

## ฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาและพิษวิทยาของกัญชา

ศรายุทธ รัตตพงษ์<sup>1</sup> พราว ศุภจรรย์วาท<sup>1</sup> และเมธิน ผดุงกิจ<sup>2</sup>

<sup>1</sup>สถาบันวิจัยสมุนไพร กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ ถนนติวานนท์ อำเภอเมือง จังหวัดนนทบุรี 11000

<sup>2</sup>คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหาสารคาม อำเภอกันทรวิชัย จังหวัดมหาสารคาม 44150

**บทคัดย่อ** กัญชา (*Cannabis sativa L.*) เป็นพืชที่มีหลายสายพันธุ์ (varieties) และแต่ละสายพันธุ์มีลักษณะทางกายภาพแตกต่างกัน สารสำคัญกลุ่มหลักในกัญชา คือ แคนนาบินอยด์ โดยสารสำคัญ 2 ชนิด ที่มีรายงานวิจัยอย่างแพร่หลาย ได้แก่  $\Delta 9$ -tetrahydrocannabinol (THC) และ cannabidiol (CBD) สัดส่วนของสาร THC/CBD มีผลต่อการเสพติดและใช้เป็นเกณฑ์ในการจำแนกสายพันธุ์กัญชาได้ นอกจากนี้สารดังกล่าวมีฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาที่หลากหลายและน่าสนใจดังนี้ THC และอนุพันธ์ มีฤทธิ์แก้ปวด โดยเฉพาะปวดจากโรคทางระบบประสาท กระตุ้นความอยากอาหารและลดอาการคลื่นไส้จากการใช้เคมีบำบัด ช่วยปกป้องและกระตุ้นการสร้างเซลล์สมอง ส่วน CBD มีฤทธิ์บรรเทาอาการลมชัก ลดอาการวิตกกังวลทั้งในเด็กกลุ่มอาการออทิสติก หรือในผู้ป่วยที่มีประวัติการเสพติดกัญชา ทั้ง THC และ CBD มีฤทธิ์ต้านเซลล์มะเร็ง อย่างไรก็ตามจากรายงานความเป็นพิษของกัญชา โดยเฉพาะสาร THC ก่อให้เกิดพิษเฉียบพลันและเรื้อรังในสัตว์ทดลองได้เมื่อได้รับสารในปริมาณสูงและระยะเวลาาน พบความผิดปกติในผู้เสพกัญชาเป็นระยะเวลาาน ได้แก่ ความผิดปกติของปอด หลอดเลือดหัวใจ และสูญเสียมวลกระดูก ในขณะที่ CBD ไม่พบรายงานความเป็นพิษหรือผลข้างเคียงร้ายแรงในการทดสอบทางคลินิก

**คำสำคัญ** : กัญชา, เภสัชวิทยา, พิษวิทยา

Corresponding author E-mail: sarayut.r@dmsc.mail.go.th

Received: 18 March 2020

Revised: 21 September 2020

Accepted: 24 January 2021

## บทนำ

กัญชา (*Cannabis*, marijuana หรือ *Cannabis sativa* L.) เป็นพืชเสพติดที่มีการอนุญาตให้ใช้ทางการแพทย์ หรือเพื่อสันตนาการอย่างถูกกฎหมายในหลายประเทศ ปัจจุบันในประเทศไทยได้มีความพยายามจากหลายภาคส่วน ในการผลักดันให้มีการใช้ประโยชน์ทางการแพทย์จากกัญชาอย่างถูกกฎหมาย และได้มีการดำเนินการศึกษาวิจัย พัฒนา ผลิตภัณฑ์ ทดสอบความปลอดภัยและประสิทธิผลอย่างกว้างขวาง การสร้างองค์ความรู้เกี่ยวกับกัญชาเพื่อนำมาใช้ ประโยชน์จะต้องตระหนักถึงความรู้ในการจำแนกชนิดและสายพันธุ์ของกัญชาให้ถูกต้อง รวมถึงปัจจัยต่าง ๆ ของสภาวะ การปลูกและสิ่งแวดล้อมที่จะมีผลต่อการผลิตสารสำคัญ โดยเฉพาะสารกลุ่มแคนนาบินอยด์ เช่น  $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol (THC), cannabidiol (CBD) และอนุพันธ์ในกัญชา โดยสัดส่วนที่แตกต่างกันของสารทั้ง 2 ชนิด ในแต่ละ สายพันธุ์มีผลต่อฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาหรือความเป็นพิษได้ ข้อมูลเหล่านี้นอกจากเป็นการสร้างองค์ความรู้ทางวิชาการแล้ว ยังสามารถใช้เป็นข้อมูลสนับสนุนหรือควบคุมทางกฎหมายในอนาคตได้ บทความนี้มีวัตถุประสงค์ในการนำเสนอข้อมูล เบื้องต้นของกัญชา จากการสืบค้นรายงานการวิจัยทางวิทยาศาสตร์ทั้งด้านพฤกษศาสตร์ พฤกษเคมี ฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา และพิษวิทยา โดยเน้นสารสำคัญ ได้แก่ THC, CBD และอนุพันธ์

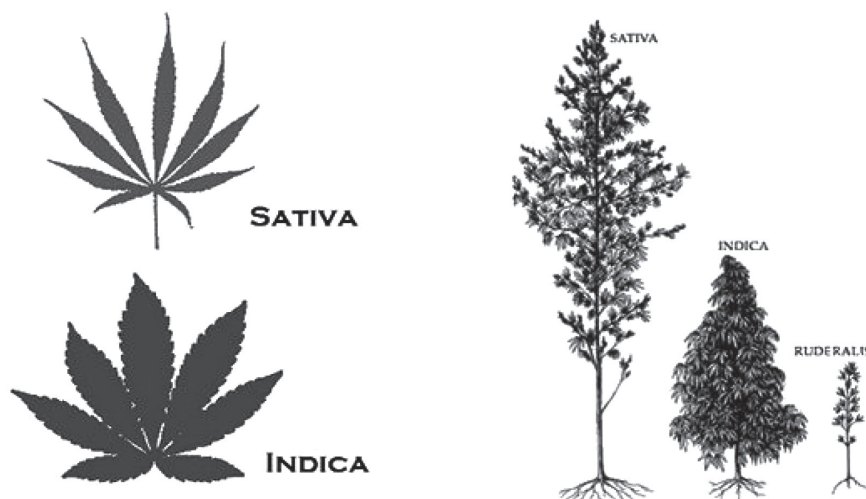
## วิธีการสืบค้น

บทความนี้ได้สืบค้น รวบรวม และนำเสนอข้อมูลทั่วไปของกัญชา ซึ่งหมายความรวมทั้งกัญชาและกัญชง โดย เน้นด้านพฤกษเคมี เภสัชวิทยา และพิษวิทยาของกัญชา โดยเฉพาะ THC และ CBD โดยการค้นหาแบบสุ่มจากตำรา อังอิงภาษาไทย สื่อออนไลน์ที่น่าเชื่อถือ และจากวารสารตีพิมพ์ด้วยโปรแกรม SciFinder<sup>®</sup> (CAS, USA) โดยใช้ คำสำคัญ Cannabis, marijuana, *Cannabis sativa* L., botany, phytochemistry, pharmacology และ toxicology ระหว่างเดือนมกราคม พ.ศ. 2514 – กุมภาพันธ์ พ.ศ. 2564

