

การใช้สารสกัดกัญชาชนิดแคนนาบิได้อัลในการรักษาโรคจิตเภท

นพดล วาณิชฤดี*, อรรถณัฐ สอนขันธ์**, ปัญชนิตา แยม่มุ***

*จิตแพทย์ สถาบันจิตเวชศาสตร์สมเด็จพระเจ้าพระยา

**เภสัชกร สถาบันจิตเวชศาสตร์สมเด็จพระเจ้าพระยา

***เภสัชกร โรงพยาบาลพญาไท ศรีราชา

วันรับบทความ : 29 กรกฎาคม 2562

วันแก้ไขบทความ : 29 สิงหาคม 2562

วันตอบรับบทความ : 5 กันยายน 2562

บทคัดย่อ

วัตถุประสงค์ : เพื่อทบทวนหลักฐานเชิงประจักษ์ในการใช้สารสกัดกัญชาชนิดแคนนาบิได้อัลในการรักษาโรคจิตเภท

วัสดุและวิธีการ : การศึกษานี้เป็นการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ สืบค้นจากฐานข้อมูล Medline, Embase และ Cochrane Library ทำการสืบค้นผลงานวิชาการที่มีการตีพิมพ์ตั้งแต่ปี พ.ศ.2552 - พ.ศ.2562 เลือกรงานวิจัยและบทความวิชาการทุกประเภทที่ทำการศึกษานในมนุษย์ และมีการตีพิมพ์เป็นภาษาอังกฤษ สืบค้นโดยใช้คำสืบค้น คือ cannabidiol, CBD, schizophrenia และ schizophrenic

ผล : การศึกษาด้านการนำแคนนาบิได้อัลมารักษาผู้ป่วยจิตเภท ณ ปัจจุบัน ยังมีไม่มากนัก จากการสืบค้นข้อมูลอย่างเป็นระบบ เบื้องต้นพบบทความจำนวน 333 บทความ เมื่อทำการทบทวนบทคัดย่อแล้วคัดเลือกเฉพาะบทความที่เกี่ยวข้องเหลือบทความจำนวน 30 บทความ และเมื่อพิจารณาบทความที่เข้าได้กับเกณฑ์คัดเข้าทำให้เหลือบทความที่เกี่ยวข้องจำนวน 4 บทความ ซึ่งผลการศึกษามีความแตกต่างกัน บางการศึกษาพบว่า CBD สามารถลดอาการทางจิตได้ดีเทียบเท่ายาต้านโรคจิตอะมิซัลไพรด์ แต่อีกหลายการศึกษาพบว่าไม่สามารถลดอาการทางจิตได้ อย่างไรก็ตามการศึกษาล้วนส่วนใหญ่แสดงให้เห็นว่า CBD มีความปลอดภัยสูงและเกิดอาการไม่พึงประสงค์ไม่แตกต่างจากยาหลอก

สรุป : ประสิทธิภาพของแคนนาบิได้อัลในการรักษาผู้ป่วยจิตเภทยังมีหลักฐานเชิงประจักษ์ไม่ชัดเจนเพียงพอ เนื่องจากที่ผ่านมาการศึกษาเรื่องดังกล่าวค่อนข้างน้อย และมีข้อจำกัดของการศึกษาวิจัย คือ กลุ่มตัวอย่างที่ใช้ในการศึกษามีจำนวนน้อย รวมทั้งระยะเวลาในการติดตามผลการรักษาค่อนข้างสั้น อย่างไรก็ตามจากหลักฐานปัจจุบันพบว่า CBD มีความปลอดภัยค่อนข้างมากแม้จะใช้ในขนาดที่สูง แต่ผลดังกล่าวมาจากการศึกษาระยะสั้น ซึ่งจำเป็นต้องติดตาม เฝ้าระวังและศึกษาความปลอดภัยจากการใช้ในระยะยาวต่อไป

คำสำคัญ : กัญชา, แคนนาบินอยด์, แคนนาบิได้อัล, ซีบีดี, โรคจิตเภท

CANNABIDIOL IN THE TREATMENT OF SCHIZOPHRENIA

Noppadol Vanichrudee* , Orabhorn Suanchang**, Panchanita Yamboo***

*Psychiatrist, Somdet Chaopraya Institute of Psychiatry

**Pharmacist, Somdet Chaopraya Institute of Psychiatry

***Pharmacist, Phyathai Sriracha Hospital

Received : July 29, 2019

Revised : August 29, 2019

Accepted : September 5, 2019

Abstract

Objective: To review the clinical evidence of cannabidiol in the treatment of schizophrenia.

Material and Methods: This study is a systematic review. The comprehensive searching was conducted by searching data from the medical database which was Medline, Embase and Cochrane Library. The articles published between the year 2009 – 2019, conducted in human and published in English were selected for the analysis. Keywords using for this study were cannabidiol, CBD, schizophrenia and schizophrenic.

Results: There were few studies related to cannabidiol for the treatment schizophrenia. The initial search strategy identified 333 papers. Among these, 30 papers were included after the abstract's screening. Of these, only 4 articles met the inclusion criteria. The results of these 4 clinical studies were different. One study found that CBD associated with clinical improvement of psychotic symptoms as well as amisulpride antipsychotic whereas 3 studies did not show beneficial effects on psychotic symptoms. However, majority of these studies indicated that CBD was safe and well tolerate. Adverse events of CBD were not differed from placebo.

Conclusion: The efficacy of cannabidiol for the treatment of schizophrenia is still unclear due to few relevant studies. Also, there are many limitations of the study which are a small number of sample size and the short duration of follow-up time for monitoring treatment effects. Current evidence show that CBD is quite safe, even if it was used at high dose. However, all adverse events reported in these studies get from a short-term study. Thus, long-term safety monitoring of CBD is needed.

Keywords: cannabis, cannabinoid, cannabidiol, CBD, schizophrenia

บทนำ

ปัจจุบันการนำกัญชามาใช้ในการรักษาโรค กำลังได้รับความสนใจจากทั้งบุคลากรทางด้านสาธารณสุขและประชาชน หลายประเทศทั่วโลกได้มีการนำสารสกัดจากกัญชามาใช้เพื่อเป็นยารักษาโรค เนื่องจากการศึกษาวิจัยสนับสนุนถึงประโยชน์ของกัญชามากขึ้น สำหรับประเทศไทยมีการประกาศพระราชบัญญัติยาเสพติดให้โทษ (ฉบับที่ 7) พ.ศ.2562 จัดกัญชาเป็นยาเสพติดให้โทษประเภทที่ 5 เพื่อเปิดโอกาสให้ประชาชนสามารถใช้กัญชาเพื่อประโยชน์ในการรักษาโรค รวมทั้งการศึกษาวิจัยและพัฒนาเพื่อประโยชน์ทางการแพทย์ ภายใต้การดูแลและควบคุมของคณะกรรมการควบคุมยาเสพติดให้โทษ¹ จากการศึกษาที่ผ่านมาพบว่าการนำสารสกัดกัญชามาใช้ในการรักษาโรคหลายโรค รวมทั้งโรคทางจิตเวช

สารประกอบ cannabinoids ที่อยู่ในกัญชามีผลการศึกษาแล้วว่าสามารถนำมาใช้ในการรักษาโรคได้ที่สำคัญมี 2 ชนิด ได้แก่ delta-9-tetrahydrocannabinol (THC) และ cannabidiol (CBD) โดย THC จะออกฤทธิ์กระตุ้นระบบประสาทและทำให้เสพติดได้ ในขณะที่ CBD ไม่มีฤทธิ์กระตุ้นระบบประสาทและไม่ทำให้เกิดการเสพติด การนำสารสกัดกัญชาชนิด CBD มาใช้ในการรักษาโรคจิตเภทจึงเป็นเรื่องที่น่าสนใจและอาจเป็นทางเลือกหนึ่งในการรักษาโรคจิตเภทต่อไปในอนาคต

