

# พืชกระท่อม: การปรับสมดุลด้านการรักษาเพื่อให้เกิดความปลอดภัยต่อสาธารณชนในอนาคต

ภควดี พัลงวชิรา ปร.ด.\*

## บทคัดย่อ

พืชกระท่อม (*Mitragyna speciosa*) ในประเทศไทยเคยจัดอยู่ในยาเสพติดให้โทษประเภท 5 ตามพระราชบัญญัติยาเสพติดให้โทษ พ.ศ. 2522 แต่ปัจจุบันได้ปลดล็อกเป็นที่เรียบร้อยแล้วเมื่อวันที่ 24 สิงหาคม 2564 กระท่อมมีถิ่นกำเนิดในเอเชียตะวันออกเฉียงใต้ โดยคนในภูมิภาคนี้ได้นำใบของพืชกระท่อมมาชงเป็นชาเพื่อขจัดความเมื่อยล้า บรรเทาอาการเจ็บปวด และลดอาการที่เกิดจากการถอนฝิ่น จากหลักฐานบ่งชี้ว่าผู้คนในสหรัฐอเมริกาและยุโรปมีการนำพืชกระท่อมมาใช้เพิ่มมากขึ้น โดยมีวัตถุประสงค์เพื่อรักษาอาการถอนฝิ่นเมื่อเลิกฝิ่นและรักษาอาการปวด การศึกษาล่าสุดยืนยันว่าองค์ประกอบทางเคมีของพืชกระท่อมมีประโยชน์ทางเภสัชและทางการแพทย์ อย่างไรก็ตาม มีรายงานอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ผลิตภัณฑ์พืชกระท่อมเพิ่มมากขึ้น ในเดือนสิงหาคม ปี 2559 สำนักงานปราบปรามยาเสพติดแห่งสหรัฐอเมริกา ได้ประกาศแผนการจำแนกประเภทพืชกระท่อมและส่วนประกอบของ mitragynine ให้เป็นสารที่ต้องถูกควบคุมประเภทที่ 1 ซึ่งเหตุการณ์นี้ได้ก่อให้เกิดการตอบโต้จากกลุ่มผู้สนับสนุนพืชกระท่อมจำนวนมาก โดยมีการถกเถียงและอภิปรายเกี่ยวกับอันตราย ประโยชน์และความปลอดภัยของพืชกระท่อมอย่างต่อเนื่อง ผู้สนับสนุนพืชกระท่อม กล่าวว่าพืชกระท่อมเป็นทางเลือกที่ปลอดภัยและก่อให้เกิดการเสพติดน้อยกว่ากลุ่มฝิ่นในการใช้บรรเทาความเจ็บปวด ฝ่ายต่อต้านพืชกระท่อมให้เหตุผลว่าพืชกระท่อมเป็นยาเสพติดและอันตรายที่ควรถูกห้ามใช้ เนื่องจากปัจจุบันหลายประเทศได้มีการใช้กระท่อมกันอย่างแพร่หลาย จึงเป็นสิ่งสำคัญสำหรับแพทย์ นักวิทยาศาสตร์ และผู้กำหนดนโยบายจะต้องมีความรู้เกี่ยวกับเรื่องดังกล่าว จุดประสงค์ของบทความนี้ เพื่อให้ความรู้ที่ทันสมัยเกี่ยวกับความก้าวหน้าและข้อขัดแย้งในเรื่องราวเหล่านี้ ผู้เขียนได้มีส่วนทำงานวิจัยเกี่ยวกับพืชกระท่อม ขณะศึกษาอยู่ในประเทศสหรัฐอเมริกาและมีความตั้งใจที่จะอธิบายเพื่อให้เกิดภาพรวมที่เป็นกลาง โดยมีข้อสรุปดังนี้ 1. ในสัตว์ทดลองกระท่อมและสารอัลคาลอยด์ที่เป็นส่วนประกอบหลักคือ mitragynine อาจมีประโยชน์ในการบรรเทาอาการปวดและควบคุมอาการถอนฝิ่นแต่ยังมีความจำเป็นที่จะต้องทำการศึกษาด้านพิษวิทยาที่ตามมาตราฐานในมนุษย์ 2. แม้ว่าพืชกระท่อมจะไม่มีความเป็นพิษมากเหมือนกับฝิ่น แต่ยังมีข้อกังวลทางกฎหมายเกี่ยวกับความปลอดภัยและการขาดการควบคุมคุณภาพของผลิตภัณฑ์ "กระท่อม" ที่วางจำหน่าย 3. ประเด็นเกี่ยวกับความปลอดภัยและประสิทธิผลของกระท่อมและสารสำคัญคือ mitragynine สามารถแก้ไขได้โดยการทบทวนเพิ่มเติม อย่างไรก็ตามการจดทะเบียนสารอัลคาลอยด์ของกระท่อมให้เป็นสารที่ต้องถูกควบคุมประเภทที่ 1 จะเป็นอุปสรรคที่สำคัญต่อการวิจัยของกระท่อม

คำสำคัญ : Kratom; Ketum; *Mitragyna speciosa*; Mitragynine; 7-Hydroxymitragynine; การใช้ฝิ่นอย่างผิดวัตถุประสงค์; การรักษาอาการปวด; นโยบายทางด้านยาเสพติด

## Kratom: Balancing the Therapeutic Aspects for the Safety of the Public in the Future

Pakhawadee Palungwachira Ph.D.\*

## Abstract

Kratom (*Mitragyna speciosa*) in Thailand used to be classified as a category 5 narcotic drug under the Narcotics Act B.E. 2522, but has now been unlocked on August 24, 2021. Kratom is native to Southeast Asia, the

\* ภาควิชาเวชศาสตร์ฉุกเฉิน คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

\* Department of Emergency Medicine, Faculty of Medicine, Chulalongkorn University

leaves of the kratom are used by the people of this region to make a tea to relieve fatigue, relief pain and reduce symptoms associated with opioid withdrawal. Evidence indicates that people in the United States and Europe are increasingly turning to use Kratom. It is intended to be used to treat opioid withdrawal symptoms when quitting opioids and to treat pain. Recent studies have confirmed that the chemical constituents of Kratom have pharmaceutical and medical benefits. However, an increasing number of adverse reactions have been reported from the use of Kratom products. In August 2016, the US Drug Enforcement Administration announced a plan to classify Kratom and its constituents mitragynine as Schedule 1 controlled substances which has caused a lot of backlash and defense from many Kratom advocates. The debate on the risk ratio, the benefits and safety of Kratom are ongoing. The supporter said that Kratom is a safer and less addictive alternative to opioids for pain relief. Opponents of Kratom argued that Kratom is a drug and dangerous that should be banned. Since many countries have used Kratom widely, it is therefore important for physicians, scientists and policymakers must have the knowledge of such matters. The purpose of this article was written to provide up-to-date knowledge of the progression and controversy in these stories. The author has played a role in researching Kratom while studying in the US and intending to give an unbiased overview. It concluded that 1. In animals, Kratom and its parent alkaloid, mitragynine, may be useful for pain relief and control of opioid withdrawal symptoms, but clinical trials are still needed. 2. Although Kratom is not as toxic as opium, but there are still legal concerns about the safety and lack of quality control of marketed "Kratom" products 3. Issues regarding the safety and effectiveness of kratom and its active substance, mitragynine, can be addressed by doing more research. However, the classification of kratom alkaloids as a controlled substance, Category 1, presents a significant hurdle to kratom research.

**Keywords :** Kratom; Ketum; Mitragyna speciosa; Mitragynine; 7-Hydroxymitragynine; Opioid Use Disorder (OUD); Pain Management; Drug Policy

## บทนำ

พืชกระท่อม (หรือเรียกว่า เคตุ่ม ketum ในภาษามลายู) ภาคกลางของประเทศไทยบางที่เรียกอีกต่าง<sup>1</sup> (*Mitragyna speciosa*, Korth, Havil) มีถิ่นกำเนิดในประเทศไทยมาเลเซีย อินโดนีเซีย และแหล่งต่างๆ ในภูมิภาคเอเชียตะวันออกเฉียงใต้ โดยเมื่อนำใบพืชกระท่อมมารับประทานในรูปของชาหรือสารสกัด/ยาต้ม ใบพืชกระท่อมจะผลิตสารกระตุ้นซึ่งบรรเทาอาการปวด<sup>2</sup> ซึ่งต้องขึ้นกับขนาดและปริมาณ ชนพื้นเมืองในเอเชียตะวันออกเฉียงใต้ได้มีการใช้พืชกระท่อมมาหลายชั่วอายุคนในการรักษาโรคมกซ์ใช้เจ็บทั่วไป (เช่น ท้องร่วง ความดันเลือดสูง ไอ เป็นไข้ ฯลฯ) เพิ่มประสิทธิภาพในการทำงาน ต่อสู้กับความเหนื่อยล้า บรรเทาอาการปวดและรักษาคนติดยา (ต่อไปจะเรียกว่า ผู้ใช้ฝิ่นอย่างผิดวัตถุประสงค์; Opioid use disorder: OUD<sup>2,6</sup>) สิ่งเหล่านี้ชี้ให้เห็นว่าการใช้พืชกระท่อมแบบดั้งเดิมมีวัตถุประสงค์ในการรักษาโรค หรืออย่างน้อยก็มีการใช้โดยมุ่งหวังให้มีสุขภาพและคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้น

ในบทความนี้ได้มีการพิจารณาความแตกต่างระหว่างการรับประทานแบบดั้งเดิมและการใช้เพื่อการรักษา ซึ่งในสหรัฐอเมริกา (USA) และอีกหลายประเทศได้กำหนดว่าสารหรือผลิตภัณฑ์เหล่านั้นต้องได้รับการอนุมัติอย่างเป็นทางการ

จากหน่วยงานกำกับดูแลที่ได้รับอนุญาต เช่น สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาแห่งสหรัฐอเมริกา (FDA) โดยทั่วไปแล้วในกรณียาใหม่จะต้องอาศัยการทดลองทางคลินิกแบบสุ่มที่มีกลุ่มควบคุม ซึ่งกระท่อมยังไม่เป็นไปตามมาตรฐานงานวิจัยสำหรับคำกล่าวอ้างเพื่อใช้ในการรักษาโรค และยังไม่ได้รับการอนุมัติในสหรัฐอเมริกาสำหรับ "การใช้รักษาโรค" แม้ว่าจะมีการใช้พืชกระท่อมกันอย่างแพร่หลายในการรักษาตนเองเพิ่มมากขึ้น โดยนำมาใช้รักษาอาการเจ็บป่วยรูปแบบต่างๆ เช่น ความเจ็บปวดรวมถึงการรักษาผู้ฝิ่นอย่างผิดวัตถุประสงค์ (Opioid use disorder: OUD) รวมทั้งภาวะซึมเศร้าหรือวิตกกังวล<sup>2,7</sup> ปัจจุบันในสหรัฐอเมริกา มีการนำพืชกระท่อมมาวางจำหน่ายในตลาดและจัดประเภทเป็นอาหารและ/หรือส่วนผสมในอาหารที่ไม่อยู่ภายใต้กฎระเบียบที่เข้มงวดเหมือนกับการอนุมัติยาขนานใหม่ เนื่องจากกระท่อมไม่ได้รับการอนุมัติให้ใช้รักษาโรคในสหรัฐอเมริกา จึงไม่สามารถโฆษณาได้อย่างถูกกฎหมายว่าเป็นยาเพื่อรักษาโรค

