

Medication Management for Substance Use Disorder Patient: Pharmacology and ADRs



Thanompong Sathienluckana Pharm. D., BCP
Assistant Professor, Faculty of Pharmacy, Siam University

Outlines

- **Overview of substance related disorder (SRD)**
- **Pathophysiology of substance addiction**
- **Pharmacology and pharmacotherapy in SRD**
 - psychostimulants
 - opioids
 - alcohol
 - benzodiazepines
 - cannabis and kratom
- **Summary**

Substance -Related Disorder

- **Intoxication**

- condition that follows administration of substance and associated with maladaptive behavior during the waking state caused by effect of substance on the CNS

- **Withdrawal**

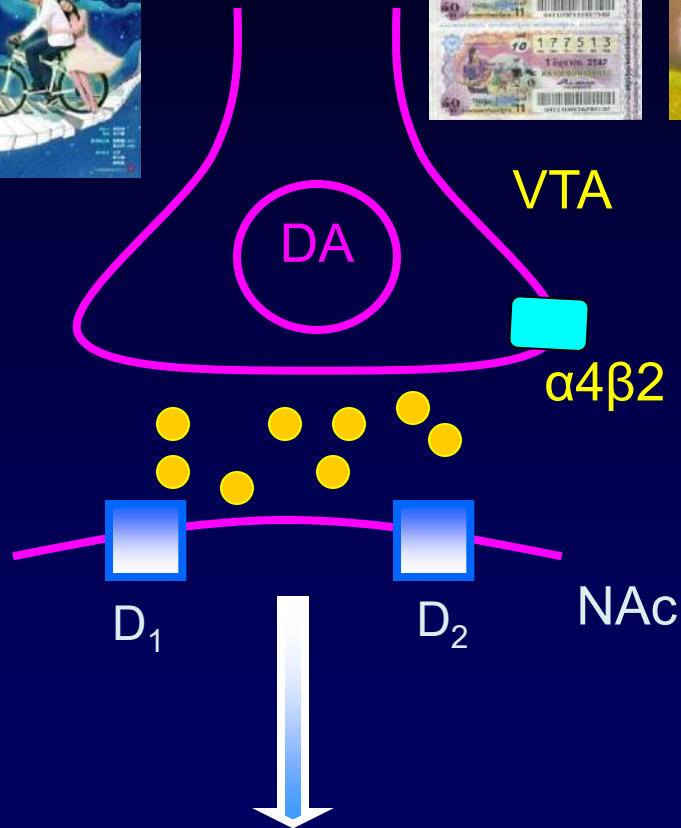
- condition after cessation or reduction in intake of a substance that was used regularly

- **Substance used disorder (SUD)**

- SUD is a complex condition which uncontrolled use of substance despite harmful consequences and has symptoms including cravings, impaired control over substance use, tolerance, withdrawal

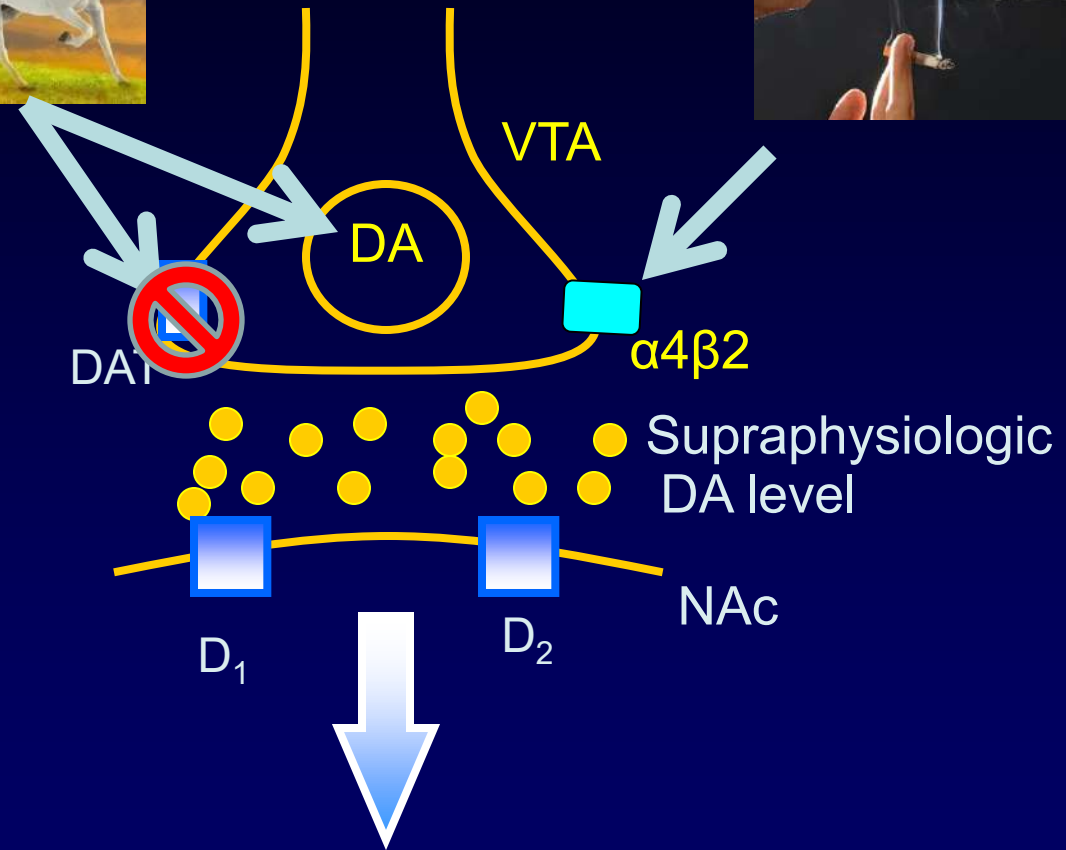
Brain Reward Pathway

Natural Reward

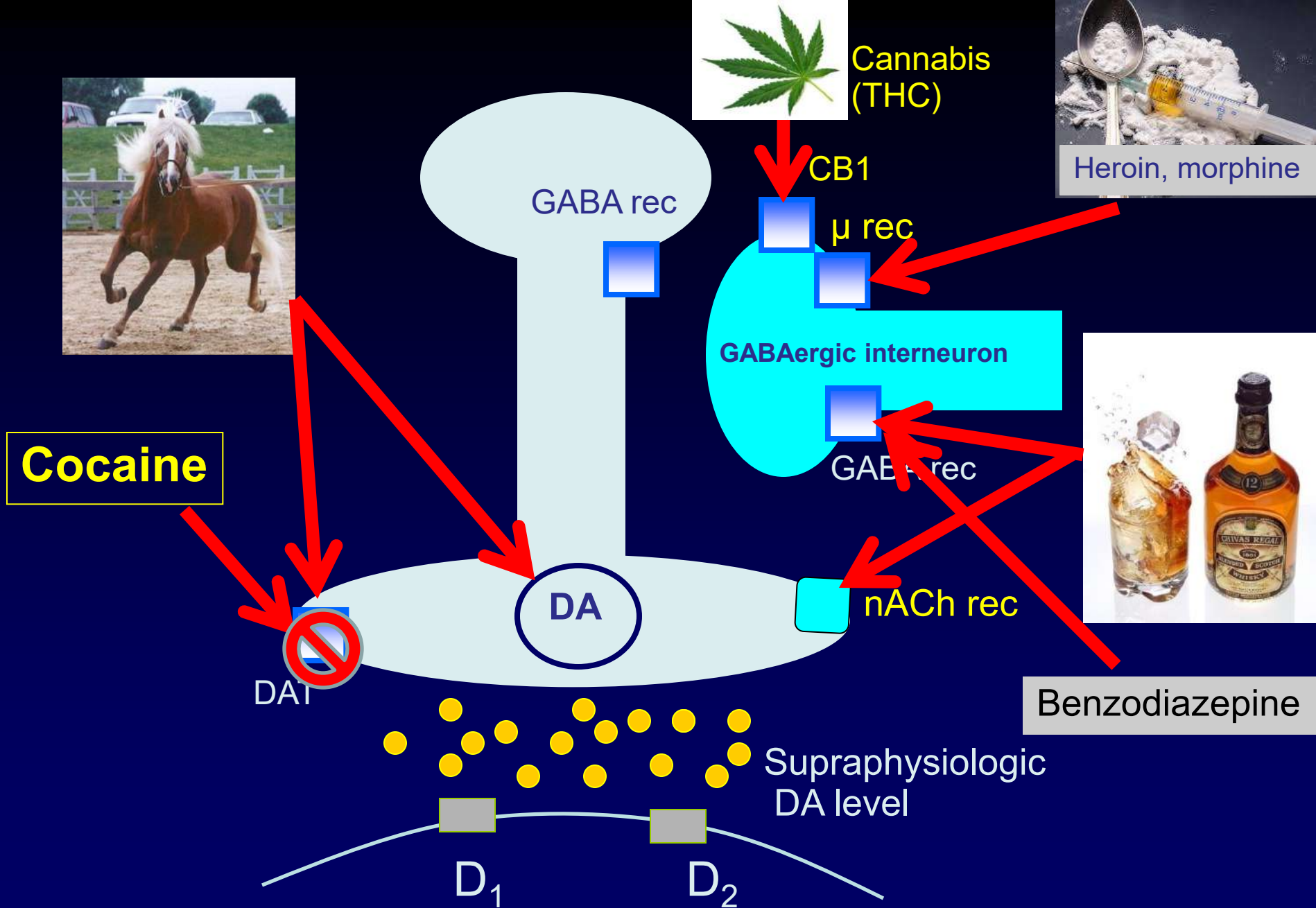


Pleasurable effect

Substance Abuse



Sensitization
Neuroadaptation
Psychosis (↑↑↑DA)



Potent Reinforcing Effect

- **Rapid onset**
- **High peak concentration**
- **Short duration**

Stimulant-Related Disorder



Stimulant-Related Disorder

- สารเสพติดในกลุ่ม stimulants ได้แก่ amphetamine, metamphetamine, methylphenidate, MDMA (ecstasy), cocaine (cocaine hydrochloride, free base cocaine)
- Stimulants ออกฤทธิ์เพิ่มระดับ DA และ NE
- ความเร็วในการออกฤทธิ์และความแรงในการติดยาขึ้นกับรูปแบบการใช้สารเสพติด

Stimulant-Related Disorder

- Amphetamine >> เต็มหมู methyl >> metamphetamine (MA)
- MA กระตุ้น DA/NE activity ใน CNS มากกว่า amphetamine
- Crystal MA >> ICE
- Cocaine และ methylphenidate (MPH) มีฤทธิ์ในการยับยั้ง DAT ใกล้เคียงกัน อย่างไรก็ตาม MPH เข้าสู่สมองช้ากว่า cocaine จึงมีความเสี่ยงในการติดยาที่ต่ำกว่า

Stimulant-Related Disorder

- Stimulant intoxication

- ด้านจิตใจ: อารมณ์ดี เคลิ้ม กระสับกระส่าย กระวนกระวาย วุ่นวาย อาการโรคจิต
- ด้านร่างกาย: รุ่มนตาขยาย หัวใจเต้นเร็ว ความดันโลหิตสูง เหงื่อหน้าอก ชัก ภาวะโรคหัวใจและหลอดเลือด

- Stimulant withdrawal

- อ่อนเพลีย ง่วงนอน อารมณ์ซึมเศร้า เพิ่มความอยากอาหาร เชื่องช้า หรือกระวนกระวาย
- อาการ *craving* จะคงอยู่ประมาณ 1 เดือน

