



กัญชา - กัญชง

ข้อมูลที่จำเป็นในการวางระบบกำกับดูแล

ผู้จัดทำ

แผนงานวิชาการและกลไกคุ้มครองผู้บริโภคด้านสุขภาพ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
สำนักงานกองทุนสนับสนุนการสร้างเสริมสุขภาพ (สสส.)

ข้อมูลที่จำเป็นในการวางระบบกำกับดูแล กัญชาและกัญชง

พิมพ์ครั้งที่ 1 15 พฤศจิกายน 2564

ผู้จัดทำ แผนงานวิชาการและกลไกคุ้มครองผู้บริโภคด้านสุขภาพ จุฬาลงกรณ์
สำนักงานกองทุนสนับสนุนการสร้างเสริมสุขภาพ (สสส.)

ที่ปรึกษา วิทยา กุลสมบูรณ์
วรวิทย์ กิตติวงศ์สุนทร
วรรณ ศรีวิริยานุภาพ

บรรณาธิการ สรชัย จำเนียรดำรงการ

ผู้เขียน กองผลิตภัณฑ์สมุนไพร และกองควบคุมวัตถุเสพติด
สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา

ประสานงาน สรวิโรจน์ สุขมลสันต์

จัดพิมพ์และเผยแพร่

ศูนย์วิชาการคุ้มครองผู้บริโภคด้านสุขภาพ (คคส.)

คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ปทุมวัน กรุงเทพมหานคร 10330

โทร.0-2218-8445 โทรสาร 0-2251-3531

<http://www.thaihealthconsumer.org>

e-mail: consumer_sss@yahoo.com

สนับสนุน

สำนักงานกองทุนสนับสนุนการสร้างเสริมสุขภาพ (สสส.)

คำนำ

สภาเภสัชกรรม ร่วมกับ ศูนย์วิชาการคัมครองผู้ประกอบการด้านสุขภาพ (คคส.) จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย-สำนักงานกองทุนสนับสนุนการสร้างเสริมสุขภาพ (สสส.) ได้จัดทำโครงการจัดการความรู้เกี่ยวกับกัญชาและผลิตภัณฑ์กัญชา-กัญชง เพื่อการคัมครองผู้ประกอบการ จำนวน 6 เรื่อง ได้แก่ (1) กัญชากับการควบคุมตามกฎหมาย (2) ความรู้พื้นฐานทางพฤกษศาสตร์ที่เกี่ยวกับพืชกัญชา (3) ข้อมูลที่จำเป็นในการวางระบบกำกับดูแลกัญชาและกัญชง (4) การจัดการความรู้ยากัญชาสำหรับเภสัชกร (5) การใช้กัญชา-กัญชง เป็นอาหาร และ (6) การใช้กัญชา-กัญชง เป็นส่วนประกอบในเครื่องสำอาง โดยได้เรียนเชิญนักวิชาการจากคณะเภสัชศาสตร์และสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา ทำการจัดการความรู้ทางวิชาการเกี่ยวกับกัญชาและผลิตภัณฑ์กัญชา-กัญชงในประเด็นต่าง ๆ และจัดเวทีแลกเปลี่ยนทางวิชาการระหว่างผู้เขียน บรรณาธิการ และผู้ทรงคุณวุฒิ เพื่อปรับปรุงเอกสารวิชาการจัดการความรู้และจัดทำข้อเสนอเชิงนโยบายที่เกี่ยวข้อง

หนังสือ “ข้อมูลที่จำเป็นในการวางระบบกำกับดูแลกัญชาและกัญชง” เล่มนี้ เป็นการรวบรวมความรู้ที่เกี่ยวกับกัญชาและกัญชง โดยเนื้อหาประกอบด้วย องค์ประกอบทางเคมีของพืชกัญชาและกัญชง ข้อมูลด้านต่าง ๆ ขององค์ประกอบทางเคมี การศึกษาทางคลินิก และเทคนิคการสกัดสารจากกัญชาเพื่อใช้ในทางการแพทย์ เพื่อให้ผู้อ่านมีความรู้เรื่ององค์ประกอบทางเคมี กลไกการออกฤทธิ์ ผลทางคลินิก และเทคนิคการสกัดสารจากกัญชาเพื่อใช้ในทางการแพทย์

หวังว่า หนังสือเล่มนี้จะเป็นประโยชน์สำหรับเภสัชกรและผู้ที่เกี่ยวข้อง

รศ. ดร. ภญ. จิราพร ลิ้มปานานนท์

นายกสภาเภสัชกรรม

รศ. ดร. ภญ. วรณา ศิริวิริยานุภาพ

ผู้จัดการศูนย์วิชาการคัมครองผู้ประกอบการด้านสุขภาพ (คคส.)

15 พฤศจิกายน 2564

สารบัญ

1. องค์ประกอบทางเคมี [Phytochemistry] ของพืชกัญชาและกัญชง

- 1.1 เมล็ดกัญชง (Hemp seed)
- 1.2 เส้นใยของกัญชง (Hemp hurd)
- 1.3 ใบกัญชง (*Cannabis sativa* sub-species *indica*)
- 1.4 ช่อดอก ใบ เปลือกลำต้น และราก
- 1.5 ราก

2. ฤทธิ์ทางชีวภาพและความปลอดภัย [biological activity and safety]

- 2.1 เภสัชพลศาสตร์ (pharmacodynamics)
- 2.2 เภสัชจลนศาสตร์ (pharmacokinetics)
- 2.3 ข้อมูลด้านพิษวิทยา (toxicological data)
- 2.4 การศึกษาทางคลินิก (clinical trial)
- 2.5 อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา (Adverse drug reaction)
- 2.6 การเกิดอันตรกิริยาระหว่างยา (drug interaction)

3. ประวัติการใช้กัญชาในอดีต [history of use]

4. เทคนิคการสกัดสารจากกัญชาเพื่อใช้ในการทางการแพทย์

บรรณานุกรม

5

7

7

8

8

9

10

10

13

15

23

26

31

37

39

40

ข้อมูลที่สำคัญในการวางระบบกำกับดูแล กัญชาและกัญชง

กัญชง (*Cannabis sativa* L.subsp. *sativa*) หรือ เฮมพ์ (Hemp) และกัญชา (*Cannabis sativa* L.) มีต้นกำเนิดมาจากพืชเดิมชนิดเดียวกัน ลักษณะภายนอกหรือสัณฐานวิทยาของพืชทั้งสองชนิดนี้จึงมีความแตกต่างกันน้อยมากจนยากในการจำแนก แต่จากการที่พืชทั้งสองชนิดนี้มีการใช้ประโยชน์อย่างกว้างขวางมาเป็นระยะเวลายาวนาน จึงทำให้มีการคัดเลือกพันธุ์เพื่อให้ได้สายพันธุ์ที่มีคุณสมบัติดีและเหมาะสมที่สุด ตรงตามวัตถุประสงค์ของการใช้ประโยชน์

จากการศึกษาคุณสมบัติทางเคมี พบว่าลักษณะทางเคมีเป็นลักษณะเสริมสำคัญ สามารถใช้กำหนดความเป็นพืชเสพติดจากปริมาณสารในกัญชงและกัญชาได้ โดยการวิเคราะห์ประเภทของสารออกฤทธิ์ด้วยเทคนิค Thin Layer Chromatography (TLC) และการวิเคราะห์ปริมาณสารออกฤทธิ์ด้วย Gas Chromatography (GC) ในทางกฎหมายสากล พืชที่ให้ปริมาณ THC น้อยกว่า 0.3% ไม่ถือว่าเป็นพืชเสพติด และกัญชงที่ปลูกเป็นอุตสาหกรรมจะต้องมีปริมาณ THC ต่ำกว่าเกณฑ์มาตรฐาน

ตารางที่ 1 ความแตกต่างทางลักษณะทางเคมีของพืชกัญชาและกัญชง

ลักษณะ	กัญชา	เฮมพ์
THC (Delta-9-tetrahydrocannabinol) (%)	1-20	< 1
CBD (Cannabidiol): THC	< 2	≥ 2
% fiber สูงสุด	15 %	35 %

1. องค์ประกอบทางเคมี [Phytochemistry] ของพืชกัญชาและกัญชง

พืชกัญชาและกัญชง ประกอบไปด้วยองค์ประกอบทางเคมีที่สำคัญ จำนวน 3 กลุ่ม ได้แก่ แคนนาบินอยด์ ฟลาโวนอยด์ และเทอร์ปีน โดยในส่วนตัวต่าง ๆ ของพืชมีองค์ประกอบทางเคมีที่แตกต่างกัน ทั้งนี้จากรายงานการศึกษาของ Ethan B. Russo และ Jahan Marcu ปี ค.ศ. 2017 ได้ทำการรวบรวมข้อมูลการวิเคราะห์องค์ประกอบทางเคมีของ Cannabis plant และการศึกษาของ Jin และคณะ ในปี ค.ศ. 2020 ได้ทำการวิเคราะห์องค์ประกอบทางเคมีส่วนต่าง ๆ ของ Cannabis plant แสดงได้ดังตารางที่ 2

ตารางที่ 2 องค์ประกอบทางเคมีส่วนต่าง ๆ ของ Cannabis plant (Jin et al, 2020)

ส่วนของพืช	% Cannabinoids	% Terpenoids	% Flavonoids
ช่อดอก	15.77–20.37	1.28–2.14	0.07–0.14
ใบ	1.10–2.10	0.13–0.28	0.34–0.44
ลำต้น	-	Sterol 0.07–0.08 Triterpenoids 0.05–0.15	35 %
ราก	-	Sterol 0.06–0.09 Triterpenoids 0.13–0.24	-

กลุ่มแคนนาบินอยด์ (cannabinoids) มีสารที่สำคัญได้แก่ Delta-9-tetrahydrocannabinol (Delta-9-THC) ซึ่งมีฤทธิ์ต่อจิตประสาท ส่วน cannabinoids อื่น ๆ อาจมีฤทธิ์ต่อจิตประสาทรุนแรงกว่า THC หรือไม่มีผลต่อจิตประสาท ซึ่งสารดังกล่าว ได้แก่ cannabidiolic acid (CBDA), cannabidiol (CBD), cannabigerol (CBG), cannabichromene (CBC), cannabinol (CBN), cannabicyclol (CBL) และ cannabinodiol (CBND) และอนุพันธ์ C19 โดยสารในกลุ่ม cannabinoids จะมีปริมาณมากหรือน้อยขึ้นกับส่วนของพืชและระยะเวลาการเจริญเติบโตของพืช ซึ่งเป็นไปตามตารางที่ 3 (Khan et al, 2014)

ตารางที่ 3 ความเข้มข้นของสารสำคัญในส่วนต่างๆ ของพืชและระยะเวลาการเจริญเติบโต

Different parts of the plant	Growing stage
Flowers	Prior to flowering
Youngest leaves of uppermost nodes	From flowering to physiological maturity
Older leaves along the axis	Seedings
Petioles	
Stems/ hurd	
Outside of the Seeds	
Seed coat and kernel	
Roots	

สาร THC มีปริมาณแตกต่างกันในส่วนต่างๆ ของพืช โดยพบปริมาณสูงสุดในดอก รองลงมาคือ ใบ ลำต้น ราก และเมล็ดแห้ง เท่ากับ 15.2, 0.8, 0.3, 0.0 และ 0.0% w/w ตามลำดับ (Ryz et al., 2017) ทั้งนี้จากการรวบรวมผลการศึกษาวิจัยที่มีการวิเคราะห์ห้องค์ประกอบทางเคมีของส่วนต่างๆ ของพืช กัญชาและกัญชง พบข้อมูลดังนี้

1.1 เมล็ดกัญชง (Hemp seed)

ประกอบด้วยน้ำมัน 19–38% โปรตีน 20–38% เส้นใย 27–36% แร่ธาตุ 4–6% และสารอื่นๆ ที่มีคุณค่าทางอาหาร ได้แก่ tocopherols, carotenoids และ phenolic compounds โดยส่วนของน้ำมันประกอบด้วยกรดไขมันชนิด polyunsaturated fatty acids (PUFAs) มากกว่า 80% สัดส่วนของ linoleic acid (18:2 ω-6) ต่อ alpha-linolenic (18:3 ω-3) อยู่ในช่วง 2.1 ถึง 3.1 ซึ่งมีความสำคัญที่ทำให้ไขมันเมล็ดกัญชงมีฤทธิ์ pro-aggregator, vasodilation, inflammatory responses นอกจากนี้ น้ำมันเมล็ดกัญชงยังมี γ-linolenic acid (18:3: GLA) และ stearidonic acid (18:4: SDA) และสารกลุ่ม terpenoids, β-sitosterol และ methyl salicylate ซึ่งสารดังกล่าวก็เป็นสารที่มีคุณค่าทางอาหาร (Fathordoobady et al, 2019)

1.2 เส้นใยของกัญชง (Hemp hurd)

ประกอบด้วย lignin (19-21%), hemicellulose (31-37%), cellulose (36-41%) และสารกลุ่ม phenolic acids และ aldehydes (ได้แก่ vanillin, syraldehyde, p-hydroxybenzadehyde, vanillic acid, syringic acid, p-coumaric acid, acetosyringone และ gallic acid) (Khan et al, 2014)

1.3 ใบกัญชง (*Cannabis sativa* sub-species *indica*)

ประกอบไปด้วย alkaloids, glycosides, steroids, flavonoids, flavones, tannins, phenols และ saponins ดังตารางที่ 4 (AHMED, M.et al, 2019)

ตารางที่ 4 การวิเคราะห์องค์ประกอบทางเคมีของใบในการสกัดด้วยตัวทำละลายต่างๆ

Solvents extract	Catecholic	Glycoside	Terpenoids	Steroids	Flavonoids	Flavones	Tannins		Phenols	Saponins
							Catecholic	Gallic		
Methanol	+	-	-	+	++	-	+	-	+	-
Ethanol	+	-	-	+	++	-	+	-	+	-
Ethyl acetate	-	+	-	+	-	-	+	-	+	-
Chloroform	-	+	-	++	-	-	-	-	-	+
Acetone	+	-	-	+	+	+	+	-	-	-
Hexane	+	+	-	++	+	+	-	-	-	+
Distilled water	-	-	-	-	-	+	-	-	+	+

++high presence, +moderate presence, -absence

1.4 ช่อดอก ใบ เปลือกลำต้น และราก

การสกัดด้วย methanol และ 9:1 methanol/chloroform mixture พบว่าองค์ประกอบทางเคมีของ cannabinoids มีปริมาณสูงสุดอยู่ในช่อดอก ตามด้วยใบ เปลือกลำต้น และราก ตามลำดับ โดยรากมีปริมาณ cannabinoids อยู่ระหว่าง 0.001% และ 0.004% ซึ่งสอดคล้องกับรายงานการศึกษาอื่นๆ ที่มีปริมาณเท่ากับ 0% และ 0.03% เปลือกลำต้นมีปริมาณ cannabinoids อยู่ระหว่าง 0.005% และ 0.008% โดยพบในปริมาณน้อยกว่ารายงานการศึกษาก่อนหน้าที่มีปริมาณเท่ากับ 0.02% และ 0.1-0.3% ซึ่งความแตกต่างอาจเกิดขึ้นได้จากความหลากหลายของสารสำคัญ และตำแหน่งของการตัดมาใช้ ในตัวอย่างเช่น ตำแหน่งที่ตัดจากราก นอกจากนี้ ใบมีปริมาณ total cannabinoids อยู่ระหว่าง 1.10% และ 2.10% ซึ่งสอดคล้องกับรายงานการศึกษาก่อนหน้าที่รายงานปริมาณ cannabinoids เท่ากับ 1-2% และ 1.40-1.75% แต่ไม่สอดคล้องกับบางรายงานการศึกษาที่รายงานปริมาณ เท่ากับ 0.05% และในช่อดอกมีปริมาณ cannabinoids อยู่ระหว่าง 15.77% และ 20.37% ทั้งนี้ cannabinoids ในพืชส่วนใหญ่ อยู่ในรูปของ carboxylic acids โดยความร้อนหรือแสงจะกระตุ้นให้เกิดกระบวนการ decarboxylation เปลี่ยนเป็น neutral form ซึ่งรูปแบบของ cannabinoids ที่รวมถึง CBDV, CBG, CBD, THCV, Delta-9-THC, และ CBC มักจะตรวจไม่พบหรือพบน้อยกว่าในรูปของ acid cannabinoids นอกจากนี้ CBN ตรวจพบน้อยกว่า 0.01% ในใบและช่อดอก (Jin et al, 2020)

