

Pharmacology of cannabinoids

Krittaya Woranisarakul, B.Pharm., BCP*

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

Abstract

Cannabinoids is a substance which has an effect on cannabinoid receptors. There were three types of cannabinoids. Endocannabinoid is an endogenous cannabinoid in human body. Phytocannabinoid is an extraction from Cannabis. Synthetic cannabinoid is a synthetic product which are derived from phytocannabinoid. Cannabinoids bind to both cannabinoid receptor 1 (CB1) and cannabinoid receptor 2 (CB2) in a different binding affinity. The main effect of cannabinoid on CB1 is an inhibition of releasing neurotransmitters such as glutamate from pre-synaptic neuron. The biological effect of CB1 agonist has a potential therapeutic outcome in several pathological conditions, including chronic pain disorder and multiple sclerosis. Until present, Δ^9 -trans-tetrahydrocannabinol (Δ^9 -THC) and cannabidiol (CBD) are the most common phytocannabinoid that had been researching in clinical study.

Keywords: Cannabinoids, Endocannabinoid receptor, THC, CBD (J Thai Stroke Soc. 2021;20(3):37-53)

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

Received 23 December 2020 Revised 12 October 2021 Accepted 12 October 2021

เภสัชวิทยาของแคนนาบินอยด์

กฤตยา วรนิสรากุล, ภบ.,ว.ภ.*

*งานบริหารเภสัชกรรมผู้ป่วยใน ฝ่ายเภสัชกรรม โรงพยาบาลศิริราช คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล กรุงเทพมหานคร 10700 ประเทศไทย

บทคัดย่อ

แคนนาบินอยด์เป็นสารที่มีฤทธิ์ต่อตัวรับแคนนาบินอยด์ในร่างกายมนุษย์ ชนิดของแคนนาบินอยด์แบ่งได้เป็นสามชนิด คือ สารแคนนาบินอยด์ในร่างกาย (Endocannabinoid), สารสกัดแคนนาบินอยด์ที่มาจากพืชกัญชา (Phytocannabinoid) และ สารสกัดแคนนาบินอยด์จากการสังเคราะห์ (Synthetic Cannabinoid) แคนนาบินอยด์สามารถจับได้ทั้งตัวรับแคนนาบินอยด์ชนิดที่ 1 และ 2 ซึ่งการจับกับตัวรับนั้นแตกต่างกันที่ความชอบจับต่อตัวรับนั้นๆ ผลของแคนนาบินอยด์ต่อการกระตุ้นที่ตัวรับแคนนาบินอยด์ชนิดที่ 1 ที่บริเวณของเซลล์ประสาทก่อนไซแนปส์ (Pre-synaptic neuron) จะส่งผลให้ยับยั้งการปลดปล่อยสารสื่อประสาทที่จะหลั่งออกมาจาก Pre-synaptic neuron ได้แก่ สารสื่อประสาทกลูตาเมต ทำให้แคนนาบินอยด์มีฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา นำไปประยุกต์ใช้ในการรักษาโรคต่างๆ ได้แก่ ภาวะปวดเรื้อรัง โรคทางระบบประสาท เช่น โรคปลอกประสาทเสื่อมแข็ง เป็นต้น ในปัจจุบัน สารสกัดแคนนาบินอยด์ที่มาจากพืชกัญชาที่มีการนำมาศึกษาวิจัยมาก คือ $\Delta 9$ -trans-tetrahydrocannabinol ($\Delta 9$ -THC) และ cannabidiol (CBD)

คำสำคัญ: แคนนาบินอยด์, ตัวรับแอนโดแคนนาบินอยด์, ทีเฮชซี, ซีบีดี (J Thai Stroke Soc. 2021;20(3):37-53)

บทนำ (introduction)

แคนนาบินอยด์ (Cannabinoids) เป็นสารที่มีผลต่อการทำงานของร่างกาย มีคุณสมบัติทางเภสัชวิทยาที่ค่อนข้างจำเพาะ แคนนาบินอยด์สามารถแบ่งชนิดได้ตามแหล่งที่สร้าง ซึ่งแต่ละชนิดมีฤทธิ์ต่อร่างกายของมนุษย์ที่ต่างกัน สารสำคัญในกลุ่มแคนนาบินอยด์พบได้มากกว่า 60 ชนิด ซึ่งชนิดที่มีรายงานการศึกษา มากที่สุด คือ Δ -9-trans-tetrahydrocannabinol (Δ 9-THC) และ Cannabidiol (CBD) นอกจากนี้ สารสำคัญอื่น ๆ ในกลุ่มนี้ ได้แก่ Cannabichromene (CBC), Cannabigerol (CBG), Cannabidivarin (CBDV), Δ -9-tetrahydrocannabivarin (THCV), Cannabichromevarin (CBCV) เป็นต้น ส่วน แคนนาบินอยด์จากการสังเคราะห์ที่มีใช้ในปัจจุบัน คือ Nabilone และ Dronabinol ฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาที่สำคัญของแคนนาบินอยด์คือ ฤทธิ์ต่อระบบจิตประสาท (Psychoactive agent) ซึ่งสารที่ออกฤทธิ์ คือ Δ 9-trans-tetrahydrocannabinols (Δ 9-THCs) สามารถพบได้ในแคนนาบินอยด์จากพืช¹

ฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาของแคนนาบินอยด์ แบ่งได้ตามคุณสมบัติทางเภสัชวิทยาต่อตัวรับแคนนาบินอยด์ในร่างกายของมนุษย์ ซึ่งแบ่งออกเป็นสองกลุ่ม คือ ฤทธิ์ต่อตัวรับแคนนาบินอยด์ชนิดที่ 1 (Cannabinoid receptor 1: CB1) และ ตัวรับแคนนาบินอยด์ชนิดที่ 2 (Cannabinoid receptor 2: CB2) ในปัจจุบันมีการศึกษาเกี่ยวกับการใช้สารสกัดแคนนาบินอยด์จากพืชกัญชา และจากการสังเคราะห์เพื่อใช้ในการทางการแพทย์มากขึ้น การนำฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาของสารสกัดแคนนาบินอยด์มาใช้ โดยเฉพาะสารสกัดแคนนาบินอยด์สังเคราะห์ในผู้ป่วยโรคทางระบบประสาทที่มีการศึกษาสนับสนุนค่อนข้างมาก และมีข้อมูลยืนยันถึงประสิทธิภาพ ได้แก่ โรคลมชักที่ดื้อต่อการรักษามาตรฐาน โรคปลอกประสาทเสื่อมแข็งที่มีอาการกล้ามเนื้อหดเกร็งรวมไปจนถึงการรักษาภาวะคลื่นไส้อาเจียนในผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัด เป็นต้น การพิจารณาเลือกใช้สารสกัดจากแคนนาบินอยด์ได้อย่างถูกต้องและเหมาะสม บุคลากรทางการแพทย์จึงควรมีความรู้ความเข้าใจฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาของแคนนาบินอยด์อย่างถ่องแท้

1. แคนนาบินอยด์ของร่างกาย (endocannabinoid)²

ระบบแคนนาบินอยด์ของร่างกาย ประกอบไปด้วยสารแคนนาบินอยด์ในร่างกาย (Endocannabinoid) ตัวรับแคนนาบินอยด์ (Cannabinoid Receptors) และเอนไซม์ที่เกี่ยวข้องกับการสร้างและการสลายสารแคนนาบินอยด์ในร่างกาย โดยแคนนาบินอยด์ คือ สารที่สามารถจับกับตัวรับแคนนาบินอยด์ของร่างกาย ซึ่งเป็นสารที่มีฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาในระบบแคนนาบินอยด์ของร่างกาย (Endocannabinoid) สามารถพบได้ในระบบประสาทส่วนกลาง ระบบประสาทส่วนปลาย ระบบหลอดเลือดและหัวใจ ระบบทางเดินอาหาร ระบบทางเดินหายใจ และระบบภูมิคุ้มกันของร่างกายของมนุษย์

ระบบแคนนาบินอยด์ของร่างกายสามารถถูกกระตุ้นได้ด้วยแคนนาบินอยด์ 3 กลุ่ม คือ

1) Endogenous Cannabinoid หรือ Endocannabinoid คือ สารแคนนาบินอยด์ในร่างกายเป็นสารที่ร่างกายสามารถสร้างขึ้นได้เอง จากสารตั้งต้นของไขมันชนิดกรดไขมันไม่อิ่มตัว (Polyunsaturated Fatty Acid: PFA) และเป็นอนุพันธ์ของกรดอะราชีดินิก (Arachidonic Acid) ส่งผลต่อหน้าที่ต่าง ๆ ของระบบร่างกายในสภาวะปกติเพื่อให้เกิดสภาวะสมดุลของร่างกาย (Homeostasis) มีฤทธิ์ต้านกระบวนการอักเสบ (Anti-inflammatory effect) ของร่างกายเมื่อร่างกายอยู่ในภาวะเครียด (Stress)

