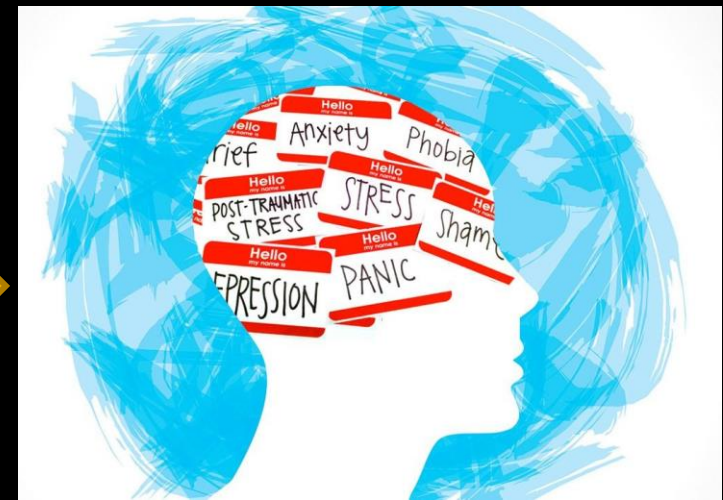
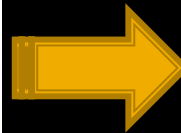


# ผลดี ผลเสียของกัญชา กับสุขภาพจิต

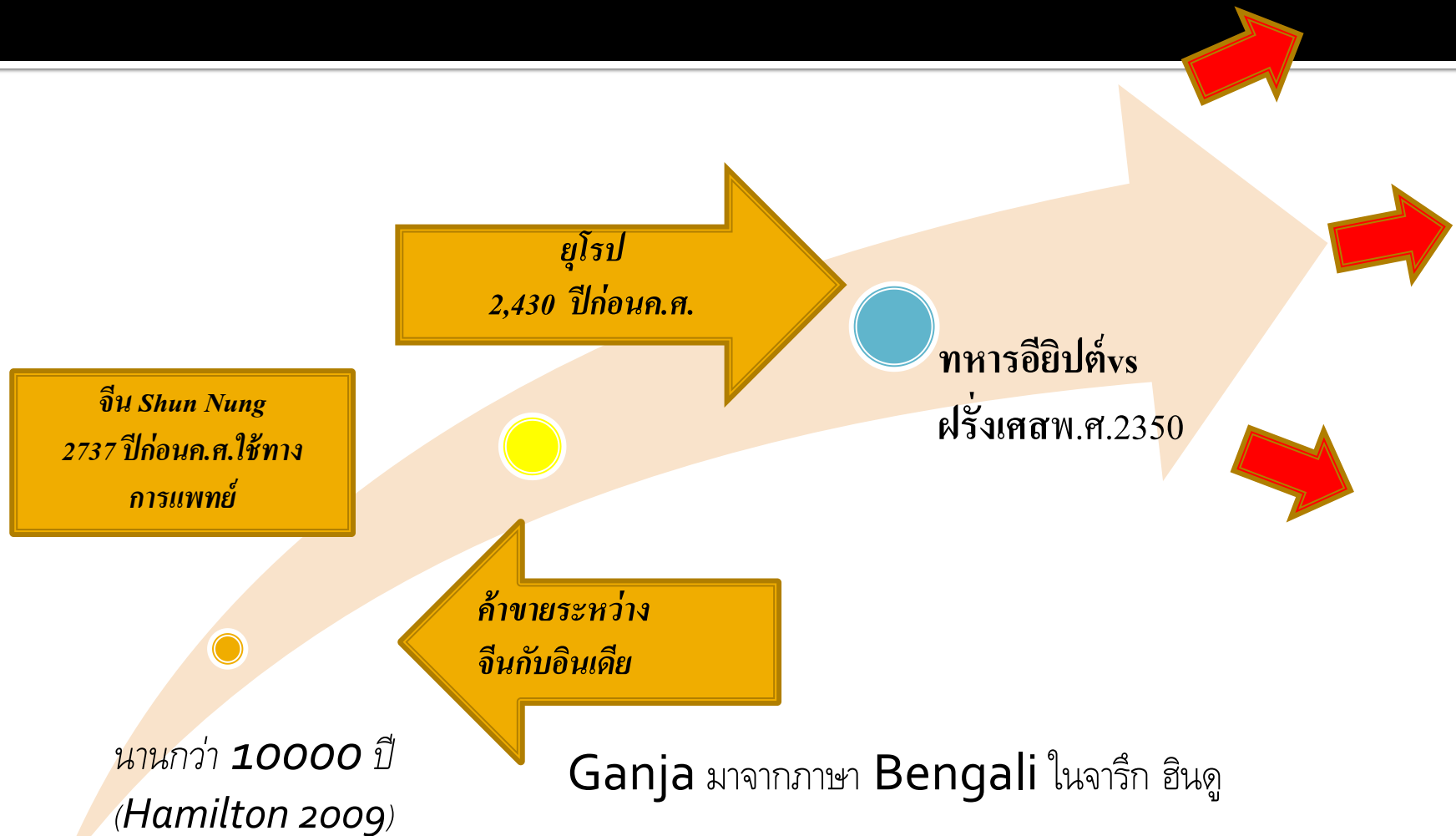


ศ. พญ. สุวรรณ อรุณพงศ์ไพศาล  
หน่วยระบาดวิทยาคลินิก คณะแพทยศาสตร์  
มหาวิทยาลัยขอนแก่น

# ขอบเขตเนื้อหา

- ประวัติของกัญชา (**Phytocannabinoids**)
- ขนาดปัญหาของผู้เสพกัญชาในโลกและประเทศไทย
- ผลดีของกัญชาต่อสุขภาพจิต (**Benefits**)
- ผลเสียของกัญชาต่อสุขภาพจิต (**Risks**)

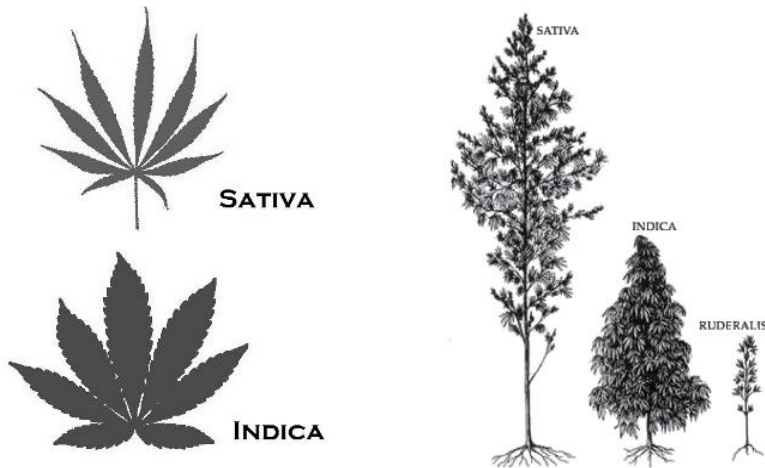
# ประวัติกัญชา



ค.ศ. 1839 (พ.ศ. 2382) Dr. William O'Shaughnessy ใช้กัญชาทางการแพทย์ในอินเดีย →

ค.ศ. 1937 ค้นพบ harm → ค.ศ. 1971 (2514) ห้ามใช้กัญชา รักษาโรคในอังกฤษและยุโรป

# Cannabis Plant Types



- *Cannabis sativa* L can grow quite tall (up to 25 feet) and has long, serrated light green leaves, more commonly known as **hemp** is typically grown for industrial use and is regulated to ensure the plants ( $\text{THC} \leq 0.3\%$ ;  $\text{CBD} > \text{THC} = 3:1$ ).
- *Cannabis indica* is generally faster-growing, bushier and up to six feet shorter than *Cannabis sativa*, with dark green leaves ( $\text{THC} > 0.3 - \leq 20\%$ ;  $\text{CBD} < \text{THC} 1:20$ ).
- *Cannabis ruderalis* is short, stalky and shaggier with light green leaves. It tends to be rugged and auto-flowering, which is good for breeders (uncultivated group).
- *Hybrids*, there is a lot of speculation about the varying effects of consuming predominantly **sativa** versus **indica** strains, but significant differences can occur from strain to strain. Many products are made from hybrid plants, which combine both species, as growers explore and cultivate cannabis to produce desired effects.

# Phytocannabinoids

Marihuana (dried leaves  
and flowering head  
THC 3-16%



Hashish (resin from upper leaves  
And flower buds  
THC 8-18%



Isolated pure compounds



Cannabis oil  
THC 47-90%

Non-cannabinoids

Terpenes & Flavonoids

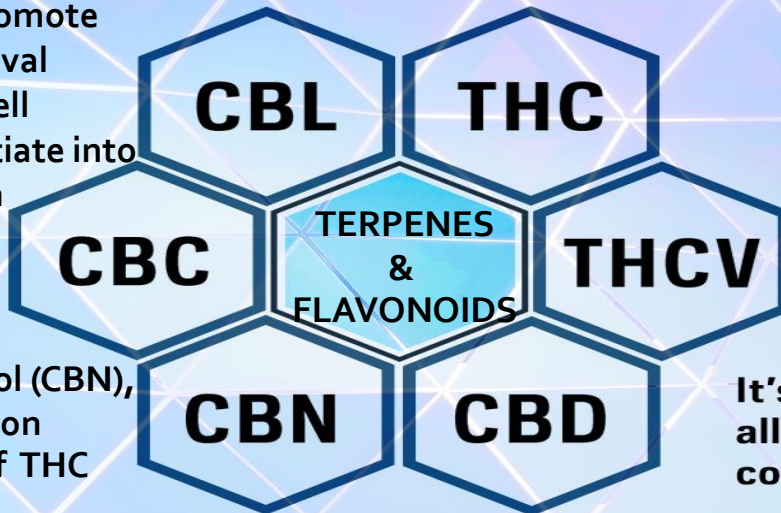
Cannabinoids (21-carbon terpenophenolic skeleton)

$\Delta^9$ -THC, $\Delta^8$ -THC	} psychoactive
Cannabinol,	
Cannabidiol or CBD (non psychoactive)	

# The Entourage Effect

It was introduced in 1999 by Ben-Shabat S, et al<sup>1</sup>

Cannabichromene (CBC) promote cell survival during cell differentiate into astroglia



Tetrahydrocannabivarin (THCV) มีปริมาณน้อยและฤทธิ์เป็น cannabinoid antagonist

**It's this interactive synergy between all the cannabis components that has been coined the "Entourage Effect."**

To create "the sum of all the parts that leads to the magic or power of cannabis".

