ไม่ระบุปริมาณ) ● วัตถุประสงค์: สันทนาการ ● ความถี่/ระยะเวลาการใช้: ภายใน 24 ชั่วโมง ก่อนมีความผิดปกติ	● การผ่าตัดเปลี่ยนลิ้นหัวใจเทียมเนื่องจาก aorta valve endocarditis ● การติดสารเสพติด	● เพศชาย อายุ 27 ปี	ไม่ระบุ
warfarin (62)	● ค่า INR เพิ่มขึ้น (จากค่าปกติประมาณ 2-3 เป็น 5.2) ● ไม่มีภาวะเลือดออก	การยับยั้ง CYP2C9	● ชนิด: 1) THC: CBD (0: 1) ในรูปน้ำมันหยดใต้ลิ้น (CBD 5 mg/mL) 2) THC: CBD (50: 1) ในรูปน้ำมันหยดใต้ลิ้น (THC 4.9 mg/mL และ CBD 0.1 mg/mL) ● วิธีการใช้: 1) THC: CBD (0: 1) ในรูปน้ำมันหยดใต้ลิ้น ครั้งละ 1 mL วันละ 2 ครั้ง ทุกวัน (คิดเป็น CBD 10 mg) 2) THC: CBD (50: 1) ในรูปน้ำมันหยดใต้ลิ้น ครั้งละ 0.5 mL วันละ 3 ครั้ง (คิดเป็น THC 7.35 mg และ CBD 0.15 mg) และมีการปรับขนาดยาเองเป็นครั้งละ 1 mL วันละ 3 ครั้ง (คิดเป็น THC 14.7 mg และ CBD 0.3 mg)	● มีประวัติเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำส่วนลึก 3 ครั้ง ● ปวดคอและไหล่เรื้อรัง	● เพศชาย อายุ 67 ปี ● เชื้อชาติ Caucasian	● fluoxetine 20 mg (bid) ● atenolol 50 mg ● lisinopril 20 mg ● nortriptyline 75 mg ● metformin 850 mg (bid) ● atorvastatin 40 mg ● famotidine 20 mg (bid) ● omeprazole 20 mg ● aspirin 81 mg ● docusate 100 mg (สูงสุดวันละ 3 ครั้ง) ● glipizide 10 mg (bid) ● ibuprofen 200 mg (prn) ● ผลิตภัณฑ์เสริมอาหารอื่น ๆ (ไวตามินรวม ไวตามิน E

ตารางที่ 1. รายละเอียดของผลการเกิดอันตรกิริยาระหว่างกัญชาและยาที่ใช้รักษาโรคไม่ติดต่อเรื้อรังที่ได้จากการทบทวนวรรณกรรมแบบกำหนดขอบเขตจากฐานข้อมูล PubMed และ Embase (via Elsevier) (ต่อ)

ยาที่เกิดอันตรกิริยา (เอกสารอ้างอิง)	ผลของอันตรกิริยา	กลไกการเกิดอันตรกิริยา	รูปแบบการใช้	ภาวะโรคร่วม	ข้อมูลพื้นฐานอื่น ๆ	ยาที่ใช้ร่วมด้วย
			● วัตถุประสงค์: รักษาอาการปวดเรื้อรัง ● ขนาดยา/ระยะเวลาการใช้: เวลา 2.5 วัน (รวมทั้งหมด 7 doses)			● แปะก๊วย, apple cider vinegar และ ขมิ้นชัน)
warfarin (63)	● ค่า INR เพิ่มขึ้นในช่วง 1-2 สัปดาห์แรกของการใช้ epidiolex (จาก 3.1 เพิ่มเป็น 3.4)	การยับยั้ง CYP2C9	● ชนิด: epidiolex ● วิธีการใช้: รับประทาน ● วัตถุประสงค์: รักษาโรคลมชักที่ดื้อต่อการรักษา ● ขนาดยา/ระยะเวลาการใช้: เริ่มต้น 5 mg/kg/วัน แบ่งให้วันละ 2 ครั้ง ปรับขนาดยาทุกสัปดาห์(5 mg/kg/วัน) จนกระทั่งถึงขนาดยาเป้าหมาย 20 mg/kg/วัน ในสัปดาห์ที่ 4	● โรคลมชักที่ดื้อต่อการรักษา ● Systemic lupus erythematosus ● ภาวะลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำส่วนที่ลึกมากที่ร่างกายส่วนล่าง ● ภาวะหัวใจล้มเหลว ● รูขุมขนอักเสบ ● โรคกรดไหลย้อน ● ภาวะไขมันในเลือดสูง ● ความดันโลหิตสูง ● ภาวะอ้วน ● โรคข้อเสื่อม	● เพศชาย อายุ 46 ปี ● เชื้อชาติ African American	● ยากันชัก ● carbamazepine (กิน 600 mg, 900 mg ก่อนนอน) ● lacosamide 50 mg (วันละสองครั้ง) ● levetiracetam 2,000 mg (วันละสองครั้ง) ● acetaminophen 1,000 mg (วันละสองครั้งเมื่อปวด) ● atorvastatin 40 mg (ก่อนนอน) ● azelastine (พ่นจมูกโดยสเปรย์ 2 ครั้งในรูจมูกทั้งสองข้างเมื่อมีอาการ) ● carvedilol 6.25 mg (วันละสองครั้ง) ● cetirizine 10 mg

ตารางที่ 1. รายละเอียดของผลการเกิดอันตรกิริยาระหว่างกัญชาและยาที่ใช้รักษาโรคไม่ติดต่อเรื้อรังที่ได้จากการทบทวนวรรณกรรมแบบกำหนดขอบเขตจากฐานข้อมูล PubMed และ Embase (via Elsevier) (ต่อ)

ยาที่เกิดอันตรกิริยา (เอกสารอ้างอิง)	ผลของอันตรกิริยา	กลไกการเกิดอันตรกิริยา	รูปแบบการใช้	ภาวะโรคร่วม	ข้อมูลพื้นฐานอื่น ๆ	ยาที่ใช้ร่วมด้วย
						● fluticasone (พ่นจมูกโดยสเปรย์ 1 ครั้งในรูจมูกแต่ละข้าง) ● folic acid 1 mg ● topical ketoconazole 2% (ทาที่เท้า วันละ 2 ครั้ง) ● methotrexate 20 mg (ทุกสัปดาห์) ● montelukast 10 mg (ก่อนนอน) ● topical mupirocin 2% (ทาวันละ 3 ครั้ง) ● mycophenolic acid 1,080 mg (วันละสองครั้ง) ● omeprazole 40 mg ● prednisone 20 mg ● tramadol 50 mg (ทุก 6 ชั่วโมงตามต้องการ)
warfarin (64)	● ค่า INR เปลี่ยนแปลงเล็กน้อย (ไม่มีนัยสำคัญ)	- THC และ CBD ขนาดต่ำไม่มีผลยับยั้งเอนไซม์ CYP	● ชนิด: ผลิตภัณฑ์กัญชา ที่มีส่วนผสมของ THC และ CBD ได้แก่ 1) ผลิตภัณฑ์ที่มี THC 0.3 mg/CBD 5.3 mg ต่อวัน และ 2) ผลิตภัณฑ์ที่มี THC	●โรคหลอดเลือดสมอง (สำหรับการป้องกันแบบทุติยภูมิ) ●โรคหลอดเลือดหัวใจ ●ภาวะไขมันในเลือดสูง	● เพศชาย อายุ 85 ปี ● น้ำหนัก 82.55 กิโลกรัม	● albuterol ● amiodarone ● amlodipine ● atorvastatin ● docusate

ตารางที่ 1. รายละเอียดของผลการเกิดอันตรกิริยาระหว่างกัญชาและยาที่ใช้รักษาโรคไม่ติดต่อเรื้อรังที่ได้จากการทบทวนวรรณกรรมแบบกำหนดขอบเขตจากฐานข้อมูล PubMed และ Embase (via Elsevier) (ต่อ)

