

กัญชาธรรมชาติ...อยู่ในตัวเรา

# endocannabinoid system the boss

ศ นพ ธีระวัฒน์ เหมะจุฑา

**Professor Thiravat Hemachudha, MD, FACP**

นพ ปาสิน เหมะจุฑา

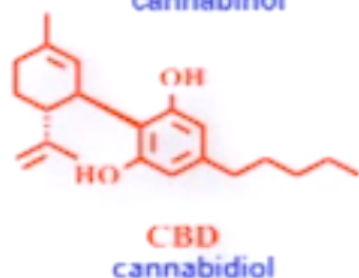
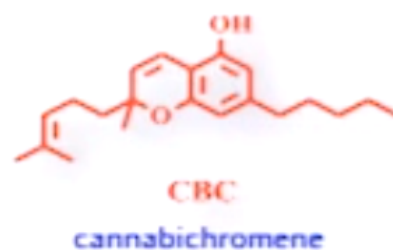
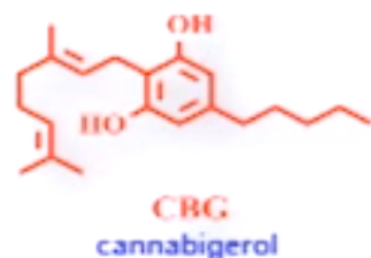
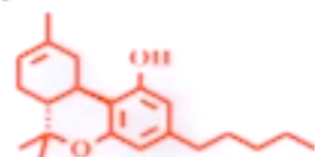
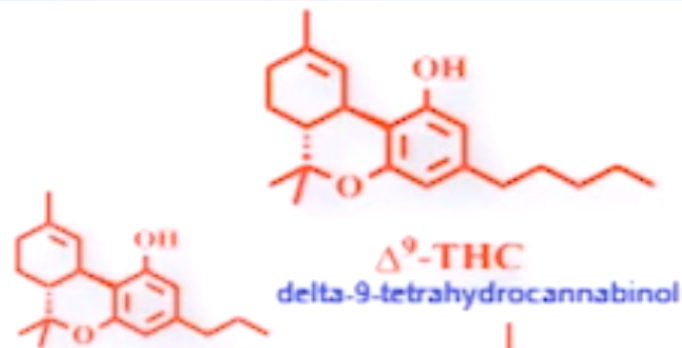
**Pasin Hemachudha, MD**

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

**Faculty of Medicine, Chulalongkorn University**

- **Facebook** ธีระวัฒน์ เหมะจุฑา
- ไทยรัฐ หมอดี้อ
- มติชน **talk of the town**

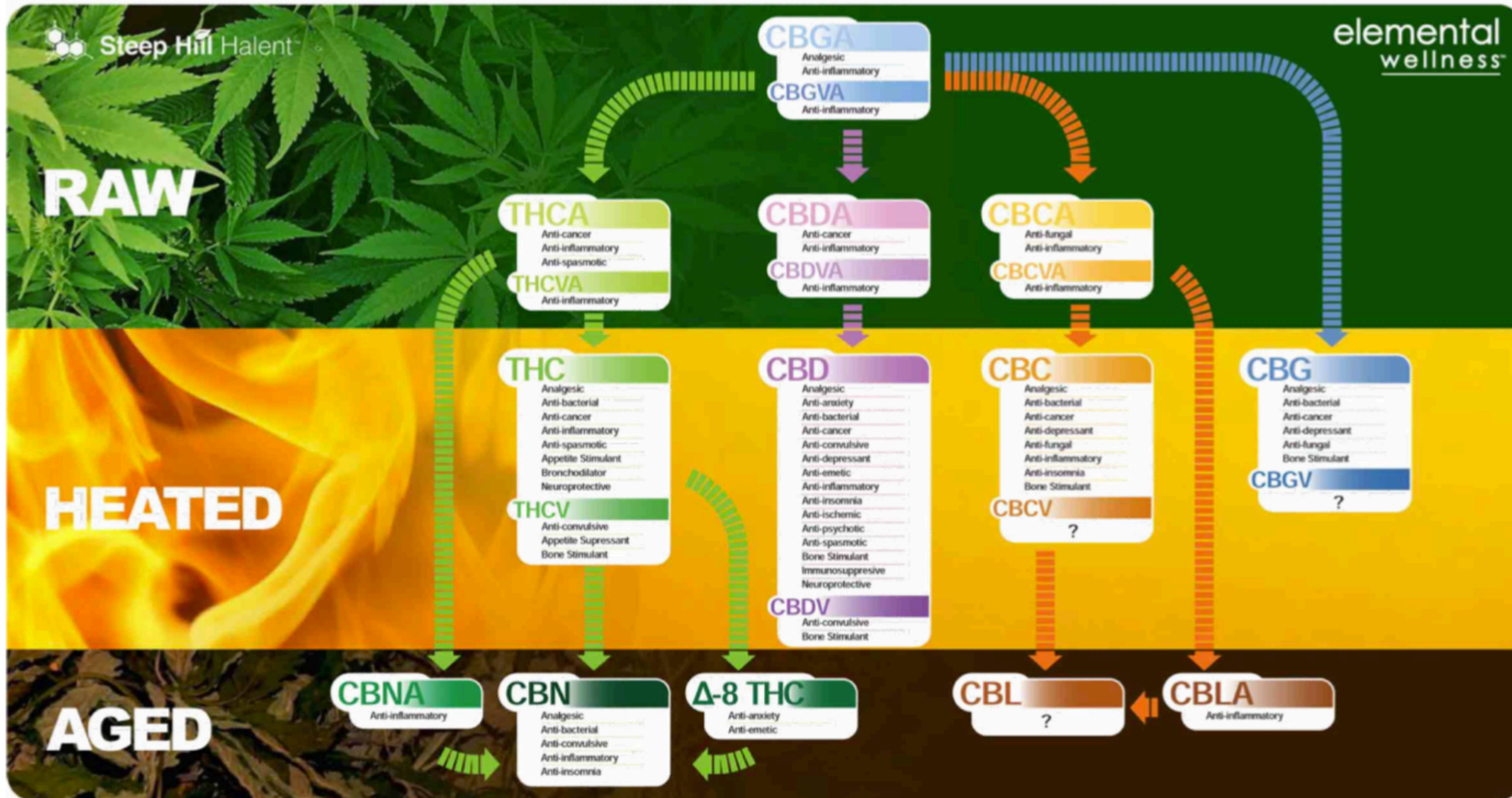
# Marijuana contains ~100 cannabinoids plus other chemicals in varying concentrations





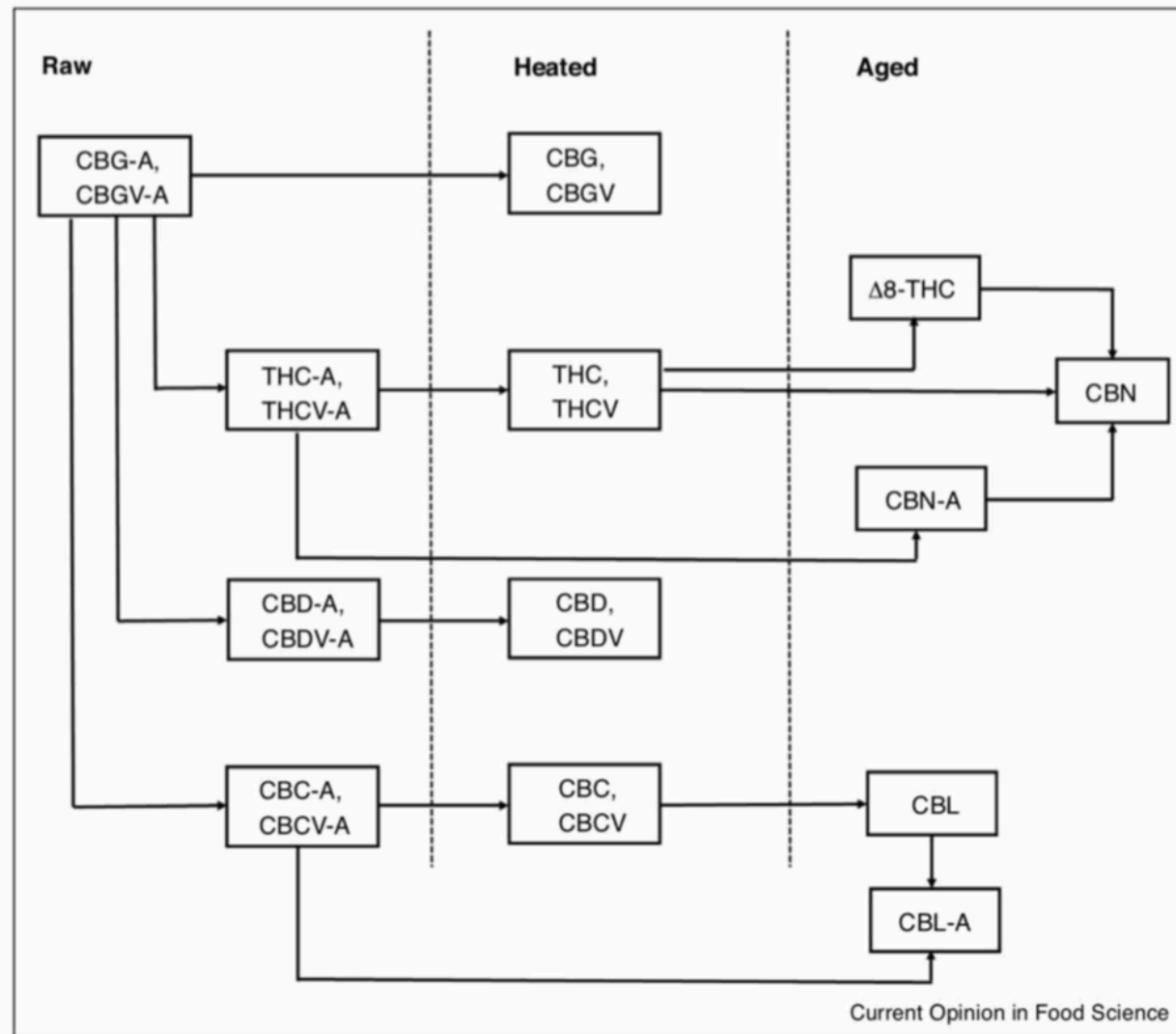
# UNDERSTANDING MEDICAL CANNABIS

## Cannabinoids and Their Therapeutic Effects





# Common forms of cannabinoids found in raw flower material





# Modern and Traditional oils



## Phytocannabinoids

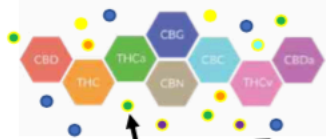


## Synthetic Cannabinoids



- 100% organic plant material for the extract;
- High quality solvent for extraction?
- Exact THC:CBD ratio?

**Full Spectrum**  
(Everything from source plant)



Terpenes  
(aromatics)



ลุงตุ๋®

อ.เอดชา®

ดร. แก้มหอม®



**Broad Spectrum**  
(Everything except THC)



Terpenes  
(aromatics)



active ingredient —  
(nabiximols; THC:CBD = 1:1)



**CBD Isolate**  
(Only CBD)



active ingredient —  
(cannabidiol; CBD)



**Terpsolate**  
(Isolated with added terpenes)



Terpenes  
(aromatics)



**Dronabinol**  
(synthetic THC)



**Marinol®**



**Nabilone**  
(synthetic THC)



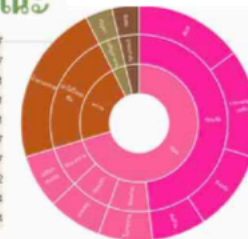
**Cesamet®**

**Cannabis**

**Herbals**

อัครกีนีวคณะ

เบสิคฮอนเชอ	7.407407
ละควาน	7.407407
จิงนึ่ง	11.111111
รอนจลลุนเพ็ง	14.81481
คิงสี	14.81481
กานพุง	7.407407
ไมกอราน	7.407407
น้ชาลลอรน	22.222222
ฮิงสน	3.703704
คิงชรา	3.703704



# Exploiting the Cannabinoid System for Therapeutic Purposes

- Exogenous compounds

- Phytocannabinoids
  - THC, CBD, combinations
- Synthetic cannabinoids
  - Dronabinol

- Endogenous manipulation

- FAAH inhibitors
- MAGL inhibitors
- Allosteric modulators

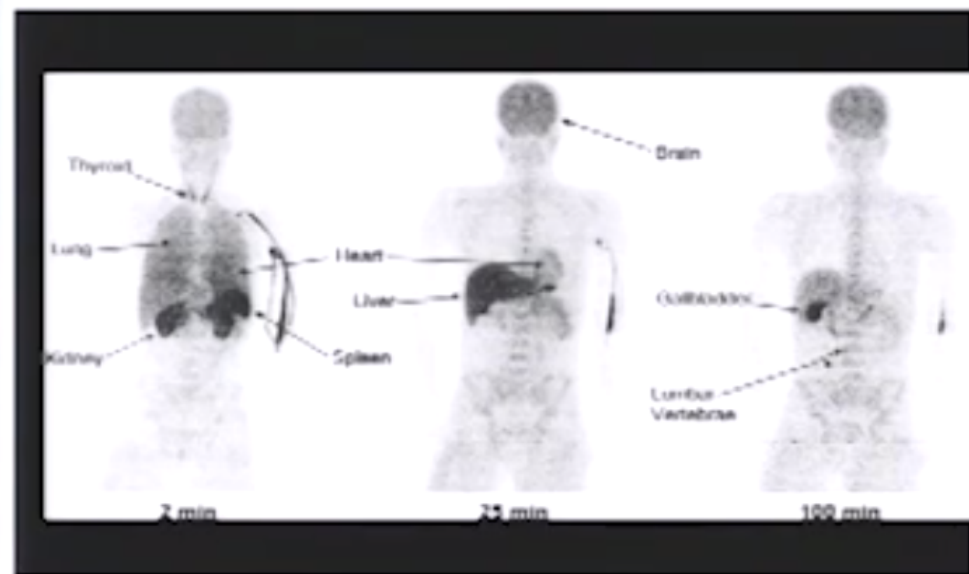
- Receptor targets

- CB<sub>1</sub>, CB<sub>2</sub>, TRPV<sub>1</sub>, PPAR, 5-HT, peripheral, others...



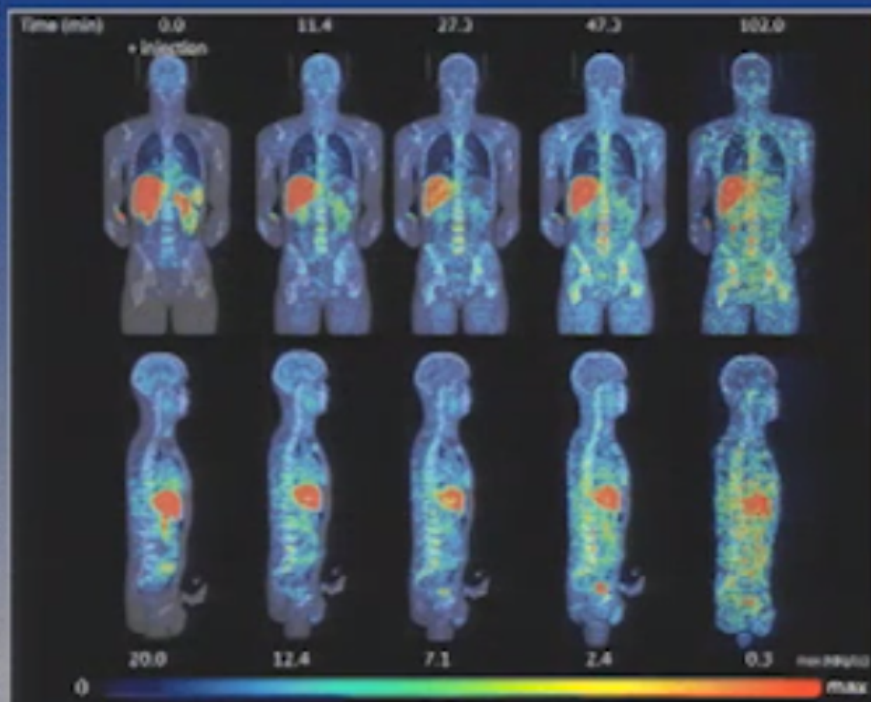
# Cannabinoid Receptors Are Also Located Throughout the Body

Whole Body Distribution of CB1 Receptors (2, 25, and 100 min after injection of  $^{11}\text{C}$ -MePPEP)



Terry et al., Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2010

PET images of  $^{11}\text{C}$ -NE40 (CB2R radioligand)



Ahmad et al., Mol Imaging Biol. 2013 A

-----  
**The neuropsychopharmacology of cannabis: a review of human imaging studies**

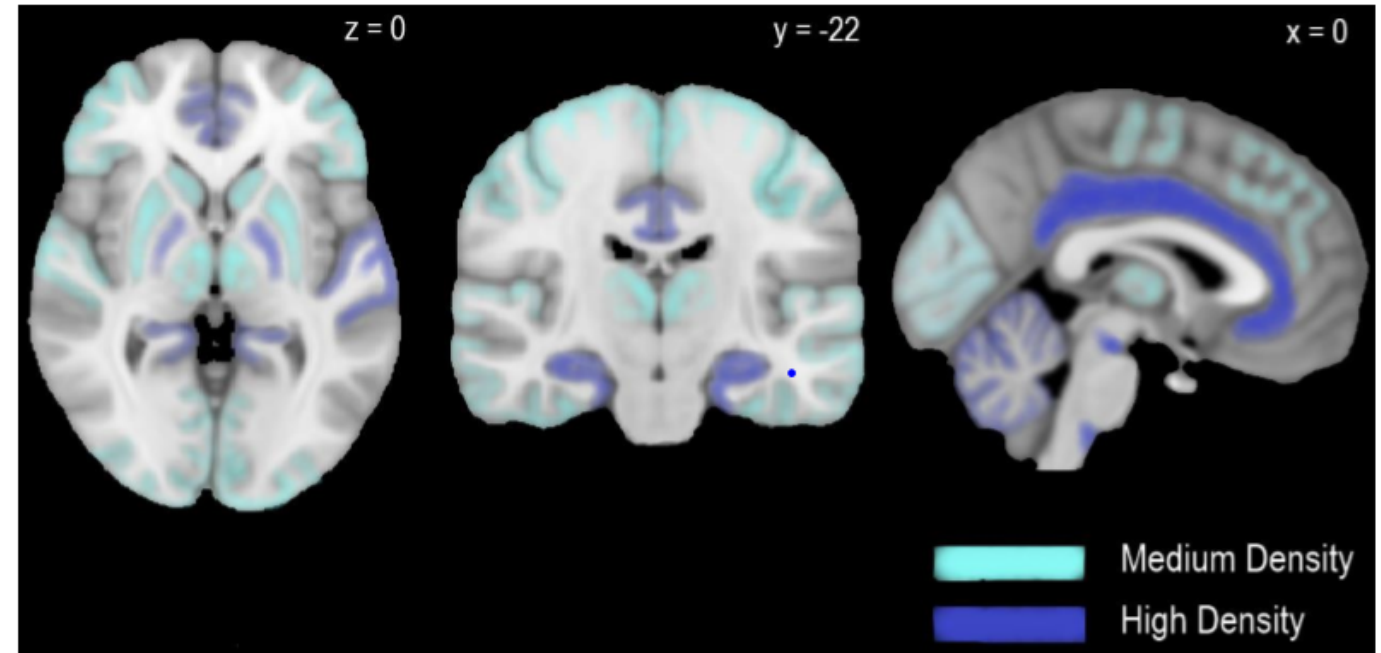
\*Michael A. P. Bloomfield<sup>1,2,3,4,5</sup>, Chandni Hindocha<sup>1,2,4</sup>, Sebastian F. Green<sup>1</sup>, Matthew B. Wall<sup>2,6,7</sup>, Rachel Lees<sup>1,2,8</sup>, Katherine Petrilli<sup>1,2,8</sup>, Harry Costello<sup>1</sup>, M. Olabisi Ogunbiyi<sup>1</sup>, Matt G. Bossong<sup>9</sup>, Tom P. Freeman<sup>2,10,11</sup>

**Endocannabinoids** are fatty-acid cannabinoids produced naturally in the body (anandamide and 2-AG).

**Phytocannabinoids** are concentrated in the oil resin of cannabis buds and leaves (THC and CBD) with over 100 identified in the cannabis plant.

**Synthetic cannabinoids** are manufactured artificially in a laboratory to mimic the effects of natural cannabinoids.

**Figure 1: The distribution of CB<sub>1</sub>R across the human brain.**



These axial (left), coronal (middle) and sagittal (right) views schematically depict regions of medium and high endocannabinoid type 1 receptor (CB<sub>1</sub>R) concentration. This was extrapolated from mean labelling densities as described by Glass *et al.* (1997). [<sup>3</sup>H]CPP55,940 binding >80 fmol/mg was defined as high and 40-80 fmol/mg was defined as medium. Regions with high CB<sub>1</sub>R concentration include (in alphabetical order): amygdala (not in view), cerebellum, cingulate gyrus, dorsal motor nucleus of the vagus, entorhinal cortex, globus pallidus, hippocampal formation, middle frontal gyrus, substantia nigra, and Wernicke's area. Regions with medium CB<sub>1</sub>R concentration include (in alphabetical order): auditory cortex (right), caudate nucleus, mediodorsal nucleus of the thalamus, motor cortex, occipitotemporal gyrus, putamen, somatosensory cortex, and visual cortex. Montreal Neurological Institute coordinates (x,y,z) are shown above.