แม้ว่าจะมีประวัติการใช้ที่ยาวนานของกระท่อมในเอเชียตะวันออกเฉียงใต้ แต่กระท่อมเพิ่งได้รับความสนใจอย่างมากในฐานะเป็นผลิตภัณฑ์ที่ใช้รักษาโรคที่มาจากพืชในประเทศแถบตะวันตก ในสหรัฐอเมริกา จากผลการสำรวจ

ล่าสุด จากรายงานของผู้ใช้ออนไลน์ และการทบทวนวรรณกรรมทางวิทยาศาสตร์<sup>2,3,7-14</sup> ซึ่งแสดงหลักฐานที่ชัดเจนว่าผู้คนจำนวนมากในอเมริกาเหนือและยุโรปกำลังใช้ผลิตภัณฑ์กระท่อมเพื่อจัดการปัญหาด้านสุขภาพต่าง ๆ<sup>2,7</sup> จากการประเมินในปัจจุบันจากสมาคมกระท่อมแห่งสหรัฐอเมริกา พบว่า อาจมีประชากรมากกว่า 1 ล้านคนในสหรัฐอเมริกาที่มีการใช้กระท่อม<sup>15</sup> แม้ว่าอุบัติการณ์ของการใช้จะยังไม่ได้มีการศึกษาอย่างละเอียด แต่ในช่วงเวลาที่ผ่านมามีนักการตลาดจำนวนมากกำลังส่งเสริมให้กระท่อมถูกยกระดับให้เป็นสารคล้ายฝิ่นหรือยาออกฤทธิ์ต่อจิตประสาทที่ถูกกฎหมาย<sup>16-19</sup> การขายกระท่อมโดยไม่ได้มีการควบคุมผ่านทางอินเทอร์เน็ตและแนวทางการตลาดที่หลอกลวงอาจทำให้บุคคลบางกลุ่มนำกระท่อมไปใช้เป็นยาเพื่อการผ่อนคลาย ดังนั้นความเป็นพิษที่อาจเกิดขึ้นจากการใช้ น่าจะเป็นสิ่งสนับสนุนให้หน่วยงานที่กำกับดูแลด้านนี้ควรทำการควบคุมผลิตภัณฑ์กระท่อมที่ขายในท้องตลาดให้เพิ่มมากขึ้น

ในประเทศทางตะวันตก พบผลิตภัณฑ์กระท่อมในหลากหลายรูปแบบ เช่น ใบดิบ แคปซูล ยาเม็ด และสารสกัดชนิดเข้มข้น ซึ่งมีจำหน่ายทั้งในร้านค้าบนอินเทอร์เน็ตหรือร้านค้าพิเศษที่รู้จักกันทั่วไปในนาม ร้าน Head, ร้าน Vaping หรือร้าน Smoke<sup>3,11,20,21</sup> ซึ่งแตกต่างจากแบบดั้งเดิมที่กระท่อมมักจะขายในรูปแบบที่ขงสดใหม่ และยาต้ม<sup>22</sup> การเพิ่มปริมาณการใช้กระท่อมในประเทศแถบตะวันตก ทำให้เกิดความกังวลเกี่ยวกับการใช้กระท่อมในทางที่ผิดเพิ่มมากขึ้น ความขัดแย้งเกี่ยวกับกระท่อมที่เกิดขึ้นได้ถูกตอกย้ำเพิ่มมากขึ้นในเดือนสิงหาคมปี 2559 เมื่อสำนักงานปราบปรามยาเสพติดแห่งสหรัฐอเมริกา (DEA) ประกาศแผนการจัดประเภทสารสำคัญในกระท่อมที่เรียกว่า mitragynine และสารประกอบที่มีโครงสร้างใกล้เคียงกันที่ชื่อว่า 7-hydroxymitragynine ให้เป็นสารควบคุมประเภทที่ 1 ในพระราชบัญญัติควบคุมสาร<sup>23</sup> การกระทำเช่นนี้เป็นการจำกัดการใช้กระท่อมในสหรัฐอเมริกา และทำให้หนักวิจัยเพื่อทดสอบประสิทธิภาพผลทางด้านการแพทย์ของกระท่อมทำการวิจัยได้ยากลำบากยิ่งขึ้น<sup>8</sup> ซึ่งก่อให้เกิดการถกเถียงและเกิดการประท้วงในที่สาธารณะอย่างไม่เคยปรากฏมาก่อน ผู้ใช้กระท่อมจำนวนมากสนับสนุนประโยชน์ของกระท่อมในการรักษาตนเองจากความเจ็บปวดเรื้อรัง หรือใช้ในการรักษา ผู้ใช้ฝิ่นอย่างผิดปกติทุประสงค์ (Opioid use disorder: OUD) โดยไม่มีวัตถุประสงค์ที่จะใช้ในทางที่ผิด<sup>24</sup> และเพื่อตอบสนองต่อเสียงโต้แย้งของประชาชน สำนักงานปราบปรามยาเสพติดแห่งสหรัฐอเมริกาจึงถอนเจตจำนงที่จะจัดประเภทของกระท่อมและได้เลื่อนการตัดสินใจขั้นสุดท้ายออกไปอย่างไม่มีกำหนดโดยการวิเคราะห์ 8 ปัจจัย (8-factor analysis) จากสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาแห่งสหรัฐอเมริกา<sup>8,21,23,25</sup> ปัจจุบันพืช

กระท่อมยังคงถูกกฎหมายในท้องที่ส่วนใหญ่ของสหรัฐอเมริกา แต่จะมีบางรัฐ ได้แก่ Alabama, Arkansas, Indiana, Tennessee, Vermont และ Wisconsin ได้สั่งห้าม แต่มี 5 รัฐคือ Arizona, Georgia, Nevada, Oklahoma และ Utah ได้ออกกฎหมายคุ้มครองผู้ใช้กระท่อม และเมื่อวันที่ 17 ตุลาคม 2560 กระทรวงสาธารณสุขและบริการมนุษย์แห่งสหรัฐอเมริกาได้ระบุในเจตหมายฉบับใหม่ที่ส่งถึงสำนักงานปราบปรามยาเสพติดแห่งสหรัฐอเมริกาว่า mitragynine และ 7-hydroxymitragynine ควรจัดเป็นสารที่ต้องถูกควบคุมประเภทที่ 1 ซึ่งเป็นการจำกัดการใช้กระท่อมอย่างเข้มงวดในสหรัฐอเมริกา<sup>26</sup> รายละเอียดและกรอบเวลาสำหรับนโยบายดังกล่าวยังคงต้องมีการพิจารณาเพื่อความชัดเจนต่อไป สำหรับประเทศไทยได้สั่งปลดกระท่อมออกจากยาเสพติดเป็นที่เรียบร้อยแล้ว เมื่อปี พ.ศ. 2564 (ค.ศ. 2021)<sup>25,27</sup>

ในส่วนที่เกี่ยวข้องกับหน่วยงานกำกับดูแลระหว่างประเทศ ทั้งพืชกระท่อมและอัลคาลอยด์ของมัน ไม่ได้ถูกระบุไว้ในตารางอนุสัญญายาเสพติดแห่งสหประชาชาติในปี 2504 และ 2514 แม้ว่าพืชกระท่อมจะก่อให้เกิดอาชญากรรมบ่อยครั้งในประเทศไทย มาเลเซีย พม่า และออสเตรเลีย ตลอดจนหลายประเทศในยุโรป แต่เป็นที่น่าสังเกตว่า หน่วยงานราชการในประเทศไทยได้เคยมีการพิจารณายุติกฎหมายสั่งห้ามการใช้กระท่อมถึง 3 ครั้ง ตั้งแต่ปี 2543 โดยอ้างว่าไม่พบการใช้ยาเกินขนาด การเสียชีวิต หรือความรุนแรงเกิดขึ้น หลังจากที่ได้ใช้กันมาอย่างน้อย 100 ปี<sup>27</sup> ปัจจุบันยาเสพติดประเภทกระท่อมถูกจัดอยู่ในประเภทสารออกฤทธิ์ต่อจิตประสาทชนิดใหม่โดยสำนักงานยาเสพติดและอาชญากรรมแห่งสหประชาชาติ (UNODC) แต่ไม่ปรากฏอยู่ในรายชื่อยาเสพติดซึ่งเป็นภัยคุกคามที่เกิดขึ้นใหม่ อย่างไรก็ตามสหภาพยุโรปมีจุดยืนว่าจะไม่มีการอนุมัติการใช้พืชกระท่อมหรือสารอัลคาลอยด์ที่เป็นอนุพันธ์ของมันในการแพทย์แผนปัจจุบัน<sup>29</sup>

ความไม่แน่นอนทางกฎหมายของกระท่อมดูเหมือนจะเกิดขึ้นจากสองเรื่องที่ขัดแย้งกัน เรื่องแรกคือกระท่อมมีประสิทธิผลในการรักษา ที่อาจใช้ทดแทนยาในกลุ่ม Opioids (เช่น Morphine, Oxycodone, Heroin และอื่น ๆ) ในการลดอาการเจ็บปวดได้อย่างปลอดภัยและเป็นแนวทางใหม่สำหรับใช้รักษาผู้ใช้ฝิ่นอย่างผิดปกติทุประสงค์ (Opioid use disorder: OUD) โดยใช้ทดแทนเมื่อทำการเลิกฝิ่น<sup>2,30,31</sup> เรื่องที่สองคือกระท่อมเป็นสารกลุ่ม opioid ที่เป็นอันตรายและเป็นสารเสพติด ดังนั้นควรจัดอยู่ในประเภทสารควบคุมประเภทที่ 1 ของพระราชบัญญัติควบคุมสาร<sup>32,33</sup>

เนื่องจากมีการใช้พืชกระท่อมกันอย่างแพร่หลาย และได้รับความสนใจจากสื่อต่างๆ อย่างกว้างขวาง แพทย์

นักวิทยาศาสตร์ และผู้กำหนดนโยบายจะต้องมีความรู้ความเข้าใจเกี่ยวกับเภสัชวิทยาของกระท่อม จุดประสงค์ของบทความนี้ เพื่อให้ผู้อ่านได้รับรู้ข้อมูลจากมุมมองของนักวิจัยผู้มีส่วนร่วมในแง่มุมต่างๆ ของการวิจัยกระท่อม ผลกระทบที่คล้ายฝิ่นของกระท่อม<sup>2</sup> ความไม่แน่นอนเกี่ยวกับความเป็นพิษและการเป็นสารเสพติด ตลอดจนประสิทธิผลในการรักษาอาการเจ็บปวดและการรักษาผู้ใช้ฝิ่นอย่างผิดวัตถุประสงค์ (Opioid use disorder: OUD)