ยาที่เกิดอันตรกิริยา (เอกสารอ้างอิง)	ผลของอันตรกิริยา	กลไกการเกิดอันตรกิริยา	รูปแบบการใช้	ภาวะโรคร่วม	ข้อมูลพื้นฐานอื่น ๆ	ยาที่ใช้ร่วมด้วย
			0.625 mg/CBD 0.625 mg ต่อวัน (ใช้เมื่อต้องการ) ●วิธีการใช้: ใช้กับเยื่อเมือกในช่องปาก (oromucosal regimen) ●วัตถุประสงค์: รักษาอาการปวดหลังส่วนล่างเรื้อรัง ●ขนาดยา/ระยะเวลาการใช้: THC 0.3 - 0.925 mg และ CBD 5.3 - 5.925 mg ทุกวัน เป็นเวลา 8 เดือน	●โรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง ความดันโลหิตสูง ●ปวดหลังส่วนล่างเรื้อรัง		●finasteride ● folic acid ●gabapentin ●isosorbide mononitrate ●metoprolol tartrate ●sertraline
brivaracetam (65)	● ระดับของ brivaracetam ในกระแสเลือดเพิ่มขึ้น (ร้อยละ 95 - 280) ● เกิดอาการไม่พึงประสงค์ ได้แก่ ท้องเสีย (คนที่ 1) ง่วงซึม (คนที่ 5)	การยับยั้ง CYP2C19	● ชนิด: CBD ● วิธีการใช้: กิน ● วัตถุประสงค์: รักษาโรคลมชักที่ดื้อต่อการรักษาด้วยยา ● ขนาดยา/ระยะเวลาการใช้: ขนาดยาเริ่มต้น 5 mg/kg/วัน และปรับเพิ่มขนาดยาให้ได้ขนาดยาเป้าหมาย 20-50 mg/kg/วัน	● โรคลมชักที่ดื้อต่อการรักษาด้วยยา	● ประชากร 5 คน ● คนที่ 1 เพศชาย อายุ 10 ปี ● คนที่ 2 เพศชาย อายุ 18 ปี ● คนที่ 3 เพศชาย อายุ 20 ปี ● คนที่ 4 เพศชาย อายุ 21 ปี ● คนที่ 5 เพศชาย อายุ 54 ปี	● คนที่ 1 pregabalin 150 mg ● คนที่ 2 lamotrigine 350 mg ● คนที่ 3 lamotrigine 75 mg, lacosamide 600 mg, phenobarbital 200 mg ● คนที่ 4 clobazam 10 mg, lamotrigine 400 mg, valproate 1350 mg ● คนที่ 5 lacosamide 300 mg, perampanel 14 mg

ตารางที่ 1. รายละเอียดของผลการเกิดอันตรกิริยาระหว่างกัญชาและยาที่ใช้รักษาโรคไม่ติดต่อเรื้อรังที่ได้จากการทบทวนวรรณกรรมแบบกำหนดขอบเขตจากฐานข้อมูล PubMed และ Embase (via Elsevier) (ต่อ)

ยาที่เกิดอันตรกิริยา (เอกสารอ้างอิง)	ผลของอันตรกิริยา	กลไกการเกิดอันตรกิริยา	รูปแบบการใช้	ภาวะโรคร่วม	ข้อมูลพื้นฐานอื่น ๆ	ยาที่ใช้ร่วมด้วย
tacrolimus (66)	● เกิดพิษจาก tacrolimus ได้แก่ serum creatinine (sCr) เพิ่มขึ้น จาก 1.2 mg/dL เป็น 1.92 mg/dL ในวันที่ 14 และเพิ่มขึ้นถึง 2.4 mg/dL ในวันที่ 24 หลังจากได้รับ CBD ● ระดับของ tacrolimus ในกระแสเลือดเพิ่มขึ้น 3 เท่า ในวันที่ 64 หลังจากได้รับ CBD ถึงแม้จะมีการหยุดยาชั่วคราวและปรับลดขนาดยา tacrolimus จาก 5 mg (bid) เป็น 3 mg (bid) ในวันที่ 33 แล้วก็ตาม ● ระดับ sCr เพิ่มสูงขึ้น เมื่อมีการเพิ่มขนาด CBD	● การยับยั้ง CYP3A4 ● การยับยั้ง P-gp	● ชนิด: CBD ● วิธีการใช้: กิน ● วัตถุประสงค์: ผู้ร่วมการวิจัยเพื่อใช้ CBD ในการรักษาโรคลมชัก ● ขนาดยา/ระยะเวลาการใช้ยา: CBD 20 mg/kg/วัน (คิดเป็น 2000 mg/วัน) เป็นเวลา 181 วัน และปรับเพิ่มขนาดยาในวันที่ 182 จนกระทั่งถึงขนาดยาสูงสุด 25 mg/kg (คิดเป็น 2900 mg/วัน)	● โรคลมชักที่ดื้อต่อการรักษา ● โรคไตวายที่เกิดจากการอักเสบของเนื้อไตในวน interstitium	● เพศหญิง อายุ 32 ปี	ไม่ระบุ
tacrolimus (67)	● ระดับ tacrolimus สูงเกินไป (จากค่าเริ่มต้น 9.8 ng/ml (ค่าปกติ 8-12 ng/ml) เพิ่มขึ้นเป็น	●การยับยั้ง CYP3A4 ●การยับยั้ง 2D6,	● ชนิด: ดอกกัญชา (CBD flowers) ● วิธีใช้: สูบ	● ผู้ป่วยเปลี่ยนถ่ายไต ● ความดันโลหิตสูง	● เพศชายอายุ 43 ปี ● BMI 22 kg/m^2 ● สูบบุหรี่เป็นประจำ, สูบกัญชาบางครั้ง	● bisoprolol ● prednisolone ● mycophenolate mofetil

ตารางที่ 1. รายละเอียดของผลการเกิดอันตรกิริยาระหว่างกัญชาและยาที่ใช้รักษาโรคไม่ติดต่อเรื้อรังที่ได้จากการทบทวนวรรณกรรมแบบกำหนดขอบเขตจากฐานข้อมูล PubMed และ Embase (via Elsevier) (ต่อ)

ยาที่เกิดอันตรกิริยา (เอกสารอ้างอิง)	ผลของอันตรกิริยา	กลไกการเกิดอันตรกิริยา	รูปแบบการใช้	ภาวะโรคร่วม	ข้อมูลพื้นฐานอื่น ๆ	ยาที่ใช้ร่วมด้วย
	42.6 ng/ml) ● เกิดอาการท้องเสียรุนแรงจาก*Enterocytozoon Bieneusi* microsporidiosis ● อวัยวะที่ปลูกถ่ายไม่ทำงาน (creatinine เพิ่มขึ้นจาก 140 เป็น 516 μM)	● การยับยั้ง P-gp	● วัตถุประสงค์: ทดแทนการใช้ THC ● ขนาดยา/ระยะเวลาการใช้: 1 g วันละ 1 ครั้ง เป็นเวลา 2 สัปดาห์ ก่อนมาโรงพยาบาล			
carbamazepine (68)	● ระดับของcarbamazepine ในกระแสเลือดเพิ่มขึ้น	● CYP3A4, CYP3A5, CYP2B6 inhibition	● ชนิด: บุหรี่สอดไส้กัญชา (cannabis joint) ● วิธีการใช้: สูบ ● วัตถุประสงค์: เสพติด ● ขนาดยา/ระยะเวลาการใช้: วันละ 1-2 มวน ทุกวัน	● โรคอารมณ์แปรปรวนสองขั้ว	● เพศชาย อายุ 37 ปี ● ใช้กัญชาเป็นประจำ	● olanzapine ● temazepam
buprenorphine (69)	● ระดับ buprenorphine ในกระแสเลือดเพิ่มขึ้น ● สัดส่วนของ norbuprenorphine ต่อ parent compound ลดลง แต่ไม่ถึงระดับที่มีนัยสำคัญทางสถิติ	● การยับยั้ง CYP3A4 ● การแย่งกับ UGT2B7	● ชนิด: ไม่ระบุ ● วิธีการใช้: สูบ ● วัตถุประสงค์: เสพติด ● ขนาดยา/ระยะเวลาการใช้: วันละ ครั้ง	● ผู้ป่วยที่เข้ารับการบำบัดการเสพติดสารกลุ่มโอปิออยด์แบบต่อเนื่อง (opioid maintenance therapy)	● เพศหญิง 6 คน เพศชาย 9 คน ● อายุเฉลี่ย 33.7 ± 3.3 ปี ● ใช้ buprenorphine สำหรับบำบัดการเสพติดสารกลุ่มโอปิออยด์แบบต่อเนื่องอย่างน้อย 5 ปี ใช้ขนาดยาและมีอาการทางคลินิกคงที่	● ไม่มีการใช้ยาที่มีผลต่อ CYP3A4 และ CYP2C8