2) Phytocannabinoids เป็นแคนนาบินอยด์จากธรรมชาติที่สกัดออกมาในรูปน้ำมันกัญชา ซึ่งมีสารสำคัญเป็น THC, CBD และ สารแคนนาบินอยด์อื่นๆ

3) Synthetic Cannabinoid เป็นแคนนาบินอยด์สังเคราะห์ ซึ่งสามารถออกฤทธิ์ที่ตัวรับแคนนาบินอยด์และให้ผลคล้ายคลึงกับแคนนาบินอยด์จากกัญชา³

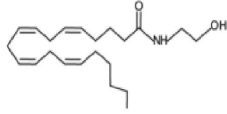
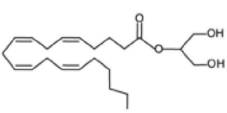
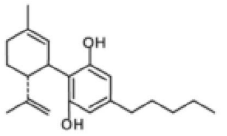
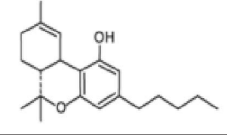
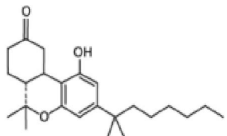
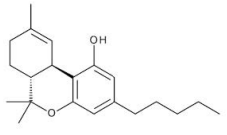
1.1 สารแคนนาบินอยด์ในร่างกาย (endocannabinoid)^{4, 5}

สารแคนนาบินอยด์ในร่างกายที่สำคัญ มีสองชนิดคือ N-arachidonyl ethanolamine (AEA, Anandamide) และ 2-arachidonoyl glycerol (2-AG) ซึ่งมีคุณสมบัติทางเภสัชวิทยา

ที่แตกต่างกัน กล่าวคือ AEA เป็นแคนนาบินอยด์ในร่างกายที่มีปฏิสัมพันธ์สูง (High Affinity) ต่อตัวรับแคนนาบินอยด์ชนิดที่ 1 (CB1 receptor) มากกว่าตัวรับแคนนาบินอยด์ชนิดที่ 2 (CB2 receptor) แต่

สำหรับ 2-AG มีปฏิสัมพันธ์ต่อตัวรับแคนนาบินอยด์ 1 และตัวรับแคนนาบินอยด์ 2 ที่ใกล้เคียงกัน คุณสมบัติของสารแคนนาบินอยด์ในร่างกาย ดังแสดงในตารางที่ 1

ตารางที่ 1. ชนิดของสาร cannabinoid และคุณสมบัติต่อตัวรับแคนนาบินอยด์ของร่างกาย

แคนนาบินอยด์	โครงสร้างทางเคมี	ชนิดของแคนนาบินอยด์	ปฏิสัมพันธ์ (affinity) ต่อตัวรับแคนนาบินอยด์และตัวรับชนิดต่าง ๆ	มีฤทธิ์ต่อจิตประสาท (psychotic activity)
Anandamide (AEA)		Endocannabinoid	CB1>>CB2 agonist TRPV1 agonist	no
2-arachidonylglycerol (2-AG)		Endocannabinoid	CB1=CB2 agonist	no
cannabidiols (CBD)		Phytocannabinoid	No activity to CB1 or CB2	no
Δ^9 -trans-tetrahydrocannabinols (Δ^9 -THCs)		Phytocannabinoid	CB1 = CB2 agonist	yes
Nabilone		Synthetic cannabinoid	CB1 = CB2 agonist	yes
Dronabinol		Synthetic cannabinoid	CB1 = CB2 agonist	yes

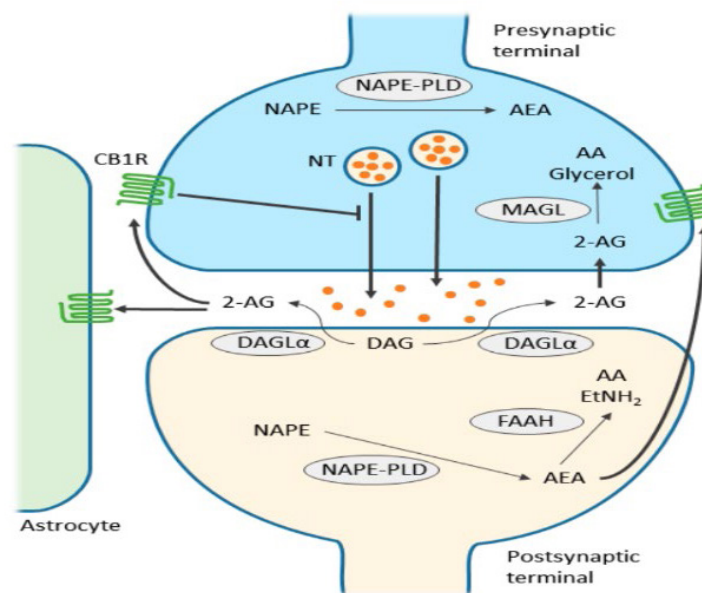
ที่มาของตาราง จากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 2

1.2 ตัวรับแคนนาบินอยด์ (Receptor of Cannabinoid)⁴

ตัวรับแคนนาบินอยด์ (Cannabinoid receptor: CB) จัดเป็นตัวรับชนิด G protein coupled receptor ชนิด Gi/o ตัวรับแคนนาบินอยด์ มี 2 ชนิด คือ ตัวรับแคนนาบินอยด์ชนิดที่ 1 และตัวรับแคนนาบินอยด์ชนิดที่ 2 การกระตุ้นของสารแคนนาบินอยด์ในร่างกาย (Endocannabinoid) ได้แก่ N-arachidonyl ethanolamine (AEA, anandamide) และ 2-arachidonoyl glycerol (2-AG) ผ่านตัวรับแคนนาบินอยด์ (Cannabinoid receptor) โดยเฉพาะ AEA ซึ่งเป็นสารที่มีฤทธิ์กระตุ้นซึ่งมีปฏิกิริสัมพันธ์สูง หรือ High affinity agonist ต่อตัวรับ

แคนนาบินอยด์ชนิดที่ 1 (CB1 receptor) การกระตุ้นผ่านตัวรับแคนนาบินอยด์ชนิดที่ 1 จะเกิดในรูปแบบย้อนกลับ (Retrograde Signaling) เพื่อไปยับยั้งการปลดปล่อยของสารสื่อประสาท (Neurotransmitter) จากเซลล์ประสาทก่อนหน้าไซแนปส์ (Pre-synaptic neuron) กล่าวคือ เมื่อ สารแคนนาบินอยด์ในร่างกายถูกผลิตขึ้นที่บริเวณเซลล์ประสาทหลังไซแนปส์ (Post-synaptic neuron) และถูกปลดปล่อยที่บริเวณช่องระหว่างไซแนปส์ (Synaptic Cleft) ซึ่งสารแคนนาบินอยด์ในร่างกายจะไปมีผลกระตุ้นที่ตัวรับแคนนาบินอยด์ชนิดที่ ซึ่งเป็นตัวรับชนิด G protein coupled receptor ชนิด Gi/o ที่บริเวณเซลล์ประสาทก่อนหน้าไซแนปส์ ดังแสดงในรูปที่ 1⁶

รูปที่ 1. กลไกรูปแบบย้อนกลับ (Retrograde Signaling) ของสารแคนนาบินอยด์ในร่างกาย (endocannabinoid) ผ่านตัวรับแคนนาบินอยด์ชนิดที่ 1 ที่เซลล์ประสาทก่อนหน้าไซแนปส์ (Pre-synaptic neuron)



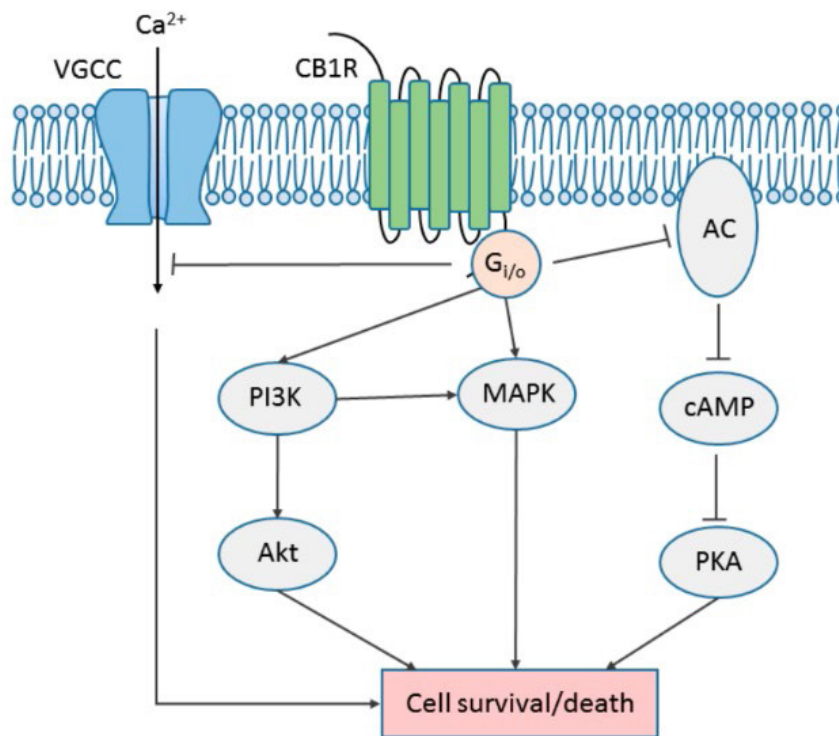
ที่มาของรูป จากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 7

