

Evidence of Cannabis for Medical Uses and Its Indications: An Evidence-Based Comparison between Thai Traditional Medicine and Western Medicine

Jintaphap Duangdamrong*, Kulphassorn Jamparngernthaweesri*, Yaowares Sathiyos**,
Sirikan Poopong*, Natchagorn Lumlerdkij*, Pravit Akarasereenont*

*Center of Applied Thai Traditional Medicine, Faculty of Medicine Siriraj Hospital, Mahidol University, Bangkok,

**Applied Thai traditional medicine practitioner, Independent Scholar, Sakon Nakhon, Thailand

Siriraj Medical Bulletin 2022;15(3): 155-163

Abstract

According to the Enactment of the Narcotics Act (No. 7), B.E. 2562 (2019), cannabis is eased from being a category 5 narcotic drug list. It was permitted only for research and medical use, causing controversial how cannabis affects to human health. Therefore, the objective of this article is to establish an understanding and awareness of cannabis use. This article reviews the scientific evidence of active ingredient and extract from *Cannabis sativa* L. The cannabis contains many types of Cannabinoids. Two main components are Cannabidiol (CBD) and Delta-9-tetrahydrocannabinol (THC). CBD, used for relieving chronic pain and anti-epileptic, has non-psychoactive effects. THC containing psychoactive effects is used to relieve vomiting, nausea, and enhance appetite. Other Cannabinoids compounds have various pharmacological actions. However, the administration of active compounds or cannabis extract can cause side effects. The common side effects are neurological. According to the available evidence, similar indications of Thai traditional medicines containing cannabis and cannabinoids-based medicine are antiemetic and appetite booster.

Keywords: *Cannabis sativa* L.; cannabis; Cannabinoid; Cannabidiol; Tetrahydrocannabinol

Correspondence to: Jintaphap Duangdamrong

Email: jintaphap.dua@mahidol.edu

Received: 10 February 2022

Revised: 1 April 2022

Accepted: 29 April 2022

<http://dx.doi.org/10.33192/smb.v15i3.256111>

หลักฐานเชิงประจักษ์ของการใช้กัญชาทางการแพทย์ และการเปรียบเทียบกับข้อบ่งใช้ตำรับยาสมุนไพรตามองค์ความรู้การแพทย์แผนไทยกับการแพทย์แผนตะวันตก

จินตภาพ ดวงดำรงค์*, ฤกษ์สสรณ์ จำปาเงินทรีศรี*, เยาวเรศ สติยศ**, สิริกานต์ ภูโปร่ง*, ณัชร ลำเลิศกิจ*, ประวิทย์ อัครเสริณนท์*

*สถานการแพทย์แผนไทยประยุกต์ คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล กรุงเทพมหานคร, **แพทย์แผนไทยประยุกต์ นักวิชาการอิสระ สกลนคร

บทคัดย่อ

จากการประกาศใช้ พระราชบัญญัติยาเสพติดให้โทษ (ฉบับที่ 7) พ.ศ. 2562 ทำให้กัญชาถูกผ่อนปรนจากการเป็นยาเสพติดประเภทที่ 5 เฉพาะเพื่อนำมาใช้ทางการแพทย์ และการวิจัย มีการถกเถียงกันอย่างกว้างขวางว่าหากมีการใช้กัญชาอย่างแพร่หลายจะส่งผลกระทบต่อสุขภาพอย่างไร เพื่อสร้างความเข้าใจ ความตระหนักในการนำกัญชาไปใช้ บทความนี้จึงได้รวบรวมหลักฐานเชิงประจักษ์ของสารสำคัญ และสารสกัดจากกัญชา พบว่า กัญชามีสารสำคัญในกลุ่ม Cannabinoids หลายตัว เช่น สาร Cannabidiol (CBD) ออกฤทธิ์ต้านอาการลมชัก บรรเทาอาการปวดเรื้อรัง ไม่ออกฤทธิ์ต่อระบบประสาท Delta-9-tetrahydrocannabinol (THC) ออกฤทธิ์ต้านอาเจียน และเจริญอาหาร แต่ถ้าใช้ในปริมาณสูงจะออกฤทธิ์กระตุ้นประสาท ส่วน Cannabinoids ชนิดอื่น ๆ มีการออกฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาที่หลากหลาย นอกจากนี้ยังสามารถพบอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้สารสำคัญ หรือสารสกัดจากกัญชาได้ อาการที่พบได้บ่อยที่สุด คือ อาการทางระบบประสาท จากหลักฐานเชิงประจักษ์ที่สืบค้นพบว่า กลุ่มอาการที่มีข้อบ่งใช้ของตำรับยาที่มีส่วนประกอบของกัญชาทางการแพทย์แผนไทย กับสารสกัดจากกัญชาทางการแพทย์แผนตะวันตกมีความสอดคล้องกัน เช่น การกระตุ้นความอยากอาหาร และบรรเทาอาการคลื่นไส้ อาเจียน

คำสำคัญ: กัญชา; สารสำคัญจากกัญชา; Cannabinoid; Cannabidiol; Tetrahydrocannabinol

บทนำ

กฎหมายควบคุมกัญชายังคงเป็นประเด็นที่ทั่วโลกให้ความสนใจ และยังถกเถียงกันอยู่เสมอ แม้ความคิดเห็นของผู้นำจากหลากหลายประเทศมีแนวโน้มที่จะอนุญาตให้ใช้กัญชาในการรักษาโรค และเพื่อการสันติทางการได้ เช่น ประเทศแคนาดา ออสเตรเลีย เป็นต้น บางประเทศอาจจะอนุญาตให้ใช้กัญชาใช้ทางการแพทย์ได้ แต่ไม่อนุญาตเพื่อการสันติทางการ เช่น สหราชอาณาจักร เป็นต้น หรือแม้กระทั่งบางประเทศที่ยังคงกำหนดให้กัญชามีสถานะเป็นยาเสพติดให้โทษที่ผิดกฎหมายที่ไม่มีการอนุญาตให้ใช้ในกรณีใด ๆ เช่น บางรัฐในประเทศสหรัฐอเมริกา เป็นต้น¹

การใช้กัญชาเป็นยาในการแพทย์แผนตะวันตก ถูกนำมาใช้โดยพัฒนามาจากสารสำคัญ หรือสารสกัดจากกัญชา ที่ได้รับการขึ้นทะเบียนเป็นยารักษาโรคอย่างถูกต้อง และเป็นที่รู้จักอย่างแพร่หลายในหลายประเทศ ได้แก่ Nabiximols (ชื่อทางการค้า Sativex®) ซึ่งมีข้อบ่งใช้เพื่อบรรเทาอาการกล้ามเนื้อหดเกร็ง (spasticity) และอาการอื่น ๆ ในผู้ป่วย โรคปลอกประสาทอักเสบ (multiple sclerosis)

