



ชื่อบทความ/ผลงาน Cannabidiol และความผิดปกติทางจิตเวช

ชื่อผู้เขียนบทความ รศ.ดร.วันทนา เจริญมงคล และ รศ.ดร. อวีวรรณ รัตนจามิตร

1. บทคัดย่อ

Cannabidiol (CBD) เป็นสารจำพวก cannabinoids ที่แยกได้จากกัญชา CBD มีฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาค่อนข้างกว้าง และไม่มีฤทธิ์ต่อจิตประสาท มีรายงานการนำไปใช้ในการแพทย์ เช่น รักษาอาการปวดเรื้อรัง โรคลมชักบางชนิดที่ไม่สามารถควบคุมด้วยยาต้านชักมาตรฐาน ในบทความนี้ได้ทำการรวบรวมการศึกษาประสิทธิผลและความปลอดภัยของ CBD สำหรับรักษาโรคทางจิตเวช โดยอาจเป็นการใช้เป็นยาเดี่ยว และ/หรือร่วมกับการรักษาอย่างอื่น ในการศึกษาแบบสุ่มควบคุม (randomized controlled trials, RCT) ประเมินผลของ CBD ในสภาวะพยาธิทางจิต (psychopathological) เช่น การใช้สารเสพติด โรควิตกกังวล ภาวะซึมเศร้าทางอารมณ์ และความผิดปกติทางจิตอื่น ๆ เช่น การบกพร่องของการรู้คิด (cognitive) การนอนหลับ การกิน ย้ำคิดย้ำทำ และภาวะผิดปกติทางจิตจากเหตุการณ์รุนแรง (post-traumatic stress disorder/PTSD เป็นต้น) ข้อมูลด้านประสิทธิผลและความปลอดภัยของ CBD ในการนำไปใช้รักษาความผิดปกติทางจิตเวชยังมีจำกัด จากรายงานการศึกษา CBD มีศักยภาพที่จะพัฒนาเป็นยาที่ใช้รักษาความผิดปกติทางจิตเวช เช่น ความผิดปกติจากการเสพติด ยา โรควิตกกังวล และวิตกกังวล แต่อย่างไรก็ตามหลักฐานทางคลินิกยังมีจำกัด จำเป็นต้องมีการศึกษาโดยใช้ขนาดตัวอย่างหรือจำนวนผู้ป่วยที่มากขึ้น เพื่อประเมินผลทางคลินิกของ CBD ในการนำไปใช้ในการรักษาทางจิตเวช

2. คำสำคัญ cannabinoid, กัญชา, การออกฤทธิ์, ยาทางจิตเวช, สภาวะพยาธิทางจิต

3. เนื้อหาบทความ

3.1 วัตถุประสงค์เชิงพฤติกรรม

3.1.1 ทราบการออกฤทธิ์ของ CBD ต่อความผิดปกติทางจิตเวช

3.1.2 ทราบประสิทธิภาพของ CBD ต่อความผิดปกติทางจิตเวช

3.2 เนื้อหา

1. บทนำ

Cannabidiol (CBD) และ Δ^9 -tetrahydrocannabinol (THC) เป็นสารประกอบจำพวก cannabinoids ที่พบมากในพืชกัญชา (*Cannabis sativa*) CBD เป็นสาร cannabinoid ที่ไม่มีฤทธิ์ต่อจิตประสาท (non-psychoactive) ขณะที่ THC จะมีฤทธิ์ต่อจิตประสาท (psychoactive) (Bonaccorso et al. 2019)

CBD ควบคุมการทำงาน (neuromodulatory action) ระบบ endocannabinoid system (eCBS) ซึ่งมีบทบาทสำคัญในการพัฒนาของสมองด้านกระบวนการเรียนรู้และความจำ และการตอบสนองต่อการได้รับผลกระทบจากภายในและสิ่งแวดล้อม (Lu & Mackie 2016) สารที่เป็น ligands ของระบบ eCBS ที่สร้างจากภายในร่างกาย เช่น anandamide/N-arachidonylethanolamine (AEA) และ 2-arachidonoylglycerol (2-AG) ออกฤทธิ์เป็น agonists ที่ CB1/CB2 receptors ขณะที่ CBD จะมี affinity ในการจับที่ receptors นี้ น้อยมาก (Devane et al. 1992) และอาจออกฤทธิ์เป็น antagonist หรือเป็น negative modulatory action (Ligresti et al. 2016) สาร CBD ช่วยส่งเสริมสัญญาณของ eCBS และมีผลเพิ่มระดับ endocannabinoid โดยเมื่อ CBD จับกับ fatty acid binding proteins (FABPs) ซึ่งเป็นตัวพาสาร endocannabinoid ในเซลล์ (intracellular carrier proteins) จะมีผลยับยั้งการนำเข้าและขนส่ง AEA ไปยัง fatty acid amide hydrolase (FAAH) เพื่อทำลาย (catabolism) (Elmes et al. 2015) และ CBD ยังลด hydrolysis ของ endocannabinoids โดย monoacylglycerol lipase (MAGL) (Ligresti et al. 2016; Campos et al. 2012) นอกจากนี้ CBD ยังช่วยเสริมการยับยั้ง adenosine uptake และออกฤทธิ์เป็น agonist ที่ transient receptor potential vanilloid ion channel TRPV1 และ serotonergic 5-HT1A receptors (Boggs et al. 2018; Campos et al. 2017) CBD เป็นสาร cannabinoid ที่ค่อนข้างปลอดภัยมากกว่า เมื่อเทียบกับ THC มีการให้ CBD ในขนาดสูง คือ 1500 mg ต่อวัน ในคน พบว่าผู้ป่วย/อาสาสมัคร ทนต่อ CBD ได้ค่อนข้างดี (Boggs et al. 2018) ทั้ง THC และ CBD เป็น substrate และตัวยับยั้งเอนไซม์ cytochrome P450 ซึ่งเกี่ยวข้องกับการเปลี่ยนแปลงยาในร่างกาย (biotransformation) เมื่อมีการให้ร่วมกับ ยาอื่น ๆ อาจเกิดปฏิกิริยาระหว่างยากับยาได้ (Rong et al. 2017)

CBD จัดเป็นสารจำพวก cannabinoid ที่มีฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาค่อนข้างกว้าง และมีการทดลองนำมาใช้ทางคลินิก (Campos et al. 2017) เช่น อาการปวดเรื้อรัง อาการปวดจากข้ออักเสบ ภาวะวิตกกังวล ซึมเศร้า และความผิดปกติของการนอน (Corroon & Phillips 2018) แม้จะมีรายงานว่า CBD มีฤทธิ์ต้านออกซิเดชัน ด้านการอักเสบ ป้องกันเซลล์ประสาท (neuroprotective) ด้านการชัก ด้านอาเจียน และระงับปวด (Campos et al. 2016) แต่ประสิทธิภาพของ CBD ที่นำมาใช้ทางการแพทย์ ได้แก่ การใช้ในโรคลมชัก อาการ

ปวดเรื้อรัง และอาการคลื่นไส้ อาเจียนจากการได้รับเคมีบำบัดที่ไม่สามารถควบคุมอาการอาเจียนด้วยยาต้านอาเจียนมาตรฐาน ซึ่งยังจัดว่าค่อนข้างน้อย (Bonaccorso et al. 2019)

มีหลายการศึกษาเสนอแนะว่า ความบกพร่องของระบบ endocannabinoid system (ECS) สามารถพัฒนาให้เกิดโรคทางจิตเวช โดยเฉพาะความผิดปกติของอารมณ์ โรคจิตเภท ซึมเศร้า วิตกกังวล และความผิดปกติทางจิตเวชอื่น ๆ ซึ่งมีการเสนอว่า CBD น่าจะนำมาใช้สำหรับรักษาความผิดปกติของโรคทางจิตเวชเหล่านี้ได้ (Calapai et al. 2019) โดยในบทความนี้ จะเป็นการรวบรวมข้อมูลหลักฐานต่าง ๆ ที่เกี่ยวข้องกับประสิทธิภาพของการใช้ CBD ในผู้ป่วยทางจิตเวช ได้แก่ ความผิดปกติจากการเสพติด ความผิดปกติทางจิต ความผิดปกติของอาการวิตกกังวล ความผิดปกติของอารมณ์ และความผิดปกติทางจิตเวชอื่น ๆ เป็นต้น

2. CBD กับการเสพติด/สารเสพติด (substance use disorders)

eCBS จะเกี่ยวข้องกับพฤติกรรมความต้องการเสพติด/สาร โดยผ่านทางระบบ reward และ plasticity ในสมอง (Bonaccorso et al. 2019) การใช้ในทางที่ผิด จะเหนี่ยวนำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงในสมอง (neuroplasticity) ในส่วนของ reward pathway ในสมอง โดยเฉพาะที่บริเวณสมองส่วน nucleus accumbens ทำให้มีการพัฒนาและการแสดงพฤติกรรมของการติดยา การกระตุ้น dopaminergic pathway ซึ่งเชื่อมโยงสมองบริเวณ ventral tegmental area, ventral striatum และ nucleus accumbens มีบทบาทสำคัญในวงจร reward (Chye et al. 2019) ในโมเดลสัตว์ทดลอง พบ CB1 receptor ในเซลล์ประสาท dopamine บริเวณ nucleus accumbens และ dorsal striatum ขณะที่พบ CB2 receptor ในเซลล์ประสาท dopamine บริเวณ ventral tegmental area ซึ่งสัมพันธ์กับพฤติกรรมเสริมแรงของยา (drug reinforcement behavior) (Xi et al. 2011) นอกจากนี้ยังพบ CB1 receptors ในวงจร corticostriatum ซึ่งการเปลี่ยนแปลงของ eCBS อาจทำให้เกิดการควบคุมที่ผิดปกติ (dysregulation) ของเซลล์ประสาท glutamatergic ที่บริเวณ cortex ซึ่งมีผลต่อกระบวนการ neuroplasticity (Chye et al. 2019)