### Mitragynine และ/หรือองค์ประกอบอื่นของกระท่อมควรจัดอยู่ในประเภทเดียวกับกับ opioids หรือไม่?

สำนักงานปราบปรามยาเสพติดแห่งสหรัฐอเมริกา (DEA) พบว่าสารอินโดลอัลคาลอยด์ชนิด mitragynine สามารถจับกับตัวรับ opioid และให้ผลลัพธ์คล้ายฝิ่น<sup>3,9,23,34,35</sup> ในปี 2561 สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา ได้เผยแพร่ผลการศึกษาระยะยาวในโมเลกุลของกระท่อม พบว่ามีสารมากกว่า 20 ชนิดในกระท่อมที่สามารถจับกับตัวรับ opioid ได้<sup>36</sup> ข้อเสียของการศึกษาแบบจำลองโมเลกุลนี้คือ โมเลกุลเหล่านี้ไม่เคยได้รับการทดสอบว่ามีความสามารถในการจับกับตัวรับ opioid ในเซลล์หรือในสิ่งมีชีวิตมาก่อน<sup>30</sup> ดังนั้นเมื่อพิจารณาถึงสารออกฤทธิ์ในกระท่อม สิ่งสำคัญคือต้องทราบว่าคุณสมบัติทางเภสัชวิทยาที่ได้รับการยอมรับของกระท่อม คือ ฤทธิ์แก้ปวดและฤทธิ์บรรเทาอาการที่เกิดจากการถอนฝิ่นคือฤทธิ์ของ mitragynine ซึ่งเป็นสารอัลคาลอยด์หลักและเป็นสารที่มีการศึกษามากที่สุด<sup>2,9,37</sup> สารอัลคาลอยด์อื่นๆ ในกระท่อม เช่น 7-hydroxymitragynine ไม่มีฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาเป็นที่รู้จัก และ/หรือ มีปริมาณต่ำจนไม่สามารถนำมาพิจารณาเป็นปัจจัยถึงความเป็นพิษของกระท่อม<sup>3,9,37,38</sup> และสิ่งสำคัญคือ mitragynine ยังมีฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาอื่นๆ ที่ยังไม่ได้รับการศึกษาในการศึกษาทางคลินิกพบว่า mitragynine สามารถควบคุมการส่งผ่านสัญญาณ serotonergic และ adrenergic จากระบบประสาทส่วนกลาง<sup>39</sup> และยับยั้งการผลิต prostaglandin<sup>40</sup> นอกจากนี้ mitragynine ยังสามารถออกฤทธิ์โดยตรงกับตำแหน่งออกฤทธิ์อื่นในระบบประสาทส่วนกลาง (CNS drug targets) ซึ่งทำให้มันแตกต่างจากสารกลุ่ม opioids แบบดั้งเดิม<sup>9,41</sup> สิ่งสำคัญที่จะต้องทราบเพิ่มเติมคือหน้าที่การทำงานของ mitragynine ต่อตำแหน่งเป้าหมายของการออกฤทธิ์อาจแตกต่างกัน ซึ่งการออกฤทธิ์อาจเป็นไปได้ทั้งในแบบเสริม (agonist) และแบบยับยั้ง (antagonist) ซึ่งยังคงต้องทำการศึกษาต่อไป

หลักฐานทางวิทยาศาสตร์ส่วนใหญ่เกี่ยวกับคุณสมบัติของกระท่อมที่คล้ายฝิ่นนั้นได้มาจากการศึกษาในระดับเซลล์

และในสัตว์ทดลอง พบว่า mitragynine สามารถจับและกระตุ้นตัวรับโอปิออยด์ (opioid receptors) และเหนี่ยวนำให้ออกฤทธิ์ระงับปวดได้ (opioid receptor-dependent analgesic effects)<sup>3,9,11,41-43</sup> ถึงแม้ว่ายังไม่มีการวิจัยแบบควบคุมที่ดีพอสำหรับกระท่อมในมนุษย์ แต่รายงานและผลจากการสำรวจแสดงให้เห็นว่า มีผู้นำกระท่อมไปใช้รักษาอาการเจ็บปวดและอาการที่เกิดจากการถอนฝิ่นได้สำเร็จ<sup>7,13</sup> ซึ่งสอดคล้องกับปฏิกิริยาการออกฤทธิ์บริเวณตัวรับโอปิออยด์ (opioid receptors) นอกจากนี้ยังมีฤทธิ์บางอย่างของกระท่อมในมนุษย์ เช่นภาวะเคลิบเคลิ้มแบบอ่อน (mild euphoria) ซึ่งคล้ายคลึงกับการออกฤทธิ์ของกลุ่มยาที่เสริมฤทธิ์โอปิออยด์<sup>6,44</sup> แต่ก็มีหลักฐานที่บ่งชี้ว่า การออกฤทธิ์ของกระท่อมนั้นแตกต่างจากการออกฤทธิ์ของโอปิออยด์ทั่วไป<sup>6,22,44-46</sup> ตัวอย่างเช่น ในปริมาณน้อยถึงปานกลาง กระท่อมมีคุณสมบัติกระตุ้นประสาทอย่างอ่อน ซึ่งต่างจากโอปิออยด์ที่มีฤทธิ์ระงับประสาทและในขนาดสูงของกระท่อมมีฤทธิ์ช่วยการนอนหลับ<sup>2</sup> นอกจากนี้ กระท่อมในขนาดปกติ ไม่ทำให้เกิดอาการเคลิบเคลิ้มขั้นรุนแรง<sup>4,11,47-49</sup> ความแตกต่างระหว่างกระท่อมและโอปิออยด์ที่ชัดเจนที่สุด คือ แม้ในปริมาณสูงของกระท่อมก็มีโอกาสน้อยมากที่จะกดระบบการทำงานของทางเดินหายใจ (จนถึงขั้นเสียชีวิต) ซึ่งต่างจากฝิ่น<sup>3,9,11,38,50-51</sup>

การศึกษาในระยะหลังพบว่า แม้ Mitragynine จะออกฤทธิ์บริเวณตัวรับโอปิออยด์ แต่ปฏิกิริยาในระดับโมเลกุลนั้นค่อนข้างแตกต่างจากโอปิออยด์ทั่วไป<sup>11,45</sup> จากรายงานล่าสุด 2 รายงานของ Varadi และคณะ<sup>51</sup> และ Kruegel และคณะ<sup>52</sup> แสดงให้เห็นว่า Mitragynine และสารประกอบอื่นที่เกี่ยวข้องทำหน้าที่เป็น G protein-based agonist ตรงบริเวณตัวรับ mu-opioid receptor (MOR) กล่าวอีกนัยหนึ่งคือ ถึงแม้ว่าสารเหล่านี้จะส่งสัญญาณไปตามเส้นทางโดยใช้ G protein เป็นสื่อกลาง (G protein-mediated signaling pathway) เช่นเดียวกับโอปิออยด์ทั่วไป แต่ไม่ได้ส่งสัญญาณไปตามเส้นทางผ่าน  $\beta$ -arrestin-2 ( $\beta$ -arrestin-2 signaling pathway) ซึ่งมีความเกี่ยวข้องในฐานะเป็นสื่อกลางในการทำให้เกิดผลข้างเคียงอันเนื่องมาจากสารโอปิออยด์ ซึ่งรวมถึงการกดการทำงานของระบบทางเดินหายใจ<sup>53,54</sup> ดังนั้น การที่กระท่อมไม่กระตุ้น  $\beta$ -arrestin-2 อาจใช้อธิบายถึงความปลอดภัยของกระท่อมต่อระบบทางเดินหายใจ ทั้ง ๆ ที่มันออกฤทธิ์คล้ายโอปิออยด์ การศึกษาเหล่านี้แสดงให้เห็นว่า mitragynine ออกฤทธิ์เสริมบางส่วนที่ MOR เมื่อเทียบกับโอปิออยด์ ซึ่งออกฤทธิ์เต็มรูปแบบ ซึ่งการออกฤทธิ์เพียงบางส่วนของกระท่อมนั้นอาจช่วยบรรเทาความรุนแรงของผลข้างเคียง เช่นเดียวกับยาในกลุ่ม Opioid (buprenorphine) ที่ออกฤทธิ์เสริมเพียงบางส่วนกับ

MOR ทำให้มีขีดจำกัดในการออกฤทธิ์ของขนาดยาที่กระบบทางเดินหายใจ<sup>55</sup>

หลักฐานสำคัญที่กล่าวถึงผลข้างเคียงที่น้อยของ Mitragynine และสารประกอบอื่นๆ ที่เกี่ยวข้องปรากฏอยู่ในหลักฐานงานวิจัยในสัตว์ทดลองหลายปีซึ่งเกี่ยวกับ Mitragynine ซึ่งแสดงให้เห็นถึงผลข้างเคียงที่น้อยในการกดระบบทางเดินหายใจและอาการท้องผูก เมื่อเปรียบเทียบกับมอร์ฟีน<sup>56</sup> การศึกษาต่อมาในหนู mice ของ Varadi และคณะ<sup>51</sup> แสดงให้เห็นว่า mitragynine pseudoindoxyl ซึ่งเป็นอนุพันธ์ของ Mitragynine มีฤทธิ์ระงับอาการปวดได้เป็นอย่างดี แต่ออกฤทธิ์กดระบบทางเดินหายใจน้อยกว่า พบอาการต้อยาน้อยกว่า รวมทั้งความรู้สึกพอใจเสมือนได้รับรางวัล (rewarding effects) ก็น้อยกว่าเมื่อเทียบกับมอร์ฟีน ดังนั้น สารประกอบของกระท่อม คือ Mitragynine และอนุพันธ์ของมัน อาจเป็นยาชนิดใหม่ที่ใช้ทดแทน ยากลุ่มโอปิออยด์ โดยมีข้อดีในด้านผลของการรักษามากกว่าผลข้างเคียงด้านลบ

ผลจากปฏิกิริยาในการออกฤทธิ์กับตัวรับโอปิออยด์ ทำให้บ่อยครั้งที่ Mitragynine ถูกจัดเป็นโอปิออยด์ชนิดหนึ่ง แต่ในทางกลับกัน มีงานวิจัยจำนวนมากแสดงให้เห็นว่า Mitragynine ก่อให้เกิดผลทางสรีรวิทยา ชิวเคมี และพฤติกรรมที่แตกต่างจากโอปิออยด์ทั่วไป แม้ว่าการออกฤทธิ์ของ Mitragynine อาจมีฤทธิ์กระตุ้น MOR แต่ Mitragynine ก็ยังสามารถทำปฏิกิริยากับตัวรับประเภทอื่นๆ อีกหลายชนิด ซึ่งโอปิออยด์ไม่สามารถทำได้<sup>41</sup> ด้วยเหตุนี้เอง Mitragynine และอนุพันธ์ของมัน จึงถูกจัดเป็นโอปิออยด์ชนิดไม่ธรรมดา (atypical opioid)<sup>57</sup>

### กระท่อมมีประสิทธิภาพในการบรรเทาอาการปวด และ/หรือรักษาผู้ใช้ที่ฝืนอย่างผิดวัตถุประสงค์ (Opioid use disorder: OUD) ได้หรือไม่