Ben-Shabat S, Fride E, Sheskin T, Tamiri T, Rhee MH, Vogel Z, Bisogno T, De Petrocellis L, Di Marzo V, Mechoulam R (1998). "An entourage effect: inactive endogenous fatty acid glycerol esters enhance 2-arachidonoyl-glycerol cannabinoid activity". *European Journal of Pharmacology*. **353** (1): 23–31.



# Cannabis extraction

## Solventless Extractions

**Kief**



**Hash**



**Rosin**



## Solvent-Based Extractions

**Butane, Dexso...  
Hash Oil**



**Rick Simpson  
Oil (RSO)**



**Supercritical  
CO2 Oil**



**Molecular  
Separation**



# น้ำมันกัญชา ต่างกับ น้ำมัน CBD?

- น้ำมันกัญชา (**cannabis oil**) คือ น้ำมันที่ผลิตจากเมล็ดกัญชาสายพันธุ์ต่าง ๆ ซึ่งมี อัตราส่วน **CBD** ต่อ **THC** ต่างๆ กัน ขึ้นกับชนิดของเมล็ด
- น้ำมัน **CBD** ที่อนุญาตให้เป็นยา โดยองค์การอาหารและยาของสหรัฐอเมริกา ต้องมี **CBD** เกือบ **100%** หรือมี **THC** ต่ำกว่า **0.001%** ละลายในน้ำต่ำ ทำให้การดูดในลำไส้ไม่ดี จึงถูกทำให้เป็นน้ำมัน หยอดใต้ลิ้น หรือ พ่น ทำให้การดูดซึมเข้าร่างกายอย่างสม่ำเสมอ

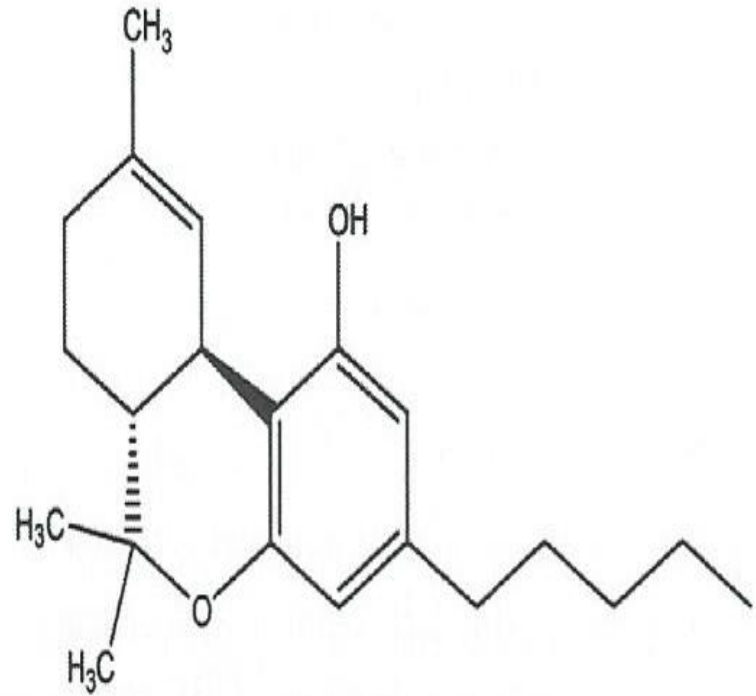
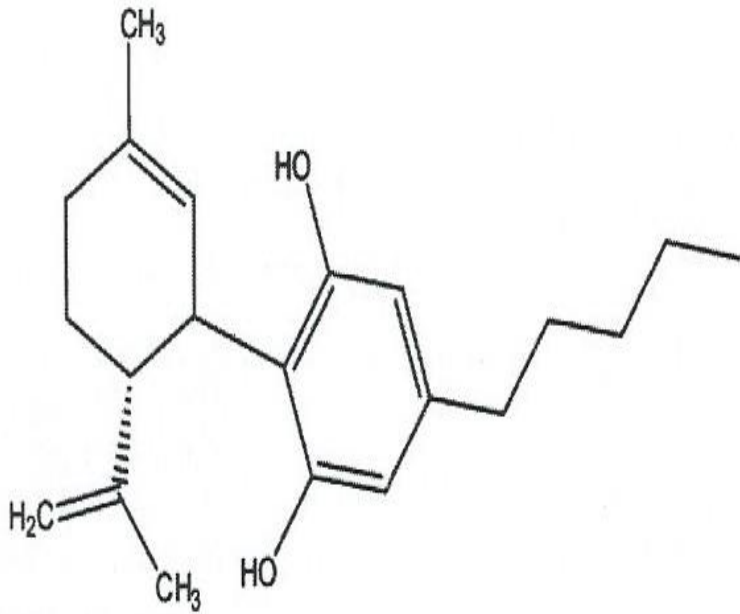


# เภสัชวิทยาของกัญชา

- ขนาดกัญชาเป็นหน่วย 1 joint = 3 cones, 12 cones=1 gram
- สูบกัญชา ออกฤทธิ์เร็ว ฤทธิ์เต็มที่ใช้เวลา 15-30 นาที อยู่นาน 4 ชม. คนไม่เคยใช้ ขนาดเพียง 2-3 มก.ของ THC ก็เมา
- กัญชากระจายทั่วปอดเข้าสู่ร่างกาย 10-35%ของกัญชาที่ใช้ขึ้นกับหายใจเข้าลึกกับการกักควันเอาไว้เวลานานมากน้อยเพียงใด
- หากกินกัญชา จะออกฤทธิ์ช้า ฤทธิ์เต็มที่ผลทางจิตประสาทใช้เวลา 30 นาที- 3 ชม อยู่นาน 4-12 ชม. มีการกระจายตัวยาได้น้อย (6-20%ของกัญชาที่ใช้) เพราะถูกทำลายจากกรดที่กระเพาะ แล้วส่งไปเปลี่ยนโครงสร้างทางเคมีที่ตับ
- ร่างกายต้องใช้เวลา **1.6–59** ชั่วโมง กำจัดปริมาณ THC ในกระแสเลือด **50%**
- **Metabolites** กัญชาประกอบด้วยสารเคมีอื่น **750** ชนิดและเป็นสาร **cannabinoids 120** ชนิด

# Chemical structures

# Cannabidiol (CBD)    Tetrahydrocannabinol (THC)




# THC

- เป็น psychoactive
- พบมากในกัญชา
- High lipophilicity
- จับกับโปรตีน 95-99 %
- Metabolize ทางตับ
- ผ่าน **CYP2C9 and 3A4** ได้ 11-hydroxy THC, THC-carboxylase (inactive)
- ขับออกทางอุจจาระ 65 % ปัสสาวะ 20 % ในรูป hydroxylated และ carboxylated
- ครึ่งชีวิตของ THC ในเลือดอยู่นาน 25-36 ชม (ใช้เป็นครั้งคราว) และ 5-13 วัน (ใช้เป็นประจำ)
- ผ่านรกไปสู่ทารกในครรภ์ 10 -30 % และสะสมในน้ำนม 8 เท่าของเลือดแม่

# CBD

- เป็น non-psychoactive
- พบมากในกัญชา
- High lipophilicity จึงกระจายทั่วร่างกายได้อย่างรวดเร็ว เข้าสู่สมอง
- Highly protein bound
- Metabolize ทางตับ ผ่าน **CYP3A [2/4] and CYP2C[8/9/19]** เป็น 7-OH-CBD
- ขับออกทาง feces ส่วนมากและที่เหลือทาง urine.
- ครึ่งชีวิตของ CBD ในเลือดอยู่นาน 18-32 ชั่วโมง

## THC : partial agonist of CB<sub>1</sub> and CB<sub>2</sub>



- Analgesic
- Anti-emetic
- Appetite stimulant
- Anti-spasticity
- THC causes dependence and acts mostly via CB<sub>1</sub> activation → increased dopamine → “high” or lots of pleasure