วัสดุและวิธีการ

การศึกษานี้เป็นการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ ตามแนวทางของ Centre for Reviews and Dissemination and the Cochrane

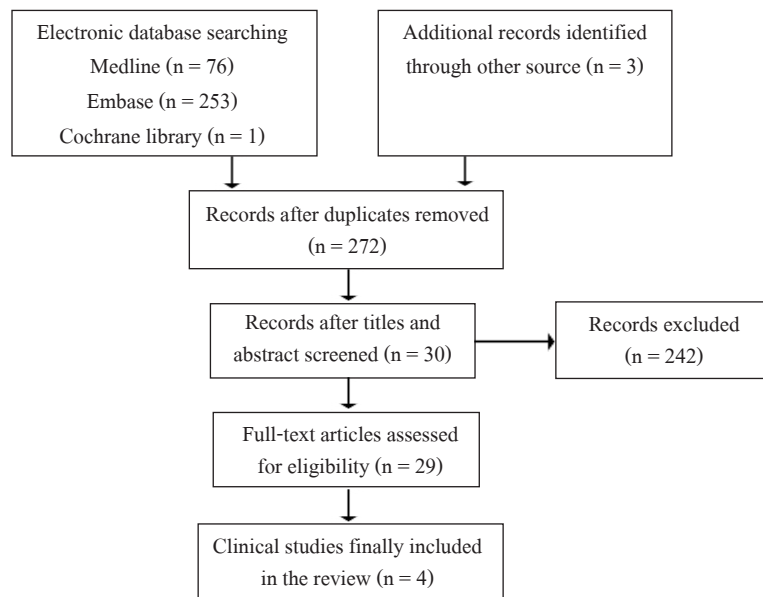
Collaboration โดยสืบค้นจากฐานข้อมูล Medline, Embase และ Cochrane Library ทำการสืบค้นผลงานวิชาการที่มีการตีพิมพ์ตั้งแต่ปี 2552 - 2562 เลือกรงานวิจัยและบทความวิชาการทุกประเภท แต่จะคัดเลือกเฉพาะงานวิจัยหรือบทความที่ศึกษาในมนุษย์และมีการตีพิมพ์เป็นภาษาอังกฤษ สืบค้นโดยใช้คำสืบค้น คือ cannabidiol, CBD, schizophrenia, schizophrenic ขั้นตอนการสืบค้นข้อมูล ได้แก่ screening, eligibility, inclusion in review

ชื่อเรื่อง (titles) และบทคัดย่อ (abstracts) ของบทความที่นำมาใช้ในการทบทวนครั้งนี้ ได้ถูกคัดเลือกจากผู้วิจัย 2 คน ซึ่งมีความเป็นอิสระต่อกันในการคัดเลือกบทความ โดยเอกสารอ้างอิงของบทความนี้ได้ถูกจัดการโดยใช้โปรแกรม EndNote X9

ผล

บทความที่ถูกเลือก (Study selection)

ทำการสืบค้นข้อมูลจากฐานข้อมูลทางการแพทย์จำนวน 3 ฐานข้อมูล คือ Medline, Embase และ Cochrane Library ได้บทความทั้งสิ้นจำนวน 330 บทความ มีบทความที่ซ้ำกัน (duplicate) จำนวน 61 บทความ หลังจากทำการคัดเลือกจากชื่อเรื่องและบทคัดย่อแล้วเหลือบทความเกี่ยวข้องจำนวน 30 บทความ โดยมีบทความที่ไม่สามารถเข้าถึงข้อมูลจำนวน 1 บทความ ทำให้เหลือบทความที่นำมาพิจารณาจำนวน 29 บทความ โดยในจำนวนนี้เป็นการศึกษาที่เกี่ยวข้องกับการนำ cannabidiol มาใช้ทางคลินิกในการรักษาผู้ป่วยจิตเภทจำนวน 4 บทความ ดังแสดงในรูปที่ 1



รูปที่ 1 Prisma flow diagram

ข้อมูลทั่วไปเกี่ยวกับกัญชา

กัญชา (Cannabis, Marijuana, Marihuana) อยู่ในวงศ์ CANNABACEAE เป็นพืชดั้งเดิมซึ่งขึ้นอยู่ได้หลายภูมิภาคและมีหลายสายพันธุ์ โดยสายพันธุ์หลักที่พบได้บ่อย คือ Cannabis sativa, Cannabis indica และ Cannabis ruderalis² กัญชามีชื่ออื่นตามท้องถิ่นอีกหลายชื่อ เช่น ปาง (ไทยใหญ่ - แม่ฮ่องสอน) ยานอ (กะเหรี่ยง - แม่ฮ่องสอน) คุณเช่า (จีน) และด้าหมา (จีนกลาง)

กัญชามีสารเคมีที่เป็นองค์ประกอบทางเคมีมากกว่า 500 ชนิด ในจำนวนนี้มีมากกว่า 104 ชนิด ที่เป็นสาร cannabinoids³ โดยช่อดอกตัวเมียจะมียาง (Resin) ซึ่งประกอบด้วยสารหลักคือ phytocannabinoids โดยสารดังกล่าวจำเป็นต้องผ่านกระบวนการสกัดด้วยความร้อนสูง³ ที่อุณหภูมิ 122 - 140 องศาเซลเซียส จึงจะได้สารสำคัญในกลุ่ม cannabinoids ออกมา⁴

โดยสารหลักสำคัญที่พบบ่อย 2 ชนิด คือ delta-9-tetrahydrocannabinol (THC) และ cannabidiol (CBD)

การออกฤทธิ์ของ CBD ต่อระบบประสาทส่วนกลาง

ตัวรับสาร cannabinoids ในร่างกายเรียกว่า cannabinoid receptors (CB) ซึ่งแบ่งออกเป็น CB1 receptor และ CB2 receptor โดยมักพบ CB1 receptor ส่วนใหญ่ที่ระบบประสาทส่วนกลาง กลไกหลักของ THC ในการออกฤทธิ์ที่ประสาทส่วนกลางเกิดจากการที่ THC จับกับ CB1 receptor ในขณะที่ CB2 receptor พบที่บริเวณอื่น ๆ ของร่างกาย โดยมักพบที่เซลล์เม็ดเลือดขาวและสัมพันธ์กับระบบภูมิคุ้มกันของร่างกาย⁵⁻⁶

จากการศึกษาที่ผ่านมาพบว่า THC ส่งผลเฉียบพลันให้ร่างกายผ่อนคลาย มีความสุข และ

มีความรู้สึกสนุกแต่มีผลข้างเคียงต่อจิตประสาท ทำให้เกิดอาการทางจิต กระวนกระวาย ซึมเศร้า เกิดความพร่องด้านความจำและการเรียนรู้ รวมทั้งมีผลต่อการเดินของหัวใจและความดันโลหิต ในทางตรงกันข้าม ไม่พบผลข้างเคียงต่อจิตประสาทจาก CBD⁷

การออกฤทธิ์ของ CBD แตกต่างจากการออกฤทธิ์ของ THC เนื่องจาก CBD ไม่จับกับทั้ง CB1 และ CB2 receptors ทำให้ไม่เกิดผลข้างเคียงต่อจิตประสาท ปัจจุบันกลไกของ CBD ที่สามารถออกฤทธิ์ต้านอาการทางจิตนั้นยังไม่ทราบแน่ชัด แต่พบว่า CBD ที่ความเข้มข้นต่ำ สามารถเปลี่ยนแปลงการทำงานของ orphan G protein-coupled receptor (GPCR) ได้นอกจากนี้ยังมีผลเปลี่ยนแปลงการทำงานของ 5-HT1A receptor, alpha3 และ alpha1 glycine receptors รวมทั้ง transient receptor potential of ankyrin type 1 (TRPA1) จากการศึกษพบว่า CBD ที่ความเข้มข้นสูง สามารถเพิ่มการทำงานของ nuclear peroxisome proliferator-activated receptor-gamma (PPAR-gamma) รวมทั้ง transient receptor potential of vanilloid type 1 (TRPV1) และ transient receptor potential of vanilloid type 2 (TRPV2) รวมทั้งยับยั้งการสลายของ anandamide (AEA) จึงทำให้ระดับ anandamide เพิ่มขึ้น ส่งผลให้เกิดการเพิ่ม inhibitory control ของ dopamine ที่ ventral tegmental area (VTA) ทำให้ระดับของ dopamine กลับสู่สภาวะปกติ⁸