ผู้ใช้ฝืนอย่างผิดวัตถุประสงค์ (Opioid use disorder: OUD) เป็นปัญหาที่เพิ่มขึ้นเรื่อยๆ ในโลกปัจจุบัน<sup>58-61</sup> มาตรการที่สำคัญโดยศูนย์ควบคุมและป้องกันโรค (Centers for Disease Control and Prevention: CDC) คือ การออกแนวทางใหม่ในการสั่งยาโอปิออยด์สำหรับบรรเทาอาการปวดที่ไม่ได้เกิดจากมะเร็ง<sup>62</sup> แนวทางใหม่นี้ทำให้แพทย์ไม่สามารถสั่งจ่ายยาโอปิออยด์ได้ โดยเฉพาะในกรณีที่ต้องใช้ยาในระยะยาว ซึ่งทำให้ผู้ป่วยที่มีอาการปวดเรื้อรังมองหาทางเลือกชนิดอื่นนอกเหนือจากสารโอปิออยด์<sup>10,12,14,63</sup> โดยเลือกใช้ยาที่มีผลข้างเคียงและมืออาการต้อยาน้อยกว่าโอปิออยด์<sup>10,12,14,63</sup>

คนเป็นจำนวนมากเริ่มหันมาใช้กระท่อม เพราะเชื่อว่าเป็นทางเลือกที่มีประสิทธิภาพและปลอดภัยกว่าการใช้โอปิออยด์ ซึ่งได้กล่าวถึงในข้อมูลจากเว็บไซต์เกี่ยวกับสารออก

ฤทธิ์ทางจิตประสาท เช่น Erowid.org<sup>47</sup>, speciosa.org<sup>48</sup>, SageWisdom.org<sup>49</sup> และ Reddic.com/r/kratom<sup>64</sup> อย่างไรก็ตาม กระท่อมยังไม่ได้มีงานวิจัยทางคลินิกแบบควบคุมที่ตีพิมพ์ อย่างไรก็ตาม กระท่อมได้มีประวัติการใช้งานที่ยาวนานจนเป็นที่ยอมรับและสามารถเข้าถึงผู้คนทั่วไปในแถบเอเชียตะวันออกเฉียงใต้ ที่ซึ่งกระท่อมได้ถูกนำมาใช้ทดแทนเฮโรอีน หรือโอปิออยด์ชนิดต่าง ๆ<sup>6</sup> ยกตัวอย่างเช่น ในภาคเหนือของมาเลเซีย ซึ่งเป็นพื้นที่ซึ่งมีรายงานการใช้กระท่อมกันอย่างแพร่หลาย<sup>6</sup> จากรายงานพบว่ากระท่อมช่วยลดการติดโอปิออยด์และความรุนแรงจากการถอนยา<sup>44</sup> ใช้เพื่อเลิกสารเสพติดต่างๆ ที่ผิดกฎหมาย เช่น โอปิออยด์ กัญชา และ/หรือเพื่อบรรเทาอาการจากการถอนยา ในสหรัฐอเมริกาพบว่าการใช้กระท่อมได้รับรายงานเพิ่มมากขึ้นเรื่อยๆ ผ่านการสำรวจทางอินเทอร์เน็ตจากผู้ใช้อินเทอร์เน็ต<sup>7,12,24,30,45</sup> แม้จะไม่เคยมีการกล่าวอ้างว่ากระท่อมใช้เป็นยารักษาผู้ใช้ฝืนอย่างผิดวัตถุประสงค์ (Opioid use disorder: OUD) ที่มีประสิทธิภาพและปลอดภัย แต่มีนัยที่ควรที่จะต้องมีการสำรวจจากผู้ใช้งานให้กว้างขวาง และประเมินวิเคราะห์อย่างจริงจังในกลุ่มผู้ใช้กระท่อมเพื่อรักษาการใช้ฝืนอย่างผิดวัตถุประสงค์ (Opioid use disorder: OUD) เนื่องจากกระท่อมยังไม่ได้มีการอนุมัติให้เป็นยาบรรเทาความเจ็บปวด แต่ก็มีการรายงานเกี่ยวกับการใช้กระท่อมเพื่อบรรเทาอาการปวด<sup>7,10,14,45</sup> ข้อควรระวัง คือ เมื่อเปรียบเทียบกับผลการศึกษานี้ นักวิจัยต้องมีความรู้ด้านวัฒนธรรม ด้านประชากร ผลที่เกิดขึ้นซึ่งเกี่ยวข้องกับผลิตภัณฑ์ และอคติอื่นๆ ตามระเบียบวิธีวิจัยเข้ามาประกอบ อย่างไรก็ตาม ผลการศึกษาเชิงสังเกตของผู้ใช้กระท่อมทั่วโลกพบว่ากระท่อมมีบทบาทในการใช้ทดแทนการใช้สารโอปิออยด์ แต่ควรต้องมีการศึกษาวิจัยทางคลินิกเป็นอย่างดี เพื่อยืนยันข้อบ่งชี้ต่างๆ ดังที่กล่าว<sup>45</sup>

ผู้ใช้กระท่อมจำนวนมากได้แสดงความคิดเห็นในเชิงบวกลงบนเว็บไซต์ Erowid.org<sup>47</sup>, speciosa.org<sup>48</sup>, SageWisdom.org<sup>49</sup> และ Reddic.com/r/kratom<sup>64</sup> โดยบ่งชี้ว่าประโยชน์ของกระท่อมที่ได้รับจากการรักษามีมากมายเกินกว่าจะถูกมองข้าม<sup>14,24,65-66</sup> ดังนั้น การศึกษาทางคลินิกจึงมีความจำเป็นอย่างเร่งด่วนในการประเมินความปลอดภัยและประสิทธิผลของกระท่อมเกี่ยวกับสารออกฤทธิ์หลัก คือ alkaloid mitragynine ผู้สนับสนุนการใช้กระท่อมจำนวนมากอ้างว่ากระท่อมนั้นเป็นทางเลือกที่ปลอดภัยและมีประสิทธิภาพสามารถนำมาทดแทนการใช้โอปิออยด์เพื่อการรักษาผู้ใช้ฝืนอย่างผิดวัตถุประสงค์ (Opioid use disorder: OUD) ได้<sup>22,47,67</sup> พบว่ากระท่อมมีความคล้ายคลึงกับสาร methadone และ buprenorphine ซึ่งถูกนำมาใช้เพื่อทดแทนการรักษาผู้ใช้ฝืนอย่างผิดวัตถุประสงค์ (Opioid use disorder: OUD) ทั่วๆ ที่

ความจริงแล้ว สารเหล่านี้ (methadone และ buprenorphine) อาจมีความเสี่ยงสูงในการที่จะถูกนำไปใช้ในทางที่ไม่ถูกต้องได้<sup>67-69</sup> โดยแท้จริงแล้วกระท่อม (หรือสารประกอบอนุพันธ์ของมัน) ได้ถูกวิเคราะห์ว่ามีประสิทธิภาพสูงในการรักษาโดยไม่มีผลข้างเคียงที่รุนแรงเมื่อใช้ในปริมาณที่สูงมากตั้งเช่นการใช้โอปิออยด์และ methadone<sup>22,44,46,67</sup> ปี ค.ศ. 2017 ในสหรัฐอเมริกา<sup>70</sup> พบมีรายงานผู้เสียชีวิตมากกว่า 3,000 รายจากการใช้ methadone มารักษาผู้ใช้ฝิ่นอย่างผิดปกติวัตถุประสงค์ (Opioid use disorder: OUD) โดย methadone ซึ่ง FDA อนุมัตินั้นมีปัญหาในด้านของความปลอดภัย ซึ่งอาจแก้ไขได้โดยการใช้กระท่อมเป็นทางเลือก

### โอกาสที่จะเสพติดกระท่อมหรือนำกระท่อมไปใช้ในทางที่ผิดนั้นมีมากน้อยเพียงใด

การใช้กระท่อมเป็นประจำ โดยเฉพาะในปริมาณสูงทำให้เกิดการติดยาและเสพติดได้<sup>13,43,46,71</sup> อย่างไรก็ตาม การเลิกใช้กระท่อมทำให้เกิดอาการจากการถอนยารุนแรงน้อยกว่าอาการที่เกิดจากการเลิกใช้สารโอปิออยด์<sup>22,46,47,50</sup> ผลกระทบที่เกิดจากกระท่อมนั้นคล้ายคลึงกับโอปิออยด์ในบางกรณี แต่มีหลายรายงานระบุว่า ผลกระทบที่เกิดขึ้นจากกระท่อมมีความแตกต่างกันอย่างมากเมื่อเทียบกับโอปิออยด์ ปริมาณของกระท่อมในระดับต่ำจนถึงปานกลางมีแนวโน้มที่จะออกฤทธิ์กระตุ้นมากกว่าฤทธิ์ระงับประสาท และไม่เกิดอาการเคลิบเคลิ้ม หรือมีความสุขอย่างมาก แต่ฝิ่นจะเกิดความเป็นพิษและเคลิบเคลิ้มหลังจากการใช้ในปริมาณที่สูง<sup>2,14,22,47-49,72,73</sup> นอกจากนี้ กระท่อมในปริมาณสูง ไม่ก่อให้เกิดภาวะกระตุกทางเดินหายใจที่รุนแรงเหมือนกับโอปิออยด์<sup>22,46</sup> และมีความเสี่ยงต่อการเสียชีวิตน้อยมากเมื่อใช้ในปริมาณที่สูงเกินไป เมื่อเทียบกับการใช้สารโอปิออยด์ อีกทั้งประโยชน์ของกระท่อมในการรักษาผู้ใช้ฝิ่นอย่างผิดปกติวัตถุประสงค์ (Opioid use disorder: OUD) นั้นคุ้มค่าเกินกว่าผลเสียต่างๆ ที่ได้กล่าวมา<sup>14,22,44-46,74</sup> Henningfield และคณะ<sup>45</sup> ได้พิจารณาถึงรายงานดังกล่าวและสรุปว่า การประเมินผลของกระท่อมโดยรวม ไม่ได้เป็นหลักประกันว่ากระท่อมจะไม่ถูกจัดอยู่ในรายการของสารควบคุม แต่รายงานของเขาได้ให้ข้อสังเกตว่าสารต่างๆ หลายชนิด รวมทั้งยาที่จำหน่ายบริเวณหน้าเคาน์เตอร์ (ยาแก้ไอและไขหวัด) รวมทั้งส่วนผสมในอาหารหลายชนิดได้ถูกนำไปใช้ในทางที่ผิดและไม่ถูกต้อง ซึ่งหลายชนิดก่อให้เกิดอาการเคลิบเคลิ้มหรือมีนเมา และดูเหมือนจะยังไม่ได้มีการกล่าวถึงเรื่องนี้แต่อย่างใด

### ผลิตภัณฑ์จากพืชกระท่อมปลอดภัยหรือไม่?

ช่วงไม่กี่ปีที่ผ่านมาพบรายงานที่เพิ่มสูงขึ้นถึงผลเสียที่มีต่อสุขภาพ รวมไปถึงการเสียชีวิตจากการใช้กระท่อม<sup>2,75-78</sup>