ตารางที่ 1. รายละเอียดของผลการเกิดอันตรกิริยาระหว่างกัญชาและยาที่ใช้รักษาโรคไม่ติดต่อเรื้อรังที่ได้จากการทบทวนวรรณกรรมแบบกำหนดขอบเขตจากฐานข้อมูล PubMed และ Embase (via Elsevier) (ต่อ)

ยาที่เกิดอันตรกิริยา (เอกสารอ้างอิง)	ผลของอันตรกิริยา	กลไกการเกิดอันตรกิริยา	รูปแบบการใช้	ภาวะโรคร่วม	ข้อมูลพื้นฐานอื่น ๆ	ยาที่ใช้ร่วมด้วย
					● ไม่มีการใช้สารเสพติดชนิดอื่น ยกเว้นกัญชา ● ไม่มีการติดเชื้อ HIV ● ไม่มีภาวะตับอักเสบร่วมกับตับบกพร่อง	
everolimus (70)	● ระดับของ everolimus ในกระแสเลือดเพิ่มขึ้นจาก 3.9 ug/L เป็น 12 ug/L และ 16 ug/L ภายใน 8 และ 14 สัปดาห์ตามลำดับหลังได้รับ everolimus คู่กับ การปรับขนาดของ CBD อย่างต่อเนื่อง ● ไม่มีอาการของ immunosuppressive side effects	การยับยั้ง CYP3A4	● ชนิด: CBD ในรูปแบบน้ำมัน ● วิธีการใช้: - ● วัตถุประสงค์: รักษาโรคลมชักที่ดื้อต่อการรักษาอย่างมาก ● ขนาดยา/ระยะเวลาการใช้: ขนาดยา 200 mg/วัน (9.3 mg/kg/วัน) และปรับเพิ่มเป็น 500 mg/วัน (20.4 mg/kg/วัน) รวมระยะเวลา 18 สัปดาห์	● Tuberous sclerosis complex (*TSC2* mutation) มีอาการชัก, Asperger autism, หัวใจเต้นผิดจังหวะ retinal hamartomas, renal cysts โรคถุงน้ำในไต	● เพศหญิงอายุ 6.5 ปี	● lamotrigine ● lancosamide ● clobazam เฉพาะในกรณีที่เกิดอาการลมชักรุนแรง
sildenafil (71)	● ไม่มีผลต่อพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ (AUC_{0-t}, AUC_{0-inf}, T_{max}, $T_{1/2}$) อย่างมีนัยสำคัญ เมื่อใช้ร่วมกับ sildenafil แบบให้ครั้งเดียว (50 mg)	-	● ชนิด: - ● วิธีการใช้: สูบ ● วัตถุประสงค์: - ● ขนาดยา/ระยะเวลาการใช้: 1 - 2 ครั้งต่อสัปดาห์ (ภายในระยะเวลา 70 วันก่อนเข้าสู่การศึกษา)	ไม่ระบุ	● เพศชาย 12 คน ● อายุเฉลี่ย 30.42 ± 7.06 ปี ● BMI 22.57 ± 4.22 kg/m^2 ● ไม่ติดแอลกอฮอล์หรือสารเสพติดอื่น ๆ	ไม่ระบุ

ตารางที่ 1. รายละเอียดของผลการเกิดอันตรกิริยาระหว่างกัญชาและยาที่ใช้รักษาโรคไม่ติดต่อเรื้อรังที่ได้จากการทบทวนวรรณกรรมแบบกำหนดขอบเขตจากฐานข้อมูล PubMed และ Embase (via Elsevier) (ต่อ)

ยาที่เกิดอันตรกิริยา (เอกสารอ้างอิง)	ผลของอันตรกิริยา	กลไกการเกิดอันตรกิริยา	รูปแบบการใช้	ภาวะโรคร่วม	ข้อมูลพื้นฐานอื่น ๆ	ยาที่ใช้ร่วมด้วย
clobazam (72)	● ระดับของ norclobazam (metabolite ของ clobazam) ในกระแสเลือดเพิ่มขึ้น 2-6 เท่าจากค่าเริ่มต้น ในสัปดาห์ที่ 8 ของการทดลอง ● ผู้ป่วย (ร้อยละ 77) เกิดอาการไม่พึงประสงค์จาก clobazam เช่น ง่วงซึม อาการเซ กระสับกระส่าย อาการนอนดิ้นผิดปกติ ปัสสาวะคั่ง สั่น และเบื่ออาหาร	การยับยั้ง CYP3A4, 2C19	● ชนิด: CBD ● วิธีการใช้: กิน ● วัตถุประสงค์: รักษาโรคลมชักที่ดื้อต่อการรักษาร่วมกับการใช้ยา clobazam ● ขนาดยา/ระยะเวลาการใช้ยา: ขนาดเริ่มต้น 5 mg/kg/วัน แล้วทำการปรับเพิ่มสัปดาห์ละ 5 mg/kg/วัน จนกระทั่งได้ขนาดยาเป้าหมาย 25 mg/kg/วัน ในสัปดาห์ที่ 8	● ผู้ป่วยโรคลมชัก อันเนื่องมาจากสาเหตุแตกต่างกัน ได้แก่ ● Dravet syndrome (3 ราย) ● Cortical dysgenesis (3 ราย) ● Isodicentric duplication chromosome 15q13 (1 ราย) ● *CDKL5* mutation (1 ราย) ● Tuberous sclerosis complex (2 ราย) ● Lissencephaly (1 ราย) ● Doose syndrome (2 ราย)	● จำนวนอาสาสมัครทั้งหมด 13 ราย ● อายุตั้งแต่ 4 - 19 ปี ● เพศชาย 7 คน เพศหญิง 6 คน	● valproic acid ● rufinamide ● phenytoin ● lacosamide ● felbamate ● zonisamide ● lamotrigine ● vigabatrin ● levetiracetam หมายเหตุ: ผู้ป่วยแต่ละรายได้รับจำนวนและชนิดของยาแตกต่างกัน
levodopa (+ carbidopa) (73)	● เกิดอาการประสาทหลอน	การกระตุ้นที่ CB1 receptor จาก THC ซึ่งได้จากพืชกัญชา และ/หรือ ผลกระทบเนื่องจาก genetic polymorphism ของผู้ป่วย	● ชนิด: - ● วิธีการใช้: สูบ ● วัตถุประสงค์: รักษาอาการปวดหลังเรื้อรัง ● ขนาดยา/ระยะเวลาการใช้ยา: โดยเฉลี่ยสัปดาห์ละ 3 g เป็นระยะเวลา 2 ปี	● โรคโพรงกระดูกสันหลังตีบแคบ ● ขาดไวตามิน D ● หกล้มบ่อย ● ประวัติเสพติดนิโคตินและเหล้า ● โรคทางไตเล็กน้อย ● ปวดคอ หลัง และไหล่เรื้อรัง	● เพศชาย อายุ 57 ปี ● Pharmacogenomic test: ● *COMT rs4680 AA (Met/Met)* - low activity, ● *HTR2A rs7997012 GG* - altered receptor function	● rivastigmine ● pimavanserin ● rasagiline ● naproxen ● celecoxib ● ropinirole