Pharmacotherapy of Amphetamine and Cocaine Intoxication

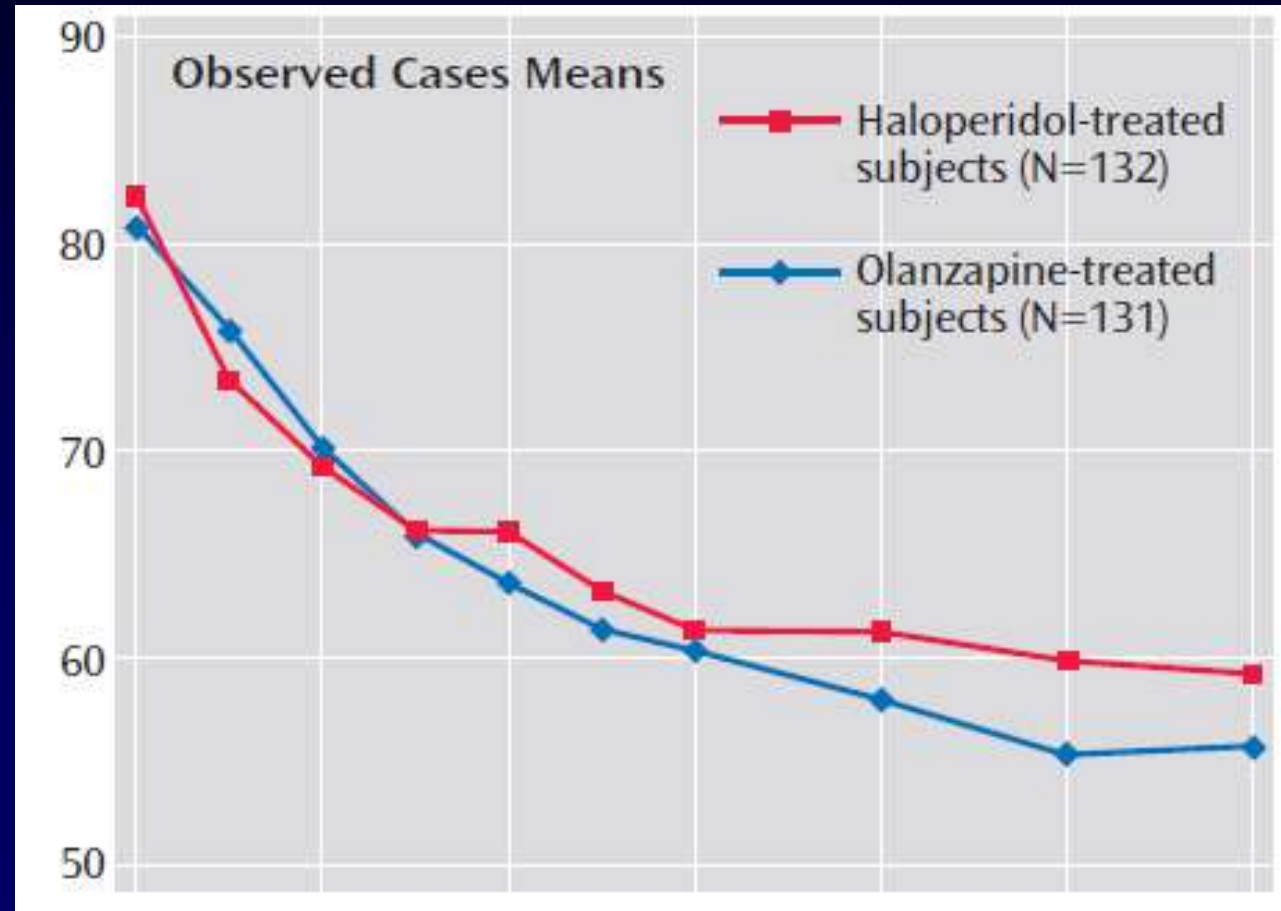
- **Symptomatic management**
 - maintain cardiopulmonary function
- **Benzodiazepines** for seizure, anxiety, agitation
- **Antipsychotics** for psychosis and cannot recovery spontaneously
- **Consider urine acidification** to increase stimulant elimination
 - vitamin C 2 g/day eliminate amphetamine 70% in 12 hr at urine
pH = 5

Metamphetamine Psychosis (MAP)

- พบ MAP ประมาณ 40% ในผู้ที่ใช้ metamphetamine (MA)
- การเกิด MAP สัมพันธ์กับขนาดยาและระยะเวลาที่ใช้ (dose and duration dependent)
- MAP เกิดจาก DA ที่เพิ่มสูงผิดปกติที่ mesolimbic tract เป็นหลัก ส่วนโรคจิตเภทมีลักษณะของ progressive neurodevelopmental disorder
- MAP มักจะดีขึ้นภายใน 1 สัปดาห์หลังหยุด MA

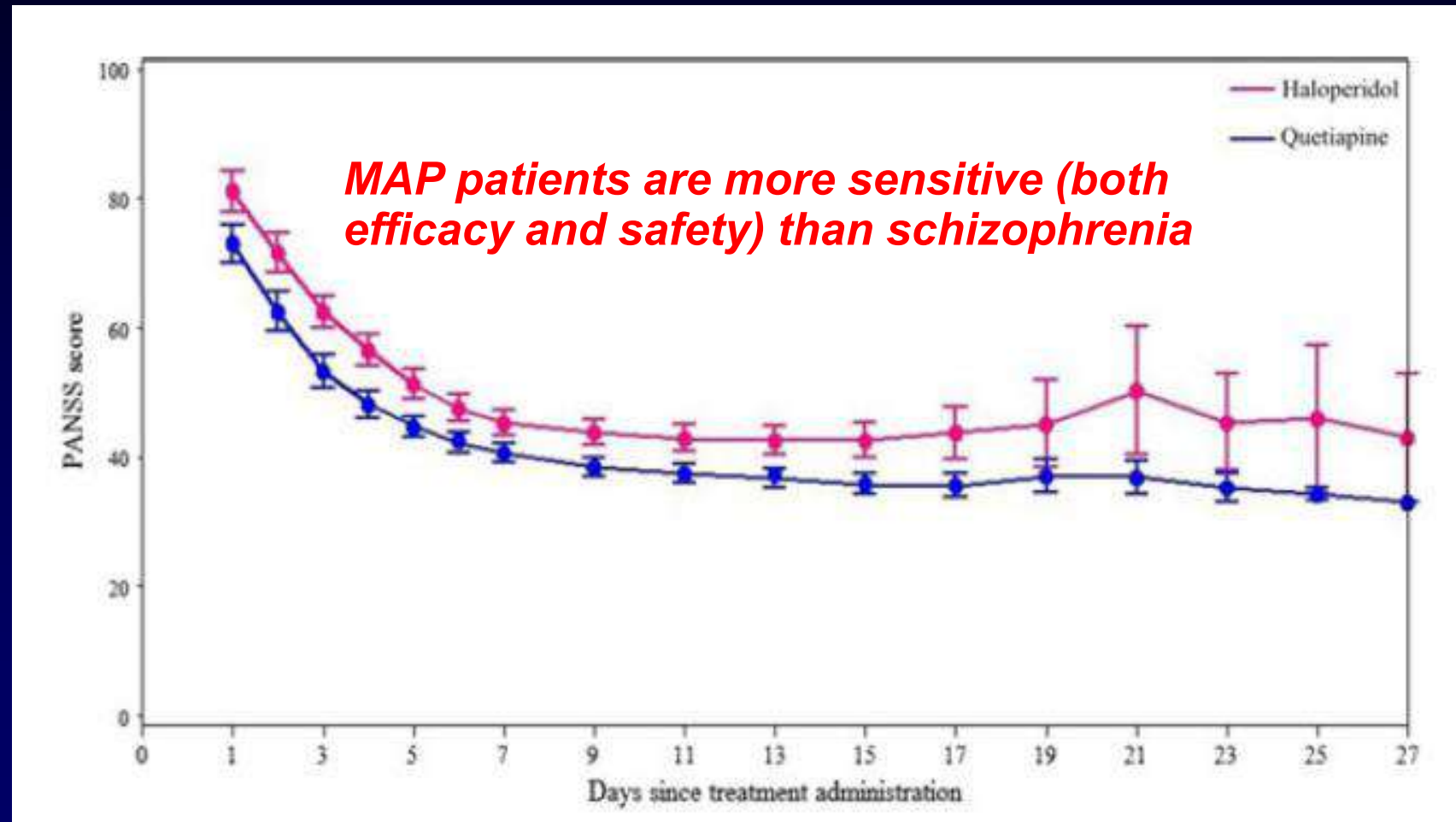
MAP VS. Schizophrenia

Olanzapine VS haloperidol in first episode schizophrenia



MAP VS. Schizophrenia

Haloperidol (2.3 mg/day) VS QUE (112 mg/day) in MAP



หลักการใช้ Antipsychotic ใน MAP

- อัตราการตอบสนองของ antipsychotic ใน MAP สูงกว่า และเร็วกว่า ในโรคจิตเภท
- เห็นฤทธิ์เต็มตัวของยาภายใน 1 สัปดาห์
- แนะนำให้ใช้ antipsychotic ในขนาดต่ำ และระยะสั้น (เช่น ใช้ต่อประมาณ 2 สัปดาห์ หลังจากที่ยาหายจากอาการโรคจิต)
- ในทางทฤษฎี การใช้ SGA จะมีประโยชน์ต่ออาการ anhedonia ที่ดีกว่า FGA

Therapeutic dose of Antipsychotics in MAP

- Haloperidol 2-20 mg/day
- Perphenazine 4-64 mg/day
- Quetiapine 100-500 mg/day
- Olanzapine 5-20 mg/day
- Risperidone 1-4 mg/day
- Aripiprazole 5-10 mg/day
- Clozapine 150 mg/day (for treatment-resistant MAP)

Receptor Profile of Antipsychotics (expressed as equilibrium constant; Ki)

	APZ	LUR	CLZ	OLZ	PLD	RPD	QTP	AMP	BREX	CAR	CPZ	HAL	PPZ
D ₂	++++ (PA)	++++	+	++	+++	+++	+	+++	+++ (PA)	++++ (D ₃) (PA)	+++	++++	+++
5-HT _{1A}	+++	+++	+	+	+	+	++ (norQTP)	-	++++	+++	-	-	-
5-HT _{2A}	++	++++	++	+++	++++	++++	++	-	++++	++	++	++	++
5-HT _{2C}	++	+	+++	+++	++	++	+	-	++	+	+++	-	+
5-HT ₇	++	++++	++	+	+++	+++	+(norQTP)	++	+++	++	++	-	++
α ₁	++	++	+++	++	+++	+++	+++	-	++++	+	+++	++	++
α ₂	++	+++ (α _{2C})	+	+	++	+++	++	-	++++	N/A	+	+	+
H ₁	++	-	++++	++++	++	++	+++	-	++	++	++++	+	+++
M ₁	-	-	+++	+++	-	-	++ (norQTP)	-	-	-	++	-	-
M ₃	-	-	++	+	-	-	++ (norQTP)	-	N/A	N/A	++	-	-
M ₄	-	-	++	+	-	-	+	-	N/A	N/A	++	-	N/A

++++ very strong binding affinity (K_i < 1), +++ strong binding affinity (K_i 1-10), ++ moderate binding affinity (K_i 10-100), + weak binding affinity (K_i 100-1,000), - not binding or negligible, PA = partial agonist, BREX = brexpiprazole, CAR = cariprazine, CLZ = clozapine, OLZ = olanzapine, QTP = quetiapine, norQTP = norquetiapine (active metabolite), LUR = lurasidone, RPD = risperidone, APZ = aripiprazole, PLD = paliperidone, AMP = amisulpride, HAL = haloperidol, PPZ = perphenazine, CPZ = chlorpromazine

ADR of Antipsychotics

Antipsychotics	Sedation	EPS	Akathisia	Anticholinergic	Orthostatic	Weight gain	Dyslipidemia/ hyperglycemia	Prolactin
First-generation antipsychotics								
Chlorpromazine	++++	++	++	+++	++++	++	+++	+++
Fluphenazine	+	++++	++++	+	+	+	+	++++
Haloperidol	+	++++	++++	+	+	+	+	++++
Perphenazine	++	+++	+++	++	+	+	+	++++
Thioridazine	++++	++	++	++++	++++	++	+++	+++
Second-generation antipsychotics								
Clozapine	++++	±	±	++++	++++	++++	++++	±
Olanzapine	+++	+	+	++	+	++++	++++	+
Quetiapine	+++	±	±	+	++	++	++	±
Risperidone	+	++	++	+	++	++	+	++++
Ziprasidone	++	+	++	+	+	±	+	+
Aripiprazole	+	+	++	±	+	+	+	±
Paliperidone	+	++	++	+	++	++	++	++++
Amisulpride	+	+ / ++	+ / ++	±	+	+	+	++++
Lurasidone	+	++	+ / ++	±	+	±	±	+
Brexiprazole	+	+	+	±	+	++	+	±
Cariprazine	+	++	++	±	+	± / +	+	±

Adapted from 1. Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach, 10th edition, 2017; 2. Solmi M. Ther Clin Risk Manag 2017; 13: 757-77; 3. Leucht S. Lancet 2013; 382: 951-62; 4. Garnock-Jones KP. CNS Drugs 2016; 30: 335-42; 5. Citrome L. Clin Schizophr Relat Psychoses 2016; 10: 109-19.