ดังนั้น ผลลัพธ์ทางเภสัชวิทยาจึงเกิดการยับยั้งการปลดปล่อยสารสื่อประสาทได้ ดังจะเห็นได้จากการลดภาวะปวดจากการยับยั้งการปลดปล่อยสารสื่อประสาทชนิด Glutamate จากเซลล์ประสาทก่อนหน้าไซแนปส์

ผลลัพธ์ของการกระตุ้นของสารแคนนาบินอยด์ในร่างกาย ผ่านตัวรับแคนนาบินอยด์ชนิดที่ 1 ได้แก่ การทำให้เกิดการยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ Adenylate Cyclase (AC) ซึ่งส่งผลให้เกิด การยับยั้งการเปลี่ยน

Adenosine Monophosphate (AMP) เป็น Cyclic Adenosine Monophosphate (cAMP) และส่งผลให้เกิดการยับยั้งการทำงานของ Protein Kinase A (PKA) ที่มีผลต่อการทำงานของ Mitogen Activated Protein Kinases (MAPKs) ที่มีหน้าที่ควบคุมการตายของเซลล์ กระบวนการผลิตยีนส์ และความยืดหยุ่นของไซแนปส์ (Synaptic Plasticity) ของเซลล์ประสาท ดังแสดงในรูปที่ 2

รูปที่ 2. การควบคุมการตายของเซลล์ผ่านการกระตุ้นของสารแคนนาบินอยด์ในร่างกายต่อตัวรับแคนนาบินอยด์ชนิดที่ 1



ที่มาของรูป จากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 7

นอกจากผลต่อตัวรับแคนนาบินอยด์ชนิดที่ 1 โดยตรงแล้ว ตัวรับแคนนาบินอยด์ชนิดที่ 1 ยังทำงานควบคู่กันกับตัวรับแคลเซียม (Calcium Channel Receptor) ส่งผลให้เกิดการยับยั้งการทำงานของ Calcium Channel Receptor ชนิด N และ ชนิด P/Q บน เซลล์ประสาทก่อนหน้าไซแนปส์ ทำให้แคลเซียมเข้าสู่เซลล์ลดลง ส่งผลทำให้ลดการปลดปล่อยของสารสื่อประสาทจากเซลล์ประสาทก่อนหน้าไซแนปส์สู่ช่องระหว่างไซแนปส์ได้ นอกจากนี้ สารแคนนาบินอยด์ในร่างกายสามารถกระตุ้นตัวรับชนิดอื่นๆ ได้ เช่น การจับของตัวรับวานิลลอยด์ ชนิด Transient Receptor Potential Vanilloid-one (TRPV1) ซึ่งเป็นตัวรับที่ส่งผลต่อภาวะปวด⁷

1.2.1 ชนิดของตัวรับแคนนาบินอยด์ (cannabinoid receptor)

ในปัจจุบันสามารถจำแนกตัวรับแคนนาบินอยด์ได้เป็นสองชนิด ดังต่อไปนี้

1.2.1.1 ตัวรับแคนนาบินอยด์ชนิดที่ 1 (CB1 receptor) มีหน้าที่ควบคุมการทำงานของระบบประสาททั้งส่วนกลาง ส่วนปลายและระบบประสาทอัตโนมัติ

1.2.1.2 ตัวรับแคนนาบินอยด์ชนิดที่ 2 (CB2 receptor) มีหน้าที่ทำงานร่วมกับเซลล์ในภูมิคุ้มกันของร่างกายภายนอกสมอง ซึ่งพบตัวรับชนิดนี้มากที่ระบบภูมิคุ้มกันและระบบเลือด

ในด้านของการกระจายตัว และฤทธิ์ของการกระตุ้นที่ตัวรับแคนนาบินอยด์ของตัวรับแคนนาบินอยด์ที่พบตัวรับแคนนาบินอยด์ชนิดที่ 1 และตัวรับแคนนาบินอยด์ชนิดที่ 2 มีการกระจายตัวที่แตกต่างกัน^{8,9} ดังแสดงในตารางที่ 2

ตารางที่ 2. ชนิด ตำแหน่งที่พบ และหน้าที่ของตัวรับแคนนาบินอยด์ชนิดที่ 1 และ 2

	การกระจายตัวของตัวรับ แคนนาบินอยด์	ฤทธิ์ต่อการกระตุ้นที่ตัวรับ แคนนาบินอยด์
ตัวรับแคนนาบินอยด์ชนิดที่ 1		
ระบบประสาทส่วนกลาง	Hippocampus	ควบคุมความจำ
	Cerebellum	ควบคุมการทรงตัว
	Basal ganglia	ควบคุมการเคลื่อนไหว
	Hypothalamus	ควบคุมอุณหภูมิร่างกาย
		ควบคุมความอยากอาหาร
	Spinal cord	ควบคุมการส่งสัญญาณความปวด
	Cerebral cortex	ควบคุมการอาเจียน
ตัวรับแคนนาบินอยด์ชนิดที่ 2		
ระบบประสาทส่วนกลาง	Cerebella granule cell mRNA Retina	ควบคุมการทรงตัว ควบคุมความดันโลหิต
ระบบประสาทส่วนปลาย	Lymphoid tissue	ควบคุมการทำงานของระบบภูมิคุ้มกัน ชนิด Cell-mediated immunity และ innate immunity

ที่มาของตาราง จากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 7

1.3 กระบวนการสร้างของแคนนาบินอยด์ ในร่างกาย (endocannabinoid)

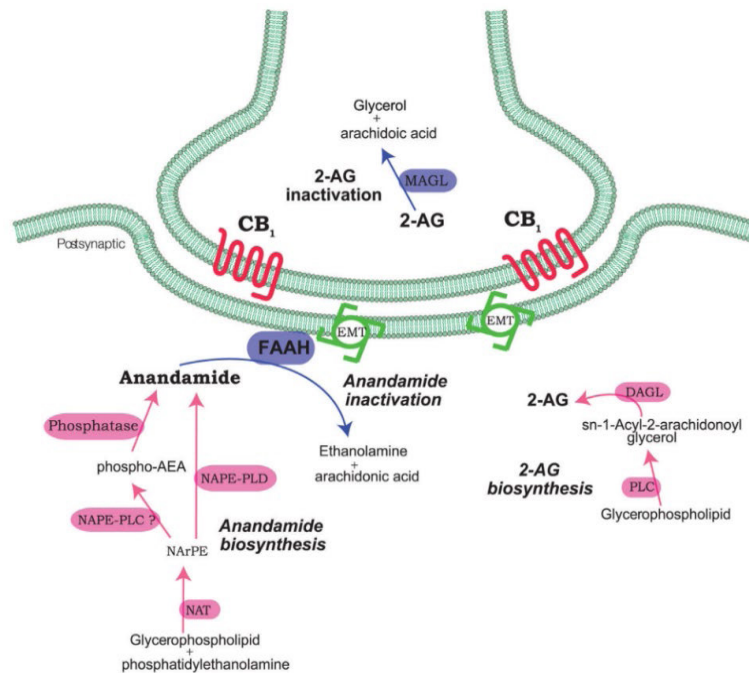
แคนนาบินอยด์ในร่างกายเป็นอนุพันธ์ของกรดไขมันไม่อิ่มตัวชนิดสายยาว (Long-chain polyunsaturated fatty acid : PUFA) จำพวกกรดอะราชีดิก (Arachidonic Acid : AA) แคนนาบินอยด์ที่พบในร่างกาย มีสองชนิดหลักคือ Anandamide (AEA) และ 2-arachidonylglycerol (2-AG)

AEA เป็นแคนนาบินอยด์ชนิดแรกที่ถูกค้นพบ สารตั้งต้นในการผลิต AEA คือ กลีเซอรอลฟอสโฟไลปิด (Glycerophospholipid) ชนิด N-acyl-phosphatidylethanolamide (NAPE) โดยอาศัยเอนไซม์ฟอสโฟไลเปส (NAPE-specific phospholipase phospholipase D : NAPE-PLD) ในการเป็นตัวเร่งกระบวนการเปลี่ยนแปลง