1.5 ราก

Cannabis roots ประกอบด้วยองค์ประกอบทางเคมีหลากหลายชนิด ได้แก่ triterpenoids, monoterpenes, alkaloids, sterols และสารอื่นๆ ดังตารางที่ 5 ทั้งนี้ cannabis roots ไม่พบสารในกลุ่ม cannabinoids ในปริมาณที่มีนัยสำคัญ

ตารางที่ 5 องค์ประกอบทางเคมีในราก (Ryz et al., 2017)

Active compounds in cannabis root	Amount/concentration
Triterpenoids	
Friedeline	7.5-12.8 mg/kg
Epifriedelanol	14.5-21.3 mg/kg
Monoterpenes	
Carvone	From initial 2 kg sample of dried powdered roots, 2.3 g oil fraction (extracted with n-hexane) from the root extract was identified as 77.7% carvone and 23.3% dihydrocarvone.
Dihydrocarvone	
Alkaloids	
Cannabisativine	2.5 mg/kg
Anhydrocannabisativine	0.3 mg/kg
Sterols	
Sitosterol	1.5%
Campesterol	0.78%
Stigmasterol	0.56%
<i>N</i> -(<i>p</i> -hydroxy- β -phenylethyl)- <i>p</i> -hydroxy- <i>trans</i> -cinnamamide	1.6 mg/kg
Choline	

2. ฤทธิ์ทางชีวภาพและความปลอดภัย [biological activity and safety]

2.1 เภสัชพลศาสตร์ (pharmacodynamics)

2.1.1 CBD⁵

Cannabidiol (CBD) แม้จะเป็นสารในกลุ่ม cannabinoids เช่นเดียวกับ Delta-9-tetrahydrocannabinol (THC) แต่ CBD มีความชอบจับกับ cannabinoid receptor ต่ำมาก ทั้ง CB1 (Ki 4350 – >10,000 nM) และ CB2 receptor (Ki 2399- >10,000 nM) มีการศึกษาทางเภสัชวิทยาในหลอดทดลอง พบว่าสามารถต้านฤทธิ์การกระตุ้น CB1/CB2 receptor ได้ แต่คาดว่าน่าจะเป็นผลทางอ้อม หรืออาจออกฤทธิ์เป็น inverse agonist หรือ negative allosteric modulator แต่มีฤทธิ์อ่อนหรือต้องใช้ความเข้มข้นสูง CBD ยังออกฤทธิ์ต่อโมเลกุลต่าง ๆ หลายชนิด โดยมีผลต่อทั้ง receptors และ voltage-gated ion channels ดังสรุปได้ในตารางที่ 6

ตารางที่ 6 โมเลกุลที่เป็นเป้าหมายในการออกฤทธิ์ของ CBD และการออกฤทธิ์ที่มีสมมติฐานว่าน่าจะเป็นกลไกต้านอาการชัก

Receptors/ion channels	ผลของ CBD	มีสมมติฐานว่าน่าจะเป็นกลไกต้านอาการชักของ CBD
Orphan G-protein-coupled receptors		
• GPR55	Antagonist	✓
• GPR18	Antagonist	
Serotonin receptors		
• 5-HT _{1A}	Agonist	✓
• 5-HT _{2A}	Antagonist	✓
• 5-HT _{3A}	Antagonist	✓
Ligand-gated ion channels		
Glycine receptor (α1, α3)	Positive allosteric modulator	✓
GABA _A	Positive allosteric modulator	✓
Voltage-gated ion channels		
Voltage-gated sodium channels (Nav) : Nav1.1, Nav1.2, Nav1.3, Nav1.4, Nav1.5, Nav1.6, Nav1.7, Nav1.8, Nav1.9	Blockers	✓
Voltage-gated calcium channels (Cav) : T-type Cav3.1, Cav3.2, Cav3.3	Blockers	✓

Receptors/ion channels	ผลของ CBD	มีสมมติฐานว่าน่าจะเป็นกลไก ต้านอาการชักของ CBD
Others		
Adenosine 1A	Agonist	✓
μ - and δ-opioid receptor	Positive allosteric Modulator	✓
Peroxisome proliferator-activated receptor-γ (PPAR-γ)	Agonist	✓
Transient receptor potential (TRP) ion channels (TRPV1, 2, 3, TRPA1)	Agonist and desensitization	✓
Anandamide uptake	Inhibitor	✓
Adenosine uptake	Inhibitor	✓

กลไกที่สำคัญที่ CBD อาจให้ฤทธิ์ต้านอาการชักได้ คือการยับยั้ง voltage-gated ion channels เช่น Nav (คล้าย phenytoin หรือ carbamazepine) และ Cav (คล้าย valproate) โดยมีค่า IC50 ต่อ Nav และ Cav ในหลอดทดลอง อยู่ในช่วง 0.4-4 M ซึ่งระดับยาในสมองอยู่ในช่วงประมาณ 21.9 M จึงเป็นไปได้ว่าน่าจะมีผลดังกล่าว

2.1.2 THC⁶

Delta-9-THC เป็นสารในกลุ่ม cannabinoids ที่มี 4 stereoisomers ได้แก่

1) (-)-trans- Delta-9 -THC เป็น stereoisomer เพียงชนิดเดียวที่พบตามธรรมชาติในพืชกัญชา โดยพบในรูปของ (-)-trans- Delta-9-tetrahydrocannabinolic acid ซึ่งสามารถถูกเปลี่ยนแปลงเป็น (-)-trans-Delta-9-THC ได้โดยปฏิกิริยา decarboxylation โดยมีความร้อนเป็นตัวเร่ง International Non-proprietary Name ของ (-)-trans- Delta-9-THC คือ dronabinol

2) (+)-trans- Delta-9-THC

3) (-)-cis- Delta-9-THC

4) (+)-cis- Delta-9-THC

การศึกษาทางเภสัชวิทยาของ Delta-9-THC ส่วนใหญ่เป็นการศึกษาฤทธิ์ของ (-)-trans-Delta-9-THC โดยเชื่อว่า Delta-9-THC มีความแรงมากกว่า stereoisomers อื่นๆ 10-100 เท่า ในการทำให้เกิด hypothermia ซึ่งเป็นการตอบสนองที่สำคัญของสารในกลุ่มนี้เมื่อทดสอบในสัตว์ทดลอง

THC มี affinity สูงต่อ cannabinoids receptor CB1 (ki 5.05-80.3 nM) และ CB2 (ki 30.13-75.3 nM) โดยออกฤทธิ์เป็น partial agonist ต่อทั้ง 2 receptor ที่ความเข้มข้นในระดับกลาง (ประมาณ 100 nM) จะสามารถกระตุ้น CB1 และ CB2 receptor ได้ 65% และ 58% ตามลำดับ ซึ่งผลการกระตุ้น CB1 และ CB2 นี้แรงกว่า endocannabinoids ที่พบในร่างกาย เช่น anandamide และ 2-arachidonoyl glycerol ประมาณ 3-4 เท่า

THC ยังออกฤทธิ์ต่อโมเลกุลต่างๆ หลายชนิด โดยมีผลต่อทั้ง receptors และ voltage-gated ion channels ต่างๆ ดังสรุปได้ในตารางที่ 7

ตารางที่ 7 โมเลกุลที่เป็นเป้าหมายในการออกฤทธิ์ของ Delta-9-THC และการออกฤทธิ์ที่มีสมมติฐานว่าน่าจะสัมพันธ์กับประสิทธิผล

Receptors/ion channels	Δ 9-THC	มีสมมติฐานว่าน่าจะสัมพันธ์กับประสิทธิผล	
		เพิ่มความอยากอาหาร	ต้านอาเจียน
Cannabinoid receptor			
• CB1	Agonist	✓	✓
• CB2	Agonist		
Orphan G-protein-coupled receptors			
• GPR55	Agonist		
• GPR18	Agonist		
Serotonin receptors			
• 5-HT _{3A}	Antagonist		✓
Ligand-gated ion channels			
Glycine receptor (α1, α1β1)	Positive allosteric modulator	✓	
GABA _A	Positive allosteric modulator	✓	
Others			
μ - and δ-opioid receptor	Positive allosteric modulator	✓	
Peroxisome proliferator-activated receptor-γ (PPAR-γ)	Agonist	✓	
Transient receptor potential (TRP) ion channels	Agonist (TRPV2, TRPA1) Antagonist (TRPM8)	✓	

กลไกสำคัญที่อาจให้ฤทธิ์เพิ่มความอยากอาหารและต้านการอาเจียนเชื่อว่าเกิดจากการกระตุ้น CB1 ซึ่งพบกระจายอยู่ในสมองส่วนที่ควบคุมความอยากอาหาร เช่น ventromedial hypothalamus และสมองส่วนที่ควบคุมการอาเจียน รวมทั้งในระบบทางเดินอาหาร และยังพบ CB1 กระจายอยู่ทั่วไปในระบบประสาทส่วนกลาง ที่พบหนาแน่น ได้แก่ บริเวณ striatum และ cerebellum ซึ่งควบคุมการเคลื่อนไหว, cingulate cortex และ amygdala ซึ่งควบคุมอารมณ์, hippocampus ซึ่งควบคุมอารมณ์และความจำ รวมทั้งพบที่ brain reward pathway ทำให้ Delta-9-THC มีฤทธิ์ต่อจิตและประสาทและมีความเสี่ยงต่อการเสพติด

นอกจากนี้ยังพบ CB1 กระจายอยู่เกือบทุกอวัยวะในร่างกาย ทำให้มีผลทางเภสัชวิทยาอย่างกว้างขวาง เช่น เนื้อเยื่อในระบบไหลเวียนโลหิต (เซลล์กล้ามเนื้อหัวใจ เยื่อผนังหลอดเลือด กล้ามเนื้อเรียบของหลอดเลือด เม็ดเลือดขาว เกล็ดเลือด) โดยเฉพาะการทำให้หัวใจเต้นเร็ว และยังมีผลต่อระบบต่อมไร้ท่อและอวัยวะที่เกี่ยวข้องกับการเผาผลาญพลังงาน เช่น ตับ ตับอ่อน เนื้อเยื่อไขมัน และกล้ามเนื้อลาย

2.2 เกสัชจลนศาสตร์ (pharmacokinetics)

2.2.1 CBD⁵

2.2.1.1 Absorption

CBD ถูกดูดซึมได้น้อยจากทางเดินอาหารโดยมี oral bioavailability 7-13% อาหารที่มีแคลอรีสูงมีผลเพิ่มระดับยาสูงสุดในเลือด (Cmax) และเพิ่มพื้นที่ใต้กราฟระหว่างเวลาและระดับยาในเลือด (area under the curve; AUC) ได้ 5 และ 4 เท่าตามลำดับ เมื่อให้ในขนาด 5-20 mg/kg มีความสัมพันธ์ระหว่างขนาดยาที่ให้และระดับยาในเลือดเป็นเส้นตรง แต่หากให้ในขนาดสูงกว่านี้จะมีลักษณะไม่เป็นเส้นตรงอาจเพราะเกิดความอึดตัวในการดูดซึมยา มี Tmax = 2.5-5 ชั่วโมงที่ steady state การให้ด้วยรูปแบบอื่น ๆ อาจมีพารามิเตอร์เภสัชจลนศาสตร์ (Cmax, Tmax และ AUC) ของ CBD แตกต่างกัน จะเห็นได้ว่าแม้เป็นยาในขนาดเดียวกันแต่เมื่อให้ด้วยวิธีการให้ยาต่างกัน เช่น oral capsule หรือ oromucosal spray/drop ก็อาจมีพารามิเตอร์เภสัชจลนศาสตร์แตกต่างกัน และมีข้อมูลว่า การให้แบบ oromucosal spray มี bioavailability 4% หรือ oromucosal drop (CBD เดี่ยว 5 mg/ml ใน glycerol: ethanol:propylene glycol (4:4:2), with peppermint flavouring) มี Tmax <130 นาที ซึ่งแตกต่างจากแบบ oral

2.2.1.2 Distribution

CBD จับกับโปรตีนในเลือดได้ 94% มีปริมาตรการกระจายสูงมากถึง 20,963-42,849 ลิตร หรือประมาณ 32 L/kg จึงสามารถกระจายเข้าสู่เนื้อเยื่อไขมันได้ดี

2.2.1.3 Metabolism

CBD มี first pass metabolism สูง ถูกเปลี่ยนแปลงที่ตับเป็นหลัก โดยผ่านกลไกหลัก คือ ปฏิกิริยา hydroxylation โดยเป็น substrate ของ cytochrome P450 (CYP) หลายชนิด CBD ถูกเปลี่ยนแปลงเป็น 7-hydroxy-CBD (7-OH-CBD) โดย CYP3A4 และ 6β-7-hydroxy-CBD โดย CYP3A4 และ CYP2C9 และยังพบ metabolite อื่นได้อีกมากกว่า 30 ชนิด ในจำนวนนี้ 7-hydroxy-CBD อาจมีฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา และ metabolite ที่พบมากที่สุดเ็นเลือด คือ 7-carboxy-CBD (7-COOH-CBD) นอกจากนี้ยังถูกเปลี่ยนแปลงด้วย CYP1A1, CYP1A2, CYP2C9 และ CYP2D6 แต่เป็นส่วนน้อย เนื่องจากถูกเปลี่ยนแปลงที่ตับเป็นส่วนใหญ่ จึงต้องปรับลดขนาดยาในผู้ป่วยโรคตับ

2.2.1.4 Elimination

CBD ถูกขับออกทางอุจจาระเป็นหลัก และขับทางไตเป็นส่วนน้อย มี elimination half-life ประมาณ 56-61 ชั่วโมง

2.2.2 THC⁶

2.2.2.1 Absorption

Delta-9-THC ถูกดูดซึมและมี bioavailability แตกต่างกันไปตามวิธีบริหารยา เช่น จากการสูดดม (inhalation) มี bioavailability 2-56% ซึ่งแปรผันค่อนข้างสูง, จากการกินมี bioavailability 10-20%, การให้แบบ oromucosal ไม่ได้มีรายงาน bioavailability ชัดเจน แต่มีรายงานการศึกษาว่าน่าจะมีค่าประมาณ 5-7%

- Oromucosal drop มีการศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ในอาสาสมัครที่เคยสูดดมกัญชามาก่อนจำนวน 6 คน ที่ได้รับ THC sublingual drops (5 mg/ml ใน glycerol:ethanol:propylene glycol 4:4:2) ตรวจพบความเข้มข้นเฉลี่ยของ THC ในพลาสมามากกว่า 1 ng/mL (ช่วงเวลาที่ตรวจพบ คือ 15-60 นาที) และหลังได้รับยานาน 360 นาที ระดับ THC ต่ำกว่า 1 ng/mL มีระดับยาสูงสุดในพลาสมา (Cmax) เฉลี่ยเท่ากับ 5.77 ng/mL และเวลาที่ระดับยาในพลาสมาสูงสุด (Tmax) คือภายใน 110 นาที ส่วน Cmax และ Tmax ของ 11-hydroxy THC (active metabolite) คือ 7.29 ng/mL ภายใน 110 นาที

- Oral capsule/solution การให้ด้วยวิธีการกิน THC capsule ขนาด 5 หรือ 15 mg ในอาสาสมัครที่เคยสูดดมกัญชามาก่อนจำนวน 9 ราย พบว่า Cmax คือ 4.7 และ 14.3 ng/mL และ Tmax คือ 3.2 และ 3.4 ชั่วโมง ตามลำดับ แต่มีรายงานจากแหล่งอื่นว่าการให้ด้วยวิธีการกินอาจพบ Tmax ล่าช้าได้ 4-6 ชั่วโมง อีกการศึกษาหนึ่งในอาสาสมัครสุขภาพดีจำนวน 51 คนที่ได้รับ Delta-9-THC (dronabinol) แบบ capsule 5 mg หรือ แบบ oral solution 4.25 mg ให้ครั้งเดียวหลังอดอาหาร พบว่า Cmax และ area under curve (AUC) ในแต่ละบุคคลแตกต่างกัน โดยแบบ capsule พบว่ามี Cmax และ AUC ในแต่ละบุคคลต่างกันได้ 54% และ 37% ส่วนแบบ oral solution มี Cmax และ AUC แตกต่างกันได้ 66% และ 14% ตามลำดับ แสดงให้เห็นว่าแม้จะได้รับขนาดใกล้เคียงกัน แต่เภสัชจลนศาสตร์ของยาในแต่ละบุคคลแตกต่างกันอย่างมาก และขึ้นกับรูปแบบเภสัชภัณฑ์ที่ให้ โดยขนาดยา dronabinol capsule 2.5 mg สมมูลกับ oral solution 2.1 mg

