



ราชวิทยาลัยจิตแพทย์แห่งประเทศไทย

สำนักงานเลขานุการ : กองจิตเวชและประสาทวิทยา โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า กรุงเทพ 10400 โทร. / โทรสาร : 02-640-4488
 Secretariat Office : Department of Psychiatry and Neurology, Phramongkutklao Hospital, Bangkok 10400 Tel. / Fax: (662)640-4488

คณบัญชีพิเศษ (พ.ศ. 2561-2562)

ที่ ร.ว.พท. 114/2562

ที่ปรึกษา

พล.ท.วีระ เรืองศิริกุล

ศ.นพ.มาโนนช หล่อตระกูล

พญ.พรพรรณพิมล วิปุลากර

ประธาน

พ.อ.หญิง นารพร พิรัญวิพัฒน์กุล

รองประธาน

ศ.พญ.สุวรรณ อรุณพงค์ไพบูลย์

เลขานุการ

พ.อ.พงศธร เนตรากุม

ประธานวิชาการ

ศ.นพ.ศรีราษฎร์ หงษ์สงวนวงศ์

เจ้าหนูปฏิ

พ.อ.พิชัย แสงชาญชัย

ปฏิบัติ

ศ.พญ.บุญเรือง กาญจน์ภัณฑ์

นายทะเบียน

พ.อ.อิศรา รักษ์กุล

กรรมการกลาง

นพ.เกغم ตันติผลชาชีวะ

ผศ.พญ.วรลักษณา รีราโมก

ศ.นพ.พิเชฐ อุดมรัตน์

ศ.นพ.ชวนันท์ ชาญศิลป์

ศ.พญ.ศรีรัตน์ คุปต์ดุษฎี

ผศ.นพ.สุขเจริญ ตั้งวงศ์ชัย

ศ.พญ.สุวรรณี พุทธิศรี

พ.พญ.ทานตะวัน อวิรุธอรุณกุล

Executive Committee (2018-2019)

Advisors

Lt.Gen. Vira Khuangsirikul, M.D.

Professor.Manote Lotrakul, M.D.

Panpimol Wipulakorn, M.D.

President

Col. Nawaporn Hirunyiwatgul, M.D.

Vice-President

Prof.Suwanna Arunpongpaisal, M.D.

Secretary General

Col. Pongsatorn Netrakom, M.D.

Chairman of Academic Affairs

Assoc.Prof.Sirichai Hongsanguansri, M.D.

Treasurer

Col. Pichai Saengchanchai, M.D.

Chairman of Social Affairs

Assoc.Prof.Buranee Kanchanatawan,

M.D. Registrar

Col. Isra Pukskul, M.D.

Committee Members

Kasem Tantiphlachiva, M.D.

Asst.Prof.Voralaksana Theepamoke,

M.D.

Professor.Pichet Udomratn, M.D.

Assoc.Pro.Chawanun Charsil, M.D.

Ast.Prof.Siriat Kooptiwoot, M.D.

Asst.Prof.Sookjaroen Tangwongchai,

M.D.

Assoc.Pro.Swannee Putthisri, M.D.

Asst.Prof.Tantawan Awirutworakul, M.D.

28 มิถุนายน 2562

เรื่อง ข้อมูลหลักฐานวิชาการทางการแพทย์ (evidence based) ที่เกี่ยวกับกัญชาทางการแพทย์

เรียน เลขาธิการแพทย์สภา

อ้างถึง หนังสือแพทย์สภา ที่ พ.ส.011/ว.5143 ลงวันที่ 21 มิถุนายน 2562

สิ่งที่ส่งมาด้วย 1. ข้อมูลหลักฐานวิชาการทางการแพทย์ (evidence based) จำนวน 1 ฉบับ