2-AG จัดเป็นอนุพันธ์อะราชีโนเนต เอสเตอร์ของกลีเซอรอลฟอสโฟไลปิด มีฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาต่อตัวรับแคนนาบินอยด์ทั้งชนิดที่ 1 และ 2 ในกระบวนการผลิต 2-AG จะเกิดที่บริเวณเซลล์ประสาทภายหลังไซแนปส์ โดยอาศัยปฏิกิริยาไฮโดรไลซิสของเมมเบรนฟอสโฟไลปิด ซึ่งมีเอนไซม์ Phospholipase C (PLC) และ Diacylglycerol lipase (DGL) ในการเปลี่ยนแปลงเมมเบรนฟอสโฟไลปิด เป็น 1, 2-diacylglycerol (DAG) และเป็น 2-AG ตามลำดับ⁵

กระบวนการในการสร้างแคนนาบินอยด์ในร่างกายทั้ง AEA และ 2-AG จะถูกผลิตขึ้นในร่างกาย ซึ่งจะสร้างที่บริเวณของเซลล์ประสาทหลังไซแนปส์ (Post-synaptic neuron) และถูกปลดปล่อยออกมายังบริเวณช่องว่างระหว่างไซแนปส์ (Synaptic Cleft) กระบวนการสร้างและการขจัดของสาร Anandamide และ 2-arachidonylglycerol ดังแสดงในรูปที่ 3

รูปที่ 3. กระบวนการสร้างและการขจัดของสารแคนนาบินอยด์ของ endocannabinoid



ที่มาของภาพ จากเอกสารหมายเลข 2

1.4 กระบวนการทำลายของแคนนาบินอยด์ในร่างกาย

สำหรับกระบวนการขจัดออกของ 2-AG จะอาศัยกระบวนการไฮโดรไลซิสผ่านทางเอนไซม์โมโนเอซิลกลีเซอรอลไลเปส (Monoacylglycerol Lipase : MGL) ที่บริเวณของเซลล์ประสาทก่อนไซแนปส์เป็นเอนไซม์หลักในการทำลาย 2-AG ให้เปลี่ยนเป็นกรดอะราชิโดนิก (Arachidonic Acid) และกลีเซอรอล (Glycerol)² แต่สำหรับกระบวนการขจัดออกของ AEA จะอาศัยกระบวนการไฮโดรไลซิสผ่านทางเอนไซม์ไฮโดรเลส (Fatty Acid Amide Hydrolase : FAAH) ที่บริเวณของเซลล์ประสาทหลังไซแนปส์เป็นเอนไซม์หลักในการทำลาย 2-AG ให้เปลี่ยนเป็นเอทานอลามีน (Ethanolamine) และกรดอะราชิโดนิก⁵

นอกจากนี้ ในกระบวนการเก็บกลับของแคนนาบินอยด์ของร่างกายจากช่องว่างระหว่างไซแนปส์ โดยเฉพาะ AEA เข้าสู่เซลล์ประสาท จะอาศัยการเก็บกลับของ AEA ผ่านทางตัวพาแคนนาบินอยด์ (Endocannabinoid Membrane Transporter : EMT)² กระบวนการทำลายของแคนนาบินอยด์ในร่างกายดังแสดงในรูปที่ 3

2-AG : 2-arachidonylglycerol, AEA : anandamide, CB1 : cannabinoid 1 receptor, DAGL: diacylglycerol lipase,

EMT : endocannabinoid membrane transporter, FAAH : fatty acid amide hydrolase, MAGL : monoacylglyceride lipase, NArPE : N-arachidonyl phosphatidylethanolamine, NAT : N-acyltransferase

2. สารสกัดแคนนาบินอยด์ที่มาจากพืชกัญชา (Phytocannabinoid)

Phytocannabinoid คือ สารสกัดแคนนาบินอยด์ที่มาจากพืชกัญชา พืชกัญชาจัดเป็นพืชในตระกูล Cannabis อยู่ในวงศ์ Cannabaceae มี 3 สายพันธุ์ที่พบได้บ่อย ได้แก่ Cannabis indica, Cannabis sativa, และ Cannabis ruderalis สารสกัดจากพืชกัญชามีหลายชนิด เช่น Cannabigerols (CBGs), Cannabichromenes (CBCs), Cannabidiols (CBDs), Δ9-trans-tetrahydrocannabinols (Δ9-THCs), Δ8-trans-tetrahydrocannabinols (Δ8-THCs), Cannabicyclics (CBLs), Cannabielsoins (CBEs), Cannabinols (CBNs), Cannabinodiols (CBNDs), Cannabitrils (CBTs) เป็นต้น สารสกัด

แคนนาบินอยด์บางชนิดมีผลต่อระบบประสาท แต่ไม่ใช่ทุกชนิดที่มีผลต่อการทำงานของระบบประสาท ชนิดและคุณสมบัติของสารสกัดแคนนาบินอยด์จากพืชัญชา ดังแสดงในตารางที่ 1

ในแต่ละสายพันธุ์ของพืชัญชานอกจากจะพบได้แตกต่างกันขึ้นกับพื้นที่ปลูกแล้ว องค์ประกอบในพืชัญชา สารสำคัญโดยเฉพาะ CBD และ $\Delta 9$ -THCs ยังมีปริมาณสัดส่วนที่ไม่เท่ากัน

Cannabis Indica พบมากในพื้นที่แถบเอเชีย เอเชียตะวันออกเฉียงใต้และแอฟริกาใต้ ลักษณะลำต้นพุ่มเตี้ย ใบหนา สารสำคัญที่พบมีสัดส่วนของ $\Delta 9$ -THCs น้อยกว่า CBD แต่สำหรับสายพันธุ์ *Cannabis sativa* ที่มีลักษณะลำต้นสูงกว่า ลักษณะใบเรียวเล็ก พบมากในประเทศแถบตะวันตก พบสัดส่วนของ $\Delta 9$ -THCs ในปริมาณมาก และสำหรับสายพันธุ์ *Cannabis ruderalis* พบในประเทศรัสเซีย เป็นพันธุ์ที่มีลำต้นขนาดเล็กที่สุด มีสารสำคัญ $\Delta 9$ -THCs และ CBD ในสัดส่วนเท่าๆ กัน¹⁰

สารสกัดจากพืชัญชาที่มีการศึกษากันมากคือ CBD และ $\Delta 9$ -THCs ซึ่งมีคุณสมบัติทางเภสัชวิทยาที่แตกต่างกัน ประการสำคัญคือผลต่อระบบจิตประสาท (Psychoactive Effect) CBD จัดเป็นแคนนาบินอยด์ที่มาจากพืชัญชาที่ไม่มีผลต่อระบบจิตประสาท แต่ $\Delta 9$ -THCs มีผลต่อระบบจิตประสาท ซึ่งอาการทางจิตประสาทที่พบ ได้แก่ anxiety, euphoria, irritability, impaired short term memory, hallucination, panic, paranoia เป็นต้น¹ นอกจากนี้ ความแตกต่างระหว่าง THC และ CBD คือ ความชอบจับต่อตัวรับแคนนาบินอยด์ (Cannabinoid Receptor Binding Affinity) ซึ่ง $\Delta 9$ -THCs มีความชอบจับต่อตัวรับแคนนาบินอยด์ชนิดที่ 1 มากกว่าชนิดที่ 2 โดยที่ CBD แทบไม่จับกับตัวรับแคนนาบินอยด์เลย ในทางกลับกัน CBD มีฤทธิ์ Non-competitive negative allosteric modulator ต่อตัวรับแคนนาบินอยด์ชนิดที่ 1 ซึ่งส่งผลให้มีฤทธิ์ต้านการทำงานของ $\Delta 9$ -THCs ได้ อีกทั้ง CBD ยังมีฤทธิ์ต่อตัวรับชนิดอื่นๆ เช่น 5-HT_{1A}, TRPV1 (Transient receptor potential vanilloid), TRPA1 (Transient receptor potential ankyrin), TPRM8 (Transient receptor potential

cation channel subfamily M member) และ GlyR (Glycine receptor) ซึ่งส่งผลให้เกิด Entourage Effect หรือผลลัพธ์รวมของสารสกัดจากพืชัญชาได้

3. เภสัชวิทยาของ $\Delta 9$ -trans-tetrahydrocannabinols ($\Delta 9$ -THCs)