CBD สามารถรบกวนทั้งด้านความอยากยาและอาการถอนยา CBD อาจมีคุณสมบัติต้านการติดยา โดยมีสมมุติฐานกลไกที่สัมพันธ์กับการที่ CBD มีผล modulate ระบบ endocannabinoid, serotonergic และ glutamatergic สำหรับการต้านการติดยา CBD มีฤทธิ์เป็น agonist ที่ 5-HT1A receptors ทำให้ลดความอยากยา และช่วยลดการกลับไปเสพติดโดยการควบคุมระบบ drug reward อาการวิตกกังวล และปรับปรุงระบบการจัดการความเครียด (Prud'Homme et al. 2015) นอกจากนี้ CBD ยังออกฤทธิ์โดยควบคุมสัญญาณ glutamatergic โดย modulate ระบบ serotonergic และ endocannabinoid ซึ่งกลไกนี้อาจมีบทบาทในการรักษาพฤติกรรมติดยา (Rodríguez-Muñoz et al. 2016)

การศึกษาทางพรีคลินิก พบว่า CBD สามารถผันกลับผลการทดสอบ conditioned place preference ที่เหนี่ยวนำโดย synthetic THC, cocaine และ amphetamine (Parker et al. 2004) สาร CBD ช่วยบรรเทาพฤติกรรมแสวงหายา (drug seeking) ในหนูแรทที่ติดแอลกอฮอล์และ cocaine โดยที่ไม่เหนี่ยวนำให้เกิดการติดยา (tolerance), ง่วงนอน หรือรบกวนพฤติกรรมถูกระตุ้นตามปกติ (Gonzalez-Cuevas et al. 2018) การให้ CBD ติดต่อกันเป็นระยะเวลานาน ไม่เหนี่ยวนำให้เกิดการติดยาในสัตว์ฟันแทะ

การทดลองทางคลินิกเกี่ยวกับการใช้ CBD ในผู้ป่วยเสพติดยา/สารเสพติด

Hindocha et al. (2018) ได้เปรียบเทียบผลของ CBD ขนาด 800 mg กับ placebo เมื่อให้โดยวิธีรับประทานในผู้ติดยาหลังจากอดบุหรี่ 1 คืน พบระดับ attentional bias เพิ่มขึ้น ต่อการกระตุ้นด้วยยาและอาหาร (ซึ่งใช้เป็น marker ของการอยากบุหรี่ในช่วงที่อด) ในกลุ่ม placebo แต่ไม่พบในกลุ่มที่ได้รับ CBD และไม่พบอาการแสดงความอยากบุหรี่และอาการถอนในกลุ่ม CBD แต่จะมีระดับความสนุกสนาน (pleasantness) ลดลงระหว่างการอดบุหรี่ เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่ม placebo

การศึกษานำร่องแบบสุ่มควบคุมปกปิดสองทาง (double-blinded randomized controlled trial (RCT)) ในผู้ติดยา opioid ซึ่งขาดยาไปอย่างน้อย 7 วัน ถูกสุ่มให้ได้รับ CBD หรือ placebo เป็นระยะเวลา 3 วัน ในผู้เข้าร่วมที่ได้รับ CBD พบว่ามีความอยากยา (subjective cue-induced craving) ลดลงได้นานถึง 7 วัน หลังจากสิ้นสุดการได้รับ CBD (Hurd et al. 2015)

การศึกษาแบบ A double-blind RCT (Allsop et al. 2014) ในผู้ป่วยในที่ติดกัญชา ในระหว่าง detoxification โดยได้รับ nabiximols ในรูป oromucosal spray (THC ขนาด 86.4 mg/CBD ขนาด 80 mg) เป็นระยะเวลา 6 วัน เปรียบเทียบกับกลุ่ม placebo พบว่าในกลุ่มที่ได้รับ nabiximols จะมีการออกจากการศึกษา (dropouts) ในอัตราที่ต่ำกว่า และมีอาการถอนยาและอยากยาลดลงอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับกลุ่ม placebo อย่างไรก็ตาม อัตราการ relapse หลังจากติดตามที่ 28 วัน ไม่มีความแตกต่างกันระหว่างกลุ่มที่ได้รับ nabiximols กับกลุ่ม placebo

การศึกษานำร่องแบบ RCT ในผู้ที่เสพยาพิษ เป็นระยะเวลา 8 สัปดาห์ โดย 4 สัปดาห์ เสพพิษตามปกติ และอีก 4 สัปดาห์ หยุดเสพยาพิษ โดยได้รับ nabiximols ขนาดสูง (THC ขนาดสูงสุดไม่เกิน 108 mg/CBD ขนาดสูงสุดไม่เกิน 100 mg) เปรียบเทียบกับกลุ่ม placebo เพื่อประเมินประสิทธิภาพของอาการถอนยาและอาการขาดยา พบว่ากลุ่มที่ได้รับ nabiximols สามารถลดอาการถอนยาและอยากยา (Trigo et al. 2018)

ในการศึกษาแบบ RCT ในผู้ที่เสพยาสูบ มีการประเมินทั้งประสิทธิภาพและความทนต่อยา nabiximols โดยปรับเพิ่มขนาดยา (THC ขนาดสูงสุดไม่เกิน 113.4 mg / CBD ขนาดสูงสุดไม่เกิน 105 mg ทุกวัน) เปรียบเทียบกับกลุ่ม placebo เป็นระยะเวลา 12 สัปดาห์ (Trigo et al. 2018) โดยทั้ง 2 กลุ่ม ได้รับ Motivational Enhancement (MET) และ Cognitive Behavioural Therapy (CBT) ทุกสัปดาห์ ในกลุ่มที่ได้รับ nabiximols พบว่ามีประสิทธิผลในการลดความอยากกัญชา โดยไม่พบรายงานเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่รุนแรง แต่ไม่มีการเปลี่ยนแปลงอย่างมีนัยสำคัญในอัตราการหยุดยา (abstinence rate)

3. CBD และความผิดปกติทางจิต

พบความสัมพันธ์ระหว่างโรคจิตและผู้ที่เสพยาสูบ การใช้กัญชาแบบเฉียบพลัน อาจทำให้เกิดอาการทางจิต หรือคล้ายโรคจิต (Pierre et al. 2016) กัญชาอาจเป็นปัจจัยเสี่ยงในการพัฒนาเป็นโรคจิตเภท โดยจะเสี่ยงมากขึ้นในผู้ที่เสพยาสูบที่เริ่มสูบตั้งแต่อายุน้อย (younger age at first use) ใช้บ่อย และใช้เป็นระยะเวลานาน (Casadio et al. 2011) นอกจากนี้ยังพบว่าความเสี่ยงที่จะเกิดอาการของโรคจิตสัมพันธ์กับอัตราส่วนของ THC/CBD ที่ได้รับ (Di Forti et al. 2019) ในผู้ที่ได้รับตำรับที่มี THC ปริมาณสูง/ CBD ปริมาณต่ำ จะมีความปลอดภัยน้อยกว่า เมื่อเปรียบเทียบกับผู้ที่ได้รับกัญชาที่มี CBD ในปริมาณสูง (Di Forti et al. 2015) การศึกษาแบบติดตามยาว (longitudinal) เปรียบเทียบในอาสาสมัคร 3 กลุ่ม ติดตามวิเคราะห์ตัวอย่างเส้นผม คือ กลุ่มที่ใช้ THC+CBD, กลุ่มที่ใช้ THC อย่างเดียว, กลุ่มที่ไม่ใช้ THC/CBD พบว่ากลุ่มที่ใช้ THC อย่างเดียว จะมีความถี่ของความรู้สึกลึกลับผิดปกติ (unusual experiences) และอาการสิ้นยินดี (anhedonia) บ่อยกว่า เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ใช้ THC+CBD (Morgan & Curran 2008)

มีสมมุติฐานว่าการกระตุ้นมากเกินไป CB1 receptor ต่อเซลล์ประสาท GABAergic และ glutamatergic ที่เหนี่ยวนำโดยการใช้ THC บ่อย ๆ อาจมีการ modulate dopaminergic inputs ที่ส่งไป striatum (Morrison & Murray 2009) ซึ่งเกี่ยวข้องกับการที่ THC เหนี่ยวนำให้เกิดโรคจิต นอกจากนี้การกระตุ้นมากเกินไป eCBS อาจเหนี่ยวนำให้เกิดความผิดปกติของการควบคุมกระบวนการ attentional salience (Bhattacharyya et al. 2012) ซึ่งน่าจะเป็นการเปลี่ยนแปลงหลักในการเกิดโรคจิต เมื่อพิจารณาความเกี่ยวข้องของระบบ eCBS ต่อพยาธิสรีรวิทยาในโรคจิตเภท CBD น่าจะเป็นยาทางเลือกที่มีประสิทธิภาพ และมีความปลอดภัยในการรักษาโรคจิตเภท และ CBD มีคุณสมบัติในการออกฤทธิ์ต้านโรคจิตคล้ายกับ clozapine มากกว่า haloperidol (Crippa et al. 2015)

การศึกษาแบบ case-control เมื่อให้ CBD ในผู้ป่วยที่เป็นโรคจิตเภทเรื้อรัง พบว่า CBD ไม่มีผลต่อความสามารถทางด้านการรู้คิด (cognitive performances) (Hallak et al. 2010) ในการศึกษาพรีคลินิก พบว่า CBD อาจมีคุณสมบัติ pro-cognitive เมื่อให้เป็นระยะเวลาติดต่อกัน ซึ่งอาจสัมพันธ์กับการที่ CBD มีฤทธิ์ต้านการอักเสบและป้องกันเซลล์ประสาท (Gomes et al. 2015) การให้ CBD ขนาด 600 mg โดยวิธี

รับประทานในผู้ที่มีสุขภาพดี พบว่าสามารถยับยั้งการเกิดโรคจิตหวาดระแวง (paranoia) และความจำบกพร่องแบบครั้งคราวที่เหนี่ยวนำโดย THC ได้ (Englund et al. 2013)