CBD มีฤทธิ์ต้านอาการทางจิตและคลายกังวล จากการศึกษทางคลินิกพบว่าให้ผลการรักษาไม่ด้อยกว่า antipsychotic drugs ในการรักษา acute schizophrenia⁹ ซึ่ง CBD

ออกฤทธิ์โดยปรับการทำงานของ endocannabinoid system และออกฤทธิ์คล้ายกับยาต้านโรคจิต (antipsychotics) กลุ่มใหม่¹⁰ จากการศึกษาที่ผ่านมาพบว่า CBD สามารถเพิ่มระดับ anandamide ได้ เนื่องจากคาดว่า CBD ไปยับยั้ง metabolism ของ anandamide ทำให้ผู้ป่วย acute schizophrenia มีอาการทางจิตที่ดีขึ้น¹¹ นอกจากนี้พบว่า CBD มีฤทธิ์ต้านการชัก ทำให้วง ลดความกระวนกระวาย จากการศึกษพบว่าเมื่อให้ CBD ร่วมกับ THC สามารถลดอาการไม่พึงประสงค์จาก THC รวมทั้งลดอาการทางจิตที่เกิดจาก THC ได้⁷

เภสัชจลนศาสตร์ (Pharmacokinetics) ของ CBD

CBD ชนิดรับประทานในรูปแบบ oil-based capsule มีการดูดซึมจากทางเดินอาหาร ไม่แน่นอน ซึ่งอาจเนื่องจาก CBD มีการละลายในน้ำน้อยมาก โดยค่า bioavailability ของการให้ CBD ในรูปแบบรับประทานมีค่าประมาณ 6 - 19% เนื่องจากผ่านกระบวนการ first-pass metabolism ค่อนข้างสูง¹² ทำให้การให้ยาในรูปแบบรับประทานมีการแปรผันทางเภสัชจลนศาสตร์ค่อนข้างมาก และจากการศึกษาในคนพบว่า inhaled cannabidiol มีค่า bioavailability ประมาณ 11 - 45% และมีบางการศึกษาพบว่า การใช้ CBD metered dose inhaler มีค่า bioavailability มากกว่า 65%¹³

CBD มีการกระจายตัวไปทั่วร่างกายอย่างรวดเร็ว โดยมีค่าปริมาตรการกระจาย (volume of distribution; Vd) ประมาณ 32 ลิตร/กิโลกรัม ซึ่ง CBD ละลายในไขมันได้ดี จึงมักจะไปสะสมอยู่บริเวณเนื้อเยื่อไขมัน (adipose tissues) แล้วจึงค่อย ๆ ปลดปล่อยตัวยาออกมาในกระแสเลือด

ทำให้มีค่า elimination half-life ที่ยาว โดยรูปแบบรับประทานจะมีค่าครึ่งชีวิตประมาณ 2 - 5 วัน CBD ส่วนใหญ่ถูกเปลี่ยนแปลง (metabolize) ที่ตับ โดยใช้เอนไซม์ cytochrome P450 ชนิด CYP2C19 และ CYP3A4 เป็นหลัก นอกจากนั้นยังใช้ CYP1A1, CYP1A2, CYP2C9 และ CYP2D6 ด้วยเช่นกัน โดยได้ primary metabolite คือ 7-hydroxy-cannabidiol ซึ่งเป็น glucuronide metabolite ซึ่งส่วนใหญ่ถูกขับออกทางอุจจาระ และมีส่วนน้อยที่ถูกขับออกทางปัสสาวะ¹⁴

ข้อมูลการศึกษาทางคลินิกในการนำ CBD มาใช้ในการรักษาโรคจิตเภท

มีรายงานผลการนำ CBD มาใช้ในการรักษาผู้ป่วยจิตเภทอยู่บ้างแต่ไม่มากนัก ดังแสดงตามตารางที่ 1 โดยช่วงแรกเป็นเพียงรายงานกรณีศึกษา (case report) เพื่อดูประสิทธิภาพของ CBD แบบ monotherapy ในการรักษาผู้ป่วยจิตเภทที่ดื้อต่อการรักษา (treatment-resistant schizophrenia; TRS) จำนวน 3 ราย ซึ่งเป็นผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาที่หอผู้ป่วยจิตเวชของ University Hospital of the Faculty of Medicine of Ribeirão Preto และปฏิเสธการรักษาด้วยยา clozapine โดยช่วง 5 วันแรกของการรักษาตัวในโรงพยาบาล ผู้ป่วยจะได้รับ placebo (washout period) หลังจากนั้นตั้งแต่วันที่ 6 ถึงวันที่ 35 จะได้รับ CBD ขนาดเริ่มต้น 40 มิลลิกรัม/วัน และปรับเพิ่มขนาดยาขึ้นหากผู้ป่วยสามารถทนต่อยาได้ โดยขนาดยาสูงสุดที่ผู้ป่วยได้รับคือ 1,280 มิลลิกรัม/วัน หลังจากนั้นจะให้ placebo ต่ออีก 5 วัน และเปลี่ยนไปใช้ยา olanzapine เป็นเวลาอย่างน้อย 15 วัน ซึ่งในระหว่างการรักษาผู้ป่วยสามารถทำกิจกรรมหรือมีส่วนร่วมในการรักษาแบบไม่ใช้ยา (non-pharmacological treatment) ได้ตามปกติ วัดผลลัพธ์

การรักษาโดยใช้คะแนน Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS) จากการศึกษาคพบว่า CBD ไม่สามารถทำให้อาการทางจิตดีขึ้น อย่างไรก็ตามพบว่าการใช้ CBD ในขนาดสูง (1,280 มิลลิกรัม/วัน) มีความปลอดภัยและผู้ป่วยสามารถทนต่อยาได้ดี โดยผลการศึกษาดังตารางที่ 2¹⁹

จากนั้นมีย่อแบบการศึกษาให้มีความน่าเชื่อถือกว่ารายงานกรณีศึกษาที่ผ่านมา โดย Leweke และคณะ ได้ทำการศึกษาในปี 2010 ซึ่งเป็นการศึกษาชนิด Randomized controlled trials (RCT) แบบ double blind, cross over study เปรียบเทียบประสิทธิภาพของ CBD กับยาหลอกในการรักษาผู้ป่วย first break schizophrenia จำนวน 29 คน แบ่งผู้ป่วยออกเป็น 2 กลุ่ม โดยกลุ่มแรกได้รับ CBD และกลุ่มที่สองได้รับยาหลอกติดต่อกันเป็นเวลา 14 วัน จากนั้นสลับการรักษาเป็นกลุ่มแรกได้รับยาหลอก และกลุ่มที่สองได้รับ CBD จากนั้นวัดผลการรักษาซึ่งพบว่า CBD ไม่สามารถลดอาการทางจิตได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเปรียบเทียบระหว่างก่อนและหลังการรักษาเป็นเวลา 14 วัน แม้จะมีแนวโน้มว่าสามารถลด PANSS total score ลง ได้ 2.4 คะแนน¹⁵

จากนั้น Leweke และคณะ ได้ทำการศึกษาในปี 2012 เพื่อเปรียบเทียบประสิทธิภาพระหว่าง CBD กับยา amisulpride ในการรักษาผู้ป่วยโรคจิตเภท เป็นการศึกษาแบบ multicenter ชนิด double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel-group trial มีกลุ่มตัวอย่างเข้าร่วมการศึกษาจำนวน 39 คน ถูกแบ่งออกเป็น 2 กลุ่ม โดยกลุ่มแรกได้รับ CBD ชนิดแคปซูล ขนาดยาเริ่มต้นคือ 200 มิลลิกรัม/วัน และสามารถปรับเพิ่มขนาดยาได้ถึง 200 มิลลิกรัม วันละ 4 ครั้ง