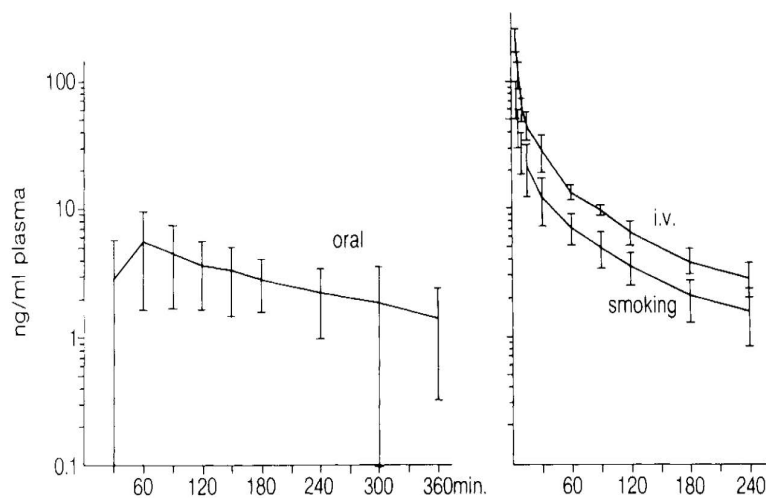
$\Delta 9$ -THCs มีความชอบจับต่อตัวรับแคนนาบินอยด์ชนิดที่ 1 และ 2 บนเซลล์ประสาทก่อนไซแนปส์ โดยมีค่าความชอบจับต่อตัวรับ (Binding Affinity หรือ K_i) แคนนาบินอยด์ชนิดที่ 1 และ 2 เท่ากับ 41 and 36 nM ตามลำดับ¹¹ การกระตุ้นของ $\Delta 9$ -THCs ต่อตัวรับแคนนาบินอยด์ชนิดที่ 1 ส่งผลให้ยับยั้งการปลดปล่อยสารสื่อประสาทจากเซลล์ประสาทก่อนไซแนปส์ของเซลล์ประสาททั้งชนิดที่ปลดปล่อยสารสื่อประสาท Glutamate (Glutamateric Neuron) และเซลล์ประสาททั้งชนิดที่ปลดปล่อยสารสื่อประสาท GABA (GABAergic neuron) ดังนั้น จึงส่งผลให้ลดการหลั่ง Glutamate และ GABA ได้ การนำไปใช้ทางคลินิก เช่น การลดภาวะกล้ามเนื้อหดเกร็ง (Spasticity) ในผู้ป่วยโรคปลอกประสาทเสื่อมแข็ง (Multiple Sclerosis) อธิบายได้จากการกระตุ้นที่ตัวรับ CB₁ ทำให้ลดการหลั่ง Glutamate ที่บริเวณสมองส่วน Substantia nigra ซึ่งเป็นบริเวณที่ควบคุมการทำงานของกล้ามเนื้อ เช่นเดียวกันกับการนำ $\Delta 9$ -THCs ไปใช้ลดอาการปวดประสาทที่ใช้วิธีอื่นๆ ไม่ได้ผล ซึ่ง $\Delta 9$ -THCs จะไปลดการหลั่งของ Glutamate ที่ Dorsal Column ที่บริเวณไขสันหลัง นอกจากนี้ ผลข้างเคียงที่สามารถเกิดขึ้นได้จากการได้รับ $\Delta 9$ -THCs คือ ผลกระตุ้นระบบจิตประสาท ซึ่งเกิดจากการที่ $\Delta 9$ -THCs ไปกระตุ้นตัวรับแคนนาบินอยด์ชนิดที่ 1 ที่ GABAergic interneuron ที่บริเวณสมองส่วน Nucleus Accumbens ส่งผลให้เกิดการหลั่งของ Dopamine เพิ่มขึ้น $\Delta 9$ -THCs จึงทำให้พบอาการเคลิ้มสุข (Euphoria) และอาการทางจิตเภท (Psychosis) ได้¹²

$\Delta 9$ -THCs มีคุณสมบัติชอบละลายในไขมัน (Lipophilic) ภายหลังจากที่ $\Delta 9$ -THCs เข้าสู่ร่างกายจะสามารถกระจายไปสะสมที่อวัยวะต่างๆ ได้¹³ ค่าการกระจายยาไปสู่ร่างกาย (Volume of Distribution

หรือ Vd) ของ $\Delta 9$ -THCs มีค่าเท่ากับ 10 ลิตรต่อกิโลกรัม มีความชอบจับกับโปรตีนอัลบูมินในร่างกาย ความชอบจับโปรตีน (Protein Binding) มีค่าเท่ากับร้อยละ 95¹¹ ค่าชีวประสิทธิผล (Bioavailability) และระยะเวลาที่ระดับยาสูงสุด (Time to maximum concentration หรือ Tmax) ของ $\Delta 9$ -THCs ขึ้นกับวิธีในการบริหารของ $\Delta 9$ -THCs เช่น การเผาสูบ (Smoking) จะมีค่าชีวประสิทธิผล (Bioavailability) เท่ากับร้อยละ 27 และระยะเวลาที่ระดับยาสูงสุด เท่ากับ 9 นาทีภายหลังการสูบ

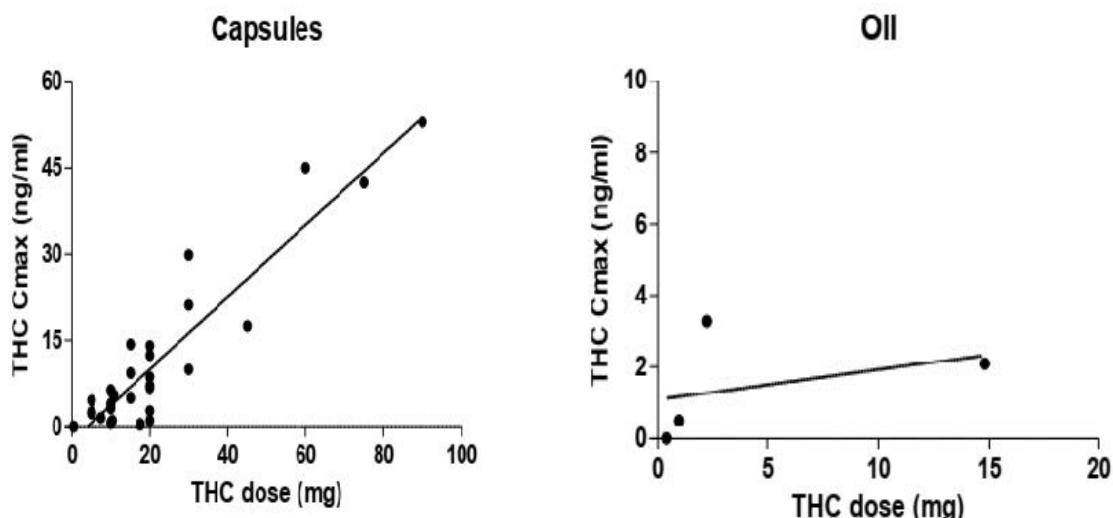
การฉีดเข้าหลอดเลือดดำจะทำให้ระดับ $\Delta 9$ -THCs ในเลือดขึ้นสูงและเร็วกว่าเมื่อเทียบกับการรับประทาน $\Delta 9$ -THCs ซึ่งการรับประทานจะมีค่าชีวประสิทธิผลไม่คงที่ อยู่ในช่วงร้อยละ 4-12 และระยะเวลาที่ระดับยาสูงสุดเกิดขึ้นในระดับชั่วโมงภายหลังการรับประทาน¹⁴ สำหรับการบริหาร $\Delta 9$ -THCs โดยการหยदन้ำมันได้ลิ้นค่าเฉลี่ยระดับของ $\Delta 9$ -THCs ในเลือดเปรียบเทียบกับตามวิธีการบริหารยา^{14, 15} ดังแสดงในรูปที่ 4 และรูปที่ 5

รูปที่ 4. ค่าเฉลี่ยระดับของ $\Delta 9$ -THCs ในเลือดเปรียบเทียบกับตามวิธีการบริหารยาโดยการรับประทาน การเผาสูบ และการฉีดเข้าหลอดเลือดดำ



ที่มาของรูป จากเอกสารหมายเลข 16

รูปที่ 5. ค่าเฉลี่ยระดับของ $\Delta 9$ -THCs ในเลือดสูงสุดกับขนาดยา $\Delta 9$ -THCs เปรียบเทียบกับตามวิธีการบริหารยาโดยการรับประทานแคปซูลและการหยदन้ำมันใต้ลิ้น



ที่มาของรูป จากเอกสารหมายเลข 15

กระบวนการเปลี่ยนแปลง ของ $\Delta 9$ -THCs อาศัยการทำงานของตับโดยเอนไซม์ CYP 450 (2C9, 2C19, 3A4) อีกทั้ง $\Delta 9$ -THCs มีฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ CYP3A4, CYP2D6 และ CYP2C9¹⁶ ซึ่งเป็นเอนไซม์หลักที่ใช้ในการเปลี่ยนแปลงยาหลายชนิด ผลของการยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ CYP3A4, CYP2D6 หรือ CYP2C9 ส่งผลต่อเพิ่มระดับยาอื่นๆ ที่ได้รับควบคู่กันกับ $\Delta 9$ -THCs ซึ่งส่งผลต่ออาการทางคลินิกได้ ยกตัวอย่าง เช่น ยา Warfarin ในรูป S-isomer จะอาศัยเอนไซม์ CYP2C9 เป็นเอนไซม์หลักในการเปลี่ยนแปลงให้อยู่ในรูปที่ไม่มีฤทธิ์ทาง