ตารางที่ 1. รายละเอียดของผลการเกิดอันตรกิริยาระหว่างกัญชาและยาที่ใช้รักษาโรคไม่ติดต่อเรื้อรังที่ได้จากการทบทวนวรรณกรรมแบบกำหนดขอบเขตจากฐานข้อมูล PubMed และ Embase (via Elsevier) (ต่อ)

ยาที่เกิดอันตรกิริยา (เอกสารอ้างอิง)	ผลของอันตรกิริยา	กลไกการเกิดอันตรกิริยา	รูปแบบการใช้	ภาวะโรคร่วม	ข้อมูลพื้นฐานอื่น ๆ	ยาที่ใช้ร่วมด้วย
methadone (74)	● เกิดอาการอ่อนเพลียและง่วงนอน ● ระดับของ methadone ในกระแสเลือดสูงขึ้นจนเกิดภาวะพิษ	การยับยั้ง CYP3A4, 2C19	● ชนิด: น้ำมันกัญชา (CBD oil) ความเข้มข้น 25 และ 50 mg/mL) ● วิธีการใช้: กิน ● วัตถุประสงค์: รักษามะเร็ง ● ขนาดยา/ระยะเวลาการใช้ยา: ความเข้มข้น 25 mg/mL ครั้งละ 5 ml รับประทานวันละ 3 ครั้งติดต่อกัน 2 เดือน และเปลี่ยนเป็นความเข้มข้น 50 mg/mL ครั้งละ 5 mL รับประทานวันละ 6 ครั้งติดต่อกัน 14 วัน ก่อนมาโรงพยาบาลครั้งล่าสุด	● มะเร็งระบะแพร่กระจาย ● อาการปวดที่มีการเกิดอันตรายต่อเนื้อเยื่อในร่างกาย	● เพศหญิง อายุ 13 ปี	● methadone 7.5 mg (วันละ 2 ครั้ง) ● morphine 7.5 mg (ทุก 4 ชั่วโมงตามต้องการ)
tamoxifen (75)	● คาดว่าระดับ endoxifen ลดลง ● ผลการตรวจเลือดพบว่าระดับของ endoxifen และ N-desmethyltamoxifen เพิ่มขึ้นร้อยละ 18.75 และ 9.27 ตามลำดับ หลังหยุดการได้รับ น้ำมันกัญชาคู่กับ tamoxifen	การยับยั้ง CYP3A4, 2D6	● ชนิด: ตำรับน้ำมันกัญชาซึ่งประกอบด้วย CBD 20 mg/mL และ THC 2 mg/mL ● วิธีการใช้: กิน ● วัตถุประสงค์: ลดการใช้ยาแก้ปวด opioid และรักษาอาการปวดประสาท ● ขนาดยา/ระยะเวลาการใช้ยา: CBD 40 mg และ THC 4 mg ต่อวัน เป็นระยะเวลา 4 เดือน	● มะเร็งเต้านม ● Fibromyalgia ● ปวดข้อมือสองข้าง ● วิตกกังวลและซึมเศร้า	● เพศหญิง อายุ 58 ปี ● เชื้อชาติ Caucasian	● morphine ● acetaminophen ● ibuprofen

อธิบายสาเหตุดังกล่าวว่า ปริมาณของสารจากกัญชาและรูปแบบที่ได้รับมีปริมาณน้อย (micro-doses) จึงไม่ทำให้การกระตุ้นของ CB1 และ CB2 receptors เกิดขึ้นอย่างเต็มที่ และในขณะเดียวกันก็เป็นการทำให้ร่างกายค่อย ๆ ปรับสภาวะต่อสารทั้งสองชนิดได้อย่างเหมาะสม จึงทำให้ท้ายที่สุดไม่เกิดผลอันตรกิริยาต่อยา warfarin

Tacrolimus เป็นยาอีกชนิดหนึ่งที่พบความถี่ของการรายงานได้บ่อยรองลงมาจาก warfarin ตัวยา tacrolimus มีข้อบ่งใช้สำหรับลดความไวของระบบภูมิคุ้มกันในร่างกายหลังจากการปลูกถ่ายอวัยวะเพื่อป้องกันปฏิกิริยาร่างกายต่อต้านอวัยวะใหม่ โดยอันตรกิริยาระหว่างกัญชาต่อ tacrolimus ให้ผลลัพธ์ที่เป็นการเพิ่มขึ้นของ tacrolimus ในกระแสเลือด โดยเพิ่มขึ้น 3 เท่าในผู้ป่วยที่มีการใช้สารจากกัญชา 20 mg/kg/วัน และเพิ่มขึ้นประมาณ 4 เท่าในผู้ป่วยที่ใช้กัญชาแบบสูบในปริมาณเทียบเท่า cannabidiol ขนาด 1 กรัม (67) ซึ่งอันตรกิริยาดังกล่าวมีลักษณะใกล้เคียงกับในกรณีของการใช้กัญชาคู่กับ everolimus ซึ่งเป็นตัวยาที่มีฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาในการกดภูมิคุ้มกันเช่นเดียวกัน โดยในกรณีของ everolimus พบว่า ระดับของยาในกระแสเลือดเพิ่มขึ้นประมาณ 5 เท่าเมื่อมีการใช้ร่วมกับสารจากกัญชาในรูปแบบ CBD oil (70) ทั้งยา tacrolimus และ everolimus มีการแปรสภาพของยาโดยการใช้ CYP3A4 enzyme ดังนั้นจากการที่ CBD มีพฤติกรรมเป็นตัวยับยั้งการทำงานของ CYP3A4 จึงส่งผลให้ยาทั้งสองชนิดข้างต้นไม่ถูกแปรสภาพให้อยู่ในรูปไม่ออกฤทธิ์และพร้อมกำจัดออกจากร่างกาย จึงทำให้มีระดับของยาในกระแสเลือดเพิ่มสูงขึ้นได้ ผลอันตรกิริยาในลักษณะดังกล่าวยังสามารถพบได้เมื่อมีการใช้สารจากกัญชาร่วมกับยาชนิดอื่น ๆ ได้แก่ carbamazepine, clobazam, buprenorphine, methadone และ tamoxifen ซึ่งยาเหล่านี้ต่างก็มีวิถีของการแปรสภาพยาผ่านทาง CYP3A4 โดยมีรายงานถึงการเพิ่มขึ้นของระดับยาในกระแสเลือดเช่นกัน ดังแสดงในตาราง ที่ 1 อย่างไรก็ตามกลับไม่พบผลอันตรกิริยาระหว่างสารจากกัญชาต่อ sildenafil ซึ่งเป็นตัวยาที่มีการแปรสภาพผ่านทาง CYP3A4 ทั้งนี้ในการศึกษาดังกล่าวไม่ได้ระบุถึงขนาดและชนิดของสารจากกัญชา รวมถึงการได้รับ sildenafil ก็เป็นเพียงการได้รับแบบครั้งเดียว จึงยังไม่สามารถสรุปผลลัพธ์ดังกล่าวได้อย่างชัดเจน (71)

นอกเหนือจากยาที่มีวิถีการแปรสภาพผ่านทาง CYP3A4 และ CYP2C9 ที่มักมีการรายงานถึงการเกิดอันตรกิริยาต่อสารจากกัญชา ยังพบว่ามีรายงานถึงอันตรกิริยาระหว่างสารจากกัญชาต่อ brivaracetam ซึ่งใช้ CYP2C19 ในการแปรสภาพ โดย Kloz และคณะซึ่งศึกษาผลของ CBD เมื่อใช้คู่กับ brivaracetam ในกลุ่มผู้ป่วย 5 คนที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาโรคลมชักด้วยยา (pharmaco resistant epilepsy) ผลการศึกษาระบุว่า ผู้ป่วยทั้ง 5 คนมีการเพิ่มขึ้นของระดับ brivaracetam ในกระแสเลือดร้อยละ 95 - 250 เมื่อวัดระดับยาภายหลังผู้ป่วยได้รับการปรับระดับ CBD ให้อยู่ในระดับเป้าหมายมาแล้ว 2 สัปดาห์ จึงสอดคล้องกับพฤติกรรมการเป็น CYP2C19 inhibitor ของ CBD โดยเมื่อ CYP2C19 enzyme ไม่สามารถทำงานได้ตามปกติ จึงทำให้ไม่สามารถแปรสภาพยา brivaracetam ได้ ส่งผลให้ระดับของ brivaracetam ในกระแสเลือดสูงขึ้น (65)