ในประเทศแคนาดา สหราชอาณาจักร และหลายประเทศในทวีปยุโรป และอีกชนิด คือ Cannabidiol (ชื่อทางการค้า Epidiolex®) ซึ่งมีข้อบ่งใช้ในการรักษาอาการชักที่สัมพันธ์กับ Dravet Syndrome (DS) และ Lennox-Gastaut Syndrome (LGS) ในสหรัฐอเมริกา นอกจากนี้ยังมีการนำยาเหล่านี้ไปใช้ในผู้ป่วยมะเร็งเพื่อบรรเทาอาการจากตัวโรค เช่น อาการปวดเรื้อรัง เบื่ออาหาร หรืออาการคลื่นไส้ อาเจียนที่เป็นผลข้างเคียงจากเคมีบำบัด รวมถึงอาการอื่น ๆ นอกเหนือจากที่กล่าวมาแล้ว² ซึ่งในอนาคตอาจมีการนำเข้ายาเหล่านี้มาใช้ในประเทศไทย

สำหรับประเทศไทยได้มีการประกาศใช้ พรบ.ยาเสพติดให้โทษ (ฉบับที่ 7) พ.ศ. 2562 ให้กัญชาถูกผ่อนปรนจากการเป็นยาเสพติดประเภทที่ 5 เพื่อนำมาใช้ทางการแพทย์ และการวิจัยได้ แต่ยังไม่อนุญาตให้ใช้กัญชาเพื่อการสันติทางการ นอกจากนี้รัฐบาลไทยยังมีนโยบายผลักดันให้ กัญชง (hemp) และกัญชา (cannabis) เป็นพืชเศรษฐกิจใหม่ และอยู่ระหว่างการออกระเบียบกฎหมายรองรับ แต่อย่างไรก็ตาม ยังมีการถกเถียงกันอยู่ว่าการทำให้กัญชาถูกกฎหมาย

จะส่งผลด้านสุขภาพต่อสังคม และคนในสังคมอย่างไร บทความนี้จะกล่าวถึงหลักฐานเชิงประจักษ์ของการใช้กัญชาตามองค์ความรู้แพทย์แผนไทย หลักฐานเชิงประจักษ์ของสารสำคัญ และสารสกัดจากกัญชา และการเปรียบเทียบกลุ่มอาการ ข้อบ่งใช้ ของตำรับยาไทยที่มีกัญชาเป็นส่วนประกอบกับการใช้สารสกัดกัญชาทางการแพทย์แผนตะวันตก เพื่อสร้างความเข้าใจ ความตระหนักในสรรพคุณของกัญชา และนำไปให้ความรู้แก่สังคมได้อย่างถูกต้อง

หลักฐานเชิงประจักษ์การใช้ “ตำรับยาไทยที่มีกัญชาเป็นส่วนประกอบ”

จากการทบทวนคัมภีร์ และตำราหลักที่ใช้ในการรักษา และการเรียนการสอนหลักสูตรการแพทย์แผนไทยประยุกต์บัณฑิต จำนวน 22 คัมภีร์ 1 ตำรา³⁻⁸ พบบันทึกการใช้กัญชาเป็นส่วนประกอบในตำรับยาไทยใน 8 คัมภีร์ และ 1 ตำรา จำนวน 26 ตำรับ โดยพบว่า 8 ตำรับ ตรงกับตำรับยาแผนไทยที่มีกัญชาปรุงผสม จำนวน 16 ตำรับ⁹ ที่กรมการแพทย์แผนไทยและการแพทย์ทางเลือก กระทรวงสาธารณสุขได้ประกาศรับรอง เมื่อวิเคราะห์ตำรับยาไทยที่มีกัญชาเป็นส่วนประกอบพบการใช้ส่วนใหญ่ใน 6 กลุ่มอาการ ได้แก่ อาการทางลม ตานชาง กษัย ริดสีดวงทวาร และมะเร็งคุดทะราด ถ่ายเหลว และแก้มืออ่อนเหลือง โดยกัญชาทำหน้าที่เป็นยาหลักในตำรับที่แก้อาการทางลม บำรุงกำลัง เจริญอาหาร แก้กษัย ถ่ายเป็นเลือด และทำหน้าที่เป็นยารองในตำรับแก้ท้องเสีย และริดสีดวงทวาร ไม่พบการใช้กัญชาเป็นตัวยาดเดี่ยวเนื่องจากมีรสเมาเบื่อ และมีผลข้างเคียงถ้ารับประทานมากเกินไปอาจทำให้ใจสลาย และประสาทหลอนได้

หลักฐานเชิงประจักษ์ของการใช้ “สารสำคัญ หรือสารสกัดจากกัญชา” ทางทางการแพทย์แผนตะวันตก

การใช้กัญชาทางการแพทย์แผนตะวันตก จะใช้เป็นสารสำคัญ หรือสารสกัดจากกัญชาเท่านั้น ไม่ใช่จากกัญชาโดยตรง สารสำคัญ หรือสารสกัดจากกัญชาที่มีการนำมาใช้ทางการแพทย์แผนตะวันตกเป็นสารในกลุ่ม Cannabinoids ซึ่งมีหลายชนิด โดยชนิดที่มีการกล่าวถึงกันมากคือ Cannabidiol (CBD), Delta-9-Tetrahydrocannabinol (THC), Cannabinol (CBN) และ Cannabigerol (CBG)¹⁰ (ตารางที่ 1) นอกจากการออกฤทธิ์ของสารกลุ่ม Cannabinoids ในกัญชาแล้ว ยังมีสารกลุ่ม Terpene ช่วยเสริมฤทธิ์สารกลุ่ม Cannabinoids ทำให้ช่วยบำบัดรักษาโรคต่าง ๆ ได้อย่างมีประสิทธิภาพมากขึ้น โดยเรียกปรากฏการณ์นี้ว่า “Entourage Effect” สาร Terpene ในกัญชา สามารถแบ่งเป็นกลุ่มย่อยได้ตามจำนวนของ Isoprene ในโมเลกุลของแต่ละสาร คือ monoterpenes มีอะตอมคาร์บอน 5 – 10 อะตอม เช่น D-limonene, β -Myrcene, α -Pinene, β -Pinene เป็นต้น และ Sesquiterpenes มีอะตอมคาร์บอนมากกว่า 15 อะตอมขึ้นไป เช่น B-Caryophyllene เป็นต้น^{11, 12}

ตารางที่ 1 ประเภทของ Cannabinoids

ชนิดของ Cannabinoids	ออกฤทธิ์ต่อจิตประสาท ¹⁰	ออกฤทธิ์ต่อระบบประสาท
1. Cannabidiol (CBD)	-	✓ ¹³⁻¹⁵
2. Cannabinol (CBN)	✓	-
3. Cannabigerol (CBG)	-	✓ ¹⁶
4. Delta-9-tetrahydrocannabinol (THC)	✓	✓ ^{13, 14}
5. Delta-8-tetrahydrocannabinol (Δ -8-THC)	✓	-
6. Cannabichromene (CBC)	-	-
7. Cannabinodiol (CBND)	✓	-

ที่มา: รวบรวมจาก Cannabinoids in Medicine: A Review of Their Therapeutic Potential. Journal of Ethnopharmacology¹³, Cannabinoids for Medical Use: A Systematic Review and Meta-Analysis¹⁴, Cannabidiol Improves Frequency and Severity of Seizures and Reduces Adverse Events in An Open-Label Add-On Prospective Study. Epilepsy & Behavior¹⁵, A Cannabigerol-Rich Cannabis Sativa Extract, Devoid Of Δ 9-Tetrahydrocannabinol, Elicits Hyperphagia in Rats. Behavioural Pharmacology¹⁶

จากการสืบค้นข้อมูลงานวิจัยกัญชาที่เกี่ยวข้องกับฤทธิ์ และอาการไม่พึงประสงค์ โดยเฉพาะข้อมูลที่มีการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบจากฐานข้อมูล Web of Science, PubMed, และ Google Scholar โดยใช้คำสำคัญ ได้แก่ *Cannabis Sativa* L., systematic review, review, adverse effect พบฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา (ตารางที่ 2) และอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้สารสำคัญ หรือสารสกัดจากกัญชา (ตารางที่ 3) ดังต่อไปนี้

1. การใช้เพื่อบรรเทาอาการคลื่นไส้อาเจียนเนื่องจากเคมีบำบัด

การทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบของงานวิจัย Randomized Clinical Trials (RCTs) โดย Penny F. Whiting et al. (2015)¹⁴ ต่อการรักษาอาการคลื่นไส้อาเจียนในผู้ป่วยโรคมะเร็งที่ได้รับการรักษาด้วยเคมีบำบัดเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุมที่ได้รับยาหลอก ยา Prochlorperazine Chlorpromazine และ Domperidone โดย Cannabinoids ที่ทำการศึกษ ได้แก่ Dronabinol Nabiximols Nabilone Levonantradol และ THC จากการวิเคราะห์อภิมาน (meta-analysis) พบว่าสาร Cannabinoids ทั้งหมดมีประสิทธิภาพในการรักษาดีกว่ากลุ่มควบคุม โดย Dronabinol หรือ Nabiximols บรรเทาอาการคลื่นไส้อาเจียนได้ดีกว่ายาหลอก สำหรับ

ด้านความปลอดภัย พบว่ากลุ่มที่ได้รับ Cannabinoids เกิดอาการไม่พึงประสงค์ได้มากกว่ากลุ่มยาหลอก เช่น อาการง่วงซึม คลื่นไส้ และประสาทหลอน เป็นต้น จึงส่งผลให้มีอาสาสมัครจากกลุ่มนี้ถอนตัวออกจากงานวิจัยมากกว่ากลุ่มยาหลอก ในทางกลับกันผู้ป่วยบางรายกลับพึงพอใจที่ได้รับสาร Cannabinoids ควบคู่ไปกับยาเคมีบำบัด ซึ่งองค์การอาหารและยาในประเทศแคนาดา และสหรัฐอเมริกาได้อนุมัติให้ใช้ Nabilone ซึ่งใช้ชื่อทางการค้าว่า Cesamet® และสาร Dronabinol ซึ่งใช้ชื่อทางการค้าว่า Marinol® ในการบรรเทาอาการคลื่นไส้อาเจียนจากการใช้เคมีบำบัดในผู้ป่วยมะเร็ง^{13, 17} ซึ่งกลไกการออกฤทธิ์เกิดจากสาร THC ไปจับกับ Cannabinoid Receptor (CB) ชนิด CB1 Receptor โดยออกฤทธิ์เป็น Inverse Agonist ของ CB1 Receptor ส่งผลให้เกิดการยับยั้งการหลั่งสาร Serotonin Type-3 ซึ่งเป็นสารสื่อประสาทบริเวณก้านสมองที่กระตุ้นให้เกิดการอาเจียน สาร THC จึงมีฤทธิ์ต้านการอาเจียนได้ 18 สอดคล้องกับผลการศึกษาทางคลินิกซึ่งศึกษาในสาร Dronabinol, Nabilone และ Levonantradol ซึ่งเป็นสาร THC ชนิดที่สังเคราะห์ขึ้นมา

2. การใช้เพื่อกระตุ้นความอยากอาหาร

การทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบของ RCTs ต่อฤทธิ์กระตุ้นความอยากอาหารในผู้ป่วยมะเร็ง¹⁹ โรค Anorexia Nervosa²⁰ และผู้ติดเชื้อ HIV/AIDS¹⁴ ของสาร THC, Nabilone และ Dronabinol ไม่พบความแตกต่างในกลุ่มที่ได้รับสาร THC และ Nabilone ขณะที่สาร Dronabinol พบว่ามีผลกระตุ้นความอยากอาหารได้มากกว่ายาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ หลังใช้ติดต่อกันเป็นระยะเวลา 4-6 สัปดาห์ โดย Dronabinol มีแนวโน้มทำให้น้ำหนักตัวของอาสาสมัครคงที่ ขณะที่กลุ่มที่ได้รับยาหลอกมีแนวโน้มของน้ำหนักตัวลดลง แต่เมื่อเทียบสาร Dronabinol กับยาที่ใช้กระตุ้นความอยากอาหารตามมาตรฐาน หรือยา Mesgestrol Acetate พบว่ายา Mesgestrol Acetate มีผลต่อการเพิ่มของน้ำหนักของผู้ป่วยได้มากกว่าสาร Dronabinol อย่างไรก็ตามในประเทศแคนาดาได้มีการอนุมัติให้ใช้สาร Dronabinol ซึ่งมีชื่อทางการค้าว่า Marinol® สำหรับรักษาอาการเบื่ออาหาร และน้ำหนักลดในผู้ป่วยโรคเอดส์ร่วมกับการรักษามาตรฐาน โดยกลไกการออกฤทธิ์กระตุ้นความอยากอาหารคาดว่าเป็นผลมาจากสาร THC และ CBG ซึ่งจับกับ CB1 receptor ในร่างกายออกฤทธิ์ไปที่ศูนย์ควบคุมความอยากอาหารในสมอง²¹

3. การใช้เพื่อบรรเทาอาการปวดเรื้อรัง

การทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบของ RCTs ต่อฤทธิ์บรรเทาปวดจากสารสกัดจากกัญชาในผู้ป่วยที่มีอาการปวดเรื้อรัง^{14, 22-25} จากหลายกลุ่มอาการเช่น Neuropathic Pain, Cancer Pain, Non-Cancer Pain, Diabetic Peripheral Neuropathy, Fibromyalgia, HIV-Associated Sensory Neuropathy และ Rheumatoid Arthritis โดยการใช้สาร Nabiximols, Nabilone, CBD, THC หรือ Dronabinol เทียบกับยาหลอก พบว่าสารจากกัญชาสามารถลดอาการปวดได้มากกว่าร้อยละ 30-50 เมื่อเทียบกับยาหลอก แต่ไม่มี

นัยสำคัญทางสถิติ มีประสิทธิภาพน้อยในการลดอาการปวดเรื้อรังจากกลุ่มอาการ Neuropathic Pain และมีประสิทธิภาพในการลดอาการปวดจากกลุ่มอาการ Fibromyalgia และ Rheumatoid Arthritis ได้เพียงในเบื้องต้นถึงปานกลางเท่านั้น และเมื่อประเมินระดับของคุณภาพชีวิตโดยใช้ EQ-5D Health Status Index พบว่าสารจากกัญชาไม่ได้มีผลยกระดับคุณภาพชีวิตเมื่อเทียบกับยาหลอก ยังส่งผลข้างเคียงในระดับเล็กน้อยถึงปานกลาง เช่น อาการง่วงซึม มึนงง ปากแห้ง คลื่นไส้ เป็นต้น ไม่พบผลข้างเคียงระดับรุนแรง ทั้งนี้จำเป็นต้องมีกลุ่มตัวอย่างขนาดใหญ่ขึ้น เพื่อศึกษาเพิ่มเติมเกี่ยวกับประสิทธิภาพ รูปแบบการใช้ และผลข้างเคียงที่อาจพบได้