2. เอกสารอ้างอิงตามบทความ จำนวน 1 ฉบับ

3. เอกสารเพิ่มเติมที่ควรพิจารณา จำนวน 1 ฉบับ

ตามหนังสือที่อ้างถึงแพทย์สภา ขอข้อมูลหลักฐานทางวิชาการทางการแพทย์ (evidence based) ที่เกี่ยวกับกัญชาทางการแพทย์ ซึ่งมีความจำเป็นที่ต้องมีการศึกษาพิจารณาข้อมูลทางวิชาการที่เป็นมาตรฐานเสนอต่อหน่วยงานที่เกี่ยวข้อง จากทางราชวิทยาลัยฯ พร้อมเอกสารประกอบ นั้น

ในการนี้ ราชวิทยาลัยจิตแพทย์แห่งประเทศไทย ได้รวบรวมข้อมูลหลักฐานวิชาการทางการแพทย์ (evidence based) ที่เกี่ยวกับกัญชาทางการแพทย์ ข้อมูลหลักฐานพร้อมเอกสารอ้างอิงในเรื่องดังกล่าว รายละเอียดตามสิ่งที่ส่งมาด้วย

จึงเรียนมาเพื่อโปรดทราบ

ขอแสดงความนับถือ

พ.อ.

(พงศธร เนตรากุม)

เลขาธิการราชวิทยาลัยจิตแพทย์แห่งประเทศไทย

การใช้สารสกัดกัญชาสำหรับผู้ป่วยที่มีปัญหาสุขภาพจิต

เรียบเรียงโดย ศาสตราจารย์ พญ.สุวรรณ อรุณพงค์ไพศาล
รองประธานราชวิทยาลัยจิตแพทย์แห่งประเทศไทย
รับรองโดยราชวิทยาลัยจิตแพทย์แห่งประเทศไทย

จากการเปิดกว้างต่อการใช้กัญชาทางการแพทย์ในหลายประเทศ ซึ่งมีหลายระดับ ตั้งแต่อนุญาตให้ใช้ยาที่ผลิตจากสารสกัดจากกัญชาเพื่อเป็นยาเสริมหรือใช้ในผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาปกติ บางประเทศอนุญาตให้ใช้กัญชาเพื่อการผ่อนคลาย บางประเทศลดโทษทางอาญาในการเสพและถือครอง¹ สำหรับประเทศไทยมีการประกาศพระราชบัญญัติยาเสพติดให้โทษ (ฉบับที่ 7) พ.ศ. 2862 เมื่อวันที่ 17 กุมภาพันธ์ พ.ศ. 2562 เพื่อเปิดโอกาสให้มีการอนุญาตให้ประชาชนใช้กัญชาและพืชกระท่อมเพื่อประโยชน์ในการรักษาโรคและประโยชน์ในการแพทย์และเพื่อการศึกษาวิจัยและพัฒนาเพื่อประโยชน์ทางการแพทย์ ภายใต้การดูแลและความคุ้มของคณะกรรมการควบคุมยาเสพติดให้โทษ ทั้งนี้ผู้ประกอบวิชาชีพเวชกรรม ผู้ประกอบวิชาชีพทันตกรรม ผู้ประกอบวิชาชีพการแพทย์แผนไทย ผู้ประกอบวิชาชีพการแพทย์แผนไทยประยุกต์ หรือหนമอพื้นบ้านตามกฎหมายว่าด้วยวิชาชีพการแพทย์แผนไทยซึ่งเป็นผู้ให้การรักษา ให้กระทำได้ เมื่อได้รับใบอนุญาตจากผู้อนุญาต ตามหลักเกณฑ์ วิธีการ และเงื่อนไขที่รัฐมนตรีประกาศกำหนดโดยความเห็นชอบของคณะกรรมการฯ