## CBD : antagonist of CB<sub>1</sub> and agonist of CB<sub>2</sub>

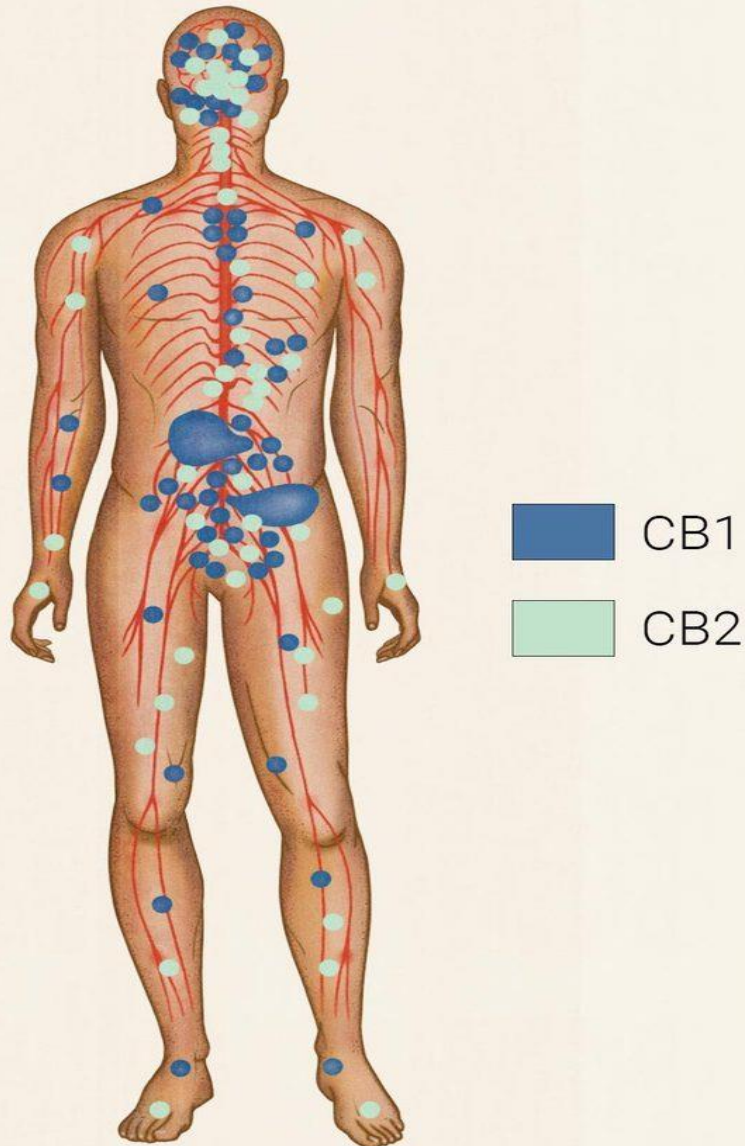


- Neuroprotective effect
- Antipsychotic effect
- Anti-inflammatory
- Anti-seizure
- CBD does not cause any dependence, and acts mostly via 5-HT<sub>1A</sub> and transient receptor potential vanilloid 1 (TRPV<sub>1</sub>) which are attributed to cannabinoid receptor type 2 (CB<sub>2</sub>) activation. (De Gregorio et al. 2018; Khoury et al. 2019)

# Endocannabinoid system

- endocannabinoid system (Anandamine and 2-Arachidoglycerol (2-AG) เกี่ยวข้องกับกระบวนการสรีรระดับ appetite, pain sensation, motor behavior, mood, and memory → eat, relax, rest, protect and forget
- Mechoulam and Gaoni, Devane, Lumis Hanus ค้นพบ Cannabinoid receptors (CB) ในปี ค.ศ. 1990 แบ่งเป็น CB1 and CB2.
- CB1 และ CB2 เป็น G-protein linked receptors ที่ยับยั้ง adenylyl cyclase และกระตุ้น potassium conductance ยับยั้ง sodium channel, และ N/Q type voltage gated calcium, กระตุ้น MAP kinases หลายตัว

# Endocannabinoid sytem



ECS plays a role in regulating stress recovery, nervous system protection, immune system response and homeostatic balance (our overall state of optimal health function and stability)



# Endocannabinoid system regulate GABA/Glutamate balance

Endocannabinoid system



Harmonious brain development in adolescents and young adults (age < 25 years)



# Cannabinoid receptors (CB)

## CB<sub>1</sub>

พบในสมองบริเวณ basal ganglia, substantia nigra, cerebellum, hippocampus, cerebral cortex and spinal cord

และพบในปอด ตับ ไต

ทำหน้าที่ระดับ presynaptic ยับยั้งการหลั่ง Ach, L-glutamate, GABA, NE, DA, and 5-HT.

มีผลต่อ memory, cognition, and movement.

นอกจากนี้ยังมีผลต่อการสร้าง luteinizing hormone, prolactin, and growth hormone

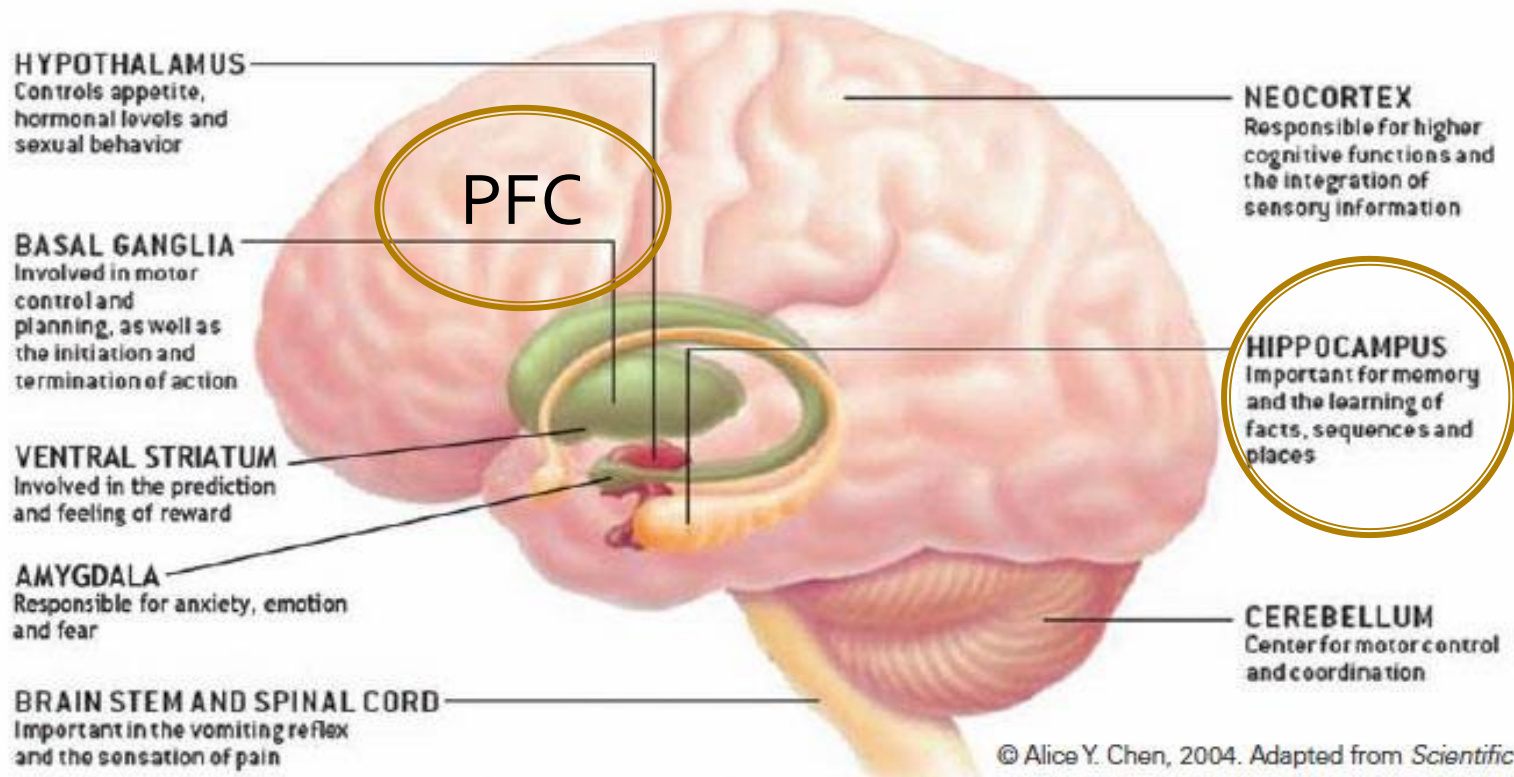
## CB<sub>2</sub>

พบใน immune system tissues (eg, splenic macrophages B lymphocytes)

และพบใน hematopoietic cells, peripheral nerve terminals, and vas deferens, ทำหน้าที่ควบคุม immune responses and inflammatory reactions (cytokines), antinociception, or relief of pain in the brain

ยังพบใน osteoblasts, osteocytes, and osteoclasts → increasing cortical thickness of bones