4. การใช้ใน Tourette's syndrome

Tourette's syndrome เป็นโรคที่เกี่ยวกับความผิดปกติทางระบบประสาท ทำให้มีอาการกระตุกของกล้ามเนื้อ ผู้ป่วยอาจแสดงอาการที่แตกต่างกันออกไป เช่น ขยิบตา ย่นจมูก กระตุกมุมปาก สะบัดคอ เอียงคอ ยกไหล่ ซ้ำ ๆ ซึ่งเรียกอาการเหล่านี้ว่า motor tics²⁶ หรืออาจเปล่งเสียงซ้ำ ๆ เช่น ไอ กระแอม ชูจมูก ส่งเสียงอ้อ-อ้า ซ้ำ ๆ เรียกการเปล่งเสียงนี้ว่า vocal tics²⁶ จากการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบของ RCTs ต่อการศึกษาประสิทธิภาพของสาร THC รูปแบบแคปซูล^{14, 27} พบว่าสารดังกล่าวสามารถลดอาการของผู้ป่วยกลุ่ม Tourette's Syndrome ได้ โดยลดการเกิดได้ทั้ง motor tics และ vocal tics เมื่อเทียบกับยาหลอก อย่างไรก็ตามการศึกษานี้เป็นการศึกษาในกลุ่มตัวอย่างขนาดเล็ก ประสิทธิภาพและความปลอดภัยของการรักษายังไม่แน่ชัด จึงจำเป็นต้องมีการศึกษาเพิ่มเติมในกลุ่มตัวอย่างขนาดใหญ่ขึ้น

5. การใช้เพื่อต้านลมชัก

การทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบของงานวิจัย RCTs และ observational studies ต่อฤทธิ์ลดความถี่ต่อการชักในผู้ป่วยโรคลมชัก²⁸ จากการศึกษาในรูปแบบ RCTs ในผู้ป่วยโรคลมชักที่ดื้อต่อการรักษา จำนวน 555 ราย พบการใช้สาร CBD ขนาด 2.5-20 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน ระยะเวลาเฉลี่ย 14 สัปดาห์ สาร CBD มีแนวโน้มที่จะทำให้ความถี่ของอาการชักลดลงมากกว่าร้อยละ 50 เมื่อเทียบกับยาหลอกโดยเฉพาะในกลุ่มเด็กและวัยรุ่นที่ดื้อต่อการรักษา และประโยชน์ของ CBD อาจเพิ่มขึ้นเมื่อใช้ร่วมกับยา Clobazam พบผลข้างเคียงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติระดับเล็กน้อย ได้แก่ ง่วงซึม ท้องเสีย อ่อนเพลีย และเบื่ออาหาร^{28, 29} ปัจจุบันได้มีการนำมา CBD มาผลิตเป็นยารักษาโรคลมชัก โดยใช้ชื่อทางการค้าว่า Epidiolex® ซึ่งมีข้อบ่งใช้ในการรักษาอาการชักที่สัมพันธ์กับ Dravet Syndrome (DS) และ Lennox-Gastaut Syndrome (LGS)

6. การใช้เพื่อลดความดันโลหิตในโรคต้อหิน

การศึกษารูปแบบ Randomized Control Trials ขนาดเล็ก¹³ โดยใช้สาร THC ความเข้มข้นร้อยละ 0.01, 0.05 หรือ 0.1 หยอดตาในผู้ป่วยโรคต้อหิน และความดันความดันโลหิตสูง จำนวน 8 ราย เปรียบเทียบกับยาหลอก (หยอดตาด้วย THC 1 ข้าง อีกข้างหยอดยาหลอก) พบว่า สาร THC ที่ความเข้มข้นร้อยละ 0.05 และ

0.1 มีผลลดความดันในลูกตาได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แม้ผลลัพธ์ที่ออกมาจะเป็นที่น่าพอใจ แต่อย่างไรก็ตามไม่แนะนำการนำสาร THC มาใช้ในผู้ป่วยโรคต้อหิน เนื่องจากการศึกษานี้เป็นการทดลองระยะสั้น และยังไม่มีการศึกษาผลข้างเคียงที่ชัดเจน

7. การใช้เพื่อบรรเทาอาการกล้ามเนื้อหดเกร็ง

การทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบของ RCTs ต่อการบรรเทาอาการกล้ามเนื้อหดเกร็ง และลดความถี่ของการกระตุกในผู้ป่วย Multiple Sclerosis (MS) หรือ Paraplegia^{14, 30, 31} ของสาร Nabiximols, Dronabinol, Nabilone และสารผสม THC : CBD เมื่อเทียบกับยาหลอก พบว่าสารจากกัญชาสามารถบรรเทาอาการหดเกร็งของกล้ามเนื้อได้ระดับปานกลาง แต่โดยส่วนใหญ่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ทั้งยังส่งผลข้างเคียง เช่น ง่วงซึม คลื่นไส้ ร่วมด้วย³⁰ อย่างไรก็ตามมีการนำสาร Nabiximols (ชื่อทางการค้า Sativex[®]) มาใช้เพื่อบรรเทาอาการกล้ามเนื้อหดเกร็ง (spasticity) และอาการอื่น ๆ ในผู้ป่วยโรคปลอกประสาทอักเสบ (multiple sclerosis) พบกลไกการออกฤทธิ์ของสารผสมระหว่างสาร THC และ CBD สามารถยับยั้งกระบวนการทำลายเนื้อเยื่อส่วน myelin โดยกีดการทำงานของเซลล์ Th17 และเซลล์ Th1 เกิดการยับยั้งกระบวนการอักเสบ

ในระบบประสาทที่มีการทำลายเนื้อเยื่อส่วน myelin (Demyelination) ซึ่งเป็นกลไกการเกิดโรคของ MS³²

8. การใช้เพื่อช่วยในการนอนหลับ

จากการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบของงานวิจัยรูปแบบ open-label หรือ parallel group trial ต่อฤทธิ์ช่วยในการนอนหลับ^{14, 33} ของสาร Dronabinol, CBD, THC, Nabilone และ Nabiximols พบว่า Nabiximols ช่วยให้คุณภาพการนอนหลับดีขึ้นเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาหลอก แต่อย่างไรก็ตามงานวิจัยที่พบส่วนใหญ่มีขนาดเล็ก และคาดว่าเมื่อคัดสูง จำเป็นต้องมีการศึกษาเพิ่มเติมด้านความปลอดภัย และประสิทธิภาพของการรักษาในกลุ่มทดลองขนาดใหญ่ ระยะเวลาสั้นขึ้น และมีกลุ่มควบคุมที่ชัดเจน

9. การใช้เพื่อลดอาการวิตกกังวลและฤทธิ์ต่อระบบประสาท

จากการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบของ RCTs พบบางงานวิจัยขนาดเล็กศึกษาในผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่ามีภาวะวิตกกังวล³⁴ โดยให้รับประทานสาร THC และสารผสม THC:CBD จากนั้นจึงประเมินผลโดยให้ผู้ป่วยพูดในที่สาธารณะ พบว่าสารผสม THC:CBD มีผลช่วยลดภาวะวิตกกังวลให้ดีขึ้นเมื่อเทียบกับยาหลอก นอกจากนี้พบการศึกษารูปแบบ Double-Blind, RCTs³⁵ ศึกษาผล