หลังจากพระราชบัญญัตินี้ประกาศใช้ มีประชาชนให้ความสนใจอย่างแพร่หลาย โดยเฉพาะมีการใช้กัญชาเพื่อลดอาการทางจิต เช่น นอนไม่หลับ วิตกกังวล สมองเสื่อม ปวดเมื่อยร่างกาย ส่งผลกระทบให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ เช่น ประสาทหลอน วิงเวียนศีรษะ กระวนกระวาย จนต้องเข้ารับการรักษาที่แผนกฉุกเฉินในโรงพยาบาลเพิ่มขึ้น ผู้ให้บริการทางการแพทย์หลายคนต่างอยากรับแนวทางการใช้สารสกัดกัญชาในผู้ป่วยที่มีปัญหาสุขภาพจิต

สารสกัดกัญชาที่สำคัญมี 2 ชนิดที่มีการนำมาใช้ประโยชน์ทางการแพทย์ คือ delta-9-tetrahydrocannabinol (THC) เมื่อเข้าสู่สมองจะจับกับ cannabinoid receptors (CB) ทั้งชนิด CB1 และ CB2 ทำให้เกิดอาการเคลิม (euphoria) ผ่อนคลายวิตกกังวล รู้สึกเป็นสุข (sense of well being) แต่บางรายมีอาการกระวนกระวาย เดินเซ มีการรับรู้ต่อสิ่งแวดล้อมเปลี่ยนไป เช่น หูแว่ว เห็นภาพหลอน (hallucination) หรือ หลงผิด (delusion) ความจำบกพร่อง สมาร์ตเม็ต การตัดสินใจเสีย ส่วนสารสำคัญชนิดที่ 2 คือ cannabidiol (CBD) ซึ่งมีฤทธิ์ต่อจิตประสาทน้อยกว่า แต่จะจับกับ cannabinoid receptors ชนิด CB2 多于 CB1 มากกว่า ซึ่ง CB2 พบมากในระบบภูมิคุ้มกัน (immune system) และประสาทส่วนปลาย (peripheral nerves) ทำหน้าที่ antinociception ควบคุมการตอบสนองของภูมิคุ้มกัน และปฏิริยาการอักเสบ (cytokines) โดยลดการทำงานของ T-lymphocyte และลดการหลั่งสาร cytokines หลายชนิด เช่น Interferon gamma หรือ Interleukin-12 ซึ่งมีฤทธิ์ลดการอักเสบบริเวณปลายประสาทและลดปวดในระบบประสาท จากกลไกการออกฤทธิ์ของสารสกัดกัญชาดังกล่าว จึงมีการนำมาใช้รักษาโรค จากหลักฐานเชิงประจำที่มีคุณภาพดีพบว่า สารสกัดกัญชาได้ประสิทธิผลในการรักษาโรคเจ็บปวดเรื้อรัง (chronic pain) โรคปวดเส้นประสาท (neuropathic pain) กล้ามเนื้อเกร็งจากโรคปลอกประสาทเสื่อมแข็ง (spasticity associated with multiple sclerosis) โรคลมชักในเด็ก ใช้เป็นยาลดการคลื่นไส้ อาเจียนในผู้ป่วย

โรคมะเร็งที่ได้รับผลข้างเคียงจากเคมีบำบัด ใช้เป็นยาเพิ่มความอยากอาหารในผู้ป่วยเอดส์ที่มีการสูญเสียมวลกล้ามเนื้ออย่างมาก (significant muscle loss) แต่สารสกัดกัญชาอย่างไม่มีหลักฐานเชิงประจักษ์ที่มีคุณภาพดีพอที่จะยืนยันประสิทธิภาพในการรักษาโรคทางจิตเวช ในทางกลับกันพบว่าอาจจะส่งผลเสียต่อการดำเนินโรค ตัวอย่างเช่น