Antipsychotic-Induced Acute Dystonia and Parkinsonism

- The most
 - high potency FGAs: haloperidol, fluphenazine
- Lowest EPS (placebo level)
 - clozapine and quetiapine
- Management: anticholinergics
 - prefer diphenhydramine over trihexyphenidyl in patients with substance abuse because trihexyphenidyl could increase DA level from DA reuptake inhibiting effect
- **Short term** anticholinergic prophylaxis may be used in pt with high risk for acute dystonia

Metabolism Pathway of Antipsychotics

Antipsychotics	1A2	2D6	2C9	2C19	3A4	Other pathways
First generation antipsychotics (FGAs)						
Chlorpromazine	+	+++			++	
Thioridazine	++	+++			+/-	
Perphenazine	+ to ++	+++		++	++	
Zuclopentixol		+++				
Haloperidol	+	+++			+++	UGT
Fluphenazine	+	+++				
Pimozide	++	++			+++	
Trifluoperazine	+++					UGT1A4
Second generation antipsychotics (SGAs)						
Clozapine	+++	+			+ to ++	
Olanzapine	+++					UGT1A4
Risperidone		+++			++	
Quetiapine					+++	
Ziprasidone					++	Aldehyde oxidase
Aripiprazole		+++			+++	
Paliperidone		+/-			+/-	P-gp
Amisulpride						Renal
Lurasidone					+++	
Brexpiprazole		+++			+++	
Cariprazine		+			+++	

DI between Enzyme Inducing AEDs with Antipsychotics

- Enzyme inducing AEDs (e.g. PHT, PB, and CBZ) reduce plasma level of many antipsychotics
 - reduce haloperidol level 20-80%
 - reduce ziprasidone and paliperidone level 30-35%
 - reduce clozapine, olanzapine and risperidone level 50%
 - reduce aripiprazole level 70%
 - **reduce quetiapine level > 80%** (minimal reduction for norquetiapine)
 - **reduce lurasidone level > 80%**

Opioid-Related Disorder



Opioids

Full agonists

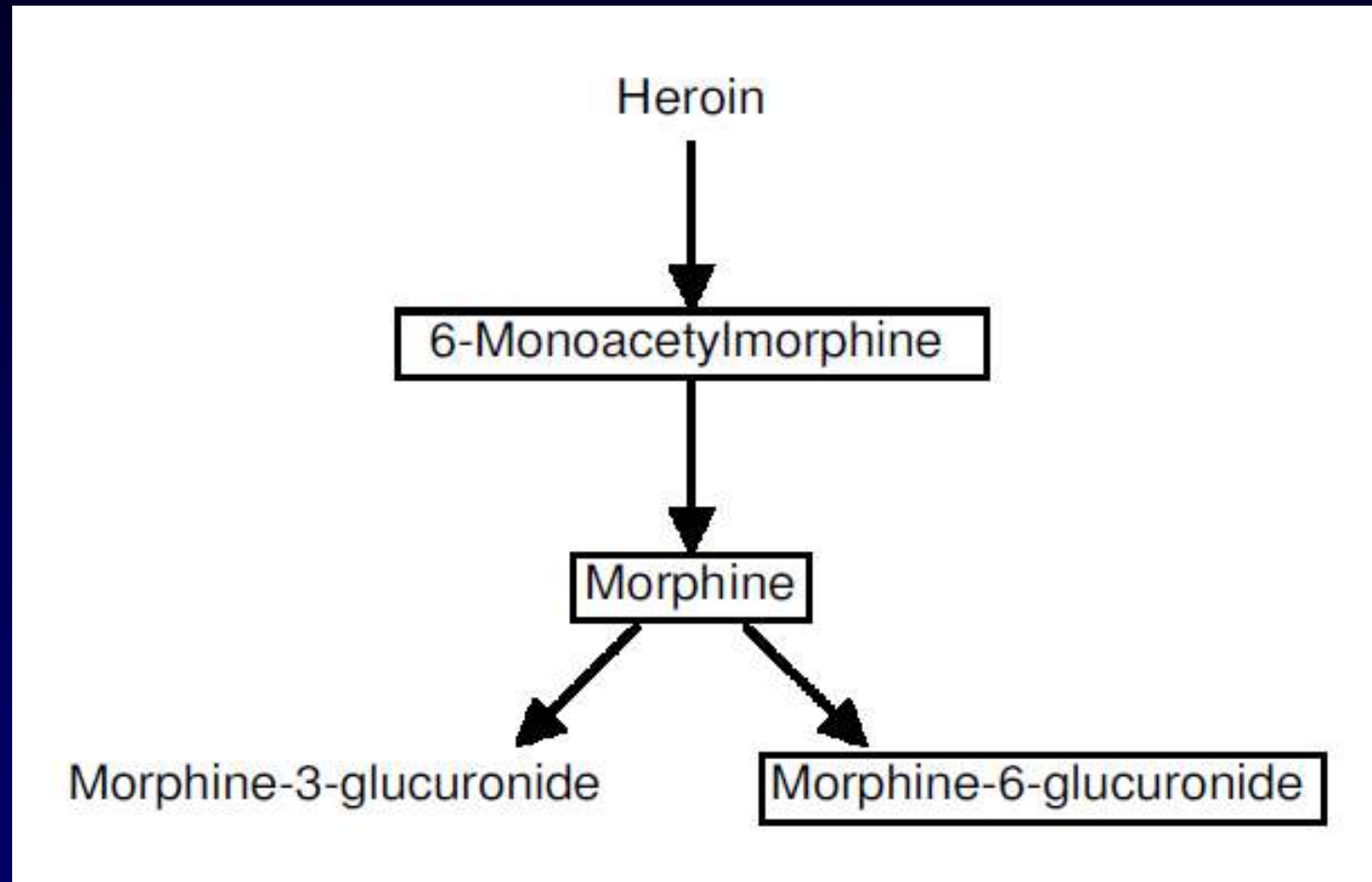
- Strong opioids : morphine, fentanyl, methadone
 - *no ceiling effect*
- Weak opioids : codeine, tramadol
 - *have ceiling effect*

Partial agonists : buprenorphine

Mixed agonists : pentazocine, nalbuphine

Opioid antagonists : naloxone, naltrexone

Bioconversion of Heroin



Opioids Receptor Mediated Therapeutic and Adverse Effects

- μ_1
 - analgesic (spinal and suprespinal)
 - miosis, euphoria, sedation, N/V
- μ_2
 - respiratory depression, constipation
 - miosis, euphoria, sedation, N/V
- κ
 - spinal analgesia, sedation, dysphoria
- δ_1, δ_2
 - spinal and supraspinal analgesia, CNS activation (seizure)

ADR of Opioids

- Sedation (assess sedation score)
- N / V
- Mood change : euphoria, dysphoria
- Constipation (not tolerate)
- Miosis (not tolerate)
- Itching, urticaria, pruritus
- Urinary retention
- Bradycardia, hypotension
- Respiratory depression (rare but serious)
- Tolerance, physical dependence, addiction

Opioid-Related Disorder

- **Opioid intoxication**

- pupillary constriction + one (or more) of drowsiness or coma, slurred speech, impairment in attention and memory

- **Opioid withdrawal**

- three (or more) of dysphoric mood, N/V, muscle aches, lacrimation or rhinorrhea, mydriasis, diarrhea, yawning, fever, insomnia
- standard scale: COWS

Serious Opioid Intoxication

- **Respiratory depression:** all opioids
- **Cardiovascular toxicity**
 - bradycardia, hypotension
 - QT interval prolongation: methadone
- **Seizure:** norpethidine, M3G, tramadol
- **Serotonin syndrome:** tramadol, pethidine, methadone

Treatment Guidelines for Opioid Withdrawal and Dependence

- **First-line treatment**

- opioid intoxication: naloxone
- opioid withdrawal: methadone, buprenorphine
- opioid dependence: methadone, buprenorphine

- **Second-line treatment**

- opioid withdrawal: clonidine
- opioid dependence: naltrexone

- Methadone is preferred over buprenorphine in severe opioid withdrawal or dependence

Methadone in OUD

- Methadone is a long acting opioid agonist
- Methadone could prevented withdrawal symptoms for ≥ 24 hr and reduced craving
- Methadone typically given as a liquid
- Prior to starting methadone should assess DI and medical comorbidities relevant to methadone adverse effects

Pharmacology of Methadone

- Racemic
 - S-form
 - less opioid activity
 - inhibit HERG >> QTP
 - metabolism by CYP2B6
 - R-form
 - more opioid activity
 - metabolism by CYP3A4
2C9, 2C19, 2D6
- Repeated dose of methadone have cumulative effect by prolonged $t_{1/2}$, resulting in unpredictable $t_{1/2}$, and difficulty in titration (cumulative period about 5-10 days)

Drug Interaction of Methadone

- **CYP inhibitors** that increase methadone level
 - macrolides (roxithromycin, clarithromycin)
 - protease inhibitors (ritonavir, indinavir)
 - azole antifungals (ketoconazole, itraconazole)
 - verapamil / diltiazem / amiodarone
 - fluoxetine / paroxetine / fluvoxamine
- **CYP inducers** that reduce methadone level
 - phenytoin, phenobarbital, carbamazepine, rifampin

Methadone: Initial Dose and Titration in MMT

ปริมาณตั้งต้น (Induction Dose)	เกณฑ์ทางคลินิก
5-10 มิลลิกรัม	สำหรับผู้เสพติดเข้าเกณฑ์การเสพติดสารกลุ่มโอปิออยด์
15-20 มิลลิกรัม	สำหรับผู้เสพติดสารกลุ่มโอปิออยด์ที่มีความเสี่ยงต่อภาวะยาเกินขนาด เช่น ใช้สารเสพติดหลาย ๆ ชนิด (Polysubstance use) หรือ มีโรคประจำตัวที่มีผลต่อการกำจัดเมทาโดนออกจากร่างกาย
25-30 มิลลิกรัม	สำหรับผู้เสพติดสารกลุ่มโอปิออยด์อย่างเดียวหรือ ร่วมกับการติดยาเสพติดชนิดอื่น ๆ เพียงเล็กน้อยและไม่มีความเสี่ยงต่อภาวะยาเกินขนาด

- ปรับขนาดยาตามอาการ 5-10 mg/day โดยสัปดาห์แรกไม่ควรได้รับยาเกิน 40 mg/day
- หลังเข้าสู่ระดับคงที่ (ประมาณ 2 สัปดาห์) สามารถปรับ methadone เพิ่ม 5-10 mg/day ทุก 3-5 วัน