มีการตั้งสมมติฐานกลไกการออกฤทธิ์ต้านโรคจิตของ CBD ได้แก่ facilitation ของการส่งสัญญาณ endocannabinoid (Pisanti et al. 2017) การที่ CBD ออกฤทธิ์เป็น partial agonist ที่ dopamine D2 receptors คล้ายกับ aripiprazole ซึ่งเป็น atypical anti-psychotic (Seeman, 2016) และการกระตุ้น TRPV1 receptor ซึ่งจะ facilitate การหลั่ง glutamate ที่บริเวณ pre-synapse (Campos et al. 2012) นอกจากนี้ยังพบระดับ anandamide หรือมีอีกชื่อว่า *N*-arachidonylethanolamine (AEA) เพิ่มขึ้น ในน้ำไขสันหลัง ซึ่งสัมพันธ์แบบผกผัน (inverse) กับอาการโรคจิต (Giuffrida et al. 2004a, b) และความถี่ของการใช้กัญชา (Leweke et al. 2007)

การศึกษาในสัตว์ทดลองเกี่ยวกับตำแหน่งของสมองและกลไกการออกฤทธิ์ต้านโรคจิตของ CBD พบว่าทั้ง CBD และ clozapine เพิ่มการกระตุ้นเซลล์ประสาท ซึ่งตรวจวัดด้วย cFos-protein expression (ใช้เป็น marker สำหรับ neuronal activity) ในสมอง prefrontal cortex ยกเว้น haloperidol ที่มี cFos เพิ่มในสมองส่วน dorsal striatum ซึ่งอาจสะท้อนถึงอาการข้างเคียงด้านการเคลื่อนไหว นอกจากนี้ยังพบ cFos เพิ่มขึ้นในสมองส่วน nucleus accumbens ในกลุ่มที่ได้รับ CBD การบริหาร CBD (ขนาด 10 mg) โดยการฉีดเข้าในโพรงสมอง (cerebroventricular) จะเสริม cFos expression ในสภาวะตื่น (waking) ซึ่งสัมพันธ์กับบริเวณสมอง hypothalamus และ dorsal raphe nucleus การบริหารโดยการฉีด CBD เข้าทางโพรงสมอง จะเสริมระดับ dopamine นอกเซลล์ในสมองส่วน nucleus accumbens (Campos et al. 2012)

การศึกษาในโมเดลสัตว์ทดลองที่เกี่ยวข้องกับการกระตุ้นระบบประสาท dopamine พบว่า CBD ขนาดที่มีฤทธิ์ต้านโรคจิต (ขนาด 60–120 mg/kg) จะสูงกว่าขนาดที่ลดวิตกกังวล และผันกลับ (reverse) พฤติกรรมบกพร่องที่เหนี่ยวนำโดย NMDA receptor antagonist MK-801 (Campos et al. 2012)

CBD และ anandamide กระตุ้น TRPV1 channels เช่นกัน กลไกนี้อาจช่วย facilitate การหลั่ง glutamate บริเวณ pre-synapse ซึ่งเกี่ยวข้องกับความสามารถของ CBD ในการผันกลับการบกพร่องของ prepulse inhibition ที่เหนี่ยวนำโดย MK-801 ซึ่งเป็น NMDA receptor antagonist (Campos et al. 2012)

กลไกอื่น ๆ ที่ช่วยอธิบายฤทธิ์ต้านโรคจิตของ CBD คือ การที่ CBD ช่วย facilitate การส่งสัญญาณประสาท 5-HT_{1A} mediated neurotransmission ผลนี้พบในยา aripiprazole ซึ่งเป็นยาต้านโรคจิตกลุ่ม atypical ที่มีฤทธิ์เป็น partial agonist ที่ 5-HT_{1A} receptor และการที่ CBD มีฤทธิ์ต้านการอักเสบและป้องกันเซลล์ประสาท (Campos et al. 2012)

การทดลองทางคลินิกเกี่ยวกับความผิดปกติทางจิต

การศึกษาแบบ double-blind RCT เปรียบเทียบ CBD และ amisulpride (ได้รับ CBD หรือ amisulpride ขนาดสูงสุดไม่เกิน 800 mg/วัน) ในผู้ป่วยในที่เป็นโรคจิตเภทระหว่างที่มีอาการกำเริบเฉียบพลัน หลังจากการรักษาเป็นเวลา 4 สัปดาห์ พบว่าประสิทธิภาพของทั้งกลุ่มที่ได้รับ CBD และ amisulpride มีคะแนน Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) และ Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS) ลดลงคล้ายกัน แต่กลุ่มที่ได้รับ CBD พบอาการไม่พึงประสงค์ที่น้อยกว่า พบระดับ AEA ในพลาสมา ในกลุ่มที่ได้รับ CBD สูงกว่าในกลุ่มที่ได้รับ amisulpride โดยมีความสัมพันธ์ระหว่างระดับ AEA ที่เพิ่มขึ้นและอาการโรคจิตที่ลดลงอย่างมีนัยสำคัญ (Leweke et al. 2012a) และมีการศึกษาทางคลินิกแบบข้ามสลับ (cross-over) ในผู้ป่วยโรคจิตเภทที่มีอาการเฉียบพลันครั้งแรก (Leweke et al. 2012a, b) โดยได้รับ CBD ขนาด 600 mg เป็นเวลา 14 วัน ตามด้วยการได้รับ placebo เป็นเวลา 14 วัน หรือในทางกลับกัน ไม่พบนัยสำคัญของการลดลงของคะแนนรวม PANSS

การศึกษาแบบ multicentre RCT (McGuire et al. 2018) ผลของ CBD ในผู้ป่วยโรคจิตเภทเรื้อรัง โดยผู้ป่วยโรคจิตเรื้อรังที่ตอบสนองบางส่วน สุ่มให้ได้รับ CBD (ขนาด 1000 mg/วัน) หรือ placebo โดยการให้เสริมกับการได้รับยาต้านโรคจิตตามปกติ พบว่ากลุ่มที่ได้รับ CBD มีอาการด้านบวกลดลงอย่างมีนัยสำคัญ แต่ไม่พบอาการด้านลบลดลงอย่างมีนัยสำคัญ เมื่อเทียบกับกลุ่ม placebo โดยไม่มีผลต่อการทดสอบด้านการรู้คิด (cognitive test)

4. CBD และความผิดปกติของวิตกกังวล

eCBS เกี่ยวข้องกับการควบคุมการทำงานของระบบต่าง ๆ ของร่างกายหลายอย่าง รวมทั้งพฤติกรรมด้านอารมณ์ ซึ่งสัมพันธ์กับทั้งการเรียนรู้และการตอบสนองต่อเหตุการณ์ที่เกี่ยวข้องกับอารมณ์เป็นสำคัญ (Blessing et al. 2015) โดย CB1 receptor เกี่ยวข้องกับการตอบสนองต่อความเครียดแบบเฉียบพลัน และการตอบสนองต่อความกลัว/วิตกกังวล (Blessing et al. 2015)

การศึกษาพรีคลินิกพบว่าการลดลงของสัญญาณ CB1 receptor ผ่านทาง corticotropin-releasing hormone ในสมองบริเวณ amygdala ส่งผลต่อการเกิดวิตกกังวล (Gray et al., 2015) ขณะที่การกระตุ้นในบริเวณดังกล่าว จะกระตุ้นการเกิด negative feedback ของการตอบสนองทาง neuroendocrine ต่อความเครียด ชัดขวางอาการไม่พึงประสงค์ของภาวะเครียดเรื้อรัง (Evanson et al. 2010)

มีการทดสอบคุณสมบัติของ CBD ในการลดวิตกกังวลในโมเดลสัตว์ทดลอง ซึ่งคุณสมบัตินี้ อาจเป็นผลของ CBD ออกฤทธิ์ที่ postsynaptic 5-HT_{1A} receptors (Lee et al. 2017) นอกจากนี้ มีหลักฐานจากพรี

คลินิกเกี่ยวกับผลของ CBD ต่อกระบวนการบันทึกความจำความกลัวที่ชี้ว่า CBD ลดความกลัวที่เคยเรียนรู้มาก่อน ซึ่งอาจสัมพันธ์กับการลดการตอบสนองแบบอัตโนมัติแบบเฉียบพลันต่อความเครียด ในขณะที่การสูญเสียความทรงจำเกี่ยวกับความกลัวอาจเกิดจากการกระตุ้น CB1 receptors โดยอ้อม อาจมีกลไกอื่น ๆ ที่สัมพันธ์กับคุณสมบัติลดวิตกกังวลของ CBD เช่น การเปลี่ยนแปลงการไหลเวียนเลือดในสมองบริเวณ limbic และ paralimbic (Campos et al. 2012; Crippa et al. 2011)

สารที่ออกฤทธิ์โดยตรงที่ eCBS เช่น THC, CB1 agonists และตัวยับยั้ง FAAH แสดงฤทธิ์แบบ biphasic effect กล่าวคือ ที่ขนาดต่ำ มีฤทธิ์ลดวิตกกังวล ขณะที่ขนาดสูง จะทำให้วิตกกังวล (Parolaro et al. 2010) การใช้กัญชาจะสัมพันธ์กับการเกิดอาการ dysphoria, วิตกกังวล และ panic โดยเฉพาะเมื่อได้รับ THC ในขนาดที่สูงขึ้น (Parolaro et al. 2010) ในโมเดลวิตกกังวลทั่วไป พบว่า CBD ไม่ทำให้เกิดอาการวิตกกังวล แม้ว่าจะให้ในขนาดที่สูง (Bitencourt & Takahashi 2018)

การศึกษาแบบ double-blind RCT ในอาสาสมัครสุขภาพดี โดยได้รับ CBD ขนาด 150, 300 หรือ 600 mg ครั้งเดียว ในรูปผง (ความบริสุทธิ์ 99.9%) ในการทดสอบ Simulated Public Speaking Test (SPST) พบว่าเฉพาะที่ขนาด 300 mg เป็นขนาดที่เหมาะสมสำหรับการรักษาวิตกกังวลที่เหนียวนำโดย SPST เมื่อเปรียบเทียบกับ placebo (Linares et al. 2018a)