## พฤกษศาสตร์ของกัญชา

กัญชาเป็นพืชในวงศ์ Cannabaceae มีชื่อวิทยาศาสตร์คือ *Cannabis sativa* L. subsp. *indica* (Lam.)<sup>(1)</sup> ความแปรผันทางพันธุกรรมจากสภาพแวดล้อม และการปรับปรุงสายพันธุ์โดยมนุษย์ ทำให้เกิดข้อถกเถียงของการจัด จำแนกและการตั้งชื่อวิทยาศาสตร์<sup>(2, 3, 4)</sup> เนื่องจากแต่ละสายพันธุ์มีความแตกต่างของปริมาณสารแคนนาบินอยด์ ซึ่งเป็น สารสำคัญของกัญชา 2 ชนิดหลักที่มีการกล่าวถึง คือ THC และ CBD นอกจากกัญชาในประเทศไทยยังพบ กัญชง หรือเฮมพ์ (Hemp) ซึ่งมีลักษณะทางพฤกษศาสตร์คล้ายคลึงกัน แต่มีความแตกต่างกันของปริมาณสารสำคัญ ตามประกาศคณะกรรมการควบคุมยาเสพติดให้โทษ เรื่อง กำหนดลักษณะกัญชง (Hemp) พ.ศ. 2562 ระบุว่า กัญชง เป็นชนิดย่อยของพืชกัญชาที่มีปริมาณสาร THC ในใบและช่อดอกไม่เกิน 1.0% ต่อน้ำหนักแห้ง กัญชงมีชื่อวิทยาศาสตร์ คือ *Cannabis sativa* L. subsp. *sativa*<sup>(1, 5)</sup> เนื่องจากกัญชงมีปริมาณ THC ต่ำและมีเส้นใยสูง จึงมีการส่งเสริม ให้เป็นพืชเศรษฐกิจของไทยเกี่ยวกับสิ่งทอ อย่างไรก็ตามจากรายงานของศูนย์วิทยาศาสตร์การแพทย์ที่ 1 เชียงใหม่ กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ พบว่าปริมาณสารสำคัญของกัญชงจะมีค่าแตกต่างกัน โดยปริมาณของ  $\Delta^9$ -THC และ CBD พบในช่วงตั้งแต่ร้อยละ 0.174 – 1.22 และ 0.324 – 0.58 โดยน้ำหนัก ตามลำดับ โดยมีการผันแปรตามสภาพแวดล้อม อุณหภูมิ สายพันธุ์ รุ่น อายุการปลูก ช่วงเวลาที่ปลูกและเก็บเกี่ยว รวมทั้งพื้นที่เพาะปลูกที่มีความสูงจากระดับน้ำทะเล ที่แตกต่างกัน<sup>(6)</sup> การวิเคราะห์เพื่อจำแนกสายพันธุ์ทางอณูชีววิทยาด้วยวิธีดีเอ็นเอบาร์โค้ด (DNA barcoding) พบว่า ทั้งกัญชาและกัญชงถูกจัดให้เป็นพืชชนิด (species) เดียวกัน แต่มีความแตกต่างในระดับ sub-species หรือ variety เท่านั้น<sup>(4)</sup> ซึ่งสามารถจำแนกสายพันธุ์ตามการปรับตัวเป็นพืชเลี้ยง (domestication traits) และสัดส่วนของ THC/CBD<sup>(1)</sup> The International Code of Nomenclature for Cultivated Plants (ICNCP) ยังไม่มีการให้ชื่อ ทางวิทยาศาสตร์และลักษณะทางพฤกษศาสตร์ที่แตกต่างกันอย่างชัดเจนระหว่างกัญชาและกัญชง<sup>(7)</sup>

กัญชามีลักษณะทางพฤกษศาสตร์เป็นไม้ล้มลุก ปีเดียว ลำต้นตั้งตรง สูง 0.9-1.5 เมตร มีขนสีเขียวอมเทา ใบเดี่ยว รูปฝ่ามือ เรียงสลับ ขอบใบเว้าลึกจนถึงจุดโคนใบเป็น 5-7 แฉก แต่ละแฉกรูปยาวรีกว้าง 0.3-1.5 เซนติเมตร ยาว 6-10 เซนติเมตร โคนและปลายใบสอบ (oblongate leaf) ขอบจักฟันเลื่อย แผ่นใบด้านบนสีเขียวเข้มกว่า ด้านล่าง ดอกแยกเพศต่างต้น ออกเป็นช่อกระจุกตามง่ามใบและปลายกิ่ง ช่อดอกและใบของต้นเพศผู้เรียงตัวกันห่าง ๆ ต่างจากต้นเพศเมียที่เรียงชิดกัน เกสรเพศผู้ 5 อัน ดอกเล็ก ดอกเพศเมียมีกลีบเลี้ยงหุ้ม ไม่มีกลีบดอก รังไข่อยู่เหนือวงกลีบ มี 1 ช่อง มีอวุล 1 เม็ด ผลแบบผลแห้งเมล็ดล่อน เล็ก เรียบ สีน้ำตาล ยอดของต้นเพศเมียที่กำลังออกดอกเรียกว่า กะหล่ำกัญชา เมื่อดอกให้แห้งแล้วนิยมนำมาใช้สูบ<sup>(8,9)</sup> ส่วนกัญชงหรือที่เรียกว่า กัญชาเพศผู้ ลำต้นตั้งตรง สีเขียว สูงประมาณ 1-6 เมตร หรือมากกว่า มีลักษณะอวบน้ำ การเจริญเติบโตของต้นจะช้าในช่วง 6 สัปดาห์แรก หลังจากนั้นจะเพิ่มความสูงอย่างรวดเร็ว แตกกิ่งน้อยกว่ากัญชา ใบเรียวยาว โคนใบมน (lanceolate leaf) เปลือกของลำต้นสามารถลอกออกเพื่อใช้ประโยชน์จากเส้นใยโดยเปลือกนอก (primary bast fibers) ให้เส้นใยที่ยาว เหนียว แต่ค่อนข้างหยาบ<sup>(6,9)</sup> นอกจากนี้ในประเทศไทยยังสามารถพบกัญชอีกหนึ่ง variety นั่นคือ *Cannabis sativa* var. *ruderalis* หรือ *Cannabis ruderalis* (Janisch.) มีลำต้นเตี้ย (โตเต็มที่ประมาณ 0.6 เมตร) เป็นพืชไม่แตกกิ่งหรือแตกกิ่งน้อย (apical dominance) และมีใบกว้าง มีต้นกำเนิดในเอเชียกลาง เป็นพันธุ์ที่พบตามธรรมชาติ (wild type) การเกิดดอกไม่ขึ้นกับแสง (auto-flowering) มีสัดส่วนของ THC และ CBD ใกล้เคียงกัน<sup>(10)</sup> ความแตกต่างทางกายภาพของกัญชาทั้งสามสายพันธุ์ ดังแสดงในภาพที่ 1



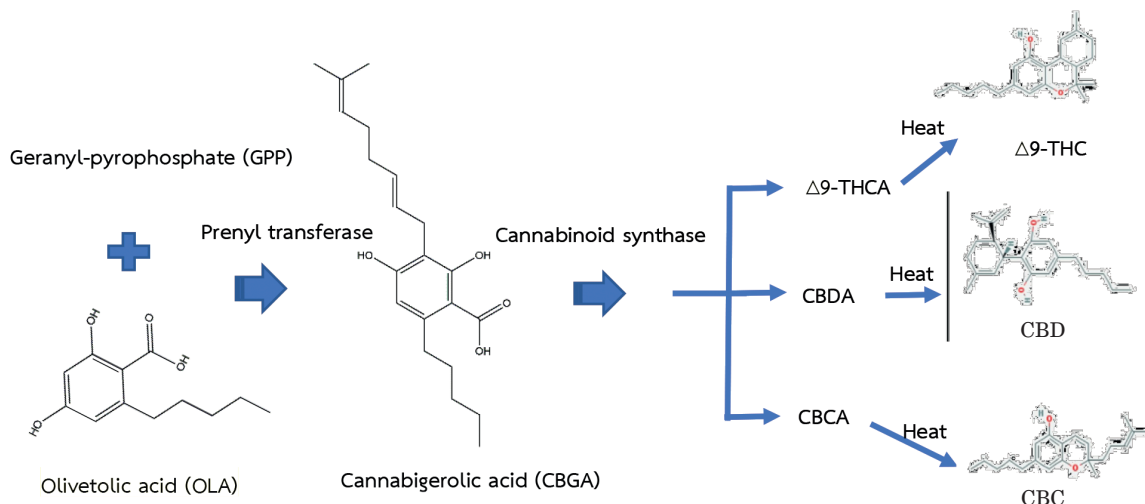
ภาพที่ 1 ลักษณะใบและความสูงของต้นที่เจริญเต็มที่ของกัญชาและกัญชง<sup>(10)</sup>

ปัจจุบันสารสำคัญในกัญชาถูกพบมากกว่า 545 ชนิด ในจำนวนนี้สารกว่า 100 ชนิด ที่ถูกระบุว่าเป็นไฟโตแคนนาบินอยด์ (phytocannabinoids) ซึ่งเป็นสารกลุ่มหลักที่มีฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา<sup>(11)</sup> โครงสร้างทางเคมีของแคนนาบินอยด์ประกอบด้วยส่วนที่เป็นไขมัน (lipid) อัลคิลรีซอร์ซินอล (alkylresorcinol) และเทอร์ปีน (terpenes)<sup>(12)</sup> สารแคนนาบินอยด์ที่พบในกัญชาส่วนใหญ่จะอยู่ในรูปของ carboxylic acid เมื่อโดนแสงหรือความร้อนจะทำให้ถูก decarboxylated ให้อยู่ในรูปของ reduced form โดยสารสำคัญแคนนาบินอยด์ที่พบได้มากที่สุดคือ Δ9-THC และ CBD ส่วนสารสำคัญแคนนาบินอยด์ที่พบได้น้อยกว่า เช่น Δ8-THC, cannabinol (CBN)<sup>(6)</sup> นอกจากสารกลุ่มแคนนาบินอยด์แล้ว ยังพบสารอื่น ๆ อีกมากกว่า 400 ชนิด เช่น ฟลาโวนอยด์ เทอร์ปีนอยด์ อัลคาลอยด์ สเตียรอยด์ อัลเคน กรดไขมัน และน้ำตาล เป็นต้น<sup>(13,14)</sup> ซึ่งสารสำคัญเหล่านี้มักพบได้มากในไตรโครม (trichomes) ของช่อดอกต้นเพศเมียมากกว่าช่อดอกต้นเพศผู้ เมื่อมองผ่านกล้องจุลทรรศน์มีลักษณะคล้ายเส้นขนหรือดอกเห็ด แต่ถ้ามองด้วยตาเปล่าจะมีลักษณะคล้ายหยดน้ำค้างขนาดเล็กบนผิวช่อดอก ดังแสดงในภาพที่ 2