ตารางที่ 1 การศึกษาทางคลินิกที่เกี่ยวข้องกับการนำ CBD มาใช้ในการรักษาผู้ป่วยจิตเภท

การศึกษา	วัตถุประสงค์	รูปแบบการศึกษา	ระยะเวลา	กลุ่มตัวอย่าง	ยา	ผลลัพธ์
Leweke et al., 2010 ¹⁵	ประสิทธิภาพของ CBD ในการรักษาผู้ป่วย first brake schizophrenia	- drug versus placebo - double-blind, cross-over RCT	14 days of treatment/ placebo + 14 days of the opposite condition	29 antipsychotic-naive, first-break paranoid schizophrenia patients, fulfilling diagnostic criteria of DSM-IV	CBD orally 600 mg/day	CBD significantly improved psychotic symptoms in the CBD-placebo condition during the first 14 days of treatment when compared to baseline. Only one patient on sequence CBD- placebo terminated treatment early, whereas 10 patients terminated early on sequence placebo-CBD. The most frequent reason given was worsening of symptoms.
Leweke et al., 2012 ¹⁶	ประสิทธิภาพและความปลอดภัยของการใช้ CBD ในผู้ป่วยโรคจิตเภท	- drug versus drug - double-blind parallel group	4 weeks of treatment/ placebo	39 inpatients with schizophrenia; BPRS>36; BPRS-THOT>12	First group: CBD up to 800 mg/day. Second group: amisulpride up to 800 mg/day	Both groups showed significant clinical improvement. CBD displayed a superior side effect profile. CBD treatment was accompanied by a significant increase in serum anandamide levels, which was significantly associated with clinical improvement.

ตารางที่ 1 การศึกษาทางคลินิกที่เกี่ยวข้องกับการนำ CBD มาใช้ในการรักษาผู้ป่วยจิตเภท (ต่อ)

การศึกษา	วัตถุประสงค์	รูปแบบการศึกษา	ระยะเวลา	กลุ่มตัวอย่าง	ยา	ผลลัพธ์
Boggs et al., 2018 ¹⁷	Cognitive, symptomatic, and side effect of CBD versus placebo in patients with schizophrenia	- drug versus placebo - double blind RCT	6 weeks of treatment/ placebo	Outpatients with chronic schizophrenia or schizoaffective disorder according to DSM-IV and confirm by SCID	CBD oral capsule 600 mg/day	CBD failed to prove any cognitive improvement, measured by MATRICS Consensus Cognitive Battery, compared with placebo. PANSS total scores decreased over time, but there was no significant drug × time interaction. Side effects were similar between CBD and placebo, with the one exception being sedation.
McGuire et al., 2018 ¹⁸	ความปลอดภัยและประสิทธิผลของ CBD ในผู้ป่วยโรคจิตเภท	- drug versus placebo - double-blind parallel group RCT	6 weeks of treatment/ placebo + follow up at day 42 and 57	88 patients with schizophrenia or a related psychotic disorder according to DSM-IV; stable dosage of antipsychotic medication for at least 4 weeks	10 mL of a 100 mg/mL CBD oral solution.	Lower levels of positive psychotic symptoms at PANSS score, higher improved at CGI-I and CGI-S found in CBD group. CBD also showed greater improvements in cognitive performance and in overall functioning. Rates of adverse events were similar between the CBD and placebo groups.

(800 มิลลิกรัม/วัน) ในช่วงสัปดาห์แรก และกลุ่มที่สองได้รับยา amisulpride ชนิดแคปซูล ขนาดยาเริ่มต้นคือ 200 มิลลิกรัม/วัน และสามารถเพิ่มขนาดยาได้จนถึง 200 มิลลิกรัม วันละ 4 ครั้ง (รวม 800 มิลลิกรัม/วัน) ในช่วงสัปดาห์แรก โดยทำการวัดผลในสัปดาห์ที่ 4 จากการศึกษาพบว่า ทั้งผู้ป่วยที่ได้รับ CBD หรือ placebo ต่างมี clinical improvement โดยสามารถลด PANSS total score ได้อย่างมีนัยสำคัญเมื่อเปรียบเทียบระหว่าง day 0 กับ day 28 ($p < 0.001$) แต่เมื่อเปรียบเทียบระหว่าง 2 กลุ่ม พบว่าไม่มีความแตกต่างกันของผลการรักษาทั้งคะแนน PANSS และ BPRS ดังแสดงในตารางที่ 3

จากการศึกษาดังกล่าวยังพบว่าผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับ CBD มีระดับ anandamide สูงกว่าผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยา amisulpride อีกทั้งพบว่าการเพิ่มขึ้นของ anandamide ในผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับ CBD สัมพันธ์กับอาการทางจิตที่ดีขึ้น ($p = 0.0012$) แต่ในทางตรงกันข้ามกลับไม่พบความสัมพันธ์

ในผู้ป่วยที่ได้รับยา amisulpride ($p = 0.64$) อย่างไรก็ตามพบว่ากลุ่มที่ใช้ CBD เกิดอาการข้างเคียงน้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับ amisulpride อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ในด้านการเกิด extrapyramidal symptoms ($p = 0.006$) และ weight gain ($p = 0.010$) นอกจากนี้พบว่ากลุ่มที่ได้รับ CBD มีระดับ prolactin ในเลือดต่ำกว่ากลุ่มที่ได้รับยา amisulpride ($p < 0.001$) และไม่พบอาการข้างเคียงที่เกี่ยวข้องกับ hepatic หรือ cardiac function ในผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่ม¹⁶

จากการศึกษาของ Boggs และคณะ ในปี 2018 เพื่อดูผลของ CBD ต่อการรู้คิด (cognition) และอาการทางจิตของของผู้จิตเภทเรื้อรังที่มีอาการสงบแล้ว พบว่าการให้ CBD แบบยาเสริมขนาด 600 มิลลิกรัม/วัน ไม่ได้ทำให้การรู้คิด (cognition) และอาการทางจิตดีขึ้น อย่างไรก็ตามผู้ป่วยสามารถทนต่อผลข้างเคียงจาก CBD ได้เป็นอย่างดี ไม่เกิดภาวะอารมณ์ที่แย่ลง รวมทั้งไม่เกิดความคิดฆ่าตัวตายและ

ตารางที่ 2 คะแนน BPRS ของผู้ป่วยจิตเภทที่ได้รับการรักษาด้วย CBD¹⁹

Drug	Case 1				Case 2				Case 3			
	BPRS	BPRS Factors (% of the maximum score)			BPRS	BPRS Factors (% of the maximum score)			BPRS	BPRS Factors (% of the maximum score)		
		+	-	G.F.		+	-	G.F.		+	-	G.F.
1st Placebo (Day 5)	19	50%	30%	12.5%	30	80%	30%	31.3%	29	65%	55%	25.0%
Cannabidiol (Day 35)	10	30%	20%	00.0%	28	80%	20%	25.0%	26	50%	45%	37.5%
2nd Placebo (Day 40)	32	80%	50%	25.0%	39	100%	60%	37.5%	26	50%	40%	43.8%
Olanzapine (Day 55)	6	5%	10%	12.5%	26	55%	25%	25.0%	22	50%	45%	12.5%