ในกรณีของอันตรกิริยาระหว่าง levodopa และกัญชาที่เกิดขึ้น เมื่อพิจารณาจากกลไกการเกิดแล้วพบว่ามีลักษณะเป็นกลไกทางเภสัชพลศาสตร์ โดยตัวยา levodopa ถูกใช้ในการรักษากลุ่มผู้ป่วยโรค Parkinson ซึ่งเป็นการไปเพิ่มปริมาณของสารสื่อประสาท dopamine ในสมองส่วน nigrostriatal และส่วนอื่น ๆ ที่แขนงทอดไปถึง ในขณะที่สาร THC ออกฤทธิ์ผ่านทางตัวรับ CB1 ในสมองซึ่งเมื่อเกิดการกระตุ้นของตัวรับในตำแหน่ง presynaptic neuron ซึ่งเป็น GABAergic neuron ที่ควบคุม dopaminergic neuron ในตำแหน่ง postsynaptic ในลำดับถัดไป โดยการกระตุ้นที่ตำแหน่งดังกล่าวส่งผลให้สารสื่อประสาท GABA มีปริมาณลดลง ส่งผลให้ลดการควบคุม dopaminergic neuron และได้ผลลัพธ์เป็นการเพิ่มขึ้นของสารสื่อประสาท dopamine ในท้ายที่สุด จึงเป็นสาเหตุหนึ่งของการเกิดอาการข้างเคียงในระดับเป็นอันตรายจากยา levodopa ของผู้ป่วยรายนี้

การอภิปรายผล

ประเทศไทยเป็นประเทศแรกในทวีปเอเชียที่ออกกฎหมายเพื่อปรับเปลี่ยนสถานะทางกฎหมายของกัญชาและเพิ่มความสามารถในการเข้าถึงกัญชาทางการแพทย์ให้แก่กลุ่มผู้ป่วยที่อาจได้รับประโยชน์จากผลิตภัณฑ์นี้ เพื่อใช้เป็นส่วนเสริมในการรักษา รวมถึงลดความรุนแรงของโรคประจำตัว การให้ข้อมูลต่อประชาชนในวงกว้างเกี่ยวกับเจตนารมย์และรายละเอียดที่ถูกต้องของกฎหมายดังกล่าวอาจยังทำได้ไม่ครบถ้วน ทำให้ประชาชนไม่เข้าใจถึงแนวปฏิบัติที่เหมาะสม โดยประชาชนจำนวนมากมีทัศนคติว่า

กฎหมายดังกล่าวเป็นการอนุญาตให้ประชาชนทั่วไปสามารถเข้าถึงผลิตภัณฑ์กัญชาได้อย่างเสรี จึงนำมาใช้ในชีวิตประจำวันทั้งเพื่อสันทนาการหรือใช้บริโภคในวงกว้าง โดยมิได้เกี่ยวข้องกับการใช้ทางการแพทย์แต่อย่างใด ทั้งนี้การบริโภคผลิตภัณฑ์จากกัญชาอย่างไม่เหมาะสมอาจส่งผลเสียต่อสุขภาพ ซึ่งถือว่า เป็นการบริโภคผิดไปจากวัตถุประสงค์ของการออกกฎหมายดังกล่าว

ในบริบทของการบริบาลทางสุขภาพ ความกังวลหลักอย่างหนึ่งของบุคลากรทางการแพทย์ที่เกี่ยวข้อง คือ ผลกระทบอันเนื่องจากการใช้ผลิตภัณฑ์ที่มีส่วนประกอบของกัญชาคู่กับยารักษาโรคของผู้ป่วย การศึกษานี้สืบค้นฐานข้อมูลสองแหล่งที่ครอบคลุมการวิจัยชีวการแพทย์เป็นระยะเวลา 10 ปี (พ.ศ. 2555 – 2565) พบบทความวิชาการที่รายงานเกี่ยวกับผลกระทบของกัญชาต่อยาแผนปัจจุบันทั้งสิ้น 15 บทความ จากการวิเคราะห์พบว่า ผลกระทบของผลิตภัณฑ์กัญชาต่อยาแผนปัจจุบันที่ใช้สำหรับโรคไม่ติดต่อเรื้อรังมักเกิดขึ้นในกระบวนการทางเภสัชจลนศาสตร์ในลำดับของขั้นตอนการแปรสภาพยา จากการที่สาร CBD และ THC ต่างมีคุณลักษณะเป็นตัวยับยั้งการทำงานของ CYP enzymes หลายชนิด (2C9, 2C19, 3A4) และมีคุณสมบัติเหนี่ยวนำเล็กน้อยต่อ CYP1A2 ซึ่งผลกระทบของคู่ยาที่มีการบริหารร่วมกันจึงเป็นไปตามทฤษฎีทางเภสัชวิทยา นั่นคือหากมีการใช้ยาคู่กันกับยาหรือสารที่มีพฤติกรรมเป็นตัวยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ที่ใช้ในการแปรสภาพตัวยาดังกล่าว จะส่งผลให้อัตราการแปรสภาพยาลดลง จึงทำให้ตัวยาดังกล่าวมีระดับยาอยู่ในกระแสเลือดนานขึ้นหรืออาจสูงขึ้นได้ในบางกรณี ซึ่งอาจนำไปสู่การเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาได้ ในส่วนของผลการเกิดอันตรกิริยาต่อยาชนิดอื่น ๆ ได้ถูกแสดงไว้ในตารางที่ 1 ดังนั้นการใช้ผลิตภัณฑ์กัญชาจึงจำเป็นต้องมีความระมัดระวังอย่างสูงเมื่อมีการใช้ควบคู่กับกลุ่มยาที่มีช่วงความปลอดภัยของการรักษาที่แคบ อันเนื่องมาจากยาในกลุ่มนี้มีความไวต่อการเกิดอาการข้างเคียงได้ง่ายหากระดับของยาเปลี่ยนแปลงเพียงเล็กน้อย

อย่างไรก็ตาม การทบทวนวรรณกรรมแบบกำหนดขอบเขตครั้งนี้ไม่ได้พบรายงานเกี่ยวกับอันตรกิริยาต่อกลุ่มยารักษาโรคไม่ติดต่อเรื้อรังชนิดอื่น ๆ เช่น ยารักษาโรคหัวใจและหลอดเลือดอื่น ๆ ที่นอกเหนือไปจาก warfarin ยาลดไขมันในเลือด และยาลดระดับน้ำตาลในเลือด การที่ไม่พบการรายงานไม่ได้หมายถึงการไม่เกิดผลอันตรกิริยาระหว่างกัญชากับกลุ่มยาเหล่านั้น เนื่องจากเมื่อพิจารณาเชิงทฤษฎีเกี่ยวกับการเปรสภาพของยาดังเช่นในกรณีของยา glipizide ซึ่งมีวิถีการแปรสภาพเดียวกับสารสำคัญจากกัญชา การเกิดอันตรกิริยาจึงสามารถเกิดขึ้นได้ เพียงแต่ว่าการเปลี่ยนแปลงดังกล่าวอาจไม่สามารถตรวจสอบได้ ณ ขณะนั้นหรือผู้ป่วยไม่ได้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่อยู่ในระดับอันตรายจนต้องเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล การเฝ้าระวังรวมถึงการให้คำแนะนำการใช้กัญชาในกลุ่มผู้ป่วยเหล่านี้จึงยังคงเป็นสิ่งจำเป็นในทางปฏิบัติ ในการสืบค้นข้อมูลครั้งนี้พบว่ามีบทความที่ระบุถึงอันตรกิริยาระหว่างกัญชาต่อยาอีกหนึ่งบทความซึ่งเป็นอันตรกิริยาระหว่างกัญชาต่อยา albendazole โดยพบว่าระดับของ albendazole sulfoxide (ASOX) ซึ่งเป็น active metabolite มีปริมาณความเข้มข้นในกระแสเลือดลดลงเมื่อผู้ป่วยใช้ยา albendazole ควบคู่ไปกับการใช้กัญชา อย่างไรก็ตามหลังจากหยุดใช้สารจากกัญชา พบว่า ระดับของ ASOX กลับเข้าสู่สภาวะปกติและไม่เกิดรอยโรคใหม่ขึ้นอีก (76) จึงอนุมานได้ว่าสาร CBD ซึ่งมาจากกัญชาให้ผลเป็น CYP1A2 inhibitor จึงทำให้ไม่เกิดการแปรสภาพของ albendazole ไปเป็น ASOX