ซึ่งเป็นสาเหตุหลักที่สำนักงานปราบปรามยาเสพติด (DEA) เสนอให้ออกกฎหมายห้ามการใช้กระท่อม<sup>23</sup> อย่างไรก็ตามยังไม่มีหลักฐานชัดเจนที่พิสูจน์ว่าพืชกระท่อมเป็นตัวการสำคัญที่ส่งผลให้เกิดการเสียชีวิตในประชากรทั่วโลกถึง 44 รายโดยอ้างอิงจากองค์การอาหารและยา (FDA) ในปี 2018<sup>36</sup> การบริโภคใบสดของพืชกระท่อมในปริมาณน้อยหรือปานกลางขนาด 5 กรัมหรือน้อยกว่า ส่งผลเสียต่อผู้ใช้ในแต่ละรายแตกต่างกันอย่างเห็นได้ชัด แต่โดยทั่วไปแล้วไม่รุนแรง<sup>2,11,22,46,78</sup>

อาการทั่วไปจากการบริโภคพืชกระท่อม ได้แก่ กระวนกระวายหงุดหงิด คลื่นไส้อาเจียน วิงเวียนศีรษะ<sup>2,11,14,46,78</sup> อาการหัวใจเต้นเร็ว (tachycardia) ตับถูกทำลาย และอาการชักเกร็ง (seizures)<sup>2,23,36,77-85</sup> แต่กรณีการเสียชีวิตหลายรายที่เชื่อว่ามีส่วนมาจากการใช้พืชกระท่อมนั้นยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัดและในกรณีการเสียชีวิตที่เกิดขึ้นนั้นอาจเกิดจากการใช้ "ผลิตภัณฑ์จากพืชกระท่อม" ที่มีการปลอมปนสารชนิดอื่น (รวมถึง สารสังเคราะห์จากฝิ่นที่มีฤทธิ์รุนแรงหรือบางกรณีอาจพบสาร alkaloids mitragynine และ 7-hydroxymitragynine ในระดับความเข้มข้นสูงเมื่อเปรียบเทียบกับใบสดตามธรรมชาติ<sup>86,87</sup> ซึ่งโดยแท้จริงแล้วยังไม่พบรายงานการเสียชีวิตจากการบริโภคกระท่อมสดในภูมิภาคแถบเอเชียตะวันออกเฉียงใต้

ถึงแม้ว่าองค์การอาหารและยาแห่งสหรัฐอเมริกาได้รายงานว่กระท่อมเป็นตัวการสำคัญที่ส่งผลให้เกิดการเสียชีวิตทั่วโลกถึง 44 ราย<sup>36</sup> แต่ตัวเลขสถิติเหล่านี้จริงๆ แล้วก็น้อยมากเมื่อเทียบกับสถิติการเสียชีวิตอันเนื่องมาจากการใช้สารสกัดจากฝิ่น (opioid) เกินขนาด ซึ่งพบมีจำนวนประมาณมากกว่า 49,000 ราย<sup>70</sup> ทั้งนี้หลักฐานที่บ่งบอกว่ากระท่อมเป็นสาเหตุของการเสียชีวิตยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัด ส่วนใหญ่ของผู้เสียชีวิตมักเป็นผู้ที่มีสุขภาพไม่สมบูรณ์เป็นพื้นฐานอยู่ก่อน หลายรายได้มีการใช้ยาชนิดอื่นร่วมกับการใช้กระท่อมในขณะที่ยังมีปัญหาด้านสุขภาพ<sup>11,22,44,71,84-85</sup> และรายงานเหล่านี้ได้รวบรวมข้อมูลโดยอ้างอิงจากการคาดคะเนและการเล่าต่อกันมาโดยไม่มีหลักฐานทางวิทยาศาสตร์เพียงพอที่จะชี้ชัดว่ากระท่อมเป็นพืชที่ก่อให้เกิดอันตรายจนถึงแก่ชีวิต

หนึ่งในปัญหาสำคัญเกี่ยวกับการประเมินความปลอดภัยของกระท่อม คือการขาดความรู้ว่าสาร mitragynine และสารชนิดอื่นๆ ในกระท่อมนั้นทำปฏิกิริยาอย่างไรกับยารักษาโรคที่ออกตามใบสั่งแพทย์ รวมทั้งสารจากยาเสพติดหรือแม้แต่อาหารเสริมประเภทสมุนไพรอื่นๆ<sup>11,76</sup> จากการค้นพบเมื่อไม่นานมานี้ได้บ่งชี้ว่ากระท่อมและสารแอลคาลอยด์ (alkaloids) ในกระท่อมเป็นตัวยับยั้งโดยตรง และ/หรือเป็นตัวเหนี่ยวนำของเอนไซม์ cytochrome P450 และ

P-glycoprotein ซึ่งแสดงถึงพิษกระท่อมก่อให้เกิดปฏิกิริยาอันสลับซับซ้อนระหว่างยาชนิดต่าง ๆ และสมุนไพรกระท่อม ซึ่งจำเป็นต้องมีการศึกษาเพิ่มเติม<sup>88-89</sup> ปัญหาที่เกิดขึ้นเหล่านี้เกิดจากการใช้ซึ่งขาดกฎระเบียบและขาดมาตรฐานในการควบคุมการผลิตและจำหน่าย นอกจากนี้ยังมีหลักฐานเพิ่มเติมว่าผู้จัดจำหน่าย “กระท่อม” ได้เจือปนสารเสพติดจนเกิดอันตรายในผลิตภัณฑ์<sup>17,90</sup> ตัวอย่างสำคัญของการเจือปนดังกล่าวคือ “Krypton” ซึ่งถูกอ้างว่าเป็นสารสกัดที่มีศักยภาพสูงจากกระท่อมได้ถูกนำมาจำหน่ายในยุโรปและเป็นสาเหตุของการเสียชีวิตอย่างน้อย 9 ราย<sup>82,86</sup> จากผลการวิเคราะห์ทางนิติเวชโดยละเอียดเปิดเผยว่า Krypton เป็นสารที่ถูกเจือปนจากสารสังเคราะห์ opioid O-desmethyltramadol ในปริมาณมากสารนี้เป็นสารสกัดจากฝิ่นซึ่งออกฤทธิ์ควบคุมการทำงานของระบบประสาท (neuromodulator activity)<sup>86</sup> ถึงแม้ว่าจะพบสาร mitragynine ปรากฏอยู่ในผลิตภัณฑ์ชนิดนี้ แต่ก็ยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัดว่าสารทั้งสองชนิดนี้สามารถทำปฏิกิริยากันจนเป็นสาเหตุต่อการเสียชีวิตหรือไม่ ในการศึกษาอื่นพบผลิตภัณฑ์หลายชนิดมีสารเจือปน เช่นพบสาร 7-hydroxymitragynine (ซึ่งมีฤทธิ์ร้ายแรงยิ่งกว่า) ในปริมาณความเข้มข้นสูงมากเมื่อเทียบกับผลิตภัณฑ์ที่ได้มาจากใบกระท่อมตามธรรมชาติ แหล่งที่มาของสาร 7-hydroxymitragynine ในระดับความเข้มข้นสูงเหล่านี้ยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัด เมื่อไม่นานมานี้ องค์การอาหารและยาแห่งสหรัฐอเมริกา (FDA) ได้แสดงความวิตกกังวลเกี่ยวกับการเจือปนของเชื้อ Salmonella<sup>91</sup> และโลหะหนัก<sup>92</sup> จากกระท่อม ดังนั้นจึงจำเป็นต้องมีมาตรการควบคุมคุณภาพในการผลิตและการจำหน่ายกระท่อม กฎระเบียบและการวางมาตรฐานการผลิตจึงเป็นสิ่งที่สมควรกระทำ แต่ก็ยังไม่เป็นที่แน่ชัดว่ามาตรการควบคุมคุณภาพจะเกิดขึ้นและนำมาบังคับใช้ได้อย่างไร อีกหนึ่งหนทางที่เป็นไปได้คือการกำหนดค่าความเข้มข้นสูงสุดของสาร mitragynine และ สาร 7-hydroxymitragynine ซึ่งเป็นสารประกอบ แอลคาลอยด์ (alkaloid) ที่พบในผลิตภัณฑ์ของกระท่อม นอกจากนี้ยังต้องถูกนำไปทดสอบเพื่อให้ทราบว่าผลิตภัณฑ์มิได้ถูกเพิ่มฤทธิ์ทางยาหรือถูกปนเปื้อนจากสารชนิดอื่น โดยเฉพาะสารปนเปื้อนที่สกัดมาจากฝิ่น (opioid derivatives) ปัจจุบันสมาคมผู้ใช้กระท่อมแห่งสหรัฐอเมริกา (The American Kratom Association) ได้ประกาศแผนการดำเนินงานเกี่ยวกับมาตรการต่าง ๆ เมื่อไม่นานมานี้ โดยอาศัยหลักการ “Good Manufacturing” ซึ่งเป็นมาตรฐานสำคัญสำหรับอุตสาหกรรมกระท่อมในอนาคต<sup>93</sup> อย่างไรก็ตาม เอกสารทางวิทยาศาสตร์ได้สนับสนุนข้อสรุปที่ว่า หากใช้กระท่อมในรูปแบบของพืชสมุนไพรบริสุทธิ์และในปริมาณปานกลางไม่เกิน 5 กรัม ใบกระท่อมบริสุทธิ์เหล่านี้

จะมีอันตรายน้อยกว่าสารสกัดจากฝิ่นแบบดั้งเดิมอย่างมาก ผลการศึกษาเกี่ยวกับกระท่อมในเอเชียตะวันออกเฉียงใต้ปรากฏออกมาว่าการใช้กระท่อมเป็นเวลานานไม่มีผลกระทบทางโลหิตวิทยา และค่าการเปลี่ยนแปลงทางชีวเคมีในร่างกาย<sup>94</sup> หรือไปรบกวนการดำเนินชีวิตประจำวันของผู้ใช้ใบกระท่อม<sup>44</sup>

## สรุป

กระท่อมถูกนำมาใช้อย่างแพร่หลายในประเทศทางแถบตะวันตกและทางตะวันออกเฉียงใต้ของทวีปเอเชีย โดยเป็นอาหารเสริมสมุนไพรที่ค่อนข้างปลอดภัย (ยาแผนโบราณ) ใช้เป็นยารักษาตัวเอง เมื่อเกิดความเจ็บป่วย เช่น อาการปวดและความผิดปกติที่เกิดขึ้นจากการใช้ฝิ่นอย่างผิดวัตถุประสงค์ (Opioid use disorder: OUD) รายงานจำนวนมากจากผู้ที่ใช้กระท่อม (ถึงแม้ว่ามีรายงานทางวิทยาศาสตร์และผลการวิจัยค่อนข้างน้อย) บ่งบอกว่ากระท่อมและสารประกอบทางเภสัชวิทยาในพืชกระท่อม (โดยเฉพาะสาร mitragynine) มีประโยชน์ทางเภสัชวิทยาและมีคุณสมบัติทางด้านการรักษา อย่างไรก็ตามยังไม่มีการทดลองทางคลินิกภายใต้การควบคุม บัญชีต่าง ๆ ที่ดีเพื่อศึกษารายละเอียดอย่างจริงจังในกระบวนการที่พืชกระท่อมมีประโยชน์และโทษต่อมนุษย์อย่างไร ค่าใช้จ่ายจำนวนมากที่ต้องนำมาใช้ในการทดลองทางคลินิกยังเป็นข้อจำกัดทำให้นักวิจัยปฏิบัติงานได้ยากลำบาก ถึงแม้ว่าจะมีการคุ้มครองสิทธิของทรัพย์สินทางปัญญาที่มากพอ แต่การลงทุนอย่างมหาศาลก็ยังคงค่อนข้างเสี่ยงสำหรับการอนุมัติ เพื่อให้ได้ใบรับรองผลิตภัณฑ์ทางธรรมชาติอย่างเช่นกระท่อม นอกจากนั้นข้อสงสัยในด้านความปลอดภัยและการนำไปใช้จนกลายเป็นสารเสพติด ทำให้สำนักงานปราบปรามยาเสพติดมีความคิดที่จะจัดให้กระท่อม mitragynine และ 7-hydroxymitragynine อยู่ในหมวดของสารควบคุมประเภท 1 ทั้งที่ผลการวิจัยและหลักฐานจากผู้ใช้ บ่งบอกว่ากระท่อมมีอันตรายน้อยกว่ายาแก้ปวดที่มีสารสกัดจากฝิ่นที่ต้องสั่งโดยแพทย์ หรือสารสกัดที่ผิดกฎหมายประเภทอื่นจากฝิ่น