2.2.2.2 Distribution

Delta-9-THC จับกับ lipoprotein ในเลือดได้สูงมาก มีระดับยาอิสระในเลือดน้อยกว่า 5% (จับกับโปรตีนมากกว่า 95%) มีค่าปริมาตรการกระจาย 3.4 L/kg จึงสามารถกระจายเข้าสู่เนื้อเยื่อไขมันได้ดี

2.2.2.3 Metabolism

THC มี first pass metabolism สูง ถูกเปลี่ยนแปลงที่ตับเป็นหลักโดยผ่านกลไกหลักคือปฏิกิริยา hydroxylation โดยเป็น substrate ของ cytochrome P450 (CYP) หลายชนิด THC ถูกเปลี่ยนแปลงโดย CYP2C9 เป็นหลักได้เป็น 11-hydroxy-THC (11-OH-THC) ซึ่งยังคงมีฤทธิ์ psychoactive ในผู้ที่ไม่มีพันธุกรรมซึ่งระดับการทำงานของเอนไซม์ CYP2C9 ลดลง พบว่า ทำให้พารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์เปลี่ยนแปลงไปหลายค่า โดยเฉพาะ Cmax ที่เพิ่มขึ้น 1-2 เท่า และ AUC ที่เพิ่มขึ้น 2-3 เท่า

CYP3A4 มีบทบาทรองลงมาโดยเปลี่ยนแปลง Delta-9-THC เป็น 8β-OH-THC ซึ่งเป็น inactive metabolite นอกจากนี้ยังมี CYP450 ชนิดอื่นๆ ที่เกี่ยวข้องด้วย เช่น CYP2C19, UDP-glucuronosyltransferase (UGT) และยังมีพบ metabolite อื่นๆ อีกมากกว่า 100 ชนิด และเนื่องจากถูกเปลี่ยนแปลงที่ตับเป็นส่วนใหญ่ จึงต้องปรับลดขนาดยาในผู้ป่วยโรคตับ

2.2.2.4 Elimination

THC ถูกขับออกทางอุจจาระเป็นหลักประมาณ 80% ในรูปของ metabolite และมีน้อยกว่า 5% ที่ถูกขับออกทางอุจจาระในรูปที่ไม่เปลี่ยนแปลง และขับทางไตเป็นส่วนน้อย มี initial half-life 4-5 ชั่วโมง และ terminal half-life ประมาณ 20-36 ชั่วโมง

2.3 ข้อมูลด้านพิษวิทยา (toxicological data)

2.3.1 CBD⁵

2.3.1.1 ข้อมูลสรุปจากการศึกษา acute หรือ repeat-dose toxicity studies, reproductive/developmental toxicity, genotoxicity, carcinogenicity

CBD จัดเป็นสารที่มีพิษต่ำ การศึกษาถึงพิษต่อระบบต่างๆ ของ CBD มีค่อนข้างจำกัด ส่วนใหญ่เป็นงานวิจัยในอดีตที่ Bergamaschi และคณะ และ Iffland และคณะ ได้ทบทวนวรรณกรรมไว้ พอจะสรุปประเด็นสำคัญได้ดังนี้

- การให้ CBD แก่หนูทดลองในขนาด 3-30 mg/kg ด้วยการฉีดเข้าช่องท้องเป็นเวลา 14 วัน ไม่มีผลต่อความดันโลหิต อัตราการเต้นของหัวใจ อุณหภูมิกาย ระดับน้ำตาลในเลือด, pH, pCO₂, pO₂, hematocrit, K⁺ และ Na⁺ รวมถึงไม่เปลี่ยนแปลง gastrointestinal transit และไม่ทำให้เกิดการอาเจียน การฉีดเข้าช่องท้องในขนาด 60 mg/kg สัปดาห์ละ 3 ครั้ง เป็นเวลา 12 สัปดาห์ ไม่พบว่าทำให้เกิดความผิดปกติของการสังเคราะห์กลูโคส (เช่น กลูโคสไม่ประสาน หลังโกลั่น หางแข็ง) หรือการเปลี่ยนแปลงของพฤติกรรมอื่นๆ เช่น การส่งเสียงร้อง การขับถ่ายปัสสาวะและอุจจาระ

- การศึกษาพิษเฉียบพลันของ CBD ในขนาดสูง คือ 150, 200, 225, 250, หรือ 300 mg/kg โดยฉีดเข้าหลอดเลือดดำให้แก่ลิง rhesus พบว่า ทำให้เกิดอาการสั่น และมีผลกดระบบประสาทส่วนกลางภายใน 30 นาที และพบว่าทำให้ชัก อาเจียน ในขนาดต่ำที่ทดสอบ พบว่าทำให้หายใจเร็วแรง ส่วนขนาดสูงทำให้หายใจลดลงและทำให้หัวใจเต้นช้าลง โดยสัมพันธ์กับขนาดยาและเวลา ทั้งนี้ขนาดสูงยังทำให้หัวใจล้มเหลว โดย CBD ขนาดมากกว่า 200 mg/kg มีผลทำให้ถึงตายจากการหยุดหายใจและหัวใจล้มเหลว ส่วนลิงที่ได้รับในขนาดต่ำกว่ามีชีวิตรอดอีกประมาณ 1-3 วัน ในการให้ CBD 20, 100 หรือ 300 mg/kg ทางปาก เป็นเวลา 90 วัน พบว่า ลิงมีอัตราการเจริญเติบโต อุณหภูมิกาย และคลื่นไฟฟ้าหัวใจปกติ แต่พบว่าทำให้ตับและไตโตขึ้น 13-56% และ 16-22% ตามลำดับ โดยไม่สัมพันธ์กับขนาดยา นอกจากนี้ CBD 300 mg/kg ทำให้หัวใจโตขึ้น 16-22% ทำให้ลูกอ้วนทะเล็กลง และลดการสร้างสเปิร์มในลิงเพศผู้

- CBD มีฤทธิ์ที่หลากหลายต่อระบบภูมิคุ้มกัน เช่น ด้านอักเสบ โดยลดระดับ proinflammatory cytokines หลายชนิด เช่น tumor necrosis factor- α , interleukin-1 β , interleukin-6 ทั้งในหลอดทดลองและในสัตว์ทดลอง แต่ก็ลดระดับ anti-inflammatory cytokine ด้วย เช่น interleukin-10 ซึ่งมีรายงานว่า interleukin-10 มีฤทธิ์กดระดับ HIV ในเม็ดเลือดขาว โดยฤทธิ์ต่อภูมิคุ้มกันนี้ยังไม่ทราบอย่างมีนัยสำคัญในมนุษย์

- ผลของ CBD ต่อการพัฒนาของตัวอ่อนที่ความเข้มข้น 6.4, 3.2 และ 160 nM ไม่พบว่ามีผลต่อการเจริญเติบโตของตัวอ่อนของหนูขาวเล็กในหลอดทดลอง แต่ยากจะสรุปผลเนื่องจากหลักฐานทางวิชาการยังมีจำกัด

ข้อมูลพิษวิทยาอื่น ๆ ที่ระบุในเอกสารกำกับยา Epidiolex และ Summary of Product Characteristics ของ Epidyolex ได้แก่

- Mutagenicity การศึกษาเกี่ยวกับ genotoxicity ไม่พบว่า CBD เป็นสารก่อกลายพันธุ์ (mutagenic) หรือทำให้เกิดการหักของโครโมโซม (clastogenic) แต่ยังไม่มีการศึกษาเพียงพอที่จะสรุปว่าเป็นสารก่อมะเร็ง (carcinogen) หรือไม่

- Reproductive toxicity ไม่พบว่า CBD มีพิษต่อระบบสืบพันธุ์ในหนูทดลองทั้งเพศผู้และเพศเมียเมื่อให้ในขนาดมากถึง 250 mg/kg/day (มากกว่าขนาดสูงสุดที่แนะนำในมนุษย์ประมาณ 60 เท่า) CBD ในขนาดสูง (125-250 mg/kg/day) มีผลลด fetal body weights ในกระต่าย (125 mg/kg/day) หรือทำให้ตัวอ่อนของหนูทดลองตาย (250 mg/kg/day) การติดตามการพัฒนาของตัวอ่อนก่อนและหลังคลอดในหนูทดลองของ CBD 75, 150 หรือ 250 mg/kg/day พบว่า มีผลชะลอพัฒนาการโดยชะลอการเข้าสู่วัยเจริญพันธุ์ มีพฤติกรรมเปลี่ยนแปลง (activity ลดลง) CBD ขนาด \geq 150 mg/kg/day ทำให้ลูกอ้วนทะของหนูตัวเต็มวัยมีขนาดเล็กลง และมีผลต่อความสมบูรณ์ของสเปิร์ม

- Juvenile toxicity การศึกษาในหนูอายุน้อย (4-77 วันหลังคลอด) ที่ให้ CBD 0-25 mg/kg เข้าได้ผิวหนัง โดยในช่วง 4-6 วันแรก และให้ทางปาก 0-250 mg พบว่า ทำให้น้ำหนักลดชะลอการเข้าสู่วัยเจริญพันธุ์ของหนูเพศผู้ มีผลทางประสาทและพฤติกรรม ลด bone mineral density และเซลล์ตับผิดปกติแบบมี vacuolation แต่ไม่ได้รายงานถึงขนาดยาที่ไม่มีผลเหล่านี้ ขนาดยาดำสุดที่ทำให้เกิดพิษต่อหนูอายุน้อยคือ 15 mg/kg ฉีดเข้าได้ผิวหนัง และ 100 mg/kg ให้ทางปาก ซึ่งสัมพันธ์กับระดับยาในเลือดที่มากกว่า 20 เท่า เมื่อเปรียบเทียบกับระดับยาในเลือดของเด็กที่ได้รับยาในขนาด 20 mg/kg

- Abuse CBD จากการศึกษาในสัตว์ทดลองโดยใช้ drug discrimination study ไม่ทำให้เกิด cannabinoid-like behavioural ซึ่งแตกต่างจาก Delta-9-THC และไม่ทำให้เกิด self-administration ซึ่งสรุปได้ว่าไม่ทำให้เกิด rewarding effects ต่อมาผลการศึกษานี้ได้รับการยืนยันในมนุษย์ โดยศึกษาที่ให้ CBD ด้วยการกินขนาด 200, 400 และ 800 mg ครั้งเดียว ในผู้ที่สูบกัญชามาก่อน จำนวน 31 ราย พบว่า CBD ในขนาดดังกล่าว ทำให้เกิดความรู้สึก high ไม่แตกต่างจากยาหลอก

2.3.1.2 เกษัชวิทยาความปลอดภัย (Safety Pharmacology)

มีการศึกษาขนาดเล็ก โดยทำในอาสาสมัครสุขภาพดี 8 คน ที่ได้รับ CBD ขนาด 3 mg/kg เป็นเวลา 30 วัน และในผู้ป่วยลมชัก 15 คน ในขนาด 200-300 mg/วัน เป็นเวลา 135 วัน พบว่าทนต่อยาได้ดี ไม่มีเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่รุนแรง และไม่พบความผิดปกติของทั้งคลื่นไฟฟ้าหัวใจและคลื่นไฟฟ้าสมอง การศึกษาที่ให้ CBD ด้วยการกินในขนาด 200, 400 และ 800 mg ครั้งเดียว ในผู้ที่สูบกัญชามาก่อนจำนวน 31 ราย (เป็นกลุ่มผู้ใหญ่อายุประมาณ 19-49 ปี เฉลี่ย 30 ปี) พบว่า CBD ในขนาดดังกล่าวไม่ได้มีผลต่ออัตราการเต้นของหัวใจ โดยในภาพรวมข้อมูลเกี่ยวกับผลของ CBD ต่อ QT interval มีค่อนข้างน้อย ทาง USFDA จึงได้แนะนำให้ทาง Greenwich Biosciences ศึกษาเพิ่มเติมเกี่ยวกับผลของยาในขนาดการรักษาที่มีต่อการยืดช่วง QT interval

2.3.1.3 ข้อมูลความปลอดภัยของ CBD จากหน่วยงานกำกับดูแลด้านอาหาร

2.3.1.3.1 Food Standards Australia New Zealand (FSANZ)

การใช้ CBD ในรูปแบบการรับประทานพบได้ในการศึกษาทางคลินิกในอาสาสมัครสุขภาพดีและผู้ป่วย แสดงได้ดังตารางที่ 8 ซึ่งพบว่าการใช้ CBD มีความปลอดภัยในขนาดการใช้มากกว่า 1000 mg ต่อวัน โดยไม่พบรายงานอาการข้างเคียง (adverse effects) จากการรับประทาน ทั้งนี้จากการศึกษาวิจัยพบว่า ขนาดการใช้ต่ำสุดในมนุษย์ที่แสดงประสิทธิผล เท่ากับ 120 mg ต่อวัน

ตารางที่ 8 รายงานการศึกษาทางคลินิกทั้งอาสาสมัครสุขภาพดีและผู้ป่วย

Reference	Low THC Hemp Seeds as Food	Study design	Findings
Consroe et al. (1979)	200 mg (single dose)	10 healthy volunteers were given oral placebo (glucose capsule and orange juice), CBD (200 mg capsule and orange juice), alcohol (1 g/kg in orange juice and glucose capsule), and CBD (200 mg capsule) plus alcohol (1 g/kg in orange juice) in a randomized, double-blind, crossover, study.	CBD did not impair motor and mental performance. Alcohol and alcohol plus CBD produced similar levels of impairment.
Cunha et al. (1980)	700 mg/day for 6 weeks	Double-blind, cross-over study with placebo and CBD in 15 patients with Huntington's Disease.	CBD treatment was neither symptomatically effective nor associated with adverse effects.
Zuardi et al. (1993)	300 mg (single dose)	Four groups of 10 healthy subjects received, under a double-blind, randomised design, placebo or one of the following: CBD (300 mg), diazepam (10 mg), or ipsapirone (5 mg).	In a simulated public speaking test, CBD relative to placebo had no effect on anxiety before the test, however CBD was associated with decreased anxiety after the test.
Wade et al. (2003)	120 mg/day for 2 weeks	Double-blind, placebo-controlled study in 20 patients with neurogenic disorders/injury.	CBD was associated with lower ratings of pain and spasticity severity, but had no effect on other parameters investigated (e.g. alertness, appetite, sleep). No adverse effects were attributable to CBD treatment.
Crippa et al. (2004)	400 mg (single dose)	Double-blind, cross-over study with placebo and CBD in 10 healthy males.	CBD was associated with decreased subjective anxiety and increased mental sedation.
Zuardi et al. (2006)	40 mg/day increasing to 1280 mg/day over 30 days	Three patients with treatment-resistant schizophrenia were given placebo for 5 days and from the 6th to 35th day (inclusive) received CBD (initial oral dose of 40 mg increasing to 1280 mg/day by day 35).	No adverse effects were attributable to CBD treatment. Regarding efficacy of CBD in treating schizophrenia, one patient showed mild improvement, but the other two patients showed no improvement.