Methadone Maintenance Treatment

- MMT usually improve retention in treatment, decreased illicit opioid use, risk behavior related to HIV/STD, criminal behavior, overdose mortality risk, and increased QOL
- Differences in the R / S - form of methadone ratio could explain variability in response and tolerability
- Dose recommendation of MMT: 60-120 mg/day
- Duration of MMT: more than 6 months (or continue indefinitely)

Methadone-Induced QTP

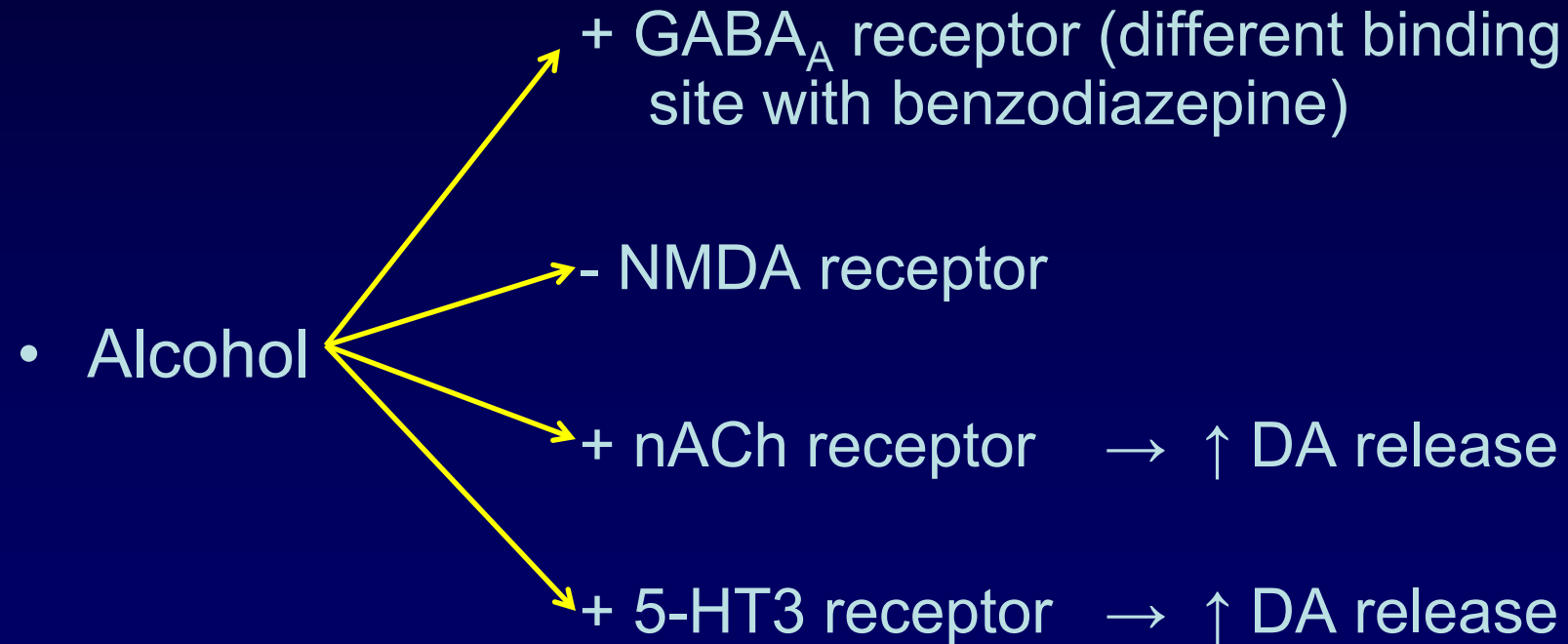
- Mechanism: block K channel; I_{Kr} (HERG)
- ***Dose-related adverse effect***
- Risk factors
 - female sex, U/D CVD, hypokalemia
 - high dose (≥ 60 mg/day)
 - drug interaction (CYP inhibitors or drug-induced QTP)
- Initial use of methadone should assess CV risk and baseline EKG

Alcohol Use Disorder



Effect of Alcohol on Various Neurotransmitters

- **Low dose** ethanol produce excitatory effect, while **higher dose** produce CNS depressant effect



Alcohol Complications

- **Acute alcohol intoxications**

- symptoms depend on blood alcohol content (BAC)

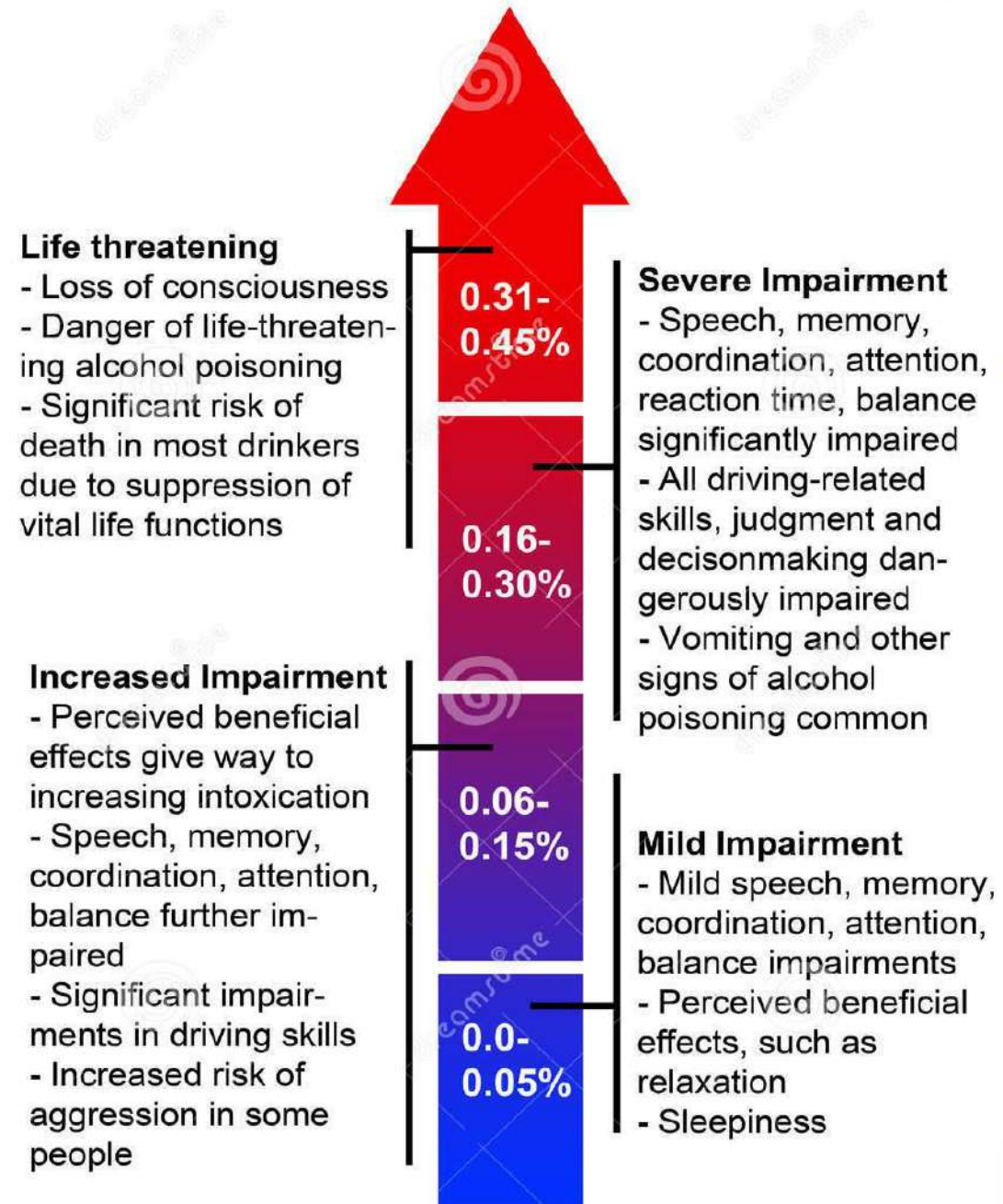
- **Chronic adverse effects**

- hepatotoxicity (fatty liver, liver cirrhosis, hepatocellular carcinoma)
- malabsorption of multiple vitamin deficiency (leading to peripheral neuropathy and Wernicke-Korsakoff syndrome)

Acute Alcohol Intoxication

- **Primarily depends on dose (blood alcohol concentration) and timing**
- **Management:**
 - maintain cardiopulmonary function + thiamine \pm glucose (Thiamine must be used before glucose)

Blood Alcohol Content (BAC)



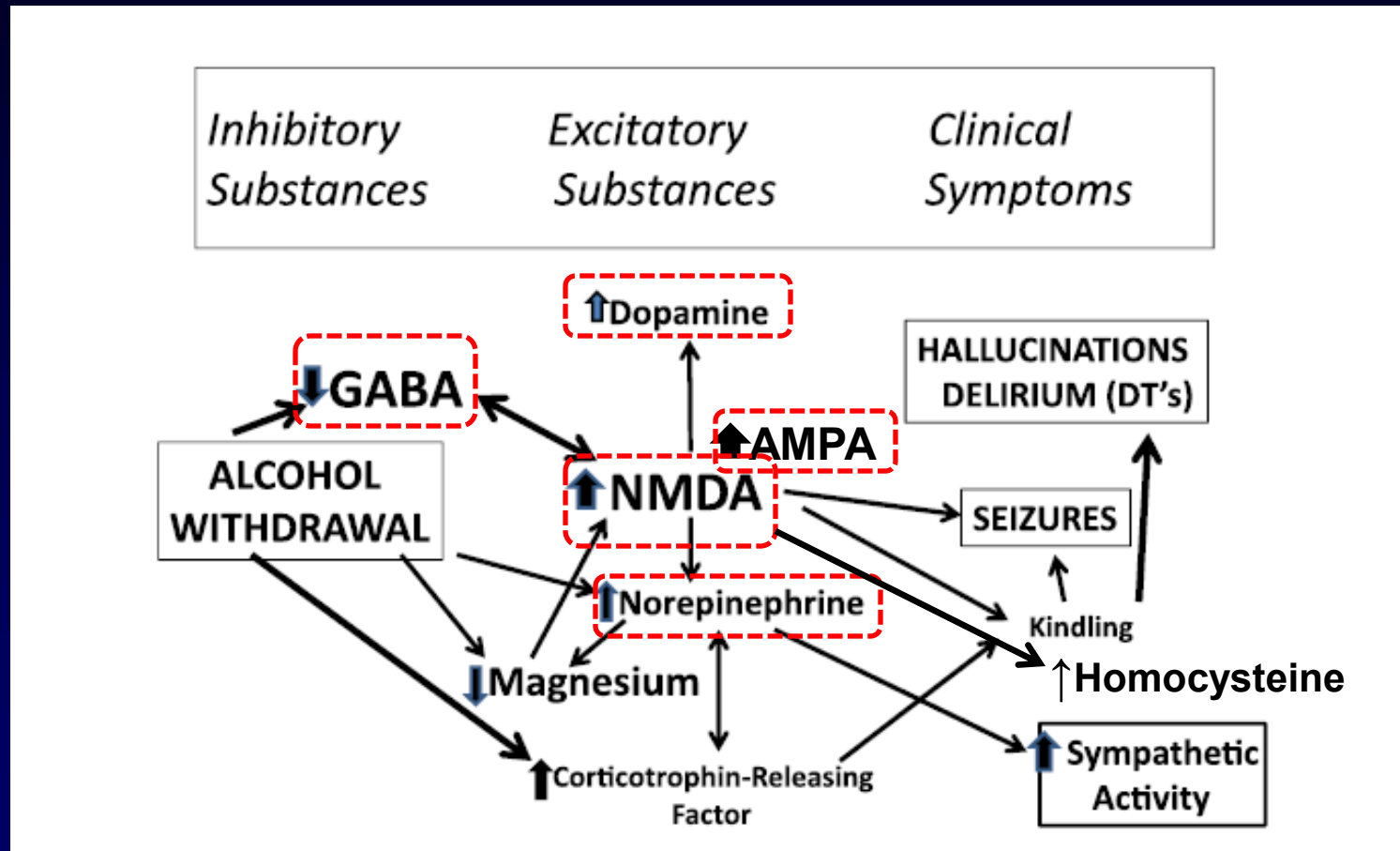
Wernicke's Encephalopathy (WE)