ภาพที่ 2 ลักษณะของไตรโครม (trichomes) ของช่อดอกต้นเพศเมีย<sup>(14)</sup>

ชีวสังเคราะห์ของแคนนาบินอยด์เกิดจากปฏิกิริยาแอลคิลเลชัน (alkylation) ระหว่าง olivetolic acid (OLA) และ geranyl-pyrophosphate (GPP) โดยสร้าง cannabigerolic acid (CBGA) จากนั้น CBGA จะถูกเอนไซม์ cannabinoid synthase สร้างและสะสมสารที่เป็นกรด ได้แก่  $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinolic acid ( $\Delta^9$ -THCA), cannabidiolic acid (CBDA) และ cannabichromenic acid (CBCA) ก่อนที่จะถูก decarboxylated ด้วยความร้อนให้อยู่ในรูปแบบที่เป็นกลาง<sup>(15)</sup> ซึ่งเป็นแคนนาบินอยด์สำคัญ ได้แก่  $\Delta^9$ -THC, CBD และ cannabichromene (CBC) ดังแสดงในภาพที่ 3 ซึ่งพบว่ามีการศึกษาเพื่อใช้ประโยชน์ทางการแพทย์ในปัจจุบัน<sup>(16)</sup>



ภาพที่ 3 การสังเคราะห์แคนนาบินอยด์หลักในกัญชา<sup>(14)</sup>

**เภสัชวิทยาของกัญชา**

กลไกการออกฤทธิ์ของกัญชาในเบื้องต้นต้องเข้าใจการทำงานของระบบเอนโดแคนนาบินอยด์ (endocannabinoid systems, ECS) ในร่างกายมนุษย์คือ ระบบประสาทควบคุม (neuromodulator) ซึ่งประกอบด้วย ตัวรับแคนนาบินอยด์ (cannabinoid receptors) โดยแคนนาบินอยด์ในร่างกาย (endocannabinoids) ที่มีการศึกษากันมาก คือ anandamide และ 2-arachidonoylglycerol (2-AG) และเอนไซม์ในการสร้างและกำจัดสารแคนนาบินอยด์ ซึ่งมีหน้าที่รักษาสสมดุลของร่างกายให้เป็นปกติ การทำงานของระบบประสาทและกระบวนการทางกายภาพ เช่น การตอบสนองต่อความปวด ความอยากอาหาร การนอน การอักเสบ การเรียนรู้และจดจำ การชัก

(อาการลมชัก) รวมถึงการทำงานร่วมกันของระบบอื่น เช่น ระบบภูมิคุ้มกันของร่างกาย ระบบสืบพันธุ์ เป็นต้น ตัวรับที่สำคัญ ได้แก่ cannabinoid receptor 1 และ 2 (CB1 และ CB2) โดย CB1 พบมากที่ระบบประสาทส่วนกลางในสมอง ในขณะที่ CB2 จะพบในสมองค่อนข้างน้อยกว่า ส่วนใหญ่จะกระจายตามระบบภูมิคุ้มกันและระบบหลอดเลือดทั่วร่างกาย โดยเฉพาะบริเวณที่เกิดการบาดเจ็บหรืออักเสบ สารสำคัญจากกัญชาส่วนใหญ่จะจับกับตัวรับทั้ง 2 ชนิด และส่งผลต่อระบบต่างๆ ของร่างกายขึ้นกับชนิดของแคนนาบินอยด์ ปริมาณ รูปแบบการบริหารสารและสภาพของร่างกาย โดย THC จะสามารถจับได้ดีกับ CB1 (agonist) จึงทำให้ออกฤทธิ์ต่อระบบจิตประสาทได้ในขณะที่ CBD จะไม่ได้เข้าจับกับ CB1 โดยตรง แต่จะขัดขวาง THC และทำให้ endocannabinoids ทำงานได้ตามปกติ CBD จะสามารถจับได้โดยตรงกับ CB2<sup>(17)</sup> นอกจากนี้ยังมีตัวรับอื่น ๆ เช่น the transient receptor potential vanilloid 1 (TRPV1), G protein-coupled receptors (GPR3, GPR6, GPR12, GPR55), peroxisome proliferator activated receptors (PPARs), opioid และ benzodiazepine ซึ่งสารจากกัญชาสามารถเข้าจับได้ ตัวอย่างอาการต่อร่างกายของสารแคนนาบินอยด์และตัวรับที่เกิดอันตรกิริยา ดังแสดงในตารางที่ 1

ตารางที่ 1 อาการต่อร่างกายของสารแคนนาบินอยด์และตัวรับที่เกี่ยวข้อง<sup>(14)</sup>

อาการ	แคนนาบินอยด์	อันตรกิริยาตัวรับ
ปวด (pain)	THC, CBD, CBC	CB1, CB2, TRPV1, GPR55, PPARs <sup>(18,19)</sup>
ภาวะคลื่นไส้อาเจียน (nausea and vomiting)	THC	CB1, CB2 <sup>(18,20)</sup>
โรคลมชัก (epilepsy)	THC, CBD	CB1, CB2 <sup>(21)</sup>
ภาวะเบื่ออาหาร (anorexia)	THC	CB1, CB2 <sup>(20)</sup>
ความกังวล (anxiety)	CBD	CB2 <sup>(22)</sup>
โรคอัลไซเมอร์และพาร์กินสัน (Alzheimer and Parkinson)	THC, CBD	CB1, CB2, GPR3, GPR6, GPR12 <sup>(21,22)</sup>
มะเร็ง (cancer)	THC, CBD	CB1, CB2 <sup>(23)</sup>

ฤทธิ์ระงับปวด (analgesic effect) มีรายงานวิเคราะห์แบบอภิมาน (meta-analysis) ของกัญชาในรูปแบบต่างๆ ต่อผลของอาการปวด ได้แก่ ยา Nabiximols, ไอร์เซเหย THC, ไอร์เซเหยกัญชา, สารสังเคราะห์ที่เป็นอนุพันธ์ของ THC คือ Nabilone และ Dronabinol, สเปรย์สำหรับใช้กับเยื่อเมือกในช่องปาก (Oromucosal spray), กัญชาแคปซูล และ THC ที่ให้ทางปาก (oral THC) ทดสอบในผู้ป่วยที่มีอาการปวดเรื้อรังจำนวน 2,454 คน ซึ่งผู้ป่วยมีอาการปวดจากหลายสภาวะ ได้แก่ ปวดประสาท (neuropathic pain) ปวดจากมะเร็ง อาการปวดเส้นประสาทในผู้ป่วยเบาหวาน (diabetic peripheral neuropathy) ปวดกล้ามเนื้อ (fibromyalgia) ปวดจากติดเชื้อ HIV โรคปลอกประสาทเสื่อม (multiple sclerosis, MS) อาการอักเสบรูมาตอยด์ และอาการปวดจากเคมีบำบัด ผลโดยรวมพบว่ากัญชามีฤทธิ์ในการบรรเทาอาการปวด อย่างไรก็ตามจากรายงานส่วนใหญ่ยังไม่มีผลแตกต่างกันเมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม<sup>(18)</sup> ยกเว้นในอาการปวดประสาท ผลทดสอบทางคลินิกกับผู้ป่วยมีอาการปวดจากโรคปลอกประสาทเสื่อมจำนวน 24 ราย โดยบริหารยา Dronabinol ทางปากขนาด 10 มิลลิกรัม/วัน หรือผู้ป่วยปวดประสาท ซึ่งได้รับยา THC/CBD (Sativex<sup>®</sup>) พบว่าสามารถลดอาการปวดได้อย่างมีนัยสำคัญ ช่วยให้นอนหลับดีขึ้น โดยไม่ต้องเพิ่มขนาดยาหรือเกิดความเป็นพิษในระยะเวลา 52 สัปดาห์ ในผู้ป่วย MS นอกจากนี้จะมีอาการปวดแล้ว ยังพบอาการเกร็งตัวของกล้ามเนื้อ (spasticity) ร่วมด้วย พบว่าการให้ THC ขนาด 20-40 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน ช่วยบรรเทาอาการ