Reference	Low THC Hemp Seeds as Food	Study design	Findings
Bhattacharyya et al. (2009)	600 mg (single dose)	Three groups of five healthy males ingested THC (10 mg), CBD (600 mg), or a placebo in a double-blind, randomized design.	CBD did not affect regional brain activation (evaluated using functional magnetic resonance imaging, fMRI), performance in a verbal learning task, or measures of anxiety, intoxication and sedation.
Fusar-Poli et al. (2009)	600 mg (single dose)	Three groups of five healthy males ingested THC (10 mg), CBD (600 mg), or a placebo in a double-blind, randomized design.	CBD did not affect heart rate, blood pressure and task performance (e.g. reaction time). CBD was associated with reduced anxiety but did not affect other psychological parameters examined.
Zuardi et al. (2009)	150-400 mg/day for 4 weeks	Six patients with Parkinson's disease received CBD at a starting dose of 150 mg/day increasing to 400 mg/day over 4 weeks, in addition to their usual therapy.	CBD resulted in improvements in Parkinson's disease symptoms. No CBD-related adverse effects were observed.
Zuardi et al. (2010)	600-1200 mg/day for 24 days	Two patients with bipolar affective disorder received CBD at a starting dose of 600 mg/day increasing to 1200 mg/day over 24 days.	CBD was therapeutically ineffective and was not associated with adverse effects.
Bergamaschi et al. (2011)	600 mg (single dose)	24 patients with social anxiety disorder received either CBD (600 mg; n = 12) or placebo (n = 12) in a double-blind randomized study. Treatment occurred 1.5 hours prior to a simulated public speaking test.	Treatment with CBD reduced anxiety and cognitive impairment during the test. No adverse effects were attributable to CBD.
Martin-Santos et al. (2012)	600 mg (single dose)	A randomised, double-blind, cross-over, placebo controlled trial was conducted in 16 healthy male subjects receiving THC (10 mg), CBD (600 mg), or placebo.	There were no differences between CBD and placebo on psychological and physiological parameters investigated.
Englund et al. (2013)	600 mg (single dose)	Healthy participants were randomised to receive CBD (600 mg; n = 22) or placebo (n = 26), 210 min prior to intravenous (IV) THC (1.5 mg).	Post-THC psychoses/paranoia was less frequent in the CBD group compared with the placebo group. No adverse effects were attributable to CBD.

Reference	Low THC Hemp Seeds as Food	Study design	Findings
Chagas et al. (2014)	75 or 300 mg/day for 4 weeks	Participants were assigned to three groups of seven subjects each treated with placebo, CBD (75 mg/day) or CBD (300 mg/day) for 4 weeks.	Compared to placebo, the 300 mg/day CBD group scored higher in a quality of life assessment. No adverse effects were attributable to CBD at either dose level.
Manini et al. (2015)	400 or 800 mg (single dose)	Double-blind, placebo-controlled cross-over study in 17 healthy volunteers administered intravenous fentanyl with co-administered CBD (400 or 800 mg) or placebo.	CBD did not exacerbate the adverse effects associated with intravenous fentanyl administration.

2.3.2 THC⁶

2.3.2.1 ข้อมูลสรุปจากการศึกษา acute or repeat-dose toxicity studies, reproductive/developmental toxicity, genotoxicity, carcinogenicity

จากข้อมูลการทบทวนวรรณกรรมของ WHO Expert Committee on Drug Dependence ในปี 2018 มีประเด็นสำคัญดังนี้

- Acute effects

THC มีผล 4 อย่าง (tetrad effect) ในหนู rat และ mouse ซึ่งเป็นที่ทราบกันดีในทางเภสัชวิทยา ได้แก่ กดการเคลื่อนไหว (locomotor suppression) ลดปวด (antinociception), ลดอุณหภูมิร่างกาย (hypothermia) และภาวะการเกร็งตัวของกล้ามเนื้อในร่างกายนบางส่วนทำให้ร่างอยู่ในท่าใดท่าหนึ่งชั่วคราว (catalepsy) และมี reinforcing effect ในสัตว์ทดลอง จึงมีโอกาสทำให้ติดยา

- Lethal dose

ขนาดยา oral THC ที่เป็น median lethal dose (LD50) จะค่อนข้างสูงเมื่อเปรียบเทียบกับสารเสพติดอื่น และแตกต่างกันไปในแต่ละสปีชีส์ เช่น 800 mg/kg ในหนู rat, 3000 mg/kg ในสุนัข, และ 9000 mg/kg ในลิง ซึ่งคำนวณเป็นประมาณ 4 g ในมนุษย์ ทั้งนี้ไม่พบข้อมูล repeat-dose toxicity ในสัตว์ทดลอง

- ผลต่อระบบไหลเวียนโลหิต

ข้อมูลจาก meta-analysis พบว่า THC มีผลเฉียบพลันในการเปลี่ยนแปลงพารามิเตอร์ของระบบไหลเวียนโลหิตได้ ทั้งในหนู แมว สุนัข และมนุษย์ ในมนุษย์พบว่ากลุ่มที่ได้รับ oral THC ขนาด 2.5-25 g (จำนวนรวม 89 คน) สามารถเพิ่มอัตราการเต้นของหัวใจได้ประมาณ 8 ครั้ง/นาที

เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม (จำนวนรวม 61 คน) นอกจากนี้มีการศึกษาในมนุษย์ที่พบว่าหลังจากได้รับ oral THC ในขนาด 210 mg/day เป็นเวลา 18-20 วัน จะมีผลลดทั้งความดันโลหิตและลดอัตราการเต้นของหัวใจ จากข้อมูลดังกล่าวจึงแสดงให้เห็นว่าผลของ THC ต่อระบบไหลเวียนโลหิตนั้นขึ้นกับขนาดยาที่ได้รับและระยะเวลาที่ได้รับยา

- ระบบภูมิคุ้มกัน

THC มีผลปรับเปลี่ยนการทำงานของระบบภูมิคุ้มกันซึ่งเชื่อว่าเป็นผ่านทางการทำงานของ CB2 receptor ที่เม็ดเลือดขาว โดยมีผลในหลอดทดลอง เช่น ยับยั้งการหลั่ง pro-inflammatory cytokines เช่น interferon (IFN)- γ และ interleukin (IL)-2 และเพิ่มการหลั่ง anti-inflammatory cytokines เช่น IL-4 และ IL-10 อย่างไรก็ตามจากการศึกษาในผู้ป่วย multiple sclerosis ที่ได้รับ oral THC (ทั้งแบบ extract และ dronabinol) ขนาดสูงสุด 0.25 mg/kg/day โดยปรับขนาดตามอาการไม่พึงประสงค์ เป็นเวลา 13 สัปดาห์ ไม่พบว่ามีผลอย่างมีนัยสำคัญต่อระดับ cytokines เหล่านี้ รวมถึงไม่มีผลต่อการทำงานของระบบภูมิคุ้มกันอื่น ๆ ผลการศึกษาในผู้ป่วย HIV (ได้รับ dronabinol 2.5, 7.5 mg/day หรือสูบกัญชาที่มี THC 3.95%) เป็นเวลา 21 วัน ก็เป็นไปในทำนองเดียวกันกับการศึกษาในผู้ป่วย multiple sclerosis

- Mutagenicity

THC ไม่มีฤทธิ์เป็น mutagen หรือ carcinogen ในหนู rat และ mouse แม้จะให้ในขนาดสูงถึง 50 mg/kg/day เป็นเวลา 2 ปี ในหนู rat การให้ในขนาด 125 mg/kg/day เป็นเวลา 2 ปี พบว่าจะเพิ่มโอกาสการเกิด follicular cell adenoma ของต่อมธัยรอยด์ในหนู mouse แต่ไม่สัมพันธ์กับขนาดยา เพราะไม่พบผลนี้ในขนาด 250 และ 500 mg/kg/day และขนาดยา 125 mg/kg/day นั้น คิดเป็น 625 mg/60 kg ในมนุษย์ ซึ่งถือว่าสูงมาก

- Reproductive toxicity

การศึกษาในหนู rat ที่ได้รับ oral THC ขนาด 2-25 mg/kg/day เป็นเวลา 77 วันพบว่าทำให้ต่อมสร้างน้ำอสุจิมีขนาดเล็กลง น้ำอสุจิลดลง ลดการสร้างสเปิร์ม ลดจำนวน Leydic cell แต่ไม่มีผลต่อจำนวนสเปิร์ม ความสำเร็จในการผสมพันธุ์และระดับ testosterone อีกการศึกษาหนึ่งในหนู mouse พบว่า THC ลดการเคลื่อนไหวของสเปิร์มในหลอดทดลอง และเมื่อให้ในขนาด 20 mg/kg ก่อนผสมพันธุ์ จะลดขนาดของรูนลูกลง 20% โดย THC สามารถผ่านรกได้และถูกขับออกทางน้ำนมได้ การศึกษาในสัตว์พบว่า การได้รับในขนาด 400 mg/kg ในช่วงตั้งท้องจะมีผลเล็กน้อยต่อน้ำหนักตัวแรกเกิดและจำนวนลูกที่เกิด แต่ไม่พบว่ามีผลต่อลักษณะทางกายภาพในภาพรวม นอกจากนี้ยังพบว่ามีผลต่อการพัฒนาของสมองโดยมีผลเปลี่ยนแปลงพฤติกรรมหลายด้านของลูกสัตว์ทดลองที่เกิดมา เช่น การเคลื่อนไหว ความฉลาด และความไวต่อการติดยา

- Drug-induced driving impairment

มีการศึกษาในมนุษย์หลายชิ้นที่แสดงว่าทั้งการสูบกัญชาและการดื่มสารสกัดจากกัญชาที่มี THC สูง (20, 60 mg) และ oral dronabinol (10, 20 mg) มีผลลดความสามารถในการขับชื้อยานพาหนะ โดยผลนั้นจะขึ้นกับขนาดยาที่ได้รับ ผู้ที่สูบกัญชาเป็นครั้งคราวจะได้รับผลมากกว่าผู้ที่ใช้เป็นระยะเวลาสั้น

- Cognitive impairment

การได้รับ THC จากการสูบกัญชามีผลเสียต่อสมองหลายประการ เช่น สามารถทำให้สมาธิและความจำในระยะสั้นบกพร่อง ในระยะยาวมีผลลดการเชื่อมต่อของ axon ในสมองของมนุษย์และการใช้กัญชาในเด็กและวัยรุ่นอาจส่งผลกระทบต่อพุทธิปัญญาที่มากกว่าวัยผู้ใหญ่ เนื่องจากพัฒนาการของสมองและพุทธิปัญญามีการพัฒนาและเปลี่ยนแปลงอย่างมากในช่วงเด็กและวัยรุ่น การศึกษาของ Meier MH พบว่า กลุ่มที่ใช้กัญชามี IQ และพุทธิปัญญาด้านต่าง ๆ (โดยเฉพาะ executive function และ processing speed) ที่บกพร่องมากกว่ากลุ่มที่ไม่ใช้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และเมื่อทำการวิเคราะห์หากลุ่มที่เลิกใช้กัญชา โดยแบ่งเป็นกลุ่มที่มีประวัติเริ่มใช้ตั้งแต่วัยรุ่น และกลุ่มที่เริ่มใช้ตอนวัยผู้ใหญ่ ผลการศึกษาพบว่ากลุ่มที่เริ่มใช้กัญชาตอนวัยผู้ใหญ่ เมื่อหยุดใช้กัญชา IQ จะกลับมาเป็นปกติ แต่กลุ่มที่เริ่มใช้กัญชาตอนวัยรุ่น แม้จะหยุดใช้กัญชา IQ ก็ยังบกพร่องและไม่สามารถกลับมาเป็นปกติ จากการศึกษาดังกล่าวแสดงให้เห็นว่าการใช้กัญชาในวัยรุ่นอาจทำให้พุทธิปัญญาบกพร่องอย่างถาวรได้

- Addiction potential

THC สามารถทำให้เกิดความรู้สึก high ได้ ไม่ว่าจะได้รับโดยทางใด แต่การได้รับโดยการกินจะทำให้ high น้อยกว่าวิธีการสูบ จากการศึกษาในประเทศสหรัฐอเมริกาพบว่าการสูบกัญชามีโอกาสติดได้ประมาณ 9% โดยมีปัจจัยเสี่ยงหลายปัจจัย แต่ที่สำคัญ ได้แก่ การมี psychiatric comorbidities ต่าง ๆ อายุ 18-44 ปี และรายได้ต่ำ (\$0-\$19,999)

2.3.2.2 เกสซ์วิทยาความปลอดภัย (Safety Pharmacology) ไม่พบการศึกษา safety pharmacology ของ THC อย่างเป็นระบบ

2.3.3 การศึกษาพิษวิทยาในสารสกัดจากใบของ *Cannabis sativa* L. (Yassa et al, 2010)

มีผลการศึกษาความเป็นพิษแบบเฉียบพลันและกึ่งเรื้อรังของสารสกัดด้วยแอลกอฮอล์จากใบกัญชา (bango) ที่ขายในท้องตลาดของประเทศอียิปต์ โดยบ่อนหนุทดลองในขนาด 175, 350, 700, 1,400, 2,000 และ 2,800 mg/kg โดยพบว่ามีความ LD50 เท่ากับ 1,729.6 mg/kg (Yassa et al, 2010) และการศึกษาความเป็นพิษกึ่งเรื้อรัง ที่ให้สารสกัดขนาด 179.9 mg/kg วันละ 2 ครั้ง พบว่าเนื้อเยื่อของสมองจะหดตัว เซลล์ตับเกิดภาวะละลายโปรตีนของ cytoplasm (rarefaction of the cytoplasm) ไตบวมอย่างรุนแรง ภูกษัณณะพบการแตกแยกของ spermatogenic cells โดยนักวิจัยได้สรุปว่า ผลของความพิษของสารสกัดแอลกอฮอล์จากใบกัญชาจะขึ้นกับขนาดและระยะเวลาที่เสพ

2.4 การศึกษาทางคลินิก (clinical trial)

2.4.1 CBD⁵

ประสิทธิภาพของ CBD จากการศึกษาแบบ RCT จะกล่าวถึงในข้อ 2.4.1.1-2.4.1.3 ส่วน CBD-enriched product เช่น CBD:THC 20:1 หรือ 15:1 ไม่มีการศึกษาแบบ RCTs

2.4.1.1 รูปแบบของ CBD ที่ใช้ในการศึกษามาตรฐาน (มีการสุ่ม ปกปิดสองด้านและมีกลุ่มควบคุม) คือ purified CBD oral solution (Epidiolex[®]) ทั้งหมด ซึ่งเป็นรูปแบบที่ได้รับการขึ้นทะเบียนเป็นยา ส่วนรูปแบบอื่นที่มีการศึกษา ถือว่ามีคุณภาพต่ำ (evidence grade low or very low) คือ CBD ที่ไม่ใช่ยา, CBD:THC extract, oral cannabis extract, cannabis sativa extract. ส่วน dronabinol มีการศึกษาประสิทธิภาพของ CBD:THC 20:1 แต่เป็น retrospective study

2.4.1.2 การวัดประสิทธิภาพของ CBD

การวัดประสิทธิภาพที่ถือเป็นมาตรฐานและเป็นผลลัพธ์หลัก (primary efficacy outcome) ของการศึกษาส่วนใหญ่ คือ ความถี่ของอาการชักที่ลดลงต่อเดือน เมื่อเทียบกับก่อนเริ่มใช้ยา โดย Dravet syndrome จะเน้น convulsive seizure เป็นหลัก และ Lennox-Gastaut syndrome จะเน้น drop seizure เป็นหลัก

การวัดประสิทธิภาพอื่นๆ ของ CBD ที่ถือเป็นมาตรฐาน คือ จำนวนผู้ป่วยที่ลดความถี่ในการเกิดอาการชักลงได้อย่างน้อยร้อยละ 50 เมื่อเทียบกับก่อนเริ่มใช้ยา และอาการโดยรวมดีขึ้นซึ่งประเมินโดยผู้ป่วยหรือผู้ดูแล

2.4.1.3 สรุปประสิทธิภาพของ CBD

CBD ที่ 10 และ 20 mg/kg/day มีประสิทธิภาพในการลดความถี่ในการเกิดอาการชักได้มากกว่ายาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ในผู้ป่วยโรคลมชักชนิด Dravet syndrome และ Lennox-Gastaut syndrome โดยมีความจำเพาะกับอาการชักบางแบบ สรุปเป็นประเด็นที่สำคัญ ดังนี้