- WE is a neuropsychiatric emergency with high morbidity and mortality
- WE is associated with thiamine deficiency
- Clinical presentation
 - mental status change, ocular sign (ophthalmoplegia), ataxia, memory dysfunction
- Treatment by IV thiamine 200-500 mg 3 times/day (infusion time at least 30 min)
 - oral thiamine is inadequate treatment

Alcohol Withdrawal Syndrome (AWS)

- AWS may develop within 6-24 hr after the abrupt discontinuation or decrease of alcohol consumption
 - Chronic CNS exposure to alcohol produces adaptive changes in neurotransmitter systems
 - reduction in **number** and **sensitivity** to GABA of GABA_A receptor
 - increase in number and sensitivity to glutamate of **NMDA** receptor
- (upregulation of **AMPA** receptor has also develop during AWS)

Alcohol Withdrawal Symptoms



Alcohol Withdrawal Symptoms

Symptoms of Alcohol Withdrawal Syndrome

<i>Symptoms</i>	<i>Time of appearance after cessation of alcohol use</i>
Minor withdrawal symptoms: insomnia, tremulousness, mild anxiety, gastrointestinal upset, headache, diaphoresis, palpitations, anorexia	6 to 12 hours
Alcoholic hallucinosis: visual, auditory, or tactile hallucinations	12 to 24 hours*
Withdrawal seizures: generalized tonic-clonic seizures	24 to 48 hours†
Alcohol withdrawal delirium (delirium tremens): hallucinations (predominately visual), disorientation, tachycardia, hypertension, low-grade fever, agitation, diaphoresis	48 to 72 hours‡

*—Symptoms generally resolve within 48 hours.

†—Symptoms reported as early as two hours after cessation.

‡—Symptoms peak at five days.

Evaluation of Patients with AWS

- **History of alcohol drinking**
 - amount and duration of alcohol intake
 - time since last drinking
 - previous AWS
 - concurrent medical / psychiatric conditions
 - abuse of other substances
- **Laboratory tests**
 - **LFT, serum glucose, electrolyte (e.g. Mg)**, CBC, renal function
- **Severity**
 - CIWA-Ar or AWS

Treatment of AWS Based-on Severity

- **Goal of treatment**

- minimize symptom and severity of AWS
- prevent / management of severe AWS complications

Severity	AWS score	CIWA-Ar score	Treatment
Mild	1-4	1-7	<ul style="list-style-type: none">- General treatment and supportive care- Rx not strictly indicated
Moderate	5-9	8-14	<ul style="list-style-type: none">- General treatment and supportive care- Treatment indicated with BZPs (fixed schedule or symptom-trigger regimen)
Severe	≥ 10	≥ 15	<ul style="list-style-type: none">- General treatment and supportive care- Treatment indicated with loading dose regimen of BZPs / IV BZPs- Closely monitoring- barbiturates and propofol in refractory forms

Pharmacotherapy of AWS

- **Symptomatic and supplement Tx**
 - IV/IM thiamine 100 mg 3-5 day, folic acid
- **Sedation for uncomplicated AWS**
 - long acting benzodiazepines are first line therap (diazepam, chlordiazepoxide)
- **Treatment withdrawal seizure**
 - IV benzodiazepine e.g. IV DZP 10 mg
- **Treatment of delirium tremens**
 - IV benzodiazepine e.g. IV DZP 10 mg
 - antipsychotics are adjunctive therapy

Supplement Treatment of AWS

- **General supportive care**
 - correct fluid depletion, hypoglycemia and electrolyte disturbances
- **Thiamine supplementation**
 - 100 mg IM or IV (infusion at least 30 min) 3-5 days
 - give routinely for all patients with AWS
 - If glucose indicated, thiamine should be administered **before** any glucose infusion
- **Other supplements**
 - B-complex vitamins (folic acid)

Benzodiazepines in AWS

- BZPs were the gold standard for treatment of AWS
- Efficacy of BZPs seems to be mediated with alcohol mimicking effects
- No study has shown a clear superiority of any agent over another
- **Long acting BZPs (DZP and CDX)** are recommended because ability to reduced risk of rebound withdrawal symptoms
- **Lorazepam** is recommended in elderly or hepatic dysfunction

BZP Treatment Regimens in AWS

- **Fixed – schedule regimen**
 - give a drug at regular intervals + prn
 - convenient for practice but may received excessive of BZP dose
 - may inadequate treatment in severe AWS
- **Symptom – triggered regimen**
 - reduce total BZP consumption and treatment duration in comparison with fixed schedule
- **Loading dose regimen (front - loading)**
 - should be use in severe AWS or high risk of severe AWS
 - e.g. diazepam 20 mg q 1-2 hr until light somnolence

Other Drugs for Treatment of AWS

- **Antiepileptic drugs (AEDs)**

- gabapentin, carbamazepine, valproic acid and topiramate
- AEDs (GBP, CBZ) produce effect superior to placebo and non-inferior to BZPs
- used for **alternative choice** or **adjunctive** with BZPs
- e.g. GBP 600-1,200 mg/d (tid) 3 days >> 600-800 mg/d (bid) for day 4

- **Alpha₂ agonists, beta-blockers and antipsychotics**

- used as **adjunctive** treatment for AWS
- not recommended as monotherapy because lack of efficacy in prevent severe AWS

Treatment of Alcohol Withdrawal Seizure

- Alcohol withdrawal seizures are medical emergency because further seizure may result in SE
- Common type: generalized tonic-clonic seizure
- BZPs represents the cornerstone of AWS-related seizure
 - DOC are LZP and DZP (LZP has some pharmacological advantages over DZP)
 - diazepam 5-10 mg IV slowly push repeated in 5-15 min if seizure persistent
- Phenytoin has been shown to be ineffective

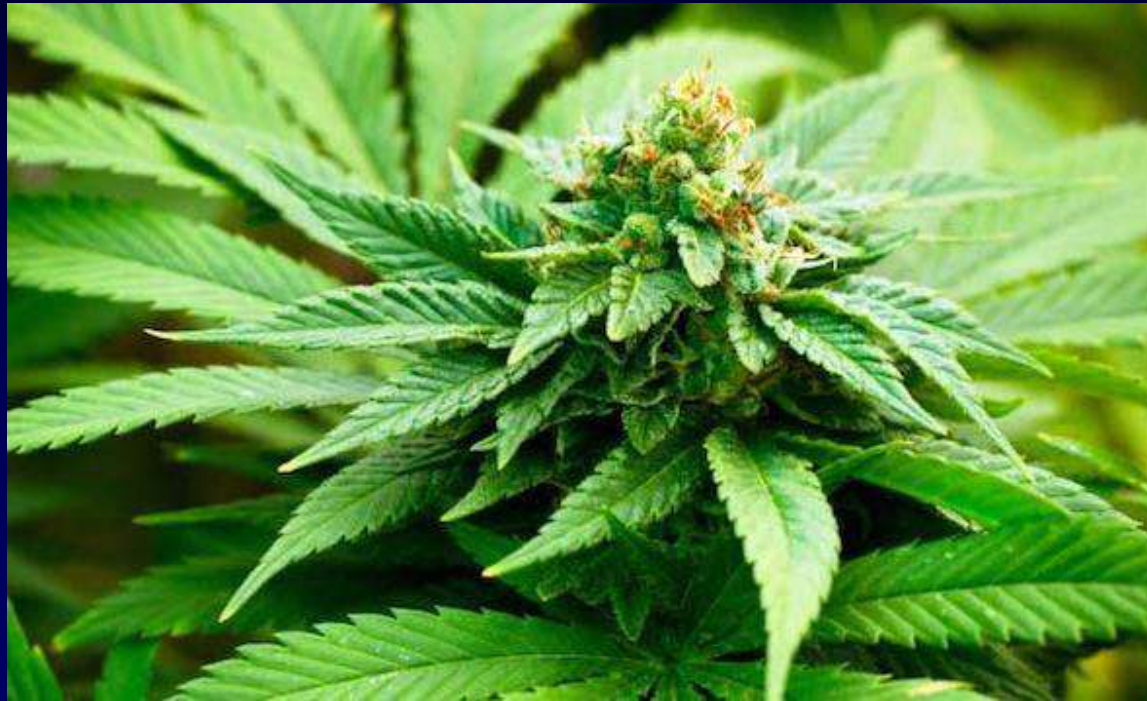
Treatment of Delirium Tremens

- Rapid and adequate control of agitation reduces mortality, and reduced the duration of symptom
- **BZP injections** are the treatment of choice
 - diazepam 5-20 mg IV q 5-10 min until light somnolence
- **Antipsychotics** are not recommended as the monotherapy of DTs because they are associated higher mortality and longer duration of DTs (e.g. haloperidol 0.5 – 5 mg oral / IM)
- Antipsychotics may be considered as conjunction with BZPs for uncontrolled DTs by BZP monotherapy

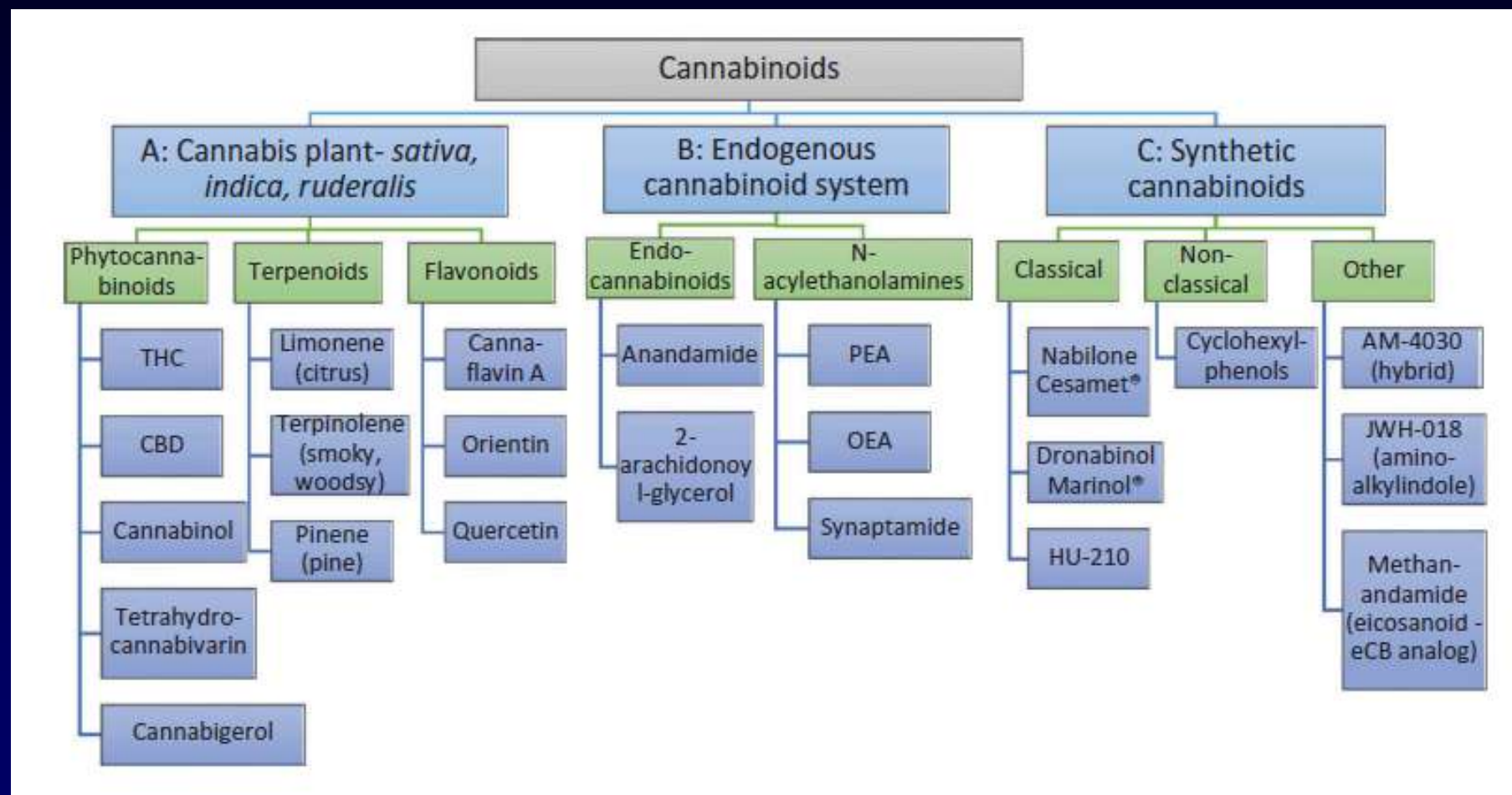
IV Benzodiazepine Toxicity

- Diazepam and lorazepam (but not midazolam) injection are dissolved in propylene glycol
- High dose and inappropriate use of IV DZP/LZP may lead to PG toxicity
- PG toxicity
 - hypotension, arrhythmia, metabolic acidosis, AKI
- Safety monitoring: BP, serum pH, renal function
- ***IV DZP should be used by slowly push (5 mg/min)***