# Phytocannabinoid



## Entourage Effect

for  
**“Homeostasis”**



Cannabis

**THC** vs. **CBD**

### Cannabinoid System

Partial Agonist	<b>CB1</b>	Negative Allo Modulator
Partial Agonist	<b>CB2</b>	Weak Antagonist
Not Tested	<b>FAAH</b>	Weak Inhibitor
Inhibitor	<b>FABP</b>	Inhibitor

### Atypical Cannabinoid Receptors

Agonist	<b>GPR18</b>	Antagonist
Agonist	<b>GPR55</b>	Antagonist

### Serotonin Receptors

No effect	<b>5-HT1A</b>	Full agonist
No effect	<b>5-HT2A</b>	Weak Partial Agonist
Negative Allo Modulator	<b>5-HT3A</b>	Negative Allo Modulator

### Dopamine Receptors

Not Tested	<b>D2High</b>	Partial agonist
------------	---------------	-----------------

### Opioid Receptors

Negative Allo Modulator	<b>μOR</b>	Negative Allo Modulator
Negative Allo Modulator	<b>δOR</b>	Negative Allo Modulator

**THC** vs. **CBD**

### Adenosine System

Inhibitor	<b>ENT1</b>	Inhibitor
-----------	-------------	-----------

### Glycine Receptors

Positive Allo Modulator	<b>GlyR</b>	Positive Allo Modulator
-------------------------	-------------	-------------------------

### GABA Receptors

Not Tested	<b>GABA-A</b>	Positive Allo Modulator
------------	---------------	-------------------------

### Acetylcholine Receptors

No Effect	<b>α7-AChR</b>	Negative Allo Modulator
-----------	----------------	-------------------------

### TRP Channels

No Effect	<b>TRPV1</b>	Agonist
Agonist	<b>TRPV2</b>	Agonist
Agonist	<b>TRPV3</b>	Agonist
Agonist	<b>TRPV4</b>	Agonist
Agonist	<b>TRPA1</b>	Agonist
Antagonist	<b>TRPM8</b>	Antagonist

### Nuclear Receptors

Agonist	<b>PPARγ</b>	Agonist
---------	--------------	---------



Phytocannabinoid

# Phytocannabinoid Entourage effect

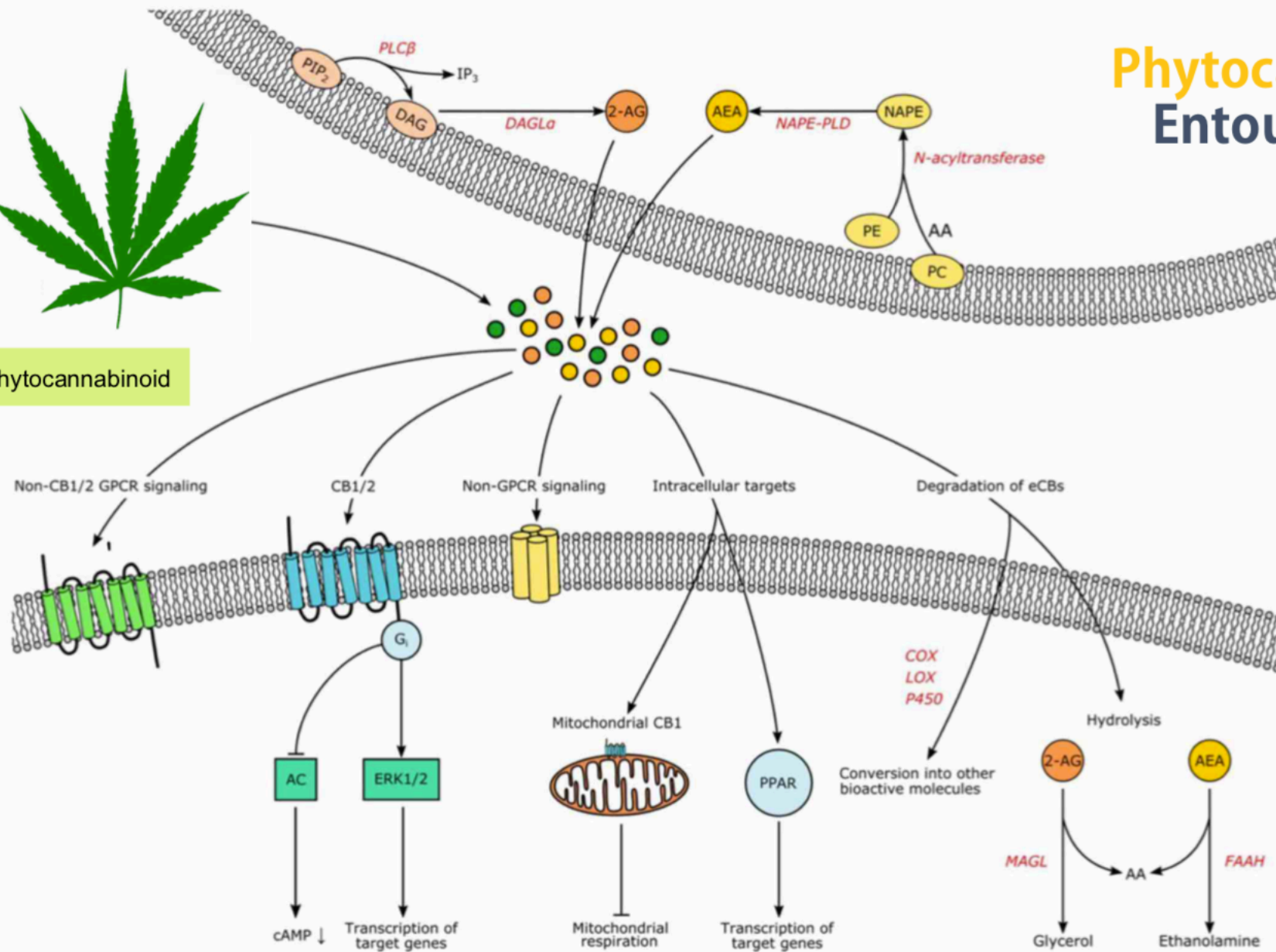
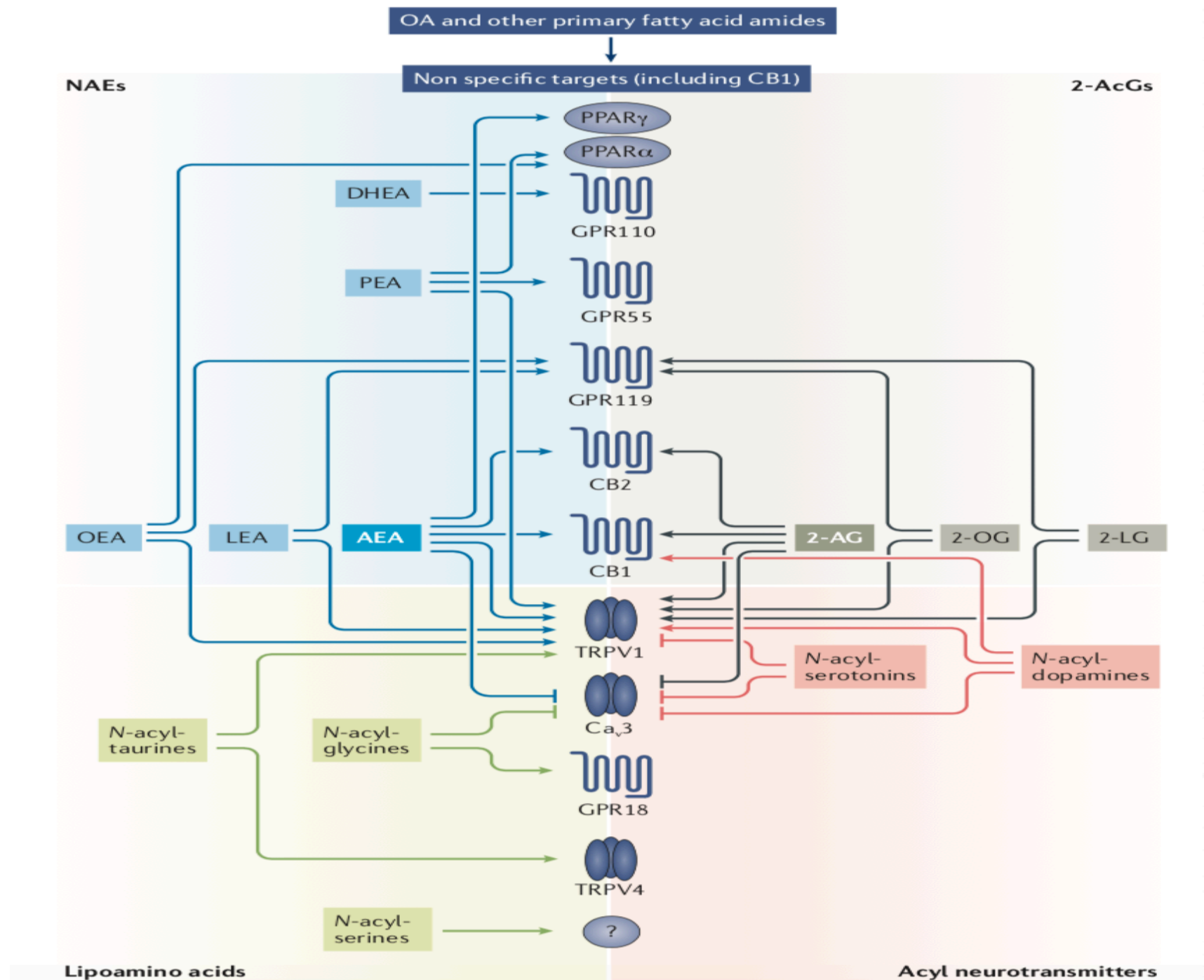
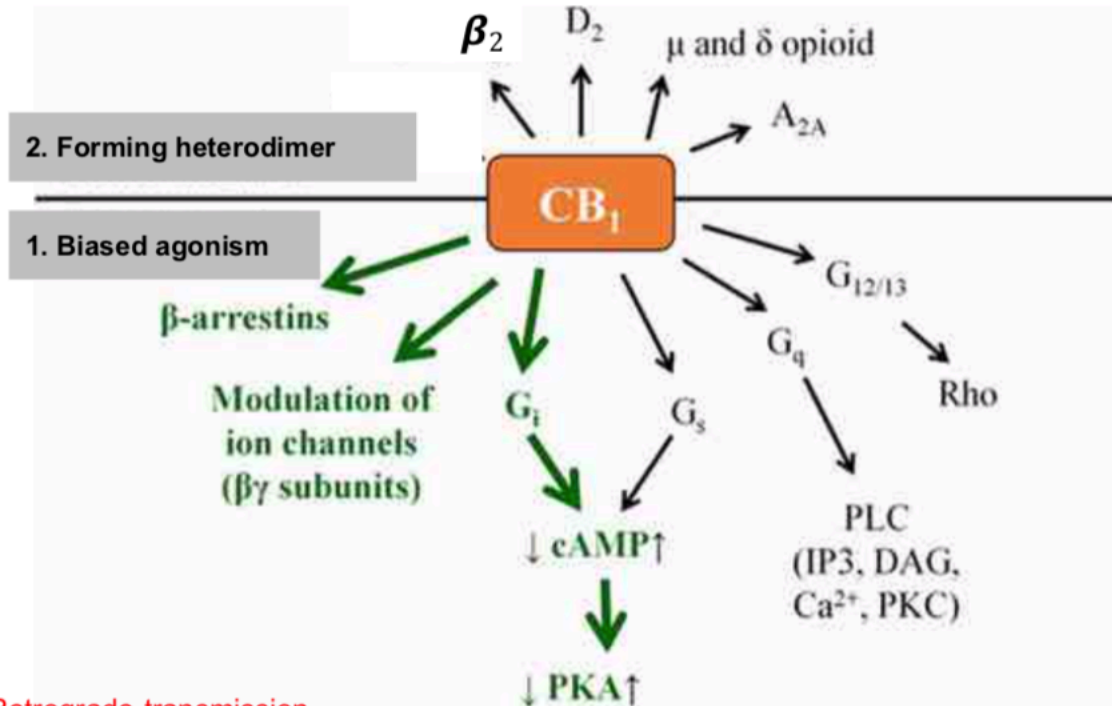


Figure 1 | **Endocannabinoidome mediators and receptors.** The main endocannabinoids, N-arachidonoyl-ethanolamine (AEA) and 2-arachidonoylglycerol (2-AG), are part of larger families of lipids, the N-acylethanolamines (NAEs) and the 2-acylglycerols (2-AcGs), respectively. Numerous other members of these families signal through other G protein-coupled receptors (GPCRs), ion channels and nuclear receptors, as shown. In addition, long-chain primary fatty acid amides, lipoamino acids and acyl neurotransmitters signal through some of the receptors used by NAEs and 2-AcGs. 2-LG, 2-linoleoyl glycerol; 2-OG, 2-oleoyl glycerol; Ca<sub>v</sub>3, T-type Ca<sup>2+</sup> channel; CB, cannabinoid receptor; DHEA, N-docosahexaenoyl ethanolamine; GPR18, G protein-coupled receptor 18; LEA, N-linoleoyl ethanolamine; OA, oleamide; OEA, N-oleoylethanolamine; PEA, N-palmitoylethanolamine; PPAR, peroxisome proliferator-activated receptor; TRPV1, transient receptor potential cation channel sub-family V member 1.





# CB receptor Functional Selectivity

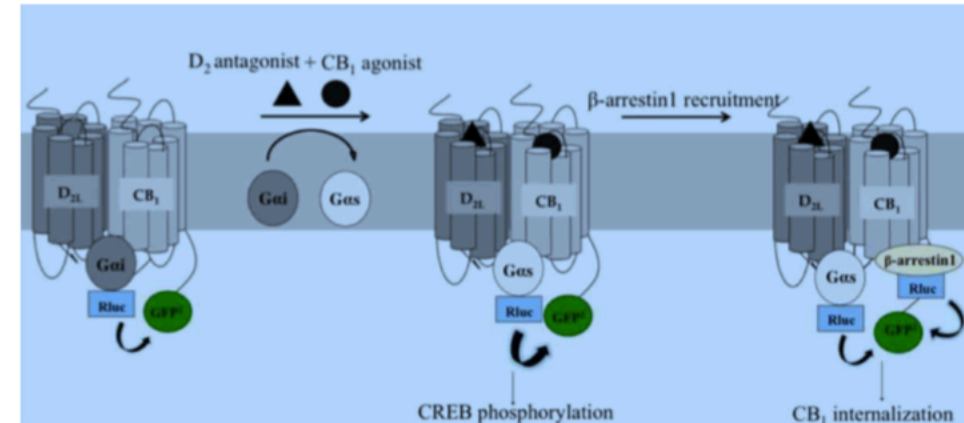


- Retrograde transmission
- Override signal (inhibitory)
- Lipid metabolism
- Apoptosis
- Mitochondria function

## 1. Biased agonism

The ability of ligands acting at the same GPCR to elicit distinct cellular signaling profiles by preferentially stabilizing different active conformational states of the receptor

## 2. Forming heterodimer





# CB receptor Functional Selectivity

## 2. Forming heterodimer

Example :

*Heterodimer with*

- D<sub>2</sub> dopamine receptor
- μ** opioid receptor
- A<sub>2</sub>A adenosine receptor
- β**2 adrenergic receptor

*Increase coupling with*

- Gs (Stimulatory G protein)
- Gs (Stimulatory G protein)
- Gi (Inhibitory G protein)
- Gi (Inhibitory G protein)

### Opioid Receptors



Tolerance to pain-blocking effects of opiates



Anxiety and depression in chronic pain

### Serotonin Receptors



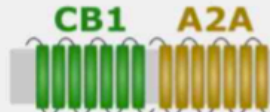
Memory impairments  
Anxiety

### Dopamine Receptors



Parkinson's Disease

### Adenosine Receptors



Huntington's Disease

### Orexin Receptors



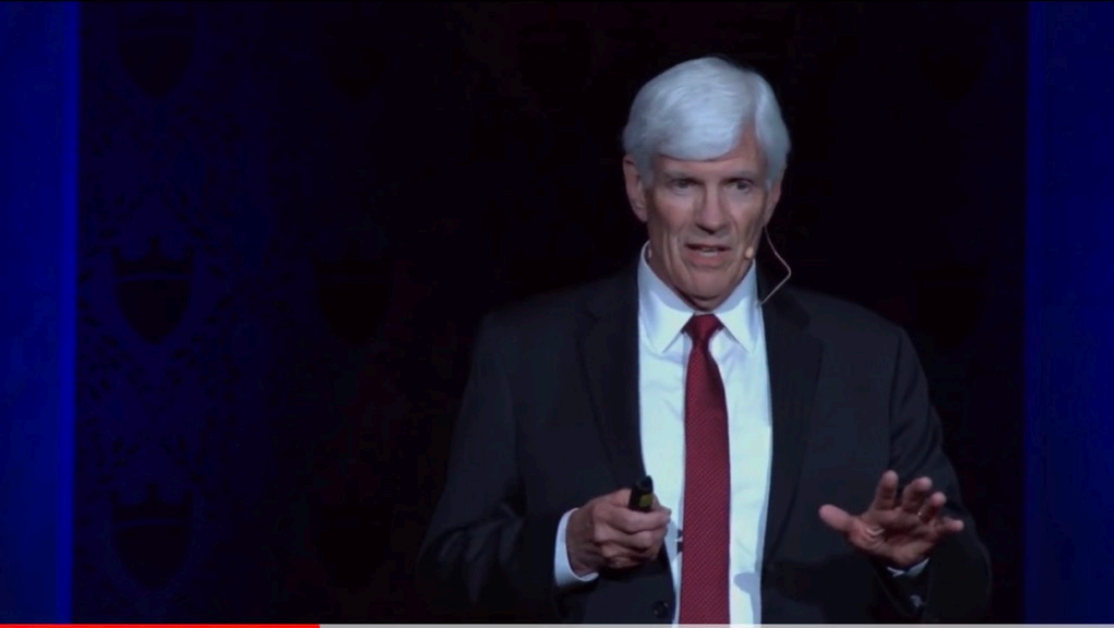
Appetite, sleep, and pain

### Chemokine Receptors



Tumor metastasis

17:49

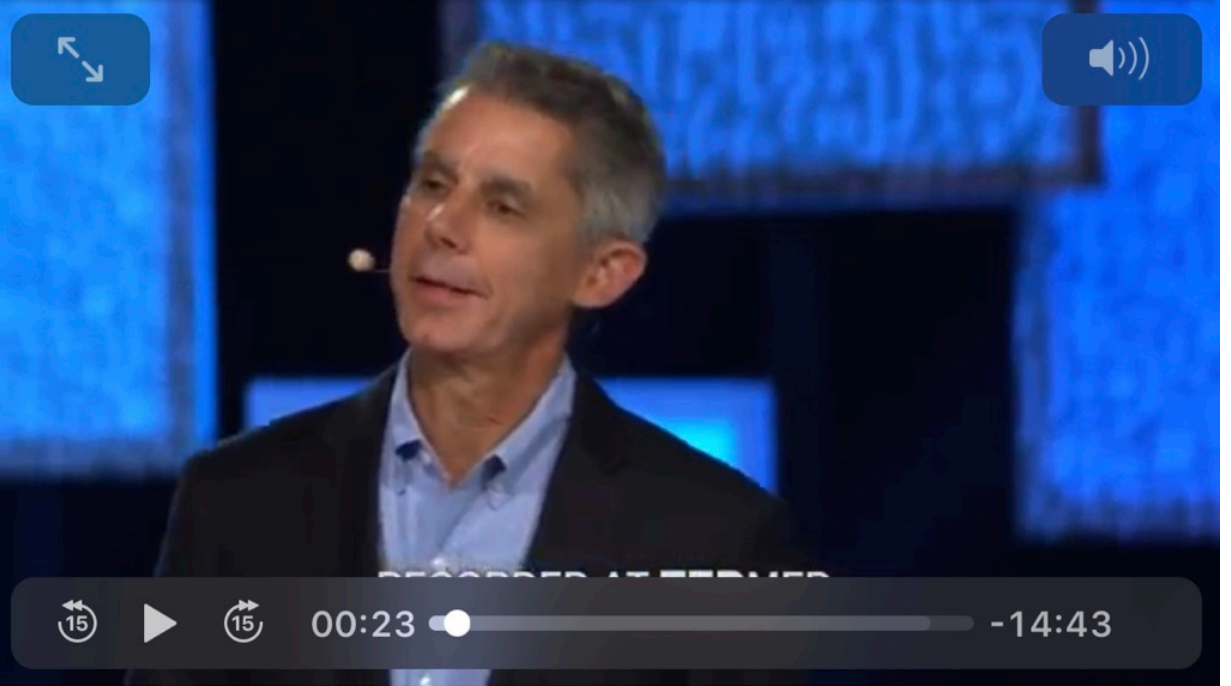


The Potential Benefits of Medical Marijuana | Dr. Alan Shackelford |...

33K views

YouTube

OPEN APP



A doctor's case for medical marijuana | David Casarett

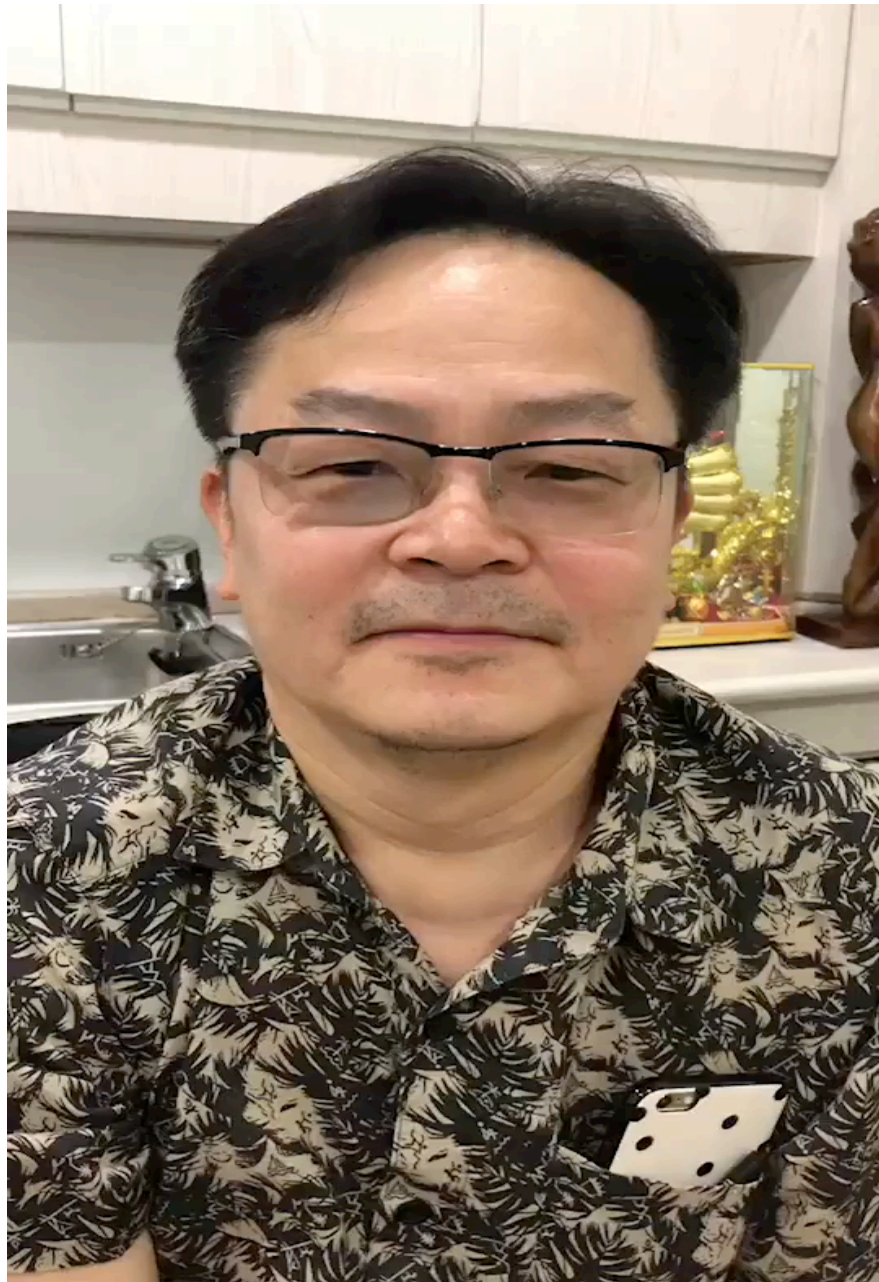
**Dravet syndrome**

หน้าที่ของหมอคืออะไร?