เภสัชวิทยา (Inactive Metabolite) ในกรณีที่ได้รับ $\Delta 9$ -THCs ที่มีคุณสมบัติยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ CYP2C9 จึงส่งผลให้ยา Warfarin ในรูป S-isomer ไม่ถูกทำลาย และส่งผลเพิ่มค่า INR (International Normalized Ratio) ของผู้ป่วยซึ่งเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะเลือดออกได้ ยาที่อาศัยเอนไซม์ CYP3A4, CYP2D6 และ CYP2C9 ในการเปลี่ยนแปลงยา ดังแสดงในตารางที่ 3¹⁷ และสำหรับการขับออกของ $\Delta 9$ -THCs ผ่านทางปัสสาวะร้อยละ 20 ถึง 35 และผ่านทางอุจจาระร้อยละ 65 ถึง 80

ตารางที่ 3. ยาที่อาศัยเอนไซม์ CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 และ CYP3A4 ในการเปลี่ยนแปลงยา

ยาที่อาศัยเอนไซม์ในการเปลี่ยนแปลงยา				
เอนไซม์ CYP1A2	เอนไซม์ CYP2C9	เอนไซม์ CYP2C19	เอนไซม์ CYP2D6	เอนไซม์ CYP3A4
caffeine	carvedilol	omeprazole	amitriptyline	amlodipine
clozapine	ibuprofen	phenobarbital	donepezil	diazepam
theophylline	losartan	phenytoin	metoprolol	simvastatin
	warfarin (S-isomer)		risperidone	warfarin (R-isomer)

ที่มาของตาราง จากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 17

4. เภสัชวิทยาของ Cannabidiol (CBD)

CBD ขนาดยาปกติแทบจะไม่มีฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาต่อตัวรับแคนนาบินอยด์ชนิดที่ 1 หรือตัวรับแคนนาบินอยด์ชนิดที่ 2 แต่ในกรณีขนาดยา CBD สูงๆ สามารถมีฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาโดยการกระตุ้นต่อตัวรับแคนนาบินอยด์ชนิดที่ 1 ได้ CBD มีค่าความชอบจับ (Binding affinity หรือ Ki) กับตัวรับแคนนาบินอยด์ชนิดที่ 1 มีค่าเท่ากับ $3245 \pm 803 \text{ nM}$ ¹⁸ ฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาของ CBD มีต่อตัวรับชนิดอื่นๆ ที่นอกเหนือจากตัวรับแคนนาบินอยด์ชนิดที่ 1 หรือตัวรับแคนนาบินอยด์ชนิดที่ 2 จึงส่งผลให้ CBD มีฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาหลากหลาย เช่น ฤทธิ์ด้านการทำงานของ $\Delta 9$ -THCs ผ่านการกระตุ้น non-competitive negative allosteric modulator ต่อตัวรับแคนนาบินอยด์ชนิดที่ 1, ฤทธิ์ลดภาวะวิตก ขึ้น

กังวลผ่านการกระตุ้นตัวรับ 5-HT_{2A}, ฤทธิ์ยับยั้งการชักผ่านการกระตุ้นตัวรับ glycine receptor (GlyR), ฤทธิ์ระงับปวดผ่านการกระตุ้นตัวรับ TRPV1¹⁹

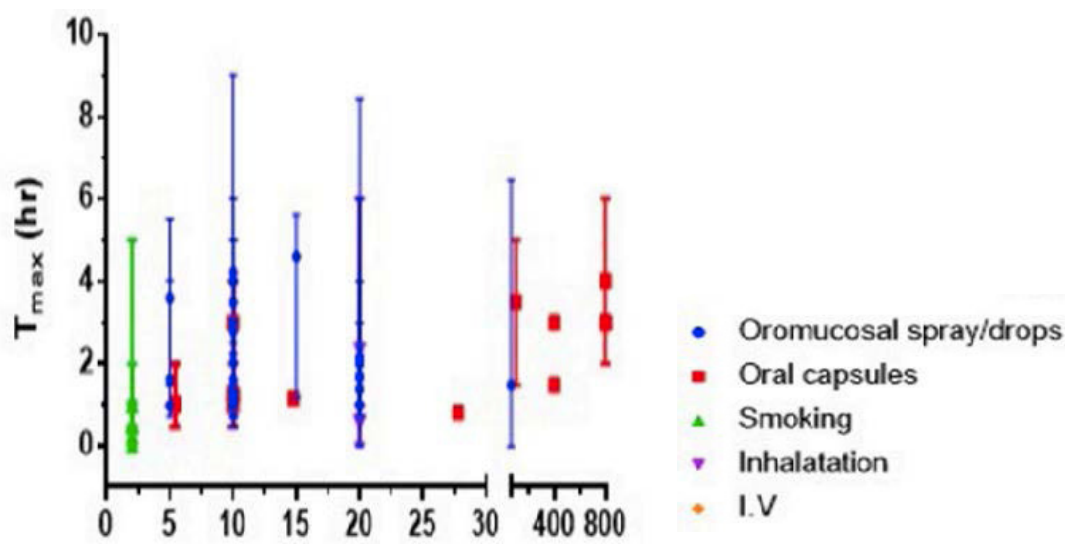
CBD มีคุณสมบัติชอบละลายในไขมัน (Lipophilic) ค่าชีวประสิทธิผลปริมาณการดูดซึมและระยะเวลาที่ระดับยาสูงสุดมีค่าแตกต่างกันตามรูปแบบการบริหารของ CBD¹³ กล่าวคือ การเผาสูบ (Smoking) จะมีค่าชีวประสิทธิผลปริมาณการดูดซึมเท่ากับร้อยละ 31 และระยะเวลาที่ระดับยาสูงสุดสั้นที่สุดคือระดับนาที่ แต่สำหรับการรับประทานโดยการหยดน้ำมันใต้ลิ้น (Sublingual Drop) หรือรูปแบบสเปรย์ในปาก (Oromucosal Spray) มีระยะเวลาที่ระดับยาสูงสุดเฉลี่ยอยู่ในช่วงระยะเวลา 1.67–2.17 ชั่วโมง ขึ้นกับขนาดยาที่ให้ เมื่อเปรียบเทียบกับรูปแบบการบริหารทางปากโดยการกลืนยาพบว่า มีระยะเวลาที่

ระดับยาสูงสุดเฉลี่ยอยู่ในช่วงระยะเวลา 2-4 ชั่วโมง ขึ้นกับขนาดยาที่ให้^{4, 20}

กระบวนการเปลี่ยนแปลงของ CBD อาศัยการทำงานของตับโดยเอนไซม์ CYP 450 (2C9, 2C19, 3A4) อีกทั้ง CBD มีฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของ CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19 และ CYP1A2¹⁶ ซึ่งเป็นเอนไซม์หลักที่ใช้ในการเปลี่ยนแปลงยาหลายชนิด ผลของการยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19 ส่งผลต่อเพิ่มระดับยาอื่นๆ ที่ได้รับควบคู่กันกับ CBD ซึ่งส่งผลต่ออาการทางคลินิกได้ ยกตัวอย่างเช่น ยา Warfarin ในรูป S-isomer จะอาศัยเอนไซม์ CYP2C9 เป็น

เอนไซม์หลักในการเปลี่ยนแปลงให้อยู่ในรูปที่ไม่มีฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา (Inactive Metabolite) ในกรณีที่ได้รับ CBD ที่มีคุณสมบัติยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ CYP2C9 จึงส่งผลให้ยา Warfarin ในรูป S-isomer ไม่ถูกทำลาย และส่งผลเพิ่มค่า INR (International Normalized Ratio) ของผู้ป่วยซึ่งเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะเลือดออกได้ ยาที่อาศัยเอนไซม์ CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9 และ CYP2C19 ในการเปลี่ยนแปลงยา ดังแสดงในตารางที่ 3 สำหรับกระบวนการขจัดออกของ CBD ถูกขจัดออกในรูปที่ไม่เปลี่ยนแปลงผ่านทางอุจจาระ

รูปที่ 5. ค่าเฉลี่ยระดับของ $\Delta 9$ -THCs ในเลือดสูงสุดกับขนาดยา $\Delta 9$ -THCs เปรียบเทียบกันตามวิธีการบริหารยาโดยการรับประทานแคปซูลและการหยดน้ำมันใต้ลิ้น



ที่มาของรูป จากเอกสารหมายเลข 15

5. ผลิตภัณฑ์จากกัญชาในรูปแบบสังเคราะห์ (Synthetic Cannabinoid)