Cannabis Use Disorder



Cannabinoid



สารออกฤทธิ์ในกัญชา

Endocannabinoids

- Anandamide (AEA), 2-arachidonoylglycerol (2-AG)

Phytocannabinoids

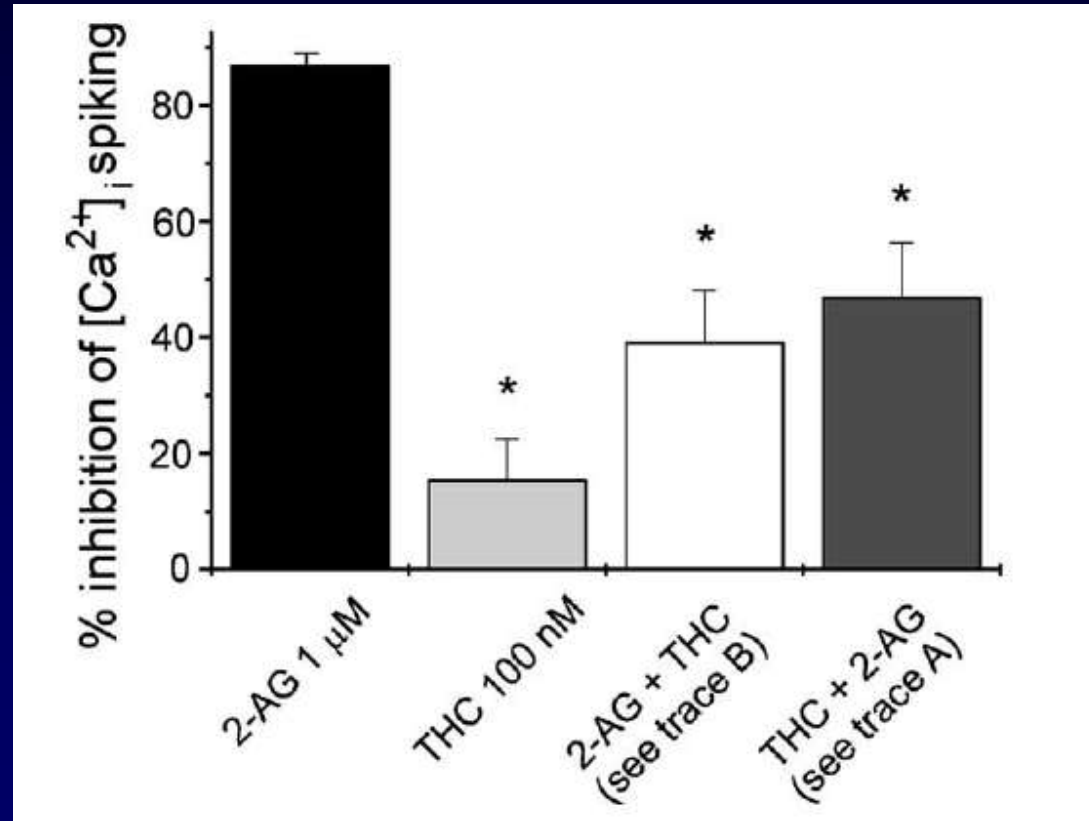
- ออกฤทธิ์ต่อจิตและประสาท: tetrahydrocannabinol (THC)
- ไม่ติดยา: cannabidiol (CBD)

Synthetic cannabinoids

- dronabinol

Interaction between Phytocannabinoid and Endocannabinoids

- Some data suggest biphasic effect: eCB signaling may be initially elevated with cannabis use but down-regulated after heavier/chronic use*



Jacobson MR. Eur Neuropsychopharmacol 2019; 29: 330-48
Kelley BG. Neuropharmacology 2004; 46: 709-15

กลไกการออกฤทธิ์ของ THC

- กระตุ้นตัวรับ CB₁ ที่ตำแหน่งต่างๆ ของสมอง
 - vomiting center >> ต้านอาเจียน
 - dorsal root ganglion >> แก้ปวด
 - spinal motor neuron >> บรรเทาอาการเกร็ง
 - hypothalamus >> กระตุ้นความอยากอาหาร
 - nucleus accumben >> ตัดยา และอาการโรคจิต
 - hippocampus >> ความจำบกพร่อง
- กลไกอื่นๆ ได้แก่ กระตุ้น TRPV2, GPR18, GPR55 และยับยั้ง TRPM8

Pharmacokinetic of Cannabinoids

- THC is metabolized by CYP2C9, 2C19 and 3A4
- CBD is metabolized by CYP2C19 and 3A4
- Due to THC is **highly lipophilic**, regular cannabis use results in accumulation in adipose tissue
- THC and major metabolites may test positive for several weeks after last cannabis intake

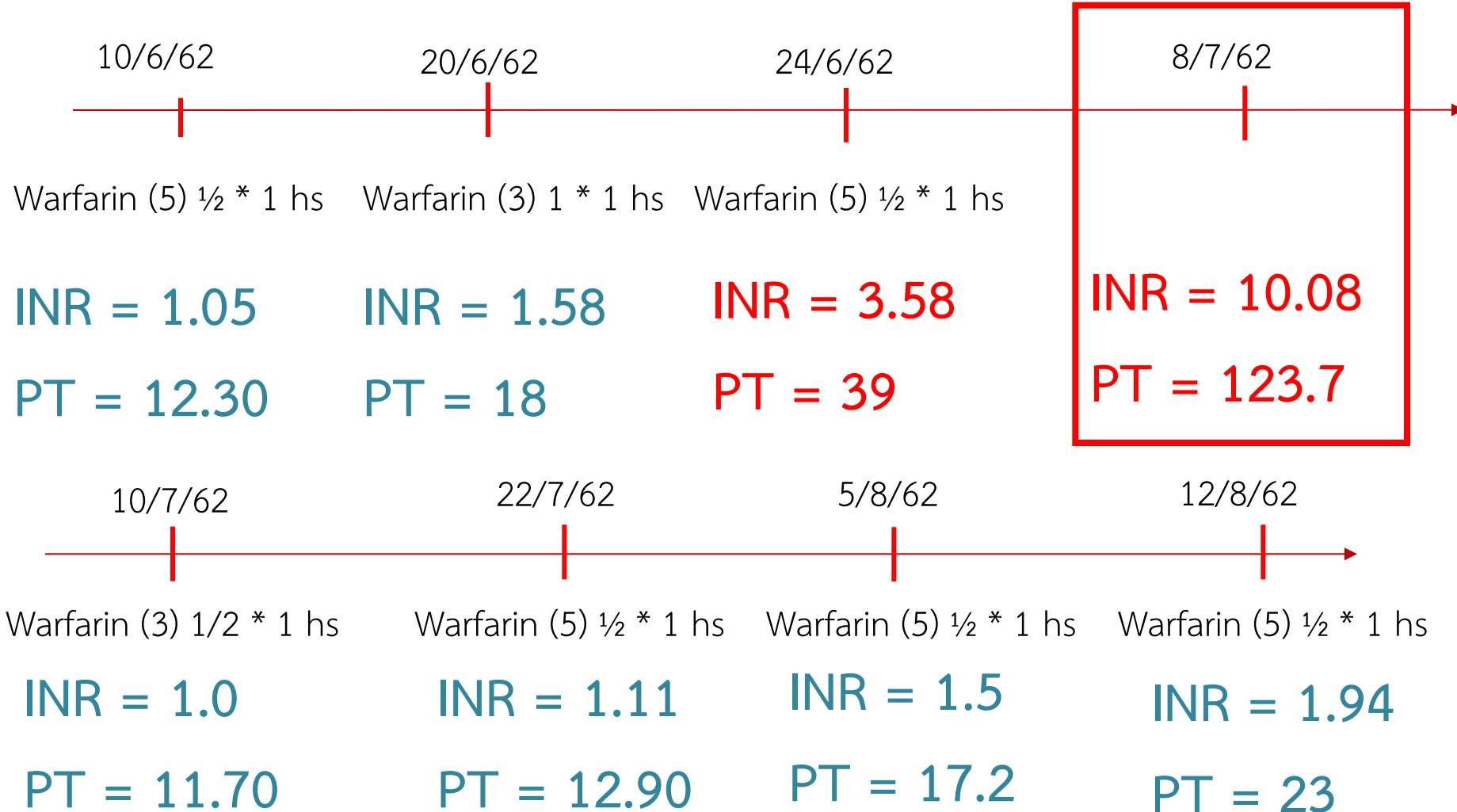
Drug Interaction of Cannabinoids

- Enzyme inhibitors or inducers may change the level of THC and CBD
- CBD is potent inhibitor of CYP1A2, 2B6, 2D6, 2C9, 2C19, 3A4, UGT and P-gp
- THC is inhibitor of CYP2D6, 2C9, 3A4 and P-gp
- THC smoking can induce CYP1A2
- Human clinical data show CBD increase level of clobazam and warfarin