ตามตำรา-ตามระบบ หรือสิ่งที่เห็นตรงหน้า

MEDICAL MARIJUANA  
&  
EPILEPSY TREATMENT

Pongkiat Kankirawatana, MD.  
Medical Director, Pediatric Epilepsy Program  
Division of Pediatric Neurology  
University of Alabama at Birmingham



Prof. Pongkiat Kankirawatana, MD  
University of Alabama, Birmingham interview  
2018 interview(VDO)

ในสหรัฐ  
แบบบ้านๆ ก็ใช้ได้  
ใช้มา 5 ปีแล้ว

ดีกว่า เดี่ยวๆ

ลมชัก แบบใด ก็ได้

ของบริษัท

**30,000-40,000** บาท/คน/เดือน

กัญชา ณ วันนี้  
คือยา  
จบ

การเลือกใช้กัญชา โดยทราบ  
ถึงประโยชน์วิธีใช้ และข้อ  
จำกัด เป็นการใช้กัญชา  
อย่างชาญฉลาดและได้ประ  
โยชน์สูงสุด



1. สวัสดิ์คือน้องกับค้ะผู้ป่วยกล้ามเนื้ออ่อนแรงเกร็งค้ะเข้ากลางวันเย็น ให้น้ำมัน  
นา โนครั้งละ2หยดก่อนอาหารทำให้คลายเกร็งลงได้อารมณ์กินข้าวได้ สมองรับรู้ได้ดี  
ขึ้นมากค้ะ แต่จะมีเกร็งบ้างถ้าโดนช้ด ใจค้ะ



2. สวัสดิ์คือน้องการตูนอายุ5ขวบป่วยสมองพิการลมชักกล้ามเนื้ออ่อนแรงให้น้ำมัน  
นา โนก่อนอาหารเช้าเย็นวันละ1หยดเช้านี้มีเกร็งตัวมักมีเสมหะเยอะช่วงอากาศเย็น  
พอได้รับยานองผอนคลายลงกินข้าวได้ปกติอารมณ์ดีหน้าตาสด ใสดีค้ะโดยรวมเรื่อง  
ชักไม่มีค้ะ



# คุณภาพชีวิต-ป้องกัน-รักษา-ชะลอ only for medical use

ห้ามทิ้งการรักษาแผนปัจจุบัน

- **1-อาการแข็งเกร็ง** ที่อาจร่วมกับการบิดของกล้ามเนื้อที่เกิดจากความผิดปกติของสมอง ยกตัวอย่างเช่นที่เกิดจากเส้นเลือดตันหรือแตก ความผิดปกติที่ระดับของไขสันหลัง และรวมถึงความผิดปกติที่เกิดขึ้นกับเด็กหลังคลอดที่มีสมองพิการหรือเจริญเติบโตผิดปกติ และโรค **multiple sclerosis**
- **2-อาการปวด** ทรมาน ที่นูนกเห็นเนื่องจากมะเร็งหรือปวดจากความผิดปกติของเส้นประสาทหรือระบบประสาท. ยกตัวอย่างเช่นอาการปวดที่เกี่ยวข้องจากการอักเสบของข้อ เส้นเอ็นและกล้ามเนื้อซึ่งโดยปรกติจะต้องใช้ยาแก้ปวดอย่างรุนแรงและร่วมกับยาแก้ปวดที่เป็นอนุพันธ์ของมอร์ฟีน
- **3-ภาวะของการปฏิเสธอาหาร** ทั้งที่เกิดขึ้นจากโรคทางจิตประสาท **anorexia nervosa** และโรคทางกายที่เกิดขึ้นที่มีผลกระทบต่อจิตใจ และอาการอาเจียนจากเคมีบำบัด
- **4-โรคทางสมอง** ได้แก่โรคพาร์กินสันส์และโรคสมองเสื่อมเช่นอัลไซเมอร์ ในทางป้องกัน การชะลอโรค และการบรรเทาอาการ **agitation/restlessness** ที่มีอยู่
- **5-โรคลมชักทั้งในเด็กและผู้ใหญ่ที่ไม่สามารถคุมด้วยยากันชักหนึ่งชนิด**
- **6-โรคจิตschizophrenia หรือโรคจิตเภท** ข้อห้ามใช้ ในกัญชามีฤทธิ์ทางจิต แต่อีกประเภทอาจช่วยได้
- **7-มะเร็ง เป็นยาประคบ เพื่อคุณภาพชีวิต และแก้ไขการเจ็บปวด** ทรมาน นอนไม่ดี. วิตกกังวล

ถ้าได้กำไรชีวิต ต้องศึกษาต่อ

8. 9 10. 11. 12. 13. 14.....

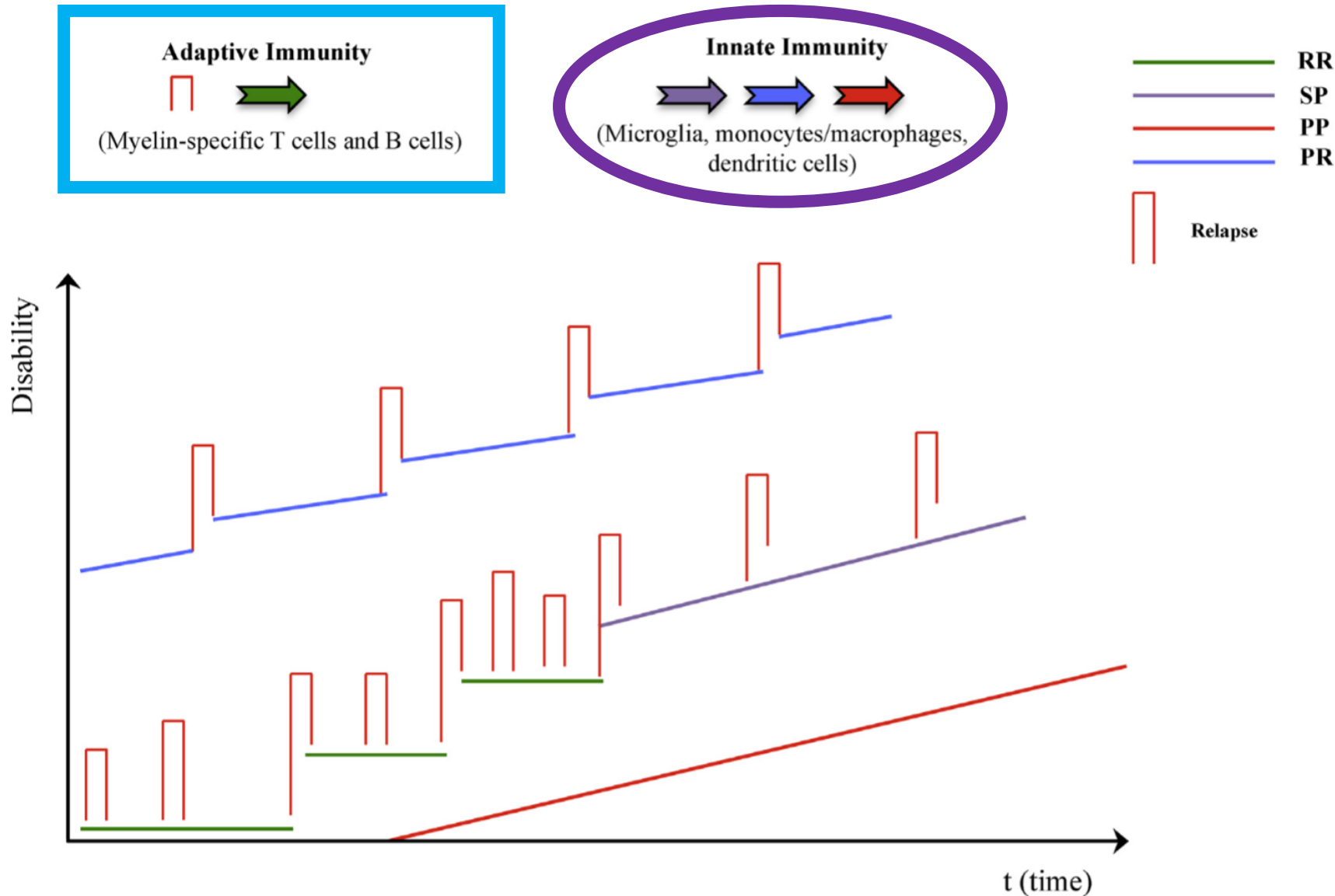


Fig. 1. The immunological basis of the different clinical forms of MS.

ลักษณะการดำเนินโรคสะท้อนถึงกลไกของระบบภูมิคุ้มกันที่ผิดปกติเกิดการอักเสบจากกระบวนการแบบต้นและปลาย และมีผลกระทบต่อโครงสร้างของสมองในที่เปลือกหรือแกนประสาท รวมทั้งเหนี่ยวนำให้เซลล์ในสมองทำตัวเป็นศัตรู

**Table 2**

Alterations of distinct elements of the eCB system, and their role in inflammation and neurodegeneration in MS.

ECS element	Model	Sample	Variation	Effects	Reference
AEA	Chronic EAE	Brain, spinal cord	↑	Early inhibition of spasticity	Baker et al. (2001)
	Lewis EAE rats	Brain	↓	Worsening of disease development and neurological impairment	Cabranes et al. (2005)
	RR-MS	Autopsied brain	↑	Microglia-induced neuroprotection	Eljaschewitsch et al. (2006)
	EAE and RR-MS patients	Brain, CSF, plasma, T cells	↑	Neuroprotection	Centonze et al. (2007a)
	RR-MS, SP-MS	CSF	↓	–	Di Filippo et al. (2008)
NAPE-PLD/FAAH	RR-MS, PP-MP, SP-MS	Plasma	↑	Disease progression	Jean-Gilles et al. (2009)
	RR-MS	T cells, B cells, NK cells	↑	–	Sánchez López et al. (2015)
	EAE and RR-MS patients	Brain, CSF, plasma, T cells	↑ NAPE-PLD and ↓FAAH	Neuroprotection	Centonze et al. (2007a)
	SP-MS	Plasma	↓FAAH	Disease progression	Jean-Gilles et al. (2009)
	RR-MS	mDC and pDC	↓FAAH in mDC and ↑ in pDC	Lack of immunoregulation	Chiurchiù et al. (2013)
2-AG	RR-MS	T cells, B cells, NK cells	↔	–	Sánchez López et al. (2015)
	Chronic EAE	Brain, spinal cord	↑	Late inhibition of spasticity	Baker et al. (2001)
	Lewis EAE rats	Brain	↓	Worsening of disease development and neurological impairment	Cabranes et al. (2005)
	RR-MS patients	CSF	↔	–	Centonze et al. (2007a)
	RR-MS, SP-MS	CSF	↓	–	Di Filippo et al. (2008)
DAGL/MAGL	TMEV-IDD	Spinal cord	↑	–	Loría et al. (2008)
	RR-MS	T cells, B cells, NK cells	Increased in NK cells	–	Sánchez López et al. (2015)
	EAE	–	–	Inhibition of MAGL ameliorates EAE progression	Hernández-Torres et al. (2014)
	Lewis EAE rats	Brain	↓	Worsening of disease development and neurological impairment	Cabranes et al. (2005)
	P-MS	Plasma	↑	Disease progression	Jean-Gilles et al. (2009)
CB <sub>1</sub>	MS plaques	Neurons, oligodendrocytes, infiltrated T cells	↑	Disease progression	Benito et al. (2007)
	RR-MS	T cells, B cells, NK cells	↑ in T cells	–	Sánchez López et al. (2015)
	TMEV-IDD	Spinal cord	↑	–	Loría et al. (2008)
	P-MS	Plasma	↑	Disease progression	Jean-Gilles et al. (2009)
	MS plaques	Infiltrated T cells, astrocytes, microglia	↑	Disease progression	Benito et al. (2007)
CB <sub>2</sub>	RR-MS	mDC and pDC	↑ in mDC and ↔ in pDC	Lack of immunoregulation	Chiurchiù et al. (2013)
	RR-MS	T cells, B cells, NK cells	Increased in B cells	–	Sánchez López et al. (2015)

CSF, cerebrospinal fluid; EAE, experimental autoimmune encephalomyelitis; mDC, myeloid dendritic cells; RR, relapsing-remitting; P, progressive; pDC, plasmacytoid dendritic cells; PP, primary progressive; SP, secondary progressive; TMEV-IDD, Theiler's murine encephalomyelitis virus-induced demyelinating disease. ↑, increase; ↓, decrease; ↔, unchanged.

สัตว์ทดลอง

คน

แบบและระยะ

ต่างๆของโรค

กลไกที่เกิดขึ้นใน

ระยะต่างๆ

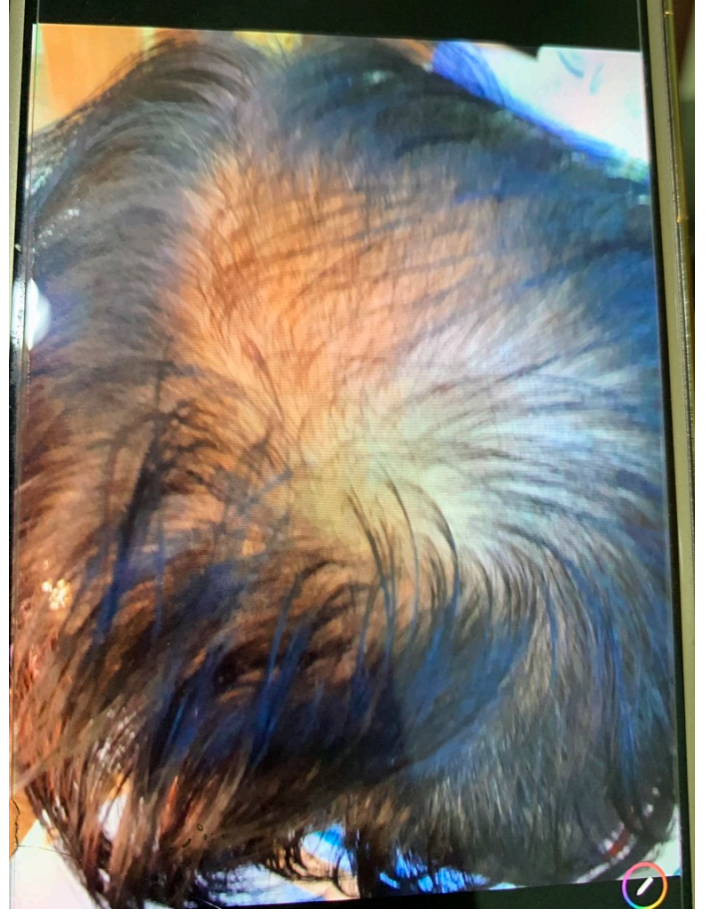
เซลล์ในสมอง

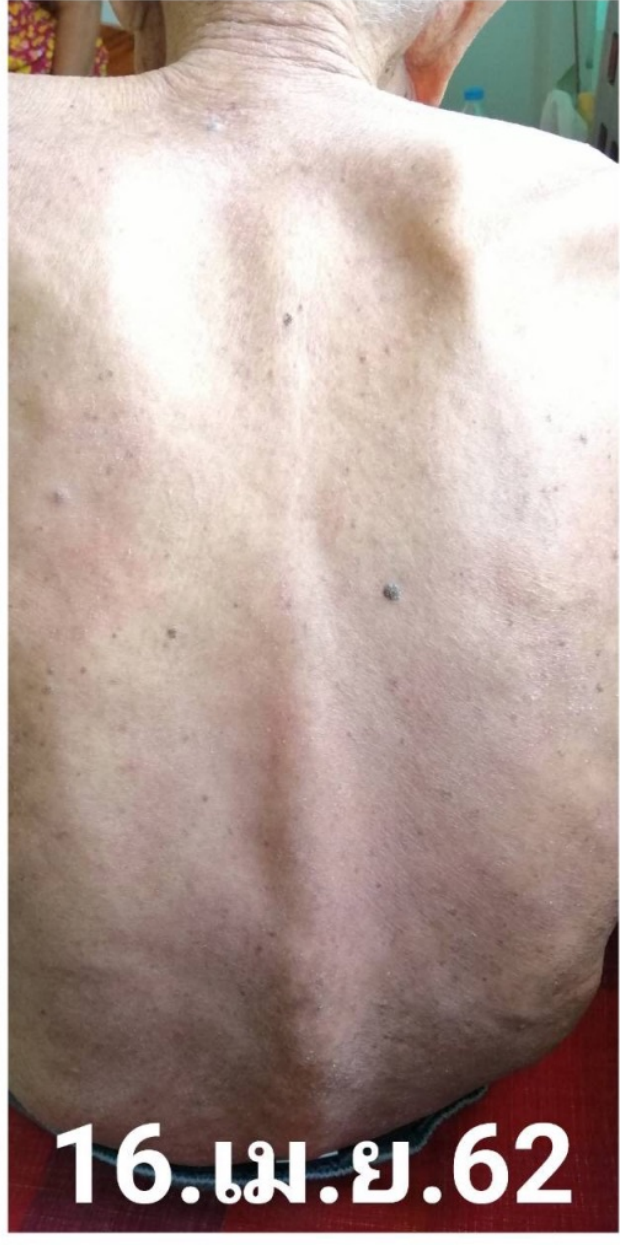
เซลล์ในระบบ

ภูมิคุ้มกัน

ระบบ

eCannabinoid







## สูตรทำยาทารักษาโรคสะเก็ดเงิน.....

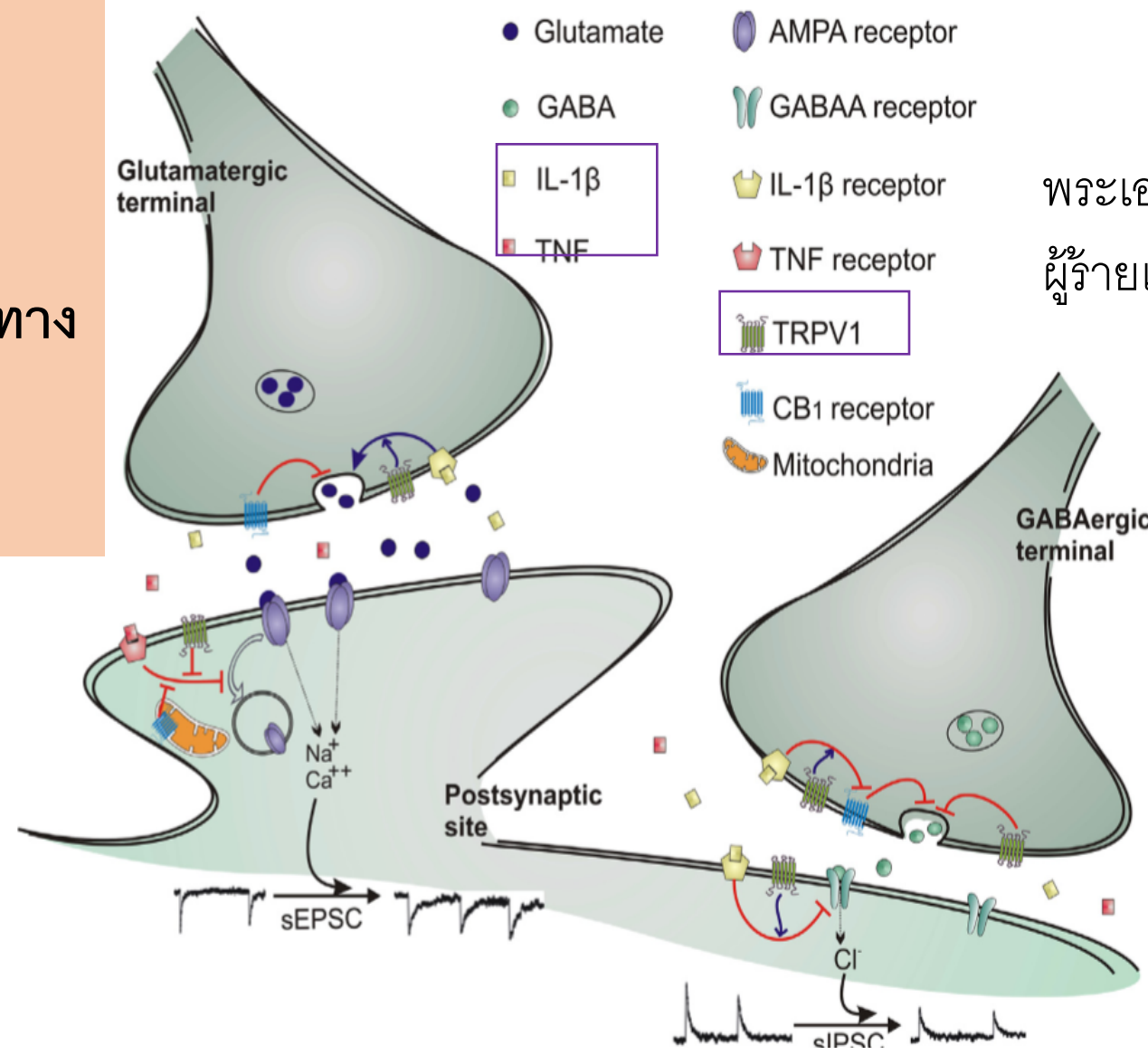
- ๑) แบ่ง **Cetaphil Moisturizing Cream** ใส่ขวดแก้ว 50 ซีซี.  
๒) เติม **THC** ไร่กากใบ 3 ซีซี. + น้ำมันมะพร้าวสกัดเย็น 3 ซีซี.  
๓) ปิดฝาแช่น้ำต้มเดือด 5 นาที.... แล้วคนให้เข้ากันให้ดี ยาเป็นเนื้อสีเดียวกัน
- 🤗 ปล่อยเย็น ใช้ทาบริเวณที่เป็นสะเก็ดเงินให้ทั่วๆ ไล่ให้ซึมแห้งเข้าผิว.... ทาบ่อยๆ เท่าที่สะดวก ใหม่ๆ ควรทาทุก 2 ชม. จนรู้สึกหายคัน...  
ที่เติมน้ำมันมะพร้าวเล็กน้อยกันยาที่ทำติดเชื้อจากการใช้ครับ
- ❤️ ด้วยใจและใจ
- **Cr:** กราบขอบพระคุณ ผู้ป่วยและครอบครัวและชมรมนอกระบบที่ได้กรุณาให้สูตรชัดเจนรวมทั้งวิธีการทำ  
เพื่อใช้ทาครับ





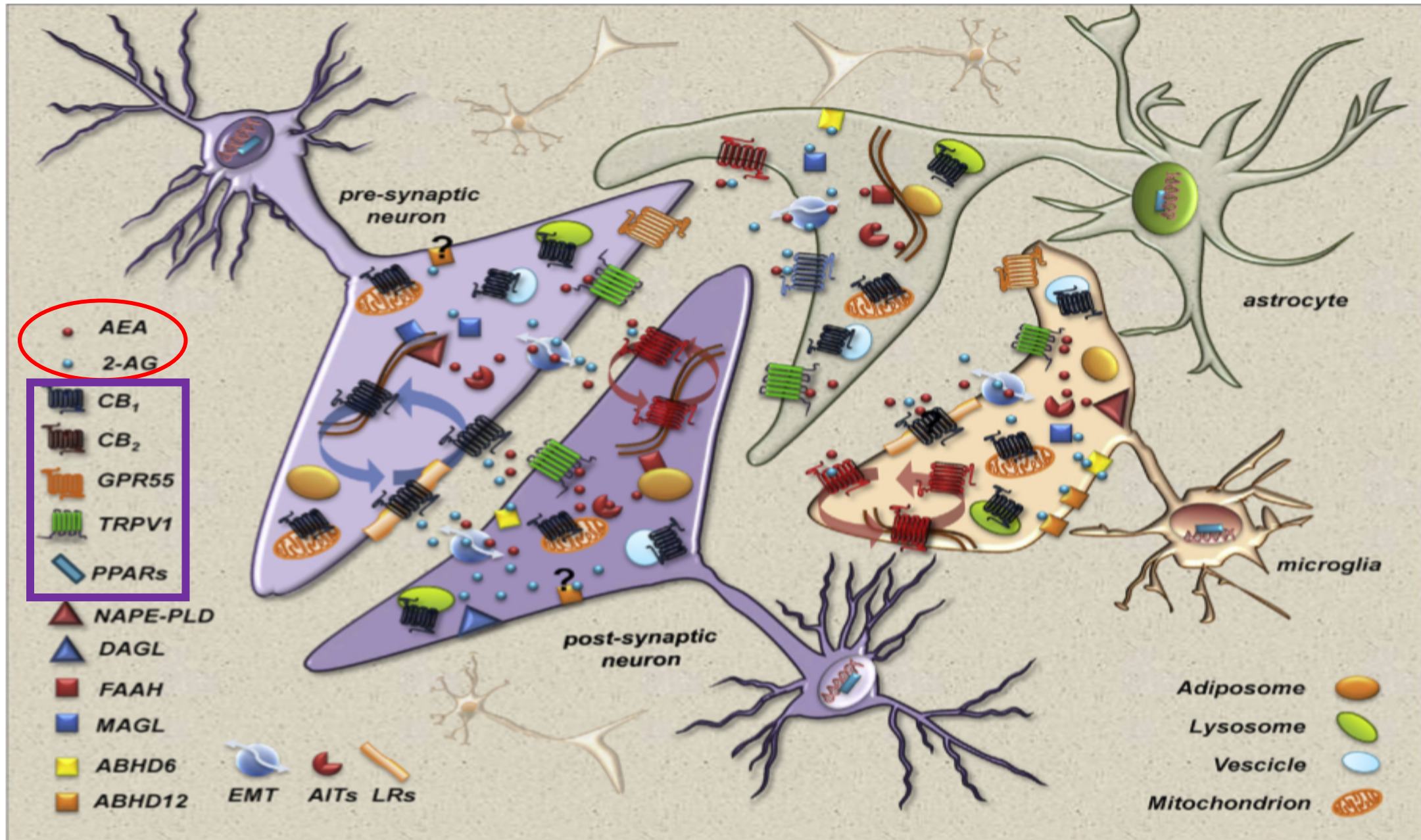
**ระบบ e cannabinoid**  
 ต่อด้านการอักเสบที่เกิดจาก  
**สาร IL 1beta TNF**  
 ซึ่งจะเหนี่ยวนำ สารสื่อประสาทในทาง  
 เลว และต้านตัวดี