งานวิจัยนี้อาจมีข้อจำกัดบางประการ เนื่องจากการสืบค้นในครั้งนี้มีช่วงเวลายุติถึงวันที่ 30 พฤศจิกายน 2565 จึงอาจทำให้ไม่สามารถรวบรวมข้อมูลได้อย่างเป็นปัจจุบันมากที่สุด ซึ่งภายหลังจากวันดังกล่าวอาจมีการตีพิมพ์บทความวิจัยออกมาเพิ่มเติม ซึ่งอาจเป็นบทความที่เข้าเกณฑ์คัดเข้าของการศึกษานี้ได้ ดังนั้นจึงควรทำการศึกษาอย่างต่อเนื่องในอนาคตและเพิ่มเติมขอบเขตของการสืบค้นให้ขยายออกไปจากที่ได้ในการศึกษานี้ เพื่อให้เนื้อหาทางวิชาการมีความทันสมัย นอกเหนือจากนี้การสืบค้นข้อมูลในครั้งนี้มุ่งเน้นการสืบค้นบนฐานข้อมูลทางวิชาการประเภทที่มีคณะผู้เชี่ยวชาญกลั่นกรองบทความก่อนการตีพิมพ์ (peer-reviewed journal) เนื่องจากเป็นบทความที่มีหลักฐานและความน่าเชื่อถือทางวิชาการระดับสูง งานวิจัยนี้จึงมิได้ครอบคลุมกลุ่มวารสารบางประเภทที่เป็นวารสารกึ่งวิชาการหรือวารสารที่มิได้มีคณะผู้เชี่ยวชาญกลั่นกรองก่อนการตีพิมพ์ ซึ่งอาจทำให้ผลการรวบรวมและรายงานข้อมูลไม่ครอบคลุมในบางมิติได้

การทบทวนวรรณกรรมแบบกำหนดขอบเขตครั้งนี้พบว่า อันตรกิริยาระหว่างกัญชาและยารักษาโรคไม่ติดต่อเรื้อรัง เกิดผ่านกลไกทางเภสัชจลนศาสตร์เป็นส่วนใหญ่ ซึ่ง

สอดคล้องกับงานวิจัยก่อนหน้านี้ (77) โดยผู้วิจัยยังได้ให้ข้อคิดเห็นว่า การศึกษาทางคลินิกในมนุษย์สามารถให้ข้อมูลที่ดีที่สุดเกี่ยวกับกลไกการเกิดอันตรกิริยาและผลกระทบต่อสุขภาพของการใช้กัญชาร่วมกับยารักษาโรคอื่น ๆ อย่างไรก็ตามในปัจจุบันยังไม่มีงานวิจัยใดที่ทำวิจัยลักษณะในดังกล่าว การใช้กัญชาเพื่อมุ่งหวังผลสัมฤทธิ์ทางการแพทย์เป็นสิ่งที่นานาประเทศให้ความสนใจ ประเทศออสเตรเลียได้ให้ความสนใจต่อประเด็นนี้มาระยะเวลาหนึ่งแล้ว ซึ่งปัจจุบันการเข้าถึงกัญชายังถือเป็นสิ่งผิดกฎหมายในภาพรวมของประเทศออสเตรเลียหรือแม้กระทั่งการเข้าถึงเฉพาะผลิตภัณฑ์ที่มีส่วนประกอบเพียง CBD ยังคงมีข้อจำกัด (77) ประเด็นที่รัฐบาลออสเตรเลียให้ความสำคัญเป็นอย่างมากคือ การเตรียมความพร้อมในด้านกฎหมายและให้ความรู้ต่อผู้เกี่ยวข้องทั้งนักกฎหมาย ผู้ใช้กฎหมาย บุคคลากรทางการแพทย์ และประชาชนทั่วไป จึงเป็นที่มาของการควบคุมอย่างเข้มงวดด้วยการใช้ใบสั่งยาที่ออกให้โดยแพทย์เท่านั้นในการเข้าถึงกัญชาทางการแพทย์

สรุป

การทบทวนวรรณกรรมแบบจำกัดขอบเขตพบการรายงานถึงผลอันตรกิริยาระหว่างกัญชาต่อยาที่ใช้สำหรับรักษาโรคไม่ติดต่อเรื้อรังหลากหลายรูปแบบ ซึ่งส่วนใหญ่แสดงถึงการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ของคู่ยาที่ใช้ร่วมกับกัญชาหรือผลิตภัณฑ์ที่ได้จากกัญชาโดยมักเกิดผ่านกลไกทางเภสัชจลนศาสตร์ ดังนั้นการใช้ผลิตภัณฑ์กัญชาเพื่อการแพทย์จะสามารถบรรลุได้ถึงวัตถุประสงค์สูงสุดหากมีมาตรการและแนวเวชปฏิบัติที่เหมาะสม หน่วยงานที่เกี่ยวข้องควรให้ความสำคัญกับการสื่อสารให้ความรู้แก่ภาคประชาชน รวมถึงผู้มีส่วนร่วมทุกภาคส่วนเพื่อปรับมุมมองทางความคิดให้เป็นไปในแนวทางเดียวกันและเป็นไปในทางที่ถูกต้อง การร่างระเบียบหรือข้อบังคับอาจมีความจำเป็นเพื่อช่วยในการควบคุมการใช้กัญชาทางการแพทย์ให้เกิดความเหมาะสมมากยิ่งขึ้น ซึ่งท้ายที่สุดก็เพื่อให้การประยุกต์ใช้กัญชาเพื่อการแพทย์เป็นไปตามวัตถุประสงค์ที่เหมาะสมและเกิดประโยชน์สูงสุดต่อประชาชน

กิตติกรรมประกาศ

งานวิจัยนี้ได้รับทุนสนับสนุนจากสถาบันวิจัยระบบสาธารณสุข (สวรส.) ข้อตกลงเลขที่ สวรส. 66-042