Timeline

Start warfarin

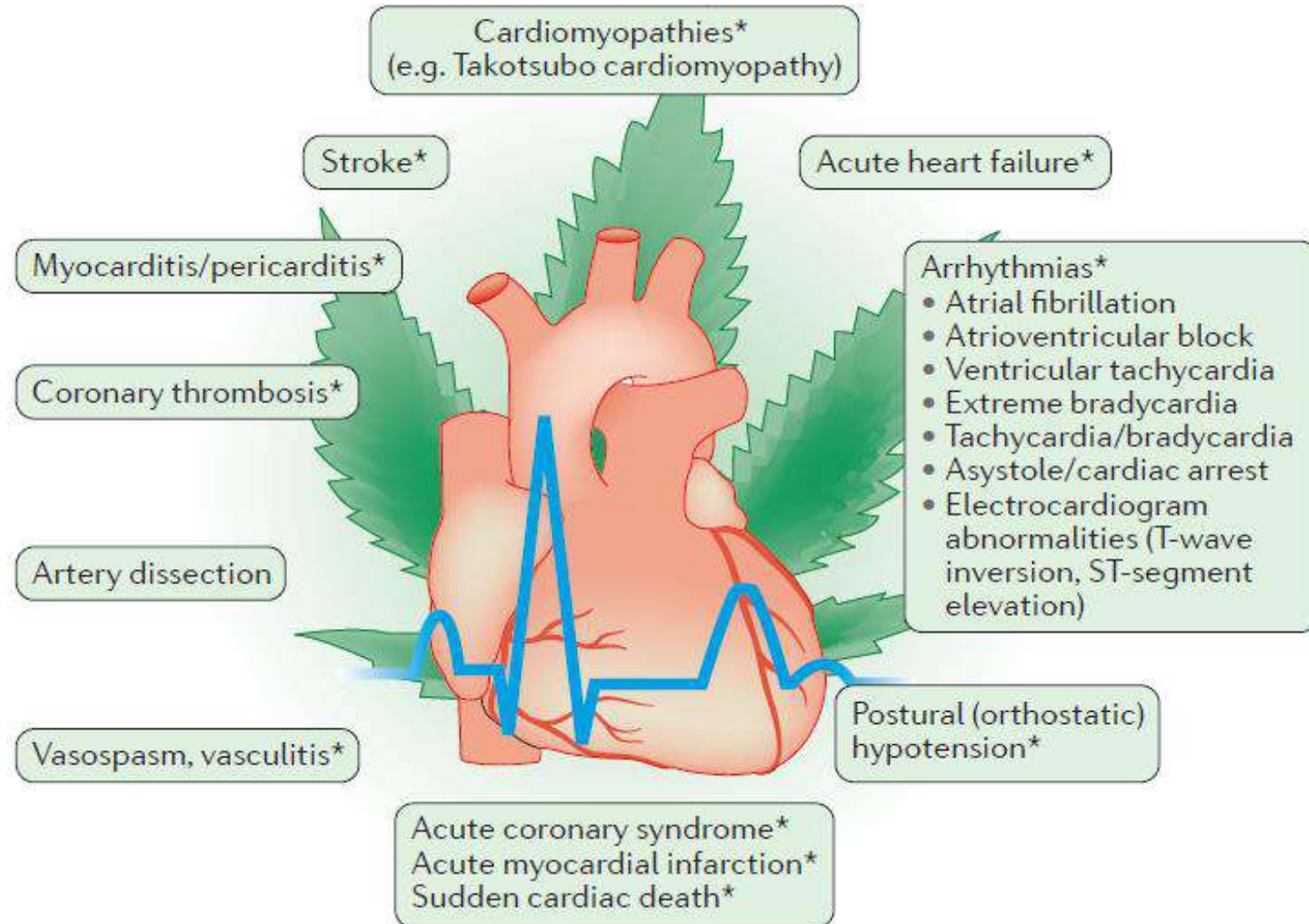
ใช้น้ำมันก๊วยชา 2 สัปดาห์ก่อน



อาการไม่พึงประสงค์ของ THC

- ง่วงนอน อ่อนเพลีย เวียนศีรษะ หัวใจเต้นเร็ว
- พุทธิปัญญาบกพร่อง (cognitive impairment)
- อาการโรคจิต โดยเฉพาะเมื่อใช้ขนาดสูง เป็นเวลานาน
- ติดยา
- ผลกระทบต่อระบบหัวใจและหลอดเลือด
- Cannabinoid hyperemesis syndrome (rare)

Effect of Cannabis on CVS



Cannabis, Addiction and Gateway Hypothesis

- Cumulative probability of transition to dependence was **8.9%** for cannabis users (67.5%, 22.7%, 20.9% for nicotine, alcohol and cocaine user, respectively)
- Cannabis act as a “gateway” to harder substances such as cocaine or heroin
- Gateway theory increase with frequency of cannabis use and adolescent onset
- THC exposure result in increased endogenous opioid system

Acute and Chronic Effects of Cannabinoid on Human Cognitions

Acute Effects of Cannabis on Cognition

- Impaired verbal learning and memory
- Impaired working memory and other memory functions
- Impaired attention, task and dose dependent
- Impaired inhibition, less so for other executive functions
- Impaired psychomotor function

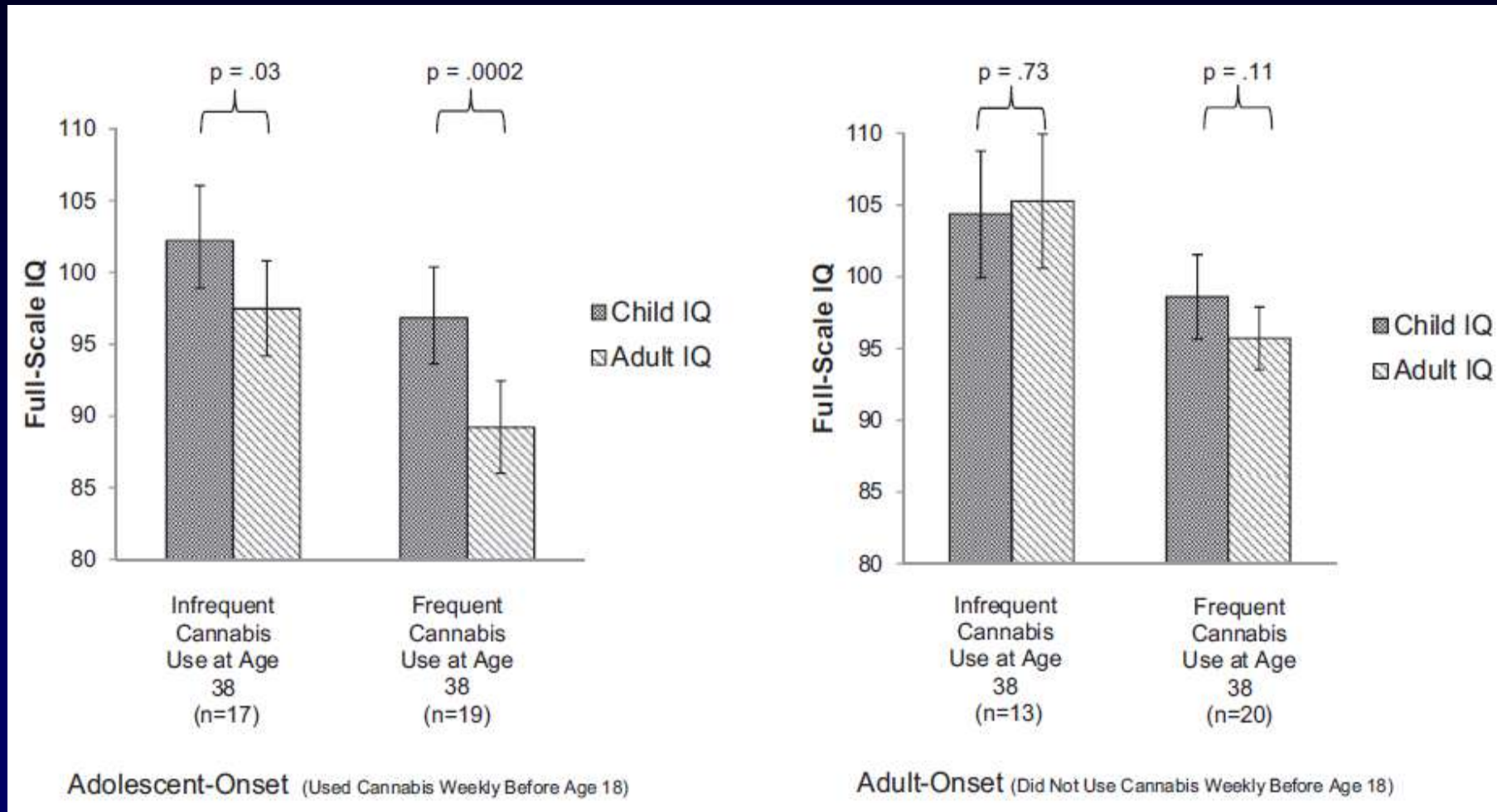
Chronic Effects of Cannabis on Cognition

- Impaired verbal learning and memory
- Impaired attention and attentional bias
- Possible impaired psychomotor function
- Mixed evidence for executive function and decision making
 - Most associated with cannabis use parameters, particularly frequency of use and age of onset

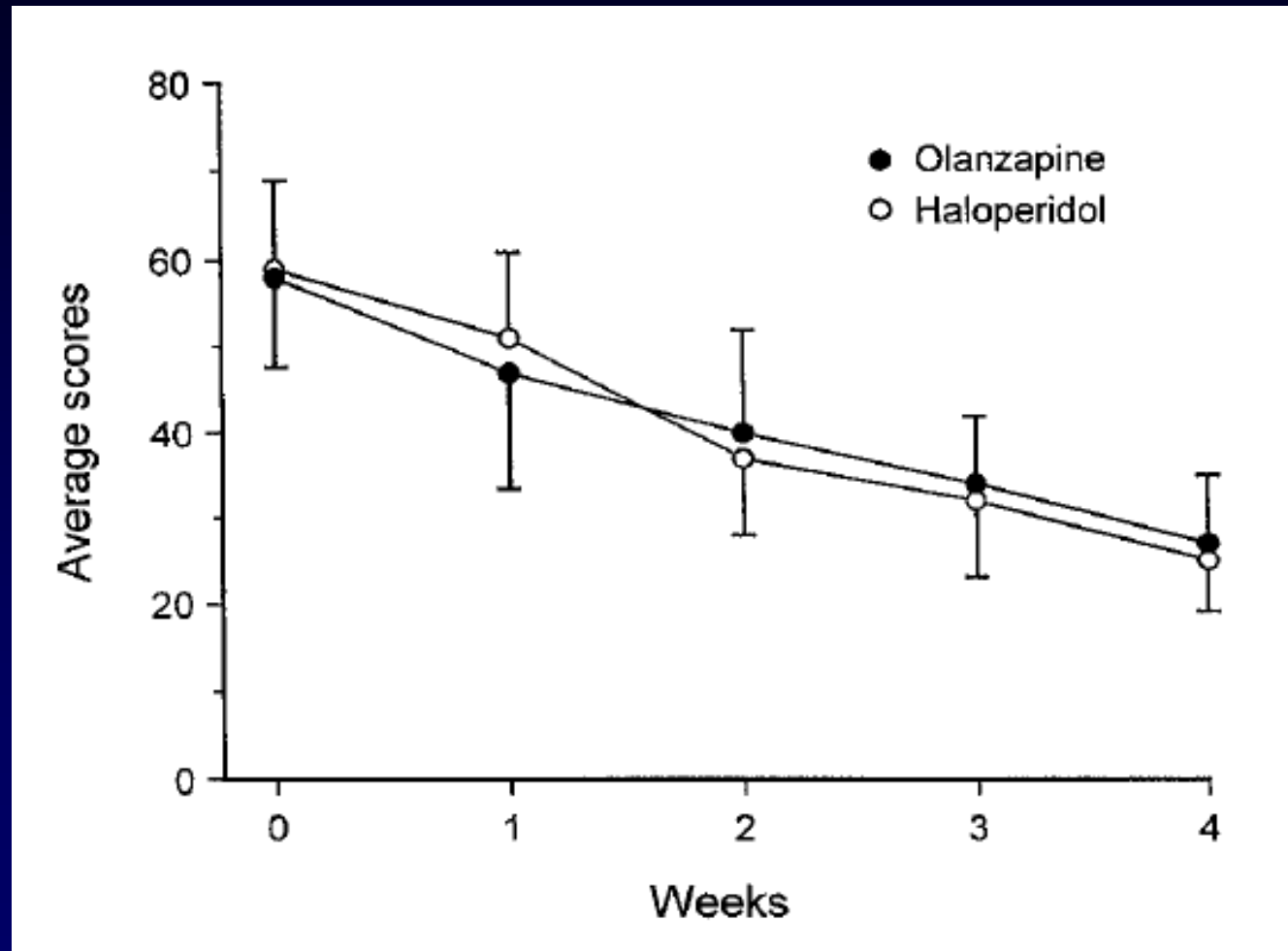
Recovery of Function With Abstinence

- Likely persistent effects on attention and psychomotor function
- Possible persistent effects on verbal learning and memory
- Evidence insufficient and mixed