# Marijuana's Effects on the Brain

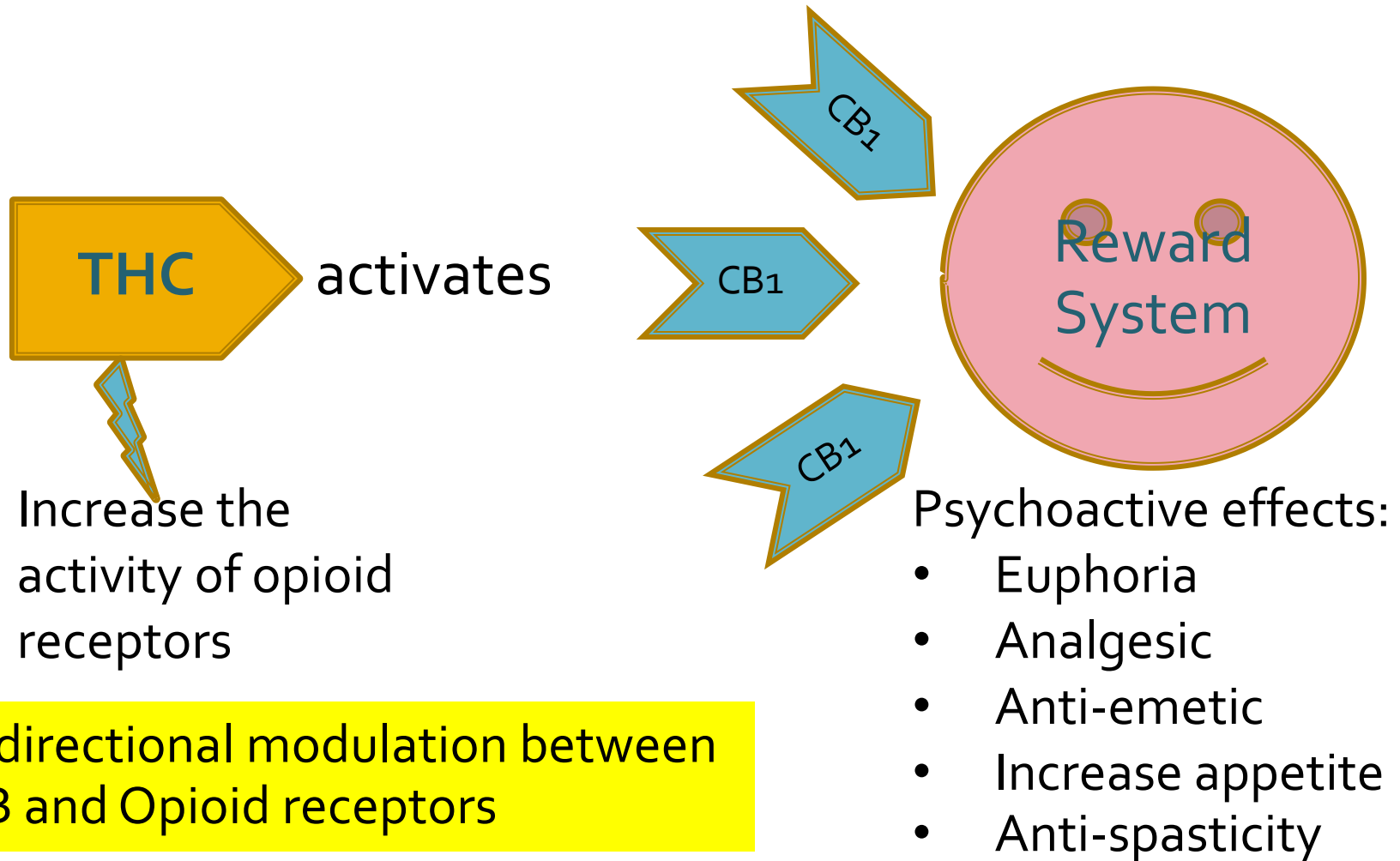


When marijuana is smoked, its active ingredient, THC, travels throughout the body, including the brain, to produce its many effects. THC attaches to sites called cannabinoid receptors on nerve cells in the brain, affecting the way those cells work. Cannabinoid receptors are abundant in parts of the brain that regulate movement, coordination, learning and memory, higher cognitive functions such as judgment, and pleasure.

**Diagram showing different parts of the brain and describing marijuana's effects on the brain**

<https://www.drugabuse.gov/publications/research-reports/marijuana/how-does-marijuana-produce-its-effects>

# THC/Activation of the Reward System



# พิษกัญชา

- วัยรุ่นและผู้ใหญ่สูงบกัญชาขนาด 2-3 mgTHC หรือเกิน 5-20 mg THC
  - impair attention, concentration, short-term memory and executive functioning
- ถ้าใช้ >7.5 mg THC อาการรุนแรงมากขึ้น
  - nausea, postural hypotension, delirium, panic attacks, anxiety, and myoclonic jerking
  - induced euphoria, auditory and visual hallucinations

# Cannabis intoxication

Physical symptoms and signs: 2-4 hrs after use

- Increased blood pressure or orthostatic hypotension
- Tachycardia
- Hypothermia
- Increased respiratory rate
- Conjunctival injection (red eye)
- Nystagmus
- Dry mouth
- Increased appetite
- Ataxia
- Slurred speech
- Hyperkinesia
- Lethargy
- Prolonged coma, อาจถึงตายได้.





# Cannabis intoxication

Psychological symptoms :

- feeling "high," 30 min after use
- first-time cannabis users may experience anxiety, dysphoria, and panic
- increased sociability although dysphoric reactions may social withdrawal
- perceptual changes include depersonalization, the sensation that colors are brighter and music is more vivid, time perception is distorted, spatial perception can also be distorted, illusion, hallucination (at high doses)
- mystical thinking, increased self-consciousness
- transient grandiosity, paranoia, and other signs of psychosis

# Cannabis intoxication

## Cognition, psychomotor performance –

- decreases reaction time
- impairs attention, concentration, short term memory, and risk assessment
- impairs motor coordination and interferes with the ability to complete complex tasks
- Impairment of cognition, coordination, and judgment lasts for 12 to 24 hours
- A meta-analysis of nine studies found an association between cannabis intoxication and an increased risk of a motor vehicle collision involving serious injury or death

## ผลกระทบในการขับขี่ยานพาหนะ

- BMJ reported "drivers who consume cannabis 3 hrs of driving are nearly 2x vehicle collision.
  - impairments in tracking, attention, reaction time, short-term memory, hand-eye coordination, vigilance, time and distance perception, and decision making and concentration.
- Drivers using cannabis are 2-7x more likely to be responsible for accidents compared to drivers not using any drugs or alcohol

## ผลกระทบในการขับขี่ยานพาหนะ

- Review 66 studies regarding crash risk and drug use in 2003 found that the estimated fatal crash and injury odds for
  - cannabis (1.26 and 1.10)
  - opiates (1.68 and 1.91),
  - antianxiety drugs (2.30 and 1.17),
  - zopiclone (sleep medicine) (2.60 and 1.42),
  - cocaine (2.96 and 1.66),
  - amphetamines (5.17).

# ผลเสียต่อระบบประสาทส่วนกลาง

- การใช้กัญชาในระยะสั้นมีผลเสียต่อการทำงานของสมองในหลายๆ ด้าน เช่น ความจำ การตัดสินใจ การควบคุมตนเอง และการตอบสนองต่อสิ่งเร้า (Crane N, et al 2013; Crean et al 2011) ส่งผลให้เสียการเรียน ทำงานไม่ได้ (unemployment) (Ferguson et al, 2015)
- การใช้กัญชาในระยะยาว ส่งผลเสียต่อสมองในด้านความคิดและความจำ จากการศึกษานิวซีแลนด์ได้วัดระดับสติปัญญา (IQ) ของผู้เข้าร่วมการศึกษาเมื่ออายุ 13 ปี และ 38 ปี จำนวน 1,037 คน พบว่า ผู้ที่ใช้กัญชาอย่างต่อเนื่องหรือมี ประวัติใช้กัญชาตั้งแต่อายุน้อย มี IQ น้อยกว่าผู้ที่ไม่ได้ใช้ กัญชาประมาณ 8 จุด หยุดใช้ก็ไม่ช่วยให้ IQ ฟื้นกลับมา (Bartalla 2013; Gruber 2012)

## ผลเสียต่อสุขภาพจิต

- ผู้เสพจะมีอาการเคลิ้มและ ผ่อนคลายเนื่องจากกัญชากระตุ้นการหลั่งสาร **dopamine** ในสมอง ส่งผลต่อการตัดสินใจบกพร่อง ระหว่าง **overestimate potential gains** และ **underestimate risks and losses** (Solow IJ, et al 2012)
- ผู้เสพส่วนน้อยเกิด อาการโรคจิต มีหูแว่ว เห็นภาพหลอน หรือมี **panic attack** ทั้งนี้ ขึ้นกับปริมาณ **THC** ที่ได้รับและความโน้มเอียงทาง พันธุกรรม ของผู้เสพเช่นมีญาติสายตรงป่วยเป็นโรคจิตเภท



# Lifetime Risk to Develop Schizophrenia

Target population	Lifetime prevalence of schizophrenia
General population	1%
Cannabis users	2%
Chronic cannabis users with high contents of THC and lose content of CBD	6%
Cannabis users with a first degree relative suffering from schizophrenia	20%

# Genetic influence

- Genome-wide association analysis of lifetime cannabis users ( $n=184,765$ ) identified new risk loci, genetic overlap with mental health, and causal influence of schizophrenia on cannabis use (Pasman JA et al, 2018) found
  - All SNPs combined explained 10% of variance in lifetime cannabis users
  - 4 independent foci and 8 additional regions
  - 29 genome-wide significant genes
  - CADM2 has been associated with substance use (smoking, alcohol), risk taking phenomena, and mental health outcomes (schizophrenia, bipolar disorder)

# ผลกระทบต่อสุขภาพจิต

- การใช้กัญชามาก สัมพันธ์กับการใช้ยาเสพติดอื่นๆ กัญชาเป็นเสมือน **gateway drug** ของสิ่งเสพติดอื่นๆ อีกหลายประเภทในวัยรุ่น
- **Lopez-Quintero** และคณะ (2011) ระบุว่า ภายในสิบปีหลังเริ่มเสพกัญชา มีผู้เสพประมาณร้อยละ 6 ที่เข้าเกณฑ์เป็นผู้เสพติด (**cannabis dependence**)
- **All cannabis users → 9% who will become addicted**
- **Daily users → 25-50% who will become addicted**
- **Adolescents users → 17% who will become addicted**

# Cannabis withdrawal: several months and are difficult to treat

- Depressive symptoms
- Anxiety
- Irritability
- Restlessness
- Lack of energy
- Sleeping problems
- Difficulties concentrating
- Lack of motivation
- Craving

# ผลเสียต่อหญิงตั้งครรภ์

- ทารกในครรภ์มีความเสี่ยงต่อพัฒนาการทางสมองในแง่ต่างๆ ทั้ง ในแง่ความจำ การเรียนรู้ และเกิดปัญหาพฤติกรรม รวมถึง มีความเสี่ยงต่อการเสพติดกัญชาเมื่อโตขึ้น จากผลวิจัย **MRI study** พบว่า **prenatal exposure to cannabis is significantly associated with differences in cortical thickness in the frontal part of human brain (Hanan El Marroun in Biological Psychiatry, June 2016 )**

# Cannabis use risk of psychosis or affective mental health outcomes: a systematic review

- Theresa H M Moore, et al (2007) had systematically reviewed the evidence pertaining to cannabis use and occurrence of psychotics or affective mental outcomes.
- 350 longitudinal and population based studies from 4804 references were included from their inception to September 2006; searched from Medline, Embase, CINAHL, PsycINFO, ISI Web of Knowledge, ISI proceedings, ZETOC, BIOSIS, LILACS, MEDCARIB

Figure 1. Forest plot showing adjusted odds ratios and 95% CI for any psychosis outcome according to **ever use** of cannabis in individual studies.

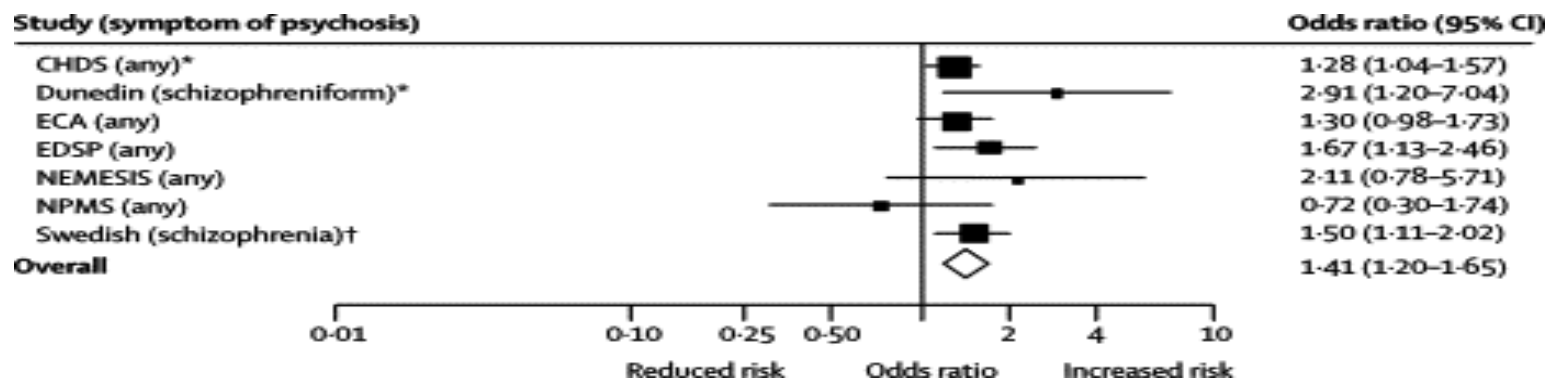
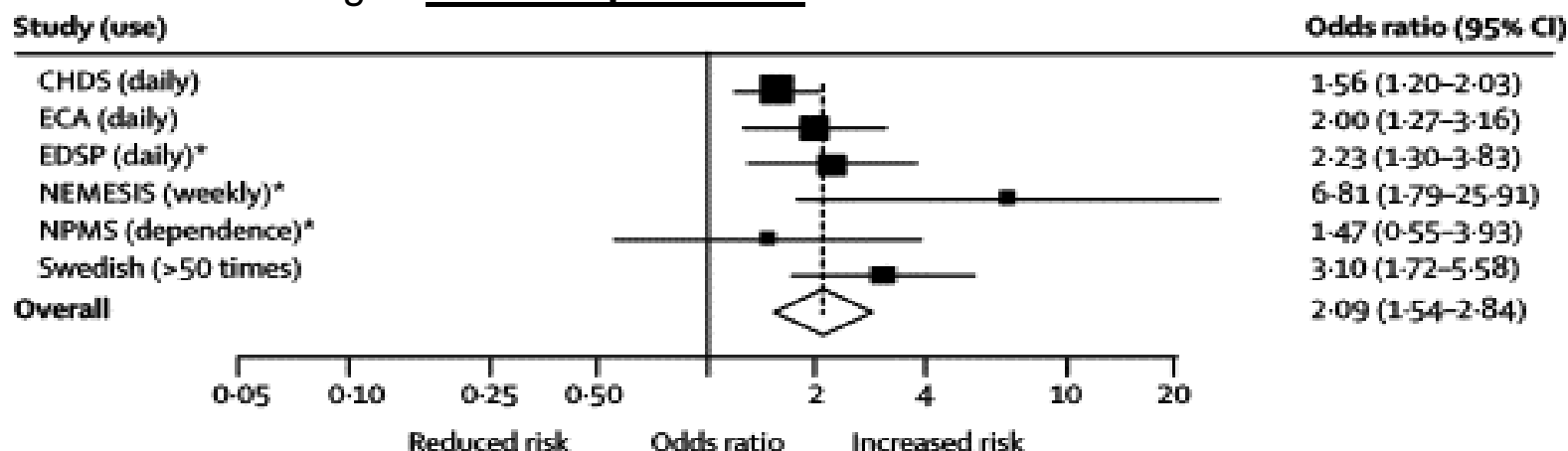
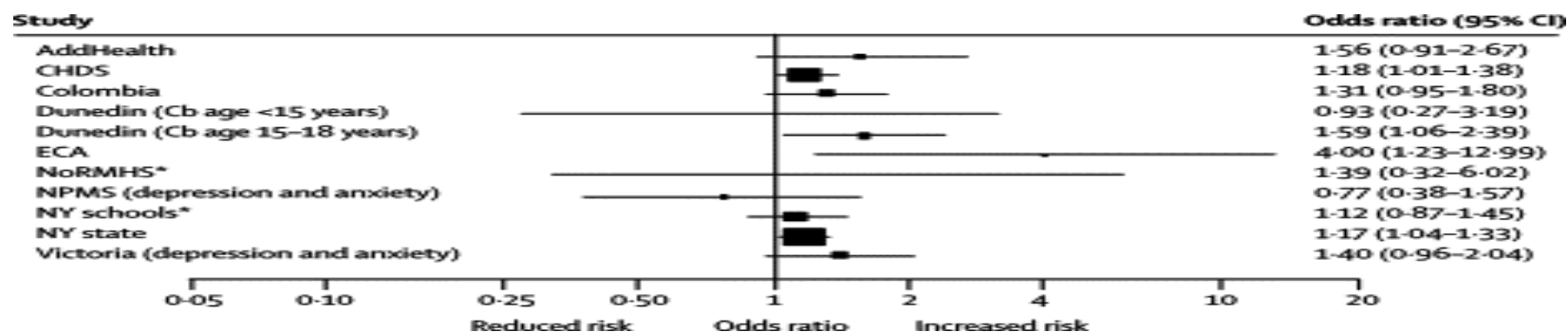


Figure 2. Forest plot showing adjusted odds ratios and 95% CI for any psychosis outcome according to **most frequent use** of cannabis in individual



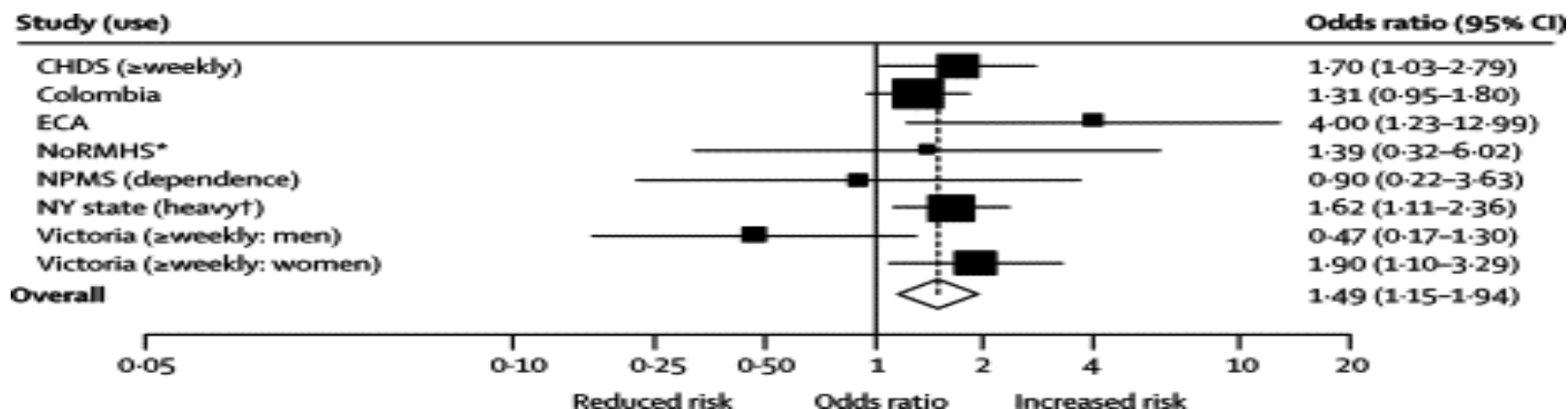
Increased risk of any psychotic outcome in individuals who had ever use cannabis (pool adjusted odds ratio = 1.41, 95%CI 1.20 to 1.65) and consistent with a dose-response effect with greater risk in people who used cannabis most frequently OR = 2.00 95%CI 1.54 to 2.84

Figure 3. Forest plot showing adjusted odds ratios and 95% CI for any depression measures: centre for epidemiological studies (CES-D) score  $\geq 22$



There was weak evidence for association of depression outcome in individuals who had ever use cannabis (pool adjusted odds ratio = 1.40, 95%CI 0.96 to 2.04)

Figure 4. Forest plot showing adjusted odds ratios and 95% CI for depression outcomes according to most frequent use of cannabis in individual studies Depression outcome measures: DSM diagnosis (CHDS, NY state); ICD-10 diagnosis (NoRMHS); DSM symptom lasting  $\geq 2$ ...



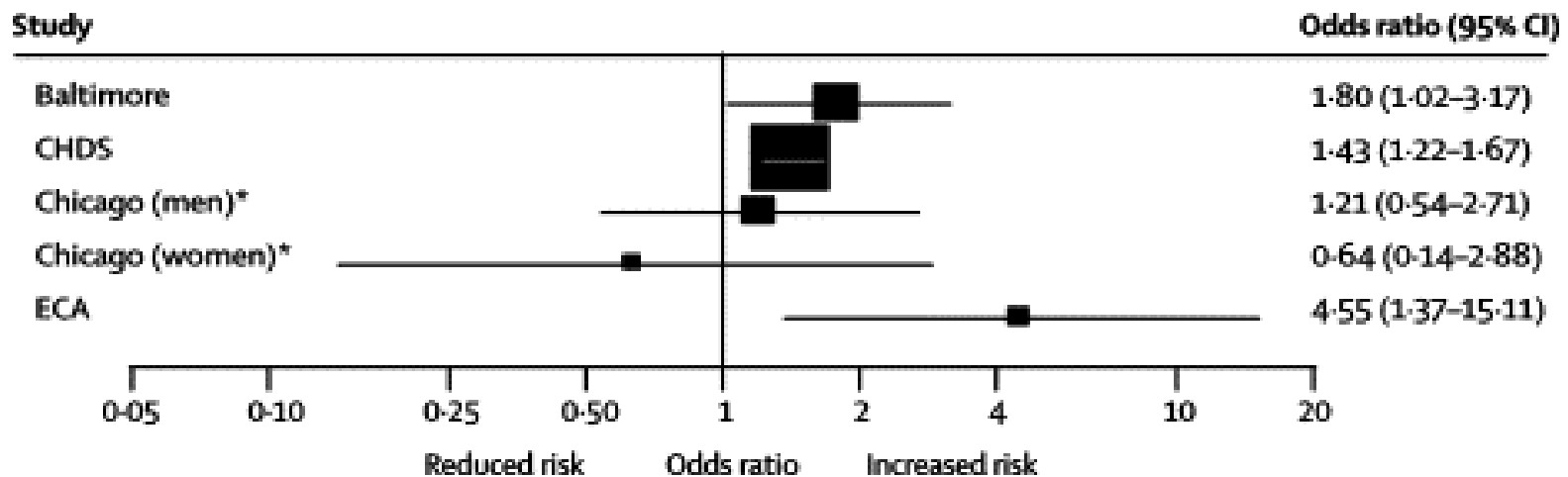
increased risk of depression outcome in individuals who had most frequent use cannabis compare with non users (pool adjusted odds ratio = 1.49, 95%CI 1.15 to 1.94) heterogeneity  $p=0.192$ ,  $I^2=29.6\%$



# A cohort study of 45087 swedish men with data on cannabis use at ages 18-20.

- Diagnosis of unipolar disorder, bipolar disorder, affective psychosis, and schizoaffective disorder 35 yr FU period.
- Finding : only subjects with the highest level of cannabis use had an increased crude hazard ratio for depression (HR 1.5, 95%CI 1.0-2.2), but the association disappeared after adjusted for confounders.
- There was a strong graded association between cannabis use and schizoaffective disorder (HR 7.4, 95%CI 1.0-54.3) even after control for confounders.

Figure 5. Forest plot showing adjusted odds ratios and 95% CI for suicidal ideation according to cannabis exposure in individual studies Cannabis exposure: ever used before age 16 (Baltimore); used >40 occasions (Chicago); frequency of use (linear trend across studies)



Four of these studies reported an association between cannabis use and Increased risk in adjusted analyses and one showed **adjusted odds ratio = 4.55, 95%CI 1.37 to 15.11)**

Theresa HM Moore, Stanley Zammit, Anne Lingford-Hughes, Thomas RE Barnes, Peter B Jones, Margaret Burke, Glyn Lewis

**Cannabis use and risk of psychotic or affective mental health outcomes: a nd one showedsystematic review**

null, Volume 370, Issue 9584, 2007, 319–328

[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)61162-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(07)61162-3)

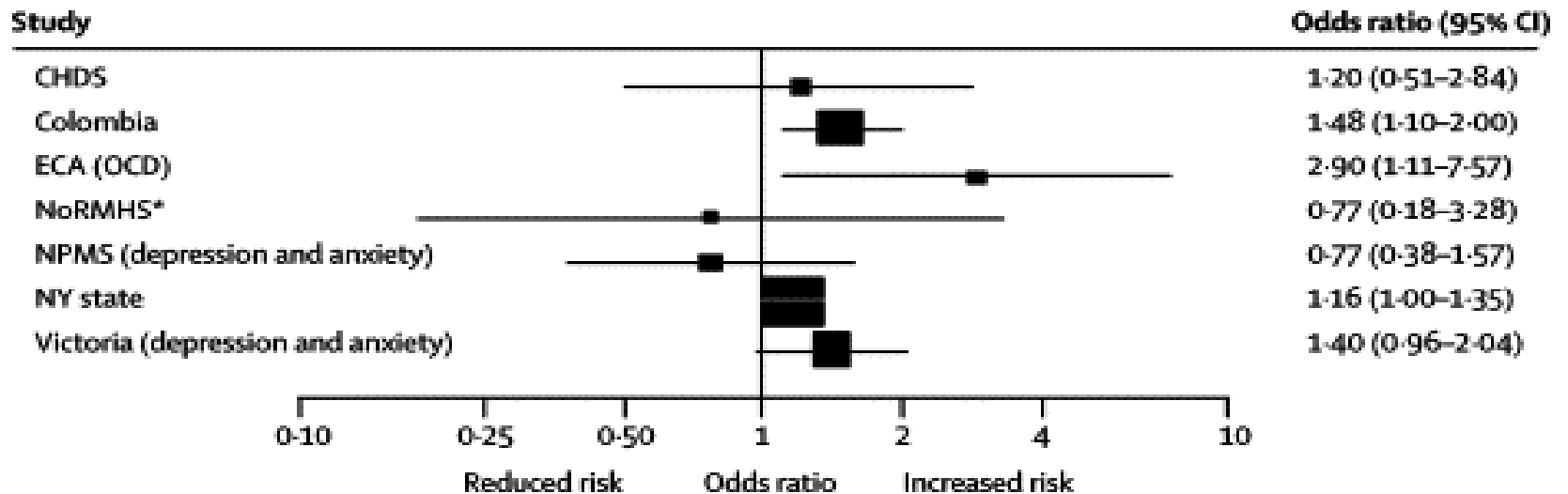


Figure 6. Forest plot showing adjusted odds ratios and 95% CI for anxiety outcomes according to cannabis exposure in individual studies Anxiety outcomes: DSM diagnosis (CHDS, ECA, NY state); ICD-10 diagnosis (NoRMHS); CIS-R score  $\geq 12$  (NPMS, Victoria); SCL-90 up...

There was little evidence for association in the whole sample  
Regular use is likely to increased risk for developing social AD

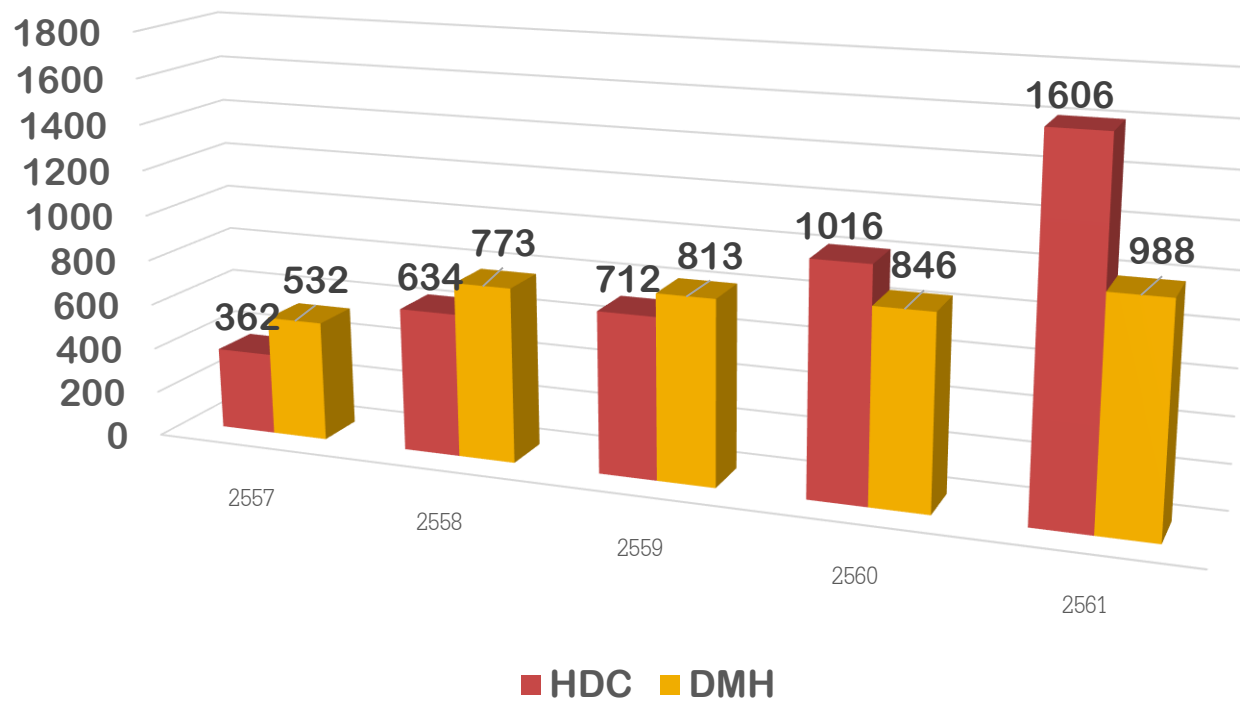
Theresa HM Moore, Stanley Zammit, Anne Lingford-Hughes, Thomas RE Barnes, Peter B Jones, Margaret Burke, Glyn Lewis

**Cannabis use and risk of psychotic or affective mental health outcomes: a systematic review**

null, Volume 370, Issue 9584, 2007, 319–328

[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)61162-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(07)61162-3)

# F12.5: HDC & DMH (คน)



## สรุปผลเสียของกัญชาต่อสุขภาพจิต

- Risk of **impaired educational attainment** from high school graduation or getting a university diploma **in adolescents who are regular users** → unemployed and to be social welfare (Silins 2014)
- Subtle **cognitive impairment** in those who are daily users for 10 years or more
- Risk of fatal **car accident** - 2-fold increasing due to delay reaction time

## สรุปผลเสียของกัญชาต่อสุขภาพจิต

- Risk of **dependence** (~1 in 10 users) : if use high concentration with tobacco smoking, risk of use other drugs by adolescents
- Risk of **mental health disorders** esp psychosis (heavy users with FH of schizophrenia), mania, depression, suicide attempts **if use before age of 21** which impact on impact memory esp working memory(Meiner et al, 2012) and decrease of motivation level (Volkow et al 2014)

# Medical cannabis products

- **Dronabinol (Marinol)** : A delta-9 THC isomer, available in pills, approved by the FDA and by Health Canada for treatment of **nausea and vomiting secondary to chemotherapies and treatment of the SIDA cachectic syndrome**
- **Nabilone (Césamet)** : THC synthetic analog, same chemical composition but does not come from a plant. It is produced in a lab, approved by the FDA and by Health Canada for the same indications as Dronabinol.
- **Nabiximols (Sativex)** : contains THC 2.7 mg:CBD 2.5 mg range 21-83 mg/d sublingual or buccal spray with 1:1 CBD:THC ratio, which is an approved medication for **pain relief in cancer** in two dozen countries (but not in the United States), available in Canada and in Europe for the treatment of spasticity in the case of **multiple sclerosis**.
- **Epidiolex** (CBD-dominant) – High CBD, low THC dose 1-15 mg/kg as an **anti-seizure drug in children** ประเภท **Dravet syndrome** และ **Lennox Gastaut syndrome**.

# การนำกัญชามาใช้ประโยชน์ทางการแพทย์

Group 1 มีประโยชน์	Group 2 น่าจะมีประโยชน์	Group 3 อาจจะมีประโยชน์
<ol style="list-style-type: none"><li>ลดอาการคลื่นไส้ อาเจียนในผู้ป่วยมะเร็งที่ได้เคมีบำบัด เช่น Dronabinol (Marinol) 2.5, 5, 10 mg/cap เป็น <u>enantiomer</u> form, (-)-<i>trans</i>-<math>\Delta^9</math>-THC</li><li>กล้ามเนื้อแข็งเกร็งจากโรคปลอกประสาทเสื่อมแข็ง multiple sclerosis</li><li>โรคลมชักที่ดื้อต่อยาในเด็ก เช่น Nabiximols (Satilex)</li><li>โรคปวดประสาท intractable neuropathic pain เช่น Nabilone (Cesamet) โครงสร้างคล้าย THC</li><li>กระตุ้นอยากอาหารในผู้ป่วยโรคเอดส์</li></ol>	<p>ยังไม่มีหลักฐานของการใช้กัญชาที่เป็นงานวิจัย ระดับ RCT</p> <ol style="list-style-type: none"><li>Migraine</li><li>Parkinsonism</li><li>Neuritis</li><li>Demyelating disease</li><li>โรคลมชักอื่นๆ</li><li>Huntington's disease</li><li>Tourette's syndrome</li><li>Cervical dystonia</li><li>Crohn's disease</li><li>Glaucoma</li><li>Dementia- Alzheimer disease</li><li>End stage of cancers- palliative care</li></ol>	<ol style="list-style-type: none"><li>Psoriasis</li><li>Anti-cancer มีการศึกษาที่ทำในมนุษย์โดยตรง โดย Guzman และคณะ (2006) แต่ยังเป็นงานวิจัยทางคลินิก Phase I เพื่อศึกษาความปลอดภัยของ THC โดยฉีดเข้าไปที่ตัวมะเร็งโดยตรง ในผู้ป่วย recurrent glioblastoma multiforme จำนวน 9 คน พบว่า THC ค่อนข้างปลอดภัยในการใช้กับผู้ป่วย แต่ก็ไม่ได้มีผลเพิ่มอัตราการอยู่รอดของผู้ป่วย</li><li>Schizophrenia : CBD only</li><li>PTSD: CBD only</li></ol>



# The Use of Cannabinoids in Treating Dementia

- การใช้กัญชาในการหยุดยั้งหรือรักษาโรคอัลไซเมอร์มาจากการงานวิจัยระดับก่อนคลินิกหรือในสัตว์ทดลอง ว่า สารสกัดจากกัญชาอาจช่วยลด amyloid plaques ซึ่งเป็นพยาธิสภาพที่พบบ่อยในผู้ป่วยอัลไซเมอร์
- มีงานทบทวนและหาข้อสรุปหลักฐานเกี่ยวกับ ประสิทธิภาพและโทษยาได้ สำหรับ cannabinoids ในการรักษาอาการพฤติกรรมและอาการทางจิตประสาทของผู้ป่วย dementia จากการวิจัย 2 RCT ใช้ยาสังเคราะห์ tetrahydrocannabinol ผู้ป่วยทนยาได้ดี แต่ไม่พบประสิทธิผลของยาในการเปลี่ยนแปลงค่าคะแนนพฤติกรรมและอาการจิตประสาทจากแบบประเมิน neuropsychiatric inventory (NPI).
- มีรายงานกรณีศึกษาและงานทดลองแบบ open label trials พบประโยชน์จากการใช้ยา synthetic cannabinoids เสริมไปกับการรักษาที่มี พบว่า มีการลดลงของ agitation, aberrant motor behavior and nighttime behavior.
- จึงมีความจำเป็นต้องสร้างงานวิจัย RCT คุณภาพดีที่ทำในคนสูงอายุที่มีโรคสมองเสื่อมระดับความรุนแรงต่างๆ เพื่อประเมินประสิทธิภาพของ cannabinoids ในการรักษาอาการพฤติกรรม รวมทั้งผลข้างเคียงของยาต่อ cognitive and neuropsychiatric functioning

# CBD trials in mental disorder

- Anxiety disorders : CBD 200-800 mg/d vs placebo
    - One small parallel-group trial, judged at high risk of bias, evaluated patients with generalized social anxiety disorder, reported that cannabidiol was associated with a greater improvement on the anxiety factor of a visual analogue mood scale (mean difference from baseline,  $-16.52$ ; P value = .01) and fMRI + PET scan พบว่า การไหลเวียนของโลหิตในสมอง mesial temporal lobe ข้างซ้าย และ amygdala ข้างซ้ายลดลง<sup>1</sup>
    - A large retrospective 103 case series at a psychiatric clinic involving clinical application of CBD 25 to 175 mg/d in 3 months for anxiety and sleep complaints as an adjunct to usual treatment, reported Hamilton anxiety score decreased in 1<sup>st</sup> month = 57/72 (79.2%), 2<sup>nd</sup> month = 32/41 (78.1%) ; improved sleep in 1<sup>st</sup> month = 48/72 (66.7%), 2<sup>nd</sup> month = 23/41 (56.1%)<sup>2</sup>
1. Bergamaschi MM, Queiroz RH, Chagas MH, et al. Cannabidiol reduces the anxiety induced by simulated public speaking in treatment-naïve social phobia patients. *Neuropsychopharmacology*. 2011; 36(6):1219-1226.
  2. Shannon S, Lewis N, Lee H, Hughes S. Cannabidiol in Anxiety and Sleep: A Large Case Series. *Perm J*. 2019;23:18-041. doi:10.7812/TPP/18-041

# CBD trials in mental disorder

- Schizophrenia was assessed in 2 studies (9 reports; 71 participants) judged at high risk of bias :
  - CBD 600 mg/d vs Amisulpride 600 mg/d 4 week in acute schizophrenic psychosis (n= 42, Phase 2 study)
  - Changed score of BPRS and PANSS score: Mean difference (95% CI), 1 (-12.60 to 14.60)- no statistical difference in primary and secondary outcomes between treatment groups.
- Stanley Medical Research Institute, Coordinating Centre for Clinical Trials Cologne. University of Cologne. A clinical trial on the antipsychotic properties of cannabidiol. ClinicalTrials.gov. <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00309413>. Accessed April 7, 2014
- University of Cologne. Evaluation of the antipsychotic efficacy of cannabidiol in acute schizophrenic psychosis. ClinicalTrials.gov. <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00628290>. Accessed April 7, 2014.

# Cannabis use in mental health

- Zach Walsh et al, 2017 Clinical Psychology Review Vol 51 page 15-29 medical cannabis and mental health: A guided systematic review
- Systematic review and meta-analysis: 31 of 156 CTP articles (n=23,850 participants) and 29 of 273 relevant articles( (1960-2015)
- **Use of CTP in mental health:**
  - Potential for treatment of PTSD , Social anxiety disorder to reduce anxiety, panic attack, depression, improve sleep quality and as a substitute for problematic use of other substances (alcohol, cocaine and opiate)
  - Unclear for treatment of mood disorders: reduce depression but high suicide rate, amotivation al effect, poor adherent, activate manic symptoms
  - Problem for psychotic disorders: exacerbate psychotic symptoms
  - However, CTP not increase risk of harm to self and others
- Acute intoxication and recent CTP use may result in reversible deficits with the potential to influence cognitive assessment, particularly on tests of short-term memory (attention, working memory, decision making, inhibitory control, verbal ability, and motor skill)

# Is there a role for CBD in psychiatry?

Khoury JM et al. The World Journal of Biological Psychiatry 2019; 20 issue 2

- รวบรวมวารสารแพทย์เกี่ยวกับ CBD ได้ทดลองรักษา anxiety, schizophrenia, โรคซึมเศร้า bipolar disorder 692 ฉบับ
- ได้ 6 case reports, 7 trials รวมผู้ป่วย 201 ราย
- สรุปรายงานส่วนใหญ่พบ CBD ไม่ได้มี clinical significance โดยเฉพาะในโรคซึมเศร้า และ Bipolar disorder
- ผลแทรกซ้อนส่วนมากคือ ง่วงหลับ และ เวียนหัว
- Further larger well-designed randomised controlled trials are required to assess the effects of CBD in psychiatric disorders.