เอกสารอ้างอิง

1. Heide FJ, Chang T, Porter N, Edelson E, Walloch JC. Spiritual benefit from cannabis. J Psychoactive Drugs 2022; 54: 149-57.
2. Lee G, Grovey B, Furnish T, Wallace M. Medical cannabis for neuropathic pain. Curr Pain Headache Rep. 2018; 22: 8.
3. Wilsey B, Marcotte T, Deutsch R, Gouaux B, Sakai S, Donaghe H. Low-dose vaporized cannabis significantly improves neuropathic pain. J Pain 2013; 14: 136-48.
4. Herbert A, Hardy J. Medicinal cannabis use in palliative care. Aust J Gen Pract 2021; 50: 363-8.
5. Newmeyer MN, Swortwood MJ, Barnes AJ, Abulseoud OA, Scheidweiler KB, Huestis MA. Free and glucuronide whole blood cannabinoids' pharmacokinetics after controlled smoked, vaporized, and oral cannabis administration in frequent and occasional cannabis users: Identification of recent cannabis intake. Clin Chem 2016; 62: 1579-92.
6. Grotenhermen F. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of cannabinoids. Clin Pharmacokinet 2003; 42: 327-60.
7. Assanangkornchai S, Thaikla K, Talek M, Saingam D. Medical cannabis use in Thailand after its legalization: a respondent-driven sample survey. PeerJ 2022; 10: e12809.
8. Llamas R, Hart DR, Schneider NS. Allergic broncho pulmonary aspergillosis associated with smoking moldy marihuana. Chest 1978; 73: 871-2.
9. Remington TL, Fuller J, Chiu I. Chronic necrotizing pulmonary aspergillosis in a patient with diabetes and marijuana use. Can Med Assoc J 2015; 187: 1305-8.
10. Dryburgh LM, Bolan NS, Grof CPL, Galettis P, Schneider J, Lucas CJ, et al. Cannabis contaminants: sources, distribution, human toxicity and pharmacologic effects. Br J Clin Pharmacol 2018; 84: 2468-76.
11. Monte AA, Shelton SK, Mills E, Saben J, Hopkinson A, Sonn B, et al. Acute illness associated with

cannabis use, by route of exposure: an observational study. Ann Intern Med 2019; 170: 531-7.

12. Leach E, Fomum Mugri LB, Keung MY, Ouellette L, Fleeger T, Sapp T, et al. Neuropsychiatric effects of cannabis toxicity in the emergency department: A community-based study. Am J Emerg Med 2022; 56: 375-7.

13. Huestis MA. Human cannabinoid pharmacokinetics. Chem Biodivers 2007; 4: 1770-804.

14. Weinberger AH, Platt J, Goodwin RD. Is cannabis use associated with an increased risk of onset and persistence of alcohol use disorders? A three-year prospective study among adults in the United States. Drug Alcohol Depend 2016; 161: 363-7.

15. Williams AR. Cannabis as a Gateway Drug for Opioid Use Disorder. J Law Med Ethics 2020; 48: 268-74.

16. Hall W, Stjepanović D, Caulkins J, Lynskey M, Leung J, Campbell G, et al. Public health implications of legalising the production and sale of cannabis for medicinal and recreational use. Lancet 2019; 394: 1580-90.

17. Nnanthisin. 8 Cannabis dishes from restaurants that would make you happy and refreshness [online]. 2022 [cited May 8, 2023]. Available from: food.trueid.net/detail/1d0DXXBNggld.

18. PPTV Online. Cannabis-containing snacks: Parents must be ready to advise and chrilden must need to be cautious [online]. 2022 [cited May 8, 2023]. Available from: www.pptvhd36.com/health/news/1030

19. BBC News Thai. Food/snacks-containing cannabis: guide to safely consume them [online]. 2022 [cited May 8, 2023]. Available from: www.bbc.com/thai/thailand-61797479.

20. Public Health Ministerial Declaration No. 438 in 2022 Issued under the Food Act B.E. 2522 on Food products containing parts of cannabis or hemp (No. 2). Royal Gazette No. 139, Part 251D special (Oct 21, 2022).

21. Ramathibodi Poison Center. Information about patients who have a history of marijuana exposure and have consulted the Ramathibodi Poison Center (from June to August 2022) [online]. 2022 [cited Aug 11, 2023]. Available from: www.rama.mahidol.ac.th/poisoncenter/th/news/event/07jun2022-1448-th.

22. Lu HC, Mackie K. An Introduction to the endogenous cannabinoid system. Biol Psychiatry 2016; 79: 516-25.

23. Zou S, Kumar U. Cannabinoid receptors and the endocannabinoid system: Signaling and function in the central nervous system. Int J Mol Sci 2018; 19: 833. doi: 10.3390/ijms19030833.

24. Mechoulam R. Plant cannabinoids: a neglected pharmacological treasure trove. Br J Pharmacol 2005; 146: 913-5.

25. Appendino G, Chianese G, Taglialatela-Scafati O. Cannabinoids: occurrence and medicinal chemistry. Curr Med Chem 2011; 18: 1085-99.

26. Bergamaschi MM, Queiroz RH, Zuardi AW, Crippa JA. Safety and side effects of cannabidiol, a Cannabis sativa constituent. Curr Drug Saf 2011; 6: 237-49.

27. Devinsky O, Cross JH, Laux L, Marsh E, Miller I, Nabbout R, et al. Trial of cannabidiol for drug-resistant seizures in the dravet syndrome. N Engl J Med 2017; 376: 2011-20.

28. Hiley CR, Ford WR. Cannabinoid pharmacology in the cardiovascular system: potential protective mechanisms through lipid signalling. Biol Rev Camb Philos Soc 2004; 79: 187-205.

29. Chayasirisobhon S. Mechanisms of action and pharmacokinetics of cannabis. Perm J 2020; 25: 1-3. doi: 10.7812/TPP/19.200.

30. Lucas CJ, Galettis P, Schneider J. The pharmaco kinetics and the pharmacodynamics of cannabinoids. Br J Clin Pharmacol 2018; 84: 2477-82.

31. Atakan Z. Cannabis, a complex plant: different compounds and different effects on individuals. Ther Adv Psychopharmacol 2012; 2: 241-54.

32. Hartley JP, Nogrady SG, Seaton A. Bronchodilator effect of delta1- tetrahydrocannabinol. Br J Clin Pharmacol 1978; 5: 523-5.
33. Benowitz NL, Rosenberg J, Rogers W, Bachman J, Jones RT. Cardiovascular effects of intravenous delta-9- tetrahydrocannabinol: Autonomic nervous mechanisms. Clin Pharmacol Ther 1979; 25: 440-6.
34. Russo E, Guy GW. A tale of two cannabinoids: the therapeutic rationale for combining tetrahydrocannabinol and cannabidiol. Med Hypotheses 2006; 66: 234-46.
35. Grassin-Delyle S, Naline E, Buenestado A, Faisy C, Alvarez JC, Salvator H, et al. Cannabinoids inhibit cholinergic contraction in human airways through prejunctional CB1 receptors. Br J Pharmacol 2014; 171: 2767-77.
36. Devinsky O, Patel AD, Cross JH, Villanueva V, Wirrell EC, Privitera M, et al. Effect of Cannabidiol on drop seizures in the Lennox-Gastaut syndrome. N Engl J Med 2018; 378: 1888-97.
37. Fragoso YD, Carra A, Macias MA. Cannabis and multiple sclerosis. Expert Rev Neurother 2020; 20: 849-54.
38. Siritho S, Prayoonwiwat N, Pulkes T, Chankrachang S, Laptikultham S, Nidhinandana S, et al. A retrospective study of multiple sclerosis in Thailand. Neurol Asia. 2010; 15: 253-61.
39. Fischer B, Daldegan-Bueno D, Boden JM. Facing the option for the legalisation of cannabis use and supply in New Zealand: An overview of relevant evidence, concepts and considerations. Drug Alcohol Rev 2020; 39: 555-67.
40. Nasrin S, Watson CJW, Bardhi K, Fort G, Chen G, Lazarus P. Inhibition of UDP-glucuronosyltransferase enzymes by major cannabinoids and their metabolites. Drug Metab Disois 2021; 49: 1081-9.
41. Elmes MW, Prentis LE, McGoldrick LL, Giuliano CJ, Sweeney JM, Joseph OM, et al. FABP1 controls hepatic transport and biotransformation of Δ9-THC. Sci Rep 2019; 9: 7588.
42. Stoll AL, Cole JO, Lukas SE. A case of mania as a result of fluoxetine-marijuana interaction. J Clin Psychiatry 1991; 52: 280-1.
43. Division of Non-Communicable Diseases, Department of Disease Control. Annual report 2022 [online]. 2022 [cited Aug 11, 2023]. Available from: www.thaincd.com/2016/ media-detail.php?id=14502&gid=1-015-005.
44. Ramathibodi Poison Center. Warnings about the use of cannabis products [online]. 2022 [cited Aug 11, 2023]. Available from: www.rama.mahidol.ac.th/poisoncenter/th/news/event/07jun2022-1448-th.
45. Haas S, Ten Cate H, Accetta G, Angchaisuksiri P, Bassand JP, Camm AJ, et al. Quality of vitamin K antagonist control and 1-year outcomes in patients with atrial fibrillation: A global perspective from the GARFIELD-AF registry. PLoS One. 2016; 11: e0164076.
46. Gallagher AM, Setakis E, Plumb JM, Clemens A, van Staa TP. Risks of stroke and mortality associated with suboptimal anticoagulation in atrial fibrillation patients. Thromb Haemost 2011; 106: 968-77.
47. Doohan PT, Oldfield LD, Arnold JC, Anderson LL. Cannabinoid interactions with cytochrome p450 drug metabolism: A full-spectrum characterization. AAPS J 2021; 23: 91. doi: 10.1208/s12248-021-00616-7.
48. Leite PM, Martins MAP, Castilho RO. Review on mechanisms and interactions in concomitant use of herbs and warfarin therapy. Biomed Pharmacother 2016; 83: 14-21.
49. Surh Y-J. Reverse pharmacology applicable for botanical drug development - inspiration from the legacy of traditional wisdom. J Tradit Complement Med 2011; 1: 5-7.
50. Narayana D. Chapter 12 Reverse pharmacology for developing functional foods/herbalc supplements: approaches, framework and case studies [online]. 2014 [cited Aug 11, 2023]. Available from: onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/9781444323351.ch12.