ตารางที่ 2 ประเภทหลักฐานเชิงประจักษ์ที่พบในการใช้สารสำคัญ หรือสารสกัดจากกัญชาทางการแพทย์แผนตะวันตก

ฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา	หลักฐานที่พบ					ระดับหลักฐาน ³⁶	ระดับคำแนะนำ ³⁶
	In vitro	In vivo	Clinical trials				
			Observe	Open label	RCTs		
กระตุ้นความอยากอาหาร ^{14, 19, 20}					✓	1	B
รักษาโรค Tourette's syndrome ^{14, 27}					✓	1	B
ต้านลมชัก ^{28, 29}			✓	✓	✓	1	B
บรรเทาอาการกล้ามเนื้อหดเกร็งใน Multiple Sclerosis ^{14, 30, 31}					✓	1	B
บรรเทาอาการคลื่นไส้อาเจียนเนื่องจากเคมีบำบัด ¹⁴					✓	1	C
บรรเทาอาการปวดเรื้อรัง ^{14, 22-25}					✓	1	C
ลดอาการวิตกกังวล ³⁴					✓	1	C
ลดความดันตาในโรคต้อหิน ¹³					✓	2	C
ช่วยในการนอนหลับ ^{14, 33}				✓		2	C
ต้านมะเร็ง ^{37, 38}	✓	✓				5	D

ระดับหลักฐาน 1 = systematic review ของ RCTs และ RCTs ที่มีช่วงความเชื่อมั่นทางสถิติ (CI) แคบ; 2 = Systematic Review ของ Cohort, RCTs ด้วยคุณภาพ การศึกษาแบบ Cohort และงานวิจัยเชิงผลลัพธ์; 3 = Systematic Review ของ Case-Control และการศึกษาแบบ Case-Control; 4 = การศึกษาแบบ Case-Series และการศึกษาแบบ Cohort Case-Control ด้วยคุณภาพ; 5 = ความเห็นจากผู้เชี่ยวชาญ และการวิจัยในหลอดหรือสัตว์ทดลอง

ระดับคำแนะนำ A = มีประโยชน์; B = น่าจะมีประโยชน์; C = ไม่น่าจะมีประโยชน์; D = ไม่ทราบว่ามีประสิทธิผลหรือไม่

ของสารสกัดรูปแบบแคปซูล THC ขนาด 10 มิลลิกรัม และ CBD ขนาด 600 มิลลิกรัม ต่อการกระตุ้นระบบประสาท และการประมวลผลทางอารมณ์ ในอาสาสมัครสุขภาพดี จำนวน 15 คน พบว่าสาร CBD มีส่วนช่วยกระตุ้นสมองบริเวณ Limbic และ Paralimbic ซึ่งมีผลในการลดอาการวิตกกังวลได้ ในขณะที่สาร THC มีผลกระตุ้นสมองบริเวณ Frontal และ Parietal ซึ่งมีผลเพิ่มอาการวิตกกังวลเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาหลอก สรุปได้ว่าสารสกัดแต่ละชนิดจากกัญชามีฤทธิ์ต่อระบบประสาทที่แตกต่างกันออกไป ดังนั้นจึงควรมีการศึกษาทางคลินิกเพิ่มเติมต่อไป

10. อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้สารสำคัญ หรือสารสกัดจากกัญชา

อาการไม่พึงประสงค์ที่พบในงานวิจัยต่าง ๆ ที่เกี่ยวข้องกับการใช้สาร THC หรือสาร CBD ในการรักษา³⁹ สามารถแบ่งเป็นชนิดไม่รุนแรงร้อยละ 96.6 และชนิดรุนแรงร้อยละ 3.4 อาการไม่พึงประสงค์ชนิดไม่รุนแรงพบมากกว่าเมื่อเทียบกับยาควบคุม หรือยาที่ใช้รักษามาตรฐาน อาการเวียนศีรษะเป็นอาการที่พบมากที่สุด ร้อยละ 15.5 ของอาการไม่พึงประสงค์ที่ไม่รุนแรงทั้งหมด สำหรับอาการไม่พึงประสงค์ชนิดรุนแรงที่พบมากที่สุดคือ อาการที่ทรุดลงของผู้ป่วยโรค MS ร้อยละ 12.8³⁹ จากงานวิจัยพบว่าการนำสารสำคัญ หรือสารสกัดจากกัญชามาใช้ในการรักษาแบบช่วงระยะ

เวลาสั้น ๆ จะเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ชนิดไม่รุนแรง ควรมีการศึกษาการใช้แบบช่วงระยะเวลายาวเพื่อศึกษาอาการไม่พึงประสงค์ชนิดรุนแรงอื่น ๆ ที่อาจเกิดขึ้นได้

11. พิษวิทยา

กัญชาออกฤทธิ์ต่อระบบประสาทเกิดอาการเคลิ้มฝัน มึนเมา⁴⁰ ความเป็นพิษมักจะเกิดขึ้นเนื่องจากการใช้มากเกินไป และผิดวิธี หรือการบริโภคโดยไม่ตั้งใจ อาการเป็นพิษทางด้านการร่างกายเกิดได้ 2 รูปแบบ คือ ภาวะพิษเฉียบพลัน อาจมีอาการคลื่นไส้ อาเจียน กล้ามเนื้ออ่อนแรง ความดันโลหิตต่ำ กระสับกระส่าย วิตกกังวล เกิดภาวะกล้ามเนื้อหัวใจตาย และหัวใจเต้นผิดจังหวะได้ โดยความรุนแรงเพิ่มขึ้นในผู้ป่วยเด็ก⁴¹ ภาวะพิษเรื้อรัง พบรายงานว่าหลังจากบริโภคติดต่อกันเป็นเวลานาน 3 เดือน จะพบภาวะอัตราการเต้นของหัวใจช้าลง เกิดความผิดปกติของระบบหัวใจและหลอดเลือด ระบบภูมิคุ้มกันของร่างกายลดลง และในกรณีที่รุนแรงอาจจะมีภาวะ Hyperthermia, Rhabdomyolysis และภาวะไตวายได้^{40, 41}

เมื่อเปรียบเทียบกลุ่มอาการ และข้อบ่งชี้ของการใช้ตำรับยาแผนไทยที่มีกัญชาเป็นส่วนประกอบทางการแพทย์แผนไทย กับสารสำคัญ หรือสารสกัดจากกัญชาทางการแพทย์แผนตะวันตก สามารถแสดงได้ดังตารางที่ 4

ตารางที่ 3 สรุปอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้สารสำคัญ หรือสารสกัดจากกัญชา³⁹

ร้อยละของอาการไม่พึงประสงค์ชนิดไม่รุนแรง n = 4615 (ร้อยละ 96.6)		ร้อยละของอาการไม่พึงประสงค์ชนิดรุนแรง n = 164 (ร้อยละ 3.4)	
อาการทางระบบประสาท	36.7	อาการที่ทรุดลงของผู้ป่วยโรค MS	12.8
อาการเกี่ยวกับระบบทางเดินอาหาร	16.4	อาการอาเจียน	9.8
อาการทางจิตเวช	14.1	การติดเชื้อที่ทางเดินปัสสาวะ	9.1
อาการเกี่ยวกับกระดูก และกล้ามเนื้อ	11.1	อาการหายใจลำบาก	7.9