- 1) กลุ่มโรควิตกกังวล (anxiety disorders) พบร่วมกับผู้ป่วยโรคตื่นตระหนก (panic disorder) มีแนวโน้ม จะใช้กัญชาเพิ่มขึ้นในเวลาต่อมา เพราะต้องการบรรเทาอาการวิตกกังวล (self-medication)² คนใช้กัญชาบ่อยๆ มีความชุกของโรควิตกกังวลเพิ่มขึ้น และผู้ป่วยวิตกกังวลมีความสัมพันธ์กับอัตราการใช้กัญชาสูง แสดงถึงการใช้กัญชาไม่ผลเสียต่อโรควิตกกังวล³ ผู้เสพกัญชาเป็นประจำแบบมีความสัมพันธ์กับโรคกลัวสังคม (social anxiety disorder)⁴ การลดการใช้กัญชาสัมพันธ์กับการดีขึ้นของอาการวิตกกังวล ซึ่งเคร้า และคุณภาพการนอน⁵ มีงานวิจัย 1 ขึ้น สนับสนุนว่าการใช้สารสกัดกัญชาชนิด cannabidiol (CBD) ช่วงสั้นๆ อาจนำมาใช้รักษาโรคกลัวสังคมได้⁶ รายงานผลวิจัยการใช้กัญชาในโรคเครียดหลังประสบภัยพิบัติ (post-traumatic stress disorder, PTSD) ในประเทศแคนาดา มีผู้ป่วย 588 ราย ใช้กัญชาโดยแพทย์เป็น ผู้สั่งยา ติดตามผลหลังจากนั้น 4-10 เดือน โดยการสำรวจให้ตอบแบบสอบถามอาการที่เกี่ยวข้องกับ PTSD จำนวน 3 ครั้งคือ ก่อนใช้ยา เดือนที่ 4 และเดือนที่ 10 ผลวิจัยพบว่า ผู้ป่วยมีอาการดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติทั้งด้านการนอนหลับ อาการปวด อารมณ์ทั่วไป สมารธ รวมถึงคุณภาพชีวิต⁷ อย่างไรก็ตามงานวิจัย ที่ทบทวนวรรณกรรมเกี่ยวกับประสิทธิผลของการใช้กัญชาเพื่อรักษาโรค PTSD ไม่ยืนยันผลดังกล่าว⁸ และงานวิจัยทั้งสองขึ้นเป็นเพียง observational study ยังต้องการงานวิจัยเชิงทดลองแบบสุ่มเลือกเบรี่ยบเทียบที่มีคุณภาพเพื่อยืนยันประสิทธิผลของการรักษาด้วยสารสกัดกัญชาดังกล่าว
- 2) โรคซึมเศร้า (depressive disorders) มีรายงานวิจัย พบร่วมกับการใช้กัญชาเพิ่มความเสี่ยงต่อโรคซึมเศร้าโดย 1 ขึ้นกับปริมาณที่ใช้ อัตราเสี่ยงสัมพัทธ์ 1.17 เท่าในผู้ใช้กัญชา หากใช้ปริมาณมาก (heavy users) มีอัตราเสี่ยงสัมพัทธ์เพิ่มเป็น 1.62⁹ นอกจากนี้คนใช้กัญชาแบบปริมาณมากและมีความคิดฆ่าตัวตายมากกว่า คนไม่ใช้โดยเฉพาะเพศหญิง¹⁰ ณ ปัจจุบันยังไม่มีผลวิจัยจากการทดลองแบบ randomized controlled trials (RCT) ที่สนับสนุนประสิทธิผลของสารสกัดกัญชาในการรักษาโรคซึมเศร้า¹¹
- 3) โรคอารมณ์สองขั้ว (bipolar disorders) จากรายงานวิจัยของ Lev-Ran et al. 2013 พบร่วมกับผู้ป่วยโรคนี้ มีปัญหาการใช้กัญชาในช่วง 1 ปีที่ผ่านมาถึงร้อยละ 7.2 ซึ่งสูงกว่าประชากรทั่วไปที่พบเพียงร้อยละ 1.7 การใช้กัญชาพบมากขึ้นในผู้ที่เริ่มป่วยที่อายุน้อยกว่า ปริมาณกัญชาและความถี่ของการใช้จำนวนมากกว่า กัญชาไม่ผลทำให้อาการของผู้ป่วยแย่ลง¹² โดยเฉพาะอย่างยิ่งอาการแมเนเนีย (mania) กำเริบ มีความเสี่ยง สัมพัทธ์ถึง 3 เท่า (Odds Ratio: 2.97; 95% CI: 1.80-4.90)¹³
- 4) โรคจิตเภท (schizophrenia) มีหลักฐานเชิงประจักษ์หลายขึ้นที่สนับสนุนว่า การใช้กัญชา มีความเสี่ยงต่อการเกิดโรคจิตเภทหรือโรคจิตชนิดอื่นๆ อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติโดยเฉพาะผู้ใช้กัญชาเป็นประจำปริมาณมากๆ มีประวัติเคยเป็นโรคจิตมาก่อนหรือมีประวัติคุณในครอบครัวป่วยทางจิต โดยอัตราเสี่ยงสัมพัทธ์ต่อการเกิดโรคจิตในผู้ใช้กัญชาเป็น 1.41 เท่า (pool adjusted odds ratio = 1.41, 95% CI 1.20 to 1.65) หากใช้