การศึกษาแบบ double-blind placebo controlled RCT ผลของการให้ CBD ขนาด 300 mg ครั้งเดียว เปรียบเทียบกับการให้ยา ipsapirone ขนาด 5 mg และ diazepam ขนาด 10 mg ในนักศึกษา มหาวิทยาลัยสุขภาพดี จำนวน 40 ราย ที่ได้รับการทดสอบ SPST พบว่า ipsapirone ลดวิตกกังวลที่เหนียวนำโดย SPST ส่วน CBD ลดวิตกกังวลหลังทำ SPST และ diazepam ทำให้มีอาการง่วงนอนอย่างมีนัยสำคัญ แต่ไม่มีผลในการลดวิตกกังวลที่เหนียวนำโดยการทดสอบ speech test (Zuardi et al. 1993)

สำหรับข้อมูลการเกิดอันตรกิริยาต่อกันระหว่างยา เนื่องจาก CBD ถูกแปรสภาพโดย CYP3A4 และ CYP2C19 isoenzymes ดังนั้นจึงมีโอกาสเกิดอันตรกิริยากับยาที่เป็นตัวยับยั้ง หรือตัวเหนียวนำของ CYP3A4 และ CYP2C19 นอกจากนั้น CBD ยังเป็นตัวยับยั้งที่แรงของ CYP2C19, CYP2D6 และ CYP2C9 การให้ CBD ร่วมกับยาต้านการชัก เช่น topiramate, eslicarbazepine, zonisamide, rufinamide อาจทำให้ระดับยาเหล่านี้ในซีรัมเพิ่มขึ้น (Samanta, 2019)

การศึกษาพรีคลินิกเพื่อประเมินความผิดปกติที่สัมพันธ์กับภาวะวิตกกังวลโดยให้ CBD เป็นระยะเวลา นาน ในหนูถีบจักรที่ทำให้เกิดความเครียดเรื้อรัง พบว่ามีระดับ hippocampal proliferation เพิ่มขึ้นหลังจาก ให้ CBD ติดต่อกัน (Campos et al. 2013) ซึ่งชี้แนะว่าฤทธิ์ pro-neurogenic ของ CBD อาจช่วยลดวิตก

สัตว์ทดลอง กลไกดังกล่าว อาจเกี่ยวข้องกับเช่นกันกับระดับ 5-HT และ glutamate นอกเซลล์ที่เพิ่มขึ้นใน ventromedial prefrontal cortex ซึ่งอาจอธิบายผลของ CBD หนึ่งย่นำด้านซึมเศร้าเฉียบพลัน (Linge et al. 2016) นอกจากนี้ CBD อาจสัมพันธ์กับฤทธิ์ทางอ้อมใน serotonin pathways ผ่านการเพิ่มของระดับ tryptophan (Jenny et al. 2010)

6. CBD และความผิดปกติทางจิตเวชอื่น ๆ

ภาวะสมองเสื่อม (Neurocognitive disorders)

มีรายงานว่า CBD มีคุณสมบัติต้านออกซิเดชัน ต้านการอักเสบ, ต้าน apoptosis และ ป้องกันเซลล์ประสาท (Bonaccorso et al. 2019) โดยคาดว่าผลเหล่านี้ น่าจะสัมพันธ์กับโครงสร้าง และ stereochemistry ของ CBD มากกว่าการจับที่ CB receptor (Aso et al. 2016a) ผลต้านการอักเสบของ CBD อาจช่วยให้อาการผิดปกติของระบบประสาทดีขึ้น เช่น ในผู้ป่วยเยื่อหุ้มสมองอักเสบ (meningitis) หรือ โรคสมองจากตับ (Avraham et al. 2011) และโรค metabolic เช่น โรคเบาหวานที่สัมพันธ์กับ dementia (Brook et al. 2019) นอกจากนี้การศึกษาในโมเดลหนูถีบจักรที่เป็น Alzheimer dementia (AD) พบว่า CBD ลดทั้ง tau protein hyperphosphorylation (Aso et al. 2016b) และลด cerebral pro-inflammatory mechanisms เช่น การสร้าง interleukins และ nitric oxide (Aso et al. 2013) ในหนูถีบจักร CBD สามารถทำให้การจดจำใบหน้า (facial recognition) (Cheng et al. 2014a, b) และความจำดีขึ้น (Fagherazzi et al. 2012) ซึ่งมีบทบาทที่เฉพาะสัมพันธ์กับความกลัว อารมณ์ ความจำ (Stern et al. 2018)

มีการศึกษาทางคลินิก โดยแบ่งผู้ใช้กัญชาจำนวน 134 ราย เป็นกลุ่มที่ได้รับกัญชาที่มี CBD สูง และกลุ่มที่ได้รับกัญชาที่มี CBD ต่ำ (อัตราส่วน CBD/THC = 0.64 และ 0.02 ตามลำดับ) และประเมินความจำ และอาการ psychotomimetic ทั้งช่วงได้รับยาและช่วงหยุดยา ในกลุ่มที่ได้รับกัญชาที่มี CBD ต่ำ จะสัมพันธ์กับความบกพร่องของการจำข้อความ (prose recall) แบบเฉียบพลัน และแบบ delayed (Morgan et al. 2010a) นอกจากนี้ในกลุ่มที่ได้รับกัญชาที่มีอัตราส่วนของ THC/CBD สูงกว่า พบว่ามีผลกระทบทางลบต่อความจำและจิตสุขภาพ (psychological well-being) (Morgan et al. 2012) นอกจากนี้ผู้ที่ใช้กัญชาทุกวัน หลังจากได้รับ CBD ขนาด 200 mg/วัน เป็นเวลา 10 สัปดาห์ พบว่ามีการทำงานดีขึ้นทางด้าน attentional switching, verbal learning, และ memory functioning (Solowij et al. 2018)

CBD มีบทบาทในการป้องกันเซลล์ประสาทในผู้เสพยาเสพติด โดยการรบกวน THC หนึ่งย่นำ hippocampal volume reduction (Yücel et al. 2016) และทำให้ความจำดีขึ้น (Morgan et al. 2010b) และลดอาการซึมเศร้าและอาการทางจิตที่สัมพันธ์กับ THC (Morgan & Curran, 2008; Solowij et al. 2018)

CBD เพิ่มความเข้มข้นของแคลเซียมภายในเซลล์ผ่านทาง การนำเข้าและการปลดปล่อยโดย mitochondria และ/หรือ กระตุ้น type-L voltage-gated calcium channels ในเซลล์ประสาทของสมอง ส่วน hippocampus CBD ยังมีฤทธิ์ที่แรงในการยับยั้ง oxidative และ nitrosative stress เป็นกลไกซึ่งสัมพันธ์กับผลที่เป็น neuroprotective ในการนำมาใช้รักษาโรค โดย CBD ลดการถูกทำลายของเซลล์ประสาทที่เกิดจากการตกตะกอนโปรตีน β -amyloid และบรรเทาความบกพร่องของระดับ tyrosine hydroxylase, dopamine และ GABA โดยเปลี่ยนแปลงการแสดงออกของ inducible nitric oxide synthase และลดการผลิต reactive oxygen species (ROS)-generating NADPH oxidases นอกจากนี้ การได้รับ CBD จะช่วยลดสร้าง mitochondrial superoxide จากการเหนี่ยวนำโดยภาวะน้ำตาลสูง และกระตุ้น NF- κ B ตามด้วยการแสดงออกของ adhesion molecules ICAM-1 และ VCAM-1 ร่วมกัน จึงชี้ชวนว่า CBD มีฤทธิ์ป้องกันเซลล์ประสาท ต้านออกซิเดชัน และต้านการอักเสบ โดยไม่ขึ้นกับ CB1- และ CB2 (Campos et al. 2012)

การทดลองทางคลินิกความผิดปกติทางจิตเวชอื่น ๆ ภาวะสมองเสื่อม

การศึกษาแบบ double-blind RCT (Chagas et al. 2014) ในผู้ป่วยโรค Parkinson จำนวน 21 ราย พบว่า การได้รับ CBD ขนาด 300 mg เพิ่มคุณภาพชีวิตในด้านกิจวัตรประจำวันให้ดีขึ้น อย่างไรก็ตามในผู้ป่วยโรค Huntington ที่อยู่ในช่วงไม่ได้รับยา (drug free) หลังจากให้ CBD เป็นเวลา 6 สัปดาห์ พบว่าไม่ทำให้อาการทางคลินิกดีขึ้นหรือเกิดอาการข้างเคียง (Consroe et al. 1991) นอกจากนี้ในการทดลองโดย López-Sendón Moreno et al. (2016) ในผู้ป่วยโรค Huntington ไม่มีผลเปลี่ยนแปลงอาการด้านการเคลื่อนไหว การรู้คิด หรือทางจิต หลังจากการได้รับ Sativex® (ประกอบด้วย THC ขนาด 2.7 mg /CBD ขนาด 2.5 mg ต่อ spray) เป็นระยะเวลา 12 สัปดาห์

7. ความผิดปกติของการนอนหลับ

มีหลักฐานว่า eCBS modulation อาจมีบทบาทในการรักษาความผิดปกติของการนอนหลับ (Bonaccorso et al. 2019) ในการศึกษาในสัตว์ทดลอง การลดลงของ eCBS activity ทำให้เพิ่มการตื่น (waking) ในขณะที่การกระตุ้น จะช่วยเสริมการนอนหลับในสัตว์ฟันแทะ (Murillo-Rodríguez et al. 2016)

CBD ออกฤทธิ์แบบ dual effect ต่อ sleep latency โดยที่ขนาดต่ำ จะลดระยะเวลาตั้งแต่เริ่มนอนจนถึงเริ่มหลับ (time to sleep onset) และที่ขนาดสูงจะเพิ่มเวลาระยะเวลาตั้งแต่เริ่มนอนจนถึงเริ่มหลับ (Babson et al. 2017) CBD อาจออกฤทธิ์ที่ circadian clock genes และการผลิต melatonin (Lafaye et al. 2018) นอกจากนี้การศึกษาพรีคลินิก โดยฉีด CBD เข้าที่สมอง (intracerebral perfusion) สามารถป้องกัน sleep rebound หลังจากการอดนอน (total sleep deprivation) (Murillo-Rodríguez et al. 2011) และเพิ่มความตื่นในช่วงสว่าง (wakefulness in the lights-on period) ซึ่งสนับสนุนผลทางคลินิก