การที่องค์การอาหารและยาแห่งสหรัฐอเมริกา (FDA) และสำนักงานปราบปรามยาเสพติด (DEA) ได้จำแนกสาร mitragynine อยู่ในหมวดของสารควบคุมประเภท 1 ก่อให้เกิดผลลัพธ์ที่ติดตามมาหลายประการ

ประการแรก การจัดหมวดหมู่เช่นนี้จะเป็นการส่งเสริม “ตลาดมืด” ของผลิตภัณฑ์จากกระท่อม เนื่องจากผู้คนจำนวนมากในประเทศสหรัฐอเมริกาได้ใช้กระท่อมมาเป็นเวลานาน เพื่อเป็นทางเลือกในการหลีกเลี่ยงการใช้ยาเสพติด Opioids ซึ่งมีอันตรายมากกว่าทำให้พวกเขาเกรงว่าจะสูญเสียโอกาสที่จะใช้ผลิตภัณฑ์กระท่อมซึ่งออกฤทธิ์ไม่รุนแรงเท่า<sup>25,36,45,63</sup>

อย่างไรก็ตามภายใต้ข้อจำกัดในหมวดสารควบคุมประเภท 1 ผู้ใช้กระท่อมจำนวนหนึ่งจะเปลี่ยนไปพึ่งหรือหันกลับไปใช้สารสกัดจากฝิ่นที่ได้จากการสังเคราะห์ของแพทย์ หรือ ไปหาสารสกัดจากฝิ่นที่ผิดกฎหมาย ซึ่งจะก่อให้เกิดผลพวงทางด้านลบต่อการสาธารณสุขที่เพิ่มขึ้นอย่างหลีกเลี่ยงไม่ได้ รวมถึงการเพิ่มขึ้นในอุบัติการณ์ของความผิดปกติจากการใช้ฝิ่นอย่างผิดวัตถุประสงค์ (Opioid use disorder: OUD) การจงใจในเรือนจำ และการเสียชีวิตจากการใช้ยาเกินขนาด

ประการที่สอง คือ ปัญหาที่จะเกิดขึ้นจากการจัดให้กระท่อม หรือสารที่เป็นส่วนประกอบสำคัญของกระท่อมไปอยู่ในหมวดหมู่ของสารควบคุมประเภท 1 จะทำให้นักวิจัยมีโอกาสได้ทำการวิจัยกระท่อมเพื่อค้นหาคุณประโยชน์ทางการแพทย์ได้น้อยลงมาก<sup>95</sup> ในแง่ของสถานภาพของกระท่อมภายใต้กฎหมายควบคุมกระท่อมจะเปรียบได้เช่นเดียวกับ “กัญชาทางการแพทย์” และการบำบัดด้วยยาต้านจิตประสาทโดยแพทย์ผู้เชี่ยวชาญ (psychedelic-assisted therapies) ซึ่งจะขัดขวางการวิจัยในการตั้งสมมติฐานของกระท่อม นอกจากนั้นสถาบันและหน่วยงานภาครัฐหลายแห่ง<sup>96</sup> รวมทั้งองค์กรต่าง ๆ ของรัฐจะมีความลังเลในการให้ทุนวิจัยสารที่ตกอยู่ในหมวดหมู่ของสารควบคุมประเภท 1 ถึงแม้สมมติว่าไม่มีกฎหมายควบคุมที่ยุ้งยาก การทำวิจัยผลิตภัณฑ์สมุนไพรจากกระท่อมก็ยังคงมีปัญหาหลายด้าน ตัวอย่างเช่น ผลิตภัณฑ์จากกระท่อมสวนใต้ (สารสกัดหรือใบ) ที่น่าจะนำมาใช้ประเภทยาและผลิตภัณฑ์จะถูกทำให้อยู่ในเกณฑ์มาตรฐานสำหรับการวิจัยได้อย่างไร? เนื่องจากกระท่อมมีส่วนผสมของสารประกอบที่สำคัญมากมาย ซึ่งก็เป็นอีกหนึ่งเรื่องยุ่งยากที่จะต้องแก้ปัญหา วิธีแก้ปัญหานั้นคือการเจาะจงเลือกสารประกอบที่สำคัญหนึ่งตัวมาทำการวิจัย ยกตัวอย่างเช่น mitragynine อย่างไรก็ตาม การทำการวิจัยส่วนประกอบต่าง ๆ ที่สำคัญเพียงตัวเดียว นักวิจัยอาจจะพลาด เพราะอาจไม่สามารถทราบถึงความสำคัญของคุณสมบัติของสารประกอบชนิดอื่น ที่มีคุณสมบัติเกี่ยวข้องกันในการออกฤทธิ์ของกระท่อมด้วยเหตุนี้เองจึงจำเป็นที่จะต้องศึกษาเพิ่มเติมเกี่ยวกับความสัมพันธ์ของสารประกอบอื่นที่สำคัญในกระท่อม และอีกหนึ่งข้อที่ทำทายเป็นความสัมพันธ์ของการใช้สารจากกระท่อมในมนุษย์กับการใช้ในสัตว์ทดลองนั้นอาจแตกต่างกัน ซึ่งเป็นที่แน่ชัดว่าจำเป็นต้องมีการทดลองทางวิทยาศาสตร์เพิ่มมากขึ้น เพื่อให้ได้ผลสัมฤทธิ์ออกมา ซึ่งเป็นงานที่น่าท้าทายถ้าหากกระท่อมถูกจัดอยู่ในหมวดหมู่ของสารควบคุมประเภท 1 สรุปได้ว่าควรจะมีการศึกษาวิจัยอย่างมีแบบแผนที่ดี มีการค้นคว้าทดลองทางคลินิกกับมนุษย์โดยอยู่ภายใต้การกำกับควบคุมที่ดี เพื่อค้นหาคุณสมบัติทางการบำบัดของคุณสมบัติของกระท่อม ทั้งนี้เพื่อสร้างความปลอดภัยในการบริโภคและการกำหนดเกณฑ์ปริมาณการใช้ที่เหมาะสมในระดับความเป็นพิษของกระท่อม และเพื่อ

ประเมินการตอบรับในการใช้กระท่อมมาเป็นทางเลือกของกลุ่มประชากรต่าง ๆ ซึ่งทุกวันนี้ยังไม่มีผลการวิจัยที่ชัดเจนถึงผลลัพธ์ของการใช้กระท่อมในหลากหลายกลุ่มประชากร และยังมีข้อมูลทางการวิจัยในหลากหลายกลุ่มประชากรพิเศษ เช่น กลุ่มเด็ก กลุ่มผู้สูงอายุ กลุ่มสตรีมีครรภ์ ทารกก่อนในครรภ์ และผู้ป่วยที่มีปัญหาสุขภาพด้านต่าง ๆ

ประเด็นสุดท้ายคือ นักวิทยาศาสตร์ยังไม่ทราบว่าการใช้กระท่อมจะมีปฏิกิริยาอย่างไรกับยาหรือสมุนไพรชนิดอื่นที่ผู้บริโภคกระท่อมกำลังใช้อยู่ ถือเป็นโชคไม่ดีถ้ากระท่อมถูกจัดอยู่ในประเภทของสารควบคุมประเภท 1 ซึ่งเห็นได้ว่าในอนาคตจะก่อให้เกิดอุปสรรคสำคัญในการวิจัยถ้าเราจำเป็นต้องทำการวิจัย นอกจากนี้ยังก่อให้เกิดปัญหาในด้านการหาเงินทุนวิจัยเนื่องจากความไม่ชัดเจน รวมทั้งการก่อให้เกิดปัญหาอุปสรรคซึ่งขัดขวางความเจริญทางธุรกิจอันเนื่องมาจากสินค้าจากธรรมชาติที่กฎหมายไม่อนุญาตให้ทำการจดทะเบียนสิทธิบัตร อย่างไรก็ตามกระท่อมก็ยังมีบทบาทสำคัญที่จะกระตุ้นให้เกิดการขับเคลื่อนเพื่อทำการวิจัยเชิงธุรกิจ เหมือนอย่างเช่นกัญชาที่กำลังเฟื่องฟูอยู่ในขณะนี้ ผู้เขียนคิดว่ายังคงจำเป็นที่จะต้องทำการทดลองทางคลินิกเพื่อศึกษาในเรื่องความปลอดภัยและประสิทธิภาพของกระท่อม และ mitragynine ต่อไป

ในฐานะของนักวิจัยทางคลินิกเรื่องกระท่อม ขณะศึกษาอยู่ที่ Georgia Poison Center, Atlanta, USA ผู้เขียนหวังเป็นอย่างยิ่งว่า...บทความในเชิงเสนอแนะเหล่านี้จะช่วยส่งเสริมความรู้ ความเข้าใจในเรื่องราวเกี่ยวกับกระท่อม และก่อให้เกิดการวิจัยอันเป็นสิ่งจำเป็น เพื่อที่จะแก้ไขปัญหาทางวิทยาศาสตร์พื้นฐาน ทางคลินิกและปัญหาเกี่ยวกับกฎระเบียบต่าง ๆ ดังได้กล่าวมาแล้วข้างต้น

### เอกสารอ้างอิง

1. เต็ม สมิตินันท์. ชื่อพรรณไม้แห่งประเทศไทย. พิมพ์ครั้งที่ 2. กรุงเทพมหานคร: สำนักงานหอพรรณไม้ สำนักวิจัยการอนุรักษ์ป่าไม้และพันธุ์พืช กรมอุทยานแห่งชาติ สัตว์ป่า และพันธุ์พืช; 2557.
2. Palungwachira P, Yeh M, Whitworth B, Rushton W, Kazzi Z. Clinical characteristics of kratom exposures reported to the Georgia and Alabama Poison Control Centers from 2016-2020: a retrospective review. *J Drug Alcohol Res.* 2022;11:1-10.
3. Adkins JE, Boyer EW, McCurdy CR. *Mitragyna speciosa*, a psychoactive tree from Southeast Asia with opioid activity. *Curr Top Med Chem.* 2011;11:1165-75.