ทั้งสองอย่างได้ผล ยาชนิดนี้ปัจจุบันอนุญาตให้ใช้ได้บางประเทศเท่านั้น ได้แก่ แคนาดา สหราชอาณาจักร สวิตเซอร์แลนด์ นอร์เวย์ และตุรกี<sup>(24, 25, 26)</sup>

จากรายงานการวิจัยทางคลินิก พบว่า THC และอนุพันธ์ 3 ชนิด ได้แก่ Nabilone, Dronabinol, Nabiximols (Sativex<sup>®</sup>) และ Levonantradol มีฤทธิ์ลดอาการคลื่นไส้อาเจียน (anti-emetic effect) ในผู้ป่วยจากการใช้เคมีบำบัดจำนวน 1,772 ราย ยาแคนนาบินอยด์ลดอาการคลื่นไส้อาเจียนได้เมื่อเปรียบเทียบกับยาหลอกหรือยาร่วม เช่น Prochlorperazine แต่ผลที่ได้ไม่มีความแตกต่างทางสถิติ<sup>(18)</sup> ส่วนการศึกษาฤทธิ์ของแคนนาบินอยด์ต่อความอยากอาหาร (appetite stimulation) โดยใช้ Dronabinol ในผู้ป่วยเอดส์ (HIV/AIDS) พบว่าสามารถเพิ่มความอยากอาหารและเพิ่มน้ำหนักได้เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม<sup>(18)</sup> ปัจจุบัน Dronabinol และ Nabilone เป็นยาแคนนาบินอยด์ที่มีกลไกคล้าย THC โดยยาดังกล่าวได้รับอนุญาตจากองค์การอาหารและยาสหรัฐอเมริกา (United State Food and Drug Administration, USFDA) ให้ใช้ในผู้ป่วยที่มีอาการวิงเวียน คลื่นไส้อาเจียนจากการใช้ยาเคมีบำบัด นอกจากนี้ยังมีหลักฐานการทดสอบ THC ต่อภาวะเบื่ออาหาร (anorexia) ในสัตว์ทดลอง พบว่า THC ลดการสูญเสียน้ำหนักของหนูบนล้อเลื่อน มีการเพิ่มปริมาณฮอร์โมน leptin และลดระดับฮอร์โมน corticosterone ในเลือดได้<sup>(20)</sup>

ปัจจุบันมีรายงานเกี่ยวกับการใช้ CBD (Epidiolex<sup>®</sup>) ขนาด 5 - 50 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน ในผู้ป่วยลมชัก (epilepsy) ที่เป็นเด็ก 72 ราย และผู้ใหญ่ 60 ราย ระยะเวลาทดสอบ 48 สัปดาห์ พบว่าสามารถลดความรุนแรงและความถี่ของอาการชักได้โดยมีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p < 0.01$ ) ภายในระยะเวลา 12 สัปดาห์ หลังจากนั้นผลค่อนข้างคงที่ แต่ไม่มีความแตกต่างกันของผลการทดลองระหว่างอาการในเด็กและผู้ใหญ่ และพบว่าขนาดของ CBD ในระยะเวลาทดสอบมีความปลอดภัย<sup>(21)</sup> นอกจากนี้ยังมีข้อมูลที่น่าสนใจเกี่ยวกับการทดสอบ CBD ในเด็กกลุ่มอาการออทิสติก (Autism spectrum disorder, ASD) จำนวน 60 ราย โดยทดสอบแบบปิดทั้งสองด้าน (double blind) เมื่อบริหารยา CBD (CBD:THC = 20:1) 10 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน พบว่าช่วยลดพัฒนาการสื่อสาร ลดความเครียด ความกังวล และพฤติกรรมก่อกวน (disruptive behavior) ได้อย่างชัดเจน<sup>(21)</sup> ปัจจุบัน Epidiolex<sup>®</sup> ซึ่งมี CBD เป็นส่วนประกอบหลักร้อยละ 99 และ สาร THC ร้อยละ 0.1 ได้รับอนุญาตจาก USFDA ให้ใช้ในโรคลมชักที่พบได้น้อยแต่มีความรุนแรง 2 ชนิด ได้แก่ Lennox-Gastaut syndrome และ Dravet syndrome สำหรับเด็กอายุ 2 ขวบ ขึ้นไป<sup>(25, 27)</sup>

นอกจากผู้ป่วย ASD แล้ว ยังสามารถใช้ในผู้ป่วยที่มีอาการกังวลได้ เนื่องจากกัญชามี THC เป็นส่วนประกอบหลักและมีฤทธิ์ต่อจิตประสาท จากรายงานการให้ Nabilone ขนาด 1 มิลลิกรัม จำนวน 2 ครั้ง/วัน ติดต่อกันนาน 28 วัน สามารถคลายกังวลได้อย่างมีนัยสำคัญ ข้อมูลที่น่าสนใจเพิ่มเติม คือ มีการให้ CBD ซึ่งไม่มีฤทธิ์เสพติดขนาด 400-600 มิลลิกรัม ในผู้ป่วยที่มีภาวะกังวลทั่วไป (generalized social anxiety disorder) พบว่าขนาดดังกล่าวคลายกังวลได้โดยมีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p < 0.001$ ) นอกจากนี้ CBD ยังสามารถคลายกังวลของผู้ป่วยที่มีภาวะกังวลจากการได้รับ THC ซึ่งมีประวัติการใช้กัญชาอีกด้วย<sup>(22)</sup>

ผลของแคนนาบินอยด์ต่อการใช้ประโยชน์ในกลุ่มที่มีอาการเสื่อมของประสาทหรือปกป้องประสาท (Neurodegeneration and neuroprotection) เช่น โรคอัลไซเมอร์ (Alzheimer's disease) หรือโรคพาร์กินสัน (Parkinson's disease) จากผลการทดสอบในสัตว์ทดลอง พบว่าแคนนาบินอยด์มีฤทธิ์ปกป้องการตายและการถูกทำลายของเซลล์สมองจาก Amyloid beta ( $A\beta$ ) มีข้อมูลสนับสนุนว่า THC ขนาดต่ำสามารถกระตุ้นการสร้างเซลล์สมองในส่วนของฮิปโปแคมปัส และเพิ่มความสามารถในการรับรู้ (cognition) ในหนูสูงอายุได้<sup>(28, 29)</sup> การอักเสบของสมองเป็นสาเหตุหลักอย่างหนึ่งของการเกิดโรคอัลไซเมอร์ มีรายงานเพิ่มเติมการกระตุ้น CB2 receptor ด้วยอนุพันธ์ JWH-133 (Tocris Bioscience<sup>®</sup>) ขนาด 0.20 มิลลิกรัม/กิโลกรัม ในหนูถีบจักร (mice) พบว่าช่วยลดอาการอักเสบภาวะเครียดจากออกซิเดชัน (oxidative stress) ลดการถูกทำลายของสมองส่วนความจำได้<sup>(30)</sup>

การใช้กัญชาในการรักษาโรคมะเร็งเป็นอีกโรคหนึ่งที่นักวิจัยและประชาชนให้ความสนใจ มีงานวิจัยจากการควบคุม ECS ทำให้มีผลต่อฤทธิ์ต้านมะเร็ง จากการรวบรวมงานวิจัยเชิงโมเลกุล พบว่าสาร THC CBD และอนุพันธ์แคนนาบินอยด์ เช่น CBC หรือ CBG รวมถึงสารฟลาโวนอยด์ เช่น apigenin, chrysoeriol, kaempferol, luteolin, quercetin, vitexin และ cannflavins เป็นต้น มีฤทธิ์ต้านเซลล์มะเร็งหลายชนิด เช่น มะเร็งเต้านม (breast cancer cells) มะเร็งต่อมลูกหมาก (prostate cancer) มะเร็งตับ (hepatocarcinoma) มะเร็งปอด (lung cancer) มะเร็งเม็ดเลือดขาว (lymphocyte leukemia cells) มะเร็งตับอ่อน (pancreatic cells) และมะเร็งผิวหนัง (melanoma cells) โดยผ่านกลไกเพิ่มการแสดงออกของ CB1 และ CB2 receptors<sup>(13, 23)</sup> การทดสอบในสัตว์ทดลองยังแสดงให้เห็นว่าสามารถยับยั้งการเจริญของเซลล์ (proliferation) กระตุ้นโปรแกรมเซลล์ตาย (apoptosis) ชัดขวางกระบวนการสร้างเส้นเลือดใหม่ (angiogenesis) และการแพร่กระจายของมะเร็ง (tumor invasion/metastasis)<sup>(13, 31, 32)</sup> อย่างไรก็ตามปัจจุบันยังไม่มีองค์การอาหารและยาของประเทศใด รวมทั้ง USFDA อนุญาตให้ใช้กัญชาหรือสารสำคัญจากกัญชาเพื่อการรักษาโรคมะเร็ง

### พิษวิทยาของกัญชา

นอกจากฤทธิ์ในการรักษาความเจ็บป่วยแล้ว กัญชายังมีสารสำคัญที่ออกฤทธิ์ต่อจิตประสาท และทำให้เสพติด ดังนั้นกัญชายังคงถูกจัดเป็นยาเสพติดให้โทษ ถึงแม้ว่าตามประกาศพระราชบัญญัติยาเสพติดให้โทษ (ฉบับที่ 7) พ.ศ. 2562 อนุญาตให้สามารถนำกัญชามาใช้ในกรณีจำเป็นเพื่อประโยชน์ทางการแพทย์ การรักษาผู้ป่วย หรือการศึกษาวิจัยและพัฒนาการศึกษาวิจัยทางการแพทย์ได้<sup>(16)</sup> นอกจากนี้ตามประกาศกระทรวงสาธารณสุข เรื่อง ระบุชื่อยาเสพติดให้โทษในประเภท 5 ซึ่งลงประกาศในราชกิจจานุเบกษา และมีผลบังคับใช้ตั้งแต่วันที่ 15 ธันวาคม 2563 เป็นต้นไป ระบุว่าสามารถใช้ประโยชน์จากส่วนของกัญชา กัญชง ที่ไม่จัดเป็นยาเสพติด ได้แก่ ใบที่ไม่ติดกับช่อดอก กิ่ง ก้าน ลำต้น เปลือก ราก ของกัญชา และเมล็ดของกัญชง รวมถึงสารสกัด CBD และกากที่เหลือจากการสกัดกัญชา กัญชง ซึ่งต้องมีปริมาณ THC ไม่เกิน 0.2% รวมทั้งน้ำมันและสารสกัดจากเมล็ดกัญชง เพื่อใช้ประโยชน์ทางการแพทย์ การศึกษาวิจัย และการผลิตผลิตภัณฑ์สุขภาพ ทั้งนี้ต้องได้มาจากสถานที่ปลูกหรือผลิตในประเทศไทยที่ได้รับอนุญาตเท่านั้น โดยกรณีนำเข้ากัญชา กัญชง สามารถทำได้ แต่ต้องขออนุญาตเป็นยาเสพติด ยกเว้นเฉพาะเปลือกแห้ง แก่นลำต้นแห้ง และเส้นใยแห้ง ที่ไม่จัดเป็นยาเสพติด แต่ส่วนของช่อดอก ใบที่ติดกับช่อดอก และเมล็ดของกัญชา ซึ่งช่อดอกของกัญชง ยังคงจัดเป็นยาเสพติด<sup>(33)</sup> แต่การนำไปผลิตเป็นผลิตภัณฑ์สมุนไพร ยา อาหาร หรือเครื่องสำอาง ต้องมีการขออนุญาตการขึ้นทะเบียนจากสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา โดยมีข้อกำหนดเฉพาะแล้วแต่กฎหมายที่เกี่ยวข้อง เช่น ประเภทของผลิตภัณฑ์ ปริมาณของสาร THC และ CBD ที่ยอมรับให้มีได้ในผลิตภัณฑ์แต่ละประเภท กลุ่มอายุหรือกลุ่มเสี่ยงของผู้บริโภค เป็นต้น ดังนั้นการนำมาใช้จึงมีความจำเป็นอย่างที่ต่อพิจารณาถึงประโยชน์ รวมถึงผลข้างเคียง หรือความเป็นพิษที่อาจเกิดขึ้น เพื่อลดผลเสียหรือผลกระทบที่อาจเกิดขึ้นต่อผู้บริโภค ทั้งการใช้ในระยะสั้นและยาว

การศึกษาพิษเฉียบพลันของกัญชามีรายงานเกี่ยวข้องกับอาการทางจิตประสาท การรับรู้และระบบหมุนเวียนเลือด อาการเคลิบเคลิ้ม (euphoria) หรือความกังวล การเปลี่ยนแปลงประสาทรับรู้ ความจำ และการควบคุมประสาทที่เกี่ยวข้องกับการเคลื่อนไหว ซึ่งจะได้รับผลกระทบเมื่อได้รับเกินขนาดในการรับของร่างกายแต่ละคน (individually variable threshold) รายงานการทดสอบพิษเฉียบพลันของ THC และสารสกัดหยาบกัญชา พบว่าการให้สารสกัดในหนูแรทขนาดระหว่าง 225-3,600 มิลลิกรัม/กิโลกรัม พบการตายของหนูเกิดขึ้นระหว่าง 36-72 ชั่วโมง หลังการให้สารดังกล่าว อัตราการตายพบใน THC เป็นสองเท่าของสารสกัดกัญชา อาการพิษที่พบ ได้แก่ อุณหภูมิลดเฉียบพลัน (acute hypothermia) หายใจช้า (bradypnea) น้ำหนักลดเฉียบพลัน (rapid weight loss) เชื่องซึม (inactivity) เดินเซ (ataxia) กล้ามเนื้อกระตุก (muscle tremors) และนอนราบกับพื้น (prostration) เมื่อให้สารสกัดหยาบกัญชาที่มีปริมาณ THC เท่ากันกับทั้งสองอนุพันธ์ ( $\Delta 9$ -THC และ  $\Delta 8$ -THC) พบอาการความผิดปกติไม่แตกต่างกัน

ในขณะที่การให้ THC ขนาด 3,000-9,000 มิลลิกรัม/กิโลกรัม ในสุนัขและลิงไม่พบการตายเกิดขึ้น อาการที่พบคล้ายอาการในหนูแต่ไม่รุนแรง รวมถึงอาการอื่น ๆ เช่น ง่วงซึม (drowsiness, anaesthesia) น้ำลายไหล (salivation) และไม่พบการเปลี่ยนแปลงสำคัญทางพยาธิวิทยา<sup>(34)</sup> จากการศึกษาพิษเฉียบพลันของ THC ในหนูแรท มีรายงานถึงความเป็นพิษที่ทำให้สัตว์ทดลองตายร้อยละ 50 ( $LD_{50}$ ) มีค่าเท่ากับ 28.6, 372.9 และ 666.1 มิลลิกรัม/กิโลกรัม จากการให้ยาแบบ intravenous injection (IV), intraperitoneal injection (IP) และ intragastric (IG) ตามลำดับ โดยพบการตายจากการให้ยาแบบ IV ภายใน 15 นาที ในขณะที่แบบ IP หรือ IG พบการตายเกิดขึ้นภายใน 10-36 ชั่วโมง หลังการให้ยา ซึ่งพบอาการที่เป็นพิษ ได้แก่ ตัวสั่น ท้องเสีย และน้ำตาไหล (lacrimation)<sup>(35)</sup> ส่วน CBD ไม่พบอาการพิษเฉียบพลันทางคลินิกหรือผลข้างเคียงอันตราย จากการทดสอบให้ผู้เข้าร่วมโครงการรับประทานขนาด 15 - 160 มิลลิกรัม ได้รับไอระเหยขนาด 0.15 มิลลิกรัม/กิโลกรัม หรือการฉีดแบบ IV ขนาด 5-30 มิลลิกรัม<sup>(36)</sup> จากรายงานพิษเฉียบพลันในมนุษย์ที่ใช้กัญชาและผลิตภัณฑ์จากกัญชา (มี THC เป็นส่วนประกอบ 50-4,000 มิลลิกรัม/แพ็คหรือยางกัญชา (resin) หรือสารสกัดน้ำมันเข้มข้น จำนวน 253 คน ในรัฐอลาสกาและโอเรกอน ประเทศสหรัฐอเมริกา พบว่าพิษที่เกิดขึ้นส่วนใหญ่ คือ ทำให้หัวใจเต้นเร็ว (tachycardia) และกระตุ้นประสาท (neuroexcitation) จากการได้รับในรูปไอระเหยมากกว่ารูปแบบรับประทานทางปาก ในจำนวนนี้มีคนไข้ 8 ราย ต้องได้รับการดูแลในห้องฉุกเฉิน และเสียชีวิต 1 ราย<sup>(37)</sup>

จากผลการศึกษาพิษเรื้อรัง มีรายงานการให้สาร THC ทางปาก ขนาด 50, 250, 400, 500 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน และสารสกัดหยากัญชาขนาด 150, 750, 1,200, 1,500 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน ในหนูแรทติดต่อกันเป็นระยะเวลา 119 วัน พบการตายเกิดขึ้นภายใน 36-72 ชั่วโมง หลังการให้สาร THC พบอาการซึม หลังจากสัปดาห์แรกมีพฤติกรรมที่อยู่ไม่นิ่ง (hyperactivity) ก้าวร้าว และเกร็ง น้ำหนักตัวและน้ำหนักอวัยวะสัมพันธ์ลดลง เช่น มดลูก รังไข่ และม้าม อาจมีพิษเรื้อรังต่อระบบต่อมไร้ท่อ (endocrinologic system)<sup>(38)</sup> การทดสอบพิษเรื้อรังทางคลินิกของ CBD ไม่พบความเป็นพิษหรืออาการความผิดปกติเกิดขึ้น ในอาสาสมัครที่รับประทานขนาด 10 มิลลิกรัม/วัน ติดต่อกัน 21 วัน หรือในผู้ป่วยลมชักที่ได้รับขนาด 200-300 มิลลิกรัม/วัน ติดต่อกัน 135 วัน<sup>(36)</sup> ทั้งนี้ยังมีรายงานการใช้กัญชาในมนุษย์เป็นเวลานาน พบอาการที่เกิดความผิดปกติต่อจิตประสาท ได้แก่ ซึมเศร้า กังวล โรควิตไบโพลาร์ ขาดแรงใจ ส่วนการสูบกัญชา พบว่ามีผลต่อระบบหายใจโดยตรง ได้แก่ ความหนาแน่นปอดลดลง เนื่องจากที่ปอด ปอดอักเสบเรื้อรัง<sup>(39)</sup> มีการศึกษารวบรวมข้อมูลจากผู้ใช้งานกัญชาสัปดาห์ละครั้งหรือน้อยกว่าในประเทศสหรัฐอเมริกาจำนวน 1,913 คน พบว่าปริมาณกัญชาที่ได้รับมีผลโดยตรงต่อระบบหลอดเลือดหัวใจ อาการที่สำคัญ ได้แก่ ภาวะกล้ามเนื้อหัวใจตาย (myocardial infarction)<sup>(40)</sup> และหัวใจเต้นผิดปกติ (cardiac arrhythmias)<sup>(41)</sup> นอกจากนี้ยังพบว่า การเสวกัญชาอย่างหนักทำให้เกิดการสูญเสียมวลกระดูก<sup>(39)</sup>

ความเป็นพิษอื่น ๆ เช่น การทดสอบแนวโน้มของ THC ต่อการเกิดมะเร็งในหนูถีบจักรขนาด 0-500 มิลลิกรัม/กิโลกรัม และหนูแรท 0-50 มิลลิกรัม/กิโลกรัม เป็นระยะเวลา 2 ปี พบว่า THC ไม่มีความสัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญต่อการเกิดมะเร็ง (carcinogenicity) หรือฤทธิ์ก่อกลายพันธุ์ (mutagenicity) เนื่องจากไม่พบอุบัติการณ์ของมะเร็งสัมพันธ์กับขนาดของสารที่ให้<sup>(42, 43)</sup> รายงานทางระบาดวิทยาของการเสวกัญชาต่อการเกิดมะเร็งบางชนิด เช่น มะเร็งปอด<sup>(44)</sup> มะเร็งคอ<sup>(45)</sup> มะเร็งต่อมลูกหมาก มะเร็งรังไข่<sup>(46, 47)</sup> และมะเร็งสมอง (ไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างปริมาณและอุบัติการณ์)<sup>(48)</sup> พบว่ายังไม่มีความชัดเจน เนื่องจากลักษณะการเสวกัญชาจะใช้ขนาด การหายใจเข้าลึกและกักควันในทางเดินหายใจมากกว่าการสูบบุหรี่ทั่วไป<sup>(49)</sup> รวมถึงผู้เสวกัญชาส่วนใหญ่มีพฤติกรรมเสี่ยง เช่น สูบบุหรี่หรือดื่มเครื่องดื่มแอลกอฮอล์ร่วมด้วยเป็นประจำ



## วิจารณ์

กัญชาเป็นพืชที่มีความน่าสนใจเนื่องจากมีประวัติความเป็นมายาวนาน โดยเฉพาะกัญชามีการอ้างอิงแหล่งกำเนิดในประเทศไทยและภูมิภาคเอเชีย<sup>(10, 11, 14)</sup> แม้จะเป็นพืชเสพติดและออกฤทธิ์ต่อจิตประสาท ปัจจุบันในหลายประเทศมีการอนุญาตให้ครอบครองหรือสนับสนุนการปลูกเป็นพืชเศรษฐกิจ ซึ่งมีการออกกฎหมายควบคุมและแนวปฏิบัติอย่างชัดเจน เช่น บางรัฐในสหรัฐอเมริกา แคนาดา ออสเตรเลีย และบางประเทศในยุโรป<sup>(7)</sup> สำหรับประเทศไทยในปัจจุบันหลายหน่วยงานทั้งภาครัฐและเอกชนได้ดำเนินการศึกษาวิจัยเพื่อนำมาใช้ทางการแพทย์ภายใต้พระราชบัญญัติยาเสพติดให้โทษฉบับใหม่ (ฉบับที่ 7) พ.ศ. 2562 กัญชาเป็นพืชล้มลุกอายุสั้นและสามารถผสมข้ามสายพันธุ์ได้ นอกจากนี้ยังมีความพยายามจากนักคัดเลือกสายพันธุ์และปรับปรุงพันธุกรรมพืชเพื่อใช้ประโยชน์ จึงทำให้เกิดความหลากหลายของสายพันธุ์ (genetics) ที่มีลักษณะทางกายภาพ (morphology) รวมถึงชนิดและปริมาณสารสำคัญแตกต่างกันไป ซึ่งอาจแบ่งได้เป็น สายพันธุ์ผสมที่ให้ THC สูง (24-32%) เช่น สายพันธุ์ Chem BerryD, Bruce Banner BX2.0, Hulk berry, Original Glue และ Girl Scout cookies หรือสายพันธุ์ผสมที่ให้ CBD สูง (6-20%) แต่ THC ต่ำ (<0.5%) เช่น สายพันธุ์ Cannatonic, CBD Therapy, Candida (CD-1), Juanita La Lagrimosa และ OG Kush CBD เป็นต้น นอกจากนี้ยังมีกัญชาสายพันธุ์ไทยที่ได้รับยกย่องว่าเป็นสายพันธุ์ที่ดีที่สุดในโลกสายพันธุ์หนึ่งคือ สายพันธุ์ทางกระรอก (Thai Stick) แต่มีแนวโน้มที่มีปริมาณ THC สูง<sup>(50, 51)</sup> จึงเป็นความท้าทายสำคัญสำหรับการนำกัญชาสายพันธุ์ไทยมาใช้ประโยชน์ทางการแพทย์ นอกจากปริมาณสารสำคัญที่เป็นผลมาจากสายพันธุ์แล้ว ปัจจัยด้านสิ่งแวดล้อม กรรมวิธีการปลูกและการเก็บเกี่ยว ส่งผลให้กัญชาที่ได้มีปริมาณ THC ไม่คงที่ และมีแนวโน้มเกินมาตรฐานตามที่กฎหมายกำหนด<sup>(7)</sup> สารพฤกษเคมีหลักในกัญชา คือ แคนนาบินอยด์ โดยเฉพาะ CBD ที่มีการวิจัยและผลิตเป็นยารักษาโรคลมชักร้ายแรง ส่วน THC และอนุพันธ์พบฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาที่สำคัญ เช่น ฤทธิ์แก้ปวดและลดอาการเกร็งจากโรคระบบประสาทผิดปกติ กระตุ้นความอยากอาหารในผู้ป่วยที่ได้รับเคมีบำบัด อย่างไรก็ตามกัญชาพบรายงานความเป็นพิษที่เกิดขึ้น โดยเฉพาะพิษต่อจิตประสาทของสาร THC เมื่อการเสพไอระเหยจะพบว่ามีสารเคมีเกิดขึ้นมากกว่า 2,000 ชนิด สารบางชนิด เช่น สารประกอบไนโตรเจน เป็นสารก่อมะเร็ง และ THC สามารถดูดซึมทางปอดและผ่านเข้าสู่กระแสเลือดได้ภายในไม่กี่วินาที สามารถตรวจพบในพลาสมามากกว่าร้อยละ 90 ภายใน 10 นาที ส่วนการให้ทางปากจะสามารถตรวจได้ช้ากว่า (ภายใน 2 ชั่วโมง) และสามารถจับกับตัวรับในเซลล์ได้หลากหลายทั้ง CB1, CB2, opioid และ benzodiazepine receptors<sup>(49)</sup> ทำให้เกิดพิษเฉียบพลันเมื่อได้รับขนาดสูง และก่อให้เกิดอาการผิดปกติของ ปอด หัวใจ กระดูก หรือก่อมะเร็งได้เมื่อมีการเสพอย่างต่อเนื่อง หากประเทศไทยจะนำกัญชาเพื่อใช้ประโยชน์ทางการแพทย์แล้ว แนวทางเบื้องต้นน่าจะใช้กัญชาที่พิสูจน์แล้วว่าเป็นสายพันธุ์กัญชาที่ควบคุมปริมาณ CBD และ THC ได้โดยควบคุมสภาวะแวดล้อมการปลูกและการผลิตจะทำให้ได้ตัวอย่างกัญชาที่มีคุณภาพและถูกต้องตามกฎหมาย โดยกัญชาที่มี CBD สูง THC ต่ำ เพื่อใช้ในกลุ่มอาการลมชัก คลายกังวล หรืออาจพัฒนาเป็นยาต้านมะเร็งบางชนิดได้ กัญชาที่มี THC สูงสามารถพัฒนามาใช้ทางการแพทย์สำหรับบรรเทาอาการปวดที่สำคัญ โรคทางระบบประสาท หรือบรรเทาผลข้างเคียงจากการใช้เคมีบำบัด ซึ่งต้องพิจารณาความเป็นพิษหรือความเสี่ยงที่อาจเกิดขึ้นอย่างรอบคอบ

## สรุป

กัญชาและกัญชงเป็นพืชชนิดเดียวกัน (species) ที่มีความหลากหลายของสายพันธุ์ (varieties) ปัจจัยทางพันธุกรรมและสิ่งแวดล้อมมีผลต่อปริมาณสารสำคัญในกัญชา ทั้ง THC และ CBD และสารพฤกษเคมีอื่น ๆ โดยทั่วไปสายพันธุ์กัญชงที่ปลูกในประเทศไทยจะมีปริมาณ THC น้อยกว่าร้อยละ 1.0 เมื่อเปรียบเทียบกับกัญชาสายพันธุ์อื่น ๆ ฤทธิ์สำคัญที่นำมาใช้ทางการแพทย์จะอ้างอิงปริมาณสารสำคัญ ซึ่ง THC และอนุพันธ์มีฤทธิ์แก้ปวดโดยเฉพาะปวดจากโรคทางระบบประสาท กระตุ้นความอยากอาหารและลดอาการคลื่นไส้จากการใช้เคมีบำบัด ช่วยปกป้องและ

กระตุ้นการสร้างเซลล์สมอง ส่วน CBD มีฤทธิ์บรรเทาอาการลมชัก ลดอาการวิตกกังวลทั้งในเด็กกลุ่มอาการออทิสติก หรือในผู้ป่วยที่มีประวัติการเสพยาเสพติด ทั้ง THC และ CBD มีฤทธิ์ต้านเซลล์มะเร็ง THC ก่อให้เกิดพิษเฉียบพลันและเรื้อรังในสัตว์ทดลองได้เมื่อได้รับสารในปริมาณสูงและระยะเวลาาน ในขณะที่ CBD ไม่พบรายงานอาการความเป็นพิษ หรือผลข้างเคียงร้ายแรง

## กิตติกรรมประกาศ

คณะผู้นิพนธ์ขอขอบพระคุณเจ้าหน้าที่ห้องปฏิบัติการพิษวิทยาพืช สถาบันวิจัยสมุนไพร กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ ที่ให้ความอนุเคราะห์ข้อมูลด้านพฤกษศาสตร์ของพืชกัญชา และมหาวิทยาลัย Liverpool John Moores เมืองลิเวอร์พูล สหราชอาณาจักร ในการใช้เครื่องมืออิเล็กทรอนิกส์และการเข้าถึงวารสารต่างประเทศ

## เอกสารอ้างอิง

1. Small E, Cronquist A. A practical and natural taxonomy for Cannabis. Taxon 1976; 25(4): 405-35.
2. Hillig KW. Genetic evidence for speciation in Cannabis (Cannabaceae). Genet Resour Crop Evol 2005; 52(2): 161-80.
3. Watts G. Cannabis confusions. BMJ 2006; 332(7534): 175-6.
4. Piomelli D, Russo EB. The Cannabis sativa versus Cannabis indica debate: an interview with Ethan Russo, MD. Cannabis Cannabinoid Res 2016; 1(1): 44-6.
5. Woodbridge M, ผู้แต่ง. วารุณี เสวตประวิชกุล, สุชาติ นิลกำแพง วิลคินส์, ธรรศ ธารีสุขวิชกุล, ผู้แปล ข้อมูลเบื้องต้นเกี่ยวกับกัญชาทางการแพทย์: หนังสือแนะนำการใช้กัญชาเพื่อบำบัดโรค. กรุงเทพฯ: องค์การเภสัชกรรม; 2562.
6. ประภัสสร ทิพรรัตน์. พืชกัญชา: ความรู้ทั่วไปและการตรวจสอบสารสำคัญ. [ออนไลน์]. 2563; [สืบค้น 10 ก.พ. 2563]; [17 หน้า]. เข้าถึงได้ที่: URL: <https://www.oncb.go.th/ncsmi/cannabis4/พืชกัญชา%20%20ความรู้ทั่วไปและการตรวจสอบสารสำคัญ.pdf>.
7. Pollio A. The name of Cannabis: a short guide for Nonbotanists. Cannabis Cannabinoid Res 2016; 1(1): 234-8.
8. ราชบัณฑิตยสถาน. หนังสืออนุกรมวิธานพืช อักษร ก. พิมพ์ครั้งที่ 2. กรุงเทพฯ: หจก. อรุณการพิมพ์; 2547.
9. Anderson LC. Leaf variation among Cannabis species from a controlled garden. Bot Mus Lealf Harv Univ 1980; 28(1): 61-9.
10. McPartland JM. Cannabis systematics at the levels of family, genus, and species. Cannabis Cannabinoid Res 2018; 3(1): 203-12.
11. Hanus LO, Meyer SM, Munoz E, Tagliatalata-Scafati O, Appendino G. Phytocannabinoids: a unified critical inventory. Nat Prod Rep 2016; 33(12): 1357-92.
12. Hill AJ, Williams CM, Whalley BJ, Stephens GJ. Phytocannabinoids as novel therapeutic agents in CNS disorders. Pharmacol Ther 2012; 133(1): 79-97.
13. Moreau M, Ibeh U, Decosmo K, Bih N, Yasmin-Karim S, Toyang N, et al. Flavonoid derivative of Cannabis demonstrates therapeutic potential in preclinical models of metastatic pancreatic cancer. Front Oncol 2019; 9: 660. (9 pages).

14. Bonini SA, Premoli M, Tambaro S, Kumar A, Maccarinelli G, Memo M, et al. *Cannabis sativa*: a comprehensive ethnopharmacological review of a medicinal plant with a long history. *J Ethnopharmacol* 2018; 227: 300-15.
15. Sirikantaramas S, Taura F. Cannabinoids: biosynthesis and biotechnological applications. In: Chandra S, Lata H, ElSohly MA, editors. *Cannabis sativa L - botany and biotechnology*. Champaign, Illinois: Springer International Publishing; 2017. p. 183-206.
16. กรมการแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข. คำแนะนำการใช้กัญชาทางการแพทย์. ฉบับปรับปรุงครั้งที่ 1/2562. [ออนไลน์]. 2562; [สืบค้น 10 ก.พ. 2563]; [18 หน้า]. เข้าถึงได้ที่: URL: [https://www.chiangmaihealth.go.th/cmpho\\_web/document/190609156008311353.PDF](https://www.chiangmaihealth.go.th/cmpho_web/document/190609156008311353.PDF).
17. Lu H-C, Mackie K. An introduction to the endogenous cannabinoid system. *Biol Psychiatry* 2016; 79(7): 516-25.
18. Whiting PF, Wolff RF, Deshpande S, Di Nisio M, Duffy S, Hernandez AV, et al. Cannabinoids for medical use: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2015; 313(24): 2456-73.
19. Aran A, Cassuto H, Lubotzky A, Wattad N, Hazan E. Brief report: cannabidiol-rich cannabis in children with autism spectrum disorder and severe behavioral problems—a retrospective feasibility study. *J Autism Dev Disord* 2019; 49(3): 1284-8.
20. Scherma M, Satta V, Collu R, Boi MF, Usai P, Fratta W, et al. Cannabinoid CB1/CB2 receptor agonists attenuate hyperactivity and body weight loss in a rat model of activity-based anorexia. *Br J Pharmacol* 2017; 174(16): 2682-95.
21. Szaflarski JP, Bebin EM, Cutter G, DeWolfe J, Dure LS, Gaston TE, et al. Cannabidiol improves frequency and severity of seizures and reduces adverse events in an open-label add-on prospective study. *Epilepsy Behav* 2018; 87: 131-6.
22. Lim K, See YM, Lee J. A systematic review of the effectiveness of medical cannabis for psychiatric, movement and neurodegenerative disorders. *Clin Psychopharmacol Neurosci* 2017; 15(4): 301-12.
23. Daris B, Verboten MT, Knez Z, Ferk P. Cannabinoids in cancer treatment: therapeutic potential and legislation. *Bosn J Basic Med Sci* 2019; 19(1): 14-23.
24. Svendsen KB, Jensen TS, Bach FW. Does the cannabinoid dronabinol reduce central pain in multiple sclerosis? Randomised double blind placebo controlled crossover trial. *BMJ*. 2004; 329(7460): 253. (8 pages).
25. Nurmikko TJ, Serpell MG, Hoggart B, Toomey PJ, Morlion BJ, Haines D. Sativex successfully treats neuropathic pain characterised by allodynia: a randomised, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Pain* 2007; 133(1-3): 210-20.
26. Rice J, Cameron M. Cannabinoids for treatment of MS symptoms: state of the evidence. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2018; 18(8): 50. (10 pages).
27. US FDA. FDA approves first drug comprised of an active ingredient derived from marijuana to treat rare, severe forms of epilepsy. [online]. 2018; [cited 2020 Feb 10]; [3 screens]. Available from: URL: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-drug-comprised-active-ingredient-derived-marijuana-treat-rare-severe-forms>.