ผลิตภัณฑ์จากกัญชาในรูปแบบสังเคราะห์ แบ่งออกเป็น 3 กลุ่มตามโครงสร้างของยา ดังนี้

1. Classical Cannabinoid ได้แก่ Nabilone, Dronabinol, HU-210, HU-211 (Dexanabinol)
2. Non-classical synthetic cannabinoid ได้แก่ CP-47,497, WIN55, 212-2
3. Aminoalkylindoles ได้แก่ JWH-018, CP55940

ผลิตภัณฑ์จากกัญชาในรูปแบบสังเคราะห์ เช่น Nabilone, Dronabinol, JWH-018, JWH-133, HU-210, HU-308, Cannabicyclohexanol เป็นต้น สารสังเคราะห์เหล่านี้สามารถจับกับตัวรับแคนนาบินอยด์ CB1 และ CB2 แตกต่างกัน โดยเฉพาะ JWH-133 และ HU-308 มีคุณสมบัติชอบจับกับตัวรับ CB2 อย่างจำเพาะเจาะจง ปัจจุบันมีการสังเคราะห์สารสกัดมากขึ้น โดยทางการแพทย์ มีการนำ ผลิตภัณฑ์จากกัญชาในรูปแบบสังเคราะห์มาใช้ในการรักษาสำหรับโรคบางชนิด เช่น Nabilone ซึ่งมีโครงสร้างโมเลกุลคล้ายกับสาร THC ใช้สำหรับลดอาการคลื่นไส้

อาเจียนในผู้ป่วยมะเร็งที่ได้รับเคมีบำบัด, Dronabinol ซึ่งมีโครงสร้างโมเลกุลคล้ายกับสาร THC ใช้สำหรับเพิ่มความอยากอาหารในผู้ป่วยมะเร็งและเอดส์ เป็นต้น

6. ตัวอย่างผลิตภัณฑ์แคนนาบินอยด์ที่มีในต่างประเทศ

ผลิตภัณฑ์ที่มีส่วนผสมของแคนนาบินอยด์ที่มีใช้ในต่างประเทศ มีทั้งชนิดสารสกัดแคนนาบินอยด์ที่มาจากพืชกัญชา (Phytocannabinoids) และแคนนาบินอยด์จากการสังเคราะห์ (Synthetic cannabinoids) ในแต่ละชนิดมีความแตกต่างกันในรูปแบบของผลิตภัณฑ์ยาทั้งรูปแบบยาน้ำ ยาสเปรย์ พ่นได้ลิ้นและยาเม็ดแคปซูล ซึ่งสำหรับข้อบ่งชี้ของการใช้ผลิตภัณฑ์แต่ละชนิดสัมพันธ์กับชนิดของสารสำคัญ องค์การอาหารและยาของประเทศสหรัฐอเมริกา

ได้ให้การรับรองการใช้ผลิตภัณฑ์แคนนาบินอยด์เพื่อการรักษาโรคบางชนิด ได้แก่ การใช้ Epidiolex® ซึ่งมีสารสำคัญคือ CBD ในการรักษาโรคลมชักชนิด Lennox-Gastaut syndrome หรือ Dravet syndrome ในผู้ป่วยอายุ 2 ปีขึ้นไป การใช้ Sativex® ซึ่งมีสารสำคัญคือ THC ในการรักษาอาการหดเกร็งเนื่องจากโรคปลอกประสาทเสื่อมแข็ง (Multiple Sclerosis) การใช้ Nabilone ซึ่งจัดเป็นแคนนาบินอยด์สังเคราะห์ที่มีโครงสร้างคล้ายกับ THC ในการรักษาอาการคลื่นไส้อาเจียนจากการได้รับยาเคมีบำบัดในการรักษาโรคมะเร็ง และไม่ตอบสนองต่อยาต้านอาการอาเจียน การใช้ Dronabinol รักษาการเบื่ออาหาร น้ำหนักลดในผู้ป่วยเอดส์ รายละเอียดของแต่ละผลิตภัณฑ์แคนนาบินอยด์ดังแสดงในตารางที่ 4²¹

ตารางที่ 4. แสดงตัวอย่างผลิตภัณฑ์แคนนาบินอยด์ที่มีในต่างประเทศ

ชื่อผลิตภัณฑ์	รูปแบบ/ปริมาณสารสำคัญ	ชนิดของแคนนาบินอยด์	ข้อบ่งชี้
Epidiolex®	oral solution CBD 100 mg/mL	Phytocannabinoids	โรคลมชักชนิด Lennox-Gastaut syndrome หรือ Dravet syndrome ในผู้ป่วยอายุ 2 ปีขึ้นไป
Sativex®	oromucosal sprays THC 2.7 mg / CBD 2.5 mg	Phytocannabinoids	รักษาอาการหดเกร็งเนื่องจากโรคปลอกประสาทเสื่อมแข็ง
Casamet®	capsules Nabilone 1 mg/capsule	Synthetic cannabinoids	รักษา อาการคลื่นไส้ อาเจียนจากการได้รับยาเคมีบำบัดในการรักษาโรคมะเร็ง และไม่ตอบสนองต่อยาต้านอาการอาเจียนตัวอื่น
Marinol®	capsule Dronabinol capsule 2.5 mg, 5 mg, 10 mg	Synthetic cannabinoids	รักษาการเบื่ออาหาร น้ำหนักลดในผู้ป่วยเอดส์ รักษาอาการคลื่นไส้ อาเจียนจากการได้รับยาเคมีบำบัดในการรักษาโรคมะเร็ง

ที่มาของตาราง จากเอกสารหมายเลข 21

7. ตัวอย่างผลิตภัณฑ์แคนนาบินอยด์ที่มีในประเทศไทย

ผลิตภัณฑ์ที่มีส่วนผสมของแคนนาบินอยด์ที่มีการใช้ในประเทศไทย และได้รับการรับรองโดยสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยากระทรวงสาธารณสุขของประเทศไทย มีเฉพาะชนิดสารสกัดแคนนาบินอยด์ที่มาจากพืชกัญชา (Phytocannabinoids) รูปแบบผลิตภัณฑ์มีทั้งชนิดน้ำมันสำหรับหยดใต้ลิ้น และยาเม็ดแคปซูลบรรจุผงกัญชา สำหรับบดข้อบ่งชี้ในการใช้

ผลิตภัณฑ์แคนนาบินอยด์สำหรับทางการแพทย์ที่ได้ประโยชน์ในการรักษา ซึ่งมีข้อมูลทางวิชาการสนับสนุน ได้แก่ ภาวะคลื่นไส้อาเจียนในผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัด โรคลมชักที่รักษายาก โรคลมชักที่ดื้อต่อการรักษา ภาวะกล้ามเนื้อหดเกร็งในผู้ป่วยโรคปลอกประสาทเสื่อมแข็ง ภาวะปวดประสาทที่ใช้วิธีการรักษาอื่นแล้วไม่ได้ผล รายละเอียดของแต่ละผลิตภัณฑ์แคนนาบินอยด์ดังแสดงในตารางที่ 5 และ 6²²⁻²³

ตารางที่ 5. แสดงตัวอย่างผลิตภัณฑ์แคนนาบินอยด์ขององค์การเภสัชกรรมที่มีในประเทศไทย

ชื่อผลิตภัณฑ์	รูปแบบ/ปริมาณสารสำคัญ	ชนิดของแคนนาบินอยด์	ข้อบ่งชี้
ผลิตภัณฑ์จากองค์การเภสัชกรรม			
GPO THC:CBD® (THC:CBD 1:1) ขนาดบรรจุ 5 mL	น้ำมันหยดใต้ลิ้น อัตราส่วน THC 27 mg/mL ต่อ CBD 25 mg/mL	Phytocannabinoid	รักษาการเบื่ออาหาร น้ำหนักลดในผู้ป่วยเอดส์ รักษาอาการคลื่นไส้ อาเจียนจากการได้รับยา เคมีบำบัดในการรักษา โรคมะเร็ง รักษาภาวะกล้ามเนื้อ หดเกร็งในผู้ป่วยปลอก ประสาทเสื่อมแข็ง ภาวะปวดประสาทที่ใช้วิธี การรักษาด้วยวิธีอื่นแล้ว ไม่ได้ผล
GPO CBD® ขนาดบรรจุ 10 mL, 30 mL	น้ำมันหยดใต้ลิ้น CBD 100 mg/mL (CBD 4mg ต่อหยด)	Phytocannabinoid	โรคลมชักที่รักษายากและ โรคลมชักที่ดื้อต่อการรักษา
GPO THC® ขนาดบรรจุ 5 mL	น้ำมันหยดใต้ลิ้น THC 0.5 mg ต่อหยด	Phytocannabinoid	รักษาอาการคลื่นไส้ อาเจียนจากการได้รับยา เคมีบำบัดในการรักษา โรคมะเร็ง รักษาภาวะกล้ามเนื้อ หดเกร็งในผู้ป่วยปลอก ประสาทเสื่อมแข็ง ภาวะปวดประสาทที่ใช้วิธี การรักษาด้วยวิธีอื่นแล้ว ไม่ได้ผล

ที่มาของตาราง จากเอกสารหมายเลข 22

ตารางที่ 6. แสดงตัวอย่างผลิตภัณฑ์แคนนาบินอยด์ของโรงพยาบาลเจ้าพระยาอภัยภูเบศรที่มีในประเทศไทย

ชื่อผลิตภัณฑ์	รูปแบบ/ปริมาณสารสำคัญ	ชนิดของแคนนาบินอยด์	ข้อบ่งชี้
ผลิตภัณฑ์จากโรงพยาบาลเจ้าพระยาอภัยภูเบศร			
น้ำมันกัญชาหยอดใต้ลิ้น THC ขนาดบรรจุ 5 mL	THC 1.7% W/V (THC 0.5mgต่อหยด)	Phytocannabinoid	เพิ่มคุณภาพชีวิตผู้ป่วย มะเร็งระยะสุดท้าย เช่น ลดปวด ลดผลข้างเคียง ต่อการใช้เคมีบำบัดหรือ รังสีรักษา ทำให้กินข้าวได้ นอนหลับ บรรเทาอาการปวดใน ผู้ป่วยปลายประสาท ที่ไม่ตอบสนองในรักษา
น้ำมันกัญชาหยอดใต้ลิ้น CBD ขนาดบรรจุ 5 mL	CBD 10%W/V (100 mg/ mL) (CBD 2.94 mg ต่อหยด)	Phytocannabinoid	โรคและกลุ่มอาการ พาร์กินสันที่ไม่ตอบสนอง ต่อยาแผนปัจจุบัน โรคลมชักที่ดื้อต่อยา แผนปัจจุบัน
น้ำมันกัญชาหยอดใต้ลิ้น THC : CBD ขนาดบรรจุ 5 mL	THC2.7% w/v: CBD 2.5% w/v)	Phytocannabinoid	เพิ่มคุณภาพชีวิตผู้ป่วย มะเร็งระยะสุดท้าย เช่น ลดปวด ลดผลข้างเคียง ต่อการใช้เคมีบำบัด หรือ รังสีรักษา ทำให้กินข้าวได้ นอนหลับ บรรเทาอาการปวดในผู้ ปวดปลายประสาท ที่ไม่ ตอบสนองในรักษา
ยาสูบไสยาสน์ ขนาดบรรจุ 60 แคปซูลต่อขวด	แคปซูลกัญชา 76.92 มิลลิกรัม ในผงยา 500 มิลลิกรัม	Phytocannabinoid	เพิ่มคุณภาพชีวิตผู้ป่วย มะเร็งระยะสุดท้าย เช่น ลดปวด ลดผลข้างเคียง ต่อการใช้เคมีบำบัด หรือ รังสีรักษา ทำให้กินข้าวได้ นอนหลับ บรรเทาอาการปวดใน ผู้ป่วยปลายประสาท ที่ไม่ตอบสนองในรักษา

ที่มาของตาราง จากเอกสารหมายเลข 23

บทสรุป

แคนนาบินอยด์เป็นสารที่มีฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาต่อร่างกาย ชนิดของแคนนาบินอยด์มีหลายชนิด ได้แก่ แคนนาบินอยด์ในร่างกาย แคนนาบินอยด์จากพืชกัญชา และแคนนาบินอยด์จากการสังเคราะห์ การพิจารณาเลือกใช้ขึ้นอยู่กับชนิดและคุณสมบัติทางเภสัชวิทยาของสารแต่ละชนิด จากการศึกษาพบว่ากลไกการทำงานของแคนนาบินอยด์สามารถนำไปต่อยอดเพื่อใช้สำหรับศึกษาและวิจัยเพื่อการรักษาทางการแพทย์ได้ ซึ่งจะช่วยพัฒนาการค้นพบยาชนิดใหม่สำหรับการรักษาโรคเฉพาะทางได้ ทั้งนี้ การนำแคนนาบินอยด์ไปใช้ทางการแพทย์จะต้องคำนึงถึงคุณสมบัติทางเภสัชวิทยาของแคนนาบินอยด์ควบคู่กันกับโรคประจำตัว และยารักษาโรคประจำตัวที่ต้องใช้ควบคู่กัน รวมถึงรูปแบบและวิธีการนำไปใช้ของผลิตภัณฑ์ของแคนนาบินอยด์ ดังนั้น การพิจารณาเลือกใช้แคนนาบินอยด์จึงควรต้องทำความเข้าใจถึงคุณสมบัติและกลไกต่าง ๆ ของแคนนาบินอยด์

เอกสารอ้างอิง

1. Alsherbiny MA, Li CG. Medicinal Cannabis-Potential Drug Interactions. Medicines (Basel) 2018; 6(1).
2. Bosier B, Muccioli GG, Hermans E, Lambert DM. Functionally selective cannabinoid receptor signalling: therapeutic implications and opportunities. Biochem Pharmacol 2010; 80:1-12.
3. Cascio MG, Marini P. Biosynthesis and Fate of Endocannabinoids. Handb Exp Pharmacol 2015; 231:39-58.
4. Cerne K. Toxicological properties of Delta9-tetrahydrocannabinol and cannabidiol. Arh Hig Rada Toksikol 2020; 71(1):1-11.
5. Cohen K, Weinstein AM. Synthetic and Non-synthetic Cannabinoid Drugs and Their Adverse Effects-A Review From Public Health Prospective. Front Public Health 2020; 6:1-8.
6. FDA and cannabis: Research and drug approval process [Internet]. [cited 11 Oct 2021]. Available from: <https://www.fda.gov/news-events/public-health-focus/fda-and-cannabis-research-and-drug-approval-process>.
7. 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.
8. Huestis MA. Human cannabinoid pharmacokinetics. Chem Biodivers 2007; 4:1770-804.
9. Iversen L. Cannabis and the brain. Brain 2003; 126:1252-70.
10. Lynch T, Price A. The effect of cytochrome P450 metabolism on drug response, interactions, and adverse effect. Am Fam Physician 2007; 76:391-6.
11. McGilveray IJ. Pharmacokinetics of cannabinoids. Pain Res Manage 2005;10 (Suppl A):15A-22A.
12. McPartland JM, Duncan M, Di Marzo V, Pertwee RG. Are cannabidiol and Delta(9)-tetrahydrocannabinol negative modulators of the endocannabinoid system? A systematic review. Br J Pharmacol 2015; 172(3):737-53.
13. McPartland JM. Cannabis Systematics at the Levels of Family, Genus, and Species. Cannabis Cannabinoid Res 2018; 3(1):203-12.
14. Millar SA, Stone NL, Yates AS, O'Sullivan SE. A Systematic Review on the Pharmacokinetics of Cannabidiol in Humans. Front Pharmacol 2018; 9:1365.

15. Ohlsson A, Lindgren J-E, Wahlen A, Agurell S, Hollister LE, Gillespie HK. Plasma delta-9-tetrahydrocannabinol concentrations and clinical effects after oral and intravenous administration and smoking. *Clin Pharmacol Ther* 1980; 409–16.
16. Pacher P, Batkai S, Kunos G. The Endocannabinoid System as an Emerging Target of Pharmacotherapy. *Pharmacol Rev* 2006; 58:389–462.
17. Poyatos L, Perez-Acevedo AP, Papaseit E, Perez-Mana C, Martin S, Hladun O, et al. Oral Administration of Cannabis and Delta-9-tetrahydrocannabinol (THC) Preparations: A Systematic Review. *Medicina (Kaunas)* 2020; 56(6):1–21.
18. Thomas H. Psychiatric symptoms in cannabis users. *Br J Psychiatry* 1993; 163:141–9.
19. Wang R, Tu S, Zhang J, Shao A. Roles of TRP channels in neurological diseases. *Oxid Med Cell Longev* 2020; 2020:1–13.
20. WHO Expert Committee on Cannabidiol (CBD) Critical Review Report [Internet]. 2018 [cited 20 Aug 2021].
21. WHO Expert Committee on Drug Dependence Critical Review Delta-9-tetrahydrocannabinol [Internet]. 2018 [cited 20 Aug 2021]. Available from: <https://www.who.int/medicines/access/controlled-substances/THCv1.pdf>.
22. ตำรับยาแก้พิษชา โรงพยาบาลเจ้าพระยาอภัยภูเบศร [Internet]. [cited 11 Oct 2021]. Available from: <https://cannabis.fda.moph.go.th/cpa/>.
23. ตำรับยาแก้พิษชา องค์การเภสัชกรรม (GPO) [Internet]. [cited 11 Oct 2021]. Available from: <https://cannabis.fda.moph.go.th/gpo/>.