กัญชาปริมาณมากและถี่มากขึ้น อัตราเสี่ยงสัมพัทธ์ต่อการเกิดโรคจิตยิ่งเพิ่มขึ้นเป็น 2 เท่า (OR = 2.00 95% CI 1.54 to 2.84)¹⁴ อายุ่รีก์ตามมีแนวคิดเรื่อง การใช้สารสกัดกัญชาชนิด CBD มารักษาโรคจิตภาพ พบว่า กลุ่มผู้ป่วยโรคจิตภาพที่ได้รับ CBD 200-800 mg. ต่อวัน ช่วยลดปริมาณสาร anandamide ในน้ำไขสันหลัง ซึ่งเป็นสารที่พบมากในผู้ป่วยจิตภาพ^{15, 16} รวมทั้งการศึกษาแบบ RCT โดย Leweke และคณะ (2012) รายงานว่า CBD ให้ผลลัพธ์ที่ดีในการลดอาการทางจิต เทียบกับก่อนได้ CBD แต่ผลลัพธ์ที่ได้ไม่ต่างอย่าง มีนัยสำคัญจากกลุ่มควบคุมซึ่งได้ยา amisulpiride ซึ่งเป็นยา.rกษาโรคจิตภาพแผนปัจจุบัน¹⁵ นอกจากนี้ มี การศึกษาแบบ RCT โดย McGuire และ คณะ (2018) รายงานว่า การใช้ CBD เสริมยา.rกษาโรคจิต ให้ ผลลัพธ์ที่ดีในการลดอาการทางจิตในผู้ป่วยจิตภาพ โดยกลไกการออกฤทธิ์ไม่เกี่ยวข้องกับ dopamine receptor antagonism ซึ่งจากการศึกษานี้อาจบ่งบอกถึงกลไกการออกฤทธิ์ชนิดใหม่ของการรักษาโรคนี้ ข้อจำกัดของการศึกษานี้คือ จำนวนประชากรที่ใช้ในการศึกษามีจำนวนน้อย (43 ราย) และติดตามผลไป เพียงแค่ 6 สัปดาห์เท่านั้น จึงจำเป็นต้องศึกษาเพิ่มเติมในจำนวนประชากรที่มีขนาดใหญ่และติดตามผู้ป่วย เป็นระยะเวลาอย่างน้อย 1 ปี¹⁷