ผลข้างเคียงด้านการเคลื่อนไหว¹⁷

McGuire และคณะ ได้ทำการศึกษา ประสิทธิภาพและความปลอดภัยของ CBD กรณีการรักษาเสริม (adjunctive therapy) ในโรคจิตเภทโดยให้ควบคู่ไปกับยาต้านโรคจิต (antipsychotics) เดิมที่ผู้ป่วยได้รับอยู่ ทำการเปรียบเทียบผลการรักษาระหว่างกลุ่มที่ได้รับ CBD และ placebo รูปแบบการศึกษาเป็นแบบ multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel-group trial ผู้ป่วยออกเป็น 2 กลุ่ม กลุ่มแรก (43 คน) ได้ CBD 1,000 มิลลิกรัม/วัน แบ่งให้วันละ 2 ครั้ง เข้าเย็น และกลุ่มสอง (45 คน) ได้รับยาหลอก (placebo)

แบ่งให้วันละ 2 ครั้ง เข้า เย็น จากนั้นวัดผล ในสัปดาห์ที่ 6 ผลการศึกษาพบว่า positive psychotic symptoms (วัดผลโดยใช้ PANSS positive subscale) ในกลุ่มที่ได้รับ CBD น้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับ placebo อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.019$) อย่างไรก็ตามไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญของ negative psychotic symptoms (วัดผลโดยใช้ SANS และ negative subscale ของ PANSS), overall psychopathology (วัดผลโดยใช้ PANSS total score) และ general psychopathology (วัดผลโดยใช้ PANSS general sub score) ระหว่างสองกลุ่ม¹⁸ ดังแสดงในตารางที่ 4

ตารางที่ 3 คะแนน PANSS และ BPRS ของผู้ป่วยที่ได้รับ CBD และ amisulpride

		Cannabidiol			Amisulpride			Cannabidiol vs Amisulpride	
	Baseline to (day)	Mean (s.d., n)	EMM (s.e., df)	P-value	Mean (s.d., n)	EMM (s.e., df)	P-value	Difference (95% CI, df)	P-value
PANSS									
Total	14	18.8 (10.7, 20)	19.4 (3.4, 36.1)	<0.001	18.8 (19.9, 19)	17.9 (3.5, 36.1)	<0.001	1.5 (−8.5 to 11.5, 36.1)	0.763
	28	30.5 (16.4, 17)	29.5 (4.7, 34.3)	<0.001	30.1 (24.7, 18)	28.5 (4.7, 32.6)	<0.001	1.0 (−12.6 to 14.6, 33.7)	0.884
Positive	14	6.3 (4.7, 20)	5.8 (1.0, 36.0)	<0.001	5.1 (5.0, 19)	5.5 (1.0, 36.0)	<0.001	0.2 (−2.6 to 3.0, 36.1)	0.878
	28	9.0 (6.1, 17)	8.2 (1.4, 34.3)	<0.001	8.4 (7.5, 18)	8.7 (1.4, 33.2)	<0.001	−0.5 (−4.5 to 3.5, 33.8)	0.800
Negative	14	4.5 (4.6, 20)	4.7 (1.1, 36.4)	<0.001	3.3 (5.9, 19)	3.0 (1.1, 36.4)	0.012	1.7 (−1.6 to 5.0, 36.5)	0.300
	28	9.1 (4.9, 17)	8.7 (1.3, 32.5)	<0.001	6.4 (6.0, 18)	5.8 (1.3, 30.9)	<0.001	2.9 (−0.8 to 6.6, 31.9)	0.116
General	14	8.0 (5.4, 20)	9.0 (1.8, 35.9)	<0.001	10.4 (11.4, 19)	9.1 (1.9, 35.9)	<0.001	−0.1 (−5.4 to 5.2, 36.0)	0.975
	28	12.5 (10.4, 17)	12.9 (2.5, 33.1)	<0.001	15.3 (14.3, 18)	13.9 (2.5, 31.1)	<0.001	−0.9 (−8.2 to 6.4, 32.5)	0.799
Factor 1	14	3.0 (4.7, 20)	2.8 (0.8, 36.0)	<0.001	3.3 (5.3, 19)	3.3 (0.8, 36.0)	<0.001	−0.5 (−2.7 to 1.7, 36.0)	0.658
	28	4.8 (5.0, 17)	4.1 (1.2, 30.1)	0.002	4.6 (7.7, 18)	4.5 (1.2, 28.5)	<0.001	−0.4 (−3.9 to 3.1, 29.3)	0.812
Factor 2	14	3.1 (4.1, 20)	3.4 (1.0, 35.9)	0.002	3.2 (5.2, 19)	2.9 (1.0, 35.9)	0.008	0.4 (−2.5 to 3.4, 36.0)	0.776
	28	8.0 (4.5, 17)	7.6 (1.2, 30.9)	<0.001	6.0 (6.1, 18)	5.5 (1.2, 29.5)	<0.001	2.2 (−1.2 to 5.6, 30.4)	0.203
Factor 3	14	2.5 (2.0, 20)	2.7 (0.5, 36.1)	<0.001	1.7 (3.1, 19)	1.4 (0.5, 36.2)	0.011	1.2 (−0.3 to 2.8, 36.2)	0.107
	28	3.2 (2.5, 17)	3.3 (0.7, 35.5)	<0.001	3.4 (3.4, 18)	3.2 (0.7, 33.5)	<0.001	0.1 (−1.8 to 2.0, 35.0)	0.922
Factor 4	14	3.2 (2.4, 20)	3.1 (0.6, 36.0)	<0.001	3.2 (2.9, 19)	3.3 (0.6, 36.0)	<0.001	−0.2 (−1.9 to 1.4, 36.0)	0.778
	28	5.2 (2.5, 17)	4.7 (0.8, 35.5)	<0.001	5.1 (4.2, 18)	5.2 (0.8, 33.8)	<0.001	−0.5 (−2.7 to 1.7, 34.7)	0.647
Factor 5	14	2.0 (2.7, 20)	2.1 (0.5, 35.6)	<0.001	2.9 (3.0, 19)	2.7 (0.6, 35.6)	<0.001	−0.5 (−2.1 to 1.1, 35.6)	0.511
	28	3.0 (4.4, 17)	3.3 (0.7, 29.1)	<0.001	4.1 (3.5, 18)	3.8 (0.7, 27.3)	<0.001	−0.5 (−2.6 to 1.7, 28.2)	0.659
BPRS									
	7	6.4 (6.1, 20)	6.4 (1.8, 35.8)	<0.001	7.9 (9.5, 19)	8.0 (1.8, 35.8)	<0.001	−1.6 (−6.7 to 3.5, 35.8)	0.530
	14	14.5 (7.9, 20)	14.5 (2.2, 35.5)	<0.001	12.7 (12.0, 19)	12.8 (2.2, 35.5)	<0.001	1.7 (−4.6 to 8.1, 35.5)	0.589
	21	18.4 (10.6, 16)	16.9 (2.8, 35.4)	<0.001	14.2 (14.4, 18)	14.0 (2.8, 33.0)	<0.001	2.9 (−5.1 to 10.9, 34.2)	0.468
	28	20.5 (12.3, 17)	18.9 (3.2, 33.7)	<0.001	19.4 (15.6, 18)	19.1 (3.1, 32.0)	<0.001	−0.1 (−9.2 to 8.9, 32.8)	0.977

Abbreviations: BPRS, Brief Psychiatric Rating Scale; CI, confidence interval; df, degrees of freedom; EMM, estimated marginal mean; MMRM, mixed effects repeated measures model; PANSS, Positive and Negative Syndrome Scale.
Bold indicates statistical significance between groups ($P \leq 0.05$).

ตารางที่ 4 การเปลี่ยนแปลงความรุนแรงของอาการ (symptom severity)

Assessment ^a	Cannabidiol Group (N=42)						Placebo Group (N=44)						Analysis		
	Baseline Score		End of Treatment Score		Change From Baseline		Baseline Score		End of Treatment Score		Change From Baseline				
	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Difference	95% CI	p
PANSS															
Total score	79.3	12.45	68.1	14.79	-11.2	7.87	80.6	14.90	71.9	15.49	-8.8	8.87	-2.8	-6.5, 0.9	0.133
Positive score	18.0	3.89	14.8	4.01	-3.2	2.60	17.5	3.29	15.7	3.73	-1.7	2.76	-1.4	-2.5, -0.2	0.019
General score	38.7	6.71	33.4	7.69	-5.3	4.34	39.7	8.95	35.6	9.04	-4.1	4.78	-1.3	-3.2, 0.7	0.196
Negative score	22.6	5.04	19.9	5.32	-2.7	3.55	23.4	5.11	20.5	5.22	-2.9	3.06	0.0	-1.3, 1.4	0.965
SANS	52.8	17.10	43.6	16.54	-9.1	13.09	55.3 ^b	16.24	48.4	15.75	-6.3 ^b	8.54	-3.5	-7.9, 0.9	0.117

^a PANSS=Positive and Negative Syndrome Scale; SANS=Scale for the Assessment of Negative Symptoms.^b N=43.

นอกจากนี้เมื่อผู้คัดสรรของผู้ตอบสนองต่อการรักษา (ผู้ป่วยที่มีค่าคะแนน PANSS total score ดีขึ้นตั้งแต่ 20% ขึ้นไป เมื่อเทียบกับค่าเริ่มต้น) พบว่าในกลุ่มที่ได้รับ CBD มีจำนวนผู้ที่ตอบสนองต่อการรักษาสูงกว่ากลุ่มที่ได้รับ placebo แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ (odds ratio = 2.62, 95% CI = 0.86 - 8.00, $p = 0.09$) และเมื่อดูแนวโน้มการลดลงของ PANSS positive score พบว่าไม่แตกต่างกันระหว่างสองกลุ่ม (odds ratio = 2.49, 95% CI = 0.98 - 6.38, $p = 0.056$) และเมื่อสิ้นสุดการศึกษา พบว่าในกลุ่มที่ได้รับ CBD มีค่าคะแนน CGI-I (very much improved, much improved และ minimally improved) ดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับ placebo ($p = 0.018$) ดังรูปที่ 2

ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติของ level of functioning ระหว่างผู้ป่วยที่ได้รับ CBD กับยาหลอก เมื่อวัดโดยใช้ GAF scores (treatment difference= 3.0, 95%CI = -0.4, 6.4; $p = 0.08$) แม้ว่ากลุ่มที่ได้ CBD จะมี

แนวโน้มของ functioning ที่ดีกว่าก็ตาม ดังตารางที่ 5

ผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับ CBD มี cognitive performance ดีขึ้นกว่ากลุ่มที่ได้รับ placebo แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.068$) โดยวัดจากคะแนน BACS (Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia) อย่างไรก็ตามเมื่อทำ Post hoc analysis ของแต่ละ BACS domains พบว่าในกลุ่มที่ได้รับ CBD มีการดีขึ้นของ motor speed ($p = 0.044$) แต่ไม่มีความแตกต่างกันของ executive functions ระหว่างผู้ป่วยสองกลุ่มนี้ ($p = 0.068$) ดังตารางที่ 6

ผลการศึกษาพบว่าทั้ง 2 กลุ่มไม่มีการเปลี่ยนแปลงระดับ prolactin ในเลือด, ค่าคะแนน Simpson-Angus, น้ำหนัก, เส้นรอบเอว, liver function tests, inflammatory markers หรือระดับ HDL cholesterol รวมทั้งคุณภาพและปริมาณของการนอนหลับ

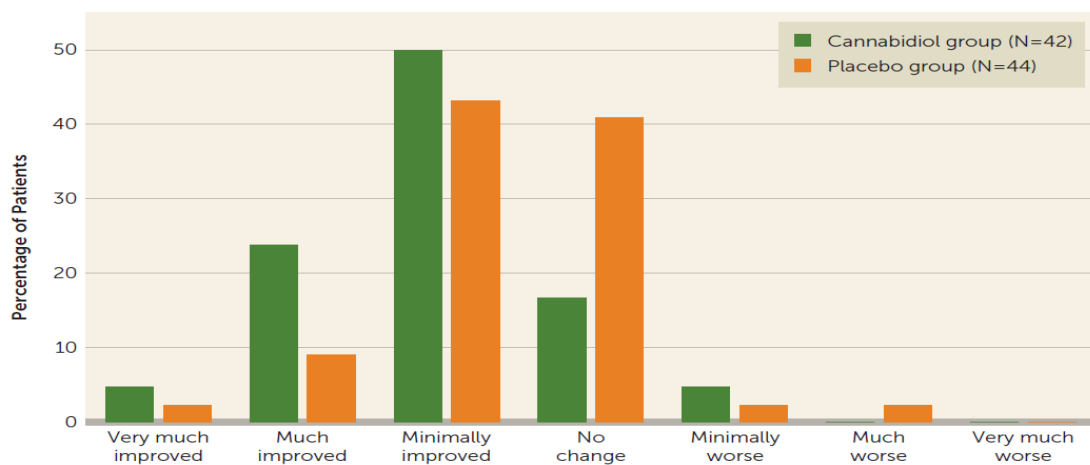
จากการศึกษาด้านความปลอดภัย พบอาการข้างเคียงต่อระบบทางเดินอาหารพบ

มากที่สุด โดยพบ 9 คนในกลุ่มที่ได้รับ CBD และ 3 คนในกลุ่มที่ได้รับยาหลอก อย่างไรก็ตามพบว่าเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นไม่รุนแรงและไม่จำเป็นต้องได้รับการรักษาเพิ่มเติม นอกจากนี้พบรายงานการเกิด serious treatment-emergent adverse event (exacerbation of schizophrenia) 1 คนในกลุ่มที่ได้รับ placebo

โดยอาการไม่พึงประสงค์ที่พบมากกว่าร้อยละ 4 แสดงดังตารางที่ 7

อภิปราย

ปัจจุบัน U.S. Food and Drug Administration ได้ให้การรับรอง cannabidiol สำหรับรักษาโรคลมชักชนิดหายากและรุนแรง ชนิด Lennox-



รูปที่ 2 Clinical global impression severity score (CGI-S)

ตารางที่ 5 Global assessment of functioning scores

Visit	Global assessment of functioning										
	Cannabidiol (n = 42)				Placebo (n = 44)				Analysis		
	Score		Change from baseline		Score		Change from baseline		Treatment difference		
	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Difference	95%CI	p
Visit 1 (baseline)	53.2	10.53	NA	NA	51.7	10.60	NA	NA			
Visit 2	55.7 ^a	9.27	2.4 ^a	3.93	52.1 ^b	10.68	0.8 ^b	2.8			
Visit 3	58.0 ^a	9.60	4.8 ^a	5.92	55.1 ^c	10.06	3.9 ^c	4.67			
End of treatment ^d	60.8	11.85	7.8	9.48	56.7	10.62	4.8	6.94	3.0	-0.4, 6.4	0.0839

^a n = 40; ^b n = 43; ^c n = 42; ^d Visit 4 or withdrawal

ตารางที่ 6 BACS domain score

Domain	Range	Cannabidiol				Placebo				Analysis		
		Baseline Value (n = 42)		Change to End of Treatment (n = 41)		Baseline Value (n = 44)		Change to End of Treatment (n = 44)		Treatment difference	95%CI	p
		Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD			
BACS composite score	N/A	32.2	6.04	3.48	3.03	32.9	7.16	2.14	3.44	1.31	-0.10, 2.72	0.068
Verbal memory	0 – 75	34.1	11.29	2.1	6.59	36.1	10.21	2.0	6.90	0.0	-2.9, 2.9	0.993
Working memory	0 – 28	15.5	3.95	1.9	3.46	15.9	4.61	0.8	3.04	1.0	-0.3, 2.3	0.141
Motor speed	0 – 100	61.5	12.99	6.1	9.82	61.0	16.60	2.1	11.74	4.2	0.1, 8.3	0.044
Verbal fluency	> 0	31.3	10.63	4.6	6.48	35.4	10.72	3.7	6.64	0.4	-2.5, 3.2	0.806
Attention and speed information processing	0 – 110	37.6	11.44	4.2	6.78	35.6	12.73	3.7	8.85	0.9	-2.4, 4.2	0.592
Executive functions	0 – 22	13.3	4.69	2.0	4.07	13.4	4.87	0.6	4.45	1.4	-0.1, 3.0	0.068

BACS = Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia.

Gastaut syndrome และ Dravet syndrome ในผู้ป่วยที่อายุตั้งแต่ 2 ปีขึ้นไป เนื่องจากมีหลักฐานทางวิชาการสนับสนุนถึงประโยชน์ของการใช้เพื่อรักษาโรคลมชักที่ค่อนข้างชัดเจน อย่างไรก็ตาม ข้อมูลจากหลายการศึกษาพบว่า CBD มีแนวโน้มเกิดประโยชน์ในการรักษาอีกหลายโรค เนื่องจาก CBD มีคุณสมบัติ neuroprotective, anxiolytic, antipsychotic, analgesic, anti-inflammatory รวมทั้งมีประโยชน์ในการรักษา hypoxia-ischemia ในขณะที่ผลข้างเคียงที่เกิดขึ้นไม่แตกต่างจากยาหลอก แต่หลักฐานทางวิชาการของประโยชน์ในการใช้รักษาโรสดังกล่าวยังมีค่อนข้างจำกัด¹² มีศึกษาการใช้ CBD ในโรคด้านจิตเวชหลายโรครวมทั้งโรคจิตเภท โดยทำการศึกษาทั้งในหลอดทดลอง สัตว์ทดลอง และมนุษย์ ผลการศึกษาพบว่า CBD มีฤทธิ์คล้ายยาต้านโรคจิต จึงมีแนวโน้มว่าน่าจะมีประโยชน์ในการรักษาอาการทางจิตให้ดีขึ้นได้

การศึกษารุ่นนี้เป็นการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบของการนำ CBD มาใช้

ในการรักษาโรคจิตเภท ซึ่งเมื่อได้ทำการรวมรวมการศึกษาตามเกณฑ์ที่กำหนด พบว่ามีเพียง 4 การศึกษาที่นำ CBD มาใช้ทางคลินิกเพื่อรักษาผู้ป่วยโรคจิตเภท โดยข้อมูลและองค์ความรู้ที่ได้ระยะแรกมาจากแหล่งข้อมูลที่เป็นเพียงรายงานกรณีศึกษา หลังจากนั้นจึงมีผู้สนใจศึกษาและออกแบบการศึกษาเป็นวิจัยซึ่งมีความรัดกุมของระเบียบวิจัยมากขึ้นตามลำดับ ข้อมูลจากรายงานกรณีศึกษาแสดงให้เห็นว่า CBD ไม่สามารถลดอาการทางจิตได้ในการรักษาผู้ป่วย treatment resistant schizophrenia (TRS)¹⁹ อย่างไรก็ตาม TRS เป็นภาวะที่รักษาได้ค่อนข้างยาก อีกทั้งข้อมูลดังกล่าวมาจากรายงานกรณีศึกษา จึงยังไม่สามารถบอกประสิทธิภาพของ CBD ในการลดอาการทางจิตได้อย่างชัดเจน

จากการศึกษาแบบ RCT ในปี 2010 พบว่า CBD ไม่สามารถลดอาการทางจิตได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับยาหลอก แม้จะมีแนวโน้มว่าสามารถทำให้อาการทางจิตลดลงได้มากกว่าก็ตาม¹⁵ อย่างไรก็ตามการศึกษา

ตารางที่ 7 อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาที่พบบ่อย (พบมากกว่าร้อยละ 4)

System Organ Class and Preferred Term ^a	All Causes				Treatment Related			
	Cannabidiol Group (N=43)		Placebo Group (N=45)		Cannabidiol Group (N=43)		Placebo Group (N=45)	
	N	%	N	%	N	%	N	%
At least one event	15	34.9	16	35.6	10	23.3	10	22.2
Gastrointestinal disorders	9	20.9	3	6.7	8	18.6	3	6.7
Diarrhea	4	9.3	2	4.4	4	9.3	2	4.4
Nausea	3	7.0	0		3	7.0	0	
Nervous system disorders	3	7.0	6	13.3	2	4.7	4	8.9
Headache	3	7.0	4	8.9	2	4.7	2	4.4
Somnolence	0		3	6.7	0		3	6.7
Infections and infestations	3	7.0	3	6.7	0		0	
Psychiatric disorders	1	2.3	4	8.9	1	2.3	3	6.7
Insomnia	0		2	4.4	0		1	2.2
General disorders and administration site conditions ^b	2	4.7	1	2.2	1	2.3	0	
Investigations ^c	2	4.7	1	2.2	1	2.3	1	2.2
Metabolism and nutrition disorders	2	4.7	1	2.2	2	4.7	1	2.2
Skin and subcutaneous tissue disorders	2	4.7	1	2.2	2	4.7	1	2.2

^a Adverse events were coded using the Medical Dictionary of Regulatory Activities (MedDRA), version 16.1.

^b One incident each (<4% per treatment group) of chest pain, feeling drunk, and irritability.

^c One incident each (<4% per treatment group) of blood pressure decrease, weight decrease, and weight increase.

ดังกล่าวยังมีข้อจำกัดในด้านการออกแบบการวิจัยชนิด cross-over design และมีการติดตามผลการรักษาเพียง 14 วัน ซึ่งเป็นระยะเวลาที่สั้นเกินไปที่จะดูผลการรักษา ซึ่งหากออกแบบการศึกษาแบบ placebo-controlled parallel-group และมีระยะเวลาติดตามการรักษายาวนานกว่านั้น อาจทำให้เห็นผลชัดเจนขึ้น

เมื่อเปรียบเทียบผลการรักษาในผู้ป่วยโรคจิตเภทระหว่าง CBD กับยาต้านโรคจิตที่เป็นที่สนใจว่า CBD สามารถลดอาการทางจิตได้ก็เทียบเท่าๆ amisulpride อีกทั้งยังพบว่าผู้ป่วยที่ได้รับ CBD เกิดอาการข้างเคียงน้อยกว่าผู้ป่วยที่ได้รับ amisulpride¹⁶ อย่างไรก็ตาม การศึกษานี้ก็ยังมีข้อจำกัดเรื่องจำนวนกลุ่มตัวอย่างซึ่งมีจำนวนน้อย

จากการศึกษาเบื้องต้นที่พบว่า CBD อาจมีประโยชน์ในการรักษา neurodegenerative

disease ทำให้มีการศึกษาถึงผลของ CBD กรณีเพิ่มลงไปในการรักษามาตรฐาน (augmentation) ในผู้ป่วยโรคจิตเภทที่มีภาวะ cognitive impairment เพื่อดูผลของ CBD ต่อการรู้คิด (cognition) และอาการทางจิตของของผู้จิตเภทเรื้อรังที่มีอาการสงบแล้ว¹⁷ ผลการศึกษาแสดงให้เห็นว่า CBD ไม่ได้ช่วยทำให้ cognition ดีขึ้นซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาที่ผ่านมา²⁰ อีกทั้งไม่ได้ทำให้อาการทางจิตดีขึ้น อย่างไรก็ตามกลุ่มที่ได้รับ CBD จะไม่เกิดภาวะอารมณ์ที่แปร่งและไม่เกิดความคิดค่าตัวตาย นอกจากนี้ยังพบว่าผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับ CBD ไม่เกิดผลข้างเคียงด้านการเคลื่อนไหว ซึ่งอาจเนื่องจาก CBD ไม่ได้ออกฤทธิ์ด้านอาการทางจิต (antipsychotic properties) ผ่านกลไกการปิดกั้น dopamine receptor แต่ออกฤทธิ์ผ่านกลไกยับยั้งการทำลายสาร anandamide