**Receptor at  
 where and  
 of which  
 system?**

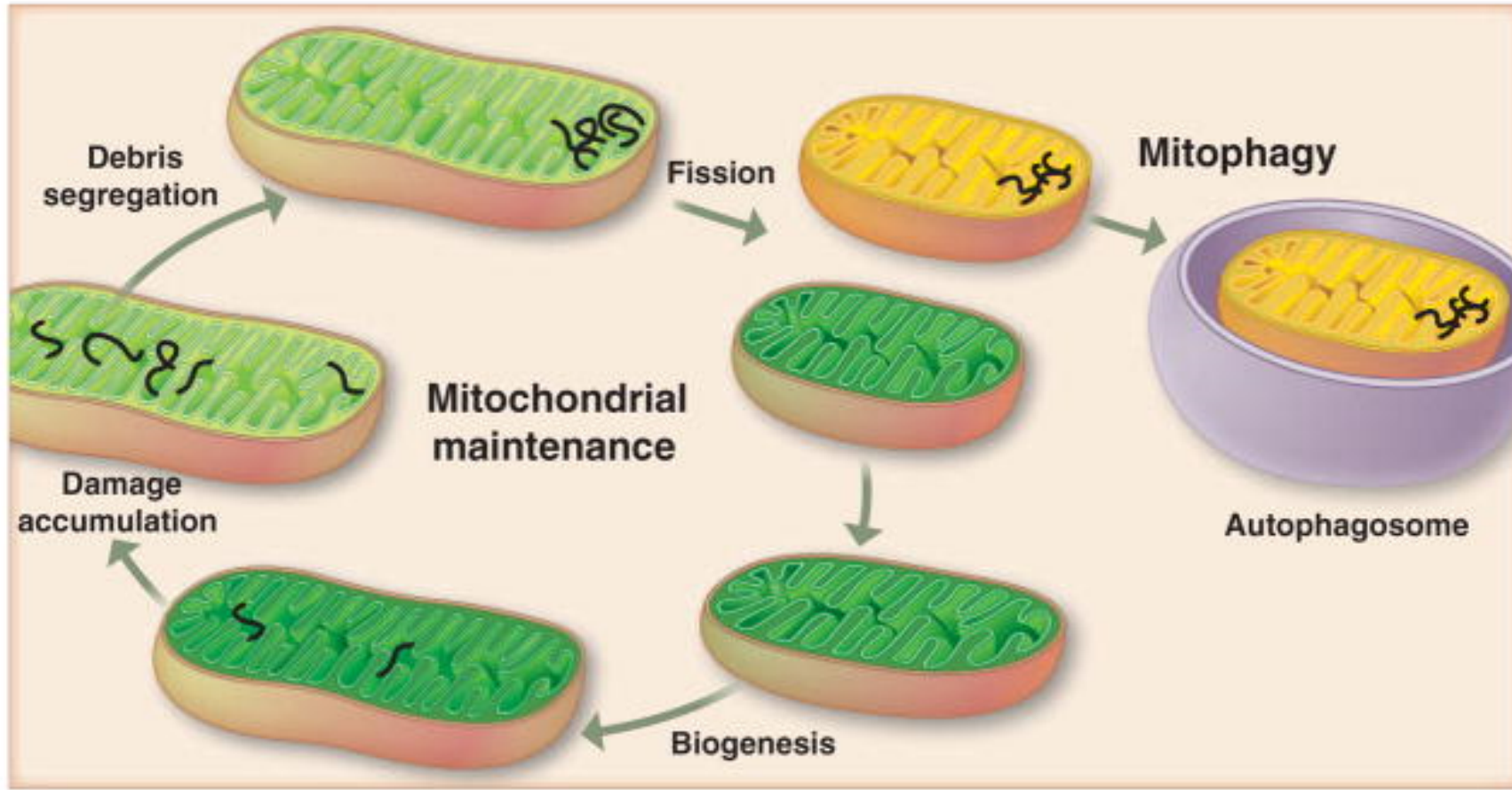


พระเอกเป็นผู้ร้าย  
 ผู้ร้ายเข้าพวกกับพระเอก

**Fig. 4.** Overall scheme of the presynaptic and postsynaptic perturbations mediated by proinflammatory cytokines and modulated by eCB system in EAE. IL-1 $\beta$  increases glutamate release at presynaptic terminals and TNF induces AMPA receptor upregulation, resulting in enhanced glutamate transmission. CB<sub>1</sub> contrasts the effects of IL-1 $\beta$  by reducing the frequency of spontaneous glutamate-mediated synaptic currents on presynaptic terminals, conversely TRPV1 is permissive for IL-1 $\beta$  synaptic effects on glutamate transmission. At the postsynaptic site, both CB<sub>1</sub> and TRPV1 restrain TNF-mediated potentiation on postsynaptic AMPA receptor. Moreover, IL-1 $\beta$  promotes the inhibition of CB<sub>1</sub> function on GABAergic synapses, thus mitigating the reduction of GABA release. Moreover, IL-1 $\beta$  reduces postsynaptic GABAA receptor function by promoting the decrease of GABA signaling. Finally, TRPV1 channels are permissive for IL-1 $\beta$  synaptic effects at both pre- and postsynaptic sites.

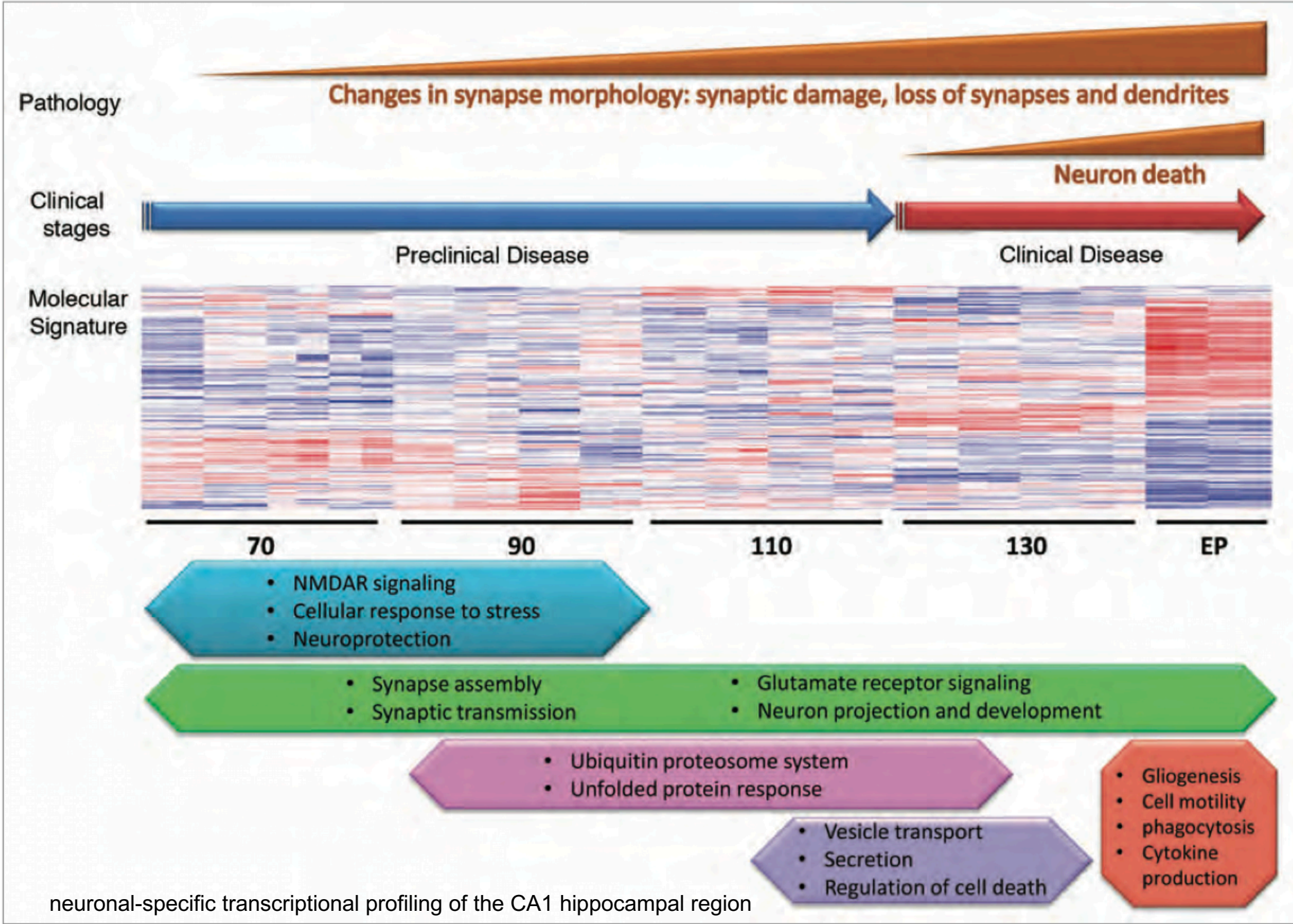


Autophagy could purify the cellular pool of mitochondria if debris is aggregated and segregated by fission in a subset of mitochondria. If deleterious components (black fibers) are asymmetrically distributed or aggregated, fission could lead to cleansing of daughter mitochondrion (green) by preventing fusion and inducing mitophagy of the impaired ones (yellow).

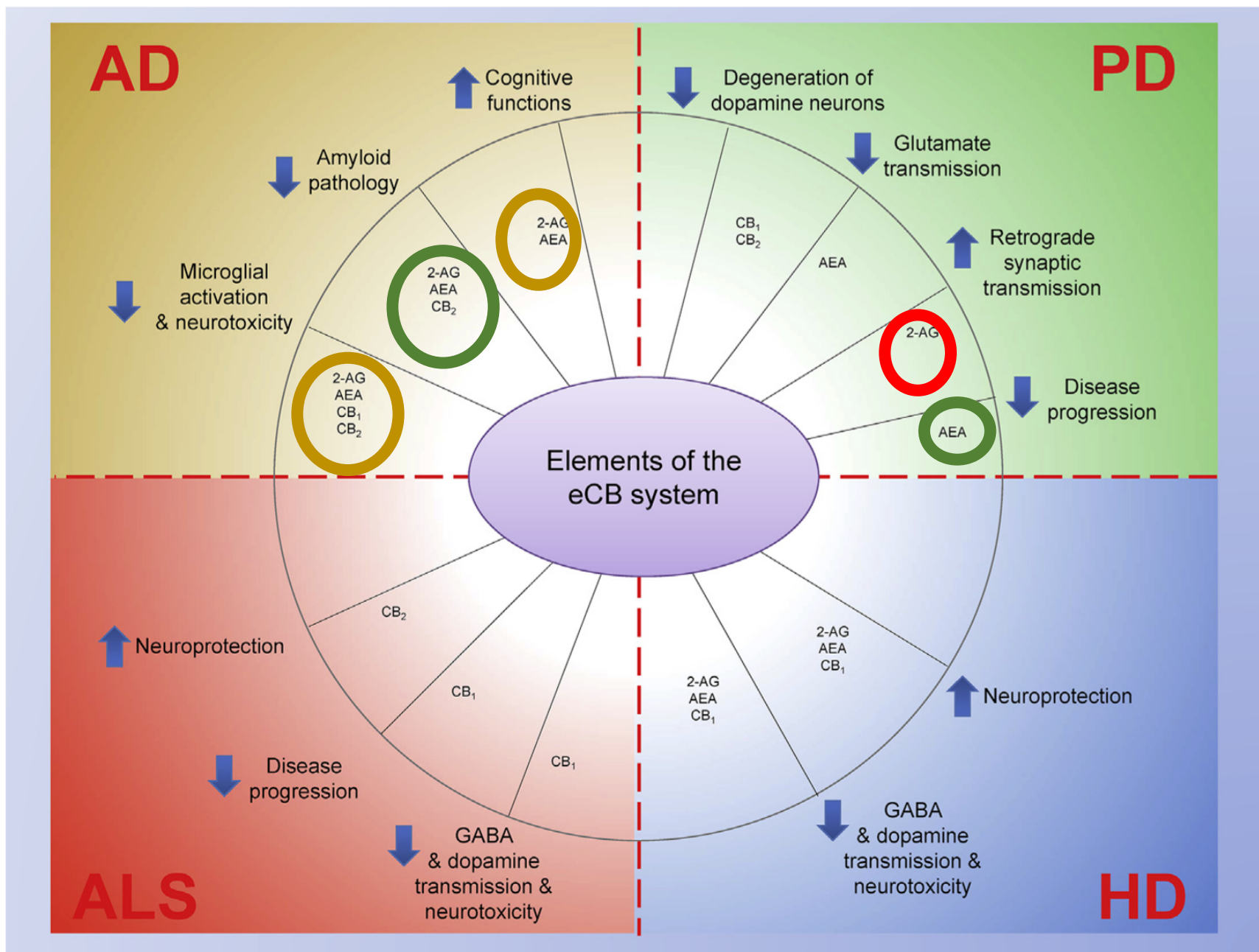


**CASCADES FROM  
DYSREGULATION  
IN SIGNALLING/  
CELLULAR RESPONSE AND  
REPAIR/ER endoplasmic  
reticulum STRESS/  
MITOCHONDRIAL  
DYNAMICS/  
MICROCELLULAR-  
MACROCELLULAR DAMAGE**

**CLINICAL DISEASE**



**AEA**  
**2 AG**  
**THC et al**  
**CBD et al**  
**others**



- ผู้ป่วยเป็นสมองเสื่อมอัลไซเมอร์ มาหลายปี
- ใช้ยาแผนปัจจุบัน ซึ่งเป็นยากระตุ้นให้กระฉับกระเฉงแต่ไม่ได้รักษาโรคและเร่งการทำงานของสมองซึ่งมีความผิดปกติอยู่แล้ว ให้พยายามทำงานหนักขึ้นไปอีก แทนที่จะเป็นการใช้พลังงานอย่างมั่งคั่งประหยัดและสมเหตุสมผล
- ยาแผนปัจจุบันคือยากลุ่มเพิ่มสาร **acetylcholine** ในสมอง ยาที่พยายามชะลอโรค ด้าน **glutamate** ยาควบคุมอาการทางอารมณ์ ทางจิต
- ผู้ป่วยหยุดยาดังกล่าว

- ผู้ป่วยได้รับเป็นน้ำสกัดกัญชาโดยได้เล่าให้ฟังดังต่อไปนี้:  
น้องเขาให้มาเป็นดอก ต้มทานเอาก่อนครับ อาทิตย์หน้าจะสกัดเย็นทันครับ
- วันแรก:  
เมื่อวานทานไป 20 **ml**. อาการที่ดีขึ้นคือติดกระดุมเองได้ครับ จากที่ไม่ได้มาเป็นเดือนครับ
- วันที่ 2:  
เข้านี้ ทานอีก 100 **ml**. อาการดี ไม่ดีพอแล้วครับ ทดสอบบวกเลขยังไม่ได้ครับ แต่การพูดจาจับยังชั่งใจ และไม่  
ด่าว่าคนอื่นเลยครับ คุณพ่อว่าเป็นสารมหัสจรรย์ครับ ขอบคุณคุณหมอมและ ชายนิรนามด้วยครับ
- คุณแม่สามารถใส่เสื้อผ้าได้เองแล้วครับ หลังจากไม่สามารถใส่ได้มา 1 เดือนแล้วครับ คุณพ่อดีใจมากครับ  
ขอบคุณหมอมมากครับ



# ต่อมาเป็นแบบสกัด:

- คุณแม่ ติดกระดุมเอง ไม่ถ่ายเรียวรด และ ใส่เสื้อผ้าไม่กลับด้านแล้วครับ  
ทดสอบ 3+2 ยังตอบว่า 10 อยู่ครับ  
วิธีรับประทาน แบบเข้มข้น 2 หยด เข้า เย็น ใส่ในน้ำอัดลมครับ
- สรุปร่าดีขึ้นมากเลยครับ  
แต่เมื่อคืน คุณพ่องดให้ 2 หยดตอนกลางคืน โดนทุบเบาๆ ไป 2-3 ตูบครับ
- อัปเดต อาการคุณแม่ครับ ประมาณ 30 วัน ครับ
  1. ติดกระดุม ใส่เสื้อผ้าไม่กลับข้าง
  2. สนทนา เรื่องเก่ากับญาติที่มาเยี่ยม พอจะถูกต้องอยู่บ้าง จาก เดิมประมาณ 10% รู้เรื่องเป็น 60% ทำให้ญาติบางคนนึกว่าไม่เป็นไร
  3. ไม่มีอารมณ์หงุดหงิด
  4. ไม่ปัสสาวะรด
  5. ความถี่ของการเดินเพ่นพ่าน ลดลง
- ยังเป็นความรู้อหาศาสตร์ที่ชมรมกัญชาสามารถเลือกชนิด สูตรได้ถูกต้อง เพราะผู้ป่วยมีอาการทางอารมณ์ทางจิตอยู่แล้วแต่การใช้กัญชาที่ถูกต้อง ช่วยอาการทางสมองได้และยังสงบอาการทางจิตได้ด้วย
- ต้องคอยติดตามต่อไปว่ายา กัญชา ยังมีประสิทธิภาพอยู่ได้นานเพียงใดแต่การใช้ที่ผ่านมานี้หนึ่งเดือนยังไม่ต้องเพิ่มปริมาณกัญชาใดๆทั้งสิ้น

3 เดือน จากติดต่อสื่อสารไม่ได้ ช่วยตัวเองไม่ได้  
กระสับกระส่าย นุนเฉียว VDO ได้รับอนุญาตพิเศษแพร์





ขอบคุณ คุณหมอมามากครับ หลังจากวันนั้น  
ที่ไปพบคุณหมอก็กังเกียดและเคร่งครัดวิธีและปริมาณการหย  
ด อาการคุณแม่ก็เสถียรขึ้นมากเลยครับ ไม่หงุดหงิด  
ไม่เหวี่ยง และยังสื่อสารได้ดีขึ้นด้วยครับ

24 พค. 2562

ฉลองวันเกิด



# Parkinson's disease

- เหลือเชื่อคือนี่ได้ไปพบผู้ป่วยพาร์กินสันซึ่งใช้ยามโหฬารและในที่สุดลูกชายก็ได้ยากัญชาจากสหรัฐใช้สองหยดเข้าสองหยดเย็นโดยที่ใช้ยาปัจจุบันน้อยมาก เหลือแค่ madopar 1/4 และ 3/8 เม็ด 2 เวลา
- นั่งอยู่ด้วยกัน 4 ชั่วโมงคอยสังเกตอาการตั้งแต่ 6 โมงเย็นจนกระทั่งถึง 23.00 น. แทบไม่มีใครดูออกว่าเป็นพาร์กินสัน การเคลื่อนไหวการทรงตัวการเดินและไม่มีการสั่นไม่มีอาการโยก ลดยาปัจจุบันไปได้ทั้งหมดเหลือที่กล่าวข้างต้น คนไข้มีอาการเสถียรตลอดเวลาหกเดือนที่ผ่านมา ราคาค่ายาที่สามารถประหยัดได้อยู่ประมาณ 20,000 ถึง 30,000 บาท เกรงว่าแพทย์แผนปัจจุบันต้องใจกว้าง กัญชาทางการแพทย์มีประโยชน์แน่





## Is cannabidiol the ideal drug to treat non-motor Parkinson's disease symptoms?

José Alexandre S. Crippa<sup>1,2,4</sup> · Jaime E. C. Hallak<sup>1,2</sup> · Antônio W. Zuardi<sup>1,2</sup> · Francisco S. Guimarães<sup>2,3</sup> · Vitor Tumas<sup>1,2</sup> · Rafael G. dos Santos<sup>1,2</sup>

Received: 15 August 2018 / Accepted: 3 January 2019 / Published online: 31 January 2019  
© Springer-Verlag GmbH Germany, part of Springer Nature 2019

**three trials involving CBD and PD: an open-label study, a case series, and an RCT. CBD was well tolerated, and all three studies reported significant therapeutic effects in non-motor symptoms (psychosis, rapid eye movement sleep behaviour disorder, daily activities, and stigma).**



### MOTOR EFFECTS

- 5HT1A
- Antioxidant/anti-inflammatory (involving PPAR-gamma and CB2?)

### COGNITIVE DECLINE

- 5HT1A
- Antioxidant/anti-inflammatory (involving PPAR-gamma and CB2?)
- Increase adult hippocampal neurogenesis (CB1, CB2)

### DYSKINESIA

- Antioxidant/anti-inflammatory (involving PPAR-gamma and CB2?)

### NEUROPROTECTION

- 5HT1A
- Antioxidant/anti-inflammatory (involving PPAR-gamma and CB2?)
- Increase hippocampal neurogenesis (CB1, CB2)

### PSYCHOSIS

- 5-HT1A
- TRPV1
- CB1 (inhibition of the reuptake and metabolism of anandamide)
- CB2?
- Antioxidant/anti-inflammatory
- Neuroprotective effects

### ANXIETY AND DEPRESSION

- 5HT1A
- Antioxidant/anti-inflammatory
- Increase adult hippocampal neurogenesis (CB1, CB2)

### PAIN

- CB1
- CB2
- Anti-inflammatory

### SLEEP DISORDERS

- ?