- 5) ปัญahanอนไม่หลับ (insomnia) ในงานวิจัยช่วงแรกเกี่ยวกับการใช้สารสกัดกัญชามารักษาปัญahanอนไม่หลับ พบว่าสาร CBD มีประสิทธิผลต่ำกว่า THC¹⁸ ซึ่งมีผลต่อการลด sleep latency แต่ทำให้คุณภาพการนอนเสีย ในระยะยาว ถูกใช้สารสกัดกัญชาต่อการนอน เกิดจากการจับกับตัวรับ CB1 กับ orexin ซึ่งอยู่ใน hypothalamus ทำให้เกิดการนอนหลับในการศึกษาวิจัยใหม่ ๆ เกี่ยวกับการใช้สารสังเคราะห์ที่เป็นอนุพันธ์ ของสาร THC ชื่อ nabilone และ dronabinol ในกลุ่มโครคนอนกรนจากภาวะหยุดหายใจขณะหลับจากการ อุดกั้น ได้ประโยชน์จาก nabilone และ dronabinol เมื่อใช้ระยะสั้น เนื่องจากมี modulatory effects ต่อ serotonin-mediated apneas นอกจากนี้ CBD ยังมีแนวโน้มนำมาใช้กับ REM sleep behavior disorder และ excessive daytime sleepiness ในขณะที่ nabilone อาจช่วยลดอาการฝันร้ายในผู้ป่วยโรค PTSD และช่วยการนอนหลับในผู้ป่วยที่มีอาการปวดเรื้อรัง อย่างไรก็ตามยังต้องมีการศึกษาวิจัยอีกมาก เก็บข้อมูล ระยะยาวเพื่อเรียนรู้และเข้าใจมากขึ้นเกี่ยวกับประโยชน์และผลกระทบด้านลบที่เกิดขึ้น¹⁹

กล่าวโดยสรุป แนวทางการใช้สารสกัดกัญชาในผู้ป่วยที่มีปัญหาสุขภาพจิตยิ่งมีข้อมูลจำกัดในด้านประโยชน์ สำหรับผู้ป่วยโรคจิต โรคอารมณ์ผิดปกติทั้งโรคซึมเศร้า (depressive disorder) และอารมณ์แมเนีย (mania) กลุ่มโรควิตกกังวล (anxiety disorders) และปัญahanอนไม่หลับ (insomnia) กลุ่มผู้ป่วยเหล่านี้มีความเสี่ยงสูง และ มักแสวงหาความสุขช่วงสั้นๆ (getting high) จากการใช้กัญชา และเกิดผลเสียจากการใช้ เช่น อาการโรคจิต อารมณ์แมเนียกำเริบ หรือเสี่ยงต่อการฆ่าตัวตาย อีกทั้งเสี่ยงต่อการติดสารเสพติด อย่างไรก็ตามปัจจุบันยังขาดข้อมูล หลักฐานเชิงประจักษ์ที่ดีพอในการนำกัญชามาใช้รักษาทางการแพทย์ในโรคทางจิตเวช จึงเห็นสมควร ให้ความ สนใจสนับสนุนในการทำวิจัยในเรื่องนี้ตามระเบียบวิธีการทางวิทยาศาสตร์ต่อไป และในโรคที่มียารักษาได้ผลอยู่แล้ว ไม่สนับสนุนการเปลี่ยนมาใช้กัญชาในการรักษา