ของ CBD ที่ทำให้ตื่นตัว และบรรเทาอาการง่วงซึม (Babson et al. 2017) ในทางตรงข้าม CBD ก็เหนียวนำให้ง่วงนอน ซึ่งพบได้ทั้งในการศึกษาในสัตว์ทดลองและในคน อาจเนื่องมาจาก down-regulation ของ corticotropin releasing hormone (CRH)-related gene (Lafaye et al. 2019) การศึกษาในโมเดล PTSD ในหนูถีบจักร ฉีด CBD เข้าในสมองบริเวณ amygdala จะลดทั้งอาการวิตกกังวลและผันกลับ (reversed) การยับยั้ง REM ที่สัมพันธ์กับวิตกกังวล (Hsiao et al. 2012) อย่างไรก็ตาม การให้ CBD ขนาด 300 mg ทันที (acute) ในอาสาสมัครสุขภาพดี ไม่พบการรบกวนวงจรตื่น-หลับ (sleep-wake cycle) ของอาสาสมัคร (Linares et al. 2016)

Carlini & Cunha (1981) ได้รายงานเป็นครั้งแรกเกี่ยวกับผลทำให้ง่วงนอน ของ CBD ในประชากรสุขภาพดี CBD (สารหลักใน nabiximols) อาจช่วยให้การนอนหลับระยะสั้นดีขึ้นในผู้ป่วยที่มีความผิดปกติของการนอนหลับ ซึ่งมีสาเหตุจาก obstructive sleep apnoea, fibromyalgia, ปวดเรื้อรัง, หรือโรคปลอกประสาทเสื่อม (multiple sclerosis) (Bonaccorso et al. 2019)

จากการศึกษา retrospective case-series พบว่า CBD ไม่ได้ทำให้ปัญหาการนอนหลับดีขึ้นในระหว่างการทดลองเป็นเวลา 3 เดือน (Shannon et al. 2019) การที่ข้อมูลรายงานไม่ไปในทางเดียวกัน (inconsistent) อาจเนื่องจากขนาด CBD ที่ใช้แตกต่างกัน (Zhornitsky & Potvin 2012) หรือการให้ CBD ร่วมกับ THC (Nicholson et al. 2004) การศึกษาแบบ RCT (Linares et al. 2018b) ในอาสาสมัครสุขภาพดี จำนวน 27 ราย แบ่งเป็นกลุ่มที่ได้รับ CBD ขนาด 300 mg หรือ placebo แต่พบว่าการให้ CBD โดยวิธีรับประทาน แบบเฉียบพลัน (acute) ไม่มีผลใด ๆ ต่อการควบคุมวงจรตื่น-หลับ หรือรูปแบบการหลับ

8. ความผิดปกติของการกิน

การใช้ Marinol® (dronabinol) ทางการแพทย์ ซึ่งเป็น THC ที่ได้จากการสังเคราะห์ โดยได้รับการรับรองในปี ค.ศ. 1985 สำหรับบรรเทาอาการคลื่นไส้อาเจียนจากการได้รับเคมีบำบัดในผู้ป่วยมะเร็งที่ดื้อต่อยาต้านอาเจียนมาตรฐาน และในปี ค.ศ. 1992 ได้รับการรับรองสำหรับเหนียวนำให้ออยากอาหารในผู้ป่วย AIDS ที่ผอมแห้ง (cachexia) ทำนองเดียวกัน Nabilone® (cannabinoid ที่ได้จากการสังเคราะห์เลียนแบบ (mimic) THC) ได้รับการรับรองในปี ค.ศ. 1985 เช่นกัน สำหรับบรรเทาอาการคลื่นไส้อาเจียนจากการได้รับเคมีบำบัดในผู้ป่วยมะเร็ง (Marco et al. 2011)

Rimonabant® เป็นยาลดความอ้วนที่ทำให้ไม่อยากอาหาร ออกฤทธิ์เป็น antagonist ที่ CB1 receptors เคยได้รับการรับรองสำหรับรักษาทั้งโรคอ้วนและ metabolic syndrome แต่ถูกถอนไปในปี ค.ศ. 2008 เนื่องจากเกิดอาการทางจิตที่รุนแรง (Waterlow & Chrisp 2008) THC และสารประกอบอื่น ๆ ในกัญชา อาจมีผลช่วยทำให้ออยากอาหารและน้ำหนักเพิ่ม (Bonaccorso et al. 2019) แต่อย่างไรก็ตาม ในโมเดลสัตว์ทดลอง CBD ลดการกินอาหาร ทั้งในรูปแบบ CBD เดี่ยว และการให้ร่วมกับอนุพันธ์ของ cannabinoid

อื่น ๆ (Farrimond et al. 2012) ในโมเดลที่ใช้หนูแรท การให้ leptin และ CBD ร่วมกัน ไม่ได้ลดความอยากอาหาร หรือลดน้ำหนักตัว (Wierucka-Rybak et al. 2014)

9. โรคย้ำคิดย้ำทำ (Obsessive-compulsive disorder, OCD)

ผลลวิตกกังวลของ CBD อาจนำมาใช้ในผู้ที่มีอาการย้ำคิดย้ำทำ (Crippa et al. 2018) การเพิ่ม (potentiation) การส่งสัญญาณประสาทของ AEA อาจสัมพันธ์กับการลดอาการย้ำทำ (Campos et al. 2012) CBD อาจ modulate serotonergic neurotransmission (Campos et al. 2016) ซึ่งเกี่ยวข้องกับพยาธิสรีระของโรคย้ำคิดย้ำทำ การประเมินผลของ CBD โดยใช้โมเดลสัตว์ทดลองที่มีพฤติกรรมย้ำทำ โดยทดสอบด้วยการฝังก้อนหิน (marble burying test (MBT)) พบว่า CBD มีประสิทธิภาพในการลดจำนวนก้อนหินที่ถูกฝัง (buried marbles) นอกจากนี้ CBD มีผลด้านการย้ำทำในการฝังซ้ำ ๆ (repetitive burying) ที่เหนียวแน่นโดย meta-chlorophenylpiperazine (mCPP) (Nardo et al. 2014)

CBD สามารถส่งเสริม eCB-mediated neurotransmission ซึ่งจะลดพฤติกรรมที่กระทำซ้ำ ๆ (repetitive behavior) โดยอาจเกี่ยวข้องกับลดการส่งสัญญาณประสาท glutamate และ eCBs สามารถลดการหลั่งสารสื่อประสาทได้หลายชนิด เช่น glutamate ซึ่งเป็นสารสื่อประสาทหลักของ cortico-striato thalamo-cortical circuitry ซึ่งเกี่ยวข้องกับพยาธิสรีระของ OCD ยาที่เป็น anti-glutamatergic drugs เช่น riluzole และ memantine จะลดพฤติกรรม marble burying และน่าจะมีประโยชน์ทางคลินิกสำหรับรักษา OCD (Campos et al. 2012)

10. ภาวะผิดปกติทางจิตจากเหตุการณ์รุนแรง (Post-traumatic stress disorder, PTSD)

ภาวะผิดปกติทางจิตจากเหตุการณ์รุนแรง อาจพัฒนาเป็นการตอบสนองหรือการปรับตัวที่ไม่เหมาะสม (maladaptive response) หลังจากประสบกับเหตุการณ์ที่ร้ายแรง (Bitencourt & Takahashi 2018) ความบกพร่องของการควบคุมระบบ eCBS อาจเอื้อต่อการเกิดความผิดปกติที่สัมพันธ์กับความเครียด (stress-related disorders) (Heitland et al. 2012) eCBs เกี่ยวข้องกับการตอบสนองความเครียด, การทำงานของ limbic system และการปรับการทำงานของ hypothalamic-pituitary-adrenal axis กลไกเหล่านี้สัมพันธ์กับการพัฒนาเป็น PTSD (Hill et al. 2018) การยับยั้ง eCBS สามารถเพิ่ม activity ของระบบที่เกี่ยวข้องกับความเครียด ในที่สุดทำให้เกิดผล (จากความเครียด) เรื้อรัง (Evanson et al. 2010) ดังนั้น CBD อาจมีฤทธิ์ในการรักษา PTSD ผ่านทางการยับยั้งการเก็บกลับหรือยับยั้งการทำลายโดยเอนไซม์ของ endogenous cannabinoids (Bitencourt and Takahashi 2018)

CBD หรือยาที่ออกฤทธิ์ต่อ eCBS อาจมี dual ability ในการปรับทั้งกระบวนการด้านความจำ (memory processes) และลวิตกกังวล/ซึมเศร้า (Crippa et al. 2011) นอกจากนี้แล้ว CBD เป็น

agonist ที่ 5HT1A receptors ในบริเวณสมองที่สัมพันธ์กับการตอบสนองเพื่อป้องกัน (defensive responses) เช่นที่บริเวณ dorsal periaqueductal grey, bed nucleus ของ stria terminalis และ medial prefrontal cortex (Campos et al. 2012)

มีรายงานว่า CBD ลดระดับความกลัวที่เคยเรียนรู้ ขณะที่ลดการแสดงออกความกลัวแบบเฉียบพลัน ทำลายกระบวนการรวบรวมความจำ (memory reconsolidation) และเสริมกระบวนการสูญเสียดังจิต (psychological extinction) (Berardi et al. 2016; Jurkus et al. 2016) ซึ่งทั้งหมดนี้เกี่ยวข้องกับ PTSD ซึ่งสอดคล้องกับผลการวิจัยของ Das et al. (2013) ที่ศึกษาในคนสุขภาพดีที่ถูกทำให้อยู่ในสภาวะกลัว (fear-conditioning paradigm เช่น การช็อคสั้น ๆ ด้วยไฟฟ้า (brief electric shocks) ซึ่งเป็นตัวกระตุ้นแบบไม่เป็นเงื่อนไข (unconditioned stimuli)) จำนวน 48 ราย โดยทำการทดลองแบบ double-blind, placebo-controlled trial ด้วยการให้ inhaled CBD ขนาด 32 mg พบว่า CBD ช่วยเสริมการรวบรวมการสูญเสียดังจิต (fear extinction) และลดการตอบสนองต่อความกลัว นอกจากนี้การศึกษาระยะย้อนหลัง retrospective case series ทดสอบผลของ CBD โดยวิธีรับประทาน แบบเปิดเผย (open-label) ในผู้ป่วย PTSD วัยผู้ใหญ่ จำนวน 11 ราย (Elms et al. 2019) ร่วมกับการรักษาด้วยจิตบำบัดเป็นเวลา 8 สัปดาห์ พบว่า CBD มีประสิทธิภาพลดความรุนแรงของอาการ PTSD คิดเป็น 91% (10 ราย) ของจำนวนตัวอย่างทั้งหมด