ตารางที่ 4 เปรียบเทียบกลุ่มอาการ และข้อบ่งชี้ของการใช้ตำรับยาแผนไทยที่กัญชาเป็นส่วนประกอบทางการแพทย์แผนไทย กับสารสำคัญ หรือสารสกัดจากกัญชาทางการแพทย์แผนตะวันตก

กลุ่มอาการ	ข้อบ่งชี้ / ฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา	การนำไปใช้	
		แพทย์แผนไทย	แพทย์แผนตะวันตก
ระบบทางเดินอาหาร	แก้คลื่นไส้ อาเจียน	1	II, III, IV, V, VI, VII
	แก้ท้องจุกเสียด แน่นท้อง	13, 15, 20, 21, 24	-
	กระตุ้นความอยากอาหาร	2, 7, 9	II, VII
	แก้ท้องเสีย	18, 23, 25, 26, 29, 32, 34	-
	แก้ริดสีดวงทวาร	10, 14, 23, 25, 28	-
	แก้ภาวะขาดสารอาหารในเด็ก (ตานขาง)	6, 23, 25	-

กลุ่มอาการ	ข้อบ่งใช้ / ฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา	การนำไปใช้	
		แพทย์แผนไทย	แพทย์แผนตะวันตก
ระบบไหลเวียนเลือด	แก้อาการนอนไม่หลับ	2, 7, 12, 17	V, IX ⁴²
	ลดความวิตกกังวล	12	I, II
	เพิ่มการไหลเวียนโลหิต	5, 10, 21	
	ลดความดันโลหิต	-	II
ระบบประสาท	ต้านลมชัก	4, 20, 27	I, VIII
	Tourette's syndrome	-	II
ระบบกระดูก และกล้ามเนื้อ	ลดอาการปวดเรื้อรัง	11	I, II, III, V
	ลดความเกร็งของกล้ามเนื้อ	4, 11, 20	V, IX
	แก้ข้ออักเสบ อัมพาต	15	-
ระบบสืบพันธุ์ และทางเดินปัสสาวะ	ติดเชื้ทางเดินปัสสาวะ หรือระบบสืบพันธุ์	8, 28	-
	Inguinal hernia	28	-
ระบบหายใจ	ติดเชื้ทางเดินหายใจ (หัด)	33	-
ระบบภูมิคุ้มกัน	โรคติดเชื้อที่ผิวหนัง (ฝี)	33	-
ความเสื่อมของร่างกาย	ต้านมะเร็ง	28	-
	ลดอาการที่เกิดจากความเสื่อมของร่างกาย	3, 8, 9, 16, 19, 22, 30, 31	-
	บำรุงกำลัง	2, 7, 9	-

1 หมายถึง “ตำรับยาอัคคีนิวคณะ” หรือ “ตำรับยาแก้มันทธาตุ”

2 หมายถึง “ตำรับยาสุขไสยาสน์”

3 หมายถึง “ตำรับยาน้ำมันสนันไทรภพ”

4 หมายถึง “ตำรับยาแก้ลมเนาวนาริยาโย

5 หมายถึง “ตำรับยาแก้ลมขึ้นเบื้องสูง”

6 หมายถึง “ตำรับยาไฟอาวุธ”

7 หมายถึง “ตำรับยาแก้ไอผอมเหลือง”

8 หมายถึง “ตำรับยาแก้ลมพิษตกโลหิตแห้ง”

9 หมายถึง “ตำรับยาอัมฤตโอสถ”

10 หมายถึง “ตำรับยาอภัยยาสาลี”

11 หมายถึง “ตำรับยาแก้ลมแก้เส้น”

12 หมายถึง “ตำรับยาแก้โรคจิต”

13 หมายถึง “ตำรับยาไฟสาลี”

14 หมายถึง “ตำรับยาทวาริตตังคหวารหนักและโรคผิวหนัง”

15 หมายถึง “ตำรับยาทำลายพระสุเมรุ”

16 หมายถึง “ตำรับยาอัษฎาธิคุณ”

17 หมายถึง “ตำรับยาสำราญนิทรา”

18 หมายถึง “ตำรับยาประสะทับทิม”

19 หมายถึง “ตำรับยาธรมีสันทษาน้อย”

20 หมายถึง “ตำรับยาปิดธาตุใหญ่”

21 หมายถึง “ตำรับยาธาตุน้ำ”

22 หมายถึง “ตำรับยาคันทาต”

23 หมายถึง “ตำรับยาเหลืองวิเศษ”

24 หมายถึง “ตำรับยาวิสมิพยากลาง”

25 หมายถึง “ตำรับยาพิทยสุพรรณ”

26 หมายถึง “ตำรับยาแก้ตมูกตกลือดตานใจ”

27 หมายถึง “ตำรับยาแก้ลมอุทังคมาตอันจับหัวใจ”

28 หมายถึง “ตำรับยาแก้ริดสีดวงเบื้อยทวารทั้ง9”

29 หมายถึง “ตำรับยาแก้ลมแก้บิด”

30 หมายถึง “ตำรับยาแก้พิษกัน”

31 หมายถึง “ตำรับยาพรหมภักตร์”

32 หมายถึง “ตำรับยาแก้ลมเป็นเลือดหนอง”

33 หมายถึง “ตำรับยาแก้ตกลือดทวารหนักเบา”

34 หมายถึง “ตำรับยาแก้ไอผอมเหลือง”

I หมายถึง “สาร Cannabidiol”

II หมายถึง “สาร Dronabinol”

หรือ “Delta-9-tetrahydrocannabinol”

III หมายถึง “สาร Nabilone”

IV หมายถึง “สาร Levonantradol”

V หมายถึง “สาร Nabiximols”

VI หมายถึง “ชื่อทางการค้า Cesamet®”

VII หมายถึง “ชื่อทางการค้า Marinol®

VIII หมายถึง “ชื่อทางการค้า Epidiolex®”

IX หมายถึง “ชื่อทางการค้า Sativex®”

ตารางที่ 4 ตำรับยาไทยที่มีกัญชาเป็นองค์ประกอบ จำนวน 34 ตำรับ ซึ่งมาจากการทบทวนคัมภีร์ ตำราหลักในการเรียนการสอน 26 ตำรับ และตำรับที่ได้รับการรับรองจากกระทรวงสาธารณสุข จำนวน 8 ตำรับ เมื่อนำมาเปรียบเทียบกับสารสำคัญ หรือสารสกัดจากกัญชาทางการแพทย์แผนตะวันตก พบความสอดคล้องของการใช้บางกลุ่มอาการ ได้แก่ ระบบทางเดินอาหาร ระบบไหลเวียนเลือด และน้ำเหลือง ระบบกระดูกและกล้ามเนื้อ และระบบประสาท