- CBD มีคุณสมบัติเป็น broad spectrum antiepileptic drug เนื่องจากควบคุมอาการชักได้หลายชนิด คือ คุมได้ทั้ง drop seizure (tonic, tonic-clonic, atonic seizure), nondrop seizure และ total seizure ในผู้ป่วย Lennox-Gastaut syndrome สำหรับผู้ป่วย Dravet syndrome พบว่า CBD มีประสิทธิภาพในการคุม convulsive seizure (tonic, clonic, tonic-clonic, atonic seizure) เป็นหลัก แต่ผลต่อ nonconvulsive seizure ผลการศึกษายังไม่ชัดเจน คาดว่าอาจเนื่องมาจากไม่ใช่ผลลัพธ์หลักของการศึกษา จึงอาจไม่มี power เพียงพอในการวัดผล หรือมาจากลักษณะของอาการชักซึ่งอาจทำให้ผู้ดูแลประเมินได้ยาก หรืออาจมาจากฤทธิ์ของ CBD ที่ไม่ครอบคลุมอาการชักชนิดนี้

- กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ CBD ร่วมกับ clobazam มีประสิทธิภาพในการคุมอาการชักได้ดีกว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับ clobazam คาดว่าอาจเกี่ยวกับฤทธิ์ของ CBD ในการเพิ่มระดับ norclobazam ผ่านการยับยั้งเอนไซม์ CYP2C19 อย่างไรก็ตาม ต้องคอยติดตามอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาดังกล่าวร่วมกัน เนื่องจากมีผลเพิ่มอาการไม่พึงประสงค์และอาจทำให้ผู้ป่วยไม่สามารถทนต่อยาได้ เช่น อาการง่วงนอนอย่างรุนแรง

- CBD ช่วยบรรเทาอาการโดยรวมได้ดีกว่ายาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยประเมินจาก patient or caregiver global impression of change

- ความสัมพันธ์ระหว่างขนาดยาและประสิทธิภาพ (dose-response relationship) ยังไม่พบความแตกต่างของประสิทธิภาพในการคุมอาการชักที่ชัดเจนระหว่าง CBD ขนาด 10 และ 20 mg/kg/day โดยเฉพาะในผู้ป่วย Dravet syndrome พบว่า CBD ในขนาด 10 และ 20 mg/kg/day มีประสิทธิภาพไม่แตกต่างกัน อย่างไรก็ตาม บางการศึกษา พบว่า CBD ที่ขนาดยา 20 mg/kg/day ช่วยคุมอาการชักชนิด drop seizure ในผู้ป่วย Lennox-Gastaut syndrome ได้มากขึ้น ดังนั้นแนวทางในปัจจุบัน คือ เริ่ม CBD ด้วยขนาดยาต่ำ คือ 2.5 mg/kg BID (5 mg/kg/day) เป็นเวลา 1 สัปดาห์ หลังจากนั้นเพิ่มเป็นขนาดยาเป้าหมาย คือ 5 mg/kg วันละ 2 ครั้ง (10 mg/kg/day) หากผู้ป่วยยังไม่สามารถควบคุมอาการชักได้ตามเป้าหมายและสามารถทนต่อยาได้ดี อาจพิจารณาเพิ่มขนาดยาครั้งละ 5 mg/kg/day ต่อสัปดาห์ จนถึงขนาดสูงสุด คือ 20 mg/kg/day

2.4.1.4 ประสิทธิภาพของ CBD-enriched products

- การศึกษาของ Press CA และคณะ เป็น retrospective chart review ของผู้ป่วยเด็กโรคลมชักที่รักษายากจำนวน 75 ราย ผู้ป่วยอายุเฉลี่ย 7 ปี และระยะเวลาที่ติดตามผู้ป่วยเฉลี่ย 6 เดือน พบว่าหลังจากได้รับ CBD ผู้ป่วย 57% สามารถควบคุมอาการชักได้ดีขึ้น และ 33% อยู่ในเกณฑ์ที่ตอบสนองต่อยา (response) คือ มีความถี่ของอาการชักลดลงมากกว่าร้อยละ 50 ของความถี่เดิมเมื่อจำแนกตามประเภทของโรคลมชัก พบว่า Lennox-Gastaut syndrome ตอบสนองต่อ CBD ดีกว่า Dravet syndrome โดยมี % response เท่ากับ 89% และ 23% ตามลำดับ โดยการศึกษานี้ไม่สามารถระบุขนาดยาที่ผู้ป่วยได้รับได้ ทางคณะผู้วิจัยให้เหตุผลว่าเป็นเพราะ chart ของผู้ป่วยบางรายไม่ได้ระบุไว้

- การศึกษาของ Hussain SA และคณะ โดยใช้การสำรวจแบบออนไลน์ซึ่งตอบโดย ผู้ดูแลผู้ป่วยที่ใช้ cannabinoid product ในการรักษาโรคลมชัก โดยเป็นผู้ป่วยเด็ก 117 ราย เริ่มเกิดอาการ ชักที่อายุ 5.5 เดือน เริ่มได้รับ CBD ที่อายุ 6 ปี ชนิดของโรคลมชักที่พบบ่อยในการศึกษา คือ infantile spasm (38.5%) และ Lennox-Gastaut syndrome (20.5%) ผู้ป่วย 84% ใช้ cannabinoid product ชนิดที่มี CBD:THC อย่างน้อย 15:1 ขนาดยาเฉลี่ยที่สำรวจได้ คือ 4.3 mg/kg/day ซึ่งต่ำกว่า GWPCARE ที่ใช้ในขนาดยา 10-20 mg/kg/day ผลสำรวจประสิทธิผล พบว่า หลังจากได้รับ CBD ผู้ป่วยร้อยละ 85 มีความถี่ของอาการชักลดลง และมีร้อยละ 14 ที่ปราศจากอาการชัก (seizure free)

- การแปลผลข้อมูลจากทั้งสองการศึกษามีข้อจำกัดอย่างมาก เช่น ข้อมูลประสิทธิภาพและความปลอดภัยที่ได้มาจากการรายงานของผู้ปกครอง จึงไม่สามารถรายงานเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์บางชนิดที่ต้องตรวจทางห้องปฏิบัติการ เช่น ค่าเอนไซม์ตับ โดยการศึกษาไม่มีกลุ่มควบคุมในการเปรียบเทียบ ไม่มีข้อมูลยากันชักชนิดอื่น ๆ ที่ใช้ร่วม จึงไม่ทราบข้อมูลเรื่องของอันตรกิริยาระหว่างยา เช่น clobazam, valproate และไม่ทราบมาตรฐานของผลิตภัณฑ์ที่ใช้ในการศึกษา ไม่ได้ระบุขนาดยาที่ใช้อย่างชัดเจน และแม้ผลิตภัณฑ์ oral cannabinoid extracts (OCE) ที่ใช้ในการศึกษาจะเป็น CBD-enriched เป็นหลัก แต่ก็ยังมีรูปแบบอื่นอีก เช่น CBD + other OCE, tetrahydrocannabinolic acid และอื่น ๆ ซึ่งในการศึกษาไม่มี power เพียงพอจะแยกผลด้านประสิทธิภาพและความปลอดภัยของ OCE แต่ละชนิด

2.4.2 THC⁶

- การใช้ THC รักษาอาการคลื่นไส้ อาเจียนจากยาเคมีบำบัด จากการศึกษาทางคลินิกพบว่า THC ช่วยบรรเทาอาการคลื่นไส้ อาเจียน และทำให้ผู้ป่วยพึงพอใจมากกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ อย่างไรก็ตาม แนะนำให้ใช้ THC เฉพาะในผู้ป่วยที่ล้มเหลวจากการรักษาด้วยยาต้านอาเจียนสูตรมาตรฐานเท่านั้น เนื่องจากการศึกษาทั้งหมดที่นำมาวิเคราะห์ยังมีข้อจำกัดด้านคุณภาพของระเบียบวิธีวิจัยหลายประการ ได้แก่ 1) การศึกษาส่วนใหญ่เป็นการศึกษาโดยใช้ THC เป็นการรักษาเดี่ยว (monotherapy) ซึ่งไม่สอดคล้องกับแนวทางการรักษาอาการคลื่นไส้ อาเจียนในปัจจุบัน 2) การศึกษาที่ยืนยันถึงประสิทธิภาพของ THC ส่วนใหญ่ ศึกษาในรูปแบบที่ได้รับการรับรองเป็นยา เช่น dronabinol ดังนั้นการใช้สารสกัดกัญชาชนิด THC เด่นในรูปแบบต่าง ๆ ที่ยังไม่ได้รับการศึกษามาเป็นอย่างดีและขึ้นทะเบียนเป็นยา ควรพิจารณาถึงประโยชน์เปรียบเทียบกับความเสี่ยง 3) กลุ่มควบคุมที่ใช้เปรียบเทียบกับ THC ในการศึกษาทางคลินิก ส่วนใหญ่คือยาหลอก หรือ prochlorperazine ซึ่งไม่ใช่ยาต้านอาเจียนสูตรมาตรฐานที่แนะนำในปัจจุบัน จึงไม่สามารถเปรียบเทียบประสิทธิผลระหว่าง THC และยาต้านอาเจียนสูตรมาตรฐาน เช่น 5-HT₃ receptor antagonists หรือ corticosteroids ได้ มีเพียงการศึกษาของ Meiri และคณะ ที่เปรียบเทียบประสิทธิผลและความปลอดภัยระหว่าง dronabinol และ ondansetron ในการรักษาอาการคลื่นไส้ อาเจียนจากยาเคมีบำบัด

ผลการศึกษาพบว่า dronabinol และ ondansetron มีประสิทธิผลและความปลอดภัยไม่แตกต่างกัน อย่างไรก็ตาม ข้อจำกัดที่สำคัญของการศึกษานี้ คือ วัดประสิทธิผลในช่วง delay emesis การใช้ ondansetron เป็นกลุ่มเปรียบเทียบ ซึ่งไม่ใช่ยาหลักที่ใช้สำหรับคุม delay emesis จึงอาจไม่ใช่กลุ่มควบคุมที่มาตรฐานและทำให้เกิดอคติในการศึกษาได้

- การใช้ THC เพื่อเพิ่มความอยากอาหารในผู้ป่วยโรคเอดส์ ที่มีภาวะเบื่ออาหารและน้ำหนักตัวน้อย จากการศึกษาทางคลินิกพบว่า THC สามารถเพิ่มความอยากอาหารและมีแนวโน้มช่วยเพิ่มน้ำหนักให้แก่ผู้ป่วยโรคเอดส์ได้ อย่างไรก็ตาม เมื่อเปรียบเทียบประสิทธิผลกับ megestrol acetate พบว่า megestrol acetate มีประสิทธิผลในการเพิ่มน้ำหนักตัวได้มากกว่า dronabinol อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ส่วนการนำ THC ไปใช้เพิ่มความอยากอาหารในผู้ป่วยกลุ่มอื่นนอกเหนือจากผู้ป่วยโรคเอดส์ยังไม่แนะนำ เนื่องจากยังไม่พบประโยชน์ที่เหนือกว่ายาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

- National Comprehensive Cancer Network แนะนำให้ใช้ dronabinol (capsule/solution) หรือ nabilone เป็นทางเลือกในการรักษา breakthrough CINV ซึ่งหมายถึง อาการคลื่นไส้ และ/หรือ อาเจียน ที่เกิดขึ้น แม้ว่าจะได้รับยาป้องกันอาการคลื่นไส้ อาเจียนตามมาตรฐาน หรือ จำเป็นต้องได้รับ ยาต้านคลื่นไส้ อาเจียนเฉพาะคราว (rescue antiemetic drugs) เพื่อบรรเทาอาการขณะนั้น

- ไม่พบการศึกษาทางคลินิกที่ใช้ THC ในรูปแบบ oromucosal ในข้อบ่งใช้รักษาอาการคลื่นไส้ อาเจียนจากยาเคมีบำบัด หรือเพิ่มความอยากอาหารในผู้ป่วยโรคเอดส์ จึงไม่สามารถระบุขนาดยาที่ชัดเจนของ THC ในรูปแบบดังกล่าวได้

2.5 Adverse reactions

2.5.1 CBD⁵

2.5.1.1 เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ของ CBD (ที่พบตั้งแต่ร้อยละ 5)

จากการศึกษาทางคลินิกแบบสุ่ม ปกปิดสองด้าน ที่เป็นการศึกษาทางคลินิกหลักของ CBD (การศึกษาชื่อ GWPCARE) จำนวน 5 การศึกษา พบเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ของ CBD (ที่พบตั้งแต่ร้อยละ 5) เปรียบเทียบกับยาหลอกดังแสดงในตารางที่ 9 ส่วนใหญ่เป็นเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ทั่วไปที่พบได้บ่อยในการศึกษาของยากันชักอื่น ๆ เช่น ง่วงนอน อ่อนเพลีย ผื่นผิวหนัง นอกจากนี้ยังพบว่า ทำให้ความอยากอาหารและน้ำหนักลดลง

ตารางที่ 9 เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ของ CBD (ที่พบตั้งแต่ร้อยละ 5) เปรียบเทียบกับยาหลอกรวมรวม จาก GWPCARE ทั้ง 5 การศึกษา

เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์	ยาหลอก [N=227] %		
ง่วงนอน (somnolence and sedation)	9	26	31
ความอยากอาหารลดลง	5	16	22
น้ำหนักลด $\geq 5\%$	1	3	5
เอนไซม์ตับสูงขึ้น	3	8	16
ติดเชื้อ	31	41	40
ผื่นผิวหนัง	3	7	13
อุจจาระร่วง	9	9	20
อ่อนเพลีย	4	11	12
หงุดหงิด กระวนกระวาย	2	9	5
เชื้องูสุม	2	4	9
ก้าวร้าว	<1		
		CBD 10 mg/kg/day [N=75] %	CBD 20 mg/kg/day [N=238] %

2.5.1.2 เหตุการณ์อื่นไม่พึงประสงค์ที่รุนแรง

จาก GWPCARE ทั้ง 5 การศึกษาพบเหตุการณ์อื่นไม่พึงประสงค์ที่รุนแรง และพบได้ในการศึกษาส่วนใหญ่ คือค่าเอนไซม์ตับที่สูงขึ้น โดยมักเกิดในผู้ที่ใช้ร่วมกับยากันชัก valproate และความถี่ของเหตุการณ์อื่นไม่พึงประสงค์ที่รุนแรงในกลุ่มที่ได้รับ CBD 10 mg ใกล้เคียงกับกลุ่มที่ได้รับ CBD 20 mg

2.5.1.3 สรุปเหตุอื่นไม่พึงประสงค์จากการศึกษาทางคลินิก

1) เหตุอื่นไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อยของ CBD โดยพบบ่อยกว่ายาหลอก และสัมพันธ์กับขนาดยาที่เพิ่มขึ้นได้แก่

- อาการง่วงนอน พบได้บ่อยมาก (very common: > 10%) ส่วนใหญ่มีความรุนแรงในระดับอ่อนถึงปานกลาง (mild to moderate) โดยทั่วไปมักพบในช่วงแรกของการให้ยาและอาการอาจลดลงเมื่อใช้ยาต่อเนื่อง
- ความอยากอาหารลดลง พบได้บ่อยมาก (very common: > 10%) และภาวะน้ำหนักลดลงได้ พบบ่อย (common: 1-10%) ส่วนใหญ่มีความรุนแรงในระดับอ่อนถึงปานกลาง
- เอนไซม์ตับสูงขึ้น พบได้บ่อยมาก (very common: > 10%) เมื่อใช้ยาในขนาด 20 mg/kg และพบได้บ่อย (common: 1-10%) เมื่อใช้ในขนาด 10 mg/kg
- ผื่นผิวหนัง พบได้บ่อย (common: 1-10%) ที่พบจากการศึกษาทางคลินิกได้แก่ maculopapular rash, papular rash, pruritus, erythema, hives, angioedema โดยมีความรุนแรงในระดับอ่อนถึงปานกลาง