ขนาดของ CBD ในรูปที่ให้ทางปาก ที่มีรายงานการศึกษาและทดลองทางคลินิกในผู้ป่วยที่มีความผิดปกติทางจิตเวช ส่วนใหญ่ใช้ในขนาด 100-800 mg/วัน (Fasinu et al. 2016)

สำหรับข้อมูลด้านความปลอดภัย ในการศึกษาในคนที่มีแนวโน้มจะใช้สารในทางที่ผิด การให้ CBD แบบเฉียบพลัน (acute) ในผู้ใหญ่ที่มีการใช้สารเพื่อความบันเทิงที่ไม่ติดยา (nondependent) ในขนาดการรักษาและขนาดสูงกว่าการรักษาในสภาวะอดอาหาร โดยวัด positive subjective symptoms พบว่าพอใจใน CBD และเต็มใจที่จะได้รับอีก ซึ่งอยู่ในช่วง acceptable placebo เปรียบเทียบกับยาอื่น ๆ เช่น ยา dronabinol และยา alprazolam พบว่ามี positive subjective มากขึ้น ซึ่งมากกว่าในผู้ที่ได้รับ CBD ในการศึกษาในคนที่ติดยาที่เป็นผู้ใหญ่ โดยการให้ CBD ขนาด 1,500 mg/วัน (750 mg วันละ 2 ครั้ง) เป็นเวลา 28 วัน พบว่าไม่มีอาการหรืออาการแสดงการถอนยา ในช่วง 6 สัปดาห์หลังการหยุดยา บ่งชี้ว่า CBD ไม่ทำให้เกิดการติดยาทางร่างกาย (physical dependence) โดยรวมยังไม่มีรายงานอาการไม่พึงประสงค์ที่สัมพันธ์กับการใช้ยาในทางที่ผิด หรือการติดยาทางร่างกายที่สัมพันธ์กับการได้รับ CBD (FDA, 2018)

3.3 บทสรุป

ข้อมูลการศึกษาทางคลินิกสนับสนุนว่า CBD มีบทบาทสำคัญและมีศักยภาพที่จะพัฒนาเป็นยาสำหรับนำมาใช้รักษาความผิดปกติทางจิตเวช เช่น โรควิตกกังวล วิตกกังวล และซึมเศร้า เป็นต้น

แต่อย่างไรก็ตามการศึกษาแบบ RCTs ยังมีจำกัด จำนวนตัวอย่างที่เข้าร่วมศึกษายังมีไม่มาก และมีความหลากหลายของประชากรที่ใช้ศึกษาและลักษณะการรักษา เช่น สูตรตำรับ ขนาด ระยะเวลาการรักษา ทำให้การแปลผลโดยรวมต่อบทบาทของ CBD ในผู้ป่วยทางจิตเวชยังไม่ชัดเจน จึงจำเป็นที่จะต้องมีการศึกษาเพื่อประเมินผลทางคลินิกของ CBD ในผู้ป่วยจำนวนมากขึ้นต่อไป

3.4 เอกสารอ้างอิง

- Allsop, D.J., Copeland, J., Lintzeris, N., Dunlop, A.J., Montebello, M., Sadler, C., et al. 2014. Nabiximols as an agonist replacement therapy during cannabis withdrawal: a randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry* 71(3): 281–291.
- Aso, E., Juvés, S., Maldonado, R., Ferrera, I. 2013. CB2 cannabinoid receptor agonist ameliorates Alzheimer-like phenotype in A α PP/PS1 mice. *J. Alzheimer Dis.* 35: 847–858.
- Aso, E., Andrés-Benito, P., Carmona, M., Maldonado, R., Ferrera, I. 2016a. Cannabinoid receptor 2 participates in Amyloid- β processing in a mouse model of Alzheimer's disease but plays a minor role in the therapeutic properties of a cannabis-based medicine. *J. Alzheimers Dis.* 51(2): 489–500.
- Aso, E., Andrés-Benito, P., Ferrera, I. 2016b. Delineating the efficacy of a cannabis-based medicine at advanced stages of dementia in a murine model. *J. Alzheimer Dis.* 54: 903–912.
- Avraham, Y., Grigoriadis, N., Poutahidis, T., Vorobiev, L., Magen, I., Ilan, Y., et al. 2011. Cannabidiol improves brain and liver function in a fulminant hepatic failure-induced model of hepatic encephalopathy in mice. *Br. J. Pharmacol.* 162(7): 1650–1658.
- Babson, K.A., Sottile, J., Cannabis, M.D. 2017. Cannabinoids, and sleep: a review of the literature. *Curr. Psychiatry Rep.* 19(4): 23.
- Berardi, A., Schelling, G., Campolongo, P. 2016. The endocannabinoid system and Post Traumatic Stress Disorder (PTSD): from preclinical findings to innovative therapeutic approaches in clinical settings. *Pharmacol. Res.* 111: 668–678.
- Bergamaschi, M.M., Queiroz, R.H., Chagas, M.H., de Oliveira, D.C., De Martinis, B.S.,

- Kapczinski, F., et al. 2011. Cannabidiol reduces the anxiety induced by simulated public speaking in treatment-naïve social phobia patients. *Neuropsychopharmacology* 36(6): 1219–1226.
- Bhattacharyya, S., Crippa, J.A., Allen, P., Martin-Santos, R., Borgwardt, S., Fusar-Poli, P., et al. 2012. Induction of psychosis by Δ^9 -tetrahydrocannabinol reflects modulation of prefrontal and striatal function during attentional salience processing. *Arch. Gen. Psychiatry* 69(1): 27–36.
- Bitencourt, R.M., Takahashi, R.N. 2018. Cannabidiol as a therapeutic alternative for posttraumatic stress disorder: from bench research to confirmation in human trials. *Front. Neurosci.* 12: 502.
- Blessing, E.M., Steenkamp, M.M., Manzanares, J., Marmar, C.R. 2015. Cannabidiol as a potential treatment for anxiety disorders. *Neurotherapeutics* 12(4): 825–836.
- Boggs, D.L., Nguyen, J.D., Morgenson, D., Taffe, M.A., Ranganathan, M. 2018. Clinical and preclinical evidence for functional interactions of cannabidiol and Δ^9 -Tetrahydrocannabinol. *Neuropsychopharmacology* 43(1): 142–154.
- Bonaccorso, S., Ricciardia, A., Zanganic, C., Chiappinic, S., Schifano, F. 2019. Cannabidiol (CBD) use in psychiatric disorders: A systematic review. *Neurotoxicology* 74: 282–298.
- Brook, E., Mamo, J., Wong, R., Al-Salami, H., Falasca, M., Lam, V. 2019. Blood-brain barrier disturbances in diabetes-associated dementia: therapeutic potential for cannabinoids. *Pharmacol. Res.* 141: 291–297.
- Calapai, G., Mannucci, C., Chinou, I., Cardia, L., Calapai, F., Sorbara, E.E., Firenzuoli, B., Ricca, V., Gensini, G.F., Firenzuoli, F. 2019. Preclinical and clinical evidence supporting use of Cannabidiol in Psychiatry. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. 2019:2509129. doi: 10.1155/2019/2509129. eCollection 2019.
- Campos, A.C., Moreira, F.A., Gomes, F.V., Del Be, E.A., Guimaraes, F.S. 2012. Multiple mechanisms involved in the large-spectrum therapeutic potential of cannabidiol in psychiatric disorders. *Phil. Trans. R. Soc. B.* 367: 3364–3378. doi:10.1098/rstb.2011.0389.
- Campos, A.C., Ortega, Z., Palazuelos, J., Fogaça, M.V., Aguiar, D.C., Díaz-Alonso, J., et al. 2013. The anxiolytic effect of cannabidiol on chronically stressed mice depends on hippocampal neurogenesis: involvement of the endocannabinoid system. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 16(6): 1407–1419.

- Campos, A.C., Fogaça, M.V., Sonogo, A.B., Guimarães, F.S. 2016. Cannabidiol, neuroprotection and neuropsychiatric disorders. *Pharmacol. Res.* 112: 119–127.
- Campos, A.C., Fogaça, M.V., Scarante, F.F., Joca, S.R.L., Sales, A.J., Gomes, F.V., et al. 2017. Plastic and neuroprotective mechanisms involved in the therapeutic effects of cannabidiol in psychiatric disorders. *Front. Pharmacol.* 23(8): 269.
- Carlini, E.A., Cunha, J.M. 1981. Hypnotic and antiepileptic effects of cannabidiol. *J. Clin. Pharmacol.* 21(S1): 417S–427S.
- Casadio, P., Fernandes, C., Murray, R.M., Di Forti, M. 2011. Cannabis use in young people: the risk for schizophrenia. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 35: 1779–1787.
- Chagas, M.H.N., Zuardi, A.W., Tumas, V., Pena-Pereira, M.A., Sobreira, E.T., Bergamaschi, M.M., et al. 2014. Effects of cannabidiol in the treatment of patients with Parkinson’s disease: an exploratory double-blind trial. *J. Psychopharmacol. (Oxford)* 28(11): 1088–1098.
- Cheng, D., Spiro, A.S., Jenner, A.M., Garner, B., Karl, T. 2014a. Long-term cannabidiol treatment prevents the development of social recognition memory deficits in alzheimer’s disease transgenic mice. *J. Alzheimer Dis.* 42(4): 1383–1396.
- Cheng, D., Low, J.K., Logge, W., Garner, B., Karl, T. 2014b. Chronic cannabidiol treatment improves social and object recognition in double transgenic APP^{swe}/PS1^{ΔE9} mice. *Psychopharmacology* 231(15): 3009–3017.
- Chye, Y., Christensen, E., Solowij, N., Yücel, M. 2019. The endocannabinoid system and cannabidiol’s promise for the treatment of substance use disorder. *Front. Psychiatry* 10: 63. <https://doi.org/10.3389/fpsyt.2019.00063>.
- Consroe, P., Laguna, J., Allender, J., Snider, S., Stern, L., Sandyk, R., Kennedy, K., Schram, K. 1991. Controlled clinical trial of cannabidiol in huntington’s disease. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 40: 701–708.
- Corroon, J., Phillips, J.A. 2018. A cross-sectional study of cannabidiol users. *Cannabis Cannabinoid Res.* 3(1): 152–161.
- Crippa, J.A., Derenusson, G.N., Ferrari, T.B., Wichert-Ana, L., Duran, F., Martin-Santos, R., et al. 2011. Neural basis of anxiolytic effects of cannabidiol (CBD) in generalized social anxiety disorder: a preliminary report. *J. Psychopharmacol. (Oxford)* 25(1): 121–130.
- Crippa, J.A., Hallak, J.E., Abilio, V.C., de Lacerda, A.L., Zuardi, A.W. 2015. Cannabidiol and