28. Suliman NA, Taib CNM, Moklas MAM, Basir R. Delta-9-Tetrahydrocannabinol ( $\Delta$ 9-THC) induce neurogenesis and improve cognitive performances of male sprague dawley rats. *Neurotoxic Res* 2018; 33(2): 402-11.
29. Bilkei-Gorzo A, Albayram O, Draffehn A, Michel K, Piyanova A, Oppenheimer H, et al. A chronic low dose of  $\Delta$ 9-tetrahydrocannabinol (THC) restores cognitive function in old mice. *Nat Med* 2017; 23(6): 782-7.
30. Aso E, Juves S, Maldonado R, Ferrer I. CB2 cannabinoid receptor agonist ameliorates Alzheimer-like phenotype in A $\beta$ PP/PS1 mice. *J Alzheimers Dis* 2012; 35(4): 847-58.
31. Chakravarti B, Ravi J, Ganju RK. Cannabinoids as therapeutic agents in cancer: current status and future implications. *Oncotarget* 2014; 5(15): 5852-72.
32. Velasco G, Sanchez C, Guzman M. Endocannabinoids and cancer. *Handb Exp Pharmacol* 2015; 231: 449-72.
33. ประกาศกระทรวงสาธารณสุข เรื่อง ระบุชื่อยาเสพติดให้โทษในประเภท 5 (พ.ศ. 2563). ราชกิจจานุเบกษา เล่ม 137 ตอนพิเศษ 290 ง (วันที่ 14 ธันวาคม 2563). หน้า 33-34.
34. Thompson GR, Rosenkrantz H, Schaeppi UH, Braude MC. Comparison of acute oral toxicity of cannabinoids in rats, dogs and monkeys. *Toxicol Appl Pharmacol* 1973; 25(3): 363-72.
35. Phillips RN, Turk RF, Forney RB. Acute toxicity of  $\Delta$ 9-tetrahydrocannabinol in rats and mice. *Proc Soc Exp Biol Med* 1971; 136(1): 260-3.
36. Bergamaschi MM, Queiroz RH, Zuardi AW, Crippa JA. Safety and side effects of cannabidiol, a Cannabis sativa constituent. *Curr Drug Saf* 2011; 6(4): 237-49.
37. Noble MJ, Hedberg K, Hendrickson RG. Acute cannabis toxicity. *Clin Toxicol (Phila)* 2019; 57(8): 735-42.
38. Thompson GR, Mason MM, Rosenkrantz H, Braude MC. Chronic oral toxicity of cannabinoids in rats. *Toxicol Appl Pharmacol* 1973; 25(3): 373-90.
39. Reece AS. Severe multisystem dysfunction in a case of high level exposure to smoked cannabis. *BMJ Case Rep* 2009; 2009. (7 pages).
40. Mukamal KJ, Maclure M, Muller JE, Mittleman MA. An exploratory prospective study of marijuana use and mortality following acute myocardial infarction. *Am Heart J* 2008; 155(3): 465-70.
41. Korantzopoulos P, Liu T, Papaioannides D, Li G, Goudevenos JA. Atrial fibrillation and marijuana smoking. *Int J Clin Pract* 2008; 62(2): 308-13.
42. Chan PC, Sills RC, Braun AG, Haseman JK, Bucher JR. Toxicity and carcinogenicity of  $\Delta$ 9-tetrahydrocannabinol in Fischer rats and B6C3F1 mice. *Fundam Appl Toxicol* 1996; 30(1): 109-17.
43. Marselos M, Karamanakos P. Mutagenicity, developmental toxicity and carcinogenicity of cannabis. *Addict Biol* 1999; 4(1): 5-12.
44. Aldington S, Harwood M, Cox B, Weatherall M, Beckert L, Hansell A, et al. Cannabis use and risk of lung cancer: a case-control study. *Eur Respir J* 2008; 31(2): 280-6.



45. Hashibe M, Ford DE, Zhang Z-F. Marijuana smoking and head and neck cancer. *J Clin Pharmacol* 2002; 42(S1): 103S-7S.
46. Sidney S, Quesenberry CP, Friedman GD, Tekawa IS. Marijuana use and cancer incidence (California, United States). *Cancer Causes Control* 1997; 8(5): 722-8.
47. Daling JR, Doody DR, Sun X, Trabert BL, Weiss NS, Chen C, et al. Association of marijuana use and the incidence of testicular germ cell tumors. *Cancer* 2009; 115(6): 1215-23.
48. Efird JT, Friedman GD, Sidney S, Klatsky A, Habel LA, Udaltsova NV, et al. The risk for malignant primary adult-onset glioma in a large, multiethnic, managed-care cohort: cigarette smoking and other lifestyle behaviors. *J Neurooncol* 2004; 68(1): 57-69.
49. Sharma P, Murthy P, Bharath MM. Chemistry, metabolism, and toxicology of cannabis: clinical implications. *Iran J Psychiatry* 2012; 7(4): 149-56.
50. วิศรา สุวรรณ. ความหลากหลายของสายพันธุ์กัญชา. [ออนไลน์]. 2562; [สืบค้น 5 พ.ย. 2563]; [4 หน้า]. เข้าถึงได้ที่: URL: <https://erp.mju.ac.th/articleDetail.aspx?qid=1065>.
51. ส. สุทธิพันธ์. กัญชา สรรพยาแห่งความหวัง. [ออนไลน์]. 2563; [สืบค้น 5 พ.ย. 2563]; [23 หน้า]. เข้าถึงได้ที่: URL: [https://www.satapornbooks.co.th/imgadmins/product\\_pdf/201910\\_01\\_Kaancha.pdf](https://www.satapornbooks.co.th/imgadmins/product_pdf/201910_01_Kaancha.pdf).

---

# Pharmacological and Toxicological Effects of Cannabis

---

Sarayut Radapong<sup>1</sup> Praw Suppajariyawat<sup>1</sup> and Methin Phadungkit<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Medicinal Plant Research Institute, Department of Medical Sciences, Tiwanond Road, Mueang District, Nonthaburi 11000

<sup>2</sup>Faculty of Pharmacy, Maha Sarakham University, Kantharawichai District, Maha Sarakham 44150, Thailand

**ABSTRACT** *Cannabis sativa* L. is a plant with several varieties, which have different physical characteristics. The main phytochemical compounds in cannabis are cannabinoids; the two well-known groups of constituents are  $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol (THC) and cannabidiol (CBD). The THC/CBD proportion can cause the drug addiction and be used as a criteria for identification of cannabis strains. From the literature reviews, cannabis and its active compounds presented various interesting pharmacological effects. THC and its derivatives showed analgesic effects, especially pain from neurological disorders, enhancing appetite and reducing nausea from chemotherapy, protecting and stimulating the production of brain cells. CBD, on the other hand, was found to relieve epilepsy, reducing anxiety in children with autism or patients with a history of cannabis use. Both THC and CBD were also shown anti-cancer activity. However, its toxicity was reported, especially THC, causing acute and chronic toxicity in laboratory animals received high doses and prolonged period. Abnormalities were also found in long-term cannabis use including lung, coronary artery disorders and bone loss. Whereas, CBD has not been reported any toxicity or serious side effects in clinical trial.

**Keywords:** Cannabis, Pharmacology, Toxicology



# ใบสมัครเป็นสมาชิก วารสารกรมวิทยาศาสตร์การแพทย์

ชื่อ.....

ที่อยู่.....

อาชีพ.....

โทรศัพท์.....

ต้องการรับ วารสารกรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ เวลา 1 ปี (4 ฉบับ) เป็นเงิน 200.- บาท

ตั้งแต่ปี.....

พร้อมนี้ได้ส่ง

ธนาคัติ

ตัวแลกเงินไปรษณีย์

เงินสด

ส่งจ่าย

นางสาวน้ำฝน น้อยประเสริฐ

ห้องสมุดกรมวิทยาศาสตร์การแพทย์

ซอยโรงพยาบาลบําราศนราดรุร ถนนติวานนท์ นนทบุรี 11000

โทร. 0-2589-9850-8 ต่อ 99339

**E-mail**.....

ส่งจ่าย ปณฝ. กระทรวงสาธารณสุข รหัสไปรษณีย์ 11000