51. Roerrig. Glucotrol-glipizide tablet [online]. 2008 [cited Feb 15, 2023]. Available from: www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2008/017783s019lbl.pdf.
52. Powers AC, D'Alessio D. Endocrine pancreas and pharmacotherapy of diabetes mellitus and hypoglycemia. In: Brunton LL, Chabner BA, Knollmann BC, editors. Goodman & Gilman's: The pharmacological basis of therapeutics. 12ed. New York, NY: McGraw-Hill Education; 2015.
53. Laires P, Kurtyka K, Witt EA, Qiu Y, Yu S, Iglay K. Factors associated with physicians' decision to discontinue or down-titrate sulfonylureas for type 2 diabetes patients. Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res 2019; 19: 71-9.
54. Gunaratne K, Austin E, Wu PE. Unintentional sulfonylurea toxicity due to a drug-drug interaction: a case report. BMC Res Notes 2018; 11: 331.
55. Sundhani E, Lukitaningsih E, Nurrochmad A, Nugroho AE. Potential pharmacokinetic and pharmacodynamic herb-drug interactions of Andrographis paniculata (Burm. f.) and andrographolide: A systematic review. J Herbmed Pharmacol 2022; 11: 154-65.
56. Tirkkonen T, Heikkilä P, Huupponen R, Laine K. Potential CYP2C9-mediated drug-drug interactions in hospitalized type 2 diabetes mellitus patients treated with the sulphonylureas glibenclamide, glimepiride or glipizide. J Intern Med 2010; 268: 359-66.
57. Thikekar AK, Thomas AB, Chitlange SS. Herb-drug interactions in diabetes mellitus: A review based on pre-clinical and clinical data. Phytother Res 2021; 35: 4763-81.
58. Danielsson AK, Lundin A, Yaregal A, Östenson CG, Allebeck P, Agardh EE. Cannabis use as risk or protection for type 2 diabetes: A longitudinal study of 18 000 Swedish men and women. J Diabetes Res 2016; 2016: 6278709.
59. Kim W, Lao Q, Shin YK, Carlson OD, Lee EK, Gorospe M, et al. Cannabinoids induce pancreatic β-cell death by directly inhibiting insulin receptor activation. Sci Signal 2012; 5: ra23.
60. Porr CJ, Rios P, Bajaj HS, Egan AM, Huot C, Batten R, et al. The effects of recreational cannabis use on glycemic outcomes and self-management behaviours in people with type 1 and type 2 diabetes: A rapid review. Syst Rev. 2020; 9: 187.
61. Damkier P, Lassen D, Christensen MMH, Madsen KG, Hellfritzsch M, Pottegård A. Interaction between warfarin and cannabis. Basic Clin Pharmacol Toxicol 2019; 124: 28-31.
62. Brown GW, Bellnier TJ, Janda M, Miskowitz K. Δ-9-tetrahydrocannabinol dose increase leads to warfarin drug interaction and elevated INR. J Am Pharm Assoc 2021; 61: e57-e60.
63. Cortopassi J. Warfarin dose adjustment required after cannabidiol initiation and titration. Am J Health Syst Pharm 2020; 77: 1846-51.
64. Thomas TF, Metaxas ES, Nguyen T, Bennett W, Skiendzielewski KV, Quinn DH, et al. Case report: Medical cannabis-warfarin drug-drug interaction. J Cannabis Res 2022; 4: 6.
65. Klotz KA, Hirsch M, Heers M, Schulze-Bonhage A, Jacobs J. Effects of cannabidiol on brivaracetam plasma levels. Epilepsia 2019; 60: e74-e7.
66. Leino AD, Emoto C, Fukuda T, Privitera M, Vinks AA, Alloway RR. Evidence of a clinically significant drug-drug interaction between cannabidiol and tacrolimus. Am J Transplant 2019; 19: 2944-8.
67. Bacle A, Le Daré B, Vigneau C. Lessons for the clinical nephrologist: unexplained tacrolimus overdose in a kidney transplant patient. J Nephrol 2022; 35: 1911-3.
68. Ridout KK, Young-Wolff KC, Ridout SJ. A change in blood carbamazepine levels associated with cannabis use: implications for clinical practice. J Clin Psychiatry 2021; 82: 20cr13777. doi: 10.4088/JCP.20cr13777.
69. Vierke C, Marxen B, Boettcher M, Hiemke C, Havemann-Reinecke U. Buprenorphine-cannabis interaction in patients undergoing opioid maintenance

therapy. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci 2021; 271: 847-56.

70. Wiemer-Kruel A, Stiller B, Bast T. Cannabidiol interacts significantly with everolimus-report of a patient with tuberous sclerosis complex. Neuropediatrics. 2019; 50: 400-3.

71. Murtadha M, Raslan MA, Fahmy SF, Sabri NA. Changes in the pharmacokinetics and pharmacodynamics of sildenafil in cigarette and cannabis smokers. Pharmaceutics. 2021; 13: 876. doi: 10.3390/pharmaceutics13060876.

72. Geffrey AL, Pollack SF, Bruno PL, Thiele EA. Drug-drug interaction between clobazam and cannabidiol in children with refractory epilepsy. Epilepsia 2015; 56: 1246-51.

73. Pizzolato K, Thacker D, Toro-Pagán ND, Hanna A, Turgeon J, Matos A, et al. Cannabis dopaminergic effects induce hallucinations in a patient with Parkinson's disease. Medicina (Kaunas) 2021; 57:1107. doi: 10.3390/medicina57101107.

74. Madden K, Tanco K, Bruera E. Clinically significant drug-drug interaction between methadone and canna bidiol. Pediatrics. 2020; 145: e20193256. doi: 10.1542/peds.2019-3256.

75. Parihar V, Rogers A, Blain AM, Zacharias SRK, Patterson LL, Siyam MA-M. Reduction in tamoxifen metabolites endoxifen and n-desmethyltamoxifen with chronic administration of low dose cannabidiol: A CYP3A4 and CYP2D6 drug interaction. J Pharm Pract 2022; 35: 322-6.

76. Bresson-Hadni S, Montange D, Richou C, Brumpt E, Fillion A, Bartholomot B, et al. Tobacco, cannabis, and liquorice: Hidden players altering albendazole metabolism in patients with hepatic alveolar echino coccosis. J Hepatol 2021; 74: 471-3.

77. Vickery AW, Finch PM. Cannabis: are there any benefits? Intern Med J. 2020; 50: 1326-32.