- sodium nitroprusside: two novel neuromodulatory pharmacological interventions to treat and prevent psychosis. *CNS Neurol. Disord. Drug Targets* 14(8): 970–978.
- Crippa, J.A., Guimarães, F.S., Campos, A.C., Zuardi, A.W. 2018. Translational investigation of the therapeutic potential of cannabidiol (CBD): toward a new age. *Front. Immunol.* 9: 2009.
- Das, R.K., Kamboj, S.K., Ramadas, M., Yogan, K., Gupta, V., Redman, E., et al. 2013. Cannabidiol enhances consolidation of explicit fear extinction in humans. *Psychopharmacology* 226: 781–782.
- Devane, W.A., Hanus, L., Breuer, A., Pertwee, R.G., Stevenson, L.A., Griffin, G., et al. 1992. Isolation and structure of a brain constituent that binds to the cannabinoid receptor. *Science* 258(5090): 1946–1949.
- Di Forti, M., Marconi, A., Carra, E., Fraitetta, S., Trotta, A., Bonomo, M., et al. 2015. Proportion of patients in south London with first-episode psychosis attributable to use of high potency cannabis: a case-control study. *Lancet Psychiatry* 2(3): 233–238.
- Di Forti, M., Quattrone, D., Freeman, T.P., Tripoli, G., Gayer-Anderson, C., Quigley, H., EU-GEI WP2 Group, et al. 2019. The contribution of cannabis use to variation in the incidence of psychotic disorder across Europe (EU-GEI): a multicentre case-control study. *Lancet Psychiatry*(March) pii: S2215-0366(19)30048-3.
- Elmes, M.W., Kaczocha, M., Berger, W.T., Leung, K., Ralph, B.P., Wang, L., et al. 2015. Fatty acid-binding proteins (FABPs) are intracellular carriers for Δ^9 -tetrahydrocannabinol (THC) and cannabidiol (CBD). *J. Biol. Chem.* 290(14): 8711–8721.
- Elms, L, Shannon, S, Hughes, S, Lewis, N. 2019: Cannabidiol in the Treatment of Post-Traumatic Stress Disorder: A Case Series. *J Altern Complement Med.* 25(4): 392-397.
- Englund, A., Morrison, P.D., Nottage, J., Hague, D., Kane, F., Bonaccorso, S., et al. 2013. Cannabidiol inhibits THC-elicited paranoid symptoms and hippocampal-dependent memory impairment. *J. Psychopharmacol. (Oxford)* 27(1): 19–27.
- Evanson, N.K., Tasker, J.G., Hill, M.N., Hillard, C.J., Herman, J.P. 2010. Fast feedback inhibition of the HPA axis by glucocorticoids is mediated by endocannabinoid signaling. *Endocrinology* 151: 4811–4819.
- Fagherazzi, E.V., Garcia, V.A., Maurmann, N., Bervanger, T., Halmenschlager, L.H., Busato, S.B., et al. 2012. Memory-rescuing effects of cannabidiol in an animal model of cognitive impairment relevant to neurodegenerative disorders.

- Psychopharmacology 219(4): 1133–1140.
- Farrimond, J.A., Whalley, B.J., Williams, C.M. 2012. Cannabinol and cannabidiol exert opposing effects on rat feeding patterns. *Psychopharmacology* 223(1): 117–129.
- Fasinu, P.S., et al. 2016. Current status and prospects for cannabidiol preparations as new therapeutic agents. *Pharmacotherapy* 36(7): 781-96.
- FDA. Epidiolex (cannabidiol) oral solution prescribing information. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/210365lbl.pdf. 2018. 18-9-2019.
- Giuffrida, A., Leweke, F.M., Gerth, C.W., Schreiber, D., Koethe, D., Faulhaber, J., et al. 2004a. Cerebrospinal anandamide levels are elevated in acute schizophrenia and are inversely correlated with psychotic symptoms. *Neuropsychopharmacology* 29(11): 2108–2114.
- Giuffrida, A., Leweke, F.M., Gerth, C.W., Schreiber, D., Koethe, D., Faulhaber, J., et al. 2004b. Cerebrospinal anandamide levels are elevated in acute schizophrenia and are inversely correlated with psychotic symptoms. *Neuropsychopharmacology* 29(11): 2108–2114.
- Gomes, F.V., Llorente, R., Del Bel, E.A., Viveros, M.P., López-Gallardo, M., Guimarães, F.S. 2015. Decreased glial reactivity could be involved in the antipsychotic-like effect of cannabidiol. *Schizophr. Res.* 164(1–3): 155–163.
- Gonzalez-Cuevas, G., Martin-Fardon, R., Kerr, T.M., Stouffer, D.G., Parsons, L.H., Hammell, D.C., et al. 2018. Unique treatment potential of cannabidiol for the prevention of relapse to drug use: preclinical proof of principle. *Neuropsychopharmacology* 43(10): 2036–2045.
- Gray, J.M., Vecchiarelli, H.A., Morena, M., Lee, T.T.Y., Hermanson, C.J., Kim, A.B., et al. 2015. Corticotropin-releasing hormone drives anandamide hydrolysis in the amygdala to promote anxiety. *J. Neurosci.* 35: 3879–3892.
- Hallak, J.E., Machado-de-Sousa, J.P., Crippa, J.A., Sanches, R.F., Trzesniak, C., Chaves, C., et al. 2010. Performance of schizophrenic patients in the Stroop Color Word Test and electrodermal responsiveness after acute administration of cannabidiol (CBD). *Br. J. Psychiatry* 32(1): 56–61.
- Heitland, I., Klumpers, F., Oosting, R.S., Evers, D.J.J., Leon Kenemans, J., Baas, J.M.P. 2012. Failure to extinguish fear and genetic variability in the human cannabinoid

- receptor 1. *Transl. Psychiatry* 2: e162.
- Hill, M.N., Campolongo, P., Yehuda, R., Patel, S. 2018. Integrating endocannabinoid signaling and cannabinoids into the biology and treatment of posttraumatic stress disorder. *Neuropsychopharmacology* 43(1): 80–102.
- Hindocha, C., Freeman, T.P., Grabski, M., Stroud, J.B., Crudgington, H., Davies, A.C., et al. 2018. Cannabidiol reverses attentional bias to cigarette cues in a human experimental model of tobacco withdrawal. *Addiction* 113(9): 1696–1705.
- Hsiao, Y.T., Yi, P.L., Li, C.L., Chang, F.C. 2012. Effect of cannabidiol on sleep disruption induced by the repeated combination tests consisting of open field and elevated plus maze in rats. *Neuropharmacology* 62(1): 373–384.
- Hurd, Y.L., Yoon, M., Manini, A.F., Hernandez, S., Olmedo, R., Ostman, M., et al. 2015. Early phase in the development of cannabidiol as a treatment for addiction: opioid relapse takes initial center stage. *Neurotherapeutics* 12: 807–815.
- Jenny, M., Schröcksnadel, S., Überall, F., Fuchs, D. 2010. The potential role of cannabinoids in modulating serotonergic signaling by their influence on tryptophan metabolism. *Pharmaceuticals* 3(8): 2647–2660.
- Jurkus, R., Day, H.L.L., Guimarães, F.S., Lee, J.L.C., Bertoglio, L.J., Stevenson, C.W. 2016. Cannabidiol regulation of learned fear: implications for treating anxiety-related disorders. *Front. Pharmacol.* 7: 454.
- Lafaye, G., Desterke, C., Marulaz, L., Benyamina, A. 2019. Cannabidiol affects circadian clock core complex and its regulation in microglia cells. *Addict. Biol.* 24(5): 921–934.
- Lee, J.L.C., Bertoglio, L.J., Guimarães, F.S., Stevenson, C.W. 2017. Cannabidiol regulation of emotion and emotional memory processing: relevance for treating anxiety related and substance abuse disorders. *Br. J. Pharmacol.* 174: 3242–3256.
- Leweke, F.M., Giuffrida, A., Koethe, D., Schreiber, D., Nolden, B.M., Kranaster, L., et al. 2007. Anandamide levels in cerebrospinal fluid of first-episode schizophrenic patients: impact of cannabis use. *Schizophr. Res.* 94(1–3): 29–36.
- Leweke, F.M., Piomelli, D., Pahlisch, F., Muhl, D., Gerth, C.W., Hoyer, C., et al. 2012a. Cannabidiol enhances anandamide signaling and alleviates psychotic symptoms of schizophrenia. *Transl. Psychiatry* 2: e94.
- Leweke, F.M., Hellmich, M., Kranaster, L., Koethe, D. 2012b. Cannabidiol as a new type of an antipsychotic: results from a placebo-controlled clinical trial. *Biol. Psychiatry* 71(8, Supp 1): 63S.