- อุจจาระร่วง พบได้บ่อยมาก (very common: > 10%) โดยมีความรุนแรงในระดับอ่อนถึงปานกลาง
 - อ่อนเพลีย พบได้บ่อยมาก (very common: > 10%) โดยมีความรุนแรงในระดับอ่อนถึงปานกลาง
 - พฤติกรรมเปลี่ยนแปลง (หงุดหงิด ก้าวร้าว กระวนกระวาย) โดยพบได้บ่อยมาก (very common: > 10%) เมื่อใช้ยาในขนาด 20 mg/kg และพบได้บ่อย (common: 1-10%) เมื่อใช้ในขนาด 10 mg/kg
 - เกิดไข้ พบได้บ่อยมาก (very common: > 10%)
 - ติดเชื้อโดยเฉพาะทางเดินหายใจ พบได้บ่อยมาก (very common: > 10%)
- 2) ผื่นผิวหนัง การเกิดผื่นผิวหนังสัมพันธ์กับการเพิ่มขนาดยาอย่างรวดเร็ว
 - 3) กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ CBD มีการหยุดยาเนื่องจากเกิดเหตุการณ์อันไม่พึงประสงค์มากกว่ายาหลอกอย่างมีนัยสำคัญ โดยอาการไม่พึงประสงค์ที่เป็นสาเหตุที่ทำให้ต้องหยุดยามากที่สุดคือ ค่าเอนไซม์ตับสูงขึ้น อย่างไรก็ตาม หากพิจารณาตาม Hy's law criteria ยังไม่พบภาวะตับบกพร่องรุนแรง (severe liver injury)
 - 4) เหตุการณ์อันไม่พึงประสงค์บางชนิดพบว่าสัมพันธ์กับอันตรกิริยาระหว่าง CBD ร่วมกับยากันชักชนิดอื่น
 - 5) ผู้ป่วยที่ได้รับ CBD ร่วมกับ clobazam พบอาการง่วงนอนมากกว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับ clobazam ถึง 2 เท่า คาดว่าเกิดจากฤทธิ์ของ CBD ในการเพิ่มระดับ norclobazam ผ่านการยับยั้งเอนไซม์ CYP2C19
 - 6) ผู้ป่วยที่มีเอนไซม์ตับสูงเกิน 3 เท่าของค่าปกติ ส่วนใหญ่ได้รับ CBD ร่วมกับ valproic acid คาดว่าเกิดจาก pharmacodynamic drug interaction
 - 7) จากการศึกษาที่มีการประเมินความเสี่ยงของการฆ่าตัวตาย โดยใช้ Columbia Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS) ไม่พบว่า CBD สัมพันธ์กับการมีความคิดหรือความพยายามในการฆ่าตัวตาย

2.5.1.4 อาการอันไม่พึงประสงค์อื่น ๆ

- 1) Case report: Acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP) 1 รายงานจากผู้ป่วยที่ให้ประวัติว่าใช้ oral CBD สำหรับรักษาภาวะความดันโลหิตสูงด้วยตนเอง รายงานไม่ได้ระบุรายละเอียดของผลิตภัณฑ์และวิธีการใช้ โดยเริ่มเกิดผื่นหลังใช้ยา 48 ชั่วโมง
- 2) Case report: Stevens-Johnson Syndrome/toxic epidermal necrolysis (SJS-TEN) 1 รายงาน ในผู้ป่วยที่มีการใช้ liposomal CBD extract spray โดยผู้ป่วยเคยใช้ผลิตภัณฑ์ CBD อื่นๆ มาก่อนและไม่เกิดผลอันไม่พึงประสงค์ใด ๆ ดังนั้นจึงมีความเป็นไปได้ที่ SJS-TEN อาจเกิดจากสารชนิดอื่นที่มีในผลิตภัณฑ์ จึงยังไม่สามารถสรุปได้อย่างแน่ชัดว่า SJS-TEN เกิดจากการใช้ CBD

อย่างไรก็ตาม จากการประเมินพบว่าการเกิด SJS-TEN มีความสัมพันธ์กับ CBD โดยเกิดขึ้นในช่วงระยะเวลาที่สอดคล้องกับการใช้ CBD

3) Retrospective chart review: Worsening of seizures ผู้ป่วยส่วนใหญ่ใช้สารสกัดจากกัญชาชนิดให้ทางปาก (oral cannabis extracts; OCEs) ในรูปแบบที่มี CBD ปริมาณสูง CBD ชนิดเดี่ยว ๆ หรือ CBD ปริมาณสูงร่วมกับ OCEs อื่น ๆ (ไม่ทราบอัตราส่วนที่แน่นอน) โดยพบรายงานการเกิดอาการชักมากขึ้น (transient หรือ persistent) 13.33% โดยข้อมูลไม่เพียงพอที่จะสรุปได้ว่าเหตุการณ์อื่นไม่เพียงประสงค์ขึ้นกับขนาด OCEs ที่ได้รับหรือไม่ และพบว่าผู้ป่วย 1 ราย ซึ่งมีภาวะ syntaxin-binding protein 1 (STXBP1) mutation ได้รับ CBD และมีอาการชักแย่ง

ส่วนที่ระบุไว้ในเอกสารกำกับยา Epidiolex® มีประเด็นอื่นๆ ที่สำคัญดังนี้

1) อาการอื่นไม่พึงประสงค์ที่สำคัญ ได้แก่ อันตรายเป็นต่อเซลล์ตับ ภาวะง่วงนอน และสงบ พฤติกรรมและความคิดฆ่าตัวตาย ปฏิกริยาภูมิไวเกิน อาการถอนยากลุ่มยากันชัก

2) อาการอื่นไม่พึงประสงค์ที่พบได้บ่อยมาก ได้แก่ ง่วงนอน ความอยากอาหารลดลง ท้องเสีย เอนไซม์ transaminase เพิ่มขึ้น ถ้า รู้สึกไม่สบาย อ่อนเพลีย ผื่น นอนไม่หลับ การนอนผิดปกติ คุณภาพการนอนไม่ดี ติดเชื้อ

3) อาการอื่นไม่พึงประสงค์ที่พบได้บ่อย ได้แก่ น้ำหนักลด ภาวะอาหารและลำไส้อักเสบ ปวดช่องท้องและอึดอัด ง่วงงุน หงุดหงิด ภาวะกายใจไม่สงบ ก้าวร้าว โกรธ น้ำลายไหลยืด หลังน้ำลายมากเกิน ทำเดินผิดปกติ ภาวะเลือดมีออกซิเจนน้อยและระบบหายใจล้มเหลว

4) อาการอื่นไม่พึงประสงค์อื่นๆ ได้แก่ ฮีโมโกลบินและฮีมาโตคริตลดลง ระดับ creatinine ในซีรัมเพิ่มขึ้น

5) ผลต่อความสามารถในการขับขี่และทำงานกับเครื่องจักร โดย CBD ทำให้เกิดอาการง่วงนอนและสงบ ควรแนะนำผู้ป่วยให้งดขับขียานพาหนะหรือทำงานกับเครื่องจักรขณะได้รับยานี้

2.5.1.5 เหตุการณ์อื่นไม่พึงประสงค์ของ CBD-enriched products

1) จาก retrospective chart review Press CA และคณะ ที่เก็บข้อมูลของผู้ป่วยเด็กโรคลมชักที่รักษายากจำนวน 75 คน ผู้ป่วยอายุเฉลี่ย 7 ปี ที่ใช้ oral cannabis extracts ในการรักษา โดยส่วนใหญ่ใช้ในรูปของ CBD-enriched เป็นหลักประมาณ 70% ของผู้ป่วยในการศึกษา และระยะเวลาที่ติดตามผู้ป่วย เฉลี่ย 6 เดือน พบเหตุการณ์อื่นไม่พึงประสงค์ของ oral cannabis extracts 44% ของผู้ป่วยทั้งหมด

- เหตุการณ์อื่นไม่พึงประสงค์ที่พบตั้งแต่ 5% ได้แก่ อาการชักแย่ง (13.33%) ง่วงนอน (12%) อาการทางเดินอาหาร (10.67%) หงุดหงิด (5.33%)

- เหตุการณ์อันไม่พึงประสงค์ที่พบน้อยแต่มีอาการรุนแรง ได้แก่ พัฒนาการถดถอย (developmental regression, 2.67%) การเคลื่อนไหวผิดปกติ (2.67%) อาการอ่อนแรงครึ่งซีกชั่วคราว (transient hemiparesis, 1.33%) ถู้งน้ำดีอักเสบ (1.33%) หลังแอ่นเกร็ง (opisthotonos, 1.33%) status epilepticus (1.33%) rhabdomyolysis (1.33%) และเสียชีวิต (1.33%) ผู้ป่วยที่เสียชีวิต 1 ราย คาดว่าไม่เกี่ยวข้องกับยา ส่วนเหตุการณ์อันไม่พึงประสงค์ที่รุนแรงชนิดอื่นไม่ได้อธิบายเหตุผลชัดเจนว่าสัมพันธ์กับการใช้ CBD หรือไม่

2) การสำรวจแบบออนไลน์โดย Hussain SA และคณะ ซึ่งตอบโดยผู้ดูแลผู้ป่วยที่ใช้ cannabinoid product ในการรักษาโรคลมชักทั้งหมด 177 คน โดยผู้ป่วย 84% ใช้ cannabinoid product ชนิดที่มี CBD:THC อย่างน้อย 15:1 และผลการสำรวจพบว่าขนาดยาที่ใช้ คือ median dose 4.3 mg/kg/day และ เหตุการณ์อันไม่พึงประสงค์ของ CBD-enriched product ที่พบตั้งแต่ร้อยละ 5 คือ ความอยากอาหารเพิ่มขึ้น (29.9%) น้ำหนักเพิ่ม (29.1%) ง่วงนอน (12.8%) อ่อนเพลีย (9.4%) คลื่นไส้ (6.8%) หงุดหงิด (9.4%) ความอยากอาหารลดลง (6%) อย่างไรก็ตาม ผลที่เกิดขึ้นเป็นการเปรียบเทียบระหว่างก่อนและหลังได้รับ CBD ซึ่งพบว่าเหตุการณ์อันไม่พึงประสงค์ที่เพิ่มขึ้นหลังได้รับ CBD เมื่อเทียบกับก่อนได้รับ CBD มีเพียงเพิ่มความอยากอาหารและน้ำหนักเพิ่ม ส่วนเหตุการณ์อันไม่พึงประสงค์อื่น ๆ มีการลดลงหลังได้รับ CBD เหตุการณ์อันไม่พึงประสงค์ต่าง ๆ ก่อนและหลังใช้ CBD เป็นดังนี้

- อ่อนเพลีย ก่อนใช้ 70.1% หลังใช้ 9.4%
- ง่วงนอน ก่อนใช้ 70.9% หลังใช้ 12.8%
- คลื่นไส้ ก่อนใช้ 35.9% หลังใช้ 6.8%
- เพิ่มความอยากอาหาร ก่อนใช้ 12.8% หลังใช้ 29.9%
- ลดความอยากอาหาร ก่อนใช้ 40.2% หลังใช้ 6%
- น้ำหนักเพิ่ม ก่อนใช้ 17.9% หลังใช้ 29.1%
- หงุดหงิด ก่อนใช้ 59% หลังใช้ 9.4%

เหตุการณ์อันไม่พึงประสงค์บางชนิดที่สำรวจได้จากการศึกษาของ Hussain SA และคณะนี้ มีความขัดแย้งกับ GWPCARE ได้แก่ ความอยากอาหารเพิ่มขึ้น ซึ่งยังไม่สามารถยืนยันข้อมูลได้ชัดเจนว่ามาจากผลของยาหรือปัจจัยอื่นร่วมด้วย เช่น หลังจากผู้ป่วยได้รับ CBD พบว่าช่วยลดการใช้ยากันชักชนิดเดิมลงได้ 1 ชนิด อย่างไรก็ตาม ไม่มีระบุในการศึกษาว่ายากันชักที่สามารถลดลงได้ส่วนใหญ่คือยาชนิดใด เนื่องจากการศึกษาส่วนใหญ่ของ THC:CBD 15-20:1 มี study design ที่มีความน่าเชื่อถือค่อนข้างต่ำและมีความหลากหลายของผลิตภัณฑ์ จึงยากจะสรุปว่าเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ต่าง ๆ เกิดขึ้นมากน้อยเพียงใด

2.5.2 THC⁶

เนื่องจากการศึกษามีความแตกต่างกันอย่างมากทั้งในแง่เภสัชภัณฑ์ (THC extract, pure THC/dronabinol) ขนาดยาและการวัดผลต่างๆ จึงทำให้ระบุอาการอันไม่พึงประสงค์ในรายละเอียดทำได้ยาก โดยการศึกษาดังกล่าวจาก systematic review/meta-analysis และ RCTs ที่สืบค้นได้พบว่า ผู้ป่วยที่ได้รับ THC เกิดอาการอันไม่พึงประสงค์ต้องถอนตัวออกจากการศึกษามากกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เหตุอันไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อยของ THC (number need to harm, NNH 2-15) ได้แก่ ง่วงนอน เดี๋ยวเซ คลื่นไส้ อาเจียน ปากแห้ง อ่อนเพลีย อ่อนแรง เวียนศีรษะ อารมณ์ดีแบบผ่องคลาย (feeling high) อาการเคลิ้ม (euphoria) การพูดผิดปกติ (speech disorder) สมาธิลดลง และการคิดไม่ต่อเนื่อง สับสน ซา ความดันโลหิตต่ำ นอกจากนี้อาการอันไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อยแต่รุนแรง ได้แก่ อาการประสาทหลอนและโรคจิตเฉียบพลัน โดยพบว่าเกิดได้มากกว่ายาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

อาการทางจิตพบได้ในผู้ที่ใช้ cannabis/THC ทั้งระยะสั้นและระยะยาว ความรุนแรงของอาการทางจิตเป็นลักษณะ dose-dependent พบได้ทั้งอาการด้านบวก อาการด้านลบ และอาการด้านอารมณ์ รวมทั้งมีผลทำให้เกิดโรคหรืออาการทางจิตเวชเร็วขึ้น ส่วนใหญ่มีรายงานการเกิดอาการทางจิตจากการใช้โดยวิธีการสูบหรือสูดควัน มีการศึกษาที่พบว่า การได้รับทางหลอดเลือดดำทำให้เกิดอาการทางจิตที่รุนแรงมากกว่าการได้รับโดยวิธีสูดดม

THC แบบ oromucosal พบรายงานการศึกษาที่ทำในระยะเวลาสั้น ๆ ซึ่งพบว่าการใช้ THC รูปแบบ oromucosal สามารถทำให้เกิดอาการทางจิตได้โดยมีความรุนแรงระดับอ่อนถึงปานกลาง

2.6 Drug interaction

2.6.1 CBD⁵

2.6.1.1 Pharmacodynamic drug interactions

ยังไม่มีการศึกษาอย่างเป็นระบบเกี่ยวกับ pharmacodynamic drug interactions ของ CBD แต่จากการที่อาศัยข้อมูลทางเภสัชวิทยาและเหตุการณ์อันไม่พึงประสงค์จากการศึกษาทางคลินิก คาดว่ามี pharmacodynamic drug interactions ที่สำคัญคือ

1) เสริมฤทธิ์ทำให้ง่วงซึม เมื่อใช้ร่วมกับยาที่มีฤทธิ์ง่วง เช่น ยากันชักอื่นๆ, sedating antipsychotics, sedating antidepressants, opioids อาจเสริมฤทธิ์ทำให้ง่วงซึม กดระบบประสาทส่วนกลางโดยควรติดตามอย่างใกล้ชิดเมื่อใช้ร่วมกัน และปรับขนาด CBD ซ้ำ ๆ หรือปรับลดขนาดยาที่ทำให้ง่วงชนิดอื่น ๆ ถ้าทำได้

2) เพิ่มความเสี่ยงต่อการทำงานผิดปกติของตับ เช่น ค่าเอนไซม์ตับสูงขึ้น และตับวาย เมื่อใช้ร่วมกับยากันชัก valproate, clobazam หรือยาอื่นที่มีพิษต่อตับ ควรหลีกเลี่ยงการใช้ในผู้ที่มีการทำงานของตับบกพร่อง หากจำเป็นต้องใช้ ให้ติดตามการทำงานของตับอย่างใกล้ชิด และหยุด

ยาหากค่าเอนไซม์ตับสูงขึ้นมากกว่า 3 เท่าของขีดจำกัดบนของช่วงปกติ (ULN) และระดับ bilirubin เพิ่มขึ้นมากกว่า 2 เท่าของ ULN