**The National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine presents nearly 100 conclusions related to the health effects of cannabis and cannabinoid use. January 2017**

<b>Level of evidence</b>	<b>Therapeutic effects of cannabis or cannabinoids</b>
<b>Conclusive or substantial</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Chronic pain in adults (cannabis)</li><li>- Antiemetics in the treatment of chemotherapy-induced nausea and vomiting (oral cannabinoids)</li><li>- For improving patient-reported multiple sclerosis spasticity symptoms (oral cannabinoids)</li></ul>
<b>Moderate</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Improving short-term sleep outcomes in individuals with sleep disturbance associated with OSA, fibromyalgia, chronic pain, and multiple sclerosis (cannabinoids, primarily nabiximols)</li></ul>

# The National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine presents nearly 100 conclusions related to the health effects of cannabis and cannabinoid use. January 2017

Level of evidence	Therapeutic effects of cannabis or cannabinoids
Limited	<ul style="list-style-type: none"><li>- Increasing appetite and decreasing weight loss associated with HIV/AIDS (cannabis and oral cannabinoids)</li><li>- Improving clinician-measured multiple sclerosis spasticity symptoms (oral cannabinoids)</li><li>- Improving symptoms of Tourette syndrome (THC capsules)</li><li>- Improving anxiety symptoms, as assessed by a public speaking test, in individuals with social anxiety disorders (cannabidiol)</li><li>- Improving symptoms of posttraumatic stress disorder (nabilone; one single, small fair-quality trial)</li><li>- Better outcomes (i.e., mortality, disability) after a traumatic brain injury or intracranial hemorrhage</li></ul>

# The National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine presents nearly 100 conclusions related to the health effects of cannabis and cannabinoid use. January 2017

Level of evidence	Ineffectiveness of cannabis or cannabinoids
<b>Limited</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Improving symptoms associated with dementia (cannabinoids)</li><li>• Improving intraocular pressure associated with glaucoma (cannabinoids)</li><li>• Reducing depressive symptoms in individuals with chronic pain or multiple sclerosis (nabiximols, dronabinol, and nabilone)</li></ul>



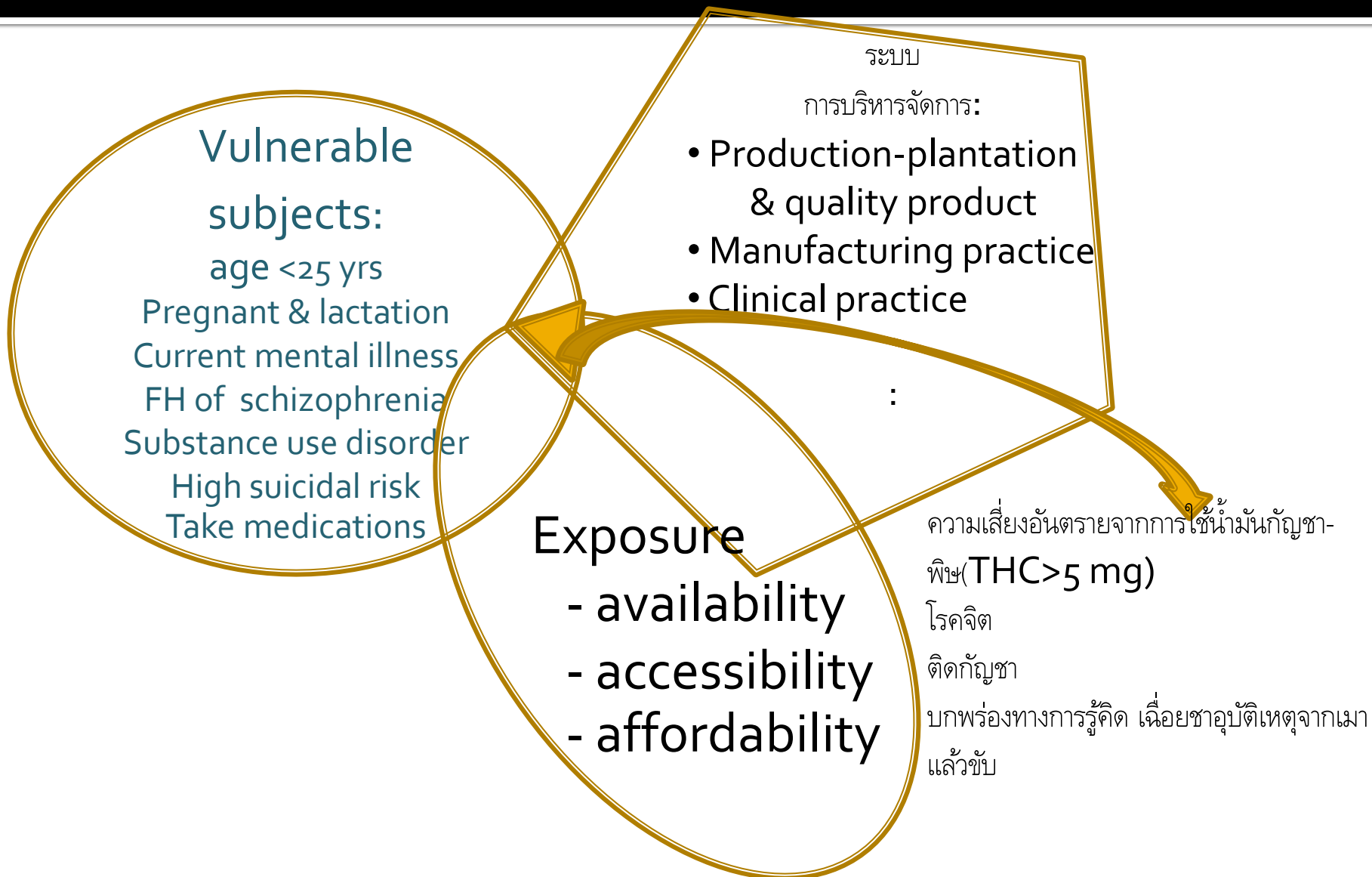
# The National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine presents nearly 100 conclusions related to the health effects of cannabis and cannabinoid use. January 2017

Level of evidence	Therapeutic effects of cannabis or cannabinoids
<b>No or insufficient</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Cancers, including glioma (cannabinoids)</li><li>• Cancer-associated anorexia cachexia syndrome and anorexia nervosa (cannabinoids)</li><li>• Symptoms of irritable bowel syndrome (dronabinol)</li><li>• Epilepsy (cannabinoids)</li><li>• Spasticity in patients with paralysis due to spinal cord injury (cannabinoids)</li><li>• Symptoms associated with amyotrophic lateral sclerosis (cannabinoids)</li><li>• Chorea and certain neuropsychiatric symptoms associated with Huntington's disease (oral cannabinoids)</li><li>• Motor system symptoms associated with Parkinson's disease or the levodopa-induced dyskinesia (cannabinoids)</li><li>• Dystonia (nabilone and dronabinol)</li><li>• Achieving abstinence in the use of addictive substances (cannabinoids)</li><li>• Mental health outcomes in individuals with schizophrenia or schizophreniform psychosis (cannabidiol)</li></ul>

# สรุปผลดีของกัญชาต่อสุขภาพจิต

- ยังไม่มีข้อบ่งชี้ในโรคทางจิตเวช
- ยังต้องการงานวิจัยเชิงทดลองเพื่อหาประสิทธิภาพของ **CBD** รักษาโรคจิตเภท โรคเครียดหลังประสบอุบัติเหตุ (PTSD) ในคนไทย
- ใช้บรรเทาอาการปวด คลื่นไส้ อาเจียน เบื่ออาหาร ช่วยให้หลับได้ในผู้ป่วย โรคมะเร็งที่ได้รับผลข้างเคียงจากเคมีบำบัด
- สารสกัดกัญชา หรือน้ำมันกัญชาไม่ใช่ยาวิเศษรักษาได้ทุกโรค การซื้อน้ำมันกัญชามาหยอดใต้ลิ้น โดยไม่ปรึกษาแพทย์ มีผลเสียมากกว่าผลดี

# สารสกัดกัญชาเพื่อใช้ประโยชน์ทางการแพทย์ มีความเสี่ยง



# สรุปผลดี และผลเสียจากการใช้สารสกัดกัญชาทางการแพทย์

- ใช้ตามข้อบ่งชี้ 4 โรคที่มีหลักฐานทางวิทยาศาสตร์การแพทย์เชิงประจักษ์ คือ โรคลมชักที่ดื้อต่อยาในเด็ก โรคปวดรุนแรงจากเส้นประสาท (**intractable neuropathic pain**) กล้ามเนื้อแข็งเกร็งจากโรคปลอกประสาทเสื่อมแข็ง(**multiple sclerosis**) และอาการคลื่นไส้อาเจียนเบื่ออาหารในผู้ป่วยมะเร็งที่ได้เคมีบำบัด
- ไม่ใช่ในกลุ่มเสี่ยง เช่นเยาวชนวัยต่ำกว่าเรียน (<25 ปี) ผู้ป่วยโรคจิตเวช ผู้มีปัญหาใช้สารเสพติด เช่น สุรา ยาบ้า เฮโรอีน สตรีมีครรภ์และให้นมบุตร
- ติดตามเฝ้าระวังผลข้างเคียงจากสารสกัดกัญชา เช่น วิงเวียน เดินเซ ท้องเสีย เหงื่อออก ใจสั่น ตื่นตระหนก ระแวง นอนไม่หลับ
- ขนาด **THC** สูงถึง **20-30 mg/day** ทำให้เสี่ยงต่อพิษกัญชา ประสาทหลอน โรคจิตเฉียบพลัน และการเสพติด



ขอบคุณค่ะที่รับฟัง  
ยินดีตอบข้อสงสัยค่ะ