- Ligresti, A., De Petrocellis, L., Di Marzo, V. 2016. From phytocannabinoids to cannabinoid receptors and endocannabinoids: pleiotropic physiological and pathological roles through complex pharmacology. *Physiol. Rev.* 96(4): 1593–1659.
- Linares, I., Guimaraes, F.S., Eckeli, A., Zuardi, A.W., Souza, J.D.S., Hallak, J.E.C., et al. 2016. Lack of cannabidiol effects on sleep-wake cycle in healthy patients. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 26(2): S369.
- Linares, I., Zuardi, A.W., Pereira, L.C., Hallak, J.E.C., Queiroz, R.H.C., Guimarães, F.S., et al. 2018a. Cannabidiol presents an inverted U-shaped dose-response curve in a simulated public speaking test. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 26: S617.
- Linares, I.M.P., Guimaraes, F.S., Eckeli, A., Crippa, A.C.S., Zuardi, A.W., Souza, J.D.S., et al. 2018b. No acute effects of cannabidiol on the sleep-wake cycle of healthy subjects: a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study. *Front. Pharmacol.* 9: 315.
- Linge, R., Jiménez-Sánchez, L., Campa, L., Pilar-Cuéllar, F., Vidal, R., Pazos, A., et al. 2016. Cannabidiol induces rapid-acting antidepressant-like effects and enhances cortical 5-HT/glutamate neurotransmission: role of 5-HT1A receptors. *Neuropharmacology* 103: 16–26.
- López-Sendón Moreno, J.L., García Caldentey, J., Trigo Cubillo, P., Ruiz Romero, C., García Ribas, G., Alonso Arias, M.A., et al. 2016. A double-blind, randomized, crossover, placebo-controlled, pilot trial with Sativex in Huntington’s disease. *J. Neurol.* 263(7): 1390–1400.
- Lu, H.C., Mackie, K. 2016. An introduction to the endogenous cannabinoid system. *Biol. Psychiatry* 79(7): 516–525.
- Marco, E.M., García-Gutiérrez, M.S., Bermúdez-Silva, F.J., Moreira, F.A., Guimarães, F., Manzanares, J., et al. 2011. Endocannabinoid system and psychiatry: in search of a neurobiological basis for detrimental and potential therapeutic effects. *Front. Behav. Neurosci.* 5: 63.
- McGuire, P., Robson, P., Cubala, W.J., Vasile, D., Morrison, P.D., Barron, R., Taylor, A., Wright, S. 2018. Cannabidiol (CBD) as an adjunctive therapy in Schizophrenia: A multicenter randomized controlled trial. *Am J Psychiatry.* 175(3): 225-231.
- Morgan, C.J., Curran, H.V. 2008. Effects of cannabidiol on schizophrenia-like symptoms in people who use cannabis. *Br. J. Psychiatry* 192(4): 306–307.
- Morgan, C.J., Schafer, G., Freeman, T.P., Curran, H.V. 2010a. Impact of cannabidiol on

- the acute memory and psychotomimetic effects of smoked cannabis: naturalistic study. *Br. J. Psychiatry* 197(4) : 285–290.
- Morgan, C.J., Freeman, T.P., Schafer, G.L., Curran, H.V. 2010b. Cannabidiol attenuates the appetitive effects of delta 9-tetrahydrocannabinol in humans smoking their chosen cannabis. *Neuropsychopharmacology* 35(9): 1879–1885.
- Morgan, C.J., Gardener, C., Schafer, G., Swan, S., Demarchi, C., Freeman, T.P., et al. 2012. Sub-chronic impact of cannabinoids in street cannabis on cognition, psychoticlike symptoms and psychological well-being. *Psychol. Med. (Paris)* 42(2), 391–400.
- Morrison, P.D., Murray, R.M. 2009. From real-world events to psychosis: the emerging neuropharmacology of delusions. *Schizophr. Bull.* 35: 668–674.
- Murillo-Rodríguez, E., Palomero-Rivero, M., Millán-Aldaco, D., Mechoulam, R., Drucker-Colín, R. 2011. Effects on sleep and dopamine levels of microdialysis perfusion of cannabidiol into the lateral hypothalamus of rats. *Life Sci.* 88(11–12): 504–511.
- Murillo-Rodríguez, E., Machado, S., Rocha, N.B., Budde, H., Yuan, T.F., Arias-Carrión, O. 2016. Revealing the role of the endocannabinoid system modulators, SR141716A, URB597 and VDM-11, in sleep homeostasis. *Neuroscience* 339: 433–439.
- Nardo, M., Casarotto, P.C., Gomes, F.V., Guimaraes, F.S. 2014. Cannabidiol reverses the mCPP-induced increase in marble-burying behaviour. *Fundam. Clin. Pharmacol.* 28 (5): 544–550.
- Nicholson, A.N., Turner, C., Stone, B.M., Robson, P.J. 2004. Effect of D-9-tetrahydrocannabinol and cannabidiol on nocturnal sleep and early-morning behavior in young adults. *J. Clin. Psychopharmacol.* 24(3): 305.
- Parker, L.A., Burton, P., Sorge, R.E., Yakiwchuk, C., Mechoulam, R. 2004. Effect of low doses of delta 9-tetrahydrocannabinol and cannabidiol on the extinction of cocaine induced and amphetamine-induced conditioned place preference learning in rats. *Psychopharmacology* 175: 360–366.
- Parolaro, D., Realini, N., Vigano, D., Guidali, C., Rubino, T. 2010. The endocannabinoid system and psychiatric disorders. *Exp. Neurol.* 224(1): 3–14.
- Pierre, J.M., Gandal, M., Son, M. 2016. Cannabis-induced psychosis associated with high potency “wax dabs”. *Schizophr. Res.* 172(1–3): 211–212.
- Pisanti, S., Malfitano, A.M., Ciaglia, E., Lamberti, A., Ranieri, R., Cuomo, G., et al. 2017. Cannabidiol: state of the art and new challenges for therapeutic applications.

- Pharmacol. Ther. 175: 133–150.
- Prud'homme, M., Cata, R., Jutras-Aswad, D. 2015. Cannabidiol as an intervention for addictive behaviors: a systematic review of the evidence. *Subst. Abuse* 9: 33–38.
- Rodríguez-Muñoz, M., Sánchez-Blázquez, P., Merlos, M., Garzón-Niño, J. 2016. Endocannabinoid control of glutamate NMDA receptors: the therapeutic potential and consequences of dysfunction. *Oncotarget* 7(34): 55840–55862.
- Rong, C., Lee, Y., Carmona, N.E., Cha, D.S., Ragguett, R.M., Rosenblat, J.D., et al. 2017. Cannabidiol in medical marijuana: research vistas and potential opportunities. *Pharmacol. Res.* 121: 213–218.
- Samanta D. Cannabidiol: A Review of Clinical Efficacy and Safety in Epilepsy. *Pediatr Neurol* 2019 Jul;96:24-29. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2019.03.014. Epub@2019 Mar 22.:24-9.
- Sartim, A.G., Guimarães, F.S., Joca, S.R. 2016. Antidepressant-like effect of cannabidiol injection into the ventral medial prefrontal cortex-Possible involvement of 5-HT1A and CB1 receptors. *Behav. Brain Res.* 303: 218–227.
- Seeman, P. 2016. Cannabidiol is a partial agonist at dopamine D2 High receptors, predicting its antipsychotic clinical dose. *Transl. Psychiatry* 6(10): e920.
- Shannon, S., Lewis, N., Lee, H., Hughes, S. 2019. Cannabidiol in anxiety and sleep: a large case series. *Perm. J.* 23:18-041. doi: 10.7812/TPP/18-041.
- Solowij, N., Broyd, S.J., Beale, C., Prick, J.A., Greenwood, L.M., van Hell, H., et al. 2018. Therapeutic effects of prolonged cannabidiol treatment on psychological symptoms and cognitive function in regular Cannabis users: a pragmatic open-label clinical trial. *Cannabis Cannabinoid Res.* 3(1): 21–34.
- Stern, C.A.J., da Silva, T.R., Raymundi, A.M., de Souza, C.P., Hiroaki-Sato, V.A., Kato, L., Guimarães, F.S., et al. 2017. Cannabidiol disrupts the consolidation of specific and generalized fear memories via dorsal hippocampus CB1 and CB2 receptors. *Neuropharmacology* 125: 220–230.
- Stern, C.A.J., de Carvalho, C.R., Bertoglio, L.J., Takahashi, R.N. 2018. Effects of cannabinoid drugs on aversive or rewarding drug-associated memory extinction and reconsolidation. *Neuroscience* 370: 62–80.
- Trigo, J.M., Soliman, A., Quilty, L.C., Fischer, B., Rehm, J., Selby, P., et al. 2018. Nabiximols combined with motivational enhancement/cognitive behavioural therapy

- for the treatment of cannabis dependence: a pilot randomized clinical trial. *PLoS One* 13(1): e0190768.
- Waterlow, M., Crisp, P. 2008. Rimonabant: the evidence for its use in the treatment of obesity and the metabolic syndrome. *Core Evid.* 2(3): 173–187.
- Wierucka-Rybak, M., Wolak, M., Bojanowska, E. 2014. The effects of leptin in combination with a cannabinoid receptor 1 antagonist, AM 251, or cannabidiol on food intake and body weight in rats fed a high-fat or a free-choice high sugar diet. *J. Physiol. Pharmacol.* 65(4): 487–496.
- Xi, Z.X., Peng, X.Q., Li, X., Song, R., Zhang, H., Liu, Q.R., et al. 2011. Brain cannabinoid CB(2) receptors modulate cocaine's actions in mice. *Nat. Neurosci.* 14: 1160–1166.
- Yücel, M., Lorenzetti, V., Suo, C., Zalesky, A., Fornito, A., Takagi, M.J., et al. 2016. Hippocampal harms, protection and recovery following regular cannabis use. *Transl. Psychiatry* 6: e710.
- Zhornitsky, S., Potvin, S. 2012. Cannabidiol in humans—the quest for therapeutic targets. *Pharmaceuticals* 5 (5): 529–552.