4. Cinosi E, Martinotti G, Simonato P, Singh D, Demetrovics Z, Roman-Urrestarazu A, et al. Following “the roots” of kratom (*Mitragyna speciosa*): the evolution of an enhancer from a traditional use to increase work and productivity in Southeast Asia to a recreational psychoactive drug in Western countries. *Biomed Res Int*. 2015;2015:968786.
5. White CM. Pharmacologic and clinical assessment of kratom: an update. *Am J Health Syst Pharm*. 2019;76:1915-25.
6. Vicknasingam B, Narayanan S, Beng GT, Mansor SM. The informal use of ketum (*Mitragyna speciosa*) for opioid withdrawal in the northern states of Peninsular Malaysia and implications for drug substitution therapy. *Int J Drug Policy*. 2010;21:283-8.
7. Leyrer-Jackson JM, Acuña AM, Olive MF. Current and emerging pharmacotherapies for opioid dependence treatments in adults: a comprehensive update. *Expert Opin Pharmacother*. 2022;23:1819-30.
8. Prozialeck WC. Update on the pharmacology and legal status of kratom. *J Am Osteopath Assoc*. 2016;116:802-9.
9. Kruegel AC, Grundmann O. The medicinal chemistry and neuropharmacology of kratom: a preliminary discussion of a promising medicinal plant and analysis of its potential for abuse. *Neuropharmacology*. 2018;134(Pt A):108-20.
10. Pain News Network. Kratom survey. 2018 [cited 2023 Apr 25]. Available from: <https://www.pain-newsnetwork.org/kratom-survey>.
11. Prozialeck WC, Jivan JK, Andurkar SV. Pharmacology of kratom: an emerging botanical agent with stimulant, analgesic and opioid-like effects. *J Am Osteopath Assoc*. 2012;112:792-9.
12. Smith KE, Lawson T. Prevalence and motivations for kratom use in a sample of substance users enrolled in a residential treatment program. *Drug Alcohol Depend*. 2017;180:340-8.
13. Swogger MT, Walsh Z. Kratom use and mental health: a systematic review. *Drug Alcohol Depend*. 2018;183:134-40.
14. Swogger MT, Hart E, Erowid F, Erowid E, Trabold N, Yee K, et al. Experiences of kratom users: a qualitative analysis. *J Psychoactive Drugs*. 2015;47:360-7.
15. American Kratom Association. Survey of Adult Kratom Users in the U.S. 2018 [cited 2023 Apr 25]. Available from: <http://www.amerikratom.org>.
16. Babu KM, McCurdy CR, Boyer EW. Opioid receptors and legal highs: *Salvia divinorum* and kratom. *Clin Toxicol (Phila)*. 2008;46:146-52.
17. Griffin OH 3rd, Daniels JA, Gardner EA. Do you get what you paid for? An examination of products advertised as kratom. *J Psychoactive Drugs*. 2016;48:330-5.
18. Rech MA, Donahey E, Cappiello Dzedzic JM, Oh L, Greenhalgh E. New drugs of abuse. *Pharmacotherapy*. 2015;35:189-97.
19. Schmidt MM, Sharma A, Schifano F, Feinmann C. “Legal highs” on the net-evaluation of UK-based websites, products and product information. *Forensic Sci Int*. 2011;206:92-7.
20. Boodman E. Lawmakers urge DEA to reconsider ‘hasty’ ban of opioid-like kratom. 2016 Sep 23 [cited 2023 Apr 25]. Available from: STAT. <https://www.statnews.com/2016/09/23/kratom-ban-dea-congress/>.
21. Kroll D. DEA delays kratom ban, more senators object to process and ‘unintended consequences’. 2016 Sep 30 [cited 2023 Apr 25]. Available from: Forbes. <https://www.forbes.com/sites/davidkroll/2016/09/30/dea-delays-kratom-ban-more-senators-object-to-process-and-unintended-consequences/?sh=68a70431edf0>.
22. Singh D, Narayanan S, Vicknasingam B. Traditional and non-traditional uses of mitragynine (kratom): a survey of the literature. *Brain Res Bull*. 2016;126(Pt 1):41-6.
23. Drug Enforcement Administration, Department of Justice. Schedules of controlled substances: temporary placement of mitragynine and 7-hydroxymitragynine into schedule I. 2016 Aug 31 [cited 2023 Apr 25]. Available from: Federal Register. <https://www.federalregister.gov/documents/2016/08/31/2016-20803/schedules-of-controlled-substances-temporary-placement-of-mitragynine-and-7-hydroxymitragynine-into>.

24. Drug Enforcement Administration, Department of Justice. Docket folder summary/schedules of controlled substances: temporary placement of mitragynine and 7-hydroxymitragynine into schedule I. 2016 [cited 2023 Apr 25]. Available from: Regulations.gov. <https://www.regulations.gov/docket?D=DEA-2016-0015>.
  25. Henningfield JE, Wang DW, Huestis MA. Kratom abuse potential 2021: an updated eight factor analysis. *Front Pharmacol.* 2022;12:775073.
  26. Swetlitz I. HHS recommended that the DEA make kratom a schedule I drug, like LSD or heroin. 2018 Nov 9 [cited 2023 Apr 26]. Available from: STAT. <https://www.statnews.com/2018/11/09/hhs-recommended-dea-ban-kratom-documents-show/>.
  27. Prozialeck WC, Avery BA, Boyer EW, Grundmann O, Henningfield JE, Kruegel AC, et al. Kratom policy: the challenge of balancing therapeutic potential with public safety. *Int J Drug Policy.* 2019;70:70-7.
  28. United Nations Office on Drugs and Crime. Current NPS threats. Volume 1. 2019 Mar - [cited 2023 Apr 26]. Available from: [https://www.unodc.org/pdf/opioids-crisis/Current\\_NPS\\_Threats\\_-\\_Volume\\_I.pdf](https://www.unodc.org/pdf/opioids-crisis/Current_NPS_Threats_-_Volume_I.pdf).
  29. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction. Kratom (*Mitragyna speciosa*) drug profile. 2015 [cited 2023 Apr 26]. Available from: [https://www.emcdda.europa.eu/publications/drug-profiles/kratom\\_en](https://www.emcdda.europa.eu/publications/drug-profiles/kratom_en).
  30. Grundmann O, Brown PN, Henningfield J, Swogger M, Walsh Z. The therapeutic potential of kratom. *Addiction.* 2018;113:1951-3.
  31. Smith KE, Dunn KE, Rogers JM, Grundmann O, McCurdy CR, Garcia-Romeu A, et al. Kratom use as more than a "self-treatment". *Am J Drug Alcohol Abuse.* 2022;48:684-94.
  32. Gauvin DV, Zimmermann ZJ. A reply to Henningfield, Fant & Wang (2018): regulatory action to control kratom is long overdue. *Psychopharmacology (Berl).* 2019;236:861-3.
  33. Swetlitz I. HHS recommended that the DEA make kratom a schedule I drug, like LSD or heroin. *PBS News Hour.* 2018 Nov 10 [cited 2023 Apr 26]. Available from: <https://www.pbs.org/newshour/nation/hhs-recommended-that-the-dea-make-kratom-a-schedule-i-drug-like-lsd-or-heroin>.
  34. Matsumoto K, Hatori Y, Murayama T, Tashima K, Wongseripatana S, Misawa K, et al. Involvement of mu-opioid receptors in antinociception and inhibition of gastrointestinal transit induced by 7-hydroxymitragynine, isolated from Thai herbal medicine *Mitragyna speciosa*. *Eur J Pharmacol.* 2006;549:63-70.
  35. Thongpradichote S, Matsumoto K, Tohda M, Takayama H, Aimi N, Sakai S, et al. Identification of opioid receptor subtypes in antinociceptive actions of supraspinally-administered mitragynine in mice. *Life Sci.* 1998;62:1371-8.
  36. U.S. Food and Drug Administration. Statement from FDA commissioner Scott Gottlieb, M.D., on the agency's scientific evidence on the presence of opioid compounds in kratom, underscoring its potential for abuse. FDA statement. 2018 Feb 6 [cited 2023 Apr 26]. Available from: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/statement-fda-commissioner-scott-gottlieb-md-agencys-scientific-evidence-presence-opioid-compounds>.
  37. Takayama H, Ishikawa H, Kurihara M, Kitajima M, Aimi N, Ponglux D, et al. Studies on the synthesis and opioid agonistic activities of mitragynine-related indole alkaloids: discovery of opioid agonists structurally different from other opioid ligands. *J Med Chem.* 2002;45:1949-56.
  38. Takayama H. Chemistry and pharmacology of analgesic indole alkaloids from the rubiaceous plant, *Mitragyna speciosa*. *Chem Pharm Bull (Tokyo).* 2004;52:916-28.
  39. Matsumoto K, Mizowaki M, Suchitra T, Murakami Y, Takayama H, Sakai S, et al. Central antinociceptive effects of mitragynine in mice: contribution of descending noradrenergic and serotonergic systems. *Eur J Pharmacol.* 1996;317:75-81.
-

40. Utar Z, Majid MI, Adenan MI, Jamil MF, Lan TM. Mitragynine inhibits the COX-2 mRNA expression and prostaglandin E2 production induced by lipopolysaccharide in RAW264.7 macrophage cells. *J Ethnopharmacol.* 2011;136:75-82.
41. Boyer EW, Babu KM, Adkins JE, McCurdy CR, Halpern JH. Self-treatment of opioid withdrawal using kratom (*Mitragyna speciosa* Korth.). *Addiction.* 2008;103:1048-50.
42. Stolt AC, Schröder H, Neurath H, Grecksch G, Höllt V, Meyer MR, et al. Behavioral and neurochemical characterization of kratom (*Mitragyna speciosa*) extract. *Psychopharmacology (Berl).* 2014;231:13-25.
43. Yusoff NH, Suhaimi FW, Vadivelu RK, Hassan Z, Rümmler A, Rotter A, et al. Abuse potential and adverse cognitive effects of mitragynine (kratom). *Addict Biol.* 2016;21:98-110.
44. Singh D, Müller CP, Vicknasingam BK, Mansor SM. Social functioning of kratom (*Mitragyna speciosa*) users in Malaysia. *J Psychoactive Drugs.* 2015;47:125-31.
45. Henningfield JE, Fant RV, Wang DW. The abuse potential of kratom according the 8 factors of the controlled substances act: implications for regulation and research. *Psychopharmacology (Berl).* 2018;235:573-89.
46. Singh D, Müller CP, Vicknasingam BK. Kratom (*Mitragyna speciosa*) dependence, withdrawal symptoms and craving in regular users. *Drug Alcohol Depend.* 2014;139:132-7.
47. The Vaults of Erowid. Kratom. 1999 Aug 21 [cited 2023 Apr 26]. Available from: <https://erowid.org/plants/kratom/kratom.shtml>.
48. Speciosa.org. Assessment of kratom-scientific study. 2016 Jan 3 [cited 2023 Apr 26]. Available from: <http://speciosa.org/assessment-of-kratom-scientific-study/>.
49. Sage Wisdom. The kratom user's guide. 2016 Dec 10 [cited 2020 Apr 20]. Available from: <http://www.sagewisdom.org/kratomguide.html>.
50. Singh D, Narayanan S, Müller CP, Swogger MT, Rahim AA, Leong Bin Abdullah MFI, et al. Severity of kratom (*Mitragyna speciosa* Korth.) Psychological withdrawal symptoms. *J Psychoactive Drugs.* 2018;50:445-50.
51. Váradi A, Marrone GF, Palmer TC, Narayan A, Szabó MR, Le Rouzic V, et al. Mitragynine/corynantheidine pseudoindoxyls as opioid analgesics with mu agonism and delta antagonism, which do not recruit  $\beta$ -arrestin-2. *J Med Chem.* 2016;59:8381-97.
52. Kruegel AC, Gassaway MM, Kapoor A, Váradi A, Majumdar S, Filizola M, et al. Synthetic and receptor signaling explorations of the *Mitragyna* alkaloids: mitragynine as an atypical molecular framework for opioid receptor modulators. *J Am Chem Soc.* 2016;138:6754-64.
53. Raehal KM, Bohn LM.  $\beta$ -arrestins: regulatory role and therapeutic potential in opioid and cannabinoid receptor-mediated analgesia. *Handb Exp Pharmacol.* 2014;219:427-43.
54. Schmid CL, Kennedy NM, Ross NC, Lovell KM, Yue Z, Morgenweck J, et al. Bias factor and therapeutic window correlate to predict safer opioid analgesics. *Cell.* 2017;171:1165-75.e13.
55. Dahan A, Yassen A, Bijl H, Romberg R, Sarton E, Teppema L, et al. Comparison of the respiratory effects of intravenous buprenorphine and fentanyl in humans and rats. *Br J Anaesth.* 2005;94:825-34.
56. Macko E, Weisbach JA, Douglas B. Some observations on the pharmacology of mitragynine. *Arch Int Pharmacodyn Ther.* 1972;198:145-61.
57. Raffa RB, Pergolizzi JV, Taylor R, Ossipov MH; NEMA Research Group. Nature's first "atypical opioids": kratom and mitragynines. *J Clin Pharm Ther.* 2018;43:437-41.
58. Frieden TR, Houry D. Reducing the risks of relief-the CDC opioid-prescribing guideline. *N Engl J Med.* 2016;374:1501-4.
59. Harris PA. The opioid epidemic: AMA's response. *Am Fam Physician.* 2016;93:975.