สรุป

การใช้กัญชาทางการแพทย์แผนตะวันตกจะใช้ในรูปแบบ สารสำคัญ หรือสารสกัดจากกัญชาเท่านั้น ซึ่งสารที่พบการใช้มาก คือ Cannabidiol (CBD), Delta-9-Tetrahydrocannabinol (THC), Cannabinol (CBN) และ Cannabigerol (CBG) เมื่อประเมินหลักฐานเชิงประจักษ์ที่พบฤทธิ์กระตุ้นความอยากอาหาร Tourette's syndrome บรรเทาอาการกล้ามเนื้อเกร็งในผู้ป่วย MS และต้านลมชัก พบระดับคำแนะนำ B ซึ่งเป็นระดับ “น่าทำ” กล่าวคือความมั่นใจของคำแนะนำอยู่ระดับปานกลาง ต้องมีการติดตามผล และข้อมูลใหม่ ๆ อยู่เสมอ นอกจากนี้พบหลักฐานอาการไม่พึงประสงค์โดยพบอาการทางระบบประสาทมากที่สุด

เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มอาการ และข้อบ่งใช้การใช้ตำรับยาแผนไทยที่มีกัญชาเป็นส่วนประกอบทางการแพทย์แผนไทย กับสารสำคัญ หรือสารสกัดจากกัญชาทางการแพทย์แผนตะวันตก พบความสอดคล้องในการนำไปใช้ในบางกลุ่มอาการ ได้แก่ แก้กลิ้นไส้อาเจียน กระตุ้นความอยากอาหาร นอนไม่หลับ ลดความวิตกกังวล ลดอาการปวดเรื้อรัง กล้ามเนื้อเกร็ง-กระตุก และต้านลมชัก

การใช้สารสำคัญ หรือสารสกัดจากกัญชาทางการแพทย์แผนตะวันตก และตำรับยาไทยที่มีกัญชาเป็นส่วนประกอบทางการแพทย์แผนไทยที่กรมการแพทย์แผนไทย และการแพทย์ทางเลือก ประกาศรับรอง ต้องอยู่ในการควบคุมดูแลของคณะกรรมการอาหาร และยา (อย.) กระทรวงสาธารณสุข และควรมีการศึกษาวิจัยด้านคุณภาพ ความปลอดภัย และประสิทธิภาพควบคู่ไปด้วย เพื่อเป็นหลักฐานเชิงประจักษ์ที่ทำให้การนำกัญชามาใช้ เกิดประโยชน์สูงสุด แก่วงการแพทย์ต่อไป

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบคุณ ผศ.พท.ป.สร้อยศรี เอี่ยมพรชัย ที่ให้คำแนะนำในการหาข้อมูลเกี่ยวกับหลักฐานเชิงประจักษ์ที่เกี่ยวข้องกับการใช้กัญชาทางการแพทย์

เอกสารอ้างอิง

1. ธนเทพ เจริญประสิทธิ์. กฎหมายที่เกี่ยวข้องกับการควบคุมพืชกัญชา: บทเรียนจากต่างประเทศ. วารสารนิติพัฒน์ นิตดา. 2562;8(2):45-64.
2. Urits I, Borchart M, Hasegawa M, Kochanski J, Orhurhu V, Viswanath O. An Update of Current Cannabis-Based Pharmaceuticals

in Pain Medicine. Pain and Therapy. 2019.

3. มูลนิธิฟื้นฟูส่งเสริมการแพทย์ไทยเดิม, โรงเรียนอายุรเวท อารัง สถานการแพทย์แผนไทยประยุกต์ คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล. ตำราการแพทย์ไทยเดิม (แพทยศาสตร์สงเคราะห์ ฉบับอนุรักษ์) เล่ม 1 ฉบับชำระ พ.ศ.2550 เนื่องในมหามงคลโรกาสเฉลิมพระชนมายุ 80 พรรษา พระบาทสมเด็จพระเจ้าอยู่หัวภูมิพลอดุลยเดช. พิมพ์ครั้งที่ 3. กรุงเทพฯ: ศุภานิการพิมพ์; 2555.

4. พระยาพิศณุประสาทเวช. เวชศึกษา แพทย์ศาสตร์สังเขป เล่ม 1, 2, 3. กรุงเทพฯ: วัดพระเชตุพนวิมลมังคลารามราชวรมหาวิหาร; 2452.

5. คณะกรรมการฝ่ายประมวลเอกสารและจดหมายเหตุ ในคณะกรรมการอำนวยการจัดงานเฉลิมพระเกียรติพระบาทสมเด็จพระเจ้าอยู่หัว เนื่องในโอกาสพระราชพิธีมหามงคลเฉลิมพระชนมพรรษา 6 รอบ 5 ธันวาคม 2542. ตำราเวชศาสตร์ฉบับหลวง รัชกาลที่ 5 เล่ม 1-2. กรุงเทพฯ: อมรินทร์พริ้นติ้ง แอนด์พับลิชชิ่ง; 2542.

6. สุ่ม วรกิจพิศาส. เวชศาสตร์วัฒนธรรม ตำราแพทย์แบบเก่า เล่ม 1. กรุงเทพฯ: พิศาล บรรณินดี; 2460.

7. คณะกรรมการฝ่ายประมวลเอกสารและจดหมายเหตุ ในคณะกรรมการอำนวยการจัดงานเฉลิมพระเกียรติพระบาทสมเด็จพระเจ้าอยู่หัว เนื่องในโอกาสพระราชพิธีมหามงคลเฉลิมพระชนมพรรษา 7 รอบ 5 ธันวาคม 2554. ตำราเวชศาสตร์ฉบับหลวง รัชกาลที่ 5 เล่ม 3. กรุงเทพฯ: อมรินทร์พริ้นติ้งแอนด์พับลิชชิ่ง; 2555.

8. ร.ร. แพทย์แผนโบราณ วัดพระเชตุพนวิมลมังคลารามราชวรมหาวิหาร. แพทยศาสตร์สงเคราะห์ เล่ม 3. พระนคร; 2500.

9. กระทรวงสาธารณสุข. ประกาศกระทรวงสาธารณสุข เรื่อง กำหนดตำรับยาเสพติดให้โทษในประเภท 5 ที่มีกัญชาปรุงผสมอยู่ ให้ให้เสพเพื่อรักษาโรคหรือการศึกษาวิจัยได้ พ.ศ. 2562. ราชกิจจานุเบกษาเล่มที่ 136, ตอน พิเศษ 94 ง (ลงวันที่ 11 เมษายน 2562).

10. Ashton Ch. Pharmacology and Effects of Cannabis: A Brief Review. British Journal of Psychiatry. 2001;178(2):101-6.

11. Gonçalves Ecd, Baldasso Gm, Bicca Ma, Paes Rs, Capasso R, Dutra Rc. Terpenoids, Cannabimimetic Ligands, Beyond The Cannabis Plant. Molecules. 2020;25(7):1567.

12. Sommano Sr, Chittasupho C, Ruksiriwanich W, Jantrawut P. The Cannabis Terpenes. Molecules. 2020;25(24):5792.

13. Amar Mb. Cannabinoids in Medicine: A Review of Their Therapeutic Potential. Journal of Ethnopharmacology. 2006;105(1-2):1-25.

14. 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.

15. Szaflarski J, Bebin E, Cutter G, Dewolfe J, Dure L, Gaston T, et al. Cannabidiol Improves Frequency and Severity of Seizures and Reduces Adverse Events in An Open-Label Add-On Prospective Study. Epilepsy & Behavior. 2018;87:131-6.