อีกหนึ่งการศึกษาในการทดสอบ

ประสิทธิภาพของ CBD กรณีใช้เป็นยาเสริม (adjunctive therapy) ต่อ cognitive performance ในผู้ป่วยจิตเภท พบว่า CBD ไม่ได้ทำให้ cognitive performance เพิ่มขึ้นแม้จะมีแนวโน้มดีกว่ายาหลอกก็ตาม¹⁸ ซึ่งแตกต่างจากบางการศึกษาก่อนหน้านี้ที่พบว่า CBD สามารถทำให้ cognitive performance ดีขึ้น ที่เป็นเช่นนี้อาจเนื่องจากการศึกษาที่ผ่านมาทำในอาสาสมัครสุขภาพดี (healthy volunteer) ซึ่งต่างจากครั้งนี้ที่ทำในผู้ป่วยจิตเภท นอกจากนี้ยังพบว่า CBD ไม่ได้ทำให้ overall functioning ดีขึ้นเมื่อเทียบกับยาหลอก แต่สิ่งหนึ่งที่ตรงกันกับหลายการศึกษาที่ผ่านมาคือ CBD มีความปลอดภัยสูงและไม่ทำให้เกิดผลข้างเคียงมากกว่ายาหลอก แม้จะใช้ในขนาดที่สูงก็ตาม

สรุป

จากการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบของการใช้ CBD ในการรักษาผู้ป่วยจิตเภท พบว่าประสิทธิภาพของ CBD ในการช่วยรักษาอาการทางจิตของผู้ป่วยยังไม่ชัดเจน เนื่องจากที่ผ่านมาการศึกษาเรื่องดังกล่าวค่อนข้างน้อย โดยหลักฐานของการนำ CBD มาใช้ในผู้ป่วยจิตเภท มีตั้งแต่ระดับ case report จนถึงการศึกษาแบบ RCT อย่างไรก็ตามข้อจำกัดของการศึกษาวิจัยที่เป็นหลักฐาน ณ ปัจจุบัน คือ กลุ่มตัวอย่างที่ใช้ในการศึกษามีจำนวนน้อย และระยะเวลาในการติดตามผลการรักษาค่อนข้างสั้น การจะนำ CBD มาใช้ในผู้ป่วยจิตเภทจึงจำเป็นต้องรอการศึกษาในกลุ่มตัวอย่างที่มีขนาดใหญ่ขึ้น และมีระยะเวลาติดตามการรักษาที่นานกว่า การศึกษาที่ผ่านมา อย่างไรก็ตามจากหลักฐานปัจจุบันพบว่า CBD มีความปลอดภัยค่อนข้างมาก แม้จะใช้ในขนาดที่สูง แต่ผลดังกล่าวมาจาก

การศึกษาระยะสั้น ซึ่งจำเป็นต้องติดตาม เฝ้าระวัง และศึกษาความปลอดภัยจากการใช้ในระยะยาวต่อไป

เอกสารอ้างอิง

1. Department of Medical Service. Guidance of Cannabis for Medical Use: Ministry of Public Health, Thailand; 2019. [online]. Available from: http://webdms2.isgateway.com/backend/Content/Content_File/Old_Content/dms2559/download/Final_Guidance.pdf. [2019 Aug 15].
2. ระพีพงศ์ สุพรรณไชยมาตย์, โขนิศา ภาวสุทธิไพสิฐ. ประโยชน์และโทษที่อาจเกิดขึ้นจากการใช้กัญชาในทางการแพทย์และการเปิดเสรีการใช้กัญชา. วารสารวิจัยระบบสาธารณสุข 2561; 12(1): 72-90.
3. Madras BK. Update of Cannabis and its medical use 2015. [online]. Available from: https://www.who.int/medicines/access/controlled-substances/6_2_cannabis_update.pdf. [2019 Jun 12].
4. Lewis MM, Yang Y, Wasilewski E, Clarke HA, Kotra LP. Chemical profiling of medical cannabis extracts. ACS Omega 2017; 2(9): 6091-103.
5. Pagotto U, Marsicano G, Cota D, Lutz B, Pasquali R. The emerging role of the endocannabinoid system in endocrine regulation and energy balance. Endocr Rev 2006; 27(1): 73-100.
6. Ashton JC, Wright JL, McPartland JM, Tyndall JD. Cannabinoid CB1 and CB2 receptor ligand specificity and the development of CB2-selective agonists. Curr Med Chem 2008; 15(14): 1428-43.
7. Bhattacharyya S, Morrison PD, Fusar-Poli P, Martin-Santos R, Borgwardt S, Winton-Brown T, et al. Opposite effects of 9-tetrahydrocannabinol and cannabidiol on human brain function and psychopathology. Neuropsychopharmacology 2010; 35(3): 764-74.

8. Ligresti A, De Petrocellis L, Di Marzo V. From phytocannabinoids to cannabinoid receptors and endocannabinoids: pleiotropic physiological and pathological roles through complex pharmacology. *Physiol Rev* 2016; 96(4): 1593-659.
9. Bhattacharyya S, Wilson R, Allen P, Bossong M, Appiah-Kusi E, McGuire P. Effect of cannabidiol on symptoms, distress and neurophysiological abnormalities in clinical high-risk for psychosis patients: A placebocontrolled study. *Schizophrenia bulletin* 2018; 44: S28.
10. Leweke FM, Rohleder C, Müller JK, Hirjak D, Meyer-Lindenberg A. Enhancing recovery in early schizophrenia by randomized controlled add-on of cannabidiol to an individualized antipsychotic treatment. *Nervenheilkunde* 2018; 37(5): 319-23.
11. Leweke FM, Hellmich M, Kranaster L, Koethe D. Cannabidiol as a new type of an antipsychotic: Results from a placebo-controlled clinical trial. *Biological psychiatry* 2012; 71(8): 63S.
12. WHO. CANNABIDIOL (CBD) critical review report: expert committee on drug dependence fortieth meeting; 2018. [online]. Available from: <https://www.who.int/medicines/access/controlled-substances/CannabidiolCriticalReview.pdf>. [2019 Jun 1].
13. Harvey DJ, Samara E, Mechoulam R. Comparative metabolism of cannabidiol in dog, rat and man. *Pharmacol Biochem Behav* 1991; 40(3): 523-32.
14. Lucas CJ, Galettis P, Schneider J. The pharmacokinetics and the pharmacodynamics of cannabinoids. *Br J Clin Pharmacol* 2018; 84(11): 2477-82.
15. Leweke FM, Kranaster L, Hellmich M, Koethe D. Cannabidiol as a new type of an antipsychotic: Results from a placebo-controlled clinical trial. *Neuropsychopharmacology* 2010;35:S280-S1.
16. Leweke FM, Piomelli D, Pahlisch F, Muhl D, Gerth CW, Hoyer C, et al. Cannabidiol enhances anandamide signaling and alleviates psychotic symptoms of schizophrenia. *Transl Psychiatry* 2012; 2: e94.
17. Boggs DL, Surti T, Gupta A, Gupta S, Niciu M, Pittman B, et al. The effects of cannabidiol (CBD) on cognition and symptoms in outpatients with chronic schizophrenia a randomized placebo controlled trial. *Psychopharmacology* 2018; 235(7): 1923-32.
18. McGuire P, Robson P, Cubala WJ, Vasile D, Morrison PD, Barron R, et al. Cannabidiol (CBD) as an adjunctive therapy in schizophrenia: A multicenter randomized controlled trial. *Am J Psychiatry* 2018; 175(3): 225-31.
19. Zuardi AW, Hallak JE, Dursun SM, Morais SL, Sanches RF, Musty RE, et al. Cannabidiol monotherapy for treatment-resistant schizophrenia. *J Psychopharmacol* 2006; 20(5): 683-6.
20. Hallak JE, Machado-de-Sousa JP, Crippa JA, Sanches RF, Trzesniak C, Chaves C, et al. Performance of schizophrenic patients in the Stroop Color Word Test and electrodermal responsiveness after acute administration of cannabidiol (CBD). *Revista brasileira de psiquiatria (Sao Paulo, Brazil : 1999)* 2010; 32(1): 56-61.