**Fig. 1** Non-motor Parkinson's disease conditions and its possible related mechanisms

Start by  
yourself

No magic  
remedy

## INFLAMMATION

TMAO nature. N engl j med  
Eur Heart j

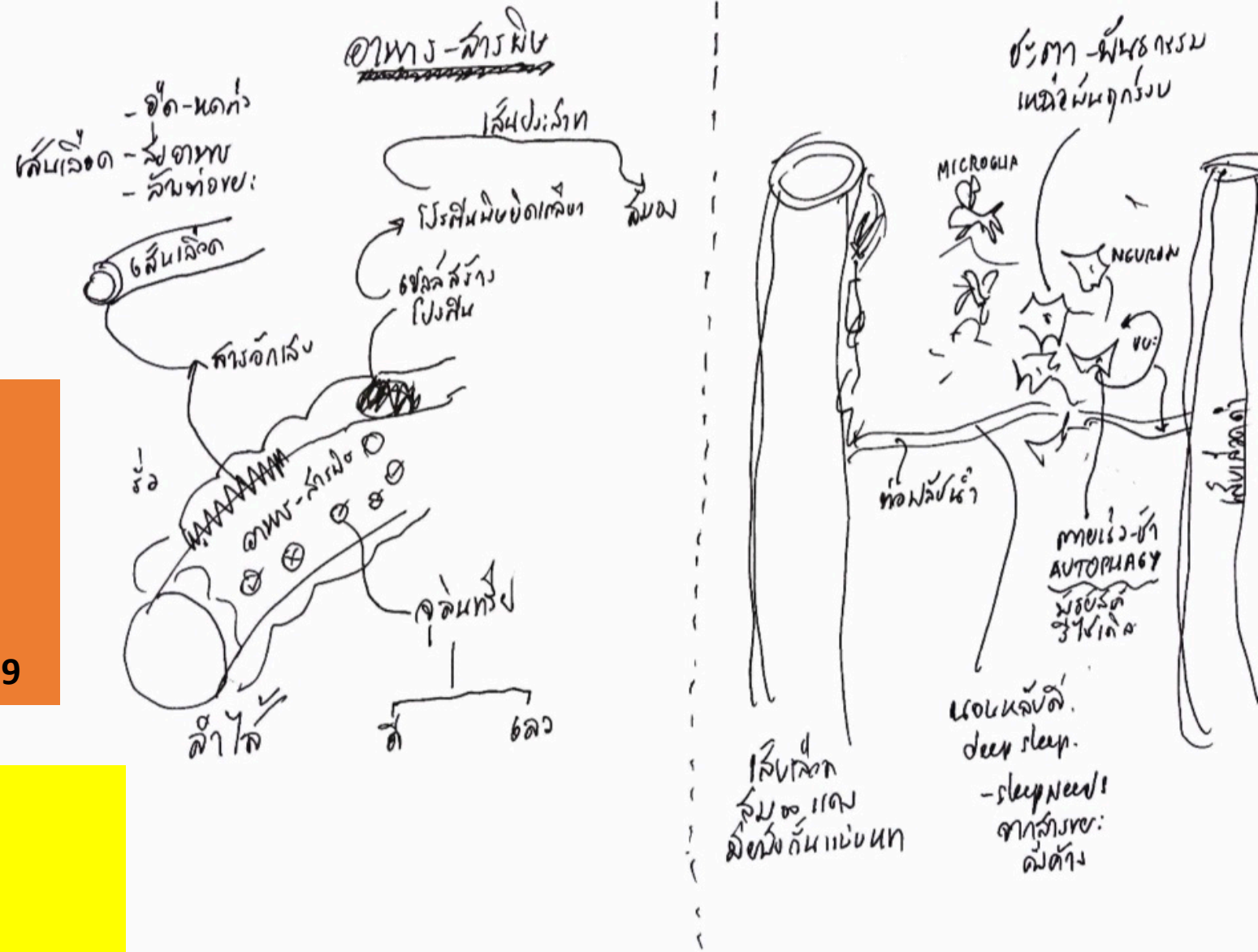
Egg yolk. Lecithin

CRP IL-1Beta. IL-6

New TMA lyase inhibitor

(Am J Coll Cardiol April 30, 2019)

Vascular dysregulation - damage  
Neurovascular coupling  
Transporter



# INFLAMMATION

- **INFLAMMATION AS ORIGINATOR AND EXAGGERATOR OF DISEASES**
- **AUTO-INFLAMMATORY DISEASES -innate**  
<http://www.nomidalliance.org/downloads.php>
- **AUTOIMMUNE DISEASE-adaptive**

# Endocannabinoids and phytocannabinoids

**Targeting the Endocannabinoid-Specialized Pro-resolution  
Mediator Pathway with Lenabasum to Treat Chronic  
Inflammatory/Fibrotic Diseases**

- Innate
- Adaptive

# REASON WHY?

- **BECOME FREQUENT USER/DEPENDENCE**
- **SCHIZOPHRENIA**
- **PSYCHOTIC LIKE REACTION**
- **LOW INTELLIGENCE**
- **AND ALSO CB1 (THC) REALLY A BAD GUY IN PSYCHOSIS?**

# กัญชาและโรคจิต และวิปลาตชั่วขณะ

- บทความใน วารสาร lancet 2019 ที่ติดตามคนใช้กัญชาและพบว่าเกิดโรคจิตมากขึ้น ต้องอ่านบทบรรณาธิการ และอ่านข้อมูลก่อนหน้านั้นว่าการเป็นโรคจิตนั้นมีปัจจัยหลายประการที่เกี่ยวข้องได้แก่
- **ความโน้มเอียงของบุคคลนั้นที่พร้อมจะเกิดเป็นโรคจิต มีอาการวิปลาตไปชั่วขณะเริ่มจาก**
- .....มีความเปราะบาง มีความโน้มเอียงที่จะต้องใช้บ่อย ที่จะติด และมีความเปลี่ยนแปลงในสมองบางตำแหน่ง เหมือนกับที่พบในบุหรี่ยาบ้า
- เกิดขึ้นจากการใช้สารปริมาณสูงโดยเฉพาะที่เป็น THC รวมทั้งประเภทที่มาจากสารสังเคราะห์



international working group within the framework of the Enhancing Neuro-Imaging Genetics Through Meta-Analysis (ENIGMA) project

Whether regional differences in brain volume measured by MRI can provide clinically useful biomarkers of substance dependence. Absence of substance-specific linear effects on brain volume related to NICOTINE, METHAMPHETAMINE, OR CANNABIS DEPENDENCE despite the collection of large pooled samples.

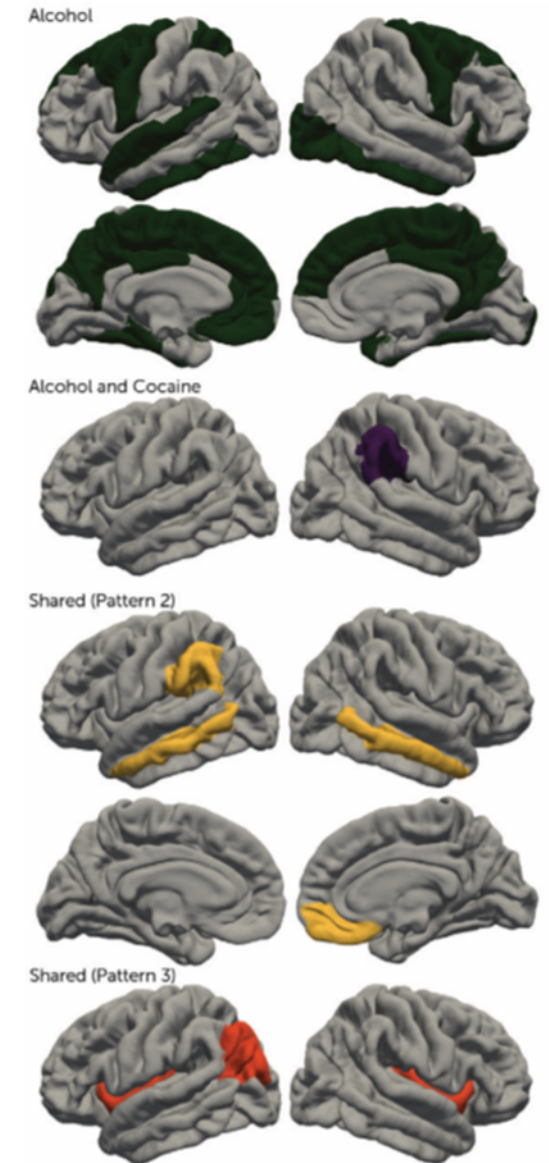
ajp.psychiatryonline.org

.....มีความเปราะบาง มีความโน้มเอียงที่จะต้องใช้บ่อย ที่จะติด และมีความเปลี่ยนแปลงในสมองบางตำแหน่ง เหมือนกับที่พบในบุหรี่ ยาบ้า

## Mega-Analysis of Gray Matter Volume in Substance Dependence: General and Substance-Specific Regional Effects

Scott Mackey, Ph.D., Nicholas Allgaier, Ph.D., Bader Charani, Ph.D., Philip Spechler, B.A., Catherine Orr, Ph.D., Janice Bunn, Ph.D., Nicholas B. Allen, Ph.D., Nelly Alia-Klein, Ph.D., Albert Batalla, M.D., Ph.D., Sara Blaine, Ph.D., Samantha Brooks, Ph.D., Elisabeth Caparelli, Ph.D., Yann Ying Chye, Ph.D., Janna Cousijn, Ph.D., Alain Dagher, M.D., Sylvane Desrivieres, Ph.D., Sarah Feldstein-Ewing, Ph.D., John J. Foxe, Ph.D., Rita Z. Goldstein, Ph.D., Anna E. Goudriaan, Ph.D., Mary M. Heitzeg, Ph.D., Robert Hester, Ph.D., Kent Hutchison, Ph.D., Ozlem Korucuoglu, Ph.D., Chiang-Shan R. Li, M.D., Ph.D., Edythe London, Ph.D., Valentina Lorenzetti, Ph.D., Maartje Luijten, Ph.D., Rocio Martin-Santos, M.D., April May, M.A., Reza Momenan, M.D., Angelica Morales, Ph.D., Martin P. Paulus, M.D., Godfrey Pearlson, M.A., M.B.B.S., Marc-Etienne Rousseau, M.Sc., Betty Jo Salmeron, M.D., Renée Schluter, Ph.D., Lianne Schmaal, Ph.D., Gunter Schumann, M.D., Ph.D., Zsuzsika Sjoerds, Ph.D., Dan J. Stein, Ph.D., Elliot A. Stein, Ph.D., Rajita Sinha, Ph.D., Nadia Solowij, Ph.D., Susan Tapert, Ph.D., Anne Uhlmann, Ph.D., Dick Veltman, M.D., Ph.D., Ruth van Holst, Ph.D., Sarah Whittle, Ph.D., Margaret J. Wright, Ph.D., Murat Yücel, Ph.D., Sheng Zhang, Ph.D., Deborah Yurgelun-Todd, Ph.D., Derrek P. Hibar, Ph.D., Neda Jahanshad, Ph.D., Alan Evans, Ph.D., Paul M. Thompson, Ph.D., David C. Glahn, Ph.D., Patricia Conrod, Ph.D., Hugh Garavan, Ph.D., the ENIGMA Addiction Working Group

FIGURE 1. Cortical Regions of Interest Exhibiting Substance-Specific or Shared Substance-General Effects Displayed on the Surface of Partially Inflated Average Brains<sup>a</sup>



<sup>a</sup> Substance specific: alcohol alone (green), alcohol and cocaine (purple); substance general: pattern 2 (yellow), pattern 3 (orange).

# ความโน้มเอียงของบุคคลที่พร้อมจะเกิดเป็นโรคจิต มีอาการวิปลาสไปชั่วขณะ อธิบายจากการที่มีรหัสพันธุกรรมจำเพาะ เป็นประการสำคัญและทำให้ติดก่อน

nature  
neuroscience

ARTICLES

<https://doi.org/10.1038/s41593-018-0206-1>

## GWAS of lifetime cannabis use reveals new risk loci, genetic overlap with psychiatric traits, and a causal influence of schizophrenia

Joëlle A. Pasman<sup>1,37</sup>, Karin J. H. Verweij<sup>1,2,37</sup>, Zachary Gerring<sup>3</sup>, Sven Stringer<sup>4</sup>, Sandra Sanchez-Roige<sup>5</sup>, Jorien L. Treur<sup>6</sup>, Abdel Abdellaoui<sup>2</sup>, Michel G. Nivard<sup>7</sup>, Bart M. L. Baselmans<sup>7</sup>, Jue-Sheng Ong<sup>3</sup>, Hill F. Ip<sup>7</sup>, Matthijs D. van der Zee<sup>7</sup>, Meike Bartels<sup>7</sup>, Felix R. Day<sup>8</sup>, Pierre Fontanillas<sup>9</sup>, Sarah L. Elson<sup>9</sup>, the 23andMe Research Team<sup>10</sup>, Harriet de Wit<sup>11</sup>, Lea K. Davis<sup>12</sup>, James MacKillop<sup>13</sup>, The Substance Use Disorders Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium<sup>14</sup>, International Cannabis Consortium<sup>15</sup>, Jaime L. Derringer<sup>16</sup>, Susan J. T. Branje<sup>17</sup>, Catharina A. Hartman<sup>18</sup>, Andrew C. Heath<sup>19</sup>, Pol A. C. van Lier<sup>20</sup>, Pamela A. F. Madden<sup>19</sup>, Reedik Mägi<sup>21</sup>, Wim Meeus<sup>17</sup>, Grant W. Montgomery<sup>22</sup>, A. J. Oldehinkel<sup>18</sup>, Zdenka Pausova<sup>23</sup>, Josep A. Ramos-Quiroga<sup>24,25,26,27</sup>, Tomas Paus<sup>28,29</sup>, Marta Ribases<sup>24,25,26</sup>, Jaakko Kaprio<sup>30</sup>, Marco P. M. Boks<sup>31</sup>, Jordana T. Bell<sup>32</sup>, Tim D. Spector<sup>32</sup>, Joel Gelernter<sup>33</sup>, Dorret I. Boomsma<sup>7</sup>, Nicholas G. Martin<sup>3</sup>, Stuart MacGregor<sup>3</sup>, John R. B. Perry<sup>8</sup>, Abraham A. Palmer<sup>5,34</sup>, Danielle Posthuma<sup>4</sup>, Marcus R. Munafò<sup>6,35</sup>, Nathan A. Gillespie<sup>3,36,38</sup>, Eske M. Derks<sup>3,38</sup> and Jacqueline M. Vink<sup>1,38\*</sup>

Cannabis use is a heritable trait that has been associated with adverse mental health outcomes. In the largest genome-wide association study (GWAS) for lifetime cannabis use to date ( $N=184,765$ ), we identified eight genome-wide significant independent single nucleotide polymorphisms in six regions. All measured genetic variants combined explained 11% of the variance. Gene-based tests revealed 35 significant genes in 16 regions, and S-PrediXcan analyses showed that 21 genes had different expression levels for cannabis users versus nonusers. The strongest finding across the different analyses was *CADM2*, which has been associated with substance use and risk-taking. Significant genetic correlations were found with 14 of 25 tested substance use and mental health-related traits, including smoking, alcohol use, schizophrenia and risk-taking. Mendelian randomization analysis showed evidence for a causal positive influence of schizophrenia risk on cannabis use. Overall, our study provides new insights into the etiology of cannabis use and its relation with mental health.

2,387 cases and almost 50,000 controls, plus a replication sample of 5,501 cases and ~300,000 controls.

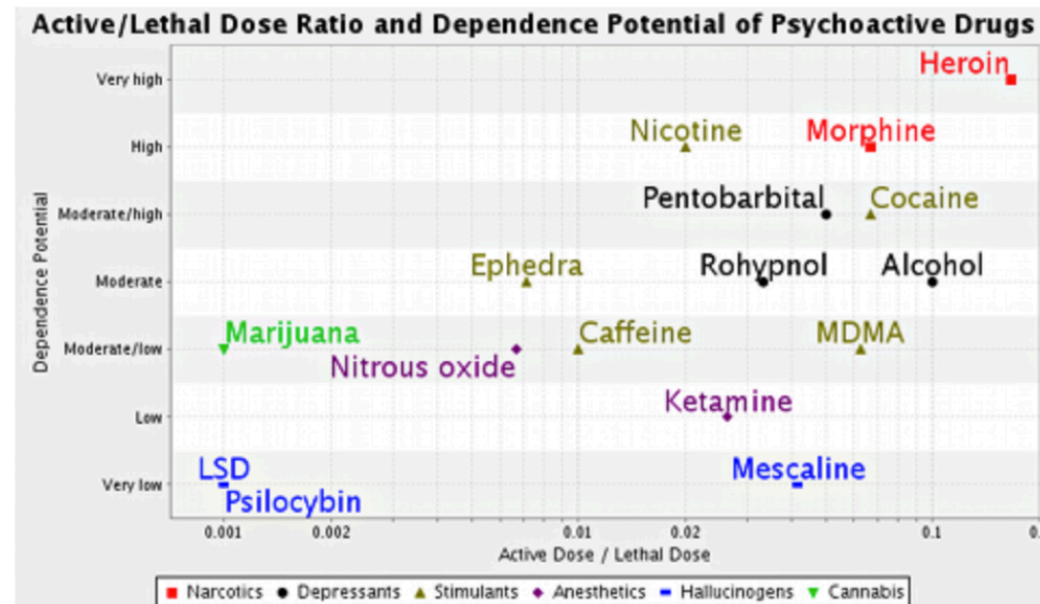
2016 International Cannabis Consortium (ICC) and is based on a sample size of 32,330 individuals in the discovery sample along with 5,627 individuals in the replication sample

**four genes significantly associated with lifetime cannabis use: *NCAM1*, *CADM2*, *SCOC* and *KCNT2***

NATURE NEUROSCIENCE | VOL 21 | SEPTEMBER  
2018 | 1161–1170 | [www.nature.com/natureneuroscience](http://www.nature.com/natureneuroscience)

# Cannabis Safety Profile

- ▶ Little is known about the safety of individual compounds. Serious adverse effects are rare with cannabis or its constituents.
- ▶ Marijuana has low to moderate dependence potential; the active dose is very far below the lethal dose (Gable et al 2006).

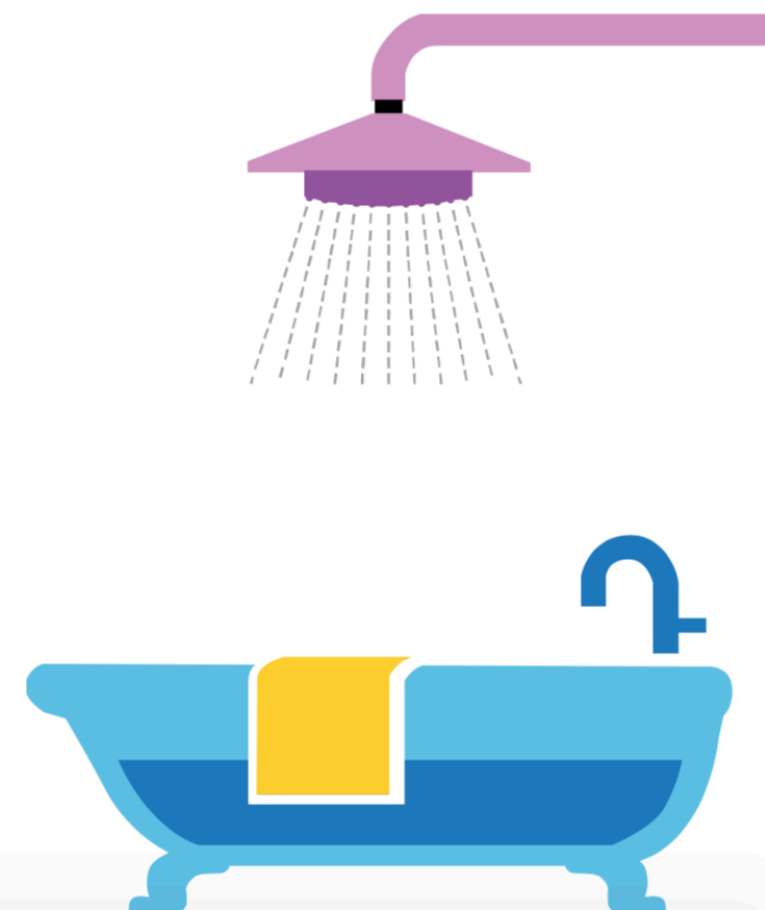


(Adapted from Gable 2006)

# Cannabinoid Hyperemesis Syndrome

- ▶ Chronic cannabis use may be associated with Cannabinoid Hyperemesis Syndrome (also called Cyclic Vomiting Syndrome).
- ▶ It is characterized by episodes of nausea and vomiting, abdominal pain, and sometimes polydipsia.
- ▶ Obsessive hot-water bathing may be observed, as it alleviates symptoms.
- ▶ The syndrome can lead to weight loss or acute renal failure from dehydration.
- ▶ The etiology of CHS is thought to be activation of CB<sub>1</sub> receptors that can reduce gastric emptying.

(Galli et al 2011, Woods et al 2014, Beech et al 2015, Iacopetti and Packer 2014, Yap and Luther 2012, Habboushe and Sedor 2014)



# Drug Interactions

## Cytochrome P450 Enzymes

---

### ► **THC is a CYP1A2 inducer.**

- Theoretically, THC can decrease serum concentrations of clozapine, duloxetine, naproxen, cyclobenzaprine, olanzapine, haloperidol, and chlorpromazine (Flockhart 2007, Watanabe et al 2007).

### ► **CBD is a potent inhibitor of CYP3A4 and CYP2D6.**

- As **CYP3A4** metabolizes about a quarter of all drugs, CBD may increase serum concentrations of macrolides, calcium channel blockers, benzodiazepines, cyclosporine, sildenafil (and other PDE5 inhibitors), antihistamines, haloperidol, antiretrovirals, and some statins (atorvastatin and simvastatin, but not pravastatin or rosuvastatin).
- **CYP2D6** metabolizes many antidepressants, so CBD may increase serum concentrations of SSRIs, tricyclic antidepressants, antipsychotics, beta blockers and opioids (including codeine and oxycodone).

# Drug Interaction Studies

---

## ▶ Warfarin

- THC and CBD increase warfarin levels (Yamaori et al 2012).
- Frequent cannabis use has been associated with increased INR.

## ▶ Alcohol

- Alcohol may increase THC levels (Hartman 2015).

## ▶ Theophylline

- Smoked cannabis can decrease theophylline levels (Stout and Cimino 2014).

## ▶ Indinavir or nelfinavir

- Smoked cannabis had no effect (Abrams et al 2003).

## ▶ Docetaxel or irinotecan

- Cannabis infusion (tea) had no effect (Engels et al 2007).

## ▶ Clobazam

- In children treated with CBD for epilepsy, CBD increased clobazam levels (Geffrey et al 2015).

# Genetic Predisposition vs Individual-Specific Processes in the Association Between Psychotic-like Experiences and Cannabis Use

Nicole R. Karcher, PhD; Deanna M. Barch, PhD; Catherine H. Demers, MA; David A. A. Baranger, PhD; Andrew C. Heath, PhD; Michael T. Lynskey, PhD; Arpana Agrawal, PhD

**CONCLUSIONS AND RELEVANCE** Despite the strong contribution of shared genetic factors, frequent and problem cannabis use also appears to be associated with PLEs via person-specific pathways. This study's findings suggest that policy discussions surrounding legalization should consider the influence of escalations in cannabis use on traitlike indices of vulnerability, such as PLEs, which could contribute to pervasive psychological and interpersonal burden.

**Psychotic-like experiences**

การที่มีรหัสพันธุกรรม

จำเพาะสามารถอธิบายการ  
ที่ช่วยบ่งชี้และเกิดวิปลาส  
ชั่วขณะได้

**69.2-84.1%**

(รายงาน ตุลาคม 2018)

# HUMAN CONNECTOME PROJECT (1188) AND THE AUSTRALIAN TWIN REGISTRY COHORT 3 (ATR3)(3486)

- frequent use(ie.>100times), a DSM-IV lifetime cannabis use disorder diagnosis, and current cannabis use.
- Genetic and environmental correlations between cannabis involvement and PLEs were estimated. Generalized linear mixed models examined PLE differences in twin and nontwin sibling pairs discordant for cannabis use.
- RESULTS
- Psychotic-like experiences were associated with **frequent cannabis use** ( $\beta=0.11$ ;95%CI,0.08-0.14), **cannabis use disorder** ( $\beta=0.13$ ;95%CI, 0.09-0.16),and **current cannabis use** ( $\beta=0.07$ ;95%CI,0.04-0.10) even after adjustment for covariates.
- Correlated genetic factors explained between **69.2% and 84.1%** of **this observed association**. Within discordant pairs of twins/siblings(Npairs,308-324), Psychotic-like experiences were more common in cannabis-exposed individuals compared with their relative who used cannabis to a lesser degree



# กัญชากับสติปัญญาอ่อนด้อย? ไม่ได้เป็นผลโดยตรงจากกัญชา

the presence of

1-baseline differences before marijuana involvement.

2-the lack of a dose-response relationship, and

3-an absence of meaningful differences between discordant siblings lead us to conclude that the deficits observed in marijuana users are attributable to confounding factors that influence both substance initiation and IQ rather than a neurotoxic effect of marijuana.

[www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.1516648113](http://www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.1516648113)

ความบกพร่องทางสติปัญญาเกิดขึ้นตั้งแต่ก่อนใช้กัญชา

ไม่มีความสัมพันธ์ กับขนาดที่ใช้ของกัญชา

แฝดที่ใช้หรือไม่ใช้กัญชา สติปัญญาเสื่อมถอยพอกัน

## Significance

Marijuana is the most commonly used recreational drug in the United States. Some studies suggest that marijuana use in adolescence is linked to declines in intellectual functioning. Because of the infeasibility of studying this phenomenon experimentally, it is unclear whether the association can be causally attributed to marijuana use itself or is instead the result of confounding factors. We approach this issue quasiexperimentally using longitudinal samples of adolescent twins. Among twin pairs discordant for marijuana use, we assessed intelligence quotient (IQ) score changes while adjusting for the effects of genetic influences and other factors shared by members of the same twin pair. Results suggest that familial confounds underlie the association between adolescent marijuana use and declining IQ scores.