16. Brierley Di, Samuels J, Duncan M, Whalley Bj, Williams Cm. A Cannabigerol-Rich Cannabis Sativa Extract, Devoid of Δ9-Tetrahydrocannabinol, Elicits Hyperphagia in Rats. Behavioural Pharmacology. 2017;28(4):280-4.

17. Machado Rocha Fc, Stefano Sc, De Cassia Haiek R, Rosa Oliveira Lm, Da Silveira Dx. Therapeutic Use of Cannabis Sativa on Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting Among Cancer

Patients: Systematic Review and Meta-Analysis. *European Journal of Cancer Care (England)*. 2008;17(5):431-43.

18. Darmani Na. Mechanisms of Broad-Spectrum Anti-emetic Efficacy of Cannabinoids Against Chemotherapy-Induced Acute and Delayed Vomiting. *Pharmaceuticals*. 2010;3(9):2930-55.

19. Advani Sm, Advani Pg, Vonville Hm, Jafri Sh. Pharmacological Management of Cachexia in Adult Cancer Patients: A Systematic Review of Clinical Trials. *Bmc Cancer*. 2018;18(1):1174.

20. Lim K, See Ym, Lee J. A Systematic Review of the Effectiveness of Medical Cannabis for Psychiatric, Movement and Neurodegenerative Disorders. *Clinical Psychopharmacology and Neuroscience*. 2017;15(4):301-12.

21. Brierley Di, Samuels J, Duncan M, Whalley Bj, Williams Cm. Cannabigerol Is A Novel, Well-Tolerated Appetite Stimulant in Pre-Satiated Rats. *Psychopharmacology*. 2016;233(19):3603-13.

22. Lynch Me, Campbell F. Cannabinoids for Treatment of Chronic Non-Cancer Pain; A Systematic Review of Randomized Trials. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2011;72(5):735-44.

23. Martín-Sánchez E, Furukawa Ta, Taylor J, Martin Jr. Systematic Review and Meta-Analysis of Cannabis Treatment for Chronic Pain. *Pain Medicine*. 2009;10(8):1353-68.

24. Stockings E, Campbell G, Hall Wd, Nielsen S, Zagic D, Rahman R, et al. Cannabis and Cannabinoids for the Treatment of People with Chronic Noncancer Pain Conditions: A Systematic Review and Meta-Analysis of Controlled and Observational Studies. *Pain*. 2018;159(10).

25. Kurlyandchik I, Tiralongo E, Schloss J. Safety And Efficacy of Medicinal Cannabis in The Treatment of Fibromyalgia: A Systematic Review. *The Journal of Alternative and Complementary Medicine*. 2020;27(3):198-213.

26. ภาควิชาจิตเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล. โรค Tic และ Tourette [อินเทอร์เน็ต]. กรุงเทพฯ:2561 [เข้าถึงเมื่อ 15 ก.พ. 2562]. เข้าถึงได้จาก: <https://med.mahidol.ac.th/ramamental/generalknowledge/general/07292017-1600>.

27. Artukoglu Bb, Bloch Mh. The Potential of Cannabinoid-Based Treatments in Tourette Syndrome. *CNS Drugs*. 2019;33(5):417-30.

28. Stockings E, Zagic D, Campbell G, Weier M, Hall Wd, Nielsen S, et al. Evidence for Cannabis and Cannabinoids for Epilepsy: A Systematic Review of Controlled and Observational Evidence. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2018;89(7):741.

29. Lattanzi S, Trinka E, Striano P, Rocchi C, Salvemini S, Silvestrini M, et al. Highly Purified Cannabidiol for Epilepsy Treatment: A Systematic Review of Epileptic Conditions Beyond Dravet Syndrome and Lennox-Gastaut Syndrome. *Cns Drugs*. 2021;35(3):265-81.

30. Da Rovare Vp, Magalhães Gpa, Jardini Gda, Beraldo

ML, Gameiro Mo, Agarwal A, et al. Cannabinoids for Spasticity Due to Multiple Sclerosis or Paraplegia: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *Complementary Therapies in Medicine*. 2017;34:170-85.

31. Bougea A, Koros C, Simitsi A-M, Chrysovitsanou C, Leonardos A, Stefanis L. Medical Cannabis as An Alternative Therapeutics for Parkinsons' Disease: Systematic Review. *Complementary Therapies in Clinical Practice*. 2020;39:101154.

32. Al-Ghezi Zz, Miranda K, Nagarkatti M, Nagarkatti Ps. Combination of Cannabinoids, Δ^9 -Tetrahydrocannabinol and Cannabidiol, Ameliorates Experimental Multiple Sclerosis by Suppressing Neuroinflammation Through Regulation of MiRNA-Mediated Signaling Pathways. *Frontiers in Immunology*. 2019;10:1921.

33. Suraev As, Marshall Ns, Vandrey R, Mccartney D, Benson Mj, Mcgregor Is, et al. Cannabinoid Therapies in The Management of Sleep Disorders: A Systematic Review of Preclinical and Clinical Studies. *Sleep Medicine Reviews*. 2020;53:101339.

34. Black N, Stockings E, Campbell G, Tran Lt, Zagic D, Hall Wd, et al. Cannabinoids for the Treatment of Mental Disorders and Symptoms of Mental Disorders: A Systematic Review and Meta-Analysis. *The Lancet Psychiatry*. 2019;6(12):995-1010.

35. Fusar-Poli P, Crippa J, Bhattacharyya S, Borgwardt S, Allen P, Martin-Santos R, et al. Distinct Effects of Δ^9 -Tetrahydrocannabinol and Cannabidiol on Neural Activation During Emotional Processing. *Archives of General Psychiatry*. 2009;66(1):95-105.

36. ณัฏฐกร ล้าเลิศกิจ, นฤมล พูนไพบูลย์โรจน์, ประวิทย์ อัครเสริ นนท์. เวชศาสตร์เชิงประจักษ์กับการแพทย์แผนไทย. วารสารการแพทย์แผนไทยและการแพทย์ทางเลือก. 2554;9(2):94-9.

37. Bifulco M, Laezza C, Pisanti S, Gazerro P. Cannabinoids and Cancer: Pros and Cons of An Antitumour Strategy. *British Journal of Pharmacology*. 2006;148(2):123-35.

38. Aparicio-Blanco J, Sebastián V, Benoit Jp, Torres-Suárez Ai. Lipid Nanocapsules Decorated and Loaded with Cannabidiol as Targeted Prolonged Release Carriers for Glioma Therapy: In Vitro Screening of Critical Parameters. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 2019;134:126-37.

39. Wang T, Collet J, Shapiro S, Ware M. Adverse Effects of Medical Cannabinoids: A Systematic Review. *Canadian Medical Association Journal*. 2008;178(13):1669-78.

40. Kelly Bf, Nappe Tm. Cannabinoid Toxicity. In: Statpearls [Internet]. Treasure Island (FL): Statpearls Publishing. Available From: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/nbk482175/>.

41. นิมสมบุรณ์ ธนพล. พิษวิทยาของกัญชา. วารสารเภสัชกรรมโรงพยาบาล. 2021;30(2):125-36.

42. Russo Eb, Geoffrey Wg, Robson Pj. Cannabis, Pain, And Sleep: Lessons from Therapeutic Clinical Trials of Sativex®, A Cannabis-Based Medicine. *Chemistry & Biodiversity* 2007;4(8):1729-43.