60. Nelson LS, Juurlink DN, Perrone J. Addressing the opioid epidemic. *JAMA*. 2015;314:1453-4.
  61. National Institute on Drug Abuse. What is kratom? Drug Facts. 2018 [cited 2023 Apr 26]. Available from: NIH. <https://www.drugabuse.gov/publications/drugfacts/kratom>.
  62. Dowell D, Haegerich TM, Chou R. CDC guideline for prescribing opioids for chronic pain-United States, 2016. *MMWR Recomm Rep*. 2016;65:1-49.
  63. Anson P. Kratom users say ban will lead to more drug abuse. 2016 Sep 20 [cited 2023 Apr 26]. Available from: Pain News Network. <https://www.painnewsnetwork.org/stories/2016/9/18/kratom-users-say-ban-will-lead-to-more-drug-abuse>.
  64. Reddit. Online user's group for the kratom community. 2018 [cited 2023 Apr 26]. Available from: <https://www.reddit.com/r/kratom/>.
  65. Heyworth BA; Smith Kline and French Laboratories Ltd, SmithKline Beecham Corp. Speciofoline, an alkaloid from *Mitragyna speciosa*. US patent 3324111A. 1964 Aug 10 [cited 2023 Apr 26]. Available from: <https://patents.google.com/patent/US3324111A/en>.
  66. Takayama H , Kitajima M, Matsumoto K, Horie S; National University Corporation Chiba University, Josai University Corporation. Indole alkaloid derivatives having opioid receptor agonistic effect, and therapeutic compositions and methods relating to same. US patent 8247428B2. 2008 Nov 7 [cited 2023 Apr 27]. Available from: <https://patents.google.com/patent/US8247428B2/en>.
  67. Toce MS, Chai PR, Burns MM, Boyer EW. Pharmacologic treatment of opioid use disorder: a review of pharmacotherapy, adjuncts, and toxicity. *J Med Toxicol*. 2018;14:306-22.
  68. Eibl JK, Morin-Taus KA, Marsh DC. Too much or never enough: a response to treatment of opioid disorders in Canada: looking at the 'other epidemic'. *Subst Abuse Treat Prev Policy*. 2016;11:33.
  69. Substance Abuse and Mental Health Services Administration, HHS. Medication assisted treatment for opioid use disorders. Final rule. *Fed Regist*. 2016;81:44711-39.
  70. National Institute on Drug Abuse. Drug overdose death rates. 2023 Feb 9 [cited 2023 Apr 27]. Available from: NIH. <https://nida.nih.gov/research-topics/trends-statistics/overdose-death-rates>.
  71. Galbis-Reig D. A case report of kratom addiction and withdrawal. *WMJ*. 2016;115:49-52.
  72. Hemby SE, McIntosh S, Leon F, Cutler SJ, McCurdy CR. Abuse liability and therapeutic potential of the *Mitragyna speciosa* (kratom) alkaloids mitragynine and 7-hydroxymitragynine. *Addict Biol*. 2019;24:874-85.
  73. Yue K, Kopajtic TA, Katz JL. Abuse liability of mitragynine assessed with a self-administration procedure in rats. *Psychopharmacology (Berl)*. 2018;235:2823-9.
  74. จุไรทิพย์ หวังสินทวีกุล. พิษกระท่อม. สงขลา: คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์; 2560 [เข้าถึงเมื่อ 27 เม.ย. 2566]. เข้าถึงได้จาก: ศูนย์การศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์ [https://ccpe.pharmacycouncil.org/index.php?option=article\\_detail&subpage=article\\_detail&id=251](https://ccpe.pharmacycouncil.org/index.php?option=article_detail&subpage=article_detail&id=251).
  75. Forrester MB. Kratom exposures reported to Texas poison centers. *J Addict Dis*. 2013;32:396-400.
  76. Ulbricht C, Costa D, Dao J, Isaac R, LeBlanc YC, Rhoades J, et al. An evidence-based systematic review of kratom (*Mitragyna speciosa*) by the Natural Standard Research Collaboration. *J Diet Suppl*. 2013;10:152-70.
-

77. Warner ML, Kaufman NC, Grundmann O. The pharmacology and toxicology of kratom: from traditional herb to drug of abuse. *Int J Legal Med.* 2016;130:127-38.
78. Anwar M, Law R, Schier J. Notes from the field: kratom (*Mitragyna speciosa*) exposures reported to Poison Centers United States, 2010-2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2016;65:748-9.
79. Dorman C, Wong M, Khan A. Cholestatic hepatitis from prolonged kratom use: a case report. *Hepatology.* 2015;61:1086-7.
80. Kapp FG, Maurer HH, Auwärter V, Winkelmann M, Hermanns-Clausen M. Intrahepatic cholestasis following abuse of powdered kratom (*Mitragyna speciosa*). *J Med Toxicol.* 2011;7:227-31.
81. Lu J, Wei H, Wu J, Jamil MF, Tan ML, Adenan MI, et al. Evaluation of the cardiotoxicity of mitragynine and its analogues using human induced pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes. *PLoS One.* 2014;9:e115648.
82. Nelsen JL, Lapoint J, Hodgman MJ, Aldous KM. Seizure and coma following kratom (*Mitragynina speciosa* Korth.) exposure. *J Med Toxicol.* 2010;6:424-6.
83. Pantano F, Tittarelli R, Mannocchi G, Zaami S, Ricci S, Giorgetti R, et al. Hepatotoxicity induced by “the 3Ks”: kava, kratom and khat. *Int J Mol Sci.* 2016;17:580.
84. Gershman K, Timm K, Frank M, Lampi L, Melamed J, Gerona R, et al. Deaths in Colorado attributed to kratom. *N Engl J Med.* 2019;380:97-8.
85. Wing N. New kratom death reports still leave more questions than answers. 2018 Aug 14 [cited 2023 Apr 28]. Available from: [https://www.huffpost.com/entry/kratom-death-overdose-reports\\_n\\_5b6c8ce7e4b0530743c82c60](https://www.huffpost.com/entry/kratom-death-overdose-reports_n_5b6c8ce7e4b0530743c82c60).
86. Kronstrand R, Roman M, Thelander G, Eriksson A. Unintentional fatal intoxications with mitragynine and O-desmethyltramadol from the herbal blend krypton. *J Anal Toxicol.* 2011;35:242-7.
87. Trakulsrichai S, Tongpo A, Sriapha C, Wongvisawakorn S, Rittilert P, Kaojarern S, et al. Kratom abuse in Ramathibodi Poison Center, Thailand: a five-year experience. *J Psychoactive Drugs.* 2013;45:404-8.
88. Hanapi NA, Ismail S, Mansor SM. Inhibitory effect of mitragynine on human cytochrome P450 enzyme activities. *Pharmacognosy Res.* 2013;5:241-6.
89. Manda VK, Avula B, Dale OR, Ali Z, Khan IA, Walker LA, et al. PXR mediated induction of CYP3A4, CYP1A2, and P-gp by *Mitragyna speciosa* and its alkaloids. *Phytother Res.* 2017;31:1935-45.
90. Scott TM, Yeakel JK, Logan BK. Identification of mitragynine and O-desmethyltramadol in kratom and legal high products sold online. *Drug Test Anal.* 2014;6:959-63.
91. U.S. Food and Drug Administration. FDA investigated multistate outbreak of *Salmonella* infections linked to products reported to contain kratom. 2018 Jun 29 [cited 2023 Apr 28]. Available from: <https://www.fda.gov/food/outbreaks-foodborne-illness/fda-investigated-multistate-outbreak-salmonella-infections-linked-products-reported-contain-kratom>.
92. U.S. Food and Drug Administration. Statement by FDA commissioner Scott Gottlieb, M.D., on risk of heavy metals, including nickel and lead, found in some kratom products. FDA statement. 2018 Nov 27 [cited 2023 Apr 28]. Available from: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/statement-fda-commissioner-scott-gottlieb-md-risk-heavy-metals-including-nickel-and-lead-found-some>.

93. American Kratom Association. American Kratom Association announces good manufacturing practice (GMP) standards for vendors. 2018 Nov 27 [cited 2023 Apr 28]. Available from: <https://www.prnewswire.com/news-releases/american-kratom-association-announces-good-manufacturing-practice-gmp-standards-for-vendors-300753751.html>.
  94. Singh D, Müller CP, Murugaiyah V, Hamid SBS, Vicknasingam BK, Avery B, et al. Evaluating the hematological and clinical-chemistry parameters of kratom (*Mitragyna speciosa*) users in Malaysia. *J Ethnopharmacol*. 2018;214:197-206.
  95. Chen A. Kratom drug ban may cripple promising painkiller research. *Scientific American*. 2016 Sep 27 [cited 2023 Apr 28]. Available from: <https://www.scientificamerican.com/article/kratom-drug-ban-may-cripple-promising-painkiller-research/>.
  96. Belouin SJ, Henningfield JE. Psychedelics: where we are now, why we got here, what we must do. *Neuropharmacology*. 2018;142:7-19.
-