2.6.1.2 Pharmacokinetics drug interactions

CBD มีโอกาสเกิด pharmacokinetics drug interactions กับยาจำนวนมากและเกิดได้หลายกลไก โดยเฉพาะในขั้นตอนการเปลี่ยนแปลงยา และการขับยาออกจากร่างกาย

1) Cytochrome P450 (CYP450) inhibitors/inducers

CBD ถูกเปลี่ยนแปลงเป็นหลักโดย CYP3A4 และ CYP2C19 จึงอาจจำเป็นต้องลดขนาดยา CBD เมื่อใช้ร่วมกับ moderate to potent CYP3A4 และ CYP2C19 inhibitors โดยการศึกษานี้พบว่าการใช้ ketoconazole ซึ่งเป็น CYP3A4 inhibitor เพิ่ม Cmax ของ CBD ถึง 89% แต่ omeprazole ซึ่งเป็น CYP2C19 inhibitor ไม่พบว่ามีผลเปลี่ยนแปลงระดับยา CBD ในการศึกษา

การใช้ CBD ร่วมกับ strong inducers ของ CYP3A4 และ CYP2C19 โดยจากการศึกษานี้พบว่าการใช้ rifampicin ซึ่งเป็น enzyme inducer ลด Cmax ของ CBD ลง 52% ดังนั้นจึงอาจลดประสิทธิภาพของ CBD และอาจจำเป็นต้องเพิ่มขนาดยา

2) Cytochrome P450 (CYP450) substrates

มีการศึกษาในหลอดทดลองจำนวนมากที่แสดงให้เห็นว่า CBD เป็นตัวยับยั้งที่มีฤทธิ์แรงของ drug metabolizing enzyme และ drug transporter ที่สำคัญหลายชนิด

การศึกษานี้ในหลอดทดลองโดยใช้ human liver microsomes, recombinant enzymes or transfected cell systems พบว่า CBD มีความชอบจับ (แสดงด้วยค่า K_i ค่ายิ่งน้อย ความชอบจับยิ่งสูง) กับ CYP450 เกือบทุกชนิดที่สำคัญในการทำลายยา โดยความเข้มข้นในการจับกับเอนไซม์เหล่านั้นรวมถึง IC_{50} ในการยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ส่วนใหญ่อยู่ในช่วงเดียวกับระดับยาที่ใช้ในการรักษา (6.4-8.3 M) โดยเฉพาะ CYP3A4, CYP2C9 และ CYP2C19 ซึ่งใช้ในการทำลายยาจำนวนมาก

จากการศึกษาในมนุษย์เมื่อติดตามการใช้ CBD ร่วมกับยากันชักอื่นๆ พบว่า CBD เพิ่มระดับยา clobazam (CYP3A4, CYP2C19 substrate) รวมทั้ง active metabolite N-desmethyloclobazam (n=27) และ eslicarbazepine (n=4) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยจำเป็นต้องลดขนาดยา clobazam ลง เพราะ CBD ทำให้ระดับยาในเลือดของ clobazam เกินช่วงการรักษา (มากกว่า 300 ng/ml) ส่วน eslicarbazepine ยังคงอยู่ในช่วงการรักษา และยังพบว่าทำให้ระดับยา zonisamide (CYP3A4 substrate) ในผู้ป่วยผู้ใหญ่ 1 รายในการศึกษา มีระดับยาเกินช่วงการรักษาแต่ไม่พบผลนี้ในผู้ป่วยเด็ก (n=14) ในการศึกษาเดียวกันไม่พบว่า CBD เพิ่มระดับยากันชักอื่นๆ เช่น valproate, levetiracetam, phenobarbital, phenytoin, carbamazepine, lamotrigine, oxcarbazepine, ethosuximide, topiramate, vigabatrin, ezogabine, pregabalin, parampanel และ lacosamide อย่างไรก็ตามไม่สามารถสรุปได้ว่า CBD มี drug interaction หรือไม่ และในระดับใด เนื่องจากไม่ได้รายงานขนาดยากันชักที่ใช้ อีกการศึกษาหนึ่งในผู้ป่วยเด็กโรคลมชักพบว่า CBD สามารถเพิ่มระดับ clobazam และ

N-desmethyloclobazam ได้ 60% และ 500% ตามลำดับเมื่อเปรียบเทียบกับก่อนให้ยา ซึ่งมีผลทั้งทำให้ควบคุมอาการชักได้ดีขึ้น และทำให้อาการอื่นไม่พึงประสงค์เพิ่มขึ้น

ข้อมูลจากการศึกษาโดยบริษัท Greenwich พบว่าเมื่อให้ CBD ร่วมกับ valproate จะเพิ่มทั้ง Cmax และ AUC ของ valproate ในผู้ป่วยลมชักประมาณ 2-3 เท่า และในอาสาสมัครสุขภาพดี 3-4 เท่า

จากการที่ CBD มีศักยภาพในการยับยั้ง cytochrome P450 ได้อย่างกว้างขวาง จึงมีโอกาสเกิดอันตรกิริยากับยาอื่น ๆ ได้หลายชนิด โดยเฉพาะยากันชักที่มีโอกาสใช้ร่วมกันได้สูง

3) Uridine 5' diphospho-glucuronosyltransferase (UGT) substrates

UGT1A9 และ UGT2B7 ใช้ในการเร่งปฏิกิริยา glucuronide conjugation ของยาที่สำคัญหลายชนิด เช่น paracetamol, lorazepam, morphine, lamotrigine, valproate โดยพบว่า CBD มีฤทธิ์ยับยั้ง UGT1A9 และ UGT2B7 โดยมีค่า $K_i=67$ M ซึ่งมากกว่าระดับยาในการรักษาหลายเท่า แต่การศึกษาโดยบริษัท GW Pharmaceuticals มีความขัดแย้ง โดยรายงานว่ามีค่า $IC_{50} < 0.5$ M ซึ่งอยู่ในช่วงการรักษา อย่างไรก็ตามยังไม่มีข้อมูลทางคลินิกของ drug interaction ระหว่าง CBD กับยาเหล่านี้ หากจำเป็นต้องใช้ร่วมกันควรลดขนาดยาที่เป็น substrate ลง

4) Drug transporters, P-glycoprotein, BCRP และ BSEP substrates

CBD และ 7-COOH-CBD metabolite มีฤทธิ์ยับยั้ง p-glycoprotein, breast cancer resistance protein (BCRP) และ bile salt export pump (BSEP) ซึ่งเป็น transporters ในกลุ่ม ATP-binding cassette (ABC) โดยทั่วไปมีหน้าที่ขนส่งสารออกจากเซลล์โดยพบหนาแน่นที่ enterocyte และ hepatic canaliculi และมีบทบาทสำคัญในการขนส่งยาออกจากร่างกาย มียาจำนวนมากที่เป็น substrate ของ drug transporters เหล่านี้ โดยเฉพาะยาในกลุ่ม anticancers เช่น paclitaxel และ immunosuppressive agents เช่น cyclosporine และยาที่มีดัชนีการรักษาแคบ เช่น digoxin โดยการใช้ CBD ร่วมกับยาเหล่านี้อาจทำให้ระดับยาเหล่านี้เพิ่มขึ้นและเพิ่มความเสี่ยงของอาการอื่นไม่พึงประสงค์ต่างๆ CBD ไม่เป็น substrate และ inhibitor ของ P-glycoprotein แต่ 7-COOH-CBD ซึ่งเป็น metabolite ส่วนใหญ่มีรายงานว่าสามารถยับยั้ง P-glycoprotein และ BSEP ในหลอดทดลองได้ แต่ยังไม่มีความชัดเจนของระดับนัยสำคัญทางคลินิกของการใช้ CBD ร่วมกับยาเหล่านี้

2.6.2 THC⁶

2.6.2.1 Pharmacodynamic drug interactions

อ้างอิงข้อมูลทางเภสัชวิทยาและเหตุการณ์อื่นไม่พึงประสงค์จากการศึกษาทางคลินิก และข้อมูลการศึกษาทางคลินิกที่สืบค้นได้ คาดว่ามี pharmacodynamic drug interactions ที่สำคัญ คือ

- เสริมฤทธิ์ทำให้ง่วงซึม เมื่อใช้ร่วมกับยาที่มีฤทธิ์ง่วง เช่น ยาแก้ปวดอื่น ๆ , sedating antipsychotics, sedating antidepressants, opioids อาจเสริมฤทธิ์ทำให้ง่วงซึม กดรระบบประสาทส่วนกลาง ควรติดตามอย่างใกล้ชิดเมื่อใช้ร่วมกัน ปรับขนาด THC ซ้ำ ๆ หรือปรับลดขนาดยาที่ทำให้ง่วงชนิดอื่น ๆ ถ้าทำได้

มีรายงานการศึกษา drug interaction ของ oral THC capsule (dronabinol 20 mg) กับ morphine capsule 30 mg ในอาสาสมัครสุขภาพดี พบว่ามีผลเสริมฤทธิ์เพิ่ม pain threshold ภายใต้อาการปวดลดลง แต่ก็แสดงผลลด hemoglobin oxygen saturation ส่วนอีกการศึกษาหนึ่งให้สูบกัญชาที่มี THC 3.56% ต่อมวน (คิดเป็น 3.2 mg THC) ทำในผู้ป่วยที่ได้รับ oxycodone หรือ morphine ขนาดเฉลี่ย 62 และ 53 mg/day ไม่พบว่ามีอาการอื่นไม่พึงประสงค์อย่างมีนัยสำคัญ รวมทั้งการลดลงของ oxygen saturation

- เสริมฤทธิ์ทำให้ระบบไหลเวียนโลหิตไม่คงที่ เช่น ทำให้ความดันต่ำ หรือ หัวใจเต้นเร็ว โดยการเข้าร่วมกับยาที่มีฤทธิ์ขยายหลอดเลือด เช่น α_1 blockers, dihydropyridine calcium channel blockers และ nitrates อาจเสริมฤทธิ์ทำให้เกิดภาวะความดันโลหิตต่ำโดยเฉพาะขณะเปลี่ยนท่าการเข้าร่วมกับยา sympathomimetics และ anticholinergics อาจเสริมฤทธิ์เพิ่มอัตราการเต้นของหัวใจ ดังนั้นหากจำเป็นต้องใช้ร่วมกันควรแนะนำผู้ป่วยเพื่อป้องกันภาวะความดันโลหิตต่ำขณะเปลี่ยนท่า ปรับขนาดยาซ้ำ ๆ และติดตามความดันโลหิต อัตราการเต้นของหัวใจ อาการหน้ามืดเป็นลมอย่างใกล้ชิดเมื่อเริ่มใช้หรือเมื่อปรับขนาดยา

มีรายงานการศึกษา drug interaction ของ THC กับ sympathomimetics ในมนุษย์ที่มีผลอย่างมีนัยสำคัญต่อพารามิเตอร์ของระบบไหลเวียนโลหิต เช่น อัตราการเต้นของหัวใจและความดันโลหิต คือ การใช้ THC oral capsule 10 mg ร่วมกับ methyphenidate 10, 40 mg และ THC oral capsule 15 mg ร่วมกับ modafinil 400 mg และมีรายงานอื่น ๆ ที่ศึกษาผลของการสูบกัญชาว่าสามารถเพิ่มอัตราการเต้นของหัวใจและความดันโลหิตในผู้ใช้ dextroamphetamine และ ecstasy

2.6.2.2 Pharmacokinetics drug interactions

THC มีโอกาสเกิด pharmacokinetic drug interactions กับยาจำนวนมากและเกิดได้หลายกลไก โดยเฉพาะในขั้นตอนการเปลี่ยนแปลงยาและการขับยาออกจากร่างกาย

1) Cytochrome P450 (CYP450) inhibitors/inducers

THC ถูกเปลี่ยนแปลงโดย CYP3A4 และ CYP2C9 เป็นหลัก จึงอาจจำเป็นต้องลดขนาดยา THC เมื่อใช้ร่วมกับ moderate to potent CYP3A4 และ CYP2C9 inhibitors

การศึกษาในมนุษย์พบว่า ketoconazole ซึ่งเป็น CYP3A4 inhibitor เพิ่ม Cmax ของ THC 27% แต่ไม่มีผลต่อ T1/2 (half - life) ส่วน omeprazole ซึ่งเป็น CYP2C19 inhibitor ไม่พบว่ามีผลเปลี่ยนแปลง Cmax หรือ T1/2 (half - life) ของ THC

ยังไม่มีการศึกษาผลของ CYP2C9 inhibitor ต่อระดับยา THC โดยอ้างอิงข้อมูลจากการศึกษาในผู้ที่มีพันธุกรรมของ CYP2C9 เป็น poor metabolizer ด้วยหลักการ phenocopying (คือมีพันธุกรรมของ CYP2C9 ปกติแต่ได้รับปัจจัยบางอย่างเช่น ยา จึงทำให้ CYP2C9 ทำงานลดลง) จึงคาดว่า CYP2C9 inhibitor จะมีผลเพิ่ม Cmax ของ THC ด้วยเช่นกัน ตัวอย่างยาที่เป็น CYP2C9 inhibitors ที่สำคัญเช่น amiodarone, fluoxetine และ fluconazole

การใช้ THC ร่วมกับ inducers ของ CYP2C9 และ CYP3A4 มีการศึกษาในมนุษย์พบว่า rifampicin ซึ่งเป็น enzyme inducer ลด Cmax ของ THC ลง 36% แต่ไม่มีผลต่อ T1/2 จึงอาจมีผลลดระดับ THC ในพลาสมาได้

2) Cytochrome P450 (CYP450) substrates

มีการศึกษาในหลอดทดลองจำนวนมากที่แสดงให้เห็นว่า THC เป็นตัวยับยั้งที่มีฤทธิ์แรงของ drug metabolizing enzyme และ drug transporter ที่สำคัญหลายชนิด

การศึกษาในหลอดทดลองโดยการใช้ human liver microsomes, recombinant enzymes or transfected cell systems พบว่า THC มีความชอบจับ กับ CYP450 เกือบทุกชนิดที่สำคัญในการทำยา โดยความเข้มข้นในการจับกับเอนไซม์เหล่านั้นรวมถึง IC50 ในการยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ ระดับยาสูงสุดในพลาสมาที่ได้จากการกิน THC ขนาด 2.5-30 mg อยู่ในช่วง 4.2-32 nM ซึ่งสูงกว่า IC50 หลายเท่า

การศึกษาในมนุษย์ไม่พบว่า oral THC มีผลอย่างมีนัยสำคัญต่อเภสัชจลนศาสตร์ของยาชนิดหลายชนิด เช่น cyclophosphamide (CYP2B6/CYP2C9/CYP3A substrate), docetaxel (CYP1B1/CYP2B6/CYP3A substrate), doxorubicin (carbonyl reductase 1/P-gp substrate), และ irinotecan (CYP3A/UGT1A1 substrate) การสูบกัญชาหรือ oral dronabinol พบว่ามีผลน้อยต่อเภสัชจลนศาสตร์ของ oral indinavir (CYP3A/P-gp substrate) และ nelfinavir (CYP2C19/CYP3A/P-gp substrate) คำอธิบายที่เป็นไปได้ เช่น THC จับและยับยั้งเอนไซม์เหล่านี้แบบแข่งขัน ดังนั้นผลต่อระดับยาในพลาสมาจึงขึ้นกับคู่ยาที่เป็น substrate ว่ามีความสามารถในการแข่งขันกับ THC มากน้อยเพียงใด นอกจากนี้ขนาดยาและวิธีบริหารยา THC ที่ยังมีความหลากหลาย และเป็นไปได้ว่า drug interaction ของ THC กับ substrate ของ CYP450 เหล่านี้จะมีลักษณะจำเพาะในแต่ละคู่ ซึ่งควรศึกษาต่อไป

การศึกษาในหลอดทดลองพบว่า THC สามารถเหนี่ยวนำ CYP1A2 ผ่านการกระตุ้น aryl hydrocarbon receptor complex และ THC เองยังมีผลยับยั้ง CYP1A2 ได้โดยตรง ดังนั้น drug interaction ของ THC และ CYP1A2 substrate จึงค่อนข้างซับซ้อน อาจขึ้นกับระยะเวลาที่ให้ยา ส่วนในมนุษย์ พบว่า การสูบกัญชาสามารถเพิ่มการขับ theophylline ออกได้ 42%