## Impact of adolescent marijuana use on intelligence: Results from two longitudinal twin studies

Nicholas J. Jackson<sup>a,b,1</sup>, Joshua D. Isen<sup>c,1,2</sup>, Rubin Khoddam<sup>a</sup>, Daniel Irons<sup>c</sup>, Catherine Tuvblad<sup>a,d</sup>, William G. Iacono<sup>c</sup>, Matt McGue<sup>c</sup>, Adrian Raine<sup>e,f,g</sup>, and Laura A. Baker<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Department of Psychology, University of Southern California, Los Angeles, CA 90089; <sup>b</sup>Department of Medicine Statistics Core, University of California, Los Angeles, CA 90024; <sup>c</sup>Department of Psychology, University of Minnesota, Minneapolis, MN 55455; <sup>d</sup>School of Law, Psychology and Social Work, Örebro University, 702 81 Örebro, Sweden; <sup>e</sup>Department of Criminology, University of Pennsylvania, Philadelphia, PA 19104; <sup>f</sup>Department of Psychiatry, University of Pennsylvania, Philadelphia, PA 19104; and <sup>g</sup>Department of Psychology, University of Pennsylvania, Philadelphia, PA 19104

2016

# associations of marijuana use with changes in intellectual performance? No

- two longitudinal studies of adolescent twins (**n = 789 and n = 2,277**).
- Standardized measures of intelligence ages 9–12 y, before marijuana involvement, and again at ages 17–20 y.
- Marijuana users had lower test scores relative to nonusers and showed a significant decline in crystallized intelligence between preadolescence and late adolescence.
- However, there was no evidence of a dose–response relationship between frequency of use and intelligence quotient (IQ) change.
- Furthermore, **marijuana-using twins failed to show significantly greater IQ decline relative to their abstinent siblings.**
- Evidence from these two samples suggests that **observed declines in measured IQ may not be a direct result of marijuana exposure** but rather attributable to familial factors that underlie both marijuana initiation and low intellectual attainment.

# โรคจิตสัมพันธ์กันกับการขาดกัญชาธรรมชาติ AEA ในสมอง

- ปี 2012 การศึกษาใน Nature Translational Psychiatry (และก่อนหน้าในปี 1999, 2004, 2010)
- **CBD** ช่วยปรับความเข้มข้นในฤทธิ์ของ **THC**
- **CBD** เพิ่มความเข้มข้นของสารชื่อ Anandamide (AEA) โดย *ลดการขจัดทำลายออก และสารนี้ที่อธิบายประโยชน์ของ CBD และช่วยลดอาการทางจิต*
- คัดค้านความเชื่อที่ว่า กัญชาทำให้เกิดโรคจิต คือ ใช้ยาพิเศษเจาะจงเฉพาะในการต้าน CB1 receptor ในสมอง ไม่ได้ผลในการควบคุมอาการทางโรคจิต
- ระดับกัญชาธรรมชาติในน้ำไขสันหลัง AEA ต่ำในผู้ป่วยเหล่านี้ ยิ่งอาการมากยิ่งมีระดับต่ำมาก
- **ชี้ว่าแท้จริงอาการทางจิตเกิดจากการพร่องกัญชาในตัว การรักษาโดยเพิ่มกัญชาธรรมชาติในสมอง โดยใช้ CBD ได้ผลเท่ากับใช้ยาโรคจิต แต่ไม่มีผลข้างเคียง**

10. Meltzer HY, Arvanitis L, Bauer D, Rein W. Placebo-controlled evaluation of four novel compounds for the treatment of schizophrenia and schizoaffective disorder. *Am J Psychiatry* 2004; **161**: 975–984.
11. Sanofi-Aventis. Efficacy and safety of AVE1625 as a co-treatment with antipsychotic therapy in schizophrenia (CONNECT). ClinicalTrials.gov, May 11 2010; edn, vol. NCT00439634. US National Institute of Health, 2010.
12. Leweke FM, Giuffrida A, Wurster U, Emrich HM, Piomelli D. Elevated endogenous cannabinoids in schizophrenia. *Neuroreport* 1999; **10**: 1665–1669.
13. Giuffrida A, Leweke FM, Gerth CW, Schreiber D, Koethe D, Faulhaber J *et al.* Cerebrospinal anandamide levels are elevated in acute schizophrenia and are inversely correlated with psychotic symptoms. *Neuropsychopharmacology* 2004; **29**: 2108–2114.

Citation: *Transl Psychiatry* (2012) **2**, e94, doi:10.1038/tp.2012.15  
© 2012 Macmillan Publishers Limited All rights reserved 2158-3188/12



[www.nature.com/tp](http://www.nature.com/tp)

# Cannabidiol enhances anandamide signaling and alleviates psychotic symptoms of schizophrenia

FM Leweke<sup>1,2</sup>, D Piomelli<sup>3,4</sup>, F Pahlisch<sup>1,3</sup>, D Muhl<sup>2,3</sup>, CW Gerth<sup>2</sup>, C Hoyer<sup>1,2</sup>, J Klosterkötter<sup>2</sup>, M Hellmich<sup>5</sup> and D Koethe<sup>1,2</sup>

Cannabidiol is a component of marijuana that does not activate cannabinoid receptors, but moderately inhibits the degradation of the endocannabinoid anandamide. We previously reported that an elevation of anandamide levels in cerebrospinal fluid inversely correlated to psychotic symptoms. Furthermore, enhanced anandamide signaling led to a lower transition rate from initial prodromal states into frank psychosis as well as postponed transition. In our translational approach, we performed a double-blind, randomized clinical trial of cannabidiol vs amisulpride, a potent antipsychotic, in acute schizophrenia to evaluate the clinical relevance of our initial findings. Either treatment was safe and led to significant clinical improvement, but cannabidiol displayed a markedly superior side-effect profile. Moreover, cannabidiol treatment was accompanied by a significant increase in serum anandamide levels, which was significantly associated with clinical improvement. The results suggest that inhibition of anandamide deactivation may contribute to the antipsychotic effects of cannabidiol potentially representing a completely new mechanism in the treatment of schizophrenia.

*Translational Psychiatry* (2012) **2**, e94; doi:10.1038/tp.2012.15; published online 20 March 2012

The search for safe and effective drugs to treat schizophrenia is hindered by the complex nature of this disorder, which is known to involve multiple brain neurotransmitters.<sup>1</sup> Among them are the endogenous cannabinoids, a family of lipid messengers that target the same cell surface receptors engaged by  $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol in marijuana.<sup>2</sup> Because  $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol and other direct-acting cannabinoid agonists can induce psychotic symptoms both in healthy volunteers<sup>3-5</sup> and schizophrenic patients,<sup>6,7</sup> it has been suggested that hyperactivity of the endocannabinoid system might contribute to psychotic states.<sup>8,9</sup> This idea has fueled two large-scale clinical trials with CB<sub>1</sub>-type cannabinoid receptor antagonists in schizophrenia, which yielded, however, negative results.<sup>10,11</sup> A diametrically opposite view — namely that certain components of the endocannabinoid system might have a protective role in schizophrenia — was suggested by studies with antipsychotic-naïve schizophrenic patients, in which it was found that the symptom intensity experienced by these subjects was negatively correlated with cerebrospinal levels of anandamide,<sup>12,13</sup> an endocannabinoid transmitter known to be involved in the regulation of pain, mood and cognition.<sup>14</sup> Consistent with these clinical observations, animal experiments have shown that pharmacological blockade of anandamide degradation attenuates, rather than enhances, psychotic-like behaviors induced in rodents by amphetamine and phencyclidine.<sup>15,16</sup>

affinity<sup>17,18</sup> and is devoid of overt cannabimimetic or pro-psychotic properties.<sup>17</sup> Biochemical studies indicate that cannabidiol may enhance endogenous anandamide signaling indirectly, by inhibiting the intracellular degradation of anandamide catalyzed by the enzyme fatty acid amide hydrolase (FAAH).<sup>19</sup> Furthermore, preliminary clinical case reports suggest that cannabidiol might exert antipsychotic effects in schizophrenic patients.<sup>20-22</sup> In addition, experimental studies show that cannabidiol reduces psychosis-like effects of  $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol and synthetic analogs.<sup>22,23</sup>

ความเชื่อที่ว่า กัญชาทำให้เกิดโรคจิต จริงหรือ?

1- การต้าน CB1 receptor ในผู้ป่วยจิตเภท ไม่ได้ผล

2- ระดับกัญชาธรรมชาติในน้ำไขสันหลัง anandamide (AEA) ต่ำกว่าปกติ ซึ่งว่าแท้จริง

อาการทางจิตเกิดจากการพร่องกัญชาในตัว

การรักษาโดยเพิ่มกัญชาธรรมชาติในร่างกาย ได้ผลเท่ากับใช้ยาโรคจิต แต่ไม่มีผลข้างเคียง

**Table 1** Baseline description of full analysis set (modified intention-to-treat)

	<b><i>Cannabidiol</i></b> (n = 20)	<b><i>Amisulpride</i></b> (n = 19)	<b><i>P-value</i></b> <sup>a</sup>
<i>Demographic characteristics, mean (s.d.)</i>			
Age, years	29.7 (8.3)	30.6 (9.4)	0.966
Weight, kg	81.8 (16.0)	73.3 (11.4)	0.106
Pulse, beats/min	83.4 (12.7) <sup>b</sup>	86.3 (14.2)	0.490
Blood pressure, mm Hg			
Diastolic	80.8 (9.2)	77.3 (7.1)	0.224
Systolic	123.8 (15.5)	119.2 (13.1)	0.394
Male gender, count (%)	15 (75)	17 (89)	0.407
<i>Baseline severity of illness scores, mean (s.d.)</i>			
PANSS			
Total	91.2 (14.0)	95.5 (17.1)	0.736
Positive	24.6 (5.6)	22.5 (6.2)	0.205
Negative	23.7 (5.4)	25.3 (5.6)	0.573
General	42.9 (8.6)	47.7 (11.4)	0.155
Factor 1	16.3 (4.8)	15.9 (5.6)	0.554
Factor 2	20.2 (4.8)	21.8 (5.3)	0.516
Factor 3	10.0 (2.6)	11.2 (3.4)	0.134
Factor 4	12.6 (2.7)	11.8 (4.1)	0.592
Factor 5	10.0 (4.0)	10.7 (3.4)	0.489
BPRS	58.1 (9.7)	57.7 (10.3)	0.746
CGI severity	6.3 (0.7)	6.8 (0.4)	<b>0.011</b>
<i>Other, mean (s.d.)</i>			
Lorazepam, mg/day	2.2 (1.6)	4.2 (2.4)	<b>0.006</b>
SAS	36.4 (7.7)	36.9 (8.1)	0.800
EPS	0.1 (0.2)	0.0 (0.1)	0.485

Abbreviations: BPRS, Brief Psychiatric Rating Scale; CGI, Clinical Global Impression Scale; EPS, Extrapyramidal Symptoms Rating Scale; PANSS, Positive and Negative Syndrome Scale; SAS, Social Anxiety Scale.  
<sup>a</sup>The Wilcoxon rank sum test or Fisher's exact test. <sup>b</sup>n = 19.  
 Bold indicates statistical significance between groups ( $P \leq 0.05$ ).

**CBD 800mg/day**

# Cannabidiol (CBD) as an Adjunctive Therapy in Schizophrenia: A Multicenter Randomized Controlled Trial

**Differences:  
Placebo-controlled  
40 vs 43  
Adjunct  
1000 mg/day**

Philip McGuire, F.R.C.Psych., F.Med.Sci., Philip Robson, M.R.C.P., F.R.C.Psych., Wieslaw Jerzy Cubala, M.D., Ph.D., Daniel Vasile, M.D., Ph.D., Paul Dugald Morrison, Ph.D., M.R.C.Psych., Rachel Barron, B.Vet.Med., M.R.C.V.S., Adam Taylor, Ph.D., Stephen Wright, F.R.C.P.(Edin), F.F.P.M.

**Objective:** Research in both animals and humans indicates that cannabidiol (CBD) has antipsychotic properties. The authors assessed the safety and effectiveness of CBD in patients with schizophrenia.

**Method:** In an exploratory double-blind parallel-group trial, patients with schizophrenia were randomized in a 1:1 ratio to receive CBD (1000 mg/day; N=43) or placebo (N=45) alongside their existing antipsychotic medication. Participants were assessed before and after treatment using the Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS), the Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia (BACS), the Global Assessment of Functioning scale (GAF), and the improvement and severity scales of the Clinical Global Impressions Scale (CGI-I and CGI-S).

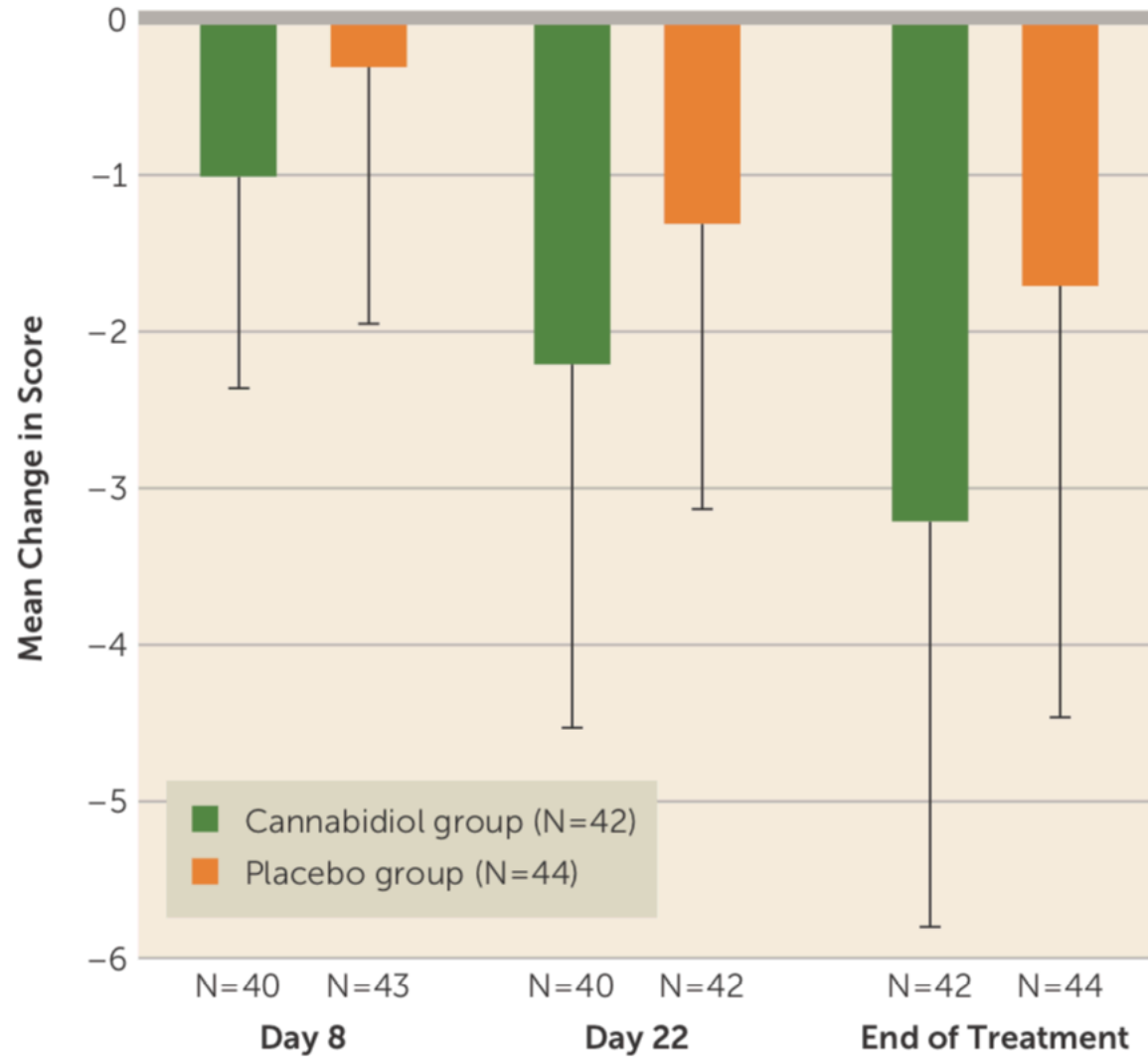
**Results:** After 6 weeks of treatment, compared with the placebo group, the CBD group had lower levels of positive psychotic symptoms (PANSS: treatment difference=-1.4,

95% CI=-2.5, -0.2) and were more likely to have been rated as improved (CGI-I: treatment difference=-0.5, 95% CI=-0.8, -0.1) and as not severely unwell (CGI-S: treatment difference=-0.3, 95% CI=-0.5, 0.0) by the treating clinician. Patients who received CBD also showed greater improvements that fell short of statistical significance in cognitive performance (BACS: treatment difference=1.31, 95% CI=-0.10, 2.72) and in overall functioning (GAF: treatment difference=3.0, 95% CI=-0.4, 6.4). CBD was well tolerated, and rates of adverse events were similar between the CBD and placebo groups.

**Conclusions:** These findings suggest that CBD has beneficial effects in patients with schizophrenia. As CBD's effects do not appear to depend on dopamine receptor antagonism, this agent may represent a new class of treatment for the disorder.

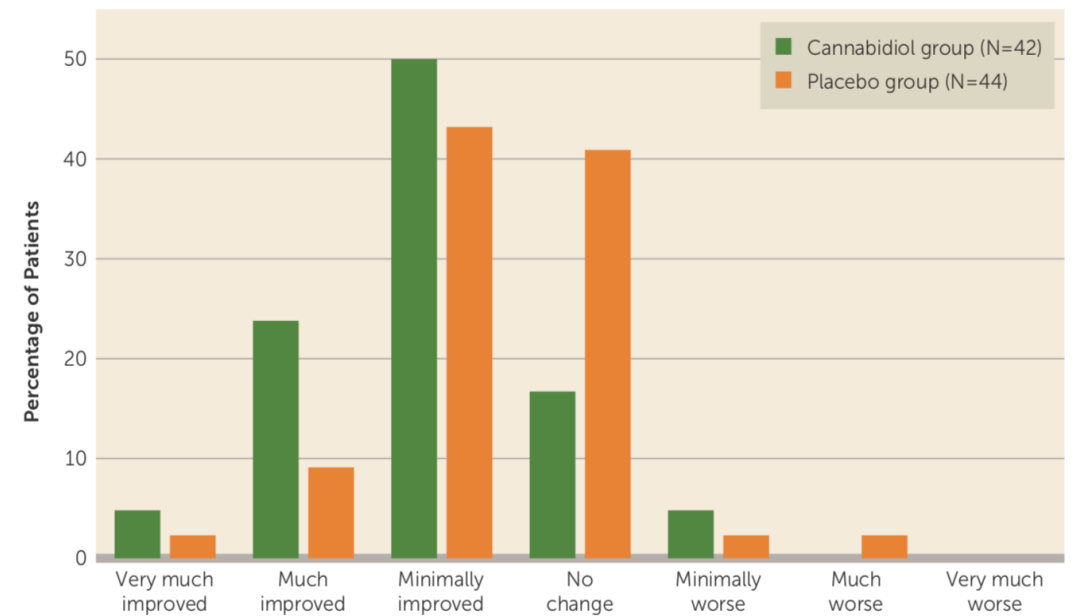
*Am J Psychiatry* 2018; 175:225-231; doi: 10.1176/appi.ajp.2017.17030325

**FIGURE 1. Change in PANSS Positive Scores From Baseline to End of Treatment in a Study of Adjunctive Cannabidiol in Schizophrenia (Intention-to-Treat Analysis Set)<sup>a</sup>**



<sup>a</sup> PANSS=Positive and Negative Syndrome Scale.

**FIGURE 2. Clinical Global Impressions Severity Scores at End of Treatment in a Study of Adjunctive Cannabidiol in Schizophrenia (Intention-to-Treat Analysis Set)**





# Medical Cannabis Safe, Effective for Neurologic Symptoms in the Elderly

American Academy of Neurology (AAN) 2019 Annual Meeting (May 6)

- patients aged 75 years or older neurologic outpatient clinic. average age = 81
- 204 patients (129 women and 75 men) New York State's Medical Marijuana Program.
- an average of 4 months
- **chronic pain, sleep disorders, and anxiety related to diseases such as amyotrophic lateral sclerosis, Parkinson disease, neuropathy, spinal cord damage, and multiple sclerosis.**
- Medical cannabis was taken by mouth as a liquid extract tincture, capsule, or via an electronic vaporizer.
- **69% of participants experienced some symptom relief.**
- improvement= pain 49% sleep symptoms 18% neuropathy 15% and anxiety 10%
- only 21% reported side effects. sleepiness (13%), balance problems (7%), and gastrointestinal disturbances (7%). Three percent discontinued use because of adverse events.
- a decrease in opioid use in 32% of participants.
- for daytime use, it appears that a CBD to THC ratio of 20:1 may be best. At night, a 1:1 ratio appears most effective.

Katelyn McCormack FNP-C, ANP-C; Emily Lewandowski PharmD ; Michelle Rainka, PharmD; Traci Aladeen, PharmD; Amir C. Mazhari MD

This project was made possible by support from Dent Family Foundation, Inc and the Dent Neuroinformatics Protocol. The authors would like to acknowledge the contributions of Se Ra Kim, PharmD and Kaitlyn A. Reinhardt, PharmD

## BACKGROUND

- Multiple Sclerosis is an immune mediated disorder affecting the central nervous system. The result of the demyelination is a wide array of symptoms that can be difficult to manage.
- There are limitations in the pharmacologic management which commonly requires the use of copious medications. Many patients have reported using multiple complementary therapies and polypharmacy to improve symptom management and enhance their quality of life.
- New York State approved the use of medical marijuana on July 5<sup>th</sup> 2014; however the dispensaries in Western New York did not open until January 2016. One of the first accepted diagnoses was multiple sclerosis, with the main original goal of targeting spasticity and pain.
- There has been increased acceptance of the use of medical cannabis and we have started to use it more in our practice.
- After initiating the therapy, clinically there have been some other perceived improvements that have also been reported.
- Medical Cannabis is a newer therapy. Because of the lack of larger clinical trials and the barriers to obtaining the medication, long-term and outcomes data are lacking.
- There are some limitations to starting this alternative therapy. In our practice, the most reported barrier is the out-of-pocket cost. Due to potential side effects as well, including both fatigue and mood alteration, the patient needs to be closely monitored.

## PURPOSE

- The main purpose of our study was to investigate the role of medical cannabis in improving spasticity and other potential symptomatology in patients diagnosed with multiple sclerosis
- We also sought to collect data on other patient outcomes and the use of medical cannabis to enhance understanding of the potential benefits this complementary therapy offers

## METHODS

- Patients were consented under the Dent Neuroinformatics Protocol, which was approved by WIRB.
- A **retrospective chart review** of patients (ages 18+) diagnosed with multiple sclerosis and participating in treatment with medical cannabis for symptom management was conducted
- Patients who receive medical cannabis from another clinic or did not have at least one follow-up appointment prior to discontinuation were **excluded**
- A variety of objective and subjective variables that pertain to alleviation of multiple sclerosis symptoms were collected from each of the first **four** appointments following initiation of medical cannabis
- A cross-sectional review was performed using self rating scales conducted during routine clinical practice to determine any gross changes in mental health
- Adverse events to medical cannabis and reason for discontinuation were also recorded

## RESULTS

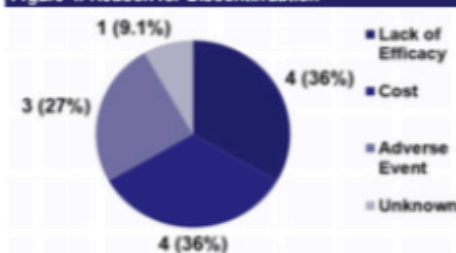
Table 1. Inclusion Overview

Total patients on medical cannabis	159
Never signed consent form	71
Never initiated	9
Prescribed elsewhere	1
Stopped prior to first follow-up	1
Patients included	77

Table 3. Dosage

Started at 1:1	54 (70%)
Started at 20:1	20 (26%)
Change in dose throughout therapy	25 (32%)

Figure 1. Reason for Discontinuation



Total number of patients discontinued is 11 (14%), average time to discontinuation 132 ± 9 days

Table 5. Cross-sectional Self Rating Scales

Zung Self-Rating Anxiety Scale (n=12)		Beck's Depression Inventory (n=10)	
Average	39 ± 8	Average	11 ± 12
Interpretation	Normal	Interpretation	Mild mood disturbance

The average time from initiation of medical cannabis to submission of self-rating scale 345 days. All patients fell in normal or mild mood disturbance with the exception of one patient who demonstrated extreme depression. This patient was diagnosed with major depressive disorder prior to medical cannabis.

Table 6. Change in Weight

Appointment from initiation	Weight		P	BMI	
	Average days from start	Average change from baseline		Average change from baseline	p
1	92 ± 66	0.55 ± 6	0.46	0.86 ± 1	0.46
2	196 ± 87	-0.12 ± 9	0.99	-0.1 ± 1.6	0.63
3	291 ± 101	0.56 ± 10	0.73	-0.14 ± 2	0.67
4	367 ± 123	-2.12 ± 12	0.47	-0.3 ± 1.7	0.5

Table 2. Population Characteristics

Average starting age	49 (±12)
Male	24 (31%)
Female	53 (69%)
Disability	31 (40%)
History of recreational cannabis use	23 (30%)

### Indication

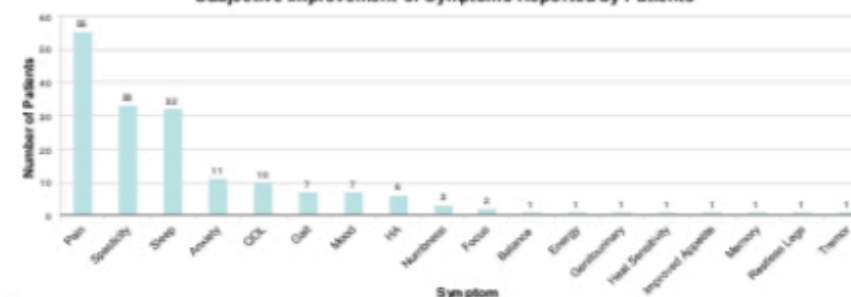
Chronic pain	61 (79%)
Spasticity	24 (31%)
Numbness/ dysesthesia	4 (5%)
Restless Leg	1 (1%)

Table 4. Reduction of other Medications

Decrease in muscle relaxer	6
Discontinuation of muscle relaxer	5
Decrease in opioid	4
Discontinuation of opioid	4
Decrease in benzodiazepine	3
Discontinuation of benzodiazepine	1
Discontinuation gabapentin	1
Discontinuation zolpidem	1
Decrease stimulant	1

## RESULTS

Subjective Improvement of Symptoms Reported by Patients



Objective measurements: No significant changes were found (p>0.05) in patients paired from baseline to follow up in 25 foot timed walk, Montreal Cognitive Assessment, Mini-Mental Status Exam, or pain scale

Table # Adverse Drug Events

Somnolence	5 (6%)	Incontinence	1 (1%)
Dizziness	3 (4%)	Increased appetite	1 (1%)
Feeling "high"/ cognitive impairment	3 (4%)	Stomach upset	1 (1%)
Poor taste (tincture)	2 (3%)	Throat discomfort (vapor)	1 (1%)

All adverse drug events were rated with a Naranjo Score of 1 or greater. Only one event lead to discontinuation (so mnolence).

## DISCUSSION AND CONCLUSIONS

- Medical cannabis calcium was **well-tolerated** within the multiple sclerosis patient population. The most common adverse reaction observed was somnolence (6%). There was **no significant weight gain** reported at each appointment assessed.
- Low rate of discontinuation** (14%) was observed, most frequently due to cost and lack of efficacy.
- Subjective improvement endorsed by patients was extensive, with alleviation of symptomatology seen most in pain, spasticity, and anxiety. In addition, patients were able to **decrease and discontinue other medications** including muscle relaxers, opioids, and benzodiazepines. This is further indicative of symptom improvement.
- Further prospective studies are needed.

## REFERENCES

American Academy of Neurology. (2014). Summary of evidence based guidelines for clinicians: Complementary and alternative approaches the multiple sclerosis. [https://www.aan.com/Guidelines/GetGuidelineContent/644\\_Accessed51118](https://www.aan.com/Guidelines/GetGuidelineContent/644_Accessed51118)

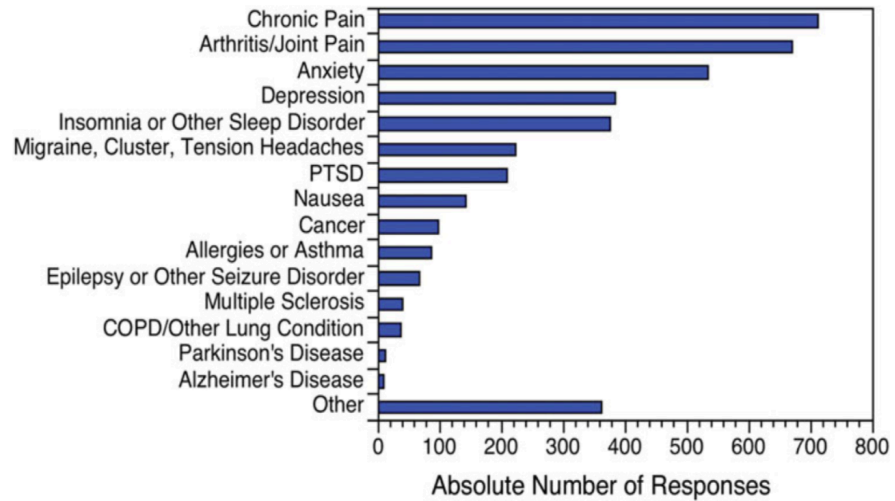
Department of Health-Website: New York State medical marijuana program. [https://www.health.ny.gov/regulation/medical\\_cannabis/](https://www.health.ny.gov/regulation/medical_cannabis/)

Rudolf, Thorsten and Horvath, Justin M. cannabis and multiple sclerosis the way forward. <https://doi.org/10.1177/1746476517718200>

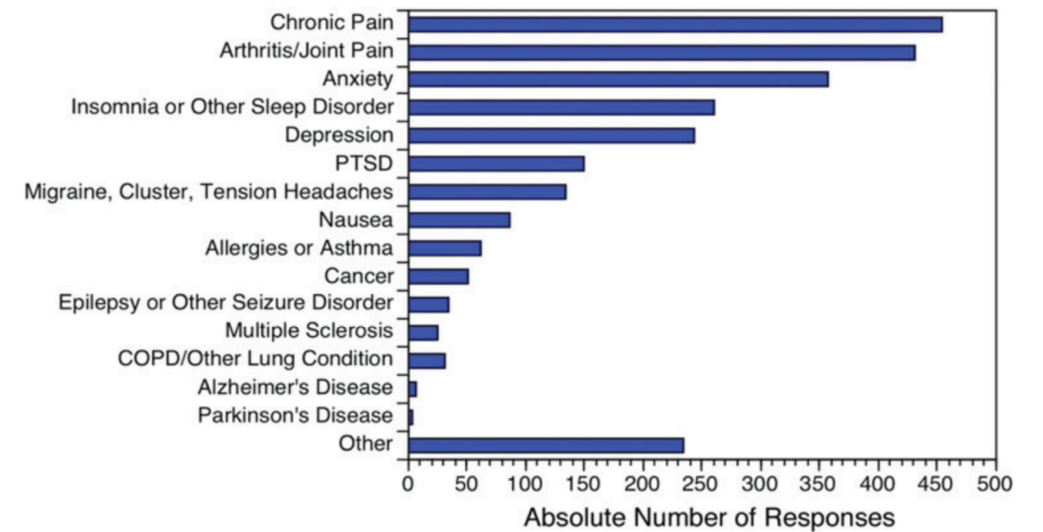
Disclosures: A portion of this presentation falls the following to disclose a competing financial interest or personal relationships that with an individual or individuals may have a direct or indirect interest in the subject matter of this presentation: Katelyn McCormack FNP-C, ANP-C, Speaker for National Society of Open Access, Advisory Board for Sigen, Emily Lewandowski PharmD, Writing to Science, Michelle Rainka, PharmD, Nothing to disclose, Traci Aladeen, PharmD, Nothing to disclose, and Amir C. Mazhari MD, Speaker for TDA, Speaker for Acadia.

## A Cross-Sectional Study of Cannabidiol Users

Jamie Corroon<sup>1,2</sup> and Joy A. Phillips<sup>3</sup>



**FIG. 1.** Number of medical conditions for which respondents reported using CBD, by medical condition ( $n = 3963$ ). CBD, cannabidiol; COPD, chronic obstructive pulmonary disease; PTSD, post-traumatic stress disorder.



**FIG. 3.** Number of medical conditions for which respondents report CBD treating "Very Well by Itself" or "Moderately Well by Itself," by medical condition ( $n = 2557$ ).

# Cannabidiol for the Reduction of Cue-Induced Craving and Anxiety in Drug-Abstinent Individuals With Heroin Use Disorder: A Double-Blind Randomized Placebo-Controlled Trial

Yasmin L. Hurd, Ph.D., Sharron Spriggs, M.A., Julia Alishayev, R.P.A., Gary Winkel, Ph.D., Kristina Gurgov, R.P.A., Chris Kudrich, D.H.Sc., Anna M. Oprescu, M.P.H., Edwin Salsitz, M.D.

**Objective:** Despite the staggering consequences of the opioid epidemic, limited nonopioid medication options have been developed to treat this medical and public health crisis. This study investigated the potential of cannabidiol (CBD), a nonintoxicating phytocannabinoid, to reduce cue-induced craving and anxiety, two critical features of addiction that often contribute to relapse and continued drug use, in drug-abstinent individuals with heroin use disorder.

**Methods:** This exploratory double-blind randomized placebo-controlled trial assessed the acute (1 hour, 2 hours, and 24 hours), short-term (3 consecutive days), and protracted (7 days after the last of three consecutive daily administrations) effects of CBD administration (400 or 800 mg, once daily for 3 consecutive days) on drug cue-induced craving and anxiety in drug-abstinent individuals with heroin use disorder. Secondary measures assessed participants' positive and negative affect, cognition, and physiological status.

**Results:** Acute CBD administration, in contrast to placebo, significantly reduced both craving and anxiety induced by the presentation of salient drug cues compared with neutral cues. CBD also showed significant protracted effects on these measures 7 days after the final short-term (3-day) CBD exposure. In addition, CBD reduced the drug cue-induced physiological measures of heart rate and salivary cortisol levels. There were no significant effects on cognition, and there were no serious adverse effects.

**Conclusions:** CBD's potential to reduce cue-induced craving and anxiety provides a strong basis for further investigation of this phytocannabinoid as a treatment option for opioid use disorder.

*AJP in Advance* (doi: 10.1176/appi.ajp.2019.18101191)

TABLE 1. Demographic characteristics of participants in a study of cannabidiol (CBD) for the reduction of craving and anxiety in drug-abstinent individuals with heroin use disorder<sup>a</sup>

Characteristic	Treatment Group							
	Placebo (N=15)		400 mg of CBD (N=14)		800 mg of CBD (N=13)		Total (N=42)	
	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD
Age (years)	47.3	8.0	51.9	7.9	50.5	11.6	49.8	9.2
Weight (kg)	86.7	13.1	84.2	18.5	86.2	10.3	86.4	14.2
Body mass index	30.4	5.6	27.9	7.4	30.4	5.6	29.6	6.2
	N	%	N	%	N	%	N	%
Sex								
Male	12	80.0	12	85.7	11	84.6	35	83.3
Female	3	20.0	2	14.3	2	15.4	7	16.7
Race/ethnicity								
White	3	20.0	1	7.1	1	7.7	5	11.9
Black	9	60.0	12	85.7	8	61.5	29	69.0
Hispanic	2	13.3	1	7.1	4	30.8	7	16.7
Other	1	6.7	—	—	—	—	1	2.4
Marital status (single)	11	73.3	13	92.9	12	92.3	36	85.7
Employment status (unemployed)	11	73.3	12	85.7	7	53.9	30	71.4
Education								
High school	7	46.7	8	57.1	3	23.1	18	42.3
More than high school	2	13.3	1	7.1	2	15.4	5	11.9
Past psychiatric history	1	6.7	1	7.1	2	15.4	4	9.5
Patterns of heroin use								
Daily use	14	93.3	14	100.0	13	100.0	41	97.6
Amount (≥10 bags/day)	12	80.0	11	78.6	12	92.3	35	83.3
Route								
Intranasal	10	66.7	11	78.6	12	92.3	33	78.6
Intravenous	2	13.3	1	7.1	1	7.7	4	9.6
Intranasal and intravenous	3	20.0	2	14.3	0	0.0	5	11.9
Last use of heroin or other opioid								
≤1 month	11	73.3	8	57.1	8	61.5	27	64.3
≤2 months	3	20.0	1	7.1	2	15.4	6	14.3
≤3 months	1	6.7	5	35.7	3	23.1	9	21.4
	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD
Duration of heroin use (years)	13.9	7.5	13.6	9.2	12.2	9.1	13.2	8.4

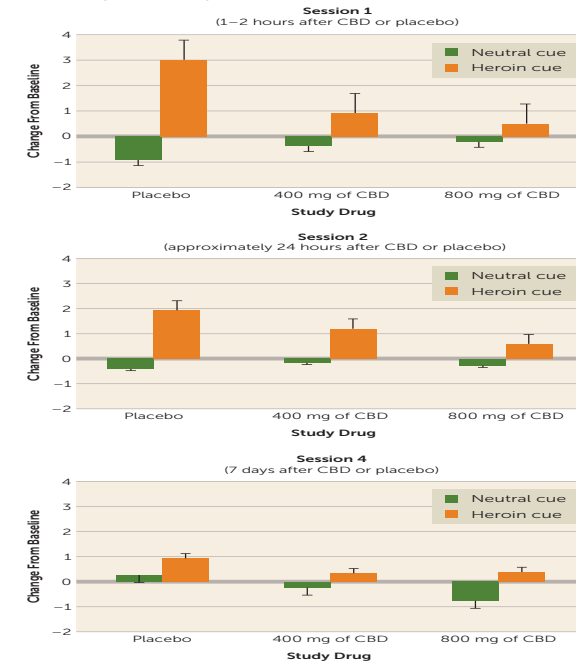
<sup>a</sup>No significant group difference was detected for any variable.

## CBD 3 DAYS HEROIN USERS

Reduced craving  
and anxiety

Assessed acute  
short and protracted  
effect

FIGURE 3. Change from baseline scores on the visual analogue scale for craving and anxiety in heroin use disorder<sup>a</sup>



<sup>a</sup>The change in scores was recorded after the presentation of neutral or heroin-associated cues 1–2 hours (session 1) and 24 hours (session 2) after the first CBD or placebo administration, as well as 7 days after the third daily CBD or placebo administration (session 4). Error bars indicate standard deviation.

# PAIN CONTROL

INTRACTABLE PAIN PATIENTS IN THE MINNESOTA MEDICAL CANNABIS PROGRAM: EXPERIENCE OF ENROLLEES DURING THE FIRST FIVE MONTHS

## Intractable Pain Patients in the Minnesota Medical Cannabis Program: Experience of Enrollees During the First Five Months

INTRACTABLE PAIN PATIENTS IN THE MINNESOTA MEDICAL CANNABIS PROGRAM: EXPERIENCE OF ENROLLEES DURING THE FIRST FIVE MONTHS

### **Intractable Pain Patients in the Minnesota Medical Cannabis Program: Experience of Enrollees During the First Five Months**

Minnesota Department of Health  
Office of Medical Cannabis  
PO Box 64882  
St. Paul, MN 55164-0882  
651-201-5598  
[health.cannabis@state.mn.us](mailto:health.cannabis@state.mn.us)  
[Office of Medical Cannabis website \(<http://www.health.state.mn.us/topics/cannabis/index.html>\)](http://www.health.state.mn.us/topics/cannabis/index.html)

As requested by Minnesota Statute 3.197: This report cost approximately \$51,000 to prepare, including staff time, printing and mailing expenses.

*Upon request, this material will be made available in an alternative format such as large print, Braille or audio recording. Printed on recycled paper.*

# Executive Summary

In May 2014, Minnesota became the 22<sup>nd</sup> state to create a medical cannabis program. Distribution of extracted cannabis products in liquid or oil form to qualified, enrolled patients began July 1, 2015. Intractable pain was added to the list of qualifying conditions for the program effective August 1, 2016. Intractable pain is defined in the program as, “pain whose cause cannot be removed and, according to generally accepted medical practice, the full range of pain management modalities appropriate for this patient has been used without adequate result or with intolerable side effects.” This report draws on data from enrollment, purchasing, symptom and side effect ratings at time of each purchase, and survey results to describe the experience of patients newly enrolled in the program for intractable pain during the first five months it was a qualifying condition.

## Participation

Between August 1 - December 31, 2016 a total of 2290 patients were enrolled in the program under the qualifying condition of intractable pain; 45 of these patients were previously enrolled in the program under an additional qualifying condition. This report focuses on the 2245 patients who were certified for intractable pain and enrolled in the program for the first time during this interval. Note that patients who took advantage of pre-enrollment during the month of July were given an effective enrollment date of August 1 for this report. Most of the patients were middle aged (64% between ages 36-64), <1% were <18, and 87% were ≤65. Distribution by race/ethnicity generally matched the state’s demographics, with 87% of patients describing themselves as white. 52% were female. Fifteen percent (344 patients) were certified for one or more qualifying conditions in addition to intractable pain; severe and persistent muscle spasms was by far the most common additional qualifying condition.

Most patients (73%) live within the Twin Cities metro region, based on first three digits of zip code; 6% live in the St. Cloud region, 4% live in the Rochester region, and 4% live in the Mankato region. The program allows patients to have one or more parents or non-parent caregivers who register with the program, who then are allowed to transport and administer a patient’s medical cannabis. Only 8% of patients had a registered caregiver, 2% had a registered parent or guardian, and 10% had either a registered parent/legal guardian or registered caregiver.

When certifying a patient for intractable pain, the health care practitioner indicates the primary cause of pain. The most common causes were axial (mechanical, localized) back pain – 23%, radicular (nerve, extends into legs) back pain – 14%, fibromyalgia/myofascial pain – 10%, neuropathy – 8%, and osteoarthritis – 7%.

A total of 268 health care practitioners registered with the program and certified for intractable pain the 2245 patients covered in this report; 85% were physicians, 9% were advanced practice registered nurses, and 6% were physician assistants.

**N=2245**

## Medical Cannabis Use Patterns

Each patient’s medical cannabis purchasing transactions during their first enrollment year (or through November 2, 2017 if still within their first enrollment year) were analyzed. A total of 28,800 products were purchased through 17,189 transactions. For analytic purposes, products were classified according to the ratio of delta-9-tetrahydrocannabinol (THC) to cannabidiol (CBD) as follows:

- Very High THC:CBD (100:1 or higher)
- High THC:CBD (>4:1 up to 99:1)
- Balanced THC:CBD (1:1 up to 4:1)
- High CBD:THC (≥1:1 up to 99:1)
- Very High CBD:THC (100:1 or higher).

**VAP 54%**

**ORAL 39%**

**OROMUCOSAL 6%**

Products for inhalation (vaporized oil) accounted for 54% of products purchased, products for enteral administration (swallowed – includes capsules and oral solutions) accounted for 39%, oromucosal products accounted for 6%, and topical products <1%. When all routes of administration are combined, Very High THC:CBD products accounted for 57% of all product purchases, followed by Balanced products (33%), High THC:CBD products (6%), High CBD:THC products (4%), and Very High CBD:THC (<1%).

Examining purchasing history across all patients is very complex for reasons that include experimentation with different products over time. As a first approach to assessing routine use of products, most frequently purchased products were examined for each patient. For 28% of patients, two or more products were purchased the same number of times. The product types that emerged as most frequently purchased were Very High THC:CBD vaporization oil (30%), Balanced enteral preparations (14%), Very High THC:CBD enteral preparations (10%), and Balanced vaporization oil (6%).

**PAIN**  
**SLEEP**  
**ANXIETY**  
**FUNCTION**  
**QUALITY OF**  
**LIFE**  
**APPETITE**

**Table 5.3. Most important benefits reported by patients, by type and benefit score.**

Most Important Benefit	Total	1	2	3	4	5	6	7
Pain Reduction	656 (56%)	0	9	11	80	113	174	264
Improvement in Sleep	118 (10%)	2	5	5	24	29	26	27
Reduction of Pain Medications/Side Effects	78 (7%)	0	0	1	1	11	19	46

32

INTRACTABLE PAIN PATIENTS IN THE MINNESOTA MEDICAL CANNABIS PROGRAM: EXPERIENCE OF ENROLLEES DURING THE FIRST FIVE MONTHS

Reduction of Anxiety	48 (4%)	1	3	2	5	10	8	19
Mobility/Function	38 (3%)	0	0	0	5	4	8	21
Improved Quality of Life	21 (2%)	0	0	0	0	4	3	14
Improved Appetite/Nausea/Vomiting	17 (1%)	0	0	1	2	5	1	8
Reduced Depression	3 (0%)	0	0	1	0	0	0	2
Increase in Alertness/Cognitive Function	3 (0%)	0	0	0	0	0	0	0

improved mobility and function, and other quality of life factors were cited as being the most important benefit. The pattern of described benefits was similar in the patient and the health care practitioner survey results.

An important part of this report is the verbatim comments written by patients, and the reader is encouraged to review these comments in *Appendix B: Patient-Reported Benefits from Medical Cannabis*. Examples of these comments include:

- “This program has opened up a world for me I thought I lost. I started on this just a few short months ago and am totally off my narco's and nictin. I also have had less spasms and cramping through out my body. I even chanced getting on a motorcycle and going for a short ride with a friend before it snowed. Thought never do that again. It has also helped me gain weight. and silence some demons in my head from my PTSD. So, thank you. Now all I ask is make it affordable to stay on.”
- “At first, when I began using the medical cannabis for pain, I Definitely noticed a Drastic Relief in my pain levels - that was So Wonderful - I was So Hopeful. Then, unfortunately, after the first week of using the cannabis regularly, the efficacy for the pain relief I had been receiving began to steadily wane..., to the point of no noticeable pain relief at all within a 6 to 8 week period - even though I carefully "upped" the dosage and the frequency of dosing, etc... I'm so disheartened..., but I know others with the same type of pain that I have that are experiencing and sustaining far better pain relief.”
- “Medical cannabis has not made a difference for me. I have never used it before and was a little hesitant to try. When I did I found that I had no relief of pain and I didn't like the way I felt so I discontinued use.”
- “The vaporizer has increased by ability to relax and fall asleep, something I struggled with a great deal due to pain. I have not found the other methods helpful. I do not feel it helps my pain, but simply makes me think about it less?”
- “Reduction in migraine occurrence and severity, improved sleep, less overall muscle aching and cramping, pain relief from arthritic joints, reduction in GI reflux which also aids sleep.”
- “I have fibromyalgia. I lived my life in constant pain my daily pain on an average was an 8. I started taking medical cannabis in August. I now have a daily pain average between 2 and 3. After 2 weeks of cannabis I cooked my first meal in 15 years. My husband was doing all of the cooking and housework I am now able to help with it.”

The symptom scores provided in the Patient Self-Evaluation data have the advantage of completeness, since they are required prior to each medical cannabis purchase. This data is used to calculate the composite PEG scale, a three-item scale that asks the patient to assess, over the past week, pain intensity and its interference with enjoyment of life and general activity. Using the PEG scale data, 42% achieved  $\geq 30\%$  reduction, and 22% both achieved and maintained  $\geq 30\%$  reduction over four months. The  $\geq 30\%$  reduction threshold is often used in pain studies to define clinically meaningful improvement.

Health care practitioners responding to the survey indicated a reduction in pain scale scores very similar to the change in PEG scores described above (41% achieved a  $\geq 30\%$  reduction).

## INTRACTABLE PAIN PATIENTS IN THE MINNESOTA MEDICAL CANNABIS PROGRAM: EXPERIENCE OF ENROLLEES DURING THE FIRST FIVE MONTHS

A large proportion (58%) of patients on other pain medications when they started taking medical cannabis were able to reduce their use of these meds according to health care practitioner survey results. Opioid medications were reduced for 38% of patients (nearly 60% of these reduced at least one opioid by  $\geq 50\%$ ), benzodiazepines were reduced for 3%, and other pain medications were reduced for 22%. If only the 353 patients (60.2%, based on medication list in first Patient Self-Evaluation) known to be taking opioid medications at baseline are included, 62.6% (221/353) were able to reduce or eliminate opioid usage after six months.

### Adverse Side Effects

The safety profile of medical cannabis products available through the Minnesota program continues to appear quite favorable. By survey results, approximately 35-40% experience at least one physical or mental adverse effect, with the vast majority (approximately 90%) mild to moderate in severity in both the survey and Patient Self-Evaluation results. The most common adverse effects reported in the Patient Self-Evaluations are dry mouth, drowsiness, fatigue, and mental clouding/"foggy brain". An assessment of the 75 patients reporting severe adverse events, meaning "interrupts usual daily activities," found no apparent pattern in patient age, primary cause of pain, or type of medical cannabis product used. No serious adverse events (life threatening or requiring hospitalization) were reported for this group of patients during the observation period.

**62.6% REDUCE OR ELIMINATE OPIOID AFTER 6/12**



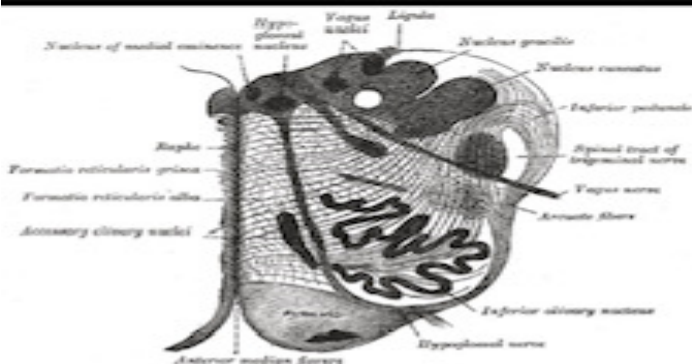
# Cannabidiol modulates serotonergic transmission and reverses both allodynia and anxiety-like behavior in a model of neuropathic pain

De Gregorio, Danilo<sup>a</sup>; McLaughlin, Ryan J.<sup>b</sup>; Posa, Luca<sup>a,c</sup>; Ochoa-Sanchez, Rafael<sup>a</sup>; Enns, Justine<sup>a</sup>; Lopez-Canul, Martha<sup>a</sup>; Aboud, Matthew<sup>a</sup>; Maione, Sabatino<sup>d</sup>; Comai, Stefano<sup>a,e</sup>; Gobbi, Gabriella<sup>a,c,\*</sup>

PAIN: August 27, 2018 - Volume Articles in Press - Issue - p

en.m.wikipedia.o

The raphe nuclei (Greek: ραφή "seam"<sup>[1]</sup>) are a moderate-size cluster of nuclei found in the brain stem. Their main function is to release serotonin to the rest of the brain.<sup>[2]</sup> Selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI) antidepressants are believed to act in these nuclei, as well as at their targets.<sup>[3]</sup>



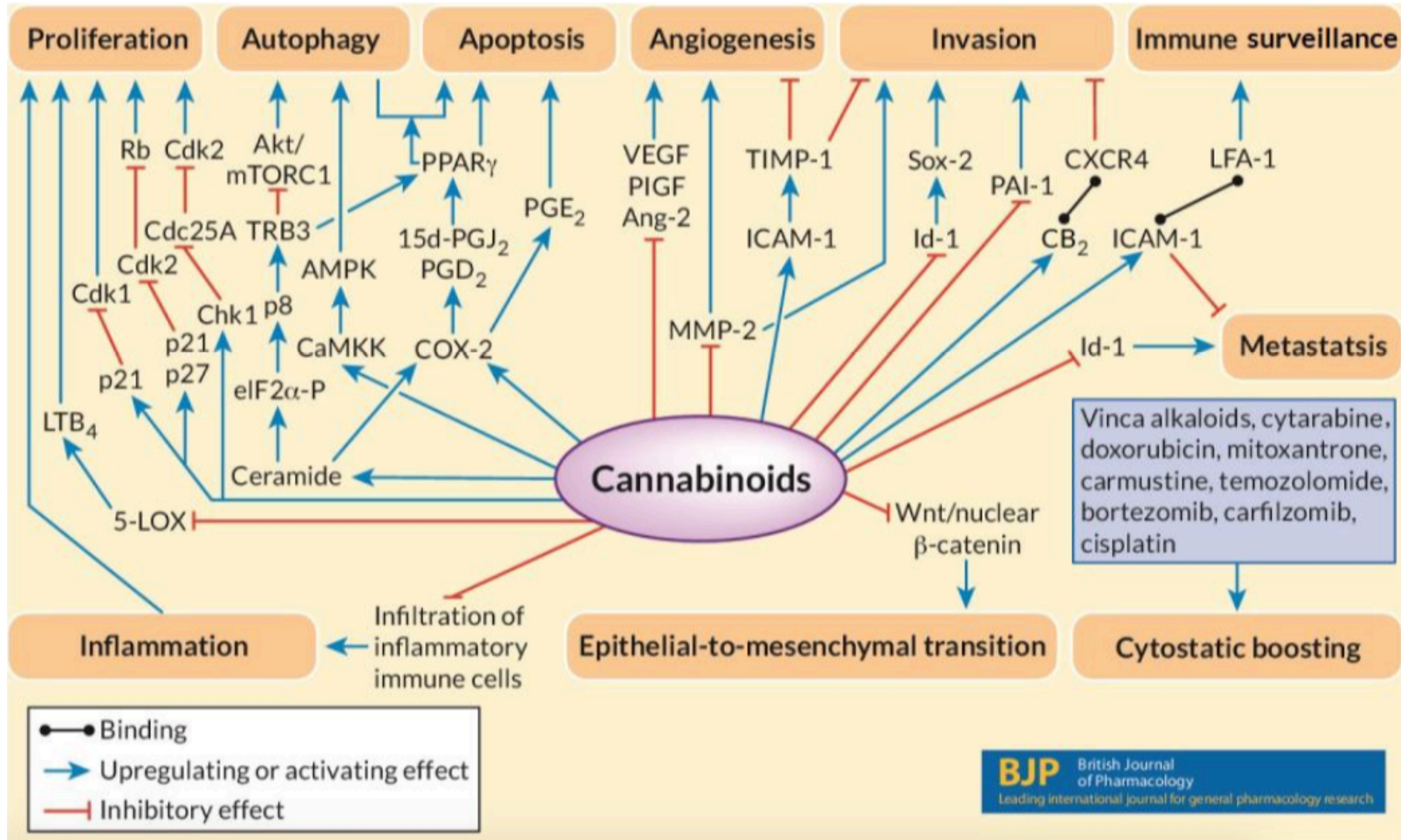
Dorsal raphe nuclei - medulla  
CBD has been used therapeutically in doses ranging from 2.85 to 50 mg/kg/day, "meaning that its therapeutic dose is still unclear,"

Clinical studies indicate that cannabidiol (CBD), the primary nonaddictive component of cannabis that interacts with the serotonin (5-HT)<sub>1A</sub> receptor, may possess analgesic and anxiolytic effects. However, its effects on 5-HT neuronal activity, as well as its impact on models of neuropathic pain are unknown. First, using in vivo single-unit extracellular recordings in rats, we demonstrated that acute intravenous (i.v.) increasing doses of CBD (0.1-1.0 mg/kg) decreased the firing rate of 5-HT neurons in the dorsal raphe nucleus, which was prevented by administration of the 5-HT<sub>1A</sub> antagonist WAY 100635 (0.3 mg/kg, i.v.) and the TRPV<sub>1</sub> antagonist capsazepine (1 mg/kg, i.v.) but not by the CB<sub>1</sub> receptor antagonist AM 251 (1 mg/kg, i.v.). Repeated treatment with CBD (5 mg/kg/day, subcutaneously [s.c.], for 7 days) increased 5-HT firing through desensitization of 5-HT<sub>1A</sub> receptors. Rats subjected to the spared nerve injury model for 24 days showed decreased 5-HT firing activity, mechanical allodynia, and increased anxiety-like behavior in the elevated plus maze test, open-field test, and novelty-suppressed feeding test. Seven days of treatment with CBD reduced mechanical allodynia, decreased anxiety-like behavior, and normalized 5-HT activity. Antiallodynic effects of CBD were fully prevented by capsazepine (10 mg/kg/day, s.c., for 7 days) and partially prevented by WAY 100635 (2 mg/kg/day, s.c., for 7 days), whereas the anxiolytic effect was blocked only by WAY.

Overall, repeated treatment with low-dose CBD induces analgesia predominantly through TRPV<sub>1</sub> activation, reduces anxiety through 5-HT<sub>1A</sub> receptor activation, and rescues impaired 5-HT neurotransmission under neuropathic pain conditions.

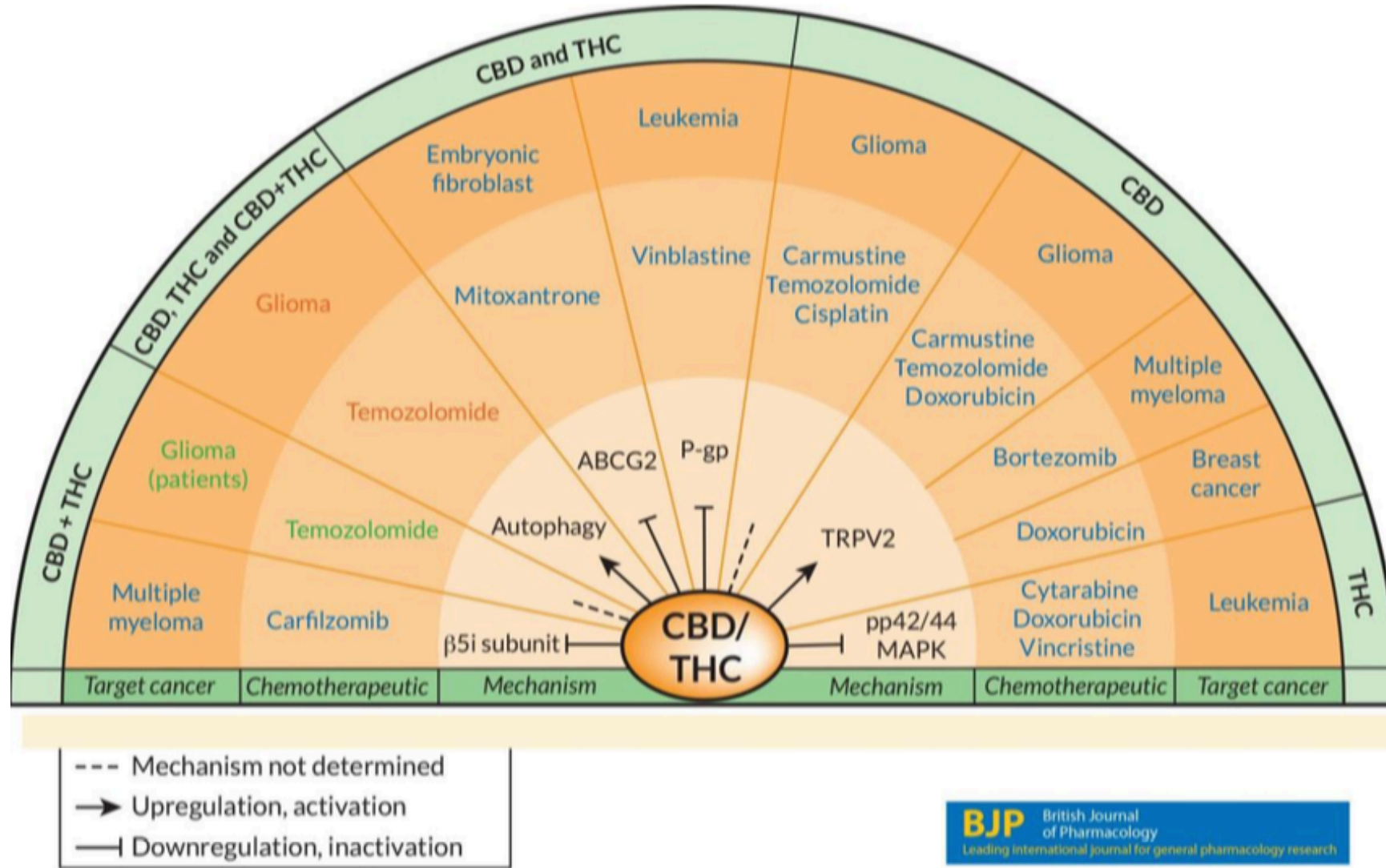
ประเทศไทยแห่งกันต่อ  
ต้าน.....ว่ากัญชารักษามะเร็ง  
ไม่ได้  
แต่บริษัทต่างชาติยื่นคำขอสิทธิ  
บัตรกัญชารักษามะเร็ง

# Anti-tumoural actions of eCBs



# Anti-tumoural actions of eCBs

Enhancement of chemotherapeutics' toxic effects on cancer cells or tissue by CBD and/or THC



**เปิดคำขอสิทธิบัตร..  
ระหว่างการอุทธรณ์ ม.44**

ของ บริษัท จีดับเบิลยู  
ฟาร์มา ลิมิเต็ด  
ร่วมกับ บริษัท โอซูกะ  
ฟาร์มาซูติคอลล จำกัด

ภาพแสดงประกาศโฆษณาคำขอสิทธิบัตรสารสกัดกัญชาในการรักษาโรคมะเร็ง เมื่อวันที่ 9 ตุลาคม 2557 ของกรมทรัพย์สินทางปัญญาในสมัยรัฐบาล พลเอกประยุทธ์ ให้กับผู้รับคำขอคือ จิตต์เบ็ญญา ฟาร์ม และโอซูกะ ฟาร์มมาซูติคอล



(11) เลขที่ประกาศโฆษณา 137276  
 (43) วันประกาศโฆษณา 9 ตุลาคม 2557

(12) ประกาศโฆษณาคำขอรับสิทธิบัตรการประดิษฐ์ที่ขึ้นผ่านระบบพีซีที

(21) เลขที่คำขอ 1201004672	(51) สัญลักษณ์จำแนกการประดิษฐ์ระหว่างประเทศ Int.Cl.10 A61K 31/352, A61K 36/185, A61P 35/00
(24) วันที่รับคำขอ 12 กันยายน 2555	(89) เลขที่คำขอพีซีที PCT/GB2011/050487
(22) วันที่ยื่นคำขอ 11 มีนาคม 2554	
(31) เลขที่คำขอที่ขึ้นครั้งแรก 1004137.4	(71) ผู้ขอรับสิทธิบัตร จิตต์เบ็ญญา ฟาร์ม ลิมิเต็ด โอซูกะ ฟาร์ม ลิมิเต็ด
(32) วันที่ยื่นคำขอครั้งแรก 12 มีนาคม 2553	(72) ผู้ประดิษฐ์ พาโรลาโร, เคนนิสลา และคณะ
(33) ประเทศที่ยื่นคำขอครั้งแรก สาธารณรัฐเกาหลี	(74) ตัวแทน นายจิราวุธ บัณฑิตสุวรรณ บริษัท แพทริค มิรานคาห์ (ประเทศไทย) จำกัด 388 อาคารเอ็กเซนทาวเวอร์ ห้องที่ 1202-1 ชั้นที่ 12 ถ.สุขุมวิท แขวงคลองเตย เขตคลองเตย กรุงเทพมหานคร 10110
(54) ชื่อที่แสดงถึงการประดิษฐ์	"ไฟโตแคนนาบินอยด์ในการรักษาโรคมะเร็ง"
(57) บทสรุปการประดิษฐ์	การประดิษฐ์นี้เกี่ยวกับการใช้งานของไฟโตแคนนาบินอยด์ (phytocannabinoids) ทั้งในรูปแบบที่ถูกแยกโดดเดี่ยว หรือ ในรูปแบบของสารยาที่มาจากพืช (botanical drug substance (BDS)) ในการรักษาของมะเร็ง โดยที่พืชประสงค์ มะเร็งที่จะถูกรักษาคือมะเร็งของต่อมลูกหมาก, มะเร็งของเต้านม หรือ มะเร็งของโคโลน

ยื่นคำขอ. 2554

การใช้งานของphytocannabinoids ทั้งในรูปแบบที่ถูกแยกเดี่ยว หรือในรูปแบบของสารยาที่มาจากพืช

มะเร็ง ต่อมลูกหมาก เต้านม ลำไส้ใหญ่



(11) เลขที่ประกาศโฆษณา 126234  
(43) วันประกาศโฆษณา 19 สิงหาคม 2556

(12) ประกาศโฆษณาเรื่องรับสิทธิบัตรการประดิษฐ์

(21) เลขที่คำขอ 0901002472	(51) สัญลักษณ์จำแนกการประดิษฐ์ระหว่างประเทศ Int.Cl.10 A61K 31/138
(22) วันที่ยื่นคำขอ 3 มิถุนายน 2552	
(31) เลขที่คำขอที่อื่นครั้งแรก GB 0810203.0	(71) ผู้ขอรับสิทธิบัตร จีคัมเบิดู ฟาร์มา ลิมิเต็ด ไอซิกะ ฟาร์มาทิวติคอล คอมปะนี ลิมิเต็ด
(32) วันที่ยื่นคำขอครั้งแรก 4 มิถุนายน 2551	(72) ผู้ประดิษฐ์ กิดเดอร์ โม เมลาส โท คีเอส และคณะ
(33) ประเทศที่ยื่นคำขอครั้งแรก สหราชอาณาจักร	(74) ตัวแทน นายจิราวุธ ปัทมสุวรรณ แห่งบริษัท แพทวิคมีรานคาท์(ประเทศไทย) จำกัด 388 อาคารเอ็กเซนทาวเวอร์ ห้องที่ 1202-1 ชั้นที่ 12 ถนนสุขุมวิท เขตคลองเตย แขวงคลองเตย กรุงเทพมหานคร 10110

(54) ชื่อที่แสดงถึงการประดิษฐ์ สารผสมรวมแคนแนบินอยด์กับสารเคมีบำบัดชนิดน้ำมัน-แคนแนบินอยด์

(57) บทสรุปการประดิษฐ์  
การประดิษฐ์นี้เกี่ยวข้องกับการใช้แคนแนบินอยด์หนึ่งชนิดหรือมากกว่า, โดยเฉพาะ THC และ/หรือ CBD,  
โดยผสมรวมกับสารเคมีบำบัดชนิด น้ำมัน-แคนแนบินอยด์ ในการผลิตยาสำหรับใช้รักษาโรคมะเร็ง  
โดยเฉพาะมะเร็งที่ถูกรักษา คือ เนื้องอกในสมอง, โกลิโอมา, โกลิโอมาสโทมา บัลดิฟอร์ม (GBM)  
สารเคมีบำบัดชนิด น้ำมัน-แคนแนบินอยด์อาจเป็น เอสโคโรเจน วิซทเซอร์ โนลูแอสเซอร์ ที่เลือกเฉพาะ หรือ  
สารอรรถกถา

วันยื่นคำขอ 3 มิย  
2552

การใช้  
cannabinoids  
หนึ่งชนิดหรือมากกว่า  
โดยเฉพาะ THC และ/  
หรือ  
CBD  
โดยผสมรวมกับ สารเคมี  
ชนิด non-  
cannabinoids

เนื้องอกในสมอง  
Glioma  
GBM



นายสุวิทย์ เมษินทรีย์ ระบุว่า ปานเทพอย่าจินตนาการมากไป ในการถ่ายรูปการเข้าเยี่ยมชมบริษัท ไทย โอซูก้า จำกัด และบริษัท ไทย โอซูก้า ไม่เกี่ยวข้องกับ บริษัท โอซูกะ ประเทศญี่ปุ่น เราควรจะเชื่อใครดี?



2 ธ.ค. 2561

นายสุวิทย์ เมษินทรีย์ ให้สัมภาษณ์ว่าการพัฒนายาร่วมกับบริษัท จีดับเบิลยู ฟาร์มา จำกัดนั้น เป็นการทำงานร่วมกันระหว่าง บริษัท โอซูกะ ประเทศญี่ปุ่น ซึ่งไม่เกี่ยวข้องกับบริษัท ไทยโอซูก้า ประเทศไทย และไม่เกี่ยวกับกัญชา

สำนักข่าวอิสรา  
ISRANEWS AGENCY

สิทธิแพทย์ 7 แสนล.! เจาะข้อมูล 2 บ. ยาข้ามชาติ ยื่นขอจดสิทธิบัตร กัญชาไทย 8 จาก 11 รายการ

"...ความเกี่ยวข้องระหว่าง บริษัท จีดับเบิลยู ฟาร์มา กับ บริษัท Otsuka Holding นั้น ในเว็บไซต์ [www.biopharmadive.com](http://www.biopharmadive.com) ระบุว่า ในช่วงปี 2550 บริษัท โอซูก้า ได้ตัดสินใจจ่ายเงินลงทุนเป็นจำนวน 18 ล้านดอลลาร์สหรัฐ (5,919,030,000 บาท) และต่อมาก็เพิ่มจำนวนเงินลงทุนกับบริษัท GW Pharmaceuticals ไปถึง 273 ล้านดอลลาร์สหรัฐ (89,771,955,000 บาท) เพื่อจะแลกเปลี่ยนกับใบอนุญาตในการพัฒนาและขายยา Sativex ในสหรัฐอเมริกา ซึ่งยาดังกล่าวเป็นหนึ่งในตัวยาที่มีผลมาจากกัญชา และเป็นนวัตกรรมของบริษัท GW Pharmaceuticals ..."



19 พ.ย. 2561 สำนักข่าวอิสรารายงานว่า บริษัท ไทยโอซูก้า รายชื่อผู้ถือหุ้น ณ 20 มีนาคม 2561 บริษัท ไทยโอซูก้า ฟาร์มาซูติคอล คัมปะนี ลิมิเต็ด สัญชาติญี่ปุ่นถือหุ้นใหญ่สุด 30% และบริษัท ไทยโอซูก้า มีบริษัทแม่ชื่อว่า Otsuka Holding สำนักงานใหญ่อยู่ที่ประเทศญี่ปุ่น

	A	B	C
1	กลุ่มยา	มูลค่าปี60* (ล้านบาท)	
2	ANTI-DEMENTIA DRUGS	2,499.00	
3	ANTI-PARKINSON DRUGS	1,230.35	
4	COX2 inhibitors	2,088.57	
5	ANTIPSYCHOTICS	1,712.50	
6	ANTIDEPRESSANTS	1,609.76	
7	รวม 5 กลุ่ม	<u>9,140.17</u>	
8			
9	* หมายถึงมูลค่าผลิตและนำเข้ายาปีพ.ศ.2560		

กลุ่มยา	มูลค่าปี60* (ล้านบาท)
ANTINEOPLASTIC AGENTS	15,218.08
ENDOCRINE THERAPY	1,977.36
	<u>17,195.43</u>
* หมายถึงมูลค่าผลิตและนำเข้ายาปีพ.ศ.2560	

# กลัวอะไรหรือ?

- ผลข้างเคียง?
- ติด?
- โรคจิต?
- ปฏิกริยากับยาอื่น?
- กัญชาไม่สะอาด?
- **MICRODOSE 1** ไม้จิ้มฟัน หรือเริ่มเจือจางมาก
- กัญชาคือยา
- แบนสารเคมี ปลุกในกระถาง ดินบริสุทธิ์
- หยุดกฏระเบียบ ที่ทำร้ายประชาชน