เอกสารอ้างอิง

1. ระพีพงศ์ สุพรรณไชยมาตย์, ใจมิตร ภาสสุทธิ์เพศิรุ. ประโยชน์และโทษที่อาจเกิดขึ้นจากการใช้กัญชาในทางการแพทย์และการเปิดเสรีการใช้กัญชา. *วารสารวิจัยระบบสาธารณสุข* 2018;12(1):71-94.
2. Feingold D, Weiser M, Rehm J, Lev-Ran S. The association between cannabis use and anxiety disorders:Results from a population-based representative sample. *Eur Neuropsychopharmacol* 2016;26(3):493-505.
3. Crippa JA, Zuardi AW, Martin-Santos R, Bhattacharyya S, Atakan Z, McGuire P, et al. Cannabis and anxiety: a critical review of the evidence. *Hum Psychopharmacol* 2009;24(7):515-23.
4. Buckner JD, Heimberg RG, Schneier FR, Liu SM, Wang S, Blanco C. The relationship between cannabis use disorders and social anxiety disorder in the National Epidemiological Study of Alcohol and Related Conditions (NESARC). *Drug Alcohol Depend* 2012;124(1-2):128-34.
5. Hser YI, Mooney LJ, Huang D, Zhu Y, Tomko RL, McClure E, et al. Reductions in cannabis use are associated with improvements in anxiety, depression, and sleep quality, but not quality of life. *J Subst Abuse Treat* 2017;81:53-8.
6. Blessing EM, Steenkamp MM, Manzanares J, Marmar CR. Cannabidiol as a Potential Treatment for Anxiety Disorders. *Neurotherapeutics* 2015;12(4):825-36.
7. Chan S, Blake A, Wolt A, Wan BA, Zaki P, Zhang L, et al. Medical cannabis use for patients with post-traumatic stress disorder (PTSD). *J Pain Manage* 2017;10(4):385-96.
8. Ilona S, Oliveira R, Moore TA, Almeida K. A review of medical marijuana for the treatment of posttraumatic stress disorder: Real symptom re-leaf or just high hopes? *Ment Health Clin* 2018;8(2):86-94.
9. Lev-Ran S, Roerecke M, Le Foll B, George TP, McKenzie K, Rehm J. The association between cannabis use and depression: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *Psychol Med* 2014; 44(4):797-810.
10. Halladay JE, Boyle MH, Munn C, Jack SM, Georgiades K. Sex differences in the association between cannabis use and suicidal ideation and attempts, depression, and psychological distress among Canadians. *Can J Psychiatry* 2019;64(5):345-50.
11. Volkow ND, Hampson AJ, Baler RD. Don't worry, be happy: endocannabinoids and cannabis at the intersection of stress and reward. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2017;57:285-308.
12. Lev-Ran S, Le Foll B, McKenzie K, George TP, Rehm J. Bipolar disorder and co-occurring cannabis use disorders: characteristics, co-morbidities and clinical correlates. *Psychiatry Res* 2013;209(3):459-65.
13. Gibbs M, Winsper C, Marwaha S, Gilbert E, Broome M, Singh SP. Cannabis use and mania symptoms: a systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord* 2015;171:39-47.
14. Moore TH, Zammit S, Lingford-Hughes A, Barnes TR, Jones PB, Burke M, et al. Cannabis use and risk of psychotic or affective mental health outcomes: a systematic review. *Lancet* 2007;370(9584):319-28.

15. Leweke FM, Piomelli D, Pahlisch F, Muhl D, Gerth CW, Hoyer C, et al. Cannabidiol enhances anandamide signaling and alleviates psychotic symptoms of schizophrenia. *Transl Psychiatry* 2012;2:e94.
16. Koethe D, Giuffrida A, Schreiber D, Hellmich M, Schultze-Lutter F, Ruhrmann S, et al. Anandamide elevation in cerebrospinal fluid in initial prodromal states of psychosis. *Br J Psychiatry* 2009;194(4):371-2.
17. McGuire P, Robson P, Cubala WJ, Vasile D, Morrison PD, Barron R, et al. Cannabidiol (CBD) as an adjunctive therapy in schizophrenia: a multicenter randomized controlled trial. *Am J Psychiatry* 2018;175(3):225-31.
18. Vigil JM, Stith SS, Divant JP, Brockelman F, Keeling K, Hall B. Effectiveness of raw, natural medical cannabis flower for treating insomnia under naturalistic conditions. *Medicines (Basel, Switzerland)* 2018;5(3):75.
19. Babson KA, Sottile J, Morabito D. Cannabis, cannabinoids, and sleep: a review of the literature. *Curr Psychiatry Rep* 2017;19(4):23.