มีรายงานการเกิดอันตรกิริยาระหว่างยา warfarin กับ cannabis ในผู้ป่วยชาย อายุ 27 ปี โดยผู้ป่วยรายนี้มีประวัติใช้สารเสพติดมาก่อน ผู้ป่วยเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลเพื่อผ่าตัดเปลี่ยนลิ้นหัวใจเทียมชนิดโลหะ (mechanical heart valve) และใช้ warfarin เพื่อป้องกันการเกิดภาวะอุดตันของหลอดเลือด โดยมีค่า INR เป้าหมายคือ 2.5-3.5 หลังพักรักษาตัวในโรงพยาบาลมาเป็นระยะเวลานาน ผู้ป่วยได้รับอนุญาตให้ออกจากโรงพยาบาลเป็นเวลา 24 ชั่วโมง ซึ่งผู้ป่วยได้ไปสูบกัญชาเพื่อสันทนาการ (recreational cannabis) ทำให้ค่า INR เพิ่มขึ้นเป็น 4.6 โดยผู้ป่วยให้ข้อมูลว่าปริมาณกัญชาที่สูบในครั้งนี้นั้นมากกว่าปริมาณที่สูบในช่วงสัปดาห์ก่อนเข้ารับการรักษา

รายงานผู้ป่วยชายอายุ 56 ปี ที่ได้รับการรักษาด้วยยา warfarin ต่อเนื่องมาเป็นเวลา 11 ปี ผู้ป่วยมีค่า INR เพิ่มขึ้นอย่างทันทีทันใด จำนวน 2 ครั้ง (INR มากกว่า 10) และเกิดภาวะเลือดออกทั้ง 2 ครั้ง ผู้ป่วยไม่มีการเปลี่ยนแปลงการใช้ยาเดิม ไม่มีการเปลี่ยนแปลงรูปแบบการรับประทานอาหาร และไม่ได้ไปซื้อยาอื่นหรือสมุนไพรมาใช้เพิ่มในช่วงก่อน ระหว่าง หรือหลังจากการเกิดเลือดออกแต่ละครั้ง โดยสาเหตุของการที่ INR เพิ่มขึ้นและเกิดภาวะเลือดออก น่าจะเกิดจากการที่ผู้ป่วยได้เพิ่มความถี่และปริมาณการสูบกัญชาจาก 1-2 jointsต่อสัปดาห์ (0.25-0.5 กรัมต่อสัปดาห์) เป็น 4-5 jointsต่อสัปดาห์ (2.0-2.5 กรัมต่อสัปดาห์)

3) Uridine 5' diphospho-glucuronosyltransferase (UGT) substrates

ไม่พบการศึกษาที่แสดงว่า THC มีผลต่อการทำงานของ UGT

4) Drug transporters, P-glycoprotein, BCRP และ MRP1 substrates

THC เป็น substrates ของ P-glycoprotein แต่ไม่ได้มีฤทธิ์ยับยั้ง P-glycoprotein ในหลอดทดลอง แต่อาจมีฤทธิ์เหนี่ยวนำ P-glycoprotein ในหนู mouse ได้ ซึ่งทำให้ระดับยา risperidone ในสมองของหนูทดลองลดลง 20-50% โดย THC มีฤทธิ์ยับยั้ง breast cancer resistance protein (BCRP) และ multidrug resistance associated protein 1 (MRP1)

3. ประวัติการใช้กัญชาในอดีต (history of use)

หลักฐานชิ้นแรกทีกล่าวถึงสรรพคุณของกัญชาทางการแพทย์ คือ เกษัตริย์ของจีน ที่ชื่อว่า เส้นหนงเป็นเฉ่าจิง (神农本草经) จากนั้นในอารยธรรมอียิปต์โบราณพบหลักฐานใน Ebers Papyrus ซึ่งเป็นเสมือนสารานุกรมรวบรวมสรรพคุณของสมุนไพร ที่มีอายุประมาณ 1,500 ปี มีพืชชนิดหนึ่งชื่อว่า Shm-Shm-Tu ซึ่งนักวิชาการด้านอียิปต์สันนิษฐานว่าเป็นพืชชนิดเดียวกับกัญชาหรือกัญชงในปัจจุบัน ซึ่งมีสรรพคุณใช้ลดไข้ ใช้สวนล้างลำไส้ใหญ่ ใช้รักษาอาการปวดเล็บเท้า และช่วยคลออด

ในยุคกลาง ศูนย์กลางความเจริญของโลกอยู่บริเวณจักรวรรดิไบแซนไทน์และคาบสมุทรอารเบีย ตอนนี้มีหลักฐานว่าแพทย์ในยุคนี้ใช้กัญชากันอย่างแพร่หลาย โดยใช้เป็นยาลดอาการปวด ลดอาการอักเสบ ลดไข้ แก้อาเจียน รักษาอาการชัก และเป็นยาขับปัสสาวะ โดยปรากฏหลักฐานจากภาพวาดในตำรา Vienna Dioscorides (อายุประมาณคริสต์ศตวรรษที่ 6) ซึ่งถือว่าเป็นตำราแพทย์มาตรฐานในสมัยนั้น

ในวงการแพทย์ตะวันตก พบการใช้กัญชารายแรก ในผู้ป่วยชาวอินเดียที่เป็นไข้รูมาติก (rheumatic fever) โดยนำเอายางของกัญชามาละลายในแอลกอฮอล์และนำไปต้มจนเหลือแต่น้ำมันกัญชา สักดิ์ปรากฏว่าผู้ป่วยอาการดีขึ้นมาก พุดแก่ง ร้องเล่นเพลง และเจริญอาหารมากขึ้น นอกจากนี้อาการกล้ามเนื้อเกร็งซึ่งพบในไข้รูมาติกก็ดีขึ้นทำให้อาการปวดตามข้อลดลง จากนั้นมีการทดลองใช้กัญชากับผู้ป่วยโรคอื่นๆ อีกหลายชนิด เช่น โรคคอหอยคั่ง โรคบาดทะยัก และโรคพิษสุนัขบ้า พบว่าโดยส่วนใหญ่แล้ว อาการของผู้ป่วยดีขึ้น กระวนกระวายลดลง เจริญอาหารมากขึ้น แม้ว่าบางโรคอาจจะไม่สามารถรักษาให้หายขาดได้ จากนั้นได้ตีพิมพ์ผลการรักษาดังกล่าว ลงในวารสาร Provincial Medical Journal and Retrospect of the Medical Sciences หรือในปัจจุบันคือ The BMJ (British Medical Journal) เมื่อปี ค.ศ. 1843 และจากการตีพิมพ์ ส่งผลให้เริ่มมีการใช้กัญชากันอย่างแพร่หลายในผู้ป่วยโรคต่างๆ ทั่วไปในยุโรปและสหรัฐอเมริกา ซึ่งก็มีที่ได้ผลดีบ้างและไม่ได้ผลบ้าง แต่ด้วยความนิยมและ ความเชื่อของผู้คนในยุคนี้ ทำให้กัญชากลายเป็นส่วนประกอบหลักของสูตรยาที่บริษัทยาปรุงขึ้นมาขายเพื่อใช้รักษาโรคต่างๆ หรือ ที่เรียกกันว่า patent medicines มากกว่า 2,000 ชนิดในช่วงต้นคริสต์ศตวรรษที่ 20⁴

นอกจากนี้ในอดีต มีการรวบรวมประวัติการใช้ประโยชน์จากรากไวดังตารางที่ 10 โดยรูปแบบการใช้รากสด รากต้ม น้ำคั้น ลูกประคบ ซึ่งมีการให้ยาทั้งทางปาก ภายนอก และทางทวารหนัก ในโรคหรืออาการที่มีการอักเสบ หลังคลอด โรคติดต่อทางเพศสัมพันธ์ ทางเดินอาหาร และการติดเชื้อ ทั้งนี้มีการศึกษาสารสำคัญที่เป็นองค์ประกอบในราก ดังแสดงในตารางที่ 5 โดยสารเหล่านี้ออกฤทธิ์ ในการต้านการอักเสบ ใช้และปวด มีฤทธิ์คล้ายฮอร์โมนเอสโตรเจน ต้านอนุมูลอิสระ รากกัญชาใช้สำหรับลดอาการปวด โดยการศึกษาในปัจจุบันในประเทศจีนและต่างประเทศพบว่า สารสำคัญ ชื่อ friedelin

ที่แยกออกจากรากมีฤทธิ์ต้านอนุมูลอิสระ และช่วยปกป้องตับ สารอีกชนิดหนึ่งคือ pentacyclic triterpene ketones มีฤทธิ์ต้านจุลชีพและต้านการอักเสบ และในรากยังมีปริมาณสาร choline ที่มีฤทธิ์ทางชีวภาพมากมาย เช่น บำรุงระบบประสาท ช่วยการทำงานของสมองให้เป็นปกติ^๑

ตารางที่ 10 ประวัติการใช้ cannabis root ทางยา (Natasha R. Ryz et al.,2017)

Medicinal use of cannabis roots	Methods of preparation	Methods of administration
Gout, arthritis, joint pain	Boiled roots, decoction	Cataplasm
Fever	Boiled roots	Compress Oral ?
Inflammation	Boiled roots, decoction	Cataplasm, poultice
Skin burns	Raw root, Juice or decoction, mixed with fat (butter)	Topical
Hard tumors	Boiled roots	Cataplasm, compress
Child birth		
Postpartum hemorrhage	Juice and decoction	Oral
Sexually transmitted disease,		
Gonorrhea	(Unknown)	Eaten
Gastrointestinal activity		
To induce vomiting	Boiled roots	Oral?
As a stomach tonic	Pulverized mixed with wine	Oral?
Infection		
Erysipelas	Boiled roots	Poultice
Toxins and infections	Pulverized, mixed with wine	Oral ?
Vermine	Juice and decoction	Intrarectal

4. เทคนิคการสกัดสารจากกัญชาเพื่อใช้ในทางการแพทย์

กลุ่มสารแคนนาบินอยด์ (Cannabinoids) เป็นกลุ่มสารที่พบในพืชกัญชามีสารอยู่หลายชนิด โดยชนิดที่มีข้อมูลใช้ทางการแพทย์มากที่สุดสองชนิดคือ Tetrahydrocannabinol (THC) และ Cannabidiol (CBD) ซึ่งทั้งสองสารเป็นสารที่ละลายในไขมัน² ดังนั้นจึงใช้เทคนิคการสกัดสารจากกัญชาเพื่อใช้ในทางการแพทย์ ดังนี้

4.1 การสกัดด้วยตัวทำละลายแอลกอฮอล์ (Alcohol extraction)¹ โดยส่วนมากใช้เอทานอล (ethanol) เป็นตัวทำละลายเพื่อสกัดสารประกอบในกัญชามาและกำจัดตัวทำละลายแอลกอฮอล์ด้วยการระเหย การเลือกชนิดของตัวทำละลายก็ต้องคำนึงถึงความเป็นพิษ เช่น ไม่เลือกเมทานอล ซึ่งจัดอยู่ใน class 2 solvent และต้องมีการควบคุมปริมาณที่หลงเหลืออยู่ในสารสกัดให้น้อยกว่า 3000 ppm และปริมาณที่ได้รับต่อวันต้องไม่เกิน 30 มิลลิกรัม โดยกระบวนการสกัดสามารถทำในความดันบรรยากาศหรือภาวะสุญญากาศ

4.2 การสกัดด้วยคาร์บอนไดออกไซด์ (Carbon dioxide extraction)¹ วิธีนี้ใช้ความดันสูงและความร้อนในการเปลี่ยนคาร์บอนไดออกไซด์เป็น supercritical fluid วิธีนี้มีค่าใช้จ่ายของอุปกรณ์และเครื่องมือที่สูงกว่าการสกัดด้วยแอลกอฮอล์ แต่มีข้อดีคือได้ผลผลิตสูงกว่าและมีการสูญเสียวัตถุดิบต่ำกว่า โดยรวมแล้วจึงเป็นวิธีที่ได้รับความนิยมในการสกัดเพื่อนำสารสกัดมาใช้ประโยชน์ในทางการแพทย์

4.3 การสกัดด้วยไฮโดรคาร์บอน (Hydrocarbon extraction)¹ วิธีนี้มักใช้บิวเทน (butane) เป็นตัวทำละลายในการสกัด โดยให้ความร้อนและเพิ่มความดัน ทำให้บิวเทนเปลี่ยนสถานะจากของเหลวเป็นไอ ซึ่งง่ายต่อการกำจัดออก สารสกัดที่ได้จะประกอบด้วย THC, CBD และสารประกอบอื่น ๆ รวมถึง terpene อย่างไรก็ตาม วิธีนี้มีข้อเสีย คือ กระบวนการกำจัดบิวเทนออกต้องมีระบบไหลเวียนที่ดีพอในการนำกลับมาใช้ใหม่ ทั้งนี้เนื่องจากบิวเทนมีความเป็นพิษต่อมนุษย์สูง ต้องมีการตรวจวิเคราะห์และควบคุมปริมาณที่เข้มงวด จึงอาจไม่ใช่วิธีที่เลือกใช้ในการสกัดเพื่อนำมาใช้ในทางการแพทย์

4.4 การสกัดโดยไม่ใช้ตัวทำละลาย (Solvent-free extraction)¹ ใช้การบดและแรงทำให้ได้ส่วนโครงสร้างผลึกออกมา เรียกว่า Trichomes ซึ่งกัญชาจะพบ Trichomes ในดอกเพศเมียเมื่อแยกออกมาจากช่อดอกจะมีลักษณะคล้ายผงหรือละอองเกสรดอกไม้และใน Trichomes จะมี cannabinoids และ terpenoid ในปริมาณสูง

บรรณานุกรม

1. กระทรวงสาธารณสุข. คำแนะนำการดูแลรักษาผู้ป่วย ที่มีการใช้กัญชาในประเทศไทย, 2563
2. ศูนย์พิษวิทยา คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี., Online: https://www.rama.mahidol.ac.th/atramasites/default/les.pdf/public/pdf/column/AtRama34_c02 เข้าถึงเมื่อ 19 มกราคม 2564
3. บังอร ศรีพานิชกุลชัย. การใช้กัญชาเพื่อประโยชน์ทางการแพทย์. ว. เกษตรศาสตร์อีสาน 2562;15(4):1-26.
4. สมาคมโรคลมชักแห่งประเทศไทย. Epilepsy digest: An Official Journal of Epilepsy Society of Thailand, 2563
5. พงศธร มีสวัสดิ์ดีสม และคณะ. ทบทวนวรรณกรรมและรวบรวมข้อมูลผลิตภัณฑ์กัญชาทางการแพทย์ (medical cannabis products) ที่มีส่วนประกอบของสารออกฤทธิ์หลักคือ Cannabidiol, 2563
6. พงศธร มีสวัสดิ์ดีสม และคณะ. ทบทวนวรรณกรรมและรวบรวมข้อมูลผลิตภัณฑ์กัญชาทางการแพทย์ (medical cannabis products) ที่มีส่วนประกอบของสารออกฤทธิ์หลักคือ Tetrahydrocannabinol, 2563
7. Dziwenka et al. Safety Assessment of a Hemp Extract using Genotoxicity and Oral Repeat-Dose Toxicity Studies in Sprague-Dawley Rats, Toxicology Reports 7 (2020) 376-385
8. Natasha R. Ryz et al. Cannabis Roots: A Traditional Therapy with Future Potential for Treating Inflammation and Pain, Cannabis and Cannabinoid Research Volume 2.1, 2017
9. Tennille K. Marx et al., An Assessment of the Genotoxicity and Subchronic Toxicity of a Supercritical Fluid Extract of the Aerial Parts of Hemp, Hindawi Journal of Toxicology, 2018
10. Ethan B. Russo & Jahan Marcu. Cannabis Pharmacology: The Usual Suspects and a Few Promising Leads, Advances in pharmacology (San Diego, Calif.) • June 2017
11. Dan Jin et al. Secondary Metabolites Profiled in Cannabis Inflorescences, Leaves, Stem Barks, and Roots for Medicinal Purposes, Scientific Reports 2020