Result of IQ after Cessation of Cannabis Use for Adolescent- and Adult-Onset

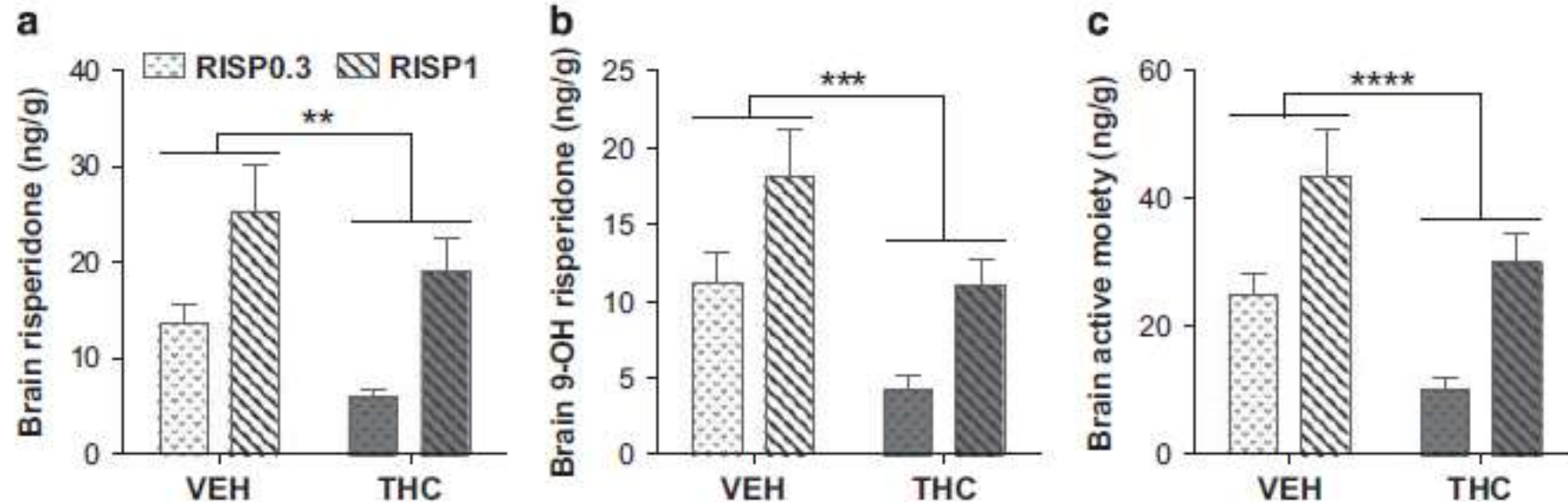


Olanzapine VS Haloperidol in Cannabis-Induced Psychotic Disorder



Berk M. Int Clin Psychopharmacol 1999; 14: 177-80

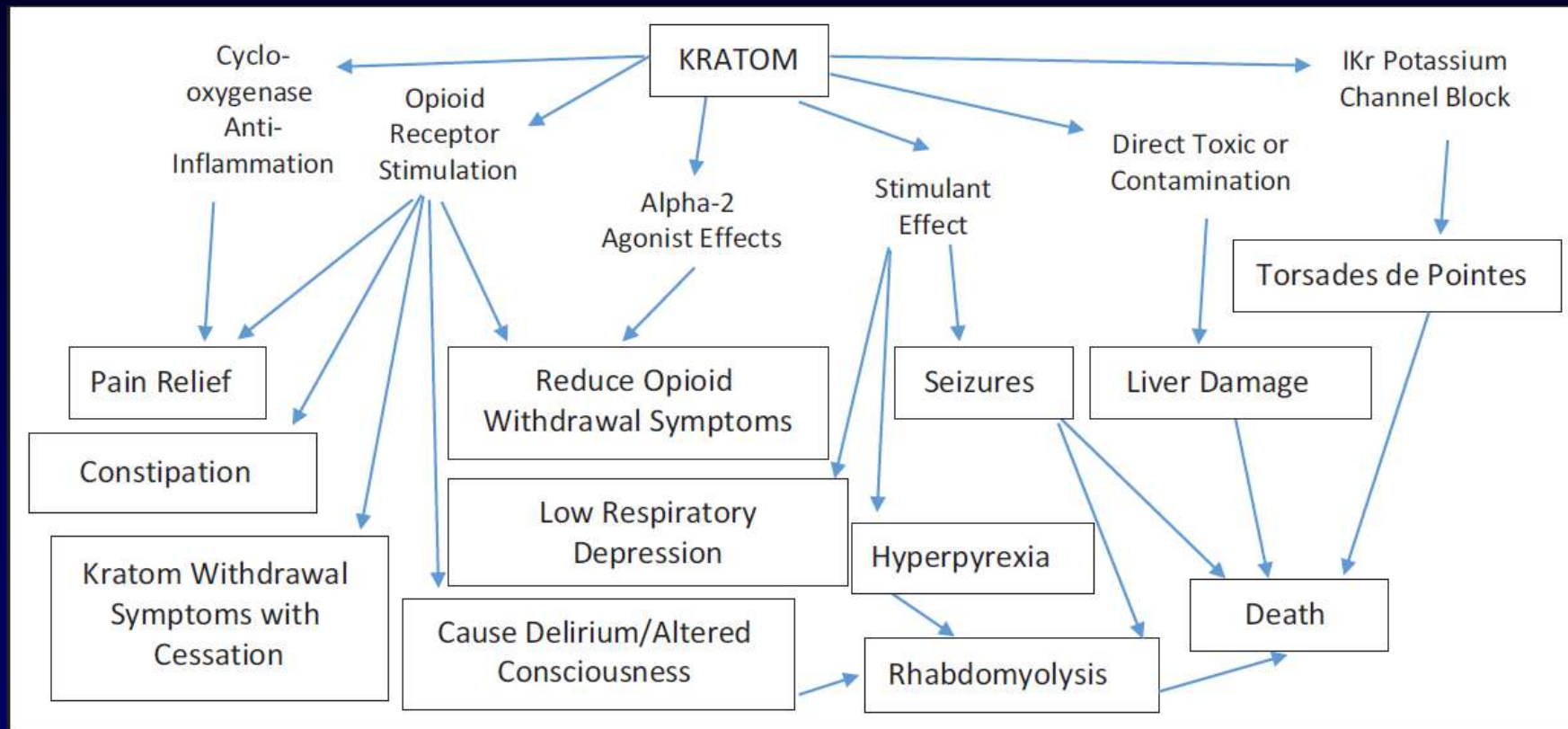
The Differential Binding of Antipsychotic Drugs to the ABC Transporter P-Glycoprotein Predicts Cannabinoid–Antipsychotic Drug Interactions



กระท่อม (Kratom)

- สารออกฤทธิ์หลัก คือ mitragynine และ 7-hydroxymitragynine (7-HMG)
- มักนำมาเป็นส่วนผสมใน 4x100
- ฤทธิ์ของกระท่อม**ขึ้นกับขนาดที่ใช้**
 - **ขนาดต่ำ** (1-5 g) ออกฤทธิ์กระตุ้นระบบประสาท
 - **ขนาดสูง** (5-15 g) ออกฤทธิ์เป็น opioid-like effect

ฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาและพิษที่เกิดจากกระท่อม



เภสัชจลนศาสตร์และอันตรกิริยาของกระท่อม

- T_{max} 0.8 hr
- เมแทบอลิซึมโดย CYP3A4 (CYP2D6, 2C9) → 7-HMG
- กระท่อมมีฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์หลายชนิดที่ใช้ในการเมแทบอลิซึมยา ได้แก่ CYP2D6, 2C9, 3A4, 1A2, P-gp, UGT
 - ต้องระมัดระวังการใช้กระท่อมร่วมกับยาที่เมแทบอลิซึมผ่านเอนไซม์เหล่านี้

Case Report Fatal Drug Interaction of Mitragynine and Quetiapine

Forensic Science, Medicine and Pathology
<https://doi.org/10.1007/s12024-018-0049-9>

CASE REPORT



Fatal combination of mitragynine and quetiapine – a case report with discussion of a potential herb-drug interaction

Rhome L. Hughes¹ 

Accepted: 5 November 2018

© Springer Science+Business Media, LLC, part of Springer Nature 2018

Abstract

Kratom is a plant with dose-dependent mixed stimulant and opioid properties whose pharmacologic characteristics and social impact continue to be described. The main active isolate of kratom is mitragynine, an indole-containing alkaloid with opioid-like effects. Kratom toxicity and kratom-associated fatalities have been described, including those in association with additional drugs. In this paper we describe the case of a 27-year-old man who was found deceased with a toxic blood concentration of quetiapine in conjunction with the qualitative presence of mitragynine. Investigative and autopsy findings suggested perimortem hyperthermia and seizure-like activity. Kratom toxicity and kratom-associated fatalities are being increasingly reported. Experiments with kratom extracts have shown inhibitory effects upon hepatic CYP enzymes, leading to previous speculation of the potential for clinically significant interactions between kratom and a wide array of medications. Herein is described a fatal case of quetiapine toxicity complicated by mitragynine use. The potential ability of mitragynine to alter the pharmacokinetics of a prescription medication via inhibition of its hepatic metabolism is discussed.

อาการไม่พึงประสงค์และพิษจากกระท่อม

- Common ADR: ผื่นขึ้นบริเวณผิวหนังและแสบ ท้องผูก น้ำหนักลด นอนไม่หลับ ภาวะปากแห้งจากน้ำลายน้อย
- การใช้ระยะยาว มีรายงานพฤติกรรมผิดปกติ
- US poison center report: agitation, irritability, tachycardia, N/V, drowsiness, lethargy, confusion, HTN, seizure
- Rare but serious events: respiratory depression/arrest, cardiac arrest, hallucination, syncope, **hepatotoxicity**, rhabdomyolysis

อาการถอนยาจากกระท่อม

Withdrawal Symptoms	Available Treatment Options
Anxiety and agitation ^{2,3,13,14,16}	Benzodiazepines, buprenorphine
Nausea, ^{3,13,16} vomiting, ^{3,13} diarrhea, ^{3,13,16} abdominal cramps ^{3,13}	Nonopioid antidiarrheal
Muscle, body, and joint pain, ^{3,13,16} nerve pain ²⁹	Nonsteroidal pain relievers
Insomnia, ^{13,15,16} sedation, ³ fatigue ^{15,16}	Buprenorphine and clonidine
Sweating, rhinorrhea, watery eyes ^{13,15}	Buprenorphine and clonidine
Tremors, ^{13,16} ataxia, ¹⁶ dystonia ¹⁶	Buprenorphine and clonidine
Psychological restlessness, ¹³ anger, ¹³ depressed mood, ¹³ nervousness, ¹³ increased craving ¹⁵	Buprenorphine and clonidine

Ketamine

- Ketamine ออกฤทธิ์เป็น NMDA receptor antagonist มีฤทธิ์ทำให้หลอนประสาทได้ ทำให้เกิดการรับรู้สภาพตนเอง และสิ่งแวดล้อมเปลี่ยนแปลงไป
- ประโยชน์: บรรเทาปวด ระงับความรู้สึกสำหรับใช้ในวิสัญญี และมีฤทธิ์ต้านซึมเศร้า
- ผู้ที่นำมาใช้ในทางที่ผิด มักใช้โดยการสูดดม หรือสูบ
- ภาวะพิษ
 - ระบบประสาท: อาการโรคจิต พุทธิปัญญาบกพร่อง สติรับรู้เปลี่ยนแปลง
 - ระบบหัวใจและหลอดเลือด: ความดันโลหิตสูง หัวใจเต้นเร็ว เจ็บหน้าอก
 - ระบบหายใจ: หายใจลำบาก กดการหายใจ



Thank You for Your Attention