

Сучасний стан доказової бази ефективності використання сполук канабісу в медичній практиці

В.О. Усенко, лікар-анестезіолог, науковий радник ПАТ «Фармак», член УМЕС, член ГС «Українське агентство з оцінки технологій охорони здоров'я», член Української Асоціації Медичного Канабісу, магістр управління міжнародним бізнесом, магістр з управління якістю,

К.Л. Косяченко, президент ГС «Українське агентство з оцінки технологій охорони здоров'я», член Координаційної ради УМЕС, професор кафедри організації і економіки фармації Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика

Зміст

Анотація.....	3
Summary	3
Вступ	4
Ефективність канабісу та канабіноїдів при різних патологічних станах та розладах.....	7
Хронічний больовий синдром неонкологічного походження, включаючи невропатичний біль	7
Ступеневе знеболювання — «аналгетичні сходи» при фармакотерапії невропатичного болю	11
Використання медичного канабісу в онкології та паліативній медицині	13
Хронічний больовий синдром онкологічного походження	13
Нудота і блювання як ускладнення, що зустрічаються під час хіміотерапії	14
Анорексія різного походження. Стимуляція апетиту при ВІЛ-інфекції/СНІДу та онкологічних захворюваннях.....	16
Протипухлинна дія	17
Використання канабісу і ризик онкологічних захворювань	18
Неврологічні розлади	21
Спастичність, пов'язана з розсіяним склерозом або травмою спинного мозку	22
Епілепсія	24
Бічний аміотрофічний склероз.....	27
Травма спинного мозку або захворювання спинного мозку	28
Черепно-мозкова травма. Внутрішньочерепний крововилив. Геморагічний інсульт. Ішемічний інсульт. Нейропротекторна та антиоксидантна дія.....	30
Психічні та психологічні розлади	34
Тривожні розлади	35
Розлади сну.....	40
Депресія	42
Посттравматичний стресовий розлад	43
Можливість замісної терапії залежності для подолання зловживання легальними та нелегальними наркотичними та психотропними засобами у США	50
Хвороба Альцгеймера та деменція	57

Шизофренія і психоз	58
Канабіс/ТГК і психоз	62
Канабідіол і психоз	64
Клінічні дослідження та аналіз клінічних випадків у пацієнтів з психотичними симптомами.....	67
Артрити і хвороби опорно-рухового апарату.....	68
Остеоартрит	69
Ревматоїдний артрит.....	70
Рухові розлади	71
Дистонія.....	71
Хвороба Гантінгтона	73
Хвороба Паркінсона	73
Синдром Туретта	74
Шлунково-кишкові розлади	75
Синдром подразненого кишечника	76
Запальні захворювання кишечника (хвороба Крона, виразковий коліт)	77
Ендокринна система та метаболізм	79
Цукровий діабет	79
Зайва вага. Ожиріння.	80
Дерматологія та місцеве використання канабіноїдів	82
Офтальмологія	84
Глаукома.....	84
Загальні принципи дозування канабісу та препаратів канабісу.....	85
Продукція, яка містить тетрагідроканабінол'	85
Тактика при титруванні	87
Дозування препаратів, які містять лише канабідіол'	88
Запобіжні заходи при застосуванні канабісу та препаратів канабісу	88
Особливі застереження при застосуванні канабісу та препаратів канабісу	92
Режим дозування	92
Психоз.....	94
Ризики для виконання професійної роботи та керування автомобілем	95
Вагітність	95
Лактація	96
Тести на вміст наркотиків	97
Звикання, формування стійкості до дії речовини, залежність і симптоми абстиненції	97
Побічні реакції	98
Канцерогенез і мутагенез	99
Дихальні шляхи.....	99
Імунна система	99

Репродуктивна та ендокринна системи	100
Серцево-судинна система	100
Шлунково-кишковий тракт і печінка	101
Центральна нервова система'	103
Когнітивні функції	103
Психомоторні показники та керування автомобілем	104
Психіатричні ефекти	105
Шизофренія і психоз	106
Суїцидальні ідеї, суїцидальні спроби і смертність.....	106
Антимотиваційний синдром	107
Передозування/токсичність	107
Висновки	110

Анотація

У літературному огляді розглядається стан доказової бази ефективності використання сполук канабісу в медичній практиці. Використані останні сучасні дані клінічних випробувань, метааналізів, системних звітів та досвід застосування канабісу та його сполук у людини в багатьох країнах світу та штатах США де дозволено таке використання у медичних цілях. Надані практичні рекомендації щодо використання канабісу та його сполук на основі даних доказової медицини. Огляд може бути використаний фахівцями законодавчих, регуляторних органів та спеціалістами в галузі охорони здоров'я України як довідковий матеріал з метою обговорення питань легалізації канабісу та його сполук для медичних цілей та вибору відповідного регуляторного підходу, який може забезпечити доступ пацієнтів до продуктів канабісу.

Ключові слова: ВООЗ, канабіс, смола канабісу, сполуки канабісу, фітоканабіноїди, екстракти і настоянки канабісу, канабідіол, тетрагідроканабіол, наркотичні засоби, психотропні речовини

The current status of the evidence base of cannabis and cannabis products use in medical practice. A literature review

Summary

The authors of a literature overview provide introductory information on the currently available evidence base of cannabis and cannabis compounds in world medical practice, analyze recent up-to-date clinical trials, meta-analyzes, system reviews on the medical use of cannabis and cannabis compounds in countries and US states where the use of cannabis and cannabis compounds for medical purposes has been legalized. The review provides practical guidance based on evidence-based medicine currently available for cannabis and cannabis compounds. The review could be used by legislators, regulators and healthcare professionals in Ukraine as a reference material for the discussions on the legalization of cannabis compounds for medical purposes and selection of an appropriate regulatory approach which could ensure access of Ukrainian patients to cannabis products.

Key words: WHO, cannabis plant and resin, Extracts and tinctures of cannabis, Cannabidiol, CBD, delta-9-tetra hydrocannabinol, THC, Isomers of THC

Вступ

Згідно з оцінками ВООЗ, станом на квітень 2018 року 2 254 782 пацієнти використовують медичний канабіс у США (у тих штатах, де це дозволено). У Канаді, де медичне застосування канабісу дозволено з 2001 р., з квітня по липень 2017 р. зареєстровано 201 398 пацієнтів, які використовують медичний канабіс. У Нідерландах з 2011 по 2016 р. було виписано 95 022 рецепти на медичний канабіс. Ізраїль узаконив лікарський канабіс ще на початку 1990-х років. До жовтня 2017 року більше 32 тис. пацієнтів в Ізраїлі використовували медичний канабіс¹.

Попри те що у США одна з найбільш великих популяцій в абсолютних цифрах, які використовують медичний канабіс, на федеральному рівні досі існують бар'єри для медичного застосування та наукових досліджень медичного канабісу, що робить незручним для лікарів рекомендувати його в більш широких масштабах.

Стосовно досліджень медичного канабісу в США. Бар'єри для досліджень включають труднощі ухвалення проведення досліджень через кілька федеральних відомств, є також питання, пов'язані з кількістю та видом продукції, доступної для дослідження, а також відсутність достатнього фінансування (транснаціональні фармацевтичні компанії не вкладають значних коштів у дослідження канабісу, позаяк молекули терапевтичних речовин в сполуках канабісу не перебувають під патентним захистом). У США знаковою подією була публікація звіту «Вплив канабісу та канабіноїдів на здоров'я» (The Health Effects of Cannabis and Cannabinoids)², який є всебічним оглядом наукових доказів, пов'язаних з впливом канабісу та канабіноїдів на здоров'я людини та їх потенційною користю в клінічній практиці. Зазначений звіт хоча і консервативний, однак містить порядок денний досліджень, у якому викладено стан знань на січень 2017 р. та можливі напрямки додаткових досліджень.

Звіт підготовлений трьома впливовими науковими академіями США: Національною академією наук США (створена в 1863 р.), Національною інженерною академією США (заснована в 1964 р.), та Національною медичною академією США (заснована в 1970 р.). Ці три Академії співпрацюють як Національна академія наук, інженерії та медицини США. Це дає змогу забезпечити незалежний об'єктивний аналіз та консультації для американської нації, а також здійснювати інші заходи для вирішення складних проблем та інформування державних рішень з тих чи інших питань.

Хоча у багатьох дослідженнях вивчали використання канабісу у всіх його різноманітних формах, часто ці висновки не були належним чином синтезовані, перекладені чи передані політикам, постачальникам медичних послуг, державним чиновникам охорони здоров'я або іншим зацікавленим особам, яким доручено впливати і приймати рішення, процедури і закони, що стосуються використання канабісу та канабіноїдів. Основним завданням цього звіту (455 сторінок) був синтез, узагальнення та формування рекомендацій щодо досліджень канабісу та канабіноїдів (які були наявні на 1 січня 2017 року), та пріоритизації нових наукових досліджень.

¹ WHO Expert Committee on Drug Dependence. Critical Review. Cannabis and cannabis resin. Nov 2018
<https://www.who.int/medicines/access/controlled-substances/Cannabis-and-cannabis-resin.pdf>

² National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine. 2017. The Health Effects of Cannabis and Cannabinoids: The Current State of Evidence and Recommendations for Research. Washington, DC: The National Academies Press.
<https://doi.org/10.17226/24625>. (<https://www.nap.edu/catalog/24625/the-health-effects-of-cannabis-and-cannabinoids-the-current-state>)

У звіті розглядають стан доказової бази та можливість використання канабісу та канабіноїдів при таких станах, як хронічний неонкологічний біль, хронічний біль при онкологічних захворюваннях, викликана хіміотерапією нудота і блювання, анорексія і втрата ваги, синдром роздратованого кишечника, епілепсія, спастичність, пов'язана з розсіяним склерозом (РС) або травмою хребта, синдром Туретта, аміотрофічний склероз, хвороба Паркінсона, дистонія, деменція, глаукома, травма головного мозку, внутрішньочерепна кровотеча, наркоманія, тривожні стани, депресія, порушення сну, посттравматичний стресовий розлад, шизофренія та інші психози.

За останні 2,5 роки отримано результати багатьох нових досліджень та з'явилася велика кількість нових системних звітів та метааналізів, тому попри те що цей звіт досі є знаковим та актуальним, у нашому огляді ми розглядатимемо і більш нові дані, результати метааналізів та системних звітів.

Дуже ретельним є аналіз використання канабісу та препаратів на основі канабісу в Канаді, де його легалізація в медичних цілях була затверджена 30 липня 2001 року після того, як канадський апеляційний суд постановив, що заборона використання канабісу в медичних цілях є неконституційною. 11 липня 2015 року Верховний суд Канади ухвалив одностайне рішення, що всі форми медичного канабісу є допустимими для використання. Таким чином, суди Канади одностайно постановили, що федеральний уряд повинен забезпечити доступ громадянам Канади до легального джерела канабісу для медичних цілей. Канада має дуже великий науковий і практичний досвід використання канабісу в медичних цілях.

Міністерство охорони здоров'я Канади (Health Canada³) узагальнило досвід використання канабісу в медичних цілях в настанові, яка має рекомендаційний характер «Інформація для професіоналів охорони здоров'я: канабіс (марихуана) і канабіноїди. Медичне використання» (2018 рік⁴). Цей документ був підготовлений відділенням легалізації та регулювання канабісу Міністерства охорони здоров'я Канади для надання інформації щодо використання канабісу і канабіноїдів в медичних цілях. Настанова є оглядом літератури, включно з міжнародними оглядами щодо потенційного застосування канабісу та канабіноїдів при різних медичних станах та аналізу можливих побічних реакцій (ПР) їх застосування. Інформація щодо медичного використання канабісу та канабіноїдів не може бути всеосяжною і повинна використовуватися професіоналами охорони здоров'я Канади як доповнення до інших достовірних джерел інформації. Настанова не є систематичним оглядом або метааналізом, чи документом, який суворо оцінює якість, вагу та рівень тих чи інших доказів.

Хоча інформація щодо медичного використання канабісу та канабіноїдів не є монографією про лікарські засоби (ЛЗ) (медичний канабіс та більшість канабіноїдів не зареєстровані офіційно як ЛЗ в Канаді звичайним регуляторним шляхом, який проходять ЛЗ, цей документ підготовлений в форматі монографії про ЛЗ. В документі також міститься інформація про те, куди слід звертатися у разі виникнення будь-яких підозрілих ПР, пов'язаних з використанням канабісу та продуктів канабісу (сушених, олійних, свіжих) для медичних цілей в рамках канадської програми фармаконагляду (Canada Vigilance Program⁵).

³ Health Canada — <https://www.canada.ca/en/health-canada.html>

⁴ Government of Canada. Health Canada. Information for Health Care Professionals: Cannabis (marihuana, marijuana) and the cannabinoids. Spring 2018 - https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-medication/cannabis/information-medical-practitioners/information-health-care-professionals-cannabis-cannabinoids.html?fbclid=IwAR2W86TPmX8qny5DK4uNjQ4K-2-TK51_lpkDpw4xP8nBLcJYuyvV7YozlXc#a4.9.5.3

⁵ Government of Canada. Health Canada. Canada Vigilance Program — <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/medeffect-canada/canada-vigilance-program.html>

Легальні постачальники канабісу для медичних цілей є ліцензованими в Канаді виробниками та постачальниками. Повний список ліцензованих виробників, переробників і постачальників можна знайти на веб-сайті Міністерства охорони здоров'я Канади⁶.

Попри те що канабіс з регуляторної точки зору не є офіційно схваленим ЛЗ але його як медичне, так і рекреаційне використання дозволені в Канаді, Міністерство охорони здоров'я цієї країни розробило рекомендації для пацієнтів у вигляді «Інформації для споживачів⁷». Ці рекомендації не слід тлумачити як офіційне схвалення використання канабісу канабісу для терапевтичних цілей, вони розроблені для пацієнтів, яким дозволено володіти канабісом для регульованого використання в медичних цілях. Рекомендації ґрунтуються на документі Міністерства охорони здоров'я Канади «Інформація для медичних працівників: канабіс (марихуана) і канабіноїди» і є лише дуже стислим резюме рекомендацій для професіоналів охорони здоров'я Канади. Інформація для пацієнтів не надає всіх фактів використання канабісу та канабіноїдів з медичними цілями. Якщо у пацієнтів виникли запитання щодо використання канабісу та канабіноїдів з медичними цілями, йому обов'язково слід звернутися до лікаря.

Потужним джерелом інформації та аналізу використання канабісу в медичній практиці стали огляди ВООЗ на 40-му⁸ та 41-му⁹ засіданнях Експертного комітету ВООЗ наркотичної залежності (Expert Committee on Drug Dependence — ECDD).

Лікарі не можуть чекати доказів найвищого рівня, тому пацієнти отримують лікування на основі наявних рекомендацій, навіть якщо вони не оптимальні. У редакційній статті JAMA стосовно доказової бази в кардіології (це стосується й інших станів)¹⁰ зазначається, що лікарі та пацієнти не завжди можуть чекати доказів найвищого рівня, тому останні отримують лікування на основі наявних рекомендацій, навіть якщо вони не є оптимальними. Деякі рекомендації настільки очевидні, що було б неправильно відмовлятися від них, навіть якщо вони не підкріплені рандомізованими контрольованими дослідженнями (РКД).

У кардіології менш ніж 10% рекомендацій лікування серцево-судинних захворювань спираються на так званий золотий стандарт — дані, отримані в результаті великих РКД і метааналізів, які ґрунтуються на них. Про це свідчать результати огляду настанов з лікування, проведеного Інститутом клінічних досліджень Дюка. Лише 12,5% протоколів лікування спиралися на найвищий рівень доказів.

Останніми роками виявили (для всіх груп ЛЗ), що ЛЗ не показують такої ж ефективності та безпеки в клінічній практиці, яка була продемонстрована під час РКД. Ця проблема отримала назву

⁶ Health Canada. Cannabis – <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-medication/cannabis.html>

⁷ Government of Canada. Health Canada. Consumer Information - Cannabis (Marihuana, marijuana). July 2016 – <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-medication/cannabis/licensed-producers/consumer-information-cannabis.html?fbclid=IwAR1pPiawnAydo4h0KVvdufYTGTOE72DmHwil06uWcw7MhPNOW3gPIZS4gE>

⁸ The Fortieth meeting of the Expert Committee on Drug Dependence (ECDD). Geneva, Switzerland, 4-7 June 2018 — https://www.who.int/medicines/access/controlled-substances/ecdd_40_meeting/en/

⁹ Forty-first meeting of the Expert Committee on Drug Dependence (ECDD), Geneva, Switzerland, 12-16 November 2018 - https://www.who.int/medicines/access/controlled-substances/ecdd_41_meeting/en/

¹⁰ Levels of Evidence Supporting American College of Cardiology/American Heart Association and European Society of Cardiology Guidelines, 2008-2018. Alexander C. Fanaroff, MD, MHS1; Robert M. Califf, MD2,3,4; Stephan Windecker, MD5; et al Sidney C. Smith Jr, MD6; Renato D. Lopes, MD, PhD, MHS1. JAMA. 2019;321(11):1069-1080. doi:10.1001/jama.2019.1122 (<https://jamanetwork.com/journals/jama/article-abstract/2728486?resultClick=3>)

«розрив ефективності-результативності» (efficacy-effectiveness gap)¹¹. Дизайн РКД іноді не дозволяє повністю дослідити безпеку ЛЗ під час їх використання в клінічній практиці (наприклад, нечасті ПР) та автоматично перенести в реальну клінічну практику методи РКД, які використовувалися під час «стерильного вивчення ЛЗ на широку популяцію».

Для оцінювання наукової та практичної бази, окрім РКД існують інші дизайни досліджень, які дозволяють надати достатньо доказів для впровадження сучасних методів лікування. Вирішальну роль у цьому почали відігравати такі дослідження, як докази з реальної клінічної практики (Real World Evidence — RWE), дані з реальної клінічної практики (Real World Data — RWD), прагматичні клінічні випробування (pragmatic or group randomized clinical trials)¹², результати, які повідомляють пацієнти (Single-patient (n-of-1) trials)^{13, 14}, проспективні когортні дослідження, епідеміологічні дослідження, включаючи реєстри для оцінки результатів лікування пацієнтів (Registries for Evaluating Patient Outcomes)¹⁵ — широкомасштабні відкриті проспективні дослідження (large-scale open label, prospective studies).

Таким чином, для канабісу та канабіноїдів під час аналізу доказової бази, визначення пріоритетів досліджень та впровадження їх використання в клінічну практику повинні використовуватися сучасні прагматичні принципи та підходи оцінки технологій охорони здоров'я як для ЛЗ (кардіологічних, знеболювальних тощо), але з урахуванням особливостей накопичення доказової бази.

Європейський парламент у своїй резолюції та Європейське медичне агентство (ЕМА) заявили, що використання канабісу як ЛЗ має відповідати законам кожної держави-члена ЄС. Європейські країни регулюють використання канабісу відповідно до Конвенції з контролю за наркотиками, які дозволяють регульовано використовувати наркотичні ЛЗ для медичних та наукових цілей. Закони держав-членів ЄС не є гармонізовані на наднаціональному рівні й кожна країна самостійно визначає правила щодо використання медичного канабісу¹⁶.

Ефективність канабісу та канабіноїдів при різних патологічних станах та розладах

Хронічний больовий синдром неонкологічного походження, включаючи невропатичний біль

¹¹ Усенко В.А. Новые подходы к определению эффективности лекарственных средств. Смена парадигмы доказательной медицины / В. Усенко // Фармацевт Практик. 2018. - № 1. - С. 10-12. - 12.12.2017 - <http://fp.com.ua/foto/novye-podhody-k-opredeleniyu-effektivnosti-lekarstvennyh-sredstv-smena-paradygmy-dokazatelnoj-medytsyny/>

¹² Усенко В.А. Европейский Союз: преодоление разрыва «эффективность-результативность». медицины / В. Усенко // Фармацевт Практик. - 2018. - № 1. - С. 10-12. - 14.12.2017 - <http://fp.com.ua/foto/evropejskyj-soyuz-preodolenye-razryva-effektivnost-rezultatyvnost/>

¹³ N-of-1 trials in the clinical care of patients in developing countries: a systematic review. Trials. 2018; 19: 246. Published online 2018 Apr 23. doi: 10.1186/s13063-018-2596-5 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5914018/>)

¹⁴ CONSORT extension for reporting N-of-1 trials (CENT) 2015 Statement. BMJ 2016; 355 doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.i5381> (Published 10 October 2016) - <https://www.bmj.com/content/355/bmj.i5381>

¹⁵ Registries for Evaluating Patient Outcomes, 3rd edition - <https://effectivehealthcare.ahrq.gov/topics/registries-guide-3rd-edition/research>

¹⁶ European Parliament resolution of 13 February 2019 on use of cannabis for medicinal purposes (2018/2775(RSP)) - <http://www.europarl.europa.eu/sides/getDoc.do?pubRef=-//EP/TEXT+TA+P8-TA-2019-0113+0+DOC+XML+V0//EN>



У звіті «Вплив канабісу та канабіноїдів на здоров'я» (The Health Effects of Cannabis and Cannabinoids)¹⁷ Національної академії наук, інженерії та медицини США зазначається, що симптоматичне лікування хронічного больового синдрому (ХрБС) є найпоширенішим станом, при якому використовують канабіс в США. Наприклад, Light et al. (2014) повідомили, що 94% пацієнтів, які мають картки медичного канабісу в Колорадо, вказали «сильний біль» як медичний стан, для полегшення якого вони використовують канабіс. Igen et al. (2013) повідомили, що 87% учасників їхнього дослідження шукали медичний канабіс також для полегшення болю. Крім того, є докази, що деякі хворі замінюють канабісом звичайні анальгетики (в тому числі й опіати).

Для аналізу ефективності лікування провели огляд метааналізів та системних звітів щодо використання канабісу при ХрБС. Було визначено п'ять системних звітів належної якості, з яких найбільш повним був звіт Whiting et al. (2015) як з точки зору цільових медичних умов, так і тестування канабіноїдів. Ретельний скринінговий підхід, який використовували Whiting et al. (2015), включав 28 РКД у пацієнтів з хронічним болем (2454 учасники). Також на увагу заслуговують ще два огляди — огляд Snedecor et al. (2013), який був орієнтований на біль, пов'язаний з травмою спинного мозку, та Andreae et al. (2015), де було проведено байєсовський аналіз 5 первинних досліджень периферійної невропатії. Перевіряли ефективність канабісу, що вводився інгаляційним шляхом.

Проаналізувавши дослідження, які були наявні в січні 2017 р., у Національній академії наук, інженерії та медицини США дійшли висновку, що «існує чимало доказів того, що канабіс є ефективним методом лікування хронічного болю у дорослих».

У своєму огляді T. D. Zanoski, який хоч і більш стримано, ніж фахівці Національної академії наук, інженерії та медицини США ставиться до канабісу як анальгетика, визначає, що серйозне полегшення помірного болю з'являється після дози дельта-9-тетрагідроканабінолу (ТГК) щонайменше 15–20 мг, досягає максимуму через 3 год, і триває до 6 год, що свідчить про те, що ТГК слід призначати кожні 6 год — 20 мг ТГК еквівалентні приблизно 120 мг кодеїну¹⁸.

В критичному огляді ECDD щодо канабісу та смоли канабісу (листопад 2018)¹⁹ відмічено, що «результати досліджень, які оцінюють фармакотерапію канабісу для полегшення болю, демонструють комплексні ефекти анальгезії, пов'язаної з використанням канабісу. Багато РКД показали, що канабіс є ефективним анальгетиком. Більшість цих досліджень були орієнтовані на вивчення впливу канабіноїдів рослинного походження». Більше того ретроспективні перехресні дослідження пацієнтів з ХрБС показали, що використання канабісу було пов'язане зі зниженням застосування опіоїдів на 64%. Окрім цього, кількість класів медикаментів, які використовували респонденти для полегшення симптомів ХрБС суттєво зменшилася після початку використання канабісу. Також зменшилася й кількість ПР, які виникали під час лікування ХрБС.

¹⁷ National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine. 2017. The Health Effects of Cannabis and Cannabinoids: The Current State of Evidence and Recommendations for Research. Washington, DC: The National Academies Press. <https://doi.org/10.17226/24625>. (<https://www.nap.edu/catalog/24625/the-health-effects-of-cannabis-and-cannabinoids-the-current-state>)

¹⁸ Prospects for the Use of Cannabinoids in Oncology and Palliative Care Practice: A Review of the Evidence. Tomasz Dzierżanowski. Cancers (Basel). 2019 Feb; 11(2): 129. Published online 2019 Jan 22. doi: 10.3390/cancers11020129 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6406915/>)

¹⁹ WHO Expert Committee on Drug Dependence. Critical Review. Cannabis and cannabis resin. Nov 2018 <https://www.who.int/medicines/access/controlled-substances/Cannabis-and-cannabis-resin.pdf>

В іншому критичному огляді ECDD щодо екстрактів канабісу та настоянок канабісу (листопад 2018)²⁰ автори посиляються на проспективне нерандомізоване клінічне дослідження, в якому брали участь 338 пацієнтів з різними формами ХрБС при різних станах²¹. Лікування екстрактом канабісу протягом 12 міс привело до значного зниження інтенсивності болю, а також до зниження обмежень фізичних можливостей та працездатності, які були пов'язані з ХрБС. Інтенсивність болю, виміряна за візуальною аналоговою шкалою (ВАШ), значно знизилася від початкового рівня на протязі 12 міс ($X_2 = 61,375$; $P < 0,001$). Оцінка фізичних можливостей та працездатності при ХрБС вимірювалась за допомогою індексу інвалідності, який значно знизився від початкового рівня протягом 12 міс ($X_2 = 39,423$; $P < 0,001$).

Окремо вивчали й ефективність синтетичного ТГК (дронабінолу) для лікування ХрБС. Narang et al. провели двофазне дослідження ефективності дронабінолу у 30 учасників з ХрБС, які приймали опіоїди для полегшення болю²². Це дослідження було представлено в критичному огляді ECDD щодо ТГК²³. У фазі I рандомізованого подвійного сліпого плацебо-контрольованого дослідження з перехресним дизайном дронабінол знижував інтенсивність болю й підвищував задоволеність пацієнтів порівняно з контрольною групою плацебо. Значної різниці між дозами 10 або 20 мг дронабінолу виявлено не було. У фазі II подовженого дослідження виявили, що доданий до опіоїдів дронабінол сприяв значному полегшенню болю, зменшенню занепокоєння і підвищеного задоволення результатами лікування у порівнянні з початковим рівнем. Також дослідження показало, що дронабінол мав подібні психоактивні ефекти з курінням марихуани²⁴.

Слід звернути увагу на різницю між використанням синтетично синтезованого ТГК та використанням ТГК, який міститься у складі рослинних препаратів. Річ у тім, що терапевтичний ефект фітоканабіноїдів, флавоноїдів та терпенів, які містяться в канабісі, посилюється, коли всі вони використовуються разом. Цю складну взаємодію хімічних речовин називають «ефект оточення» (entourage effect)²⁵.

Синтетичний ТГК дронабінол, схвалений Управлінням з контролю за харчовими продуктами і лікарськими препаратами (FDA) у 1985 р. під торговельною назвою Марінол, погано переносився пацієнтами, які повідомляли про неприємні рівні седатії і дисфорії порівняно з препаратами канабісу, виробленими з цільного рослинного канабісу²⁶. Ще однією перевагою ефекту оточення є те, що інші канабіноїди, наприклад канабідіол (КБД), та вторинні сполуки (флавоноїди та терпени) можуть знижувати негативні ефекти ТГК. Наприклад, канабіс, що містить високі рівні КБД підвищує

²⁰ WHO Expert Committee on Drug Dependence. Critical Review. Extracts and tinctures of cannabis. Nov 2018

<https://www.who.int/medicines/access/controlled-substances/Extracts-and-tinctures.pdf?ua=1>

²¹ Medical Cannabis in Patients with Chronic Pain: Effect on Pain Relief, Pain Disability, and Psychological aspects. A Prospective Non randomized Single Arm Clinical Trial. Poli, Crestani, Salvadori, Valenti, Sannino. Clin Ter. 2018 May-Jun;169(3):e102-e107.

doi: 10.7417/T.2018.2062. - <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29938740>

²² Efficacy of Dronabinol as an Adjuvant Treatment for Chronic Pain Patients on Opioid Therapy. Narang et al. The Journal of Pain. Volume 9, Issue 3, March 2008, Pages 254-264 <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2007.10.018>

(<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1526590007009674>)

²³ WHO Expert Committee on Drug Dependence. Critical Review. Delta-9-tetrahydrocannabinol. Nov 2018

<https://www.who.int/medicines/access/controlled-substances/THCv1.pdf?ua=1>

²⁴ The subjective psychoactive effects of oral dronabinol studied in a randomized, controlled crossover clinical trial for pain.

Narang S, Jamison RN, Michna E, Edwards RR, Penetar DM, Wasan AD. Clin J Pain. 2014 Jun; 30(6): 472–478.

doi: 10.1097/AJP.000000000000022 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4013220/>)

²⁵ Taming THC: potential cannabis synergy and phytocannabinoid-terpenoid entourage effects. Ethan B Russo. Br J Pharmacol.

2011 Aug; 163(7): 1344–1364. doi: 10.1111/j.1476-5381.2011.01238.x -

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3165946/>

²⁶ Marinol Versus Natural Cannabis Pros, Cons and Options for Patients. Paul Armentano. NORML. August 11, 2005 -

<https://norml.org/library/marinol-vs-natural-cannabis>

знеболювальні властивості ТГК, знижуючи, водночас, його психоактивні властивості, такі як тривожність, дратівливість і короткочасна втрата пам'яті.

Синтетичні канабіноїди можуть бути вкрай токсичними (сильніше зв'язуються з рецепторами, немає або недостатня кількість ферментів, які їх метаболізують). Штучно створені синтетичні канабіноїди не містяться в рослині канабісу. Їх використовують в таких небезпечних наркотиках, як Spice та K2²⁷. Такі синтетичні канабіноїди є небезпечними, тому вони не використовуються в медичній практиці.

Дуже ретельно досліджували ефективність використання канабісу та препаратів канабісу для лікування невропатичного болю. Автори системного огляду «Медичний канабіс для лікування невропатичного болю» (січень 2018 року)²⁸ розглядали поточні фундаментальні наукові дослідження та дані останніх РКД, які оцінювали медичний канабіс для лікування невропатичного болю. Ці дослідження включали пацієнтів з різноманітною етіологією невропатичного болю, які використовували медичний канабіс з різними шляхами введення і різними концентраціями ТГК. Багато РКД продемонстрували ефективність медичного канабісу для лікування невропатичного болю, до того ж кількість хворих, яку необхідно пролікувати для отримання одного сприятливого результату (Number Need to Treat — NNT), була подібною до існуючих режимів медикаментозного лікування. Попри те що дослідження обмежені невеликими розмірами вибірки та короткою тривалістю, з'явилися докази, які підтверджують безпеку та ефективність невеликих доз інгаляцій і пероральне використання з введенням через слизову оболонку ротової порожнини для лікування невропатичного болю. Результати досліджень також показали, що медичний канабіс є ефективним і добре переноситься, як і стандартні лікарські засоби, які використовують для лікування невропатичного болю. Автори огляду відмічають, що необхідні додаткові дослідження для визначення довгострокових наслідків використання медичного канабісу. Крім того, необхідно продовжувати дослідження для оптимізації дозування, співвідношень канабіноїдів, вивчення альтернативних шляхів їх уведення, що може посилити роль медичного канабісу для лікування невропатичного болю.

У Кокранівському огляді «Ліки на основі канабісу для хронічного невропатичного болю у дорослих» оцінювали ефективність, переносимість та безпеку ЛЗ на основі канабісу (трав'яні, отримані з рослин та синтетичних) порівняно з плацебо або зі звичайними ЛЗ для лікування хронічного невропатичного болю у дорослих (березень 2018 року)²⁹.

Поширеність хронічного невропатичного болю становить від 6 до 10%. Нинішні фармакологічні варіанти лікування корисні та ефективні не для всіх пацієнтів, л вони часто супроводжуються ПР, які переважають користь від використання таких ЛЗ. Тому виникла необхідність вивчення інших варіантів лікування хронічного невропатичного болю з різними механізмами дії.

До огляду включили 16 досліджень, у яких взяли участь 1750 учасників. Дослідження тривали від 2 до 26 тиж, де порівнювали застосування оромукозного спрею з комбінацією ТГК і КБД у співвідношенні 1:1 (10 досліджень), синтетичного канабіноїду, що імітує ТГК (набілон) (2 дослідження), інгаляційний трав'яний канабіс (2 дослідження), синтетичний ТГК (дронабінол) (2

²⁷ Severe Toxicity Following Synthetic Cannabinoid Ingestion. Clin Toxicol (Phila). 2011 Oct; 49(8): 760–764. - <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4165603/>

²⁸ Medical Cannabis for Neuropathic Pain. Lee, G., Grovey, B., Furnish, T. et al. Curr Pain Headache Rep (2018) 22: 8. <https://doi.org/10.1007/s11916-018-0658-8> (<https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs11916-018-0658-8>)

²⁹ Cannabis-based medicines for chronic neuropathic pain in adults Cochrane Systematic Review - Intervention Version published: 07 March 2018 - <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD012182.pub2/full>

дослідження) порівняно з плацебо (15 досліджень) і анальгетиками (дигідрокодеїн) (1 дослідження). Для оцінки якості дослідження використовували інструмент оцінки ризику упередженості (Cochrane 'Risk of bias'.) Автори дійшли висновку, що «потенційні переваги ліків на основі канабісу канабісу (трав'яний канабіс, ТГК рослинного походження або синтетичний ТГК, ТГК/КБД пероральний спрей для введення через слизову оболонку ротової порожнини) при хронічному невропатичному болю переважають їх потенційну шкоду». Тобто ці ЛЗ мають позитивне співвідношення користь/ризик.

Попри достатню кількість несистематичних даних і попередніх результатів, які ґрунтуються на цих даних, а також ймовірні нейробіологічні механізми головного болю, є обмежена кількість доказів добре контрольованих клінічних випробувань використання канабісу канабісу для симптоматичного лікування головного болю³⁰.

Ретроспективний огляд 121 дорослого пацієнта з первинним діагнозом мігрені в двох клініках з медичного канабісу в Колорадо, яким лікар рекомендував терапію або профілактику мігрені канабісом, показав, що частота випадків головного болю при мігрені знизилася з 10,4 до 4,6 випадків на місяць ($p < 0,0001$) у пацієнтів, які використовували канабіс для медичних цілей³¹. Про позитивний ефект від використання канабісу для полегшення симптоматики мігрені повідомили 40% пацієнтів. Найпоширеніші ефекти — це профілактика мігрені, зниження частоти випадків і переривання головного болю. Інгаляційний канабіс виявився більш ефективним, ніж пероральні форми. ПРбули зареєстровані у 12% пацієнтів, причому харчові продукти з домішками канабіноїдів асоціювалися з більшою кількістю ПР.

Ступеневе знеболювання — «аналгетичні сходи» при фармакотерапії невропатичного болю

Канадське товариство болю розробило консенсус щодо поетапного ступінчастого фармакологічного лікування хронічного невропатичного болю³². До консенсусу потрапили і канабіс, і препарати канабісу.

Препаратами першої лінії є трициклічні антидепресанти, інгібітори зворотнього захоплення серотонін норадреналіну (SNRI) і габапентини.

Комбінування двох і більше анальгетиків під час лікування невропатичного болю є дуже частим варіантом лікування цього синдрому, оскільки комбінована фармакотерапія може поліпшити аналгетичну ефективність і має потенціал для зменшення ПР, так як синергічні ефекти дають змогу зменшити дозу кожного окремого анальгетика в комбінації.

Коли ЛЗ першої лінії не дають ефекту або не забезпечують достатнього полегшення болю, починають використовувати трамадол або звичайний опіоїдний анальгетик в

³⁰ Lochte BC, Beletsky A, Samuel NK, Grant I. The Use of Cannabis for Headache Disorders. Cannabis Cannabinoid Res. 2017 Apr 1;2(1):61-71. doi: 10.1089/can.2016.0033. eCollection 2017. - <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5436334/>

³¹ Rhyne DN, Anderson SL, Gedde M, Borgelt LM1. Effects of Medical Marijuana on Migraine Headache Frequency in an Adult Population. Pharmacotherapy. 2016 May;36(5):505-10. doi: 10.1002/phar.1673. - <https://accpjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1002/phar.1673>

³² Canadian Pain Society. Pharmacological management of chronic neuropathic pain: Revised consensus statement from the Canadian Pain Society. Pain Res Manag. 2014 Nov-Dec; 19(6): 328–335. - <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4273712/>

якості другої лінії лікування. На другій лінії можуть використовувати опіоїди короткої дії, такі як кодеїн або оксикодон (іноді в поєднанні з парацетамолом). Опіоїдні анальгетики з контрольованим вивільненням можуть також розглядатися як засіб другої лінії, але їх слід використовувати дуже обережно через широкий профіль ПР і ризики неправильного використання та зловживання опіоїдами. Також потрібно проводити ретельний моніторинг використання цих ЛЗ.

У 2014 р. на основі збільшення переконливих доказів їх ефективності для різних типів болю канабіноїди перейшли до розряду ЛЗ третьої лінії лікування хронічного невропатичного болю. Однак ТГК-вмісні канабіноїди також потребують моніторингу при використанні, вони протипоказані пацієнтам з анамнезом психозів і більшість з них, якщо вироблені фармацевтичними компаніями та зареєстровані традиційним регуляторним шляхом (наприклад спрей для слизової оболонки рота), є дуже дорогими.

ЛЗ четвертої лінії для лікування невропатичного болю включають метадон, тапентадол і антиконвульсанти, з меншим доказом ефективності такими як лакозамід, ламотриджин і топірамат. – Лідокан був вилучений з четвертої лінії через суперечливі докази його ефективності, за винятком лікування постгерпетичної невралгії, для якої він залишається опцією другої лінії.

Проводилися окремі дослідження і щодо використання препаратів КБД з низьким вмістом ТГК, або без ТГК для лікування хронічного болю³³. У відкритому неконтрольованому дослідженні короточасного впливу конопляного масла, збагаченого КБД, для контролю больового симптому і поліпшення якості життя у молодих дівчат (n = 12; віковий діапазон 12–24 роки) з вираженим хронічним больовим синдромом, який виник як результат вакцини проти вірусу папіломи людини³⁴. У досліджуваних пацієнтів спостерігали хронічний головний біль, фіброміалгію, артралгію, міалгію та болі в шлунково-кишковому тракті (ШКТ). Усім дівчаткам були призначені сублінгвально краплі олії, збагаченої КБД. Початкова доза КБД становила 25 мг на добу. Доза була розділена на 2 прийоми. Далі, протягом 3-місячного періоду, доза збільшувалася на 5 мг КБД 1 раз на тиждень до досягнення максимальної дози 150 мг КБД. Порівняно з базовим рівнем, після того як пацієнти отримували збагачену КБД олію конопель, спостерігалось значне зменшення болю в тілі, покращувалися оцінки фізичної складової, соціальне функціонування, які вимірювали за допомогою анкети SF-36 (P <0,05).

³³ White CM. A Review of Human Studies Assessing Cannabidiol's (CBD) Therapeutic Actions and Potential. J Clin Pharmacol. 2019 Feb 7. doi: 10.1002/jcph.1387. - <https://accp1.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/jcph.1387>

³⁴ Palmieri B, Laurino C, Vadalà M. Short-Term Efficacy of CBD-Enriched Hemp Oil in Girls with Dysautonomic Syndrome after Human Papillomavirus Vaccination. Isr Med Assoc J. 2017 Feb;19(2):79-84. - <https://www.ima.org.il/Medicine/MAJ/viewarticle.aspx?year=2017&month=02&page=79>

Попри перші оптимістичні результати пілотних досліджень щодо лікування больового синдрому за допомогою КБД, слід відмітити, що набагато більший анальгетичний ефект має ТГК, а самий більший — комбінація ТГК з КБД. Результати багатьох досліджень дають змогу стверджувати, що КБД може значно посилювати та подовжувати тривалість анальгетичного ефекту ТГК^{35,36,37}.

Використання медичного канабісу в онкології та паліативній медицині

Хронічний больовий синдром онкологічного походження

Хоча канабіс використовували упродовж століть, більш ретельні дослідження його застосування в паліативній медицині в онкологічних хворих почалися у 1970-ті роки³⁸. Ранні дослідження показали анальгетичний потенціал канабісу та виявили, що він може полегшувати біль без істотних ПР при введенні в малих дозах (10 мг ТГК)³⁹.

Так як канабіс та його сполуки містилися у списках заборонених ЛЗ, було важко проводити цільові дослідження з вивчення його використання за тими чи іншими показаннями. Не є виключенням і дослідження використання канабісу для полегшення ХрБС в онкології. У 2017 р. було проведено вибіркового огляд використання медичного канабісу під час лікування ХрБС в онкології⁴⁰.

Як відомо, недостатній контроль хронічного і невропатичного болю, пов'язаного з онкологічними захворюваннями, негативно впливає на якість життя пацієнтів. Хворі, які не реагують на опіоїдні анальгетики або мають важкі ПР від використання традиційних анальгетиків потребують альтернативних терапевтичних підходів. Окремі дані свідчать, що медичний канабіс має потенціал для ефективної боротьби з болем у цієї категорії пацієнтів.

У вибіркового огляді використання медичного канабісу під час лікування ХрБС в онкології представлено низку репрезентативних клінічних досліджень: від невеликих експериментальних, проведених у 1975 р., до подвійних сліпих плацебо-контрольованих, проведених у 2014 р., у яких оцінювали ефективність терапії препаратів на основі канабісу, які містять ТГК і КБД. Огляд літератури, опублікованої в Medline в період з 1975 по 2017 рік, визначив п'ять клінічних досліджень, у яких оцінювали вплив ТГК або КБД на біль, пов'язаний з онкологічними захворюваннями. Дані досліджень були розглянуті та підсумовані. П'ять досліджень, у яких оцінювали дію капсул з масляним розчином ТГК, пероральний спрей з однаковим співвідношенням ТГК і КБД (набіксімоли), або пероральний спрей ТГК, виявили докази зменшення болю в онкологічних хворих, яке було пов'язане з використанням цих засобів. Призначали різноманітні дози в діапазоні від 2,7 до 43,2 мг в

³⁵ Elikottil J. The Analgesic Potential of Cannabinoids. J Opioid Manag. 2009 Nov-Dec; 5(6): 341–357. -

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3728280/>

³⁶ Britch SC, Wiley JL, Yu Z, Clowers BH, Craft RM. Cannabidiol-Δ9-tetrahydrocannabinol interactions on acute pain and locomotor activity. - Drug Alcohol Depend. 2017 Jun 1;175:187-197. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2017.01.046. -

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5499986/>

³⁷ Russo E. Cannabinoids in the management of difficult to treat pain. Ther Clin Risk Manag. 2008 Feb; 4(1): 245–259. -

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2503660/>

³⁸ Medical Marijuana Use in Oncology A Review. Gianna Wilkie, BS; Bachir Sakr, MD; Tina Rizack, MD, MPH. JAMA Oncol. 2016;2(5):670-675. doi:10.1001/jamaoncol.2016.0155 (<https://jamanetwork.com/journals/jamaoncology/fullarticle/2504173>)

³⁹ Noyes R Jr, Brunk SF, Avery DH, Canter A. The analgesic properties of delta-9-tetrahydrocannabinol and codeine. Clin Pharmacol Ther. 1975 - <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/50159>

⁴⁰ A selective review of medical cannabis in cancer pain management. Blake, Wan, Malek, DeAngelis, Diaz, Lao, Chow, O'Hearn. Ann Palliat Med. 2017 Dec;6(Suppl 2):S215-S222. doi: 10.21037/apm.2017.08.05. Epub 2017 Aug 23. - <http://apm.amegroups.com/article/view/16199/18209>

день ТГК і 0–40 мг в день КБД. У деяких дослідженнях більш високі дози ТГК корелювали з посиленням болю. В одному дослідженні виявили, що значне полегшення болю було досягнуто під час застосування доз, що дорівнюють 2,7–10,8 мг ТГК у комбінації з 2,5–10,0 мг КБД, але існували і докази того, що більш високі дози краще забезпечують «поліпшення» болю.

Деякі повідомлення про ПР включають сонливість, гіпотензію, психоз, нудоту і блювання. Є дані, які свідчать, що медичний канабіс зменшує прояви хронічного або невропатичного болю в онкологічних хворих. Однак деякі дослідження не мали статистичного значення через обмежену кількість досліджуваних. Таким чином, для подальшого накопичення досвіду потрібно і надалі проводити подвійні сліпі плацебо-контрольовані клінічні дослідження з великою вибіркою з метою встановлення оптимальної дози та ефективності різних методів лікування хронічного болю в онкології засобами на основі канабісу. Іншим методом подальших досліджень можуть бути пропсективні когортні та епідеміологічні дослідження, включно з даними канцер-реєстрів, для оцінки результатів лікування онкохворих (наприклад в Україні є Національний канцер-реєстр⁴¹).

Наразі не існує єдиних підходів щодо доз засобів на основі канабісу у клінічній практиці. Ідеальною дозою вважатиметься та, яка забезпечить ефективне лікування болю, але не даватиме важких ПР. Однак існують проблеми у встановленні цієї оптимальної дози у популяції онкологічних хворих. Однією з них є мінливість між пацієнтами, що відповідає результатам досліджень інших наркотичних засобів та анальгетиків. Оскільки встановлено, що оптимальні дози різні для кожного пацієнта, лікарі повинні розуміти, як визначити правильну персоналізовану дозу. Крім того, в онкологічних хворих, ймовірно, присутня симптоматика, яка може ускладнювати оцінку ПР, отриманих від лікування засобами на основі канабісу, так як зазначена категорія часто приймає кілька ЛЗ одночасно. Однак у низці досліджень повідомлялося, що ефективність і ПР можна було контролювати за допомогою титрування дози, з полегшенням болю при мінімальному введенні 2,7–10,8 мг ТГК у комбінації з 2,5–10,0 мг КБД⁴². Це підкреслює важливість розробки та впровадження протоколу титрування дози ЛЗ на основі канабісу, що дозволить визначати ефективні та стерпні дози безпечним та контрольованим способом.

У Канаді набіксимолі (Sativex) офіційно схвалені як допоміжний анальгетик у дорослих з розвиненим раком, які відчувають помірний або сильний біль і коли вже досягнута найвища стерпна доза сильних опіоїдних анальгетиків⁴³. У поточних рекомендаціях щодо набіксимолів вказана максимальна добова доза 12 спреїв (32,4 мг ТГК і 30 мг КБД) протягом 24 год, хоча використовувались і більш високі дози, задокументовані в клінічних дослідженнях.

Нудота і блювання як ускладнення, що зустрічаються під час хіміотерапії

У звіті «Вплив канабісу та канабіноїдів на здоров'я» (The Health Effects of Cannabis and Cannabinoids)⁴⁴ Національної академії наук, інженерії та медицини США розглядалися системні огляди та дослідження використання сполук канабісу для лікування таких ускладнень хіміотерапії, як нудота і блювання. У своєму огляді (2015) Whiting et al. підсумували результати 28 досліджень,

⁴¹ Національний Канцер Реєстр - Національний Інститут Раку - <http://unci.org.ua/spetsialistam/nacionalnij-kancer-reyestr/>

⁴² Lynch ME, Cesar-Rittenberg P, Hohmann AG. A double-blind, placebo-controlled, crossover pilot trial with extension using an oral mucosal cannabinoid extract for treatment of chemotherapy-induced neuropathic pain. J Pain Symptom Manage 2014;47:166-73. - <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0885392413002388>

⁴³ Pharmaceuticals G. Sativex product monograph. Canada. 2010. - <https://www.bayer.ca/omr/online/sativex-pm-en.pdf>

⁴⁴ National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine. 2017. The Health Effects of Cannabis and Cannabinoids: The Current State of Evidence and Recommendations for Research. Washington, DC: The National Academies Press. <https://doi.org/10.17226/24625>. (<https://www.nap.edu/catalog/24625/the-health-effects-of-cannabis-and-cannabinoids-the-current-state>)

у яких повідомлялося про нудоту і блювання внаслідок застосування хіміотерапії. У цих дослідженнях вивчали ефективність набілону (14), ТГК (6), левонантрадолу (4), дронабінолу (3) і набіксимолу (1). Вісім досліджень були плацебо-контрольованими, а 20 включали активні ЛЗ порівняння (прохлорперазин — 15; хлорпромазин — 2; дромперидон — 2; алізаприд, гідроксизин, метоклопрамід і ондансетрон — 1). У 2 дослідженнях оцінювали комбінацію дронабінолу з прохлорперaziном або ондансетроном. Середня кількість пацієнтів, які показували полегшення нудоти і блювання, була більшою в групах, де використовували засоби канабісу в порівнянні з групою плацебо (відносний ризик (ВР) 3,82; 95% довірчий інтервал (ДІ) 1,55–9,42), у 3 дослідженнях дронабінолу і набіксимолів докази були низької якості. Whiting et al. дійшли висновку, що всі дослідження показали більшу користь від використання ЛЗ на основі канабісу, ніж засобів порівняння та плацебо.

З 23 досліджень, узагальнених в кокранівських оглядах (Smith et al., 2015), 19 були перехресними і 4 — паралельними. Досліджуваними канабіноїдами були набілон (12) або дронабінол (11), 9 досліджень біли плацебо-контрольовані (819 учасників) та 15 з активними компараторами (прохлорперазин — 11, метоклопрамід — 2, хлорпромазин — 1, домперидон — 1). У 2 дослідженнях канабіноїди, додані до стандартного протиблювотного ЛЗ, порівнювали зі стандартним ЛЗ без канабіноїдів. Хоча 2 плацебо-контрольованих дослідження не показали істотної різниці (ВР 2,0; 95% ДІ 0,19–21,0), 3 показали більшу ймовірність повної відсутності блювання під час застосування канабіноїдів (ВР, 5,7; 95% ДІ 2,16–13,0) і 3 — чисельно більшу ймовірність повної відсутності як нудоти, так і блювання (ВР, 2,9; 95% ДІ 1,8–4,7). Не було різниці в результатах між пацієнтами, які раніше не вживали канабісу і тими, хто раніше його вживав. У двох випробуваннях з'ясували, що хворі надавали перевагу використанню канабіноїдів над компаратором.

У результаті оцінки досліджень в Національній академії наук, інженерії та медицини США дійшли висновку, що є переконливі докази того, що пероральні препарати канабісу є ефективними в лікуванні таких ускладнень хіміотерапії, як нудота і блювання.

У критичному огляді ECDD щодо екстрактів та настоянок канабісу (2018) відмічено, що існує значна доказова база, що канабіс і конкретні канабіноїди є ефективними ЛЗ фармакотерапії при нудоті й блюванні внаслідок хіміотерапії. У США FDA затвердило канабіноїди у вигляді ЛЗ дронабінол і набілон з показаннями до застосування у разі нудоти і блювання як ускладнень хіміотерапії. Позитивне рішення ґрунтувалося на результатах 3 РКД дронабінолу (14 досліджень левонантрадолу, синтетичного аналога дронабінолу) і 14 РКД набілону для цих показань. Для зазначених показань було також проведено 6 досліджень пероральних капсул ТГК як фармакотерапії, у 5 з яких використовували прохлорперазин і антигістамінний ЛЗ гідроксизин як компаратори. Всі ці дослідження показали більшу користь канабіноїдів у порівнянні з плацебо і активними компараторами. Не всі дослідження були статистично значущими.

Наразі проводяться додаткові дослідження застосування канабісу у різних співвідношеннях ТГК до КБД для лікування нудоти та блювання, викликаних хіміотерапією, у яких для контролю використовують більш сучасні ЛЗ.

Анорексія різного походження. Стимуляція апетиту при ВІЛ-інфекції/СНІДу та онкологічних захворюваннях

У критичному огляді ECDD щодо ТГК (2018)⁴⁵ розглядали чотири дослідження дронабінолу (синтетичного ТГК) як фармакотерапії під час стимулювання апетиту при інфікуванні ВІЛ/СНІД. Дронабінол був схвалений FDA для цього показання. У рандомізованому подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні брали участь 67 хворих з ВІЛ-інфекцією. Як дронабінол, так і цигарки канабісу були набагато ефективнішими ніж плацебо⁴⁶. Дослідження також показало, що і дронабінол, і цигарки канабісу були безпечними у цій популяції й не впливали на вірусне навантаження порівняно з плацебо. Подібним чином лікування дронабінолом було пов'язане зі значним збільшенням маси тіла у рандомізованих подвійних сліпих плацебо-контрольованих дослідженнях у 12 і 139 учасників (учасниками в останньому дослідженні були пацієнти з ВІЛ, у яких вже діагностували анорексію)^{47,48}.

У відкритому дослідженні за участю 52 пацієнтів з ВІЛ-інфекцією, де застосовували дронабінол як самостійно, так і в комбінації з мегастролом ацетатом, було досягнуто значного збільшення учасників⁴⁹. Ретроспективний огляд 117 пацієнтів з ВІЛ/СНІД, які отримували середню добову дозу 9,6–10,8 мг на добу протягом 12 міс показав, що відсоток пацієнтів з втратою апетиту значно знизився — з 71% на початку до 26% через 1 міс ($p < .001$). Відсоток пацієнтів, які відчували нудоту на початку дослідження (38%), послідовно знижувався з 2-го тижня; ця зміна порівняно з базовим рівнем була значною на 6-му місяці ($P = 0,031$)⁵⁰.

В огляді «Пероральний розчин дронабінолу при лікуванні анорексії і втрати ваги в онкологічних хворих і хворих на СНІД» (Melissa E. Badowski, Paa Kwesi Yanful)⁵¹ звертається увага на те, що через відсутність стандартизованих визначень істинну частоту анорексії та/або втрати ваги при ВІЛ/СНІД або раку недооцінюють, тому цей стан лікують недостатньо. Використання перорального розчину дронабінолу може бути додатковим варіантом лікування у пацієнтів, які страждають від анорексії та/або втрати ваги при ВІЛ/СНІД чи онкологічних захворюваннях. Пероральний розчин демонструє меншу індивідуальну мінливість а також більш швидкий початок дії порівняно з капсулами. Вважається, що індивідуальна мінливість обумовлена відмінностями в допоміжних речовинах, які використовуються в лікарських формах.

⁴⁵ WHO Expert Committee on Drug Dependence. Critical Review. Delta-9-tetrahydrocannabinol. Nov 2018 <https://www.who.int/medicines/access/controlled-substances/THCv1.pdf?ua=1>

⁴⁶ Abrams DI, Hilton JF, Leiser RJ, Shade SB, Elbeik TA, Aweeka FT, Benowitz NL, Bredt BM, Kosel B, Aberg JA, Deeks SG, Mitchell TF, Mulligan K, Bacchetti P, McCune JM, Schambelan M. Short-term effects of cannabinoids in patients with HIV-1 infection: a randomized, placebo-controlled clinical trial. *Ann Intern Med.* 2003 Aug 19;139(4):258-66. - <https://annals.org/aim/article-abstract/716660/short-term-effects-cannabinoids-patients-hiv-1-infection-randomized-placebo?volume=139&issue=4&page=258>

⁴⁷ Struwe, M.; Kaempfer, S. H.; Geiger, C. J.; Pavia, A. T.; Plasse, T. F.; Shepard, K. V.; Ries, K.; Evans, T. G. Effect of dronabinol on nutritional status in HIV infection. *Ann. Pharmacother.* 1993, 27, 827-831. - <https://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1177/106002809302700701>

⁴⁸ Beal, J. E.; Olson, R.; Laubenstein, L.; Morales, J. O.; Bellman, P.; Yangco, B.; Lefkowitz, L.; Plasse, T. F.; Shepard, K. V. Dronabinol as a treatment for anorexia associated with weight loss in patients with AIDS. *J. Pain Symptom Manage.* 1995, 10, 89-97. - <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7730690>

⁴⁹ Timponi, J. G.; Wright, D. J.; Li, N.; Egorin, M. J.; Enama, M. E.; Mayers, J.; Galetto, G. The safety and pharmacokinetics of single-agent and combination therapy with megestrol acetate and dronabinol for the treatment of HIV wasting syndrome. The DATRI 004 Study Group. Division of AIDS Treatment Research Initiative. *AIDS Res. Hum. Retroviruses* 1997, 13, 305-315. - <https://www.liebertpub.com/doi/abs/10.1089/aid.1997.13.305>

⁵⁰ DeJesus, E.; Rodwick, B.M.; Bowers, D.; Cohen, C.J.; Pearce, D. Use of dronabinol improves appetite and reverses weight loss in HIV/AIDS-infected patients. *J Int Assoc Physicians AIDS Care* 2007, 6, 95-100. - <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17538000>

⁵¹ Melissa E Badowski and Paa Kwesi Yanful. Dronabinol oral solution in the management of anorexia and weight loss in AIDS and cancer. *Ther Clin Risk Manag.* 2018; 14: 643–651. Published online 2018 Apr 6. doi: 10.2147/TCRM.S126849 - <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5896684/>

Протипухлинна дія

Відмінності в рівнях ендоканабіноїдів і експресії канабіноїдних рецепторів у різних типах пухлин відображають складну роль ендоканабіноїдної системи (ЕКС) у патогенезі раку, що створює проблеми для розробки потенційних терапевтичних підходів. Тим не менше велика кількість доклінічних досліджень показала, що ендоканабіноїди, деякі синтетичні агоністи канабіноїдів і деякі фітоканабіноїди можуть пригнічувати ріст пухлини і прогресування численних типів раку за допомогою різноманітних механізмів, включаючи стимулювання апоптозу, затримку клітинного циклу/інгібування росту і запобігання метастазуванню шляхом пригнічення пухлинної інвазії, міграції й неопластогенезу^{52,53}.

Доклінічні дослідження показують, що деякі канабіноїди (ТГК, КБД, канабігерол, канабіхромен та канабідіолова кислота) часто, але не завжди, блокують ріст ракових клітин *in vitro* і виявляють різноманітні різнонаправлені антинеопластичні ефекти *in vivo*, хоча зазвичай при дуже високих дозах, які клінічно не використовуються. Хоча обмежені дані одного обсерваційного дослідження свідчать, що хворі на рак використовують канабіс для полегшення симптомів (наприклад, хемосенсорні зміни, втрата ваги, депресія, біль). Було проведено лише одне обмежене клінічне дослідження у пацієнтів з мультиформною гліобластою, в якому повідомлялося, що інтрапухлинна ін'єкція високих доз ТГК не поліпшила виживання за межі того, що спостерігалось у звичайних хіміотерапевтичних агентів.

У деяких дослідженнях *in vitro* антинеопластичні ефекти ТГК виявляються двофазними: низькі дози (до 100 мкмоль сприяли росту ракових клітин а більш високі (вище 100 мкмоль) гальмували їх ріст,⁵⁴ хоча було й багато винятків. Ба більше, концентрації канабіноїдів вище 100 мкмоль, тобто на один-два порядки вище середньої афінності цих рецепторів для канабіноїдів, ймовірно, призводять до нецільових, не пов'язаних з канабіноїдними рецепторами ефектів⁵⁵.

Дослідження *in vitro* показують, що ТГК знижує проліферацію і збільшує кількість загиблих клітин у мультиформних клітинних лініях гліобластоми у людей, до того ж активація канабіноїдного рецептора відповідає лише за частину спостережуваних ефектів⁵⁶.

У разі раку молочної залози ТГК знижував проліферацію клітин раку молочної залози людини в концентраціях від 4 до 10 мкмоль, до того ж більш агресивні естроген-рецепторно-негативні

⁵² Malfitano AM, Ciaglia E, Gangemi G, Gazzero P, Laezza C, Bifulco M. Update on the endocannabinoid system as an anticancer target. Expert Opin Ther Targets. 2011 Mar;15(3):297-308. doi: 10.1517/14728222.2011.553606. -

<https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1517/14728222.2011.553606?journalCode=iett20>

⁵³ Grimaldi C, Capasso A. The endocannabinoid system in the cancer therapy: an overview. Curr Med Chem. 2011;18(11):1575-83. - <http://www.eurekaselect.com/73874/article>

⁵⁴ Pisanti S, Bifulco M. Endocannabinoid system modulation in cancer biology and therapy. Pharmacol Res. 2009 Aug;60(2):107-16. doi: 10.1016/j.phrs.2009.03.011. - <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1043661809000863?via%3Dihub>

⁵⁵ Stella N. Cannabinoid and cannabinoid-like receptors in microglia, astrocytes, and astrocytomas. Glia. 2010 Jul;58(9):1017-30. doi: 10.1002/glia.20983. - <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2919281/>

⁵⁶ McAllister SD, Chan C, Taft RJ, Luu T, Abood ME, Moore DH, Aldape K, Yount G. Cannabinoids selectively inhibit proliferation and induce death of cultured human glioblastoma multiforme cells. J Neurooncol. 2005 Aug;74(1):31-40. - <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs11060-004-5950-2>

пухлинні клітини були чутливішими до впливу ТГК⁵⁷. Інше дослідження показало, що ТГК (50 мкмоль *in vitro* або 50 мг/кг *in vivo*) посилює ріст клітин раку молочної залози і метастазування⁵⁸.

Подібна різнонаправлена дія канабіноїдів спостерігалася і в доклінічних дослідженнях й щодо інших типів пухлин. Багато чого залишається невідомим про рівні експресії канабіноїдних рецепторів при різних типах раку, вплив канабіноїдів на різні типи ракових клітин, про чинники, які обумовлюють стійкість до лікування канабіноїдів, а також про найбільш ефективні підходи для посилення протипухлинної активності канабіноїдів як самостійно, так і в поєднанні з іншими методами лікування^{59, 60}. Двофазний ефект канабіноїдів на пухлинні клітини свідчить про необхідність проведення всебічних досліджень щодо дози та форми канабіноїдів⁶¹.

Вивчення впливу канабісу та сполук канабісу на пухлинні клітини перебуває на дуже ранніх стадіях, тому наразі дуже далеко до розробки чітких технологій лікування, тому рекомендувати використовувати канабіс та сполуки канабісу в якості антинеопластичних засобів поки що не є можливим. Необхідне подальше вивчення та дослідження антинеопластичної дії канабісу та сполук канабісу.

Використання канабісу і ризик онкологічних захворювань

У звіті «Вплив канабісу та канабіноїдів на здоров'я» (The Health Effects of Cannabis and Cannabinoids)⁶² Національної академії наук, інженерії та медицини США дуже ретельно розглядаються дані досліджень для відповіді на запитання «Чи існує асоціація між курінням канабісу та захворюваністю на рак?».

Подібно до тютюнового диму, дим канабісу містить канцерогени (Lortet-Tieulent et al., 2016; Tashkin, 2013). Ці потенційні чинники ризику розвитку раку при курінні канабісу викликали необхідність проведення епідеміологічних досліджень для вивчення потенційного зв'язку між використанням канабісу та ризиком розвитку кількох типів раку, включаючи рак легенів, голови та шиї, яєчок, стравоходу та інших видів, які виникають у дорослих, а також раку, що виникає у дітей.

⁵⁷ Caffarel MM, Sarrió D, Palacios J, Guzmán M, Sánchez C. Delta9-tetrahydrocannabinol inhibits cell cycle progression in human breast cancer cells through Cdc2 regulation. *Cancer Res.* 2006 Jul 1;66(13):6615-21. -

<http://cancerres.aacrjournals.org/content/66/13/6615.long>

⁵⁸ McKallip RJ, Nagarkatti M, Nagarkatti PS. Delta-9-tetrahydrocannabinol enhances breast cancer growth and metastasis by suppression of the antitumor immune response. *J Immunol.* 2005 Mar 15;174(6):3281-9. -

<http://www.jimmunol.org/content/174/6/3281.long>

⁵⁹ Ligresti A, Moriello AS, Starowicz K, Matias I, Pisanti S, De Petrocellis L, Laezza C, Portella G, Bifulco M, Di Marzo V. Antitumor activity of plant cannabinoids with emphasis on the effect of cannabidiol on human breast carcinoma. *J Pharmacol Exp Ther.* 2006 Sep;318(3):1375-87. Epub 2006 May 25. - <http://jpet.aspetjournals.org/content/318/3/1375.long>

⁶⁰ Velasco G, Carracedo A, Blázquez C, Lorente M, Aguado T, Haro A, Sánchez C, Galve-Roperh I, Guzmán M. Cannabinoids and gliomas. *Mol Neurobiol.* 2007 Aug;36(1):60-7. - <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs12035-007-0002-5>

⁶¹ Alexander A, Smith PF, Rosengren RJ. Cannabinoids in the treatment of cancer. *Cancer Lett.* 2009 Nov 18;285(1):6-12. doi: 10.1016/j.canlet.2009.04.005. -

⁶² National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine. 2017. The Health Effects of Cannabis and Cannabinoids: The Current State of Evidence and Recommendations for Research. Chapter 5: Cancer. Washington, DC: The National Academies Press. <https://doi.org/10.17226/24625>. (<https://www.nap.edu/catalog/24625/the-health-effects-of-cannabis-and-cannabinoids-the-current-state>)

Zhang et al. (2015) об'єднали дані про 2159 випадків хворих на рак легенів та 2 985 людей без раку легенів в якості контролю з 6 досліджень випадок-контроль, які проводилися в США, Канаді, Великій Британії та Новій Зеландії в рамках Міжнародного консорціуму з раку легенів⁶³. Для всіх учасників дослідження оцінювали вплив основних характеристик куріння канабісу (наприклад, інтенсивність і тривалість, кумулятивний вплив, вік на початку куріння) на захворюваність на рак легенів порівняно з підгрупою, у якій не курили тютюну. Серед усіх учасників дослідження не було статистично значущої різниці в ризику розвитку раку легенів для звичайних курців канабісу порівняно з епізодичними курцями (відношення шансів (ВШ) 0,96; 95% ДІ 0,66–1,38). Аналогічно, серед учасників, які курили канабіс, але не курили тютюну, ризик розвитку раку легенів не був значно вищим або нижчим ніж для тих, хто не вживав канабісу (ВШ 1,03; 95% ДІ 0,51–2,08).

Zhang et al. (2015) не виявили статистично значущого зв'язку між курінням канабісу та захворюваністю на рак легенів. Це було справедливо як для всіх учасників дослідження, а також для підгрупи, які не курили тютюну. Хоча ризик розвитку раку легенів підвищувався, оскільки тривалість і інтенсивність використання канабісу збільшувалися, навіть учасники, які найчастіше і найдовше курили не мали значно більшого ризику ніж епізодичні курці канабісу.

Проаналізувавши дані досліджень у звіті «Вплив канабісу та канабіноїдів на здоров'я» (The Health Effects of Cannabis and Cannabinoids) Національної академії наук, інженерії та медицини США дійшли висновку, що «існують помірні свідчення про відсутність статистичного зв'язку між курінням канабісу та захворюваністю на рак легенів».

De Carvalho et al. (2015) здійснили систематичний огляд та аналіз 9 досліджень випадок-контроль, отриманих з 6 статей, які об'єднали дані 13 931 учасника (5 732 випадки та 8 199 контроль) для оцінки зв'язку між використанням канабісу та захворюваністю на рак голови та шиї, включаючи рак у верхньому сегменті дихальних шляхів та рак у верхньому сегменті ШКТ, рак порожнини рота, носоглотки, а також зв'язку з плоскоклітинним раком голови та шиї. Після коригування щодо вживання тютюну, віку, статі та раси, метааналіз не виявив значного зв'язку між використанням канабісу та раком голови та шиї (ВШ 1,021; 95% ДІ 0,912–1,143). Автори дійшли висновку, що «недостатньо епідеміологічних даних, щоб підтвердити позитивний або негативний зв'язок між використанням канабісу та розвитком раку голови та шиї»⁶⁴. Gurney et al. (2015) провели системний огляд та метааналіз щодо зв'язку між

⁶³ Zhang LR, Morgenstern H, Greenland S, Chang SC, Lazarus P, Teare MD, Woll PJ, Orlov I, Cox B; Cannabis and Respiratory Disease Research Group of New Zealand, Brhane Y, Liu G, Hung RJ. Cannabis smoking and lung cancer risk: Pooled analysis in the International Lung Cancer Consortium. *Int J Cancer*. 2015 Feb 15;136(4):894-903. doi: 10.1002/ijc.29036. - <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4262725/>

⁶⁴ de Carvalho MF, Dourado MR, Fernandes IB, Araújo CT, Mesquita AT, Ramos-Jorge ML. Head and neck cancer among marijuana users: a meta-analysis of matched case-control studies. *Arch Oral Biol*. 2015 Dec;60(12):1750-5. doi: 10.1016/j.archoralbio.2015.09.009. - <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0003996915300418?via%3Dihub>

використанням канабісу та пухлинами зародкових клітин яєчка (testicular germ cell tumors)⁶⁵. Автори визначили три дослідження випадок-контроль, об'єднавши дані 2138 учасників (719 випадків та 1 419 контроль). У порівнянні з учасниками, які ніколи не курили канабіс, учасники, які повідомили, що коли-небудь його курили, мали статистично незначний підвищений ризик розвитку пухлин зародкових клітин яєчок (ВШ, 1,19; 95% ДІ 0,72–1,95). Для порівняння, статистично значущі асоціації між використанням канабісу та ризиком розвитку пухлин зародкових клітин яєчок спостерігалися в підгрупах учасників, які були поточними курцями (ВШ, 1,62; 95% ДІ 1,13–2,31) або які повідомили, що вони принаймні курять канабіс 1 раз на тиждень (ВШ, 1,92; 95% ДІ 1,35–2,72) протягом 10 років або більше (ВШ, 1,50; 95% ДІ 1,08–2,09).

Серед поточних користувачів, включаючи підгрупи тих, хто використовував канабіс щонайменше 1 раз на тиждень або не менше 10 років, ризик розвитку не-спермоцитомних пухлин (non-seminoma tumors) був вищим, ніж ризик розвитку сперматоми (seminoma tumors). Наприклад, у порівнянні з тими, хто ніколи не курил канабісу, учасники, які курили принаймні 1 раз на тиждень мали статистично значущий ризик розвитку не-спермоцитомних пухлин (ВШ 2,59; 95% ДІ 1,60–4,19), тоді як різниця в рівні ризику розвитку сперматоми не була статистично значущою (ВШ 1,27; 95% ДІ 0,77–2,11). Gurney et al. (2015) спостерігали, що, оскільки не-спермоцитомні пухлини часто діагностуються у більш молодому віці, ніж сперматоми, більш сильний зв'язок між використанням канабісу та не-спермоцитомними пухлинами свідчить про «статеве дозрівання».

Huang et al. (2015) провели огляд і метааналіз тих самих трьох досліджень, що були розглянуті в огляді Gurney et al. (2015), і не знайшли жодної асоціації між учасниками, які коли-небудь курили канабіс і ризиком розвитку раку яєчка⁶⁶. Однак порівняно з учасниками, які ніколи не курили канабісу, важкі користувачі, які курили його 1 або більше разів на день або тиждень (ВШ 1,56; 95% ДІ 1,09–2,23) і хронічні користувачі, які курили канабіс протягом 10 років або довше (ВШ 1,50; 95% ДІ 1,08–2,09), мали статистично значущий ризик розвитку раку яєчка.

Проаналізувавши дані досліджень у звіті «Вплив канабісу та канабіноїдів на здоров'я» (The Health Effects of Cannabis and Cannabinoids) Національної академії наук, інженерії та медицини США дійшли висновку, що «існують обмежені докази статистичного зв'язку між поточним, частим або хронічним курінням канабісу та ризиком розвитку не-спермоцитомних пухлин».

⁶⁵ Gurney J, Shaw C, Stanley J, Signal V, Sarfati D. Cannabis exposure and risk of testicular cancer: a systematic review and meta-analysis. BMC Cancer. 2015 Nov 11;15:897. doi: 10.1186/s12885-015-1905-6. -

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4642772/>

⁶⁶ Huang YH, Zhang ZF, Tashkin DP, Feng B, Straif K, Hashibe M. An epidemiologic review of marijuana and cancer: an update. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2015 Jan;24(1):15-31. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-14-1026. -

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4302404/>

Для оцінки асоціації між використанням канабісу і частотою розвитку раку легенів і раку верхніх дихальних шляхів та верхніх відділів ШКТ Hashibe et al. (2006) провели велике популяційне дослідження випадок-контроль, яке включало 1040 контролів та 1212 випадків, з яких у 108 випадках було діагностовано рак стравоходу. Дослідники збирали дані про використання канабісу, тютюну та алкоголю, а також відповідну медичну, екологічну та соціально-економічну інформацію. Після корекції демографічних чинників та чинників вживання алкоголю та тютюну було виявлено, що учасники дослідження при кумулятивній експозиції канабісу, що дорівнює 1–10 рокам, мали статистично незначне зниження ризику розвитку раку стравоходу порівняно з учасниками, які ніколи не використовували канабісу (ВШ 0,77; 95% ДІ 0,36–1,6). Ризик був ще більш низьким, але все ще не був статистично значущим для учасників, у яких сукупна експозиція канабісу дорівнювала 30 або більше цигарко-років (ВШ 0,53; 95% ДІ 0,22–1,3). Серед учасників, які ніколи не курили цигарок з канабісом, ризик розвитку раку стравоходу статистично не відрізнявся порівняно з тими, хто коли-небудь курив канабіс, і тими, хто ніколи його не курив (ВШ 0,79; 95% ДІ 0,30–2,1).

Проаналізувавши дані досліджень у звіті «Вплив канабісу та канабіноїдів на здоров'я» (The Health Effects of Cannabis and Cannabinoids) Національної академії наук, інженерії та медицини США дійшли висновку, що «немає достатніх доказів для підтримки або спростування статистичного зв'язку між курінням канабісу і захворюваністю на рак стравоходу.»

У звіті також розглядали дослідження, щоб відповісти на запитання «Чи існує зв'язок між використанням канабісу та іншими захворюваннями на рак у дорослих?» та «Чи існує зв'язок між використанням канабісу батьками та захворюваністю на рак у їхніх дітей?».

Проаналізувавши дані досліджень дійшли висновку, що «немає достатніх доказів для підтвердження або спростування статистичного зв'язку між використанням канабісу та частотою раку передміхурової залози, раку шийки матки, злоякісних гліом, неходжкінської лімфоми, раку статевого члена, анального раку, саркоми Капоші або раку сечового міхура» та що «немає достатніх доказів для підтримки або спростування статистичного зв'язку між використанням канабісу батьками та ризиком розвитку гострої мієлоїдної лейкемії/гострої нелімфобластної лейкемії, гострої лімфобластної лейкемії, рабдоміосаркоми, астроцитоми або нейробластоми у їхніх дітей».

Неврологічні розлади

Спастичність, пов'язана з розсіяним склерозом або травмою спинного мозку

У звіті «Вплив канабісу та канабіноїдів на здоров'я» (The Health Effects of Cannabis and Cannabinoids)⁶⁷ Національної академії наук, інженерії та медицини США розглядали доказову базу щодо використання сполук канабісу станом на січень 2017 року. Спастичність визначається як порушення сенсомоторного контролю, що виникає внаслідок ураження верхніх моторних нейронів, що викликає переривчасту або стійку мимовільну активацію м'язів (Pandyan et al., 2005). Спастичність виникає у пацієнтів з хронічними неврологічними станами, такими як РС і параплегія внаслідок травми спинного мозку. Нещодавні дослідження показали, що для лікування симптомів, пов'язаних з РС, хворі шукають альтернативну терапію, в тому числі й канабіс (Zajicek et al., 2012).

У звіті визначили два системних огляди, в яких оцінювали ефективність канабісу та канабіноїдів у лікуванні спастичності м'язів у пацієнтів з РС або параплегією через травму спинного мозку — систематичний огляд Whiting et al., (2015)⁶⁸, у якому досліджували докази широкого кола медичного застосування канабісу та канабіноїдів та системний огляд Koppel et al. (2014)⁶⁹, які більш вузько орієнтовані на неврологічні стани. Автори обох оглядів досліджували тільки рандомізовані плацебо-контрольовані дослідження. Whiting et al. виключили дослідження, у яких не використовували паралельного дизайну (вони виключили перехресні випробування), і після цього провели кількісне об'єднання результатів. Навпаки, Koppel et al. включили перехресні випробування, але не здійснили кількісного об'єднання результатів.

Whiting et al. провели пошук досліджень, у яких вивчали ефективність канабіноїдів під час лікування спастичності внаслідок РС або параплегії. Було ідентифіковано 11 випробувань, які включали пацієнтів з РС, та 3, які включали пацієнтів з параплегією, викликаною травмою спинного мозку. Дослідження пацієнтів з параплегією не мали усієї документації та достатніх даних для включення до об'єднаних оцінок. Whiting et al. повідомили, що в об'єднаному аналізі 3 випробувань прийом набіксимолу і набілону був пов'язаний з поліпшенням рейтингу спастичності, який оцінювали за даними числової шкали оцінювання пацієнта з балами від 0 до 10 (−0,76; 95% ДІ −1,38...−0,14). Поліпшення в групах набіксимолів і набілону було статистично більшим, ніж для плацебо. Автори також повідомили про відсутність доказів різниці ефективності між різними формами канабіноїдів (набіксимолів проти набілону). Whiting et al. також повідомили, що об'єднані шанси пацієнта на покращення стану були більшими з набіксимолами, ніж з плацебо (BP 1,44; 95% ДІ 1,07–1,94).

Огляд Koppel et al. (2014) був сфокусований на ефективності канабіноїдів під час лікування спастичності, зумовленої РС. Їхні висновки загалом узгоджувалися з відповідними висновками з огляду Whiting et al. (2015). Зокрема, Koppel et al. дійшли висновку, що у пацієнтів з РС набіксимол

⁶⁷ National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine. 2017. The Health Effects of Cannabis and Cannabinoids: The Current State of Evidence and Recommendations for Research. Washington, DC: The National Academies Press. <https://doi.org/10.17226/24625>. (<https://www.nap.edu/catalog/24625/the-health-effects-of-cannabis-and-cannabinoids-the-current-state>)

⁶⁸ Whiting PF, Wolff RF, Deshpande S, Di Nisio M, Duffy S, Hernandez AV, Keurentjes JC, Lang S, Misso K, Ryder 2, Schmidtkoer S, Westwood M, Kleijnen J. Cannabinoids for Medical Use: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA. 2015 Jun 23; 303(24):2456–73. doi: 10.1001/jama.2015.6358. - <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2338251>

⁶⁹ Barbara S. Koppel, MD, FAAN, John C.M. Brust, MD, FAAN, Terry Fife, MD, FAAN, Jeff Bronstein, MD, PhD, Sarah Youssof, MD, Gary Gronseth, MD, FAAN, and David Gloss, MD. Systematic review: Efficacy and safety of medical marijuana in selected neurologic disorders. Report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology. 2014 Apr 29; 82(17): 1556–1563. doi: 10.1212/WNL.0000000000000363 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4011465/>)

і перорально введений ТГК «є, ймовірно, ефективними» для зниження показників спастичності, про які повідомляли пацієнти, і що прийом екстракту перорального канабісу «встановлений як ефективний для зменшення балів, які повідомляються пацієнтами» під час оцінки спастичності.

На підставі доказів РКД, що були включені в системні огляди, було зроблено висновки, що набіксимолі та перорально введений ТГК ефективні для зниження показників спастичності у пацієнтів з РС. Для показників спастичності, таких як модифікована шкала Ешворта, які визначали клініцисти, у пацієнтів з РС були досягнуті більш скромні результати. Враховуючи відсутність опублікованих робіт (станом на січень 2017 р.), у яких повідомлялося б про результати досліджень, проведених у пацієнтів із спастичністю внаслідок травми спинного мозку, було недостатньо доказів для ствердження, що канабіноїди є ефективними у лікуванні спастичності в цій популяції.

Проаналізувавши всі дослідження, які були наявні в січні 2017 року, фахівці Національної академії наук, інженерії та медицини США дійшли висновку, що «існують суттєві докази того, що пероральні канабіноїди є ефективним засобом для поліпшення симптомів спастичності при розсіяному склерозі, про які повідомляють пацієнти, але обмежені докази впливу на спастичність при РС, виміряну клініцистами» та «існує недостатньо доказів, що підтверджують або спростовують висновок про те, що канабіноїди є ефективним методом лікування спастичності у пацієнтів з паралічем через травму спинного мозку».

У 2010 р. у Великій Британії було затверджено ЛЗ Сатівекс® (набіксімоле) пероральний спрей, який містить приблизно однакове співвідношення рослинного походження ТГК (2,7 мг) та КБД (2,5 мг) в одній дозі. У 2017 р. був представлений огляд використання Сатівексу в лікуванні спастичності, пов'язаної з РС⁷⁰.

Ефективність Сатівексу як додаткової терапії для поліпшення симптомів, пов'язаних з помірною та важкою спастичністю у хворих на РС, оцінювали в багатьох клінічних випробуваннях. У рандомізованому плацебо-контрольованому подвійно сліпому паралельному дослідженні Wade et al. (2004)⁷¹ взяли участь 160 хворих на РС з 3 клінічних центрів у Великій Британії. Автори досліджували терапевтичну дію Сатівексу у пацієнтів (N = 80), які відчували спастичність, дисфункцію сечового міхура, тремор і біль у порівнянні з плацебо (N = 80). Протягом 10 тиж у всіх пацієнтів спостерігали такі симптоми, як втрата працездатності, зниження когнітивної функції, порушення настрою, сонливість і втому. Отримані результати показали зниження балів за ВАШ (шкала від 0 до 100; 0 — відсутність спастичності; 100 — максимальна спастичність) у групі Сатівексу порівняно з групою плацебо (-31,2 проти -8,4; P = 0,001).

Ефективність тривалого використання Сатівексу вивчали Wade et al. (2006)⁷². Зокрема результати, отримані після 82 тиж, довели зниження спастичності (середня оцінка за ВАШ 69,5, 34,2 і 31,8 балів) після 10-го тижня та 82 тиж відповідно. Крім того, було встановлено, що переривання лікування Сатівексом не викликало синдрому відміни: хоча в обох дослідженнях пацієнти мали

⁷⁰ Giacompo S, Bramanti P, Mazzon E. Sativex in the management of multiple sclerosis-related spasticity: An overview of the last decade of clinical evaluation. *Mult Scler Relat Disord.* 2017 Oct;17:22-31. doi: 10.1016/j.msard.2017.06.015. - <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2211034817301487>

⁷¹ Wade, D.T., Makela, P., Robson, P., House, H., Bateman, C., 2004. Do cannabis-based medicinal extracts have general or specific effects on symptoms in multiple sclerosis? A double-blind, randomized, placebo-controlled study on 160 patients. *Mult. Scler.* 10, 434–441. August 1, 2004 <https://doi.org/10.1191/1352458504ms1082oa>

⁷² Wade, D.T., Makela, P.M., House, H., Bateman, C., Robson, P., 2006. Long-term use of a cannabis-based medicine in the treatment of spasticity and other symptoms in multiple sclerosis. *Mult. Scler.* 12, 639–645. First Published September 1, 2006 Research Article <https://doi.org/10.1177/1352458505070618>

змогу використовувати максимальну дозу препарату 12–48 спреїв на добу, середня доза, яка використовувалася, становила 8,3–9,4 спреїв на добу.

Ефективність Сатівексу під час лікування спастичності у хворих з РС також вивчали Collin et al. (2007)⁷³ у фазі III подвійного сліпого рандомізованого дослідження. У випробуванні, яке охопило 8 центрів у Великій Британії і 4 центри в Румунії тривалістю 6 тиж, взяли участь 189 пацієнтів, які отримували Сатівекс® (N = 124) або плацебо (N = 65). Загалом дані показали, що спостерігалися статистично значущі відмінності в оцінках пацієнтів щодо рівнів спастичності, але об'єктивні шкали вимірювання показали більш скромний результат.

У подальшому відкритому дослідженні Serpell et al. (2013)⁷⁴, яке було розширенням дослідження Collin et al. (2007), протягом 52 тиж взяли участь 146 пацієнтів. З них 82 завершили дослідження, а 52 — приймали Сатівекс® більше 1 року. У 55 (90%) хворих знизилася оцінка тяжкості спастичності за шкалою NRS від 5,6 до 4,0 у кінці дослідження. Середня кількість спреїв протягом дослідження знизилася з 7,29 на добу (тиждень 4) до 6,34 на добу (тиждень 52). Лише 10% пацієнтів вибули з дослідження через відсутність ефективності (Serpell et al., 2013).

У 2010 р. Collin et al.⁷⁵ провели ще одне багатоцентрове подвійне сліпе рандомізоване плацебо-контрольоване паралельне дослідження за участю 337 хворих, які отримували або Сатівекс® (N = 167), або плацебо (N = 170) протягом 15 тиж. У ньому було доведено, що у 79% суб'єктів середній бал спастичності NRS значно знизився при використанні Сатівексу порівняно з групою плацебо (-1,3 проти -0,8 бала; $p = 0,035$). Серед пацієнтів-респондентів ($\geq 30\%$ зниження NRS спастичності) 98, 94 і 73% показали поліпшення 10, 20 і 30% відповідно щонайменше 1 раз протягом перших 4 тиж лікування. Середнє значення кількості спреїв Сатівексу на добу становило 8,5 (Collin et al., 2010).

Ефективність Сатівексу для поліпшення спастичності при РС була підтверджена Vachová et al. (2014)⁷⁶ у багатоцентровому IV фазі подвійному сліпому рандомізованому плацебо контрольованому дослідженні, де протягом 50 тиж оцінювали ефективність довготривалого застосування Сатівексу на тяжкість спастичності у 121 пацієнта з РС, у яких звичайна антиспастична терапія не дала результатів (62 отримували Сатівекс, 59 — плацебо). Окрім полегшення симптомів спастичності це дослідження вперше показало, що тривале лікування Сатівексом не було пов'язане з когнітивними порушеннями або змінами настрою.

Епілепсія

Резистентна до лікування епілепсія (РЛЕ) вражає 30% пацієнтів з цим захворюванням. Цей тип епілепсії пов'язаний з важкими ускладненнями і підвищеною смертністю. Канабіс та препарати канабісу використовували для лікування епілепсії протягом тисячоліть, але тільки в останні кілька

⁷³ Collin, C., Davies, P., Mutiboko, I.K., Ratcliffe, S., Sativex Spasticity in, M.S.S.G., 2007. Randomized controlled trial of cannabis-based medicine in spasticity caused by multiple sclerosis. Eur. J. Neurol. 14, 290–296. First published: 23 February 2007 <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2006.01639.x>

⁷⁴ Serpell, M.G., Notcutt, W., Collin, C., 2013. Sativex long-term use: an open-label trial in patients with spasticity due to multiple sclerosis. J. Neurol. 260, 285–295. - <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00415-012-6634-z>

⁷⁵ Collin, C., Ehler, E., Waberzinek, G., et al., 2010. A double-blind, randomized, placebocontrolled, parallel-group study of Sativex, in subjects with symptoms of spasticity due to multiple sclerosis. Neurol. Res. 32, 451–459. - <https://doi.org/10.1179/016164109X12590518685660>

⁷⁶ Vachová, M.N.A., Mares, J., Taláb, R., Fiedler, J., Lauder, H., Taylor, L., Etges, T., Wright, S., Nováková, I., 2014. A multicentre, double-blind, randomised, parallel-group, placebo-controlled study of effect of long-term Sativex® treatment on cognition and mood of patients with spasticity due to multiple sclerosis. J. Mult. Scler. 1, 1–2. - <https://www.omicsonline.org/open-access/treatment-on-cognition-and-mood-of-patients-with-spasticity-due-to-multiple-sclerosis-jms-122.php?aid=33437>

років з'явилися дані РКД щодо КБД. Раніше інформація обмежувалася звітами про випадки, невеликими серіями досліджень та обстеженнями, що повідомляли про застосування КБД та різноманітних ЛЗ, що містять ТГК, КБД і багато інших канабіноїдів у різних комбінаціях. Для лікування тяжких форм епілепсії використовували такі форми канабісу, як ізольовані канабіноїди (КБД, ізомери ТГК, екстракти рослини канабісу для перорального застосування з різним співвідношенням між КБД та ТГК, цигарки та інгаляції канабісу, назальні спреї КБД та КБД з ТГК. В огляді «Канабіноїди в лікуванні резистентної епілепсії» (2017)⁷⁷ розглядали РКД, у яких вивчали безпеку та потенційну ефективність використання КБД у дітей з синдромами Драве (Dravet Syndrome, DS) та Леннокса – Гасто (Lennox-Gastaut, LGS). Відкриті дослідження КБД 100 мг/мл (Epidiolex[®], GW Pharmaceuticals) надали додаткові докази ефективності та безпеки (включаючи певні взаємодії з іншими ЛЗ) у дітей та молодих дорослих з РЛЕ. Подальші дослідження фази III Епідолексу підтвердили ефективність та безпеку використання цього ЛЗ у дітей з синдромами Драве та Леннокса – Гасто у дозах 10 і 20 мг/кг на добу.

У США було проведено 11 незалежних відкритих досліджень, у яких оцінювали безпеку та ефективність КБД для лікування РЛЕ. Агрегована кількість хворих з тяжкою РЛЕ становила 214 пацієнтів (віком 1–30 років). До початку лікування КБД в якості додаткової терапії всі пацієнти приймали стабільні дози протиепілептичних ЛЗ протягом 4 тиж. Після чотирьохтижневого базового періоду пацієнтам призначили пероральний КБД (2–5 мг/кг на добу при дозуванні двічі на день). Ця доза поступово збільшувалася до досягнення непереносимості або максимальної дози 25 або 50 мг/кг на добу.

Достатні дані щодо безпеки та переносності КБД були отримані у 162 пацієнтів; 33 з синдромом Драве, 31 з синдромом Леннокса – Гасто, решта пацієнтів біли з іншими формами РЛЕ. ПР, які спостерігалися у 10% пацієнтів, включали сонливість (25%), знижений апетит (19%), діарею (19%), підвищену температуру тіла (11%). Двадцять пацієнтів (12%) повідомили про важкі ПР під час дослідження, але складно було визначити, чи були вони пов'язані з використанням КБД, або була якась інша причина. П'ять пацієнтів (3%) припинили використання КБД через ПР. Достатні дані про ефективність були отримані у 137 пацієнтів. Показником, який вимірювався, було зниження медіани частоти моторних судом. Середня частота судом фіксувалася пацієнтами та їх опікунами. Медіана частоти моторних судом була знижена на 36,5% (міжквартильний діапазон (IQR) 0–64,7) з базовою частотою 30,0 (IQR 11,0–96,0) до 15,8 (IQR 5,6–57,6) протягом періоду лікування.

Szaflarski et al. вивчали безпеку та ефективність КБД в групі, до якої включили 51 пацієнта (23 дитини і 28 дорослих) з РЛЕ⁷⁸. Майже у половини пацієнтів (49%) спостерігали зменшення кількості нападів $\geq 50\%$. Постійне поліпшення при контролі судом спостерігали протягом 6 міс дослідження. Ця група брала також участь у розширеному відкритому дослідженні з оцінки дози КБД у хворих з РЛЕ. В дослідженні брав участь 81 пацієнт (42 дитини і 39 дорослих). Після 3-місячного базового періоду пацієнти починали з дози 5 мг/кг на добу з поступовим збільшенням дози кожні 2 тиж на 5 мг/кг на добу до максимальної дози 50 мг/кг на добу. Доза КБД корелювала з ефективністю контролю судом. Трьохмісячна модель для всіх пацієнтів та шестимісячна модель для педіатричних хворих показали статистично значуще зниження судом в дозах КБД 20–25 мг/кг на добу. У дорослих

⁷⁷ O'Connell BK, Gloss D, Devinsky O. Cannabinoids in treatment-resistant epilepsy: A review. *Epilepsy Behav.* 2017 May;70(Pt B):341-348. doi: 10.1016/j.yebeh.2016.11.012. - <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1525505016306254>

⁷⁸ Szaflarski JP, Bebin E, Dewolfe J, Dure L, Gaston T, Harsanyi K, et al. Seizure response to cannabidiol in a state sponsored open-label program. AAN 2016 annual meeting abstract: 16-A-3735-AAN; 2016. - https://n.neurology.org/content/86/16_Supplement/S14.006

хворих 25-відсоткове зниження частоти судом спостерігали у 74% хворих і 50-відсоткове — у 56% хворих.

Багато корисних даних щодо ефективності КБД під час терапії РЛЕ було отримано в дослідженнях Епідолексу, який є очищеним КБД рослинного походження. GW Pharmaceuticals спонсорувала чотири плацебо-РКД з метою оцінки ефективності КБД для лікування синдрому Драве і Леннокса – Гасто. Епідолекс у дозі 20 мг/кг на добу порівнювали з плацебо. Дослідження для виявлення оптимальної дози також проводили в популяції хворих з синдромом Леннокса – Гасто, де дози Епідолексу 10 мг/кг на добу та 20 мг/кг на добу порівнювали з плацебо.

У фазі ІІІ дослідження використання КБД для лікування синдрому Драве⁷⁹ до групи увійшли 120 пацієнтів, які в середньому приймали 3 супутніх протиепілептичних засоби і у яких не було досягнуто адекватної відповіді на лікування 4 протиепілептичними засобами. Частота нападів в початковий період становила 13 на місяць. Пацієнти були рандомізовані для отримання або Епідолексу 20 мг/кг на добу (n = 61), або плацебо (n = 59) на додаток до базового лікування протиепілептичними засобами. Первинна ефективність вимірювання як зміна місячної частоти судом протягом 14-тижневого періоду лікування Епідолексом або плацебо. Середнє зниження частоти судом становило 39% у групі Епідолексу і 13% у групі плацебо (p = 0,01). Серед пацієнтів, які повідомили про ПР, 84% були легкими або помірними. Найбільш поширеними ПР, що спостерігалися у 10% пацієнтів, які отримували Епідолекс, були: сонливість, діарея, зниження апетиту, стомлюваність, підвищення температури тіла, блювання, млявість, інфекції верхніх дихальних шляхів, судоми. Загальна кількість ПР, що спостерігалися в групі Епідолексу, становила 10 випадків, а у групі плацебо – 3 випадки. Вісім пацієнтів з групи Епідолексу та 1 пацієнт з групи плацебо припинили лікування через ПР.

Синдром Леннокса – Гасто є ще однією рідкісною та важкою формою дитячої епілепсії, де досліджувався Епідолекс. У першому дослідженні використання Епідолексу при синдромі Леннокса – Гасто взяв участь 171 пацієнт (2–55 років)⁸⁰. Хворі були рандомізовані для прийому КБД 20 мг/кг на добу (n = 86) або плацебо (n = 85) на додаток до поточних протиепілептичних засобів. Первинною мірою ефективності була відсоткова зміна в частоті судом (атонічних, тонічних, тоніко-клонічних). Група де використовувався КБД мала 44% зниження частоти судом проти 22% у групі плацебо (p = 0,0135).

У другому дослідженні до групи увійшло 225 пацієнтів з РЛЕ (2–55 років), які приймали в середньому 3 протиепілептичні засоби і які попередньо лікувалися в середньому 7 різними протиепілептичними засобами. Пацієнти були рандомізовані в одну з трьох груп: Епідолекс 20 мг/кг на день (n = 76), Епідолекс 10 мг/кг на день (n = 73), або плацебо (n = 76) на додаток до поточних протиепілептичних засобів, що приймалися як стандартна терапія. Медіана зменшення кількості щомісячних судомних нападів в групі плацебо становила 17%, з Епідолексом 20 мг/кг на добу — 42% (p = 0,0047) і Епідолексом 10 мг/кг на добу — 37% (p = 0,0016).

На основі цих досліджень було зроблено висновки, що існують обґрунтовані наукові докази, які свідчать, що КБД є ефективним засобом у зниженні судомних нападів при синдромі Драве і синдромі Леннокса – Гасто.

⁷⁹ GW Pharmaceuticals Announces Positive Phase 3 Pivotal Study Results for Epidiolex (cannabidiol). London, UK; 14 March 2016 - <https://www.gwpharm.com/about/news/gw-pharmaceuticals-announces-positive-phase-3-pivotal-study-results-epidiolex>

⁸⁰ GW Pharmaceuticals Announces Positive Phase 3 Pivotal Trial Results for Epidiolex® (cannabidiol) in the Treatment of Lennox-Gastaut Syndrome. London, UK; 27 June 2016 - <https://www.gwpharm.com/about/news/gw-pharmaceuticals-announces-positive-phase-3-pivotal-trial-results-epidiolexr>

Бічний аміотрофічний склероз

Існують доклінічні дослідження, які показують вплив ЕКС у прогресуванні бічного аміотрофічного склерозу в моделях мишей. За певних умов канабіноїди, або підвищення рівня ендоканабіноїдів внаслідок фармакологічного інгібування або генетичної абляції, помірно затримують прогресування захворювання і подовжують виживаність тварин на цих моделях⁸¹.

Розрізнені несистематичні повідомлення свідчать про зниження м'язових спазмів і фасцикулярних захворювань у пацієнтів з бічним аміотрофічним склерозом (БАС), які курили канабіс або пили чай з канабісом, до того ж до 10% цих пацієнтів використовували канабіс для контролю симптомів цього захворювання⁸².

Існують два клінічних випробування канабісу для лікування симптомів, пов'язаних з БАС, і результати досліджень суперечливі. В одному чотирьохтижневому рандомізованому подвійному сліпому перехресному дослідженні 19 пацієнтів з БАС використовували дози дронабінолу (ТГК) від 2,5 до 10 мг на добу. Прийом дронабінолу (ТГК) був пов'язаний з поліпшенням сну та апетиту, але не зі зменшенням кількості судом або фасцикуляцій⁸³.

Під час використання канабісу як доповнення до терапії БАС його доза повинна титруватися до рівня комфорту. Якщо для ефективного контролю болю додатково використовують опіати, антиеметичний ефект канабісу може послабити нудоту, пов'язану із застосуванням опіоїдів. Використання канабісу здатне скоротити потребу в опіатних анальгетиках і може безпечно застосовуватися одночасно з опіоїдами, оскільки система опіоїдних рецепторів відрізняється від системи канабіноїдних рецепторів. Крім того, використання канабісу не призводить до пригнічення дихання або зниження рухливості кишечника, що є особливо корисним при цій патології. Крім болю спастичність також є основною проблемою для пацієнтів з БАС. У кількох дослідженнях було показано, що терапія канабіноїдами забезпечує принаймні суб'єктивне зниження спастичності, хоча практично всі дослідження були проведені у пацієнтів з РС)⁸⁴.

⁸¹ Rossi S, Bernardi G, Centonze D. The endocannabinoid system in the inflammatory and neurodegenerative processes of multiple sclerosis and of amyotrophic lateral sclerosis. *Exp Neurol*. 2010 Jul;224(1):92-102. doi: 10.1016/j.expneurol.2010.03.030. - <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0014488610001160?via%3Dihub>

⁸² Weber M, Goldman B, Truniger S. Tetrahydrocannabinol (THC) for cramps in amyotrophic lateral sclerosis: a randomised, double-blind crossover trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2010 Oct;81(10):1135-40. doi: 10.1136/jnnp.2009.200642. - <https://jnnp.bmj.com/content/81/10/1135.long>

⁸³ Gelinas DF, Miller RG, Abood M. Pilot study of safety and tolerability of delta 9-THC (marinol) treatment for ALS. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord* 2002;3(2):23-4.

⁸⁴ Bedlack L. Complementary and Alternative Therapies in ALS. *Neurol Clin*. 2015 Nov; 33(4): 909–936. Published online 2015 Sep 8. doi: 10.1016/j.ncl.2015.07.008 - <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4712627/>

На додаток до болю і спастичності існують інші фармакологічні ефекти канабісу, які можуть бути корисними для пацієнтів з БАС. Пацієнти з симптомами БАС і бульбарних захворювань також зазвичай мають труднощі з ковтанням слини, яка зазвичай накопичується в порожнині рота. Канабіс є потужним засобом, який знижує продукування слини. Використання канабісу швидко висушує порожнину рота і верхні дихальні шляхи, потенційно знижуючи ризик аспіраційної пневмонії і підвищуючи самопочуття пацієнта.

Канабіс також підвищує апетит і може допомогти запобігти виникненню «кахексії БАС», явище, яке відчувають деякі пацієнти, де втрата ваги є значною. Втрата ваги спричиняється атрофією м'язів і зниженням кількості їжі, яку споживає хворий. На додаток до поліпшення апетиту канабіс також може сприяти покращенню настрою і сну. Пацієнти з БАС повідомляли, що канабіс є принаймні помірно ефективним для зменшення симптомів болю, спастичності, слинотечі, втрати апетиту та поліпшення симптомів депресії⁸⁵.

Травма спинного мозку або захворювання спинного мозку

Доклінічні дослідження з залученням тварин показали існування ЕКС у спинному мозку та наявність базального ендоканабіноїдного тону у нетравмованому спинному мозку. Хоча роль ЕКС в інтактному спинному мозку лише частково відома, ендоканабіноїди модулюють анальгезію спинного мозку, а також збудливість, беручи участь у фізіологічному контролі рефлексів. Доклінічні дослідження з залученням тварин свідчать, що травма спинного мозку (ТСМ) викликає зміни активності ЕКС, які проявляються у вигляді гострого спаду продукування анандаміду і 2-арахідоноїл гліцерину (2-АГ) в епіцентрі пошкодженої ділянки. Пік рівнів ендоканабіноїдів відображає активний захисний процес, викликаний травмою. Концентрація ендоканабіноїдів повертається до базальних рівнів протягом кількох днів після травми, однак рівні 2-АГ зростають через більш тривалий час протягом наступного за травмою 28-денного періоду⁸⁶.

Блокування як ендоканабіноїдних рецепторів 1-го типу (CB1), так і 2-го (CB2) погіршує пошкодження, пов'язане з ТСМ, тоді як стимуляція цих двох канабіноїдних рецепторів має захисну дію і може також полегшити невропатичний біль, пов'язаний з ТСМ⁸⁷.

⁸⁵ Amtmann D, Weydt P, Johnson KL, Jensen MP, Carter GT. Survey of cannabis use in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Am J Hosp Palliat Care*. 2004 Mar-Apr;21(2):95-104. - <https://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1177/104990910402100206>

⁸⁶ Arevalo-Martin A, Molina-Holgado E, Garcia-Ovejero D. Cannabinoids to treat spinal cord injury. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2016 Jan 4;64:190-9. doi: 10.1016/j.pnpbp.2015.03.008. - <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0278584615000573?via%3Dihub>

⁸⁷ Garcia-Ovejero D, Arevalo-Martin A, Petrosino S, Docagne F, Hagen C, Bisogno T, Watanabe M, Guaza C, Di Marzo V, Molina-Holgado E. The endocannabinoid system is modulated in response to spinal cord injury in rats. *Neurobiol Dis*. 2009 Jan;33(1):57-71. doi: 10.1016/j.nbd.2008.09.015. - <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0969996108002258?via%3Dihub>

В одному пілотному дослідженні повідомлялось про сприятливий вплив КБД на відновлення рухової функції та зменшення ступеня травматизму після ТСМ у миші⁸⁸. Були також різноманітні несистемні повідомлення пацієнтів, які вживали канабіс, про суб'єктивне поліпшення симптоматики ТСМ⁸⁹.

Однак попри дані досліджень з залученням тварин і різноманітні несистемні повідомлення все ж існує обмежена клінічна інформація щодо застосування канабісу та канабіноїдів для лікування симптомів, пов'язаних з ТСМ, таких як біль, спастичність, м'язові спазми, нетримання сечі та труднощі зі сном. У подвійних сліпих перехресних плацебо-контрольованих дослідженнях перорального ТГК та/або набіксимолів виявили помірне поліпшення болю, спастичності, м'язових спазмів і якості сну у пацієнтів з ТСМ^{90,91}.

Рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване паралельне дослідження з використанням щонайменше 15–20 мг ТГК на добу (середні добові дози 31 мг ТГК перорально, або 43 мг Δ^9 -ТГК-гемісукцинату ректально) показало статистично значуще поліпшення показників спастичності у хворих з ТСМ⁹². Подвійне сліпе плацебо-контрольоване перехресне дослідження з використанням набілону (0,5 мг два рази на добу) у хворих з ТСМ також показало поліпшення симптомів спастичності порівняно з плацебо⁹³.

Рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване перехресне клінічне випробування інгаляцій канабісу показало знеболюючу та антиспастичну дію канабісу у пацієнтів із ТСМ⁹⁴. У цьому клінічному дослідженні 42 пацієнтам з невропатичним болем при ТСМ (більшість з яких використовували канабіс на час дослідження або перед дослідженням) вводили від 8 до 12 інгаляцій плацебо канабісу, канабісу, що містив або низький (2,9%), або високий (6,7%) рівень ТГК протягом 8 год сеансу лікування (400 мг висушеного матеріалу канабісу, температура випаровування 185 °C).

⁸⁸ Kwiatkowski M, Guimarães FS, Del-Bel E. Cannabidiol-treated rats exhibited higher motor score after cryogenic spinal cord injury. *Neurotox Res.* 2012 Apr;21(3):271-80. doi: 10.1007/s12640-011-9273-8. - <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs12640-011-9273-8>

⁸⁹ Malec J, Harvey RF, Cayner JJ. Cannabis effect on spasticity in spinal cord injury. *Arch Phys Med Rehabil.* 1982 Mar;63(3):116-8. - <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6978699>

⁹⁰ Maurer M, Henn V, Dittrich A, Hofmann A. Delta-9-tetrahydrocannabinol shows antispastic and analgesic effects in a single case double-blind trial. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 1990;240(1):1-4. - <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2175265>

⁹¹ Wade DT, Robson P, House H, Makela P, Aram J. A preliminary controlled study to determine whether whole-plant cannabis extracts can improve intractable neurogenic symptoms. *Clin Rehabil.* 2003 Feb;17(1):21-9. - <https://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1191/0269215503cr581oa>

⁹² Hagenbach U, Luz S, Ghafoor N, Berger JM, Grotenhermen F, Brenneisen R, Mäder M. The treatment of spasticity with Delta9-tetrahydrocannabinol in persons with spinal cord injury. *Spinal Cord.* 2007 Aug;45(8):551-62. - <https://www.nature.com/articles/3101982>

⁹³ Pooyania S, Ethans K, Szturm T, Casey A, Perry D. A randomized, double-blinded, crossover pilot study assessing the effect of nabilone on spasticity in persons with spinal cord injury. *Arch Phys Med Rehabil.* 2010 May;91(5):703-7. doi: 10.1016/j.apmr.2009.12.025. - [https://www.archives-pmr.org/article/S0003-9993\(10\)00072-9/fulltext](https://www.archives-pmr.org/article/S0003-9993(10)00072-9/fulltext)

⁹⁴ Wilsey B, Marcotte TD, Deutsch R, Zhao H, Prasad H, Phan A. An Exploratory Human Laboratory Experiment Evaluating Vaporized Cannabis in the Treatment of Neuropathic Pain From Spinal Cord Injury and Disease. *J Pain.* 2016 Sep;17(9):982-1000. doi: 10.1016/j.jpain.2016.05.010. - <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5007175/>

400 мг висушеного канабісу поміщали в вапоризатор, випаровували 45,9 мг (діапазон (29,9–83,8 мг) канабісу меншої міцності і 56,3 мг (діапазон (15,7 –172,9 мг) канабісу більшої міцності. Така кількість відповідає середній дозі інгаляції, яка потрапила в організм людини, від 1,3 до 3,8 мг ТГК (діапазон (0,86–11,6) мг ТГК). Середні концентрації ТГК в плазмі крові становили 23 нг/мл (пік — 68,5 нг/мл) для 2,9% канабісу і 47 нг/мл (пік — 177 нг/мл) для 6,7% канабісу через 3 год після першого з чотирьох циклів інгаляцій.

Починаючи з другого циклу, додатково використовували від 4 до 8 інгаляцій. Інтенсивність болю (первинний результат) зменшувалась і статистично достовірно відрізнялася від плацебо для обох видів канабісу зі збільшенням міцності ТГК в канабісі після першої години після інгаляції (цикл інгаляцій 1 з 4). Інтенсивність болю зменшувалась і в подальшому порівняно з плацебо і після другого циклу інгаляцій. Полегшення болю показало статистично значущу різницю між інгаляцією канабісу як з низьким, так і з високим рівнем ТГК порівняно з плацебо. Показник NNT (кількість пацієнтів, які потребували лікування) для досягнення 30% зниження інтенсивності болю протягом 8-годинного сеансу лікування становила 4 для нижчої (2,9%) міцності канабісу і 3 для канабісу з більшою міцністю (6,7%) порівняно з плацебо. Наприклад, для невропатичного болю NNT для прегабаліну становить 3,9, а для габапентину – 3,8. Обидва види канабісу забезпечили статистично значущі поліпшення симптомів болю при різних дескрипторах болю (гострий, печіння, ниючий, холодний, чутливий, неприємний, глибокий або поверхневий біль), але тільки більш міцний ТГК канабіс забезпечував короточасне полегшення свербіння.

Проаналізувавши дослідження, можна зробити висновок, що канабіс є ефективним методом лікування хронічного болю та спастичності у хворих з ТСМ.

Черепно-мозкова травма. Внутрішньочерепний крововилив. Геморагічний інсульт. Ішемічний інсульт. Нейропротекторна та антиоксидантна дія.

Черепно-мозкова травма (ЧМТ) — стан, що виникає внаслідок травматичного ушкодження головного мозку, його оболонок, судин, кісток черепа і зовнішніх покривів голови. До тяжкої ЧМТ належить забиття та стиснення головного мозку, внутрішньочерепні крововиливи.

Травматичні ушкодження черепа та головного мозку становлять 30–40% усіх травм і посідають перше місце за показниками летальності та інвалідизації серед осіб працездатного віку. За даними ВООЗ у світі щорічно ЧМТ отримують понад 10 млн осіб. Поширеність усіх травм, отруєнь та деякі інші наслідки дії зовнішніх чинників в

Україні серед всього населення в 2007 р. становила 5192,5 на 100 тис. населення, у 2012 р. — 4997,0 на 100 тис. населення, з них 4708,0 на 100 тис. населення з діагнозом, встановленим уперше в житті. ЧМТ щорічно становить у різних регіонах України від 2,3 до 6 випадків (в середньому 4–4,2 на 1 тис. населення). Щорічно в Україні від ЧМТ помирає 10–11 тис. осіб, тобто рівень смертності становить 2,4 на 10 тис.⁹⁵.

Відповідно до даних, наведених в Уніфікованому протоколі екстреної медичної допомоги «Геморагічний інсульт (внутрішньомозкова гематома, аневризмальний субарахноїдальний крововилив)»⁹⁶ та Уніфікованому протоколі медичної допомоги «Ішемічний інсульт» (екстрена, первинна, вторинна (спеціалізована) медична допомога, медична реабілітація)⁹⁷, Україна належить до тих країн, де показник частоти розвитку інсульту вищий, ніж середній показник у Європі. Щороку вперше хворіють на мозковий інсульт від 100 до 120 тис. жителів країни.

Так, за даними офіційної статистики МОЗ України у 2011 р. 110 753 особи перенесли інсульт і 39 692 з них померли. Показник захворюваності внаслідок мозкового інсульту у 2011 р. становив 294,6 на 100 тис. населення, а показник смертності від інсульту – 86,6 на 100 тис. населення. Більше третини усіх мозкових інсультів сталися у людей працездатного віку.

Інсульт залишається основною причиною інвалідизації населення країни. Це захворювання є тягарем для сім'ї хворого, що значно знижує якість життя та працездатний потенціал оточуючих. Тільки 10% хворих повертаються до роботи, 20% — потребують сторонньої допомоги, у 30% розвивається порушення пам'яті та уваги. Це проблема, яка має велике соціально-економічне значення.

Геморагічний інсульт являє собою найбільш руйнівний тип інсульту, який вірогідно частіше призводить до смертності та тяжкої інвалідизації. Співвідношення ішемічних інсультів до геморагічних в Україні становить від 4:1 до 3:1, тоді як у розвинутих країнах світу — від 7:1 до 4:1. Показник смертності протягом 30 діб після геморагічного інсульту становить від 30 до 55%.

Так як проблеми ЧМТ та інсультів є нагальними проблемами в системах охорони здоров'я у світі, відбувається постійний пошук ЛЗ, які мають нейропротекторні та антиоксидантні властивості, які можуть покращити прогнози виживання та реабілітації хворих з ЧМТ та інсультами.

⁹⁵ Уніфікований клінічний протокол екстреної медичної допомоги. Черепно-мозкова травма. Затверджено наказом Міністерства охорони здоров'я 15 січня 2014 року № 34 - http://mtd.dec.gov.ua/index.php/uk/haluzevi-standarty-ta-klinichni-nastanovy/item/download/74_2bc22d26e772b4d92ecce67ba587fabd

⁹⁶ Уніфікований клінічний протокол екстреної медичної допомоги. «Геморагічний інсульт (внутрішньомозкова гематома, аневризмальний субарахноїдальний крововилив). Затверджено наказом Міністерства охорони здоров'я 15 січня 2014 року № 34 - http://mtd.dec.gov.ua/images/dodatki/2014_275_GI/2014_275_YKPMd_GI.pdf

⁹⁷ Уніфікований клінічний протокол медичної допомоги. Ішемічний інсульт» (екстрена, первинна, вторинна (спеціалізована) медична допомога, медична реабілітація. Затверджено наказом Міністерства охорони здоров'я 03.08.2012 № 602 - http://mtd.dec.gov.ua/images/dodatki/2012_602/2012_602dod4ykpmd.pdf

Вивчення нейропротекторних властивостей канабісу та препаратів канабісу почалося в Північній Америці ще з 1970-х років. Так як антиоксидантна та нейропротекторна дія канабіноїдів виявилася перспективним напрямком, уряд США запатентував розробки та можливе використання канабіноїдів як антиоксидантів та нейропротекторів (Патент US6630507B1: Канабіноїди як антиоксиданти і нейропротектори)⁹⁸. В патенті зазначено: «Встановлено, що канабіноїди мають антиоксидантні властивості, не пов'язані з антагонізмом рецептора NMDA. Ця нова властивість робить канабіноїди корисними при лікуванні та профілактиці широкого спектру захворювань, пов'язаних з оксидантними порушеннями, таких як ішемічні, вікові, запальні та аутоімунні захворювання. Виявлено, що канабіноїди мають особливе застосування в якості нейропротекторів, наприклад, у обмеженні неврологічного пошкодження після ішемічних інсультів, геморагічних інсультів і травм, а також при лікуванні нейродегенеративних захворювань, таких як хвороба Альцгеймера, хвороба Паркінсона і ВІЛ-деменція. Непсихоактивні канабіноїди, такі як канабідіол, є особливо корисними для використання у цих груп хворих, оскільки вони уникають токсичності, яка зустрічається при використанні психоактивних канабіноїдів у високих дозах».

Антиоксидантні та нейропротекторні властивості канабіноїдів пов'язані з впливом ЕКС на ці процеси. Центральні канабіноїдні рецептори 1-го типу (CB1) пов'язані з кількома шляхами передачі сигналу, включаючи G-білки, які інгібують кальцієві канали N-типу, які запускають механізм вивільнення нейромедіаторів. Ці канали беруть участь у вивільненні збуджуючого нейромедіатора L-глутамату, який спричиняє загибель нейронів внаслідок інсульту, гіпоксії, гіпоглікемії й епілепсії. У культурах гіпокампа канабіноїди-агоністи рецепторів CB1 і G-білків інгібують вивільнення глутаматів, що знижує глутамат-опосередковане пошкодження нейронів⁹⁹.

При ЧМТ також вивільняються шкідливі нейромедіатори, що призводять до вторинного пошкодження нейронів головного мозку. Водночас вивільняються нейропротекторні медіатори і баланс між цими класами нейромедіаторів визначає прогноз виживання після травми. Було показано, що ендогенні мозкові канабіноїди анандамід і 2-АГ утворюються після ЧМТ у щура і миші, і при введенні після ЧМТ вони зменшують пошкодження мозку. У випадку 2-АГ кращі результати спостерігаються у разі якщо 2-АГ вводиться разом зі складними ефірами гліцерину жирних кислот. Було виявлено значне зниження набряку мозку, краще клінічне одужання, знижений обсяг інфаркту і зниження загибелі клітин гіпокампа при

⁹⁸ Cannabinoids as antioxidants and neuroprotectants. US6630507B1 United States patent - <https://patents.google.com/patent/US6630507>

⁹⁹ Nagayama T, Sinor AD, Simon RP, Chen J, Graham SH, Jin K, Greenberg DA. Cannabinoids and neuroprotection in global and focal cerebral ischemia and in neuronal cultures. J Neurosci. 1999 Apr 15;19(8):2987-95. - <http://www.jneurosci.org/content/19/8/2987.long>

введенні 2-АГ. Цей новий нейропротекторний механізм може включати інгібування медіаторів запальної реакції. 2-АГ є також потужним модулятором судинного тону та протидією ендотелін індукованій вазоконстрикції, яка погіршує пошкодження мозку. Окрім того, цей механізм може допомогти відновити кровопостачання пошкодженого мозку¹⁰⁰. Хоча вже існують обмежені дослідження нейропротекторних та антиоксидантних ефектів канабіноїдів при ЧМТ та пошкодженнях головного мозку у людини, на жаль, їх небагато.

В одному з епідеміологічних досліджень ставили за мету встановити зв'язок між впливом ТГК у пацієнта з ЧМТ на смертність від ЧМТ. Проводили трирічний ретроспективний огляд даних реєстру хворих в медичному центрі Каліфорнійського університету в Лос-Анджелесі (UCLA Medical Center)¹⁰¹. Виявляли хворих з ЧМТ, які мали позитивні токсикологічні тести на ТГК. ТГК-позитивну групу порівнювали з ТГК-негативною групою по відношенню до механізму ушкодження, тяжкістю травми і рівнем смертності. Логістичну регресію використовували для визначення незалежного зв'язку зі смертністю. Було проаналізовано історії хвороб 446 пацієнтів, які відповідали всім критеріям включення. Позитивний тест на ТГК був у 18,4% хворих. Загальна смертність становила 9,9%. Однак смертність у групі з ТГК-позитивним тестом (2,4%) була значно нижчою порівняно зі смертністю у групі з ТГК-негативним тестом (11,5%, $P = 0,012$).

Після коригування відмінностей між досліджуваними когортами шляхом логістичної регресії було підтверджено, що наявність ТГК в організмі хворих була пов'язана з виживаністю після ЧМТ (ВР 0,224; ДІ 95% 0,051–0,991; $P = 0,049$). На основі цих даних зробили висновок, що у дорослих пацієнтів наявність ТГК в організмі була пов'язана зі зниженою смертністю внаслідок ЧМТ. Якщо підсумувати результати цього дослідження, то пацієнти з ЧМТ, які мали позитивний тест на ТГК, мали кращий показник виживаності порівняно з пацієнтами з ЧМТ, у яких був негативний тест на ТГК.

В обсерваційному дослідженні, у якому вивчали зв'язок між використанням канабісу та результатами лікування хворих з внутрішньочерепними кровотечами ($n = 725$) було виявлено, що хворі з позитивним тестом на використання канабісу показали кращі результати лікування згідно з модифікованою шкалою Ранкіна (загальний ВР, 0,544; 95% ДІ 0,330–0,895)¹⁰². У своєму аналізі автори скорегували змінні, які могли бути

¹⁰⁰ Mechoulam R, Spatz M, Shohami E. Endocannabinoids and neuroprotection. Sci STKE. 2002 Apr 23;2002(129):re5. - <https://stke.sciencemag.org/content/2002/129/re5.long>

¹⁰¹ Nguyen BM, Kim D, Bricker S, Bongard F, Neville A, Putnam B, Smith J, Plurad D. Effect of marijuana use on outcomes in traumatic brain injury. Am Surg. 2014 Oct;80(10):979-83. - <https://www.ingentaconnect.com/content/sesc/tas/2014/00000080/00000010/art00015%3bjsessionid=1c7efbfxin97g.x-ic-live-02>

¹⁰² Di Napoli M, Zha AM, Godoy DA, Masotti L, Schreuder FH, Popa-Wagner A, Behrouz R; MNEMONICH Registry. Prior Cannabis Use Is Associated with Outcome after Intracerebral Hemorrhage. Cerebrovasc Dis. 2016;41(5-6):248-55. doi: 10.1159/000443532. - <https://www.karger.com/Article/Abstract/443532>

важливими в результатах лікування внутрішньочерепних кровотеч, такі як вік, стать, показники шкали коми і застосування антикоагулянтів.

Стосовно КБД, то поки що існують тільки доклінічні дослідження, які підтверджують його нейропротекторну та антиоксидантну дію. В одному із досліджень вивчали нейропротекторну та антиоксидантну дію КБД та інших канабіноїдів в культурах кортикальних нейронів, які піддавались дії токсичних рівнів нейромедіатора глутамату¹⁰³. В результаті дослідження було виявлено, що як психоактивний ТГК, так і непсихоактивний КБД знижували нейротоксичність, опосередковану рецепторами NMDA, AMPA и kainate. На нейропротекцію не впливали антагоністи канабіноїдних рецепторів, що вказує на те, що механізм нейропротекторної дії ТГК та КБД не залежить від їх впливу на канабіноїдні рецептори. Токсичність глутамату може бути знижена антиоксидантами.

Використання циклічної вольтамперометрії і моделі оксидантного ушкодження на основі фентон реакції продемонструвало, що КБД, ТГК та інші канабіноїди є потужними антиоксидантами. Як доказ того, що канабіноїди можуть діяти як антиоксиданти в нейрональних культурах, КБД продемонстрував зниження токсичності гідропероксиду в нейронах. У порівняльному випробуванні можливостей різних антиоксидантів в запобіганні токсичності глутамату КБД перевершував обидва відомих антиоксиданти — токоферол і аскорбат в захисній здатності. У нещодавніх попередніх дослідженнях на моделі щурячої ішемії головного мозку висунули припущення, що КБД може бути принаймні таким же ефективним не тільки *in-vitro*, але й *in-vivo*.

Проаналізувавши дослідження, які були наявні на січень 2017 року, у Національній академії наук, інженерії та медицини США дійшли висновку, що «існує обмежена кількість даних зв'язку між канабіноїдами та кращими результатами лікування ЧМТ або внутрішньочерепної кровотечі (тобто, зниження смертності та інвалідності)».

Однак необхідні більш вичерпні спостережні дослідження або РКД, щоб можна було зробити остаточні висновки про силу нейропротекторної дії канабіноїдів, стандартний режим їх застосування при цих патологіях перед тим як розглядати можливість їх включення у стандарти та протоколи лікування ЧМТ, геморагічних та ішемічних інсультів.

Психічні та психологічні розлади

¹⁰³ Hampson AJ, Grimaldi M, Lolic M, Wink D, Rosenthal R, Axelrod J. Neuroprotective antioxidants from marijuana. Ann N Y Acad Sci. 2000;899:274-82. - <https://nyaspubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1749-6632.2000.tb06193.x?sid=nlm%3Apubmed>

Тривожні розлади

В чинних психіатричних класифікаціях найчастіше виділяють шість основних типів тривожних розладів^{104 105}:

- генералізований тривожний розлад;
- obsесивно-компульсивний розлад;
- панічний розлад;
- фобії;
- посттравматичний стресовий розлад;
- соціальний тривожний розлад.

Щорічно близько 40 млн американців віком старше 18 років (близько 18%) страждають на тривожні розлади. Майже кожна четверта доросла людина протягом життя відчувала помітну тривожність, а в кожній шостій тривога виникала щорічно (Kessler et al.). Наразі в США тривожні розлади посідають 6-те місце серед причин втрати працездатності дорослого населення, незалежно від рівня їхнього життя¹⁰⁶. Стосовно даних щодо поширюваності тривожних розладів у світі існують дуже великі розбіжності. В огляді «Епідеміологія тривожних розладів: від опитувань до нозології» (Dan J. Stein et al., 2017)¹⁰⁷ розглядали системні огляди та метарегресії, які підтвердили відмінності в поширеності тривожних розладів у світі. Автори огляду підкреслили, що існує значна невизначеність щодо оцінок, і запропонували дані стосовно поточної загальної поширеності тривожних розладів 7,3% (4,8–10,9)%. Причинами таких розбіжностей можуть бути:

- відмінності між країнами у ставленні до психічних захворювань, які можуть виражатися в небажанні визнавати симптоми психічних розладів;
- психічні розлади можуть виражатися і переживатися різними шляхами в різних контекстах і анкети обстеження можуть недостатньо враховувати ці відмінності;
- діагностичні інтерв'ю, що використовуються в епідеміологічних дослідженнях, можуть містити помилки в способах формулювання запитань, які вводять упередження, окрім того, самі запитання можуть відрізнятися в різних країнах;
- польові умови в цих дослідженнях (наприклад, суворість підготовки інтерв'юєрів, моніторинг контролю якості та вибірка) можуть відрізнятися в різних країнах таким чином, що призводять до значущих відмінностей оцінки поширеності цих розладів;
- реальні відмінності в поширеності психічних розладів у різних країнах, що відображає важливі відмінності чинників ризику та стійкості.

У зв'язку з переліченими розбіжностями в епідеміології та діагностуванні тривожних розладів у світі дуже важко визначити ефективність будь-яких засобів лікування. Відомо, що антидепресанти і бензодіазепіни є основними фармакологічними методами лікування зазначених розладів, однак 40–

¹⁰⁴ What Are Anxiety Disorders? American Psychiatric Association. 2017 - <https://www.psychiatry.org/patients-families/anxiety-disorders/what-are-anxiety-disorders>

¹⁰⁵ М.М. Орос, Ю.С. Бучок, С.Ю. Бучок, С.В. Орос. Генералізований тривожний розлад: сучасна практика подолання. НейроNews 9 (92) ' 2017 - <https://neuronews.com.ua/ua/issue-article-1969/Generalizovaniy-trivozhniy-rozlad-suchasna-praktika-podolannya#gsc.tab=0>

¹⁰⁶ National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine. 2017. The Health Effects of Cannabis and Cannabinoids: The Current State of Evidence and Recommendations for Research. Washington, DC: The National Academies Press. <https://doi.org/10.17226/24625>. (<https://www.nap.edu/catalog/24625/the-health-effects-of-cannabis-and-cannabinoids-the-current-state>)

¹⁰⁷ Dan J. Stein, Kate M. Scott, Peter de Jonge, Ronald C. Kessler. Epidemiology of anxiety disorders: from surveys to nosology and back. Dialogues Clin Neurosci. 2017 Jun; 19(2): 127–136. - <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5573557/>

60% пацієнтів не отримують повного полегшення симптомів у разі використання цих класів ЛЗ.¹⁰⁸ Таким чином, можна стверджувати, що існує нагальна потреба в розробці альтернативних методів лікування. У зв'язку з цим зростає інтерес до вивчення канабісу, ЛЗ на основі канабісу та ЕКС як важливої складової комплексної схеми, що бере участь у контролі відповідей на тривогу.

У звіті «Вплив канабісу та канабіноїдів на здоров'я» (The Health Effects of Cannabis and Cannabinoids)¹⁰⁹ Національної академії наук, інженерії та медицини США, розглядали питання: «Чи є канабіс або канабіноїди ефективним засобом для поліпшення симптомів тривоги?».

Огляд Whiting et al. (2015) був останнім якісним документом, який існував станом на січень 2017 року. У цьому огляді було виявлено одне рандомізоване дослідження, у якому порівнювали лікування 600 мг КБД з плацебо у 24 учасників з генералізованим соціальним тривожним розладом. Використання КБД порівняно з плацебо під час модельованого тесту публічних виступів було пов'язане з поліпшенням показників настрою за ВАШ (середня відмінність від базового рівня — 16,52, $p = 0,01$). У чотири інших РКД (232 учасники) були включені пацієнти з хронічним боєм, які повідомляли про симптоми тривоги. Канабіноїдами, які досліджувалися, були: дронабінол, 10–20 мг на добу; набілон — максимальна доза 2 мг на добу; набіксимоли — максимальна доза 4–48 розпилювань на добу. Результати оцінювали від 8 год до 6 тиж після рандомізації. Три з чотирьох досліджень були оцінені як такі, що мали високий ризик упередженості. Ці випробування показали більшу короткотермінову користь щодо полегшення симптомів тривоги під час застосування канабіноїдів, ніж плацебо.

Таким чином, станом на січень 2017 року були обмежені докази того, що КБД покращує симптоми тривоги у пацієнтів з соціальним тривожним розладом. Ці позитивні результати обмежені слабкими сторонами в дослідженні (наприклад, неадекватним описом рандомізації та описом приховування розподілу), єдиною дозою КБД і невизначеністю його застосування у разі інших тривожних розладів. Також обмежені докази свідчать про короточасні переваги у пацієнтів з хронічним боєм і пов'язаними з ним симптомами тривоги. Навпаки, дані з обсерваційних досліджень виявили помірні докази того, що щоденне використання канабісу (який містить ТГК) може бути пов'язане з підвищеними симптомами тривоги, щоденне використання великих доз канабісу (з ТГК) може бути пов'язане з соціальною фобією. У більш пізніх та ретельніше спланованих оглядах було виявлено вищу ефективність використання канабісу та засобів на основі канабісу в полегшенні тривожних розладів, особливо коли проводили диференціацію між дією КБД та ТГК. Щоб диференціювати ефекти КБД та ТГК проводили дослідження, у яких оцінювали вплив однократного прийому КБД для послаблення тривожних станів, які може викликати прийом ТГК¹¹⁰. Дослідження показали, що КБД знижує тривожність, індуковану ТГК. Це дало змогу дійти висновку, що високі дози ТГК є стресором, який може викликати тривогу, якій протидіє КБД¹¹¹.

¹⁰⁸ Scherma M, Masia P, Deidda M, Fratta W, Tanda G, Fadda P. New Perspectives on the Use of Cannabis in the Treatment of Psychiatric Disorders. *Medicines* (Basel). 2018 Oct 2;5(4). pii: E107. doi: 10.3390/medicines5040107. - <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6313625/>

¹⁰⁹ National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine. 2017. The Health Effects of Cannabis and Cannabinoids: The Current State of Evidence and Recommendations for Research. Washington, DC: The National Academies Press. <https://doi.org/10.17226/24625>. (<https://www.nap.edu/catalog/24625/the-health-effects-of-cannabis-and-cannabinoids-the-current-state>)

¹¹⁰ White CM. A Review of Human Studies Assessing Cannabidiol's (CBD) Therapeutic Actions and Potential. *J Clin Pharmacol*. 2019 Feb 7. doi: 10.1002/jcph.1387. - <https://accp1.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/jcph.1387>

¹¹¹ Sagnik Bhattacharyya, Paul D Morrison, Paolo Fusar-Poli, Rocio Martin-Santos, Stefan Borgwardt, Toby Winton-Brown, Chiara Nosarti, Colin M O' Carroll, Marc Seal, Paul Allen, Mitul A Mehta, James M Stone, Nigel Tunstall, Vincent Giampietro, Shitij Kapur,

Результати функціональних нейровізуальних досліджень свідчать про диференційні ефекти впливу на мозковий кровоток, які були пов'язані з введенням КБД порівняно з тими, які спостерігалися під час прийому плацебо або ТГК¹¹². Дослідження зображень головного мозку, отримані методом однофотонної емісійної комп'ютерної томографії (СПЕКТ), показали, що на відміну від плацебо КБД знизив регіональний мозковий кровотік в лімбічних і паралімбічних кортикальних зонах, які беруть участь у патофізіології тривоги¹¹³. Більше того, рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження показало, що 600 мг КБД послаблює активність мозку (реакція залежить від рівня оксигенації в крові) у цих кортикальних регіонах у відповідь на стимули, які викликають тривогу¹¹⁴.

Принаймні у 10 клінічних випробуваннях досліджували гострі анксиолітичні властивості КБД¹¹⁵. Насправді, все більше доказів свідчить на користь того, що чистий КБД у дозах 300–600 мг може бути ефективним у зниженні гострої експериментально-індукованої соціальної тривожності. Хоча клінічні результати, пов'язані з анксиолітичними ефектами КБД, в даний час обмежені гострими експериментальними моделями соціальної тривожності¹¹⁶, є одне обсерваційне (спостережене) дослідження 100 пацієнтів, які повідомили, що вони використовували канабіс для лікування таких станів, як РС, хронічний біль, нудота, рак і психологічні проблеми. В дослідженні було показано, що пацієнти, які використовували канабіс з концентрацією канабіноїдів 6% ТГК і 7,5% КБД (тобто з «низьким рівнем ТГК»), повідомляли про значно менше занепокоєння і пригнічення (тобто відчуття ослаблення, суму, пригніченості). Вони також повідомляли про менше стимулювання апетиту порівняно з тими, які повідомляли про використання канабісу з «високим рівнем ТГК» (19% ТГК, <1% КБД) або канабісу з «середнім рівнем ТГК» (12% ТГК, <1% КБД)¹¹⁷.

В огляді «Нові перспективи використання канабісу у лікуванні психічних розладів» (Maria Scherma et al., 2018)¹¹⁸, були зроблені позитивні висновки стосовно використання канабісу та засобів на основі канабісу в поліпшенні симптоматики тривожних розладів. Попри зростаючу базу знань щодо нейробиології та нейропсихіатричних розладів, високий відсоток пацієнтів не реагує на терапевтичні

Robin M Murray, Antonio W Zuardi, José A Crippa, Zerrin Atakan, and Philip K McGuire. Opposite Effects of Δ -9-Tetrahydrocannabinol and Cannabidiol on Human Brain Function and Psychopathology. *Neuropsychopharmacology*. 2010 Feb; 35(3): 764–774. - <https://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1177/026988119300700112>

¹¹² Blessing EM, Steenkamp MM, Manzanares J, Marmar CR. Cannabidiol as a Potential Treatment for Anxiety Disorders. *Neurotherapeutics*. 2015 Oct;12(4):825-36. doi: 10.1007/s13311-015-0387-1. - <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4604171/>

¹¹³ Crippa JA, Zuardi AW, Garrido GE, Wichert-Ana L, Guarnieri R, Ferrari L, Azevedo-Marques PM, Hallak JE, McGuire PK, Filho Busatto G. Effects of cannabidiol (CBD) on regional cerebral blood flow. *Neuropsychopharmacology*. 2004 Feb;29(2):417-26. - <https://www.nature.com/articles/1300340>

¹¹⁴ Fusar-Poli P, Crippa JA, Bhattacharyya S, Borgwardt SJ, Allen P, Martin-Santos R, Seal M, Surguladze SA, O'Carroll C, Atakan Z, Zuardi AW, McGuire PK. Distinct effects of Δ 9-tetrahydrocannabinol and cannabidiol on neural activation during emotional processing. *Arch Gen Psychiatry*. 2009 Jan;66(1):95-105. doi: 10.1001/archgenpsychiatry.2008.519. - <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19124693>

¹¹⁵ Blessing EM, Steenkamp MM2, Manzanares J, Marmar CR2. Cannabidiol as a Potential Treatment for Anxiety Disorders. *Neurotherapeutics*. 2015 Oct;12(4):825-36. doi: 10.1007/s13311-015-0387-1. - <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4604171/>

¹¹⁶ Blessing EM, Steenkamp MM2, Manzanares J, Marmar CR2. Cannabidiol as a Potential Treatment for Anxiety Disorders. *Neurotherapeutics*. 2015 Oct;12(4):825-36. doi: 10.1007/s13311-015-0387-1. - <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4604171/>

¹¹⁷ Brunt TM, van Genugten M, Höner-Snoeken K, van de Velde MJ, Niesink RJ. Therapeutic satisfaction and subjective effects of different strains of pharmaceutical-grade cannabis. *J Clin Psychopharmacol*. 2014 Jun;34(3):344-9. doi: 10.1097/JCP.000000000000129. - https://journals.lww.com/psychopharmacology/Abstract/2014/06000/Therapeutic_Satisfaction_and_Subjective_Effects_of.14.aspx

¹¹⁸ Maria Scherma, Paolo Masia, Matteo Deidda, Walter Fratta, Gianluigi Tanda, and Paola Fadda. New Perspectives on the Use of Cannabis in the Treatment of Psychiatric Disorders. *Medicines (Basel)*. 2018 Dec; 5(4): 107. doi: 10.3390/medicines5040107 - <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6313625/#B82-medicines-05-00107>

втручання першої лінії, тому є потреба в нових, більш ефективних методах лікування. ЕКС відіграє ключову роль у емоційних реакціях і функціях пізнання, тому як клінічні, так і доклінічні дослідження дають змогу припустити, що порушення регуляції нейрональної сигналізації ЕКС може бути залучена до патофізіології цих розладів^{119,120}.

Таким чином, терапевтичні стратегії, засновані на ЛЗ, які модулюють ендоканабіноїдну сигналізацію, можуть бути корисні під час лікування нейропсихічних розладів. Канабіс використовувався протягом тисячоліть для терапевтичних цілей і існують повідомлення про його використання як форми самолікування для полегшення нейропсихіатричних симптомів (наприклад тривоги, депресії та манії)^{121, 122}. Водночас епідеміологічні дослідження послідовно демонструють, що «важке використання» канабісу може бути пов'язане з виникненням небажаних психіатричних ПР, особливо і, в першу чергу, у людей з ризиком психозу або з порушеннями настрою^{123, 124}.

Як відомо, канабіс містить різні фітоканабіноїди, серед яких основними складовими є ТГК і КБД. ТГК є головним психоактивним компонентом і активним інгредієнтом, відповідальним як за психотичні, так і афективні стани психіки^{125, 126}. На відміну від цього КБД являє собою непсихоактивний компонент рослини і має антипсихотичні властивості та є анкісіолітиком^{127,128,129}.

¹¹⁹ Fernández-Ruiz J, Hernández M, Ramos JA. Cannabinoid-dopamine interaction in the pathophysiology and treatment of CNS disorders. *CNS Neurosci Ther.* 2010 Jun;16(3):e72-91. doi: 10.1111/j.1755-5949.2010.00144.x. -

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1755-5949.2010.00144.x>

¹²⁰ Rubino T, Zamberletti E, Parolaro D. Endocannabinoids and Mental Disorders. *Handb Exp Pharmacol.* 2015;231:261-83. doi: 10.1007/978-3-319-20825-1_9. - https://link.springer.com/chapter/10.1007%2F978-3-319-20825-1_9

¹²¹ Turna J, Patterson B, Van Ameringen M. Is cannabis treatment for anxiety, mood, and related disorders ready for prime time? *Depress Anxiety.* 2017 Nov;34(11):1006-1017. doi: 10.1002/da.22664. -

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/da.22664>

¹²² Ashton C.H., Moore P.B., Gallagher P., Young A.H. Cannabinoids in bipolar affective disorder: A review and discussion of their therapeutic potential. *J. Psychopharmacol.* 2005;19:293–300. doi: 10.1177/0269881105051541. -

<https://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1177/0269881105051541>

¹²³ D'Souza D.C., Abi-Saab W.M., Madonick S., Forselius-Bielen K., Doersch A., Braley G., Gueorguieva R., Cooper T.B., Krystal J.H. Delta-9-tetrahydrocannabinol effects in schizophrenia: Implications for cognition, psychosis, and addiction. *Biol. Psychiatry.* 2005;57:594–608. doi: 10.1016/j.biopsych.2004.12.006. -

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0006322304013101>

¹²⁴ Lev-Ran S., Roerecke M., Le Foll B., George T.P., McKenzie K., Rehm J. The association between cannabis use and depression: A systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *Psychol. Med.* 2014;44:797–810. doi:

10.1017/S0033291713001438. - <https://www.cambridge.org/core/journals/psychological-medicine/article/association-between-cannabis-use-and-depression-a-systematic-review-and-metaanalysis-of-longitudinal-studies/B144B7AE5A3D973289DBDD99ADE21E58>

¹²⁵ D'Souza D.C., Abi-Saab W.M., Madonick S., Forselius-Bielen K., Doersch A., Braley G., Gueorguieva R., Cooper T.B., Krystal J.H. Delta-9-tetrahydrocannabinol effects in schizophrenia: Implications for cognition, psychosis, and addiction. *Biol. Psychiatry.* 2005;57:594–608. doi: 10.1016/j.biopsych.2004.12.006. -

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0006322304013101>

¹²⁶ Fusar-Poli P., Crippa J.A., Bhattacharyya S., Borgwardt S.J., Allen P., Martin-Santos R., Seal M., Surguladze S.A., O'Carroll C., Atakan Z., et al. Distinct effects of Δ9-tetrahydrocannabinol and cannabidiol on neural activation during emotional processing. *Arch. Gen. Psychiatry.* 2009;66:95–105. doi: 10.1001/archgenpsychiatry.2008.519. -

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19124693>

¹²⁷ Mandolini G.M., Lazzaretti M., Pignoni A., Oldani L., Delvecchio G., Brambilla P. Pharmacological properties of cannabidiol in the treatment of psychiatric disorders: A critical overview. *Epidemiol. Psychiatr. Sci.* 2018;27:327–335. doi:

10.1017/S2045796018000239. - <https://www.cambridge.org/core/journals/epidemiology-and-psychiatric-sciences/article/pharmacological-properties-of-cannabidiol-in-the-treatment-of-psychiatric-disorders-a-critical-overview/D7FD68F40CF30CBB48A1025C66873F26>

¹²⁸ Zuardi A.W., Cosme R.A., Graeff F.G., Guimarães F.S. Effects of ipsapirone and cannabidiol on human experimental anxiety. *J. Psychopharmacol.* 1993;7:82–88. doi: 10.1177/026988119300700112. -

<https://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1177/026988119300700112>

¹²⁹ El-Alfy A.T., Ivey K., Robinson K., Ahmed S., Radwan M., Slade D., Khan I., ElSohly M., Ross S. Antidepressant-like effect of Δ9-tetrahydrocannabinol and other cannabinoids isolated from *Cannabis sativa* L. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 2010;95:434–442. doi: 10.1016/j.pbb.2010.03.004. - <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2866040/>

Отже свідчення, що підтверджують використання канабісу для лікування нейропсихічних розладів не є однозначними, тому що здебільшого використовувалася вся рослина, яка містить різні фітоканабіноїди.

Співвідношення цих двох канабіноїдів у цигарках канабісу різне і, відповідно, вплив на психічне здоров'я також різний. Наприклад, використання канабісу, що містить високі концентрації ТГК і низькі концентрації КБД, було пов'язане з більш високим ризиком першого психотичного епізоду¹³⁰. Навпаки, використання канабісу з високим вмістом КБД і низьким вмістом ТГК було пов'язане зі значно меншими проявами та вираженістю психотичних симптомів¹³¹. У дослідженні здорових добровольців, які курили канабіс, було продемонстровано, що особи зі слідами 9-ТГК у волоссі мали більш високі рівні позитивних симптомів, подібних до шизофренії, ніж ті, які мали сліди ТГК та КБД¹³². В РКД, у яких окремо досліджували вплив ТГК і КБД на лікування психіатричних пацієнтів, попередні результати показали, що КБД має потенційну ефективність у лікуванні психотичних і тривожних розладів^{133, 134}. Окрім того, попереднє профілактичне використання КБД значно полегшує психотичні симптоми у хворих на шизофренію і знижує тривожність у пацієнтів з діагнозом генералізованого тривожного розладу^{135, 136, 137}. До того ж КБД добре переносився, його використання супроводжувалося лише незначними ПР¹³⁸. Вивчення ефективності та безпеки КБД для лікування тривожних розладів а також фундаментальні дослідження в цій царині продовжуються в міру розширення його використання.

¹³⁰ Di Forti M., Morgan C., Dazzan P., Pariante C., Mondelli V., Marques T.R., Handley R., Luzi S., Russo M., Paparelli A., et al. High-potency cannabis and the risk of psychosis. *Br. J. Psychiatry*. 2009;195:488–491. doi: 10.1192/bjp.bp.109.064220. - <https://www.cambridge.org/core/journals/the-british-journal-of-psychiatry/article/highpotency-cannabis-and-the-risk-of-psychosis/496BC36BD5837360498391D7143305EA>

¹³¹ Schubart C.D., Sommer I.E., van Gastel W.A., Goetgebuer R.L., Kahn R.S., Boks M.P. Cannabis with high cannabidiol content is associated with fewer psychotic experiences. *Schizophr. Res.* 2011;130:216–221. doi: 10.1016/j.schres.2011.04.017. - <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0920996411002246?via%3Dihub>

¹³² Morgan C.J., Curran H.V. Effects of cannabidiol on schizophrenia like symptoms in people who use cannabis. *Br. J. Psychiatry*. 2008;192:306–307. doi: 10.1192/bjp.bp.107.046649. - <https://www.cambridge.org/core/journals/the-british-journal-of-psychiatry/article/effects-of-cannabidiol-on-schizophrenialike-symptoms-in-people-who-use-cannabis/895562C31FA106A611EBBA8F2181ECC7>

¹³³ Zuardi A.W., Crippa J.A.S., Hallak J.E.C., Moreira F.A., Guimarães F.S. Cannabidiol, a Cannabis sativa constituent, as an antipsychotic drug. *Braz. J. Med. Biol. Res. Rev.* 2006;39:421–429. doi: 10.1590/S0100-879X2006000400001. - http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-879X2006000400001&lng=en&nrm=iso&tlng=en

¹³⁴ Blessing E.M., Steenkamp M.M., Manzanares J., Marmar C.R. Cannabidiol as a potential treatment for anxiety disorders. *Neurother. J. Am. Soc. Exp. Neurother.* 2015;12:825–836. doi: 10.1007/s13311-015-0387-1. - <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4604171/>

¹³⁵ McGuire P., Robson P., Cubala W.J., Vasile D., Morrison P.D., Barron R., Taylor A., Wright S. Cannabidiol (CBD) as an adjunctive therapy in schizophrenia: A multicenter randomized controlled trial. *Am. J. Psychiatry*. 2018;175:225–231. doi: 10.1176/appi.ajp.2017.17030325. - https://ajp.psychiatryonline.org/doi/full/10.1176/appi.ajp.2017.17030325?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Aacrossref.org&rfr_dat=cr_pub%3Dpubmed&

¹³⁶ Leweke F.M., Piomelli D., Pahlisch F., Muhl D., Gerth C.W., Hoyer C., Klosterkötter J., Hellmich M., Koethe D. Cannabidiol enhances anandamide signaling and alleviates psychotic symptoms of schizophrenia. *Transl. Psychiatry*. 2012;2:e94. doi: 10.1038/tp.2012.15. - <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3316151/>

¹³⁷ Bergamaschi M.M., Queiroz R.H.C., Chagas M.H.N., de Oliveira D.C.G., De Martinis B.S., Kapczinski F., Quevedo J., Roesler R., Schröder N., Nardi A.E., et al. Cannabidiol reduces the anxiety induced by simulated public speaking in treatment-naïve social phobia patients. *Neuropsychopharmacology*. 2011;36:1219–1226. doi: 10.1038/npp.2011.6. - <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3079847/>

¹³⁸ Hahn B. The potential of cannabidiol treatment for cannabis users with recent-onset psychosis. *Schizophr. Bull.* 2018;44:46–53. doi: 10.1093/schbul/sbx105. - <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5768049/>

Розлади сну

У звіті «Вплив канабісу та канабіноїдів на здоров'я» (The Health Effects of Cannabis and Cannabinoids) Національної академії наук, інженерії та медицини США¹³⁹ розглядали проблеми розладу сну та можливість використання канабісу та сполук канабісу для їх лікування.

Розлади сну можна класифікувати за основними групами, які включають безсоння, порушення дихання, пов'язані зі сном, парасомнії, порушення сну, пов'язані з розладами моторних функцій і порушення циркадного ритму сну-неспаня (Sateia, 2014). Від 50 до 70 млн дорослих у США повідомляють, що мають певний тип порушення сну (ASA, 2016). У 2010 р. у США з причини безсоння було 5,5 млн офісних візитів до лікаря (Ford et al., 2014). Є докази, які свідчать, що ЕКС може відігравати певну роль у фізіології сну. ТГК, в залежності від дози, асоціюється зі змінами у повільнохвильовому сні, що є критичним для навчання та консолідації пам'яті. Канабіс в низьких дозах також може впливати на латентність сну, зменшуючи тривалість засипання і, при більш високих дозах, збільшуючи тривалість засипання (Garcia і Salloum, 2015). Таким чином, канабіноїди відіграють певну роль у лікуванні порушень сну.

Огляд Whiting et al. (2015)¹⁴⁰ був одним із самих якісних, де, крім усього іншого, розглядали і роль канабіноїдів у лікуванні порушень сну. В двох РКД (54 учасники) оцінювали канабіноїди (набілон, дронабінол) для лікування проблем зі сном. Випробування, проведені за участю 22 пацієнтів з обструктивним апное сну, показали більшу ефективність дронабінолу (максимальна доза 10 мг на добу) порівняно з плацебо за індексом сну/гіпопное (середня відмінність від базового рівня - 19,64, $p = 0,02$) через 3 тижі спостереження. У перехресному дослідженні, в якому брали участь 32 хворих на фіброміалгію, виявили поліпшення під час використання при безсонні 0,5 мг набілону на добу порівняно з 10 мг амітриптиліну (середня відмінність від базового рівня -3,35; 95% ДІ -5,26...-1,24), більш спокійний сон спостерігали через 2 тиж від початку дослідження (середня відмінність від базового рівня 0,48; 95% ДІ 0,01–0,95).

У 19 дослідженнях (3231 учасник) включали пацієнтів з іншими захворюваннями (хронічний біль або РС), де хворі повідомляли про результати сну. Набіксімоли (13 досліджень), ТГК/КБД капсули (2 дослідження), паління ТГК (2 дослідження), і дронабінол або набілон порівнювали з плацебо. За допомогою метааналізу було виявлено покращення якості сну під час застосування канабіноїдів у 8 дослідженнях і зменшення кількості порушень сну— у 3 дослідженнях.

Проаналізувавши дослідження, які були наявні в січні 2017 року, у Національній академії наук, інженерії та медицини США дійшли висновку, що існують помірні докази того, що канабіноїди, в першу чергу набіксімоли, є ефективним засобом для поліпшення короточасного сну в осіб з порушеннями сну, пов'язаними з синдромом обструктивного апное, фіброміалгією, хронічним болем і розсіяним склерозом.

В документі, підготовленому відділенням легалізації та регулювання канабісу Міністерства охорони здоров'я Канади «Інформація для професіоналів охорони здоров'я: канабіс (марихуана) і

¹³⁹ National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine. 2017. The Health Effects of Cannabis and Cannabinoids: The Current State of Evidence and Recommendations for Research. Washington, DC: The National Academies Press. <https://doi.org/10.17226/24625>. (<https://www.nap.edu/catalog/24625/the-health-effects-of-cannabis-and-cannabinoids-the-current-state>)

¹⁴⁰ Whiting PF, Wolff RF, Deshpande S, Di Nisio M, Duffy S, Hernandez AV, Keurentjes JC, Lang S, Misso K, Ryder S, Schmidtkofer S, Westwood M, Kleijnen J. Cannabinoids for Medical Use: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA. 2015 Jun 23-30;313(24):2456-73. doi: 10.1001/jama.2015.6358. - <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2338251>

канабіноїди. Медичне використання» (2018 рік)¹⁴¹ зазначено, що експериментальні дані у людини дають змогу припустити, що канабіс і ТГК мають дозозалежний вплив на сон. Низькі дози ТГК скорочують період, необхідний до початку сну, подовжують тривалість повільнохвильового сну і загальний час сну, водночас високі дози ТГК викликають порушення сну. Крім того, внаслідок тривалого періоду напіввиведення ТГК седативні ефекти зазвичай можуть зберігатися на наступний день після введення препарату¹⁴². Обмежені дані клінічних досліджень також свідчать, що деякі канабіноїди (канабіс, набілон, дронабінол, набіксимол) можуть поліпшити сон у пацієнтів з порушеннями сну, пов'язаними з певними хронічними станами і захворюваннями.

КБД, неспсихоактивний канабіноїд з низьким профілем залежності, продемонстрував різні ефекти на сон залежно від дози¹⁴³. Зокрема, низькі дози КБД мають стимулюючий ефект^{144,145}, тому в низьких дозах препарат досліджували в контексті використання при надмірній денній сонливості¹⁴⁶. Середні та високі дози КБД мають седативну дію, тому їх розглядали в контексті використання під час порушень сну, включно з безсонням^{147,148}.

Початкові фундаментальні дослідження на моделях з використанням тварин показали, що середні та високі дози КБД пов'язані зі збільшенням відсотка загального сну^{149,150}. Такі дані підтверджуються і в пілотних дослідженнях за участю людей, що свідчить про зв'язок високих доз КБД з поліпшенням сну, однак у комбінації з ТГК КБД може приводити до скорочення періоду повільнохвильового сну¹⁵¹.

¹⁴¹ Government of Canada. Health Canada. Information for Health Care Professionals: Cannabis (marihuana, marijuana) and the cannabinoids. Spring 2018 - <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-medication/cannabis/information-medical-practitioners/information-health-care-professionals-cannabis-cannabinoids.html#rn1040>

¹⁴² Schierenbeck T, Riemann D, Berger M, Hornyak M. Effect of illicit recreational drugs upon sleep: cocaine, ecstasy and marijuana. Sleep Med Rev. 2008 Oct;12(5):381-9. doi: 10.1016/j.smrv.2007.12.004. - <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1087079207001670?via%3Dihub>

¹⁴³ Babson KA, Sottile J, Morabito D. Cannabis, Cannabinoids, and Sleep: a Review of the Literature. Curr Psychiatry Rep. 2017 Apr;19(4):23. doi: 10.1007/s11920-017-0775-9. - <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs11920-017-0775-9>

¹⁴⁴ Nicholson AN, Turner C, Stone BM, Robson PJ. Effect of Delta-9-tetrahydrocannabinol and cannabidiol on nocturnal sleep and early-morning behavior in young adults. J Clin Psychopharmacol. 2004 Jun;24(3):305-13. - <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15118485>

¹⁴⁵ Zuardi AW. Cannabidiol: from an inactive cannabinoid to a drug with wide spectrum of action. Braz J Psychiatry. 2008 Sep;30(3):271-80. - http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-44462008000300015&lng=en&nrm=iso&tlang=en

¹⁴⁶ Murillo-Rodríguez E, Sarro-Ramírez A, Sánchez D, Mijangos-Moreno S, Tejeda-Padrón A, Poot-Aké A, Guzmán K2, Pacheco-Pantoja E, Arias-Carrión O. Potential effects of cannabidiol as a wake-promoting agent. Curr Neuropharmacol. 2014 May;12(3):269-72. doi: 10.2174/1570159X11666131204235805. - <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4023456/>

¹⁴⁷ Nicholson AN, Turner C, Stone BM, Robson PJ. Effect of Delta-9-tetrahydrocannabinol and cannabidiol on nocturnal sleep and early-morning behavior in young adults. J Clin Psychopharmacol. 2004 Jun;24(3):305-13. - <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15118485>

¹⁴⁸ Zuardi AW. Cannabidiol: from an inactive cannabinoid to a drug with wide spectrum of action. Braz J Psychiatry. 2008 Sep;30(3):271-80. - http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-44462008000300015&lng=en&nrm=iso&tlang=en

¹⁴⁹ Hsiao YT, Yi PL, Li CL, Chang FC. Effect of cannabidiol on sleep disruption induced by the repeated combination tests consisting of open field and elevated plus-maze in rats. Neuropharmacology. 2012 Jan;62(1):373-84. doi: 10.1016/j.neuropharm.2011.08.013. - <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0028390811003467?via%3Dihub>

¹⁵⁰ Chagas MH, Crippa JA, Zuardi AW, Hallak JE, Machado-de-Sousa JP, Hirotsu C, Maia L, Tufik S, Andersen ML. Effects of acute systemic administration of cannabidiol on sleep-wake cycle in rats. J Psychopharmacol. 2013 Mar;27(3):312-6. doi: 10.1177/0269881112474524. - https://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1177/0269881112474524?rfr_dat=cr_pub%3Dpubmed&url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&journalCode=jopa

¹⁵¹ Nicholson AN, Turner C, Stone BM, Robson PJ. Effect of Delta-9-tetrahydrocannabinol and cannabidiol on nocturnal sleep and early-morning behavior in young adults. J Clin Psychopharmacol. 2004 Jun;24(3):305-13. - <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15118485>

У чотиритижневому рандомізованому подвійному сліпому перехресному пілотному дослідженні 19 пацієнтів, які страждали на латеральний аміотрофічний склероз і приймали 2,5–10 мг дронабінолу на день, повідомляли про поліпшення стану сну¹⁵².

Ретроспективне описове дослідження 20 дорослих пацієнтів, які страждали на ХрБС неонкологічного походження різної етіології (післяопераційний або травматичний біль, рефлекторна симпатична дистрофія, артрит, хвороба Крона, невропатичний біль, інтерстиціальний цистит, ВІЛ-асоційована міопатія, спаситчність при поліомієліті, ідіопатичний паховий біль, хронічні головні болі), повідомили про позитивний вплив набілоу (1-2 мг день) на сон¹⁵³.

У Канадських настановах щодо діагностики та лікування синдрому фіброміалгії (схвалені Канадським товариством з болю та Канадською асоціацією ревматологів) міститься рекомендація, що серед можливих методів лікування пацієнтів з фіброміалгією, особливо при порушеннях сну, можуть бути засоби на основі канабісу¹⁵⁴.

Депресія

Дані щодо ефективності використання канабісу та засобів на основі канабісу в лікуванні депресивних розладів постійно оновлюються. Так, наприклад, якщо брати звіт «Вплив канабісу та канабіноїдів на здоров'я» (The Health Effects of Cannabis and Cannabinoids) Національної академії наук, інженерії та медицини США, то станом на січень 2017 року були представлені обмежені дані щодо зазначеної проблеми.

Депресія є одним з найбільш виснажливих психічних розладів, який вражає 20% населення і характеризується сумом, порожнечою, втратою інтересу або задоволення в повсякденній діяльності (анхедонія), порушеннями концентрації або важкості під час прийняття рішень, психомоторним збудженням або затримкою, безсонням або гіперсомнією¹⁵⁵. Згідно з іншими даними на великі депресивні розлади страждає від 2 до 5% населення землі. Цей стан посідає перше місце за рівнем інвалідності в усьому світі, а кількість пацієнтів постійно зростає^{156,157}. Попри зростаючу кількість депресивних пацієнтів, менше половини з них досягають повної ремісії і багато хто не реагує на наявні в даний час методи лікування, включаючи прийом антидепресантів та психотерапію. Антидепресанти — це ЛЗ першої лінії, які призначають у випадку депресії, однак не всі пацієнти досягають повної ремісії, і багато з них не реагують на лікування¹⁵⁸. Отже, депресія має тенденцію

¹⁵² Gelinas DF, Miller RG, Abood M. Pilot study of safety and tolerability of delta 9-THC (marinol) treatment for ALS. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord* 2002;3(2):23-4.

¹⁵³ Berlach DM, Shir Y, Ware MA. Experience with the synthetic cannabinoid nabilone in chronic noncancer pain. *Pain Med*. 2006 Jan-Feb;7(1):25-9. - <https://academic.oup.com/painmedicine/article/7/1/25/1859088>

¹⁵⁴ Fitzcharles MA, Ste-Marie PA, Goldenberg DL, Pereira JX, Abbey S, Choinière M, Ko G, Moulin DE, Panopalis P, Proulx J, Shir Y; National Fibromyalgia Guideline Advisory Panel. 2012 Canadian Guidelines for the diagnosis and management of fibromyalgia syndrome: executive summary. *Pain Res Manag*. 2013 May-Jun;18(3):119-26. - <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3673928/>

¹⁵⁵ American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 5th ed. American Psychiatric Publishing, Inc.; Arlington, VA, USA: 2013 - <https://dsm.psychiatryonline.org/doi/book/10.1176/appi.books.9780890425596>

¹⁵⁶ Han MH, Nestler EJ. Neural Substrates of Depression and Resilience. *Neurotherapeutics*. 2017 Jul;14(3):677-686. doi: 10.1007/s13311-017-0527-x. - <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5509625/>

¹⁵⁷ Ferrari AJ, Charlson FJ, Norman RE, et al. The epidemiological modelling of major depressive disorder: application for the Global Burden of Disease Study 2010. *PLOS ONE*. 2013;8:e69637. doi: 10.1371/journal.pone.0069637. - <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3818162/>

¹⁵⁸ Han M.-H., Nestler E.J. Neural substrates of depression and resilience. *Neurother. J. Am. Soc. Exp. Neurother*. 2017;14:677–686. doi: 10.1007/s13311-017-0527-x. - <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5509625/#CR9>

бути хронічним розладом з високими показниками рецидиву¹⁵⁹. Останніми роками завдяки як клінічним, так і доклінічним доказам з'явилася гіпотеза про зв'язок між дефектами ЕКС та депресією¹⁶⁰.

Попри те що ЕКС бере участь у патогенезі й лікуванні депресії, її роль у цьому ще не повністю зрозуміла. Під час вживання канабісу повідомляли як про-, так і антидепресантну активність. Низка доклінічних досліджень продемонструвала, що як агоніст, так і антагоніст ендоканабіноїдних рецепторів можуть діяти аналогічно до антидепресантів. Швидкість відповіді на канабіноїди відносно велика і, найімовірніше, механізм їх дії може бути пов'язаний з впливом на норадренергічну, серотонінергічну, глутаматергічну нейротрансмісію, нейропротекторну активність, так само як і з модуляцією гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової осі¹⁶¹.

Наразі продовжується вивчення впливу канабісу та ЛЗ на основі канабісу при депресивних розладах. Різні канабіноїди та їх співвідношення можуть по різному впливати на зазначені стани. ЕКС модулює нейротрансмітери, які мають вирішальне значення для емоцій, що дає нові ідеї й варіанти в сфері застосування антидепресантів. З урахуванням того, що звичайним антидепресантам потрібно щонайменше 2-3 тиж для початку клінічного ефекту, нові антидепресанти можуть почати діяти швидше. Але так як канабіс та ЛЗ на основі канабісу мають подвійну (депресогенну та антидепресантну) дію залежно від дози канабіноїду (КБД, ТГК, канабігерол тощо), співвідношення канабіноїдів (КБД до ТГК), необхідні подальші дослідження для визначення, яка група пацієнтів, що страждають від депресії, може отримати користь від ЛЗ на основі канабісу та яким повинен бути режим їх застосування.

Посттравматичний стресовий розлад

Посттравматичний стресовий розлад (ПТСР) — це розлад, що виникає внаслідок переживання однієї чи кількох психотравматичних подій, таких як, наприклад, військові дії, теракти, аварії чи стихійні лиха, катастрофи, важка фізична травма, побутове чи статеве насильство, загроза смерті або перебування свідком або заподіювачем чужої смерті. ПТСР може виникати не лише у військових або ветеранів, а й у будь-якої іншої людини, яка пережила серйозну травматичну подію у своєму житті.

Страждати від ПТСР можуть люди різного віку, однак деякі чинники можуть сприяти розвитку ПТСР¹⁶². Наприклад, такі:

- інтенсивні або тривалі травми;
- психологічна травма в дитинстві;
- робота, яка підвищує ризик виникнення травматичних подій;
- інші проблеми психічного здоров'я, такі як тривога або депресія;
- зловживання речовинами, наприклад, надмірне вживання алкоголю або наркотиків;
- відсутність належної підтримки сім'ї та друзів;

¹⁵⁹ Hardeveld F., Spijker J., De Graaf R., Hendriks S.M., Licht C.M.M., Nolen W.A., Penninx B.W.J.H., Beekman A.T.F. Recurrence of major depressive disorder across different treatment settings: Results from the NESDA study. *J. Affect. Disord.* 2013;147:225–231. doi: 10.1016/j.jad.2012.11.008. - <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0165032712007422?via%3Dihub>

¹⁶⁰ Smaga I., Bystrowska B., Gawliński D., Przeglasiński E., Filip M. The endocannabinoid/endovanilloid system and depression. *Curr. Neuropharmacol.* 2014;12:462–474. doi: 10.2174/1570159X12666140923205412. - <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4243035/>

¹⁶¹ Poleszak E., Wośko S., Sławińska K., Szopa A., Wróbel A., Serefko A. Cannabinoids in depressive disorders. *Life Sci.* 2018 Nov 15;213:18–24. doi: 10.1016/j.lfs.2018.09.058. - <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0024320518306040?via%3Dihub>

¹⁶² Post-traumatic stress disorder (PTSD). Mayo Clinic - <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/post-traumatic-stress-disorder/symptoms-causes/syc-20355967>

- наявність кровних родичів з проблемами психічного здоров'я, включаючи тривогу або депресію.

Події, які можуть призвести до ПТСР¹⁶³:

- серйозні дорожньо-транспортні пригоди;
- насильницькі напади на людину, наприклад сексуальні, пограбування;
- родові травми;
- тривале сексуальне насильство, насильство або жорстоке нехтування поводження;
- перебування в якості свідка насильницької смерті;
- військові дії;
- перебування в заручниках;
- терористична атака;
- стихійні лиха, такі як сильні повені, землетруси або цунамі;
- діагноз стану, що загрожує життю;
- несподівана тяжка травма або смерть близького члена родини чи друга.

ПТСР належить до багатьох характерних симптомів, що настають за екстремальним травматичним стресом. Він спричиняє аберантну обробку пам'яті та порушення адаптації до змін оточення¹⁶⁴. Характерні симптоми ПТСР включають стійкі, нав'язливі спогади, або повторне переживання первинної травматичної події (через сни, кошмари і дисоціативні спогади), нудьгування, поведінка уникнення, а також підвищене збудження¹⁶⁵. Порушення сну при даному захворюванні трапляється майже в 90% випадків¹⁶⁶. У пацієнтів з ПТСР існує ризик виникнення інших психологічних розладів, включаючи, але не обмежуючись, генералізованими тривожними розладами, великими депресивними розладами, розладами, викликаними вживанням психоактивних речовин, а також проблеми фізичного стану, включно з хронічним болем, гіпертонією та астмою¹⁶⁷. Схоже на те, що існує зв'язок між травматичною подією та вживанням канабісу, особливо у військових ветеранів, і дослідження показують, що люди з ПТСР мають підвищену ймовірність використання канабісу для полегшення симптомів та пов'язаних з цим страждань¹⁶⁸. Існують докази, що окремі симптоми і кореляти, включаючи тривогу, стрес, безсоння і депресію, є одними з найбільш часто згадуваних причин використання канабісу при ПТСР¹⁶⁹.

¹⁶³ Post-traumatic stress disorder (PTSD). NHS - <https://www.nhs.uk/conditions/post-traumatic-stress-disorder-ptsd/causes/>

¹⁶⁴ Lutz B. The endocannabinoid system and extinction learning. *Mol Neurobiol.* 2007 Aug;36(1):92-101. - <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs12035-007-8004-x>

¹⁶⁵ Fraser GA. The use of a synthetic cannabinoid in the management of treatment-resistant nightmares in posttraumatic stress disorder (PTSD). *CNS Neurosci Ther.* 2009 Winter;15(1):84-8. doi: 10.1111/j.1755-5949.2008.00071.x. - <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19228182>

¹⁶⁶ Jetly R, Heber A, Fraser G, Boisvert D. The efficacy of nabilone, a synthetic cannabinoid, in the treatment of PTSD-associated nightmares: A preliminary randomized, double-blind, placebo-controlled cross-over design study. *Psychoneuroendocrinology.* 2015 Jan;51:585-8. doi: 10.1016/j.psyneuen.2014.11.002. - <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0306453014004132?via%3Dihub>

¹⁶⁷ Betthausen K, Pilz J, Vollmer LE. Use and effects of cannabinoids in military veterans with posttraumatic stress disorder. *Am J Health Syst Pharm.* 2015 Aug 1;72(15):1279-84. doi: 10.2146/ajhp140523. - <https://academic.oup.com/ajhp/article/72/15/1279/5111382>

¹⁶⁸ Viviana Trezza, Patrizia Campolongo. The endocannabinoid system as a possible target to treat both the cognitive and emotional features of post-traumatic stress disorder (PTSD). *Front Behav Neurosci.* 2013; 7: 100. - <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3739026/>

¹⁶⁹ Boden MT, Babson KA, Vujanovic AA, Short NA, Bonn-Miller MO. Posttraumatic stress disorder and cannabis use characteristics among military veterans with cannabis dependence. *Am J Addict.* 2013 May-Jun;22(3):277-84. doi: 10.1111/j.1521-0391.2012.12018.x. - <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1521-0391.2012.12018.x>

Постановка діагнозу та дослідження ефективності лікування при ПТСР це дуже складне завдання¹⁷⁰. Профіль симптомів ПТСР перекривається з такими загальними психічними станами, як розлади настрою, тривожні розлади та зловживання психоактивними речовинами. Опитування 1995 р. показало, що 88% чоловіків і 79% жінок з діагнозом ПТСР мали щонайменше один коморбідний діагноз. Те що ПТСР включає безліч неспецифічних показників психічного розладу, знайдених в інших загальноприйнятих психіатричних станах, може поставити діагноз під сумнів.

Ще один чинник ускладнив справу в 2009 р. Нещодавні дослідження показали, що травми головного мозку від вибухів бомб, поширених серед солдатів в Іраку, викликають симптоми, які майже не відрізняються від ПТСР.

У статті ПТСР: «Наша гіпердіагностика ПТСР у ветеранів достатня для того, щоб ви хворіли»¹⁷¹ обговорюються труднощі під час постановки діагнозу та загроза гіпердіагностики: «Там, де ПТСР існує, ми повинні ставитися до нього серйозно. Але наша культурна нав'язливість з ПТСР збільшила, тиражувала й інституціоналізувала ПТСР, поки ПТСР остаточно не став справою в собі — тривалою нездатністю прийняти нашу власну колективну агресію. Це може бути наш власний післявоєнний невроз».

У 2005 р. Міністерство ветеранів США виплатило \$20 млрд компенсації через неправильне діагностування ПТСР¹⁷². У США існує багато шкал для діагностики та диференційної діагностики ПТСР, які використовуються в тому числі й в клінічних дослідженнях та для оцінки ефективності тих чи інших методів лікування¹⁷³¹⁷⁴.

- Клінічна шкала ПТСР — Clinician-Administered PTSD Scale (CAPS).
- Посттравматична діагностична шкала — Posttraumatic Diagnostic Scale (PDS).
- Шкала оцінки депресії Гамільтона — Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D або HDRS).
- Шкала інвентаризації депресії Бека — Beck Depression Inventory (BDI-II) (21-question multiple-choice self-report inventory).
- Шкала інвентаризації тривожних станів Бека — Beck Anxiety Inventory (BAI) (21-question multiple-choice self-report inventory).
- Шкала інвентаризації великої депресії (MDI), розроблена BOO3 — Major Depression Inventory (MDI) (self-report mood questionnaire).
- Колумбійська шкала оцінки вірогідності самогубства — Columbia Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS).
- Глобальна оцінка функцій — Global Assessment of Function (GAF).
- -Індекс якості сну Піттсбург — Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI).

Варто звернути увагу на те, що не всі ветерани та учасники бойових дій або люди з травматичним досвідом автоматично страждають на ПТСР. За оцінками Департаменту ветеранів США, на ПТСР страждають¹⁷⁵:

¹⁷⁰ PTSD Has Unreliable Diagnostic Criteria by David Wilson, MS Peter Barglow, MD. Psychiatric Times Jul 10, 2009 - <https://www.psychiatrictimes.com/comorbidity-psychiatry/ptsd-has-unreliable-diagnostic-criteria>

¹⁷¹ The PTSD Trap: Our Overdiagnosis of PTSD In Vets Is Enough to Make You Sick. Wired. Science. March 22, 2012 - <https://www.wired.com/2012/03/the-ptsd-trap/>

¹⁷² Що таке посттравматичний стресовий розлад та кого він може торкнутися. 24 Канал. Здоров'я. 17 грудня 2018 року. - https://24tv.ua/health/ru/chi_vsi_vijskovi_majut_posttravmatichnij_stresovij_rozlad_n1081838

¹⁷³ Clinician-Administered PTSD Scale for DSM-5 (CAPS-5) - <https://www.ptsd.va.gov/professional/assessment/adult-int/caps.asp>

¹⁷⁴ Posttraumatic Diagnostic Scale (PDS) - <https://www.ptsd.va.gov/professional/assessment/adult-sr/pds.asp>

¹⁷⁵ PTSD: A Growing Epidemic - <https://medlineplus.gov/magazine/issues/winter09/articles/winter09pg10-14.html>

- майже 31% ветеранів війни у В'єтнамі.
- 10% ветеранів війни в Перській затоці (операція «Буря в пустелі»).
- 11% ветеранів війни в Афганістані.
- 20% ветеранів війни в Іраку.

Однією з великих проблем при ПТСР, депресії та тривожних розладах є підвищення ризику самогубства. Кожен рік (період 2008–2016) 6 тис. ветеранів армії США вчиняють самогубство (приблизно 20 самогубств щодня, 30 на 100 тис.)¹⁷⁶. У 2012 р. вперше кількість військовослужбовців, які перебувають на активній військовій службі і які вчинили самогубство, перевищила кількість військовослужбовців, яких було вбито в зоні військових дій¹⁷⁷. Проблема набуває ознак епідемії, тому останніми роками значно підвищилась увага до досліджень ПТСР, депресивних та тривожних розладів у військовослужбовців армії США.

Лікування ПТСР включає різноманітні заходи.

Психотерапія.

- Когнітивна терапія.
- Терапія експозиції (поведінкова терапія).
- Десенсибілізація та регенерація руху очей EMDR (Eye movement desensitization and reprocessing). EMDR поєднує терапію експозиції з серією керованих рухів очей, які допомагають обробляти травматичні спогади і змінювати спосіб реагування на них.
- Групова терапія.

Медикаментозна терапія.

- Застосування антидепресантів.
- Застосування протитривожних ЛЗ.
- Застосування празозину (у разі кошмарних снів при ПТСР).
- Застосування опіатів (тільки під час нестерпного болю).

Наразі в США, Канаді та Ізраїлі активно вивчають застосування канабісу та ЛЗ на основі канабісу для лікування ПТСР. Одним зі звітів, у якому узагальнили наявні дані про використання канабісу та препаратів канабісу, є звіт «Канабіноїди і посттравматичний стресовий розлад: клінічні та доклінічні дані щодо лікування та профілактики»¹⁷⁸.

Найбільш поширена причина використання канабісу криється в його здатності знижувати відчуття стресу, напруги, тривожності. Дослідження показують підвищені показники використання канабісу серед осіб, які зазнали впливу травм і в яких розвинувся ПТСР. Пацієнти із зазначеним синдромом у США дуже часто використовують канабіс (як самолікування) для адаптації та полегшення симптоматики.

¹⁷⁶ National Veteran Suicide Data: 2016 Update - https://www.mentalhealth.va.gov/suicide_prevention/data.asp

¹⁷⁷ US military struggling to stop suicide epidemic among war veterans. The Guardian. 1 Feb 2013 -

<https://www.theguardian.com/world/2013/feb/01/us-military-suicide-epidemic-veteran>

¹⁷⁸ Mizrahi Zer-Aviv T, Segev A, Akirav I. Cannabinoids and post-traumatic stress disorder: clinical and preclinical evidence for treatment and prevention. Behav Pharmacol. 2016 Oct;27(7):561-9. doi: 10.1097/FBP.0000000000000253. -

https://journals.lww.com/behaviouralpharm/Abstract/2016/10000/Cannabinoids_and_post_traumatic_stress_disorder_.1.asp

Було висунуто гіпотезу, що хронічний стрес створює «гіпоканабінергічний стан», що призводить до погіршення вгамування відчуття страху, який виникає при ПТСР, і цей стан може бути полегшений агоністами рецепторів CB1¹⁷⁹. Експерименти з обумовлення страху у тварин доводять роль амігдало-гіпокампульно-кортико-стриатального ланцюга як ключового головного ланцюга, що відповідає за обробку та зберігання пам'яті, пов'язаної зі страхом, і для координації поведінки, пов'язаної зі страхом. Додаткові дані за участю людей свідчать, що ПТСР характеризується надмірною активністю або гіперреактивністю мигдалини (амігдали), дефіцитною регуляцією префронтальних коркових структур, а також аномальних функцій гіпокампа та базальних гангліїв¹⁸⁰.

Широкий діапазон симптомів, що спостерігаються при ПТСР, робить лікування цього стану дуже складним. Першою лінією фармакотерапії є селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну, які переважно впливають на серотонін-нейромедіаторні системи і мають найсильнішу емпіричну підтримку в медичній літературі. Однак відповідь на лікування є порівняно низькою і рідко досягає вище ніж 60%, до того ж менш ніж 30% пацієнтів досягають повної ремісії¹⁸¹. Загалом, менше 50% хворих на ПТСР мають поліпшення при використанні селективних інгібіторів зворотного захоплення серотоніну (Foa et al., 2002). Другою лінією є такі ЛЗ, як венлефаксин, празозин, інгібітори моноамінооксидази і трициклічні антидепресанти. Інші ЛЗ, що використовуються під час лікування ПТСР, включають атипіві антипсихотичні та протисудомні засоби (Friedman, 2006).

У звіті Mechoulam (2010) наведено докази того, що канабіноїди використовують у великій популяції пацієнтів з ПТСР для адаптації до симптомів. Yarnell et al. (2015) шляхом перевірки отриманих даних з 46 статей досліджували вплив медичного канабісу на симптоматику ПТСР. На основі досліджень, про які повідомлялося в цих 46 статтях, було зроблено висновок, що використання медичного канабісу пов'язане з поліпшенням симптоматики ПТСР.

Американський легіон (American Legion) — організація американських ветеранів бойових дій до складу якої входить близько 3 млн чоловік, створена після закінчення Першої світової війни з метою надання допомоги американським ветеранам воєн, є найбільшою організацією військовослужбовців. У 2017 р. представники цієї організації замовили національне опитування, яке показало переважну підтримку досліджень та легалізації медичної марихуани серед ветеранів. В організації закликали федеральний уряд дозволити медичним працівникам Департаменту у справах ветеранів рекомендувати медичний канабіс як варіант лікування психологічних розладів, включаючи ПТСР^{182, 183}.

Восьмого грудня 2017 року Департамент у справах ветеранів США прийняв Директиву 2017–1315 (далі — Директива)¹⁸⁴ в якій зазначалося, що «Ветеранам не повинно бути відмовлено у

¹⁷⁹ Beat Lutz, Giovanni Marsicano, Rafael Maldonado, and Cecilia J. Hillard. The endocannabinoid system in guarding against fear, anxiety and stress. *Nat Rev Neurosci*. 2015 Dec;16(12):705-18. doi: 10.1038/nrn4036. - <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5871913/>

¹⁸⁰ Neumeister A, Seidel J, Ragen BJ, Pietrzak RH. Translational evidence for a role of endocannabinoids in the etiology and treatment of posttraumatic stress disorder. *Psychoneuroendocrinology*. 2015 Jan;51:577-84. doi: 10.1016/j.psycheneu.2014.10.012. - <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4268027/>

¹⁸¹ Berger W, Mendlowicz MV, Marques-Portella C, Kinrys G, Fontenelle LF, Marmar CR, Figueira I. Pharmacologic alternatives to antidepressants in posttraumatic stress disorder: a systematic review. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2009 Mar 17;33(2):169-80. doi: 10.1016/j.pnpbp.2008.12.004. - <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2720612/>

¹⁸² Top American Legion officials continue to call for medical cannabis research - <https://connectingvets.radio.com/articles/top-american-legion-officials-continue-call-medical-cannabis-research>

¹⁸³ Veterans group ratchets up pressure on White House and Congress to support medical marijuana research - <https://www.thecannabist.co/2018/02/23/american-legion-congress-medical-marijuana-research/99813/>

¹⁸⁴ VA and Marijuana – What Veterans need to know. US Department of Veteran Affairs - <https://www.publichealth.va.gov/marijuana.asp>

наданні послуг VHA (Veterans Health Administration — Управління з питань охорони здоров'я ветеранів) виключно тому, що вони беруть участь у програмах медичної марихуани (у штатах, де це дозволено)». У положеннях нової Директиви міститься заохочення постачальників VHA та/або фармацевтів обговорювати з ветеранами використання канабісу¹⁸⁵. Положеннями Директиви також дозволяється постачальникам VHA обговорювати використання медичного канабісу з будь-яким ветераном, який шукає інформацію про нього. Крім того, положення Директиви дозволяють постачальникам VHA обговорювати, як використання медичного канабісу для лікування медичних або психіатричних симптомів чи станів може стосуватися участі ветеранів у інших клінічних заходах.

В Канаді медичний канабіс також дуже активно вивчається та використовується. Хоча канабіс (марихуана) на сьогодні не є схваленим традиційним регуляторним шляхом ЛЗ в цій країні, веб-сайт Health Canada містить дані досліджень використання медичного канабісу для лікування ПТСР та перелічує це захворювання серед багатьох станів, у яких медичний канабіс розглядають як потенційно корисний з терапевтичної точки зору засіб для полегшення симптомів ПТСР¹⁸⁶. Канадські практикуючі лікарі можуть дозволити своїм пацієнтам отримати доступ до канабісу для медичних цілей.

Ефективність використання канабісу та ЛЗ на основі канабісу для полегшення симптомів ПТСР підтверджується і даними деяких пілотних клінічних досліджень. Подвійне сліпе плацебо-контрольоване клінічне дослідження 16 здорових добровольців, які розглядали вплив ТГК на реакцію мигдалини (амигдали) на загрозу, показало, що доза дронабінолу 7,5 мг (порівняно з плацебо) була пов'язана зі значним зниженням реактивності мигдалини (амигдали) до соціальних сигналів загрози¹⁸⁷. Ці результати узгоджуються з доказами, які свідчать, що принаймні у низьких дозах, ТГК може мати анксиолітичний ефект у центральних механізмах поведінки страху.

В рандомізованому подвійному сліпому плацебо-контрольованому клінічному дослідженні 29 здорових добровольців (у багатьох з мінімальним використанням канабісу) вводили або 7,5 мг дронабінолу, або плацебо за 2 год до процедури з вгамування страху, яку робили після процедури обумовленого страху¹⁸⁸. Дослідження показало, що попереднє введення ТГК полегшило вгамування обумовленого страху у здорових добровольців.

В іншому рандомізованому подвійному сліпому плацебо-контрольованому міжсуб'єктному клінічному дослідженні за участю 48 здорових добровольців виявили, що КБД посилює вгамування страху. В цьому дослідженні використовували інгаляційний КБД перед процедурою вгамування страху в дозі 32 мг КБД порівняно з плацебо. КБД, що вводився після процедури вгамування страху, послабляв відповідь на страх під час спогадів¹⁸⁹.

¹⁸⁵ Victory for Veterans as VA Changes Policy on Medical Cannabis. December 20, 2017 -

<https://www.safeaccessnow.org/victory-for-veterans-as-v-a-changes-policy-on-medical-cannabis>

¹⁸⁶ Government of Canada. Health Canada. Information for Health Care Professionals: Cannabis (marihuana, marijuana) and the cannabinoids. Spring 2018 - <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-medication/cannabis/information-medical-practitioners/information-health-care-professionals-cannabis-cannabinoids.html#a4.9.5.3>

¹⁸⁷ Phan KL, Angstadt M, Golden J, Onyewuenyi I, Popovska A, de Wit H. Cannabinoid modulation of amygdala reactivity to social signals of threat in humans. J Neurosci. 2008 Mar 5;28(10):2313-9. doi: 10.1523/JNEUROSCI.5603-07.2008. - <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2657360/>

¹⁸⁸ Rabinak CA, Angstadt M, Sripada CS, Abelson JL, Liberzon I, Milad MR, Phan KL. Cannabinoid facilitation of fear extinction memory recall in humans. Neuropharmacology. 2013 Jan;64:396-402. doi: 10.1016/j.neuropharm.2012.06.063. - <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3445738/>

¹⁸⁹ Das RK, Kamboj SK, Ramadas M, Yogan K, Gupta V, Redman E, Curran HV, Morgan CJ. Cannabidiol enhances consolidation of explicit fear extinction in humans. Psychopharmacology (Berl). 2013 Apr;226(4):781-92. doi: 10.1007/s00213-012-2955-y. - <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00213-012-2955-y>

Попереднє відкрите пілотне клінічне дослідження додаткового включення перорального ТГК (25 мг/мл) у 10 пацієнтів з хронічним ПТСР, які проходили стандартну фармакотерапію (наприклад, дулоксетин, есциталопрам, міртазапін, бупропріон, клоназепам, лоразепам) протягом тритижневого періоду дослідження, показало статистично значуще зменшення тяжкості симптомів ПТСР, таких як якість сну, частота кошмарів і симптомів гіперзбудження¹⁹⁰.

Відкрите не плацебо-контрольоване клінічне дослідження набілону було проведене за участю 47 цивільних пацієнтів з діагнозом ПТСР, які мали принаймні дворічний анамнез нечутливих до терапії нічних кошмарів з частотою не менш ніж 1 раз на тиждень і без попередньої історії чутливості до канабіноїдів та психотичних реакцій. Терапія була розпочата з прийому 0,5 мг набілону за 1 год до сну. Всі дози були нижчими за 6 мг на добу. Діапазон ефективної дози змінювався від 0,2 до 4 мг на добу. 72% пацієнтів самостійно повідомили про повне припинення або зменшення тяжкості кошмарів (тривалість лікування 4–12 міс або більше). Інші переваги, про які повідомлялося під час дослідження, включали поліпшення часу сну, зменшення кількості випадків неприємних спогадів про травматичні минулі події у денний час і припинення нічної пітливості. Зазначені ПР включали запаморочення, амнезію, головний біль. У цьому клінічному дослідженні не спостерігали формування нечутливості до набілону.

У попередньому рандомізованому подвійному сліпому плацебо-контрольованому перехресному клінічному дослідженні 10 канадських військовослужбовців (чоловіки з ПТСР, які не реагували на традиційне лікування і які продовжували відчувати кошмари, пов'язані з травмою), отримували 0,5 мг набілону, який титрувався до ефективної дози (тобто до дози, яка забезпечувала вгамування кошмарів) або до максимальної добової дози 3 мг набілону або плацебо. Половина (50%) пацієнтів, які приймали набілон, повідомили про поліпшення, тоді як тільки 11% суб'єктів повідомили про поліпшення при застосуванні плацебо. Дослідження щодо використання канабісу та ЛЗ на основі канабісу продовжуються і сьогодні. Наразі в Канаді триває плацебо-контрольоване потрійне сліпе рандомізоване дослідження з перехресним дизайном (42 учасники)^{191, 192}. Місце проведення — University of British Columbia Kelowna, Canada. У дослідженні 2 фази лікування і 3 періоди утримання від вживання канабісу. Основною метою дослідження є порівняння з плацебо ефективності двох активних концентрацій інгаляцій канабісу. Вимірюється тяжкість симптомів ПТСР за допомогою заміру загальної кількості балів за шкалою ПТСР протягом трьох тижнів (самостійне використання препарату під час 1-го етапу дослідження.)

У США зараз триває плацебо-контрольоване потрійне сліпе рандомізоване пілотне дослідження безпеки та ефективності чотирьох різних видів цигарок канабісу з різним вмістом активних речовин у 76 ветеранів з ПТСР^{193, 194}. Після проведення скринінгу та виконання вимог

¹⁹⁰ Roitman P, Mechoulam R, Cooper-Kazaz R, Shalev A. Preliminary, open-label, pilot study of add-on oral Δ9-tetrahydrocannabinol in chronic post-traumatic stress disorder. Clin Drug Investig. 2014 Aug;34(8):587-91. doi: 10.1007/s40261-014-0212-3. - <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs40261-014-0212-3>

¹⁹¹ Medical Cannabis & PTSD; Philippe Lucas, MA, PhD Student. VP of Patient Advocacy, Tilray. Graduate Scholar, Centre for Addictions Research of BC. A Triple-blind Phase 2 clinical trial examining the efficacy of cannabis of various chemical compositions on the symptoms of PTSD - https://www.ptsdconference.mun.ca/Presentations/P13_Lucas.pdf

¹⁹² Evaluating Safety and Efficacy of Cannabis in Participants With Chronic Posttraumatic Stress Disorder - <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02517424?term=marijuana&cond=ptsd&rank=4>

¹⁹³ Study of Four Different Potencies of Smoked Marijuana in 76 Veterans With PTSD. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02759185 - <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02759185?term=marijuana&cond=PTSD&rank=1>

¹⁹⁴ First FDA-approved study of cannabis for PTSD in veterans underway. Healio. Psychiatric Annals. May 6, 2018 - https://www.healio.com/psychiatry/ptsd/news/online/%7Bac35ff1a-3729-416e-bdfa-f0a6d68d5f43%7D/first-fda-approved-study-of-cannabis-for-ptsd-in-veterans-underway?fbclid=IwAR3VeY0HaQI_MocWPQjnySXJZGBZZROYTMz7OhNQaMtAZqCle7242UvOuNo

дослідження учасників-ветеранів розподіляють на 4 групи для отримання одного з чотирьох типів канабісу з різним вмістом ТГК та КБД.

- Перша група: три тижні куріння канабісу, який містить ТГК. КБД присутній в слідових концентраціях як домішка. Максимальна доза не більше ніж 1,8 г на добу. Вміст ТГК 12%.
- Друга група: три тижні куріння канабісу, який містить КБД, максимальна доза не більше ніж 1,8 г на добу. Вміст ТГК присутній в слідових концентраціях як домішка.
- Третя група: три тижні куріння канабісу з помірним вмістом ТГК та КБД в рівних пропорціях, максимальна доза не більше ніж 1,8 г на добу. Вміст ТГК 8%, КБД 8%.
- Четверта група: три тижні куріння плацебо-канабісу, максимальна доза не більше ніж 1,8 г на добу. ТГК та КБД присутні в слідових концентраціях як домішки.

На етапі ознайомлення учасники проходять дві 4-годинні сесії, де їх навчають, як правильно самостійно призначати собі експериментальний канабіс. Дослідники присутні під час призначення з метою переконання, що канабіс добре переноситься, а також документують життєві функції та ПР.

Після фази ознайомлення учасникам пропонується приймати канабіс вдома самостійно протягом 3 тиж у дозах, які вони вважають доцільними, з метою полегшення симптомів ПТСР. Будь-яка доза невикористаного канабісу повертається дослідникам. Після 3 тиж самостійного призначення учасники протягом 2 тиж припиняють прийом канабісу (період вимивання). В цей час дослідники стежать за тим, щоб симптоми ПТСР не відновлювалися і щоб учасники не відчували синдрому відміни ліків. Потім учасники переходять до 2-ї стадії дослідження, де їх рандомізують для призначення іншої дози канабісу, яку вони приймають протягом 3 тиж, після чого прийом канабісу знову припиняється на 2 тиж.

Первинною точкою дослідження є зміна показника шкали ПТСР (від початку дослідження до первинної кінцевої точки). Порівнюються показники базового рівня і показники через 3 тиж після рандомізації. Вторинною точкою дослідження є зміна показника клінічної шкали ПТСР від початку дослідження до первинної кінцевої точки. Порівнюються показники базового рівня і показники через 8 тиж після рандомізації.

Під час дослідження додатково оцінюватимуться біомаркери запалення, включаючи IL-6 і IL-17 для вивчення протизапальної дії канабісу. Наразі набір у дослідження завершений а результати очікують до кінця 2019 року. Результати допоможуть дослідникам краще зрозуміти ризики та переваги, пов'язані з використанням канабісу серед ветеранів воєн з ПТСР, отримати інформацію, яка може бути використана для надання допомоги у спільному прийнятті рішень серед людей з ПТСР та їх лікарями або терапевтами.

Можливість замісної терапії залежності для подолання зловживання легальними та нелегальними наркотичними та психотропними засобами у США

Зловживання легальними рецептурними опіоїдами сьогодні є основною причиною смерті у дорослих віком до 50 років у США. До того ж 46 осіб помирають щодня не включаючи передозування героїну¹⁹⁵, і 91 особа — включаючи таке передозування¹⁹⁶. Продаж опіоїдів у США

¹⁹⁵ CDC's Injury Center. How the CDC Injury Center calculates opioid overdoses. Accessed April 21, 2019 -

<https://www.cdc.gov/drugoverdose/data/analysis.html>

¹⁹⁶ Elizabeth Y. Schiller; Oren J. Mechanic. Opioid Overdose. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2019 Jan -

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470415/>

збільшився в чотири рази в період з 1999 по 2010 рік¹⁹⁷. Показники смертності від передозування збільшилися в три рази з 2000 по 2014 рік¹⁹⁸.

З 1999 до 2017 року більше 399 тис. чоловік загинули від передозувань¹⁹⁹, пов'язаних з будь-якими опіоїдами, у тому числі як легальними, що відпускаються за рецептом, так і нелегальними²⁰⁰. Таке зростання смертності від передозування опіоїдів у США можна окреслити у трьох різних хвилях.

Перша хвиля розпочалася з підвищеного призначення легальних опіоїдів, що відпускалися за рецептом (природні, напівсинтетичні та метадон), у 1990-х роках²⁰¹. Кількість таких смертей почала збільшуватися принаймні з 1999 р. Друга хвиля розпочалася у 2010 р. зі зростання смертності від передозування, пов'язаного з уживанням героїну²⁰². Третя хвиля припала на 2013 р., причому відбулося значне збільшення смертності від передозування у зв'язку з використанням синтетичних опіоїдів, особливо тих, що пов'язані з незаконним виготовленням фентанілу^{203,204}. Ринок незаконного виготовлення фентанілу продовжує далі змінюватися. Цей препарат можна знайти в комбінації з героїном, підробленими пігулками (фальсифікатом) і кокаїном²⁰⁵.

Хоча у США проживає менш ніж 5% населення світу, тут споживають близько 80% опіоїдів від тотального світового показника²⁰⁶. Крім того, хоча героїн і є проблемою в США, 79,5% користувачів повідомляють про застосування рецептурних опіоїдів (прописаних лікарем і аптекарем) перед тим, як вони почали використовувати героїн²⁰⁷.

Згідно зі статистикою Drug War Facts, у США в 2016 р. не зафіксовано ЖОДНОЇ смерті від вживання марихуани. Того ж року від передозування опіоїдів і героїну зафіксовано 67 265 смертей, серед них 3373 випадки, пов'язані з передозуванням метадону. Кількість смертей від захворювань, які можуть бути пов'язані з тютюнокурінням у 2016 р. становила 480 320 чол. Кількість смертей від

¹⁹⁷ Elizabeth Y. Schiller; Oren J. Mechanic. Opioid Overdose. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2019 - <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470415/>

¹⁹⁸ Increases in Drug and Opioid-Involved Overdose Deaths — United States, 2010–2015. Weekly / December 30, 2016 / 65(50-51);1445–1452 - <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/65/wr/mm65051e1.htm>

¹⁹⁹ Scholl L, Seth P, Kariisa M, Wilson N, Baldwin G. Drug and Opioid-Involved Overdose Deaths – United States, 2013–2017. WR Morb Mortal Wkly Rep. ePub: 21 December 2018 - <https://www.cdc.gov/drugoverdose/data/analysis.html>

²⁰⁰ CDC's Injury Center. Opioid Overdose. Opioid Data Analysis and Resources. Overdose Waves. - <https://www.cdc.gov/drugoverdose/data/analysis.html>

²⁰¹ Wide-ranging online data for epidemiologic research (WONDER). Atlanta, GA: CDC, National Center for Health Statistics; 2016. Available at <http://wonder.cdc.gov>.

²⁰² Rudd RA, Paulozzi LJ, Bauer MJ. Increases in Heroin Overdose Deaths – 28 States, 2010 to 2012. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. Oct 2014;63(39): 849–854. - <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm6339a1.htm>

²⁰³ Seth P, Rudd R, Noonan, R, Haegerich, T. Quantifying the Epidemic of Prescription Opioid Overdose Deaths. American Journal of Public Health, March 2018;108(4):e1-e3. - <https://ajph.aphapublications.org/doi/10.2105/AJPH.2017.304265>

²⁰⁴ Hedegaard H, Miniño AM, Warner M. Drug overdose deaths in the United States, 1999–2017. NCHS Data Brief, no 329. Hyattsville, MD: National Center for Health Statistics. 2018. - <https://www.cdc.gov/nchs/data/databriefs/db329-h.pdf>

²⁰⁵ 2017 National Drug Threat Assessment. U.S. Department of Justice, Drug Enforcement Administration. October 2017. - <https://emergency.cdc.gov/han/han00384.asp>

²⁰⁶ Manchikanti L, Singh A. Therapeutic opioids: a ten-year perspective on the complexities and complications of the escalating use, abuse, and nonmedical use of opioids. Pain Physician. 2008 Mar;11(2 Suppl):S63-88. - <https://www.painphysicianjournal.com/linkout?issn=1533-3159&vol=11&page=S63>

²⁰⁷ Pradip K. Muhuri, Joseph C. Gfroerer, M. Christine Davies. The CBHSQ Data Review. Associations of Nonmedical Pain Reliever Use and Initiation of Heroin Use in the United States. August 2013 - <https://www.samhsa.gov/data/sites/default/files/DR006/DR006/nonmedical-pain-reliever-use-2013.htm>

зловживання алкоголем у тому ж році становила 34 865 осіб плюс 21 815 осіб померли від алкогольного цирозу печінки²⁰⁸.

Як повідомляє американське агентство CNN, суддя штату Оклахома (США) постановив, що 28 травня 2019 року розпочнеться процес проти кількох великих фармацевтичних компаній щодо застосування опіоїдів. Рішення про судовий розгляд перед присяжними прийнято у зв'язку із необхідністю визначити роль фармацевтичних компаній у «опіоїдній епідемії» в країні^{209,210}.

Генеральний прокурор штату Оклахома Майк Хантер повідомив, що деякі національні провідні виробники опіоїдних знеболюючих препаратів, використовуючи протягом останнього десятиліття оманливий маркетинг, спричинили «опіоїдну епідемію» в США. Загалом 36 штатів подали позовні заяви проти фармацевтичних компаній до державних судів. Інші 14 штатів розглядають питання щодо підготовки до судових справ.

Згідно з даними, наданими John Hopkins Medicine, від лікарських помилок, у тому числі неправильного застосування ЛЗ, у США в 2017 р. померли 250 тис. осіб (це третя за поширеністю причина смерті в США після серцево-судинних захворювань та онкології)²¹¹. Від ускладнень вживання нестероїдних протизапальних препаратів у США щорічно госпіталізують більше 100 тис. осіб, 15 тис. з яких помирають²¹². У зв'язку з опіоїдною епідемією в США розпочали пошук та дослідження можливостей стратегій щодо її мінімізації в рамках стратегії зниження шкоди. Йде пошук більш безпечних альтернатив, серед яких розглядається і медичний канабіс. Можлива смертельна доза становить 680 кг (1500 фунтів) інгальованої марихуани, що є еквівалентом куріння 20 000 40 000 цигарок марихуани за 15 хв²¹³. У собак і мавп одноразові пероральні дози Δ9-ТГК і Δ8-ТГК між 3000 і 9000 мг/кг не були смертельними²¹⁴.

Пілотні дослідження показують, що збільшення доступу дорослих до медичного та рекреаційного канабісу має істотний позитивний вплив на здоров'я та безпеку населення в результаті ефекту заміщення. Спостереження і епідеміологічні дослідження показали, що програми медичного канабісу пов'язані зі зменшенням використання опіоїдів і пов'язаної з ними захворюваності та смертності. Як результат досліджень було представлено обґрунтування ефекту заміщення медичним канабісом для подолання кризи передозування опіоїдів. Було запропоновано три основних підходи, які надають можливість використання канабісу в терапевтичних цілях для зменшення вживання опіоїдів і переривання циклу характерного для розладу, пов'язаного з вживанням опіоїдів: 1) використання канабісу перед введенням опіоїдів для лікування хронічного болю; 2) використання канабісу як стратегія зменшення дози опіоїдів для тих пацієнтів, які вже використовують опіоїди; 3)

²⁰⁸ Drug War Facts. Annual Number of Deaths By Selected Causes in the US, Including Deaths Attributed to Alcohol, Tobacco, and Other Drug Use. Accessed April 21, 2019 -

<https://www.drugwarfacts.org/node/1854?fbclid=IwAR04j4ISdbHQU8kFU4Nfk49buc429Om9A7sh3idcP585IWzwygguZ3EvPRk>

²⁰⁹ Judge refuses pharmaceutical firms' request to delay opioid trial, set for May 2019. Wayne Drash, CNN. Updated March 9, 2019 - <https://edition.cnn.com/2019/03/08/health/oklahoma-opioid-trial-bn/index.html>

²¹⁰ У США відбудеться історичний судовий процес проти низки фармацевтичних компаній. Держлікслужба. Березень 12, 2019 - <http://bit.ly/2VWcbiM>

²¹¹ Study Suggests Medical Errors Now Third Leading Cause of Death in the U.S. Johns Hopkins Medicine. May 3, 2016 - https://www.hopkinsmedicine.org/news/media/releases/study_suggests_medical_errors_now_third_leading_cause_of_death_in_the_us

²¹² NSAIDs: The Painful Truth Behind Painkillers Infographic. Dr. Mercola's Natural Health Newsletter - <https://www.mercola.com/infographics/nsaids.htm>

²¹³ Carter G, Weydt P, Kyashna-Tocha M, Abrams D. Medicinal cannabis: Rational guidelines for dosing. IDrugs. 2004;7(5):464-470 - <http://www.mcrci.com/abrams-medicinal-cannabis-rational-guideline-for-dosing/>

²¹⁴ Comparison of acute oral toxicity of cannabinoids in rats, dogs and monkeys. Toxicology and Applied Pharmacology. Volume 25, Issue 3, July 1973, Pages 363-372 - <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0041008X73903104>

як допоміжну терапію при лікуванні метадоном або субоксоном з метою підвищення рівня успішності лікування²¹⁵.

Bachhuber et al. (2014) повідомляли, що штати США, де був легалізований канабіс для медичного використання, мали на 24,8% нижчу середню річну смертність від передозування опіоїдів у порівнянні зі штатами з повною заборобою (95% ДІ -37,5... - 9,5, $p = .003$), і ця тенденція з часом змінюється. Дослідження зразків крові у смертельно травмованих водіїв у США на наявність опіоїдів показало, що програми державного медичного канабісу були пов'язані з більш низькими показниками опіоїдів у людей віком від 21 до 40 років. Автори дійшли висновку, що регульований доступ до медичного канабісу може знизити вживання опіоїдів і пов'язані з цим передозування²¹⁶.

У перехресному дослідженні впровадження законодавства у США щодо застосування медичного канабісу в період з 2011 по 2016 рік було встановлено, що після впровадження законів стосовно медичного канабісу призначення опіоїдів знизилося на 5,88%²¹⁷. Додаткові дослідження на рівні населення показали, як нещодавнє запровадження режимів законного доступу до канабісу (наприклад, медичного та/або рекреаційного) у деяких штатах привело до скорочення кількості вбивств і насильницьких злочинів²¹⁸, випадків самогубств²¹⁹, смертельних випадків, пов'язаних з керуванням автомобілем^{220, 221}. Припускається, що ці переваги для охорони здоров'я та безпеки пов'язані зі значним зниженням вживання алкоголю та нелегальних наркотиків.

Стартувало всебічне вивчення впливу канабісу на охорону здоров'я та безпеку з вираховуванням зростаючої кількості доказів, які свідчать, що використання канабісу впливає не тільки на використання незаконних речовин, таких як кокаїн, героїн та інші опіоїди, але й на використання потенційно більш проблемних ніж канабіс легальних речовин, таких як алкоголь і тютюн.

У Канаді було проведено широкомасштабне дослідження «Застосування медичного канабісу та заміщення опіоїдів й інших фармацевтичних препаратів, алкоголю, тютюну та незаконних речовин»²²². У січні 2017 р. електронною поштою був надісланий опитувальник з 239 запитаннями для збору вичерпної інформації про використання канабісу у канадських пацієнтів, зареєстрованих у ліцензованих виробників канабісу. Учасниками дослідження були 62,6% чоловіків ($n = 1271$), 91%

²¹⁵ Philippe Lucas. Rationale for cannabis-based interventions in the opioid overdose crisis. Harm Reduction Journal 2017 <https://doi.org/10.1186/s12954-017-0183-9> - <https://harmreductionjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12954-017-0183-9>

²¹⁶ Kim JH, Santaella-Tenorio J, Mauro C, Wrobel J, Cerdà M, Keyes KM, et al. State medical marijuana laws and the prevalence of opioids detected among fatally injured drivers. Am J Public Health. 2016;106(11):2032–7. - <http://ajph.aphapublications.org/doi/10.2105/AJPH.2016.303426>

²¹⁷ Wen H, Hockenberry JM. Association of medical and adult-use marijuana laws with opioid prescribing for medicaid enrollees. JAMA Intern Med. 2018;178(5):673. - <http://archinte.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jamainternmed.2018.1007>

²¹⁸ Morris RG, TenEyck M, Barnes JC, Kovandzic TV. The effect of medical marijuana laws on crime: evidence from state panel data, 1990-2006. PLoS One. 2014;9(3):e92816. - <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3966811/>

²¹⁹ Anderson DM, Rees DI, Sabia JJ. Medical marijuana laws and suicides by gender and age. Am J Public Health. 2014;104(12):2369–76. Available from: <http://ajph.aphapublications.org/doi/10.2105/AJPH.2013.301612>

²²⁰ Anderson DM, Hansen B, Rees DI. Medical marijuana laws, traffic fatalities, and alcohol consumption. J Law Econ. 2013;56(2):333–369. - <http://www.econstor.eu/handle/10419/58536%5Chttp://www.jstor.org/stable/10.1086/668812>

²²¹ Santaella-Tenorio J, Mauro CM, Wall MM, Kim JH, Cerdà M, Keyes KM, et al. US traffic fatalities, 1985-2014, and their relationship to medical marijuana laws. Am J Public Health. 2017;107(2):336–42. - <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5227945/>

²²² Philippe Lucas, Eric P. Baron, Nick Jikomes. Medical cannabis patterns of use and substitution for opioids & other pharmaceutical drugs, alcohol, tobacco, and illicit substances; results from a cross-sectional survey of authorized patients. Harm Reduction Journal. 28 January 2019. <https://doi.org/10.1186/s12954-019-0278-6> - <https://harmreductionjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12954-019-0278-6>

становили особи білої раси (n = 1839). Середній вік становив 40 років, серед розладів, які зустрічалися в учасників, були біль і психічні або психологічні порушення — 83,7% (n = 1700). 74,6% респондентів повідомили про щоденне використання канабісу (n = 1515), а середня щоденна доза становила 1,5 г.

Найбільш часто згадуваною заміною на канабіс були ліки, що відпускаються за рецептом (69,1%, n = 953), слідом за ними алкоголь — 44,5% (n = 515), тютюн — 31,1% (n = 406) та незаконні речовини — 26,6% (n = 136). Опіоїдні препарати, які заміняли на канабіс, становили 35,3% від загальної кількості рецептурних препаратів (n = 610), антидепресанти — 21,5% (n = 371), неопіоїдні ненаркотичні анальгетики — 10,9% (n = 189), протисудомні засоби — 8,6% (n = 149), міорелаксанти/СНІД — 8,1% (n = 140), бензодіазепіни — 4,3% (n = 75), психостимулятори — 3,4% (n = 59), протиблювотні засоби — 1,4% (n = 24), антипсихотики — 1% (n = 18). Щодо первинних симптомів, за яких використовували канабіс, хронічний біль був зареєстрований у 58,3% (n = 1184), тривожність — у 48,8% (n = 991), безсоння — у 46,2% (n = 939), стрес — у 45,8% (n = 929), депресія — у 37,8% (n = 767) пацієнтів.

У рейтингах підстав для заміни канабісом ліків, що відпускаються за рецептом, причиною, визначеною як «найважливіша» найбільшою кількістю учасників було переконання, що канабіс є безпечнішою альтернативою (51,2% респондентів), він має меншу кількість ПР (39,7%; n = 207), є кращим засобом лікування симптомів (19,5%; n = 124), має меншу кількість симптомів відміни (11,4%; n = 61), є можливість отримувати канабіс (3%; n = 18), соціальне сприйняття канабісу є більш позитивним (2,4%; n = 17).

З 610 згадок про використання специфічних опіоїдних препаратів пацієнти повідомляють про повне припинення використання опіоїдів при заміні їх на канабіс у 59,3% випадків (n = 362), а ще 18,4% скоротили їх використання на 75% (n = 112). З 515 респондентів, які замінили алкоголь канабісом, 30,9% підтвердили, що вони повністю (100%) припинили його вживання (n = 159), а 36,7% повідомили про зменшення вживання, принаймні на 75% (n = 189). Учасники, які повідомили про наявність в них психологічних розладів, частіше замінують алкоголь на канабіс (n = 834; p = .0005), тоді як учасники, які повідомили про симптоми болю, менш схильні замінити алкоголь на канабіс, хоча їх кількість є великою (n = 761; p = .002). З 406 учасників, які замінили тютюн на канабіс, 50,7% заявили, що повністю (100% заміщення) перестали використовувати тютюн (n = 206), а 13,8% повідомили про зменшення його використання на 75% (n = 56).

Щодо заміщення незаконних речовин канабісом, то найчастіше це був кокаїн/крек — 17,4% (n = 89) респондентів, психоделіки — 11,7% (n = 60), нелегальні опіоїди — 5,7% (n = 29), стимулятори — 2,7% (n = 14) і антидепресанти — 1,6% (n = 8). З тих, хто називав заміщення незаконних речовин 72,2% повідомили, що вони повністю (100%) замінили їх на канабіс (n = 332).

Для терапії синдрому відміни опіоїдів привернув увагу КБД. Вважається, що другий найпоширеніший непсихоактивний компонент канабісу КБД модулює різні нейрональні механізми, залучені в патогенез наркотичної залежності. Наразі існує обмежена кількість доклінічних досліджень, які свідчать, що КБД може мати терапевтичну дію на опіоїдну, кокаїнову залежності, а також на залежність від психостимуляторів. Деякі попередні дані дають змогу припустити, що це

може бути корисним для лікування наркотичної залежності. Звичайно, для повної оцінки потенціалу КБД як засобу для лікування адиктивних розладів необхідні подальші дослідження²²³.

Результати дослідження з залученням тварин показали, що повторне введення КБД (5–20 мг/кг) суттєво не змінює самопризначення героїну тваринами, але він чітко гальмує індуковану героїном пошукову поведінку²²⁴. Виходячи з даних дослідження тварин, що підтверджують вплив КБД на індуковану опіоїдами пошукову поведінку, ініціювали експериментальні клінічні лабораторні дослідження з метою вивчення потенціалу КБД як препарату для зниження потягу до опіоїдів. Найважливішим першим кроком було документування того, що КБД, якщо його поєднують з потужним опіоїдом, буде безпечним, оскільки завжди існує можливість невдач під час лікування героїнозалежних осіб. Подвійне сліпе плацебо-контрольоване перехресне фази I дослідження у здорових добровольців показало, що КБД (400 і 800 мг, приблизно 10–15 мг/кг) одночасно з внутрішньовенним введенням фентанілу добре переноситься і не посилює таких пов'язаних з фентанілом ПР, як пригнічення дихання або серцево-судинні ускладнення²²⁵.

Наступна пілотна фаза полягала в оцінці КБД як потенційного методу лікування потягу до героїну шляхом оцінки його впливу на залежних від нього осіб. Було проведене подвійне сліпе дослідження опіоїд-залежних осіб²²⁶. Так, у доклінічних дослідженнях з залученням тварин оцінювали ефекти КБД після введення одноразової дози КБД протягом 3 днів поспіль, дизайн дослідження людини також мав подібну конструкцію. Учасники дослідження були рандомізовані протягом 3 послідовних днів на групу КБД або плацебо для участі в лабораторних заняттях. Парадигма потягу до наркотиків полягала в проведенні тестових сеансів, коли подразник, пов'язаний з опіоїдами і нейтральними відеосигналами, був представлений через 1 год після одного введення КБД або плацебо, 24 год після введення одного КБД або плацебо, і 7 днів після введення КБД або плацебо.

Результати показали, що одноразове введення КБД, порівняно з плацебо, послаблює суб'єктивну індуковану тягу до наркотиків, виміряну через 1 год за допомогою ВАШ. Згідно з результатами оцінки за допомогою анкети потягу до героїну (heroin-craving questionnaire), одноразове введення КБД навіть підтримувало зменшення загального потягу до героїну через 24 год. Крім того, вплив КБД на зниження тяги зберігався навіть через 7 днів після його застосування. Цікаво, що ефективність цього ЛЗ була також очевидною при тривожних станах, що можна було відслідкувати за ефективним зниженням показників тривожності за допомогою ВАШ. Попередні результати експериментальних досліджень за участю людини підтверджують доклінічні докази та клінічні дослідження, у яких оцінювали тривожність, які свідчать про потенційну терапевтичну ефективність КБД для зменшення негативних станів у опіоїд-залежних осіб. У свою чергу, це може передбачити зниження тяги до опіоїдів та ймовірності рецидиву наркотичної поведінки.

²²³ Prud'homme M, Cata R, Jutras-Aswad D. Cannabidiol as an Intervention for Addictive Behaviors: A Systematic Review of the Evidence. *Subst Abuse*. 2015 May 21;9:33-8. doi: 10.4137/SART.S25081. -

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4444130/>

²²⁴ Hurd YL, Yoon M, Manini AF, Hernandez S, Olmedo R, Ostman M, Jutras-Aswad D. Early Phase in the Development of Cannabidiol as a Treatment for Addiction: Opioid Relapse Takes Initial Center Stage. *Neurotherapeutics*. 2015 Oct;12(4):807-15. doi: 10.1007/s13311-015-0373-7. - <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4604178/>

²²⁵ Manini AF, Yiannoulos G, Bergamaschi MM, et al. Safety and pharmacokinetics of oral cannabidiol when administered concomitantly with intravenous fentanyl in humans. *J Addict Med*. 2015;9:204–210. doi: 10.1097/ADM.0000000000000118. - <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4449284/>

²²⁶ Hurd YL, Yoon M, Manini AF, Hernandez S, Olmedo R, Ostman M, Jutras-Aswad D. Early Phase in the Development of Cannabidiol as a Treatment for Addiction: Opioid Relapse Takes Initial Center Stage. *Neurotherapeutics*. 2015 Oct;12(4):807-15. doi: 10.1007/s13311-015-0373-7.

Наразі проводяться дослідження КБД з більшою кількістю учасників, але вже очевидно, що для підтвердження попередніх висновків, а також для оцінки різних режимів лікування цим ЛЗ необхідно провести більшу кількість досліджень, щоб повністю оцінити спектр ефектів КБД. Водночас дані, отримані у дослідженнях за участю людини, узгоджуються з результатами моделей щурів, що свідчить про властивість КБД послаблювати індуковану і загальну тягу в опіоїд-залежних осіб, і що ці ефекти є тривалими навіть після короткочасного прийому^{227, 228, 229}. В цілому, експериментальні лабораторні дослідження з залученням тварин і доклінічні дослідження *in-vitro* забезпечують фундамент для продовження дослідження КБД під час лікування опіоїдної залежності.

Лише в одному дослідженні Морган et al. вивчали вплив КБД на нікотинову залежність шляхом проведення рандомізованого подвійного сліпого плацебо-контрольованого дослідження 24 курців, які хотіли припинити курити²³⁰. Учасники отримували інгалятор з КБД (400 мкг/інгаляція) або інгалятор з плацебо. Пацієнти мали використовувати інгалятор у випадку, коли відчували бажання курити. Вони повинні були щодня оцінювати кількість сигарет та інгаляцій, а також стежити за своєю тягою до куріння 1 раз на добу протягом 1 тиж. Тягу до куріння вимірювали на початку і наприкінці тижня. Для оцінки використання цигарок було організовано 2-тижневе спостереження. Результати показали значне зменшення кількості викурених цигарок ($\approx 40\%$) у групі, яка отримувала інгаляції КБД протягом тижня лікування, причому тенденція вказувала на скорочення соживання цигарок і після спостереження.

Consroe et al. оцінили вплив КБД на гостре споживання алкоголю у 10 здорових добровольців у рандомізованому подвійному сліпому перехресному дослідженні, перевіряючи суб'єктивну реакцію після введення спирту (1 г/кг) і КБД (200 мг) як окремо так і разом²³¹. Дослідники виявили, що немає ніякої різниці в почуттях «п'яного», «наркотизованого» в алкогольних і спільних з КБД алкогольних групах.

Той факт, що пацієнти зі зловживанням наркотичними та психотропними речовинами часто мають різні психіатричні та медичні симптоми, які зменшуються за допомогою КБД (тривога, зміни настрою, безсоння і біль), дозволяє зробити висновок, що КБД може бути корисним для лікування опіоїд-залежних осіб. В даний час більшість препаратів для уникнення зловживання опіоїдами безпосередньо спрямована на ендогенну опіоїдну систему. Таким чином, КБД може запропонувати нову лінійку досліджень ЛЗ, які опосередковано регулюють нейронні системи, що модулюють поведінку, пов'язану з вживанням опіоїдів. Ці ЛЗ (включаючи КБД) допомагають зменшити ПР, зазвичай пов'язані з існуючими стратегіями замісної терапії опіоїдами.

²²⁷ Zuardi AW, Shirakawa I, Finkelfarb E, Karniol IG. Action of cannabidiol on the anxiety and other effects produced by delta 9-THC in normal subjects. *Psychopharmacology (Berl)*. 1982;76(3):245-50. - <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6285406>

²²⁸ Crippa JA, Derenusson GN, Ferrari TB, Wichert-Ana L, Duran FL, Martin-Santos R, Simões MV, Bhattacharyya S, Fusar-Poli P, Atakan Z, Santos Filho A, Freitas-Ferrari MC, McGuire PK, Zuardi AW, Busatto GF, Hallak JE. Neural basis of anxiolytic effects of cannabidiol (CBD) in generalized social anxiety disorder: a preliminary report. *J Psychopharmacol*. 2011 Jan;25(1):121-30. doi: 10.1177/0269881110379283. -

https://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1177/0269881110379283?rfr_dat=cr_pub%3Dpubmed&url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Aacrossref.org&journalCode=jopa

²²⁹ Bergamaschi MM, Queiroz RH, Chagas MH, de Oliveira DC, De Martinis BS, Kapczinski F, Quevedo J, Roesler R, Schröder N, Nardi AE, Martín-Santos R, Hallak JE, Zuardi AW, Crippa JA. Cannabidiol reduces the anxiety induced by simulated public speaking in treatment-naïve social phobia patients. *Neuropsychopharmacology*. 2011 May;36(6):1219-26. doi: 10.1038/npp.2011.6. - <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3079847/>

²³⁰ Morgan CJ, Das RK, Joye A, Curran HV, Kamboj SK. Cannabidiol reduces cigarette consumption in tobacco smokers: preliminary findings. *Addict Behav*. 2013 Sep;38(9):2433-6. doi: 10.1016/j.addbeh.2013.03.011. -

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S030646031300083X?via%3Dihub>

²³¹ Consroe P, Carlini EA, Zwicker AP, Lacerda LA. Interaction of cannabidiol and alcohol in humans. *Psychopharmacology (Berl)*. 1979;66(1):45-50. - <https://link.springer.com/article/10.1007/BF00431988>

КБД і ТГК мають різний, іноді протилежний, вплив на поведінку, пов'язану з вживанням наркотиків. Медичний канабіс являє собою складну хімічну суміш, яка мало ймовірно може бути повністю адекватною для лікування порушень вживання наркотичних та психотропних речовин. В той час як один компонент КБД в рослині може полегшити негативні симптоми, інший ТГК може їх посилити.

Дослідження з залученням тварин показали позитивний терапевтичний вплив КБД на залежність від опіоїдів та психостимуляторів. Дослідження за участю людей підтвердили попередні докази позитивного впливу КБД на залежність від опіоїдів та психостимуляторів. КБД сам по собі має кілька терапевтичних властивостей, таких як захисний вплив на вразливість до стресу і нейропротекторний ефект, що, в свою чергу, може бути корисним у лікуванні залежностей.

Важливо чітко розуміти, що саме специфічні канабіноїди, такі як КБД, а не рослина канабіс, мають терапевтичну перспективу в психіатрії.

Хвороба Альцгеймера та деменція

Відомо, що деменція вражає 36 млн людей в усьому світі, причому хвороба Альцгеймера становить від 60 до 80% цих випадків²³². Існують докази, які свідчать про участь ЕКС в патофізіології хвороби Альцгеймера^{233,234}. Доклінічні дослідження показують, що ТГК і КБД можуть захищати від екситотоксичності, оксидативного стресу та запалення у тваринних моделях хвороби Альцгеймера. Обмежені клінічні випадки, клінічні та обсерваційні (спостережні) дослідження дають змогу припустити, що використання перорального ТГК і набіону поліпшує низку симптомів, пов'язаних з цією хворобою (наприклад таких, як нічна моторна активність, порушення поведінки і сну, збудження)²³⁵. Наразі існує дуже мало клінічних досліджень канабісу або канабіноїдів для лікування хвороби Альцгеймера.

У подвійному сліпому плацебо-контрольованому 6-тижневому перехресному дослідженні, в якому брали участь 12 пацієнтів з хворобою Альцгеймера, повідомляється, що прийом 5 мг дронабінолу (Δ^9 -ТГК) щодня пов'язували зі зниженням порушень поведінки і збільшенням маси тіла²³⁶. Проте повідомлялося про такі ПР, як стомлюваність, сонливість і ейфорія. У відкритому пілотному дослідженні 6 пацієнтів, які приймали вечірню дозу 2,5 мг дронабінолу (Δ^9 -ТГК), повідомляється про зниження нічної моторної активності й зменшення збудження хворих з великим рівнем деменції²³⁷.

²³² Ahmed A, van der Marck MA, van den Elsen G, Olde Rikkert M. Cannabinoids in late-onset Alzheimer's disease. Clin Pharmacol Ther. 2015 Jun;97(6):597-606. doi: 10.1002/cpt.117. - <https://ascpt.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/cpt.117>

²³³ Benito C, Núñez E, Pazos MR, Tolón RM, Romero J. The endocannabinoid system and Alzheimer's disease. Mol Neurobiol. 2007 Aug;36(1):75-81. - <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs12035-007-8006-8>

²³⁴ Koppel J, Davies P. Targeting the endocannabinoid system in Alzheimer's disease. J Alzheimers Dis. 2008 Nov;15(3):495-504. - <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2889705/>

²³⁵ Government of Canada. Health Canada. Information for Health Care Professionals: Cannabis (marihuana, marijuana) and the cannabinoids. 4.9.6 Alzheimer's disease and dementia - <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-medication/cannabis/information-medical-practitioners/information-health-care-professionals-cannabis-cannabinoids.html#a4.9.6>

²³⁶ Volicer L, Stelly M, Morris J, McLaughlin J, Volicer BJ. Effects of dronabinol on anorexia and disturbed behavior in patients with Alzheimer's disease. Int J Geriatr Psychiatry. 1997 Sep;12(9):913-9. - <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9309469>

²³⁷ Walther S, Mahlberg R, Eichmann U, Kunz D. Delta-9-tetrahydrocannabinol for nighttime agitation in severe dementia. Psychopharmacology (Berl). 2006 May;185(4):524-8. - <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00213-006-0343-1>

Плацебо-контрольоване клінічне дослідження 24 пацієнтів з діагнозом деменції типу Альцгеймера з неспокійною поведінкою, яким було призначено дронабінол (2,5 мг 2 рази на добу протягом двох тижнів), показало зниження нічної рухової активності порівняно з базовим рівнем²³⁸.

Був проведений ретроспективний огляд історій хвороб в якому оцінювали дані 40 пацієнтів з деменцією (13 з хворобою Альцгеймера), які отримували дронабінол в середньому 17 діб (діапазон: 4–50 діб) для коригування поведінкових порушень або порушень апетиту. Введення середньої дози дронабінолу 7 мг на добу було пов'язано зі значним поліпшенням стану за Піттсбурзькою шкалою збудження (Pittsburgh Agitation Scale) та шкалою загального клінічного ураження (Clinical Global Impression Scale). За шкалою загальної оцінки функціонального статусу (Global Assessment of Functioning Scale Reference) значущого поліпшення стану не виявили^{239,240}. Значні поліпшення були відзначені в тривалості сну і відсотках їжі, споживаної під час лікування дронабінолом. У дослідженні було виявлено 26 ПР, причому найбільш частими були седація, делірій, інфекція сечовивідних шляхів і конфліктна референція²⁴¹. Хоча не було встановлено причин, явища але ПР не призвели до припинення лікування.

Шизофренія і психоз

Шизофренія — хронічний і руйнівний психічний розлад, який зазвичай проявляється в пізньому підлітковому або ранньому дорослому віці²⁴². Вона характеризується так званими позитивними симптомами, негативними симптомами та когнітивними порушеннями. Позитивні симптоми включають підозріливість, параноїдні та грандіозні марення, концептуальну дезорганізацію, фрагментарне мислення та зміни сприйняття. Водночас негативні симптоми включають емоційну сплосченість, емоційне відчуження, психомоторну загальмованість, відсутність спонтанності й зменшення рапорту. Когнітивні дефіцити включають дефіцит вербального навчання, короткочасної та робочої пам'яті, виконавчих функцій, абстрактних здібностей, уваги та спроможності прийняття рішень²⁴³.

²³⁸ Mahlberg R, Walther S. Actigraphy in agitated patients with dementia. Monitoring treatment outcomes. *Z Gerontol Geriatr.* 2007 Jun;40(3):178-84. - <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00391-007-0420-z>

²³⁹ Ahmed AI, van den Elsen GA, Colbers A, Kramers C, Burger DM, van der Marck MA, Olde Rikkert MG. Safety, pharmacodynamics, and pharmacokinetics of multiple oral doses of delta-9-tetrahydrocannabinol in older persons with dementia. *Psychopharmacology (Berl).* 2015 Jul;232(14):2587-95. doi: 10.1007/s00213-015-3889-y. - <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4480847/>

²⁴⁰ Ahmed A, van der Marck MA, van den Elsen G, Olde Rikkert M. Cannabinoids in late-onset Alzheimer's disease. *Clin Pharmacol Ther.* 2015 Jun;97(6):597-606. doi: 10.1002/cpt.117. - <https://ascpt.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/cpt.117>

²⁴¹ Woodward MR, Harper DG, Stolyar A, Forester BP, Ellison JM. Dronabinol for the treatment of agitation and aggressive behavior in acutely hospitalized severely demented patients with noncognitive behavioral symptoms. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2014 Apr;22(4):415-9. doi: 10.1016/j.jagp.2012.11.022. - <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1064748112000942?via%3Dihub>

²⁴² Bossong MG, Jansma JM, Bhattacharyya S, Ramsey NF. Role of the endocannabinoid system in brain functions relevant for schizophrenia: an overview of human challenge studies with cannabis or Δ9-tetrahydrocannabinol (THC). *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2014 Jul 3;52:53-69. doi: 10.1016/j.pnpbp.2013.11.017. - <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0278584613002947?via%3Dihub>

²⁴³ Gage SH, Hickman M, Zammit S. Association Between Cannabis and Psychosis: Epidemiologic Evidence. *Biol Psychiatry.* 2016 Apr 1;79(7):549-56. doi: 10.1016/j.biopsych.2015.08.001. - <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0006322315006472>

Існує багато доказів, які підтверджують залучення ЕКС до патогенезу шизофренії і психозу²⁴⁴. Результати аналізів зразків крові та спинномозкової рідини (СМР), а також післясмертні нейровізуальні та генетичні дослідження надають вагомі докази залучення ЕКС до патогенезу шизофренії й психозу²⁴⁵. Повідомлялося, що рівні ендоканабіноїду анандаміду були значно підвищені в СМР і сироватці крові пацієнтів з початковими продромальними станами психозу²⁴⁶. Крім того, рівні анандаміду були також підвищені в СМР і сироватці крові пацієнтів з активною шизофренією, які не приймали антипсихотичних засобів^{247, 248}. Лікування хворих на шизофренію антагоністами дофамінових рецепторів D2 (стандартне фармакологічне лікування при шизофренії) також знижує рівень анандаміду до нормального значення^{249, 250}. У післясмертних дослідженнях, у яких вивчали щільність рецепторів CB1 в мозку померлих хворих на шизофренію, також відзначали підвищення рівня CB1 в дорсолатеральній передньо-лобовій корі, корі передньої і задньої частин поясної звивини, тобто ділянок мозку, які зазвичай вражаються при шизофренії^{251, 252}. У нейровізуальних дослідженнях, у яких вимірювали доступність рецепторів CB1 *in vivo* у хворих на шизофренію, також повідомляли про широке збільшення рівнів рецепторів CB1 в інших областях мозку, включаючи прилегле ядро (nucleus accumbens), острівець головного мозку (insula), передню поясну кору (cingulate cortex), передню лобову кору (inferior frontal cortex), тім'яну кору (parietal cortex), медіотемпоральну долю головного мозку (mediotemporal lobe) і вароліїв міст (pons)^{253,254}.

²⁴⁴ Radhakrishnan R, Wilkinson ST, D'Souza DC. Gone to Pot - A Review of the Association between Cannabis and Psychosis. Front Psychiatry. 2014 May 22;5:54. doi: 10.3389/fpsy.2014.00054. eCollection 2014. -

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4033190/>

²⁴⁵ Rubino T, Zamberletti E, Parolaro D. Endocannabinoids and Mental Disorders. Handb Exp Pharmacol. 2015;231:261-83. doi: 10.1007/978-3-319-20825-1_9. - https://link.springer.com/chapter/10.1007%2F978-3-319-20825-1_9

²⁴⁶ Fernandez-Espejo E, Viveros MP, Núñez L, Ellenbroek BA, Rodriguez de Fonseca F. Role of cannabis and endocannabinoids in the genesis of schizophrenia. Psychopharmacology (Berl). 2009 Nov;206(4):531-49. doi: 10.1007/s00213-009-1612-6. - <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00213-009-1612-6>

²⁴⁷ Leweke FM, Giuffrida A, Wurster U, Emrich HM, Piomelli D. Elevated endogenous cannabinoids in schizophrenia. Neuroreport. 1999 Jun 3;10(8):1665-9. - <https://escholarship.org/uc/item/5q3268rq>

²⁴⁸ De Marchi N, De Petrocellis L, Orlando P, Daniele F, Fezza F, Di Marzo V. Endocannabinoid signalling in the blood of patients with schizophrenia. Lipids Health Dis. 2003 Aug 19;2:5. - <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC194767/>

²⁴⁹ Desfossés J, Stip E, Bentaleb LA, Lipp O, Chiasson JP, Furtos A, Venne K, Kouassi E, Potvin S. Plasma Endocannabinoid Alterations in Individuals with Substance Use Disorder are Dependent on the "Mirror Effect" of Schizophrenia. Front Psychiatry. 2012 Sep 25;3:85. doi: 10.3389/fpsy.2012.00085. eCollection 2012. - <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3457074/>

²⁵⁰ Giuffrida A, Leweke FM, Gerth CW, Schreiber D, Koethe D, Faulhaber J, Klosterkötter J, Piomelli D. Cerebrospinal anandamide levels are elevated in acute schizophrenia and are inversely correlated with psychotic symptoms. Neuropsychopharmacology. 2004 Nov;29(11):2108-14. - <https://www.nature.com/articles/1300558>

²⁵¹ Dalton VS, Long LE, Weickert CS, Zavitsanou K. Paranoid schizophrenia is characterized by increased CB1 receptor binding in the dorsolateral prefrontal cortex. Neuropsychopharmacology. 2011 Jul;36(8):1620-30. doi: 10.1038/npp.2011.43. - <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3138655/>

²⁵² Newell KA, Deng C, Huang XF. Increased cannabinoid receptor density in the posterior cingulate cortex in schizophrenia. Exp Brain Res. 2006 Jul;172(4):556-60. - <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00221-006-0503-x>

²⁵³ Wong DF, Kuwabara H, Horti AG, Raymont V, Brasic J, Guevara M, Ye W, Dannals RF, Ravert HT, Nandi A, Rahmim A, Ming JE, Grachev I, Roy C, Cascella N. Quantification of cerebral cannabinoid receptors subtype 1 (CB1) in healthy subjects and schizophrenia by the novel PET radioligand [11C]OMAR. Neuroimage. 2010 Oct 1;52(4):1505-13. doi: 10.1016/j.neuroimage.2010.04.034. - <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1053811910004465?via%3Dihub>

Відомо, що у пацієнтів з важкими психічними захворюваннями, в тому числі й з шизофренією, спостерігається високий рівень розладів, викликаних вживанням психоактивних речовин (substance use disorders), причому канабіс є однією з речовин в Північній Америці, які найчастіше використовували або використовує ця популяція хворих²⁵⁵. У двох конкуруючих гіпотезах намагалися пояснити, чому пацієнти з важкими психічними захворюваннями, такими як шизофренія, також мають супутні зловживання психоактивними речовинами. У гіпотезі «самолікування» («self-medication» hypothesis), в контексті психічних розладів, стверджується, що пацієнти з шизофренією та психозами споживають канабіс з метою полегшення конкретних психопатологічних симптомів або альтернативним шляхом зменшити ПР, що виникають в результаті лікування шизофренії та психозів^{256,257}.

Однак автори відзначають, що попри корисні причини та позитивні суб'єктивні ефекти, що заявляються людьми з психотичними розладами при використанні канабісу, дані свідчать про погіршення позитивних симптомів шизофренії у деяких пацієнтів, погіршення прихильності до лікування та клінічного перебігу шизофренії при вживанні канабісу. Подальші докази проти гіпотези «самолікування» також впливають з досліджень, які свідчать, що припинення використання канабісу у хворих на шизофренію пов'язане з поліпшенням загального та когнітивного функціонування, а також зі зниженням психотичних симптомів та симптомів депресії²⁵⁸.

Результати нещодавнього систематичного огляду і метааналізу показали, що незалежно від стадії хвороби тривале використання канабісу у пацієнтів з раніше існуючим психотичним розладом було пов'язане зі збільшенням кількості рецидивів психозу порівняно з пацієнтами, які ніколи не використовували або припиняли використання канабісу²⁵⁹. Продовження використання канабісу також було пов'язане з більш тривалою госпіталізацією. Більше того, спостерігався більший негативний

²⁵⁴ Ceccarini J, De Hert M, Van Winkel R, Peuskens J, Bormans G, Kranaster L, Enning F, Koethe D, Leweke FM, Van Laere K. Increased ventral striatal CB1 receptor binding is related to negative symptoms in drug-free patients with schizophrenia. *Neuroimage*. 2013 Oct 1;79:304-12. doi: 10.1016/j.neuroimage.2013.04.052. -

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1053811913003996?via%3Dihub>

²⁵⁵ McCreadie RG; Scottish Comorbidity Study Group. Use of drugs, alcohol and tobacco by people with schizophrenia: case-control study. *Br J Psychiatry*. 2002 Oct;181:321-5. - <https://www.cambridge.org/core/journals/the-british-journal-of-psychiatry/article/use-of-drugs-alcohol-and-tobacco-by-people-with-schizophrenia-casecontrol-study/7027C483875397FB3886E04C4CE0A295#>

²⁵⁶ Gregg L, Barrowclough C, Haddock G. Reasons for increased substance use in psychosis. *Clin Psychol Rev*. 2007 May;27(4):494-510. - <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0272735806001140?via%3Dihub>

²⁵⁷ Khantzian EJ. The self-medication hypothesis of addictive disorders: focus on heroin and cocaine dependence. *Am J Psychiatry*. 1985 Nov;142(11):1259-64. - <https://ajp.psychiatryonline.org/doi/abs/10.1176/ajp.142.11.1259>

²⁵⁸ Rachel A. RabinMichelle S. GoodmanTony P. GeorgeMera S. Barr. Neurobiology of Comorbid Substance Use Disorders in Mental Illness: A Closer Look at the Underlying Commonalities between Cannabis and Schizophrenia. *Curr Addict Rep* (2014) 1: 261. <https://doi.org/10.1007/s40429-014-0031-x> - <https://link.springer.com/article/10.1007/s40429-014-0031-x#citeas>

²⁵⁹ Schoeler T, Monk A, Sami MB, Klamerus E, Foglia E, Brown R, Camuri G, Altamura AC, Murray R, Bhattacharyya S. Continued versus discontinued cannabis use in patients with psychosis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Psychiatry*. 2016 Mar;3(3):215-25. doi: 10.1016/S2215-0366(15)00363-6. -

вплив тривалого використання у порівнянні з припиненим використанням канабісу на рецидиви, позитивні симптоми та рівень функціонування, але не на негативні симптоми шизофренії. Подальше спостережне дослідження пацієнтів у віці від 18 до 65 років з першим епізодом психозу показало, що колишні регулярні користувачі канабісу, які припинили його вживати після початку психозу, мали найбільш сприятливий перебіг хвороби з приводу рецидиву²⁶⁰. Продовження частого використання (тобто щоденне використання) сильнодіючого (з дуже високим вмістом ТГК) канабісу мало найгірший негативний перебіг на симптоматику шизофренії та психозів (підвищений ризик та частота рецидивів, більш короткий період до настання рецидивів, необхідність інтенсивнішої психіатричної допомоги). В іншому проспективному когортному дослідженні повідомили, що продовження використання канабісу після початку психозу є причинним і дозозалежним і пов'язане з підвищеним ризиком рецидиву психозу й може призвести до психіатричної госпіталізації²⁶¹.

Хоча гіпотеза «самолікування» являє собою цікаве та привабливе пояснення, чому хворі на шизофренію мають супутні порушення зловживання психоактивними речовинами, докази з досліджень, а також відсутність зв'язку між ранніми психотичними симптомами та підвищеним використанням канабісу після початку прояву цих симптомів, поставили її під сумнів^{262,263}.

Водночас у гіпотезі «залежність від уразливості» («addiction-vulnerability») стверджується, що вразливість і шизофренічні симптоми мають спільну нейропатологію^{264,265}. Іншими словами, у цій гіпотезі спираються на те, що певні патологічні зміни в структурі та функції головного мозку призводять до того, що окремі індивідууми будуть схильні одночасно і до шизофренії, і до зловживання психоактивними речовинами.

²⁶⁰ Schoeler T, Petros N, Di Forti M, Klamers E, Foglia E, Ajnakina O, Gayer-Anderson C, Colizzi M, Quattrone D1, Behlke I, Shetty S, McGuire P, David AS, Murray R, Bhattacharyya S. Effects of continuation, frequency, and type of cannabis use on relapse in the first 2 years after onset of psychosis: an observational study. *Lancet Psychiatry*. 2016 Oct;3(10):947-953. doi: 10.1016/S2215-0366(16)30188-2. - [https://www.thelancet.com/journals/lanpsy/article/PIIS2215-0366\(16\)30188-2/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanpsy/article/PIIS2215-0366(16)30188-2/fulltext)

²⁶¹ Schoeler T, Petros N, Di Forti M, Pingault JB, Klamers E, Foglia E, Small A, Murray R, Bhattacharyya S. Association Between Continued Cannabis Use and Risk of Relapse in First-Episode Psychosis: A Quasi-Experimental Investigation Within an Observational Study. *JAMA Psychiatry*. 2016 Nov 1;73(11):1173-1179. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2016.2427. - <https://jamanetwork.com/journals/jamapsychiatry/fullarticle/2552797>

²⁶² Lembke A. Time to abandon the self-medication hypothesis in patients with psychiatric disorders. *Am J Drug Alcohol Abuse*. 2012 Nov;38(6):524-9. doi: 10.3109/00952990.2012.694532. -

²⁶³ van Winkel R, Kuepper R. Epidemiological, neurobiological, and genetic clues to the mechanisms linking cannabis use to risk for nonaffective psychosis. *Annu Rev Clin Psychol*. 2014;10:767-91. doi: 10.1146/annurev-clinpsy-032813-153631. - https://www.annualreviews.org/doi/abs/10.1146/annurev-clinpsy-032813-153631?rfr_dat=cr_pub%3Dpubmed&url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&journalCode=clinpsy

²⁶⁴ Renard J, Krebs MO, Le Pen G, Jay TM. Long-term consequences of adolescent cannabinoid exposure in adult psychopathology. *Front Neurosci*. 2014 Nov 10;8:361. doi: 10.3389/fnins.2014.00361. eCollection 2014. - <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4226229/>

²⁶⁵ Chambers RA, Krystal JH, Self DW. A neurobiological basis for substance abuse comorbidity in schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 2001 Jul 15;50(2):71-83. - <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2913410/>

Існує багато наукових доказів, які свідчать про потужний позитивний зв'язок між використанням канабісу, особливо ТГК домінантних сортів, і розвитком гострих і стійких психозів у деяких осіб та більш раннього початку шизофренії (особливо у підлітків, схильних до психотичних розладів)^{266,267,268}. Використання канабісу викликає також загострення наявних симптомів і призводить до більш складного курсу лікування у тих, хто вже страждає на шизофренію^{269,270}. Попри це наявні дані свідчать, що канабіс не є ні необхідною, ні достатньою умовою, щоб викликати стійкий психотичний розлад. Канабіс є лише одним із чинників, що взаємодіє з іншими чинниками, що призводить до розвитку психозу. Все більше даних свідчать, що зв'язок між канабісом і психозом зменшується в залежності від віку початку його використання, насильством у дитинстві (стресовими ситуаціями) та генетичною вразливістю²⁷¹.

Підлітковий і молодий дорослий вік є критичним періодом розвитку, і вплив різних зовнішніх подразників, включаючи канабіс, може негативно позначитись на ході нейробіологічного розвитку і викликати ранній початок шизофренії в осіб з генетичною вразливістю^{272,273}. Період дозрівання головного мозку у людини охоплює вік від 10 до 24 років. В цей період продовжується синаптогенез, мієлогенез, скорочення надлишкових дендритів і синапсів в нейронній мережі, нейропластичні зміни в головному мозку, об'ємний ріст головного мозку, зміни в розподілі рецепторів

²⁶⁶ Korver N, Nieman DH, Becker HE, van de Fliert JR, Dingemans PH, de Haan L, Spiering M, Schmitz N, Linszen DH. Symptomatology and neuropsychological functioning in cannabis using subjects at ultra-high risk for developing psychosis and healthy controls. *Aust N Z J Psychiatry*. 2010 Mar;44(3):230-6. doi: 10.3109/00048670903487118. - https://journals.sagepub.com/doi/abs/10.3109/00048670903487118?rfr_dat=cr_pub%3Dpubmed&url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Aacrossref.org&journalCode=anpa

²⁶⁷ Henquet C, van Os J, Kuepper R, Delespaul P, Smits M, Campo JA, Myin-Germeys I. Psychosis reactivity to cannabis use in daily life: an experience sampling study. *Br J Psychiatry*. 2010 Jun;196(6):447-53. doi: 10.1192/bjp.bp.109.072249. - <https://www.cambridge.org/core/journals/the-british-journal-of-psychiatry/article/psychosis-reactivity-to-cannabis-use-in-daily-life-an-experience-sampling-study/648ED0A43C57BB463AEDDBD6F4C38C48>

²⁶⁸ Moore TH, Zammit S, Lingford-Hughes A, Barnes TR, Jones PB, Burke M, Lewis G. Cannabis use and risk of psychotic or affective mental health outcomes: a systematic review. *Lancet*. 2007 Jul 28;370(9584):319-28. - [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(07\)61162-3/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(07)61162-3/fulltext)

²⁶⁹ Gómez Pérez L, Santacana AM2, Bergé Baquero D3, Pérez-Solá V4. Reasons and subjective effects of cannabis use among people with psychotic disorders: a systematic review. *Actas Esp Psiquiatr*. 2014 Mar-Apr;42(2):83-90. - <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24715366>

²⁷⁰ Iseger TA, Bosson MG. A systematic review of the antipsychotic properties of cannabidiol in humans. *Schizophr Res*. 2015 Mar;162(1-3):153-61. doi: 10.1016/j.schres.2015.01.033. - <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0920996415000638?via%3Dihub>

²⁷¹ Wilkinson ST, Radhakrishnan R, D'Souza DC. Impact of Cannabis Use on the Development of Psychotic Disorders. *Curr Addict Rep*. 2014 Jun 1;1(2):115-128. - <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4352721/>

²⁷² Gage SH, Hickman M, Zammit S. Association Between Cannabis and Psychosis: Epidemiologic Evidence. *Biol Psychiatry*. 2016 Apr 1;79(7):549-56. doi: 10.1016/j.biopsych.2015.08.001. - <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0006322315006472>

²⁷³ French L, Gray C, et al. Early Cannabis Use, Polygenic Risk Score for Schizophrenia, and Brain Maturation in Adolescence. *JAMA Psychiatry*. 2015 Oct; 72(10): 1002–1011. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2015.1131 - <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5075969/>

і програмування нейротрофічних рівнів, особливо в префронтальній корі і в лімбічній системі²⁷⁴. Підлітковий вік також є періодом часу, коли ЕКС мозку зазнає динамічних змін, включаючи сплеск матричної рибонуклеїнової кислоти (мРНК) рецептора CB1, постійне підвищення рівня анандаміду і більш виражене зниження рівнів 2-АГ. ЕКС бере участь у мієлінізації різних нейронних шляхів, а також в нейропластичності й синоптичній функції нервової системи²⁷⁵. Тому можна вважати, що екзогенно застосовані канабіноїди, такі як ТГК, можуть порушити тонкий баланс рівнів ендоканабіноїдів і належне функціонування канабіноїдного рецептора CB1, що, в свою чергу, призводить до зміни розвитку нервової системи протягом цього періоду.

В одному дослідженні випадок-контроль за участю 280 пацієнтів з першим епізодом психозу та 174 пацієнтами контрольної групи хворі з групи психозу використовували канабіс, що містить високий рівень ТГК і низький рівень КБД, порівняно з контрольною групою, у якій використовували канабіс, що містить однакову кількість ТГК і КБД²⁷⁶. Щоденне використання канабісу з високим вмістом ТГК і низьким КБД було пов'язане з більш раннім віком початку психозу. Особи, які розпочали використовувати канабіс у віці 15 років або молодше, також мали більш ранній початок психозу, ніж ті, хто почав користуватися канабісом після 15 років²⁷⁷.

У контрольованих клінічних дослідженнях, проведених в осіб, які не мали в анамнезі психотичних розладів, повідомили про прояву індукованих внутрішньовенним введенням ТГК транзиторних симптомів, подібних до шизофренії. Ці симптоми включали транзиторні позитивні психотичні симптоми, зміни сприйняття, негативні симптоми, ейфорію, тривожність і когнітивні дефіцити, дефіцит уваги, дефіцит робочої пам'яті та вербального згадування²⁷⁸. Аналогічно, внутрішньовенне введення ТГК при шизофренії було пов'язане з тимчасовим загостренням основних психотичних симптомів²⁷⁹.

Підсумовуючи зазначене, варто сказати, що гострі психотоміметичні симптоми, пов'язані з використанням канабісу та/або інтоксикацією ТГК, можуть включати

²⁷⁴ Arain M, Haque M, Johal L, Mathur P, Nel W, Rais A, Sandhu R, Sharma S. Maturation of the adolescent brain. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2013;9:449-61. doi: 10.2147/NDT.S39776. - <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3621648/>

²⁷⁵ Chadwick B, Miller ML, Hurd YL. Cannabis Use during Adolescent Development: Susceptibility to Psychiatric Illness. *Front Psychiatry.* 2013 Oct 14;4:129. doi: 10.3389/fpsy.2013.00129. - <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3796318/>

²⁷⁶ Di Forti M, Morgan C, Dazzan P, Pariante C, Mondelli V, Marques TR, Handley R, Luzi S, Russo M, Paparelli A, Butt A, Stilo SA, Wiffen B, Powell J, Murray RM. High-potency cannabis and the risk of psychosis. *Br J Psychiatry.* 2009 Dec;195(6):488-91. doi: 10.1192/bjp.bp.109.064220. - <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2801827/>

²⁷⁷ Di Forti M, Sallis H et al. Daily use, especially of high-potency cannabis, drives the earlier onset of psychosis in cannabis users. *Schizophr Bull.* 2014 Nov;40(6):1509-17. doi: 10.1093/schbul/sbt181. - <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4193693/>

²⁷⁸ D'Souza DC, Perry E, MacDougall L, Ammerman Y, Cooper T, Wu YT, Braley G, Gueorguieva R, Krystal JH. The psychotomimetic effects of intravenous delta-9-tetrahydrocannabinol in healthy individuals: implications for psychosis. *Neuropsychopharmacology.* 2004 Aug;29(8):1558-72. - <https://www.nature.com/articles/1300496>

²⁷⁹ D'Souza DC, Abi-Saab WM, Madonick S, Forselius-Bielen K, Doersch A, Braley G, Gueorguieva R, Cooper TB, Krystal JH. Delta-9-tetrahydrocannabinol effects in schizophrenia: implications for cognition, psychosis, and addiction. *Biol Psychiatry.* 2005 Mar 15;57(6):594-608. - <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0006322304013101>

деперсоналізацію, дереалізацію, параною, ідеї референції, політ ідей, сумні думки, дезорганізоване мислення, ілюзію переслідувань, марення величі, слухові/зорові галюцинації та порушення уваги і пам'яті (20–50% осіб). Ці ефекти були задокументовані як при курінні канабісу, так і при пероральному введенні (5–20) мг ТГК) і внутрішньовенно введеному ТГК (0,015–0,03) мг/кг²⁸⁰.

У висновках, наведених в настанові Міністерства охорони здоров'я Канади «Інформація для професіоналів охорони здоров'я: канабіс (марихуана) і канабіноїди. Медичне використання» (2018 р.)²⁸¹, йдеться про те, що використання канабісу з високою концентрацією ТГК, а також вплив самого ТГК, не є корисним і фактично шкідливим для пацієнтів з психотичними розладами, або для пацієнтів, які мають генетичну схильність або сімейну історію психозу чи шизофренії. Навпаки, з'являються дані, які свідчать, що КБД може захищати від індукуючих психотичних ефектів ТГК.

Значні докази з доклінічних, клінічних та епідеміологічних досліджень підтверджують зв'язок між канабісом (ТГК-домінантним канабісом) і ТГК з ризиком виникнення психозу та шизофренії. Водночас нові дані, отримані з доклінічних, клінічних та епідеміологічних досліджень, показують, що КБД може значно послабити ТГК-індукований психоз .

Канабідіол і психоз

На відміну від шкідливих ефектів, які спостерігаються при використанні ТГК і ТГК-домінантних сортів канабісу при психозах і шизофренії, дані спостережень і попередніх доклінічних і клінічних досліджень свідчать, що КБД може захищати від ТГК-індукованого психозу і навіть може слугувати потенційним засобом для лікування шизофренії.

Два дослідження, у яких проаналізували рівень канабіноїдів у зразках волосся у 140 осіб, виявили, що ті особи, у яких знахлдили лише ТГК у зразках волосся, мали більші позитивні симптоми з більш високими рівнями галюцинацій і марення, ніж ті, які мали ТГК і КБД у волоссі, й ті, у яких не було канабіноїдів^{282,283}.

²⁸⁰ Radhakrishnan R, Wilkinson ST, D'Souza DC. Gone to Pot - A Review of the Association between Cannabis and Psychosis. Front Psychiatry. 2014 May 22;5:54. doi: 10.3389/fpsyt.2014.00054. eCollection 2014. -

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4033190/>

²⁸¹ Government of Canada. Health Canada. Information for Health Care Professionals: Cannabis (marihuana) and the cannabinoids. 4.9.5.5 Schizophrenia and psychosis. Spring 2018 - https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-medication/cannabis/information-medical-practitioners/information-health-care-professionals-cannabis-cannabinoids.html?fbclid=IwAR3_gIMbgryixbEjVNixRCDEmeQvwJZjaLUzM_QNZmt4l1KB4HJpuRMiZ2M#a4.9.5.5

²⁸² Morgan CJ, Curran HV. Effects of cannabidiol on schizophrenia-like symptoms in people who use cannabis. Br J Psychiatry. 2008 Apr;192(4):306-7. doi: 10.1192/bjp.bp.107.046649. - <https://www.cambridge.org/core/journals/the-british-journal-of-psychiatry/article/effects-of-cannabidiol-on-schizophrenialike-symptoms-in-people-who-use-cannabis/895562C31FA106A611EBBA8F2181ECC7>

Дослідження з використанням деяких моделей психозу у щурів і мишей дають змогу припустити, що КБД (у дозах 15–60 мг/кг або приблизно еквівалентні дози у людей від 1,25 до 10 мг/кг КБД) знижують психотичноподібні поведінкові ефекти у спосіб, порівнянний з тим, що спостерігається під час використання атипичних антипсихотичних препаратів^{284,285}.

В одному з перших клінічних досліджень, у якому вивчали вплив КБД на ТГК-індуковану психоактивність, Karniol et al. розподілили 40 здорових чоловіків-добровольців подвійним сліпим способом на 4 групи: 1 група — плацебо; 2 — ТГК (30 мг); 3 — КБД (15, 30 або 60 мг); 4 — комбінацію ТГК та КБД. В кожній з груп вимірювали суб'єктивні психоактивні ефекти²⁸⁶. Застосування 30 мг ТГК призвело до сильних психологічних реакцій (головним чином тривоги), які в деяких випадках досягли майже панічного стану і значно погіршили працездатність в тесті на оцінку часу. Обидва ці ефекти були ослаблені дозозалежним чином у присутності зростаючих доз КБД. У цьому дослідженні співвідношення 2:1 КБД до ТГК (КБД 60 мг : ТГК 30 мг) було найбільш ефективним для ослаблення інтенсивності психоактивних ефектів, індукованих ТГК. КБД змінює не тільки інтенсивність, але й якість психоактивних ефектів, індукованих ТГК.

В іншому дослідженні 15 здорових добровольців одночасна інгаляція КБД (150 мкг/кг) і ТГК (25 мкг/кг) послаблювала суб'єктивну ейфорію, пов'язану з ТГК. Окрім того, була виявлена тенденція до зниження ТГК-індукованого психомоторного порушення²⁸⁷. Не було знайдено жодного впливу на ТГК-індуковану ейфорію та психомоторні порушення, коли КБД вводився за 30 хв до ТГК.

У подвійному сліпому плацебо-контрольованому клінічному дослідженні 8 здоровим добровольцям було перорально призначено плацебо, ТГК (0,5 мг/кг), КБД (1 мг/кг) або суміш ТГК (0,5 мг/кг) і КБД (1 мг/кг)²⁸⁸. Введення тільки ТГК було пов'язане з низкою психоактивних ефектів, включаючи деперсоналізацію, роз'єднані думки,

²⁸³ Morgan CJ, Gardener C, Schafer G1, Swan S, Demarchi C, Freeman TP, Warrington P, Rupasinghe I, Ramoutar A, Tan N, Wingham G, Lewis S, Curran HV. Sub-chronic impact of cannabinoids in street cannabis on cognition, psychotic-like symptoms and psychological well-being. *Psychol Med*. 2012 Feb;42(2):391-400. doi: 10.1017/S0033291711001322. -

<https://www.cambridge.org/core/journals/psychological-medicine/article/subchronic-impact-of-cannabinoids-in-street-cannabis-on-cognition-psychoticlike-symptoms-and-psychological-wellbeing/64EBA511BBDD6CBF54124EC9146C3BEA>

²⁸⁴ Zuardi AW, Rodrigues JA, Cunha JM. Effects of cannabidiol in animal models predictive of antipsychotic activity. *Psychopharmacology (Berl)*. 1991;104(2):260-4. - <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1678894>

²⁸⁵ Moreira FA, Guimarães FS. Cannabidiol inhibits the hyperlocomotion induced by psychotomimetic drugs in mice. *Eur J Pharmacol*. 2005 Apr 11;512(2-3):199-205. -

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0014299905002359?via%3Dihub>

²⁸⁶ Karniol IG, Shirakawa I, Kasinski N, Pfeferman A, Carlini EA. Cannabidiol interferes with the effects of delta 9 - tetrahydrocannabinol in man. *Eur J Pharmacol*. 1974 Sep;28(1):172-7.

²⁸⁷ Dalton WS, Martz R, Lemberger L, Rodda BE, Forney RB. Influence of cannabidiol on delta-9-tetrahydrocannabinol effects. *Clin Pharmacol Ther*. 1976 Mar;19(3):300-9. - <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/770048>

²⁸⁸ Zuardi AW, Shirakawa I, Finkelfarb E, Karniol IG. Action of cannabidiol on the anxiety and other effects produced by delta 9-THC in normal subjects. *Psychopharmacology (Berl)*. 1982;76(3):245-50. - <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6285406>

параноїдні ідеї та тривогу. Всі ці явища блокувалися при спільному використанні КБД з ТГК.

У плацебо-контрольованому подвійному сліпому клінічному дослідженні пероральне введення здоровим добровольцям екстракту канабісу, що містить 10 мг ТГК і 5,4 мг КБД (1-ша група) у порівнянні з чистим ТГК 10 мг (2-га група) в 1-й групі у порівнянні з 2-ю спостерігалось зменшення частоти постукування пальцем (finger tapping frequency), яка є мірою рухових порушень, пов'язаних з симптоматикою шизофренії та тяжкістю захворювання²⁸⁹.

Псевдорандомізоване плацебо-контрольоване подвійне сліпе клінічне внутрішньосуб'єктне дослідження показало, що попереднє лікування здорових людей з КБД (5 мг внутрішньовенно), але не плацебо, скоротило появу позитивних психотичних симптомів через 30 хв після внутрішньовенного введення 1,25 мг ТГК²⁹⁰.

У рандомізованому подвійному сліпому плацебо-контрольованому клінічному дослідженні 48 здорових добровольців, яким вводили плацебо, ТГК (внутрішньовенно 1,5 мг) або КБД (600 мг), попереднє введення КБД за 3,5 години до введення ТГК послаблювало параною і порушення епізодичної, але не робочої пам'яті, пов'язаних з використанням ТГК²⁹¹.

Підсумовуючи дані досліджень за участю здорових добровольців, які не мали психотичних симптомів, можна стверджувати, що КБД, особливо у співвідношенні КБД:ТГК 2:1 і вище, при спільному введенні послаблює гострі психотичні та анксиогенні ефекти, а також деякі аспекти когнітивних порушень, що спостерігаються при введенні ТГК.

Канабіс з великим співвідношенням КБД до ТГК (починаючи з 4:1) майже не має психоактивних властивостей. Якщо це співвідношення ще вище, то превалюють ефекти КБД. Так, наприклад, канабіс із загальним вмістом ТГК не більш ніж 1,0% КБД та КБД з домішками ТГК не більш ніж 1% навіть не підпадають під дію

²⁸⁹ Roser P, Gallinat J, Weinberg G, Juckel G, Gorynia I, Stadelmann AM. Psychomotor performance in relation to acute oral administration of Delta9-tetrahydrocannabinol and standardized cannabis extract in healthy human subjects. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2009 Aug;259(5):284-92. doi: 10.1007/s00406-009-0868-5. - <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00406-009-0868-5>

²⁹⁰ Bhattacharyya S1, Morrison PD, et al. Opposite effects of delta-9-tetrahydrocannabinol and cannabidiol on human brain function and psychopathology. *Neuropsychopharmacology*. 2010 Feb;35(3):764-74. doi: 10.1038/npp.2009.184. - <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3055598/>

²⁹¹ Englund A, Morrison PD, Nottage J, Hague D, Kane F, Bonaccorso S, Stone JM, Reichenberg A, Brenneisen R, Holt D, Feilding A, Walker L, Murray RM, Kapur S. Cannabidiol inhibits THC-elicited paranoid symptoms and hippocampal-dependent memory impairment. *J Psychopharmacol*. 2013 Jan;27(1):19-27. doi: 10.1177/0269881112460109. - https://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1177/0269881112460109?rfr_dat=cr_pub%3Dpubmed&url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&journalCode=jopa

швейцарського Закону про наркотичні засоби²⁹², оскільки КБД-домінантний канабіс з таким низьким вмістом ТГК взагалі не має психоактивного ефекту.

Особливий інтерес мають дослідження використання КБД у хворих на шизофренію, тобто у хворих, які вже мають психотичні симптоми перед введенням КБД.

Клінічні дослідження та аналіз клінічних випадків у пацієнтів з психотичними симптомами

Один клінічний випадок 19-річного хворого на шизофренію, який отримувал галоперидол і пероральний КБД, показав, що лікування 1500 мг КБД без використання галоперидолу щодня протягом 26 діб було пов'язане з послабленням психотичних симптомів²⁹³. Інший аналіз клінічних випадків, проведених з однією і тією ж групою хворих, свідчив про помірний рівень поліпшення психотичних симптомів у 3 пацієнтів, які щодня отримували лікування перорально 1280 мг КБД протягом 4 тиж. Ніяких ПР при цьому не відзначалося²⁹⁴. У клінічному дослідженні у тих же групах 6 пацієнтів з хворобою Паркінсона, які відчували психотичні симптоми, отримували лікування КБД по 600 мг на добу протягом 4 тиж²⁹⁵. Ця схема лікування була пов'язана зі значним зниженням психотичної симптоматики без будь-яких ПР.

У плацебо-контрольованому клінічному дослідженні одноразової дози 28 пацієнтам з шизофренією перорально призначали КБД 300 мг, 600 мг або плацебо. Попри відсутність значного поліпшення психотичної симптоматики, спостерігалось статистично значуще поліпшення уваги під час застосування дози плацебо і 300 мг КБД, але не дози КБД 600 мг. Можливе пояснення погіршення уваги під час застосування дози КБД 600 мг було пов'язане з седативним ефектом більш високої дози КБД²⁹⁶.

²⁹² Products containing cannabidiol (CBD) – overview. Implementation guide by the technical platform for delimitation issues of the FOPH, the FSVO and Swissmedic. 30.11.2018 -

<https://www.swissmedic.ch/swissmedic/en/home/news/mitteilungen/products-containing-cannabidiol--cbd---overview.html?fbclid=IwAR07d5A-KnxbCN6k6hmm1vo3Bc31xxQMAy8qhkAwRslCEOqLGucSTpf36F0>

²⁹³ Zuardi AW, Morais SL, Guimarães FS, Mechoulam R. Antipsychotic effect of cannabidiol. J Clin Psychiatry. 1995 Oct;56(10):485-6. - https://www.researchgate.net/publication/15640496_Antipsychotic_effect_of_cannabidiol_3

²⁹⁴ Zuardi AW, Hallak JE, Dursun SM, Morais SL, Sanches RF, Musty RE, Crippa JA. Cannabidiol monotherapy for treatment-resistant schizophrenia. J Psychopharmacol. 2006 Sep;20(5):683-6. - <https://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1177/0269881106060967>

²⁹⁵ Zuardi AW, Crippa JA, Hallak JE, Pinto JP, Chagas MH, Rodrigues GG, Dursun SM, Tumas V. Cannabidiol for the treatment of psychosis in Parkinson's disease. J Psychopharmacol. 2009 Nov;23(8):979-83. doi: 10.1177/0269881108096519. - <https://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1177/0269881108096519>

²⁹⁶ Hallak, J. E. C., Machado-de-Sousa, J. P., Crippa, J. A. S., Sanches, R. F., Trzesniak, C., Chaves, C., . . . Zuardi, A. W. (2010). Performance of schizophrenic patients in the Stroop Color Word Test and electrodermal responsiveness after acute administration of cannabidiol (CBD). Revista Brasileira de Psiquiatria, 32(1), 56-61. - http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-44462010000100011

У чотиритижневому подвійному сліпому рандомізованому паралельно-груповому активному РКД, у якому порівнювали КБД (200 мг, 4 рази на добу, до загальної добової кількості 800 мг) з амисульпіридом (антагоніст D2/D3 рецепторів допаміну для лікування шизофренії) повідомили, що обидва препарати були пов'язані зі значним клінічним поліпшенням симптомів шизофренії без істотної різниці між двома способами лікування²⁹⁷. Лікування КБД добре переносилося, супроводжувалося значно меншою кількістю ПР порівняно з тими, які пов'язані з антипсихотичним лікуванням (наприклад, наявність екстрапірамідальних симптомів і підвищення вивільнення пролактину). Крім того, під час лікування КБД не було виявлено значного впливу на функції печінки або серця. Лікування КБД, але не амисульпіридом, також було пов'язане зі збільшенням сироваткового рівня анандаміду.

Узагальнюючи попередні дані з обмеженого числа нових спостережних доклінічних і клінічних досліджень можна стверджувати, що до споживання канабісу, який переважно містить ТГК, а також споживання інших психоактивних канабіноїдів (наприклад, дронабінол, набілон), варто ставитися з великою обережністю у пацієнтів з шизофренією (або з тими, які мають ризик психозу), оскільки ці речовини можуть викликати психотичні епізоди, скорочувати термін появи психотичних симптомів і сприяти негативному довгостроковому прогнозу у вразливих осіб. Водночас можна стверджувати, що КБД може відігравати захисну роль проти прояву транзиторних психотичних симптомів, пов'язаних з впливом ТГК або ТГК-домінантного канабісу.

КБД має також хорошу терапевтичну перспективу в лікуванні осіб з психотичними симптомами або шизофренією, хоча для цього необхідне проведення додаткових досліджень для підтвердження та обґрунтування цього ефекту та розробки технології охорони здоров'я для використання КБД при цих станах.

Артрити і хвороби опорно-рухового апарату

Артрити включають широкий спектр різноманітних захворювань (наприклад, остеоартрит (ОА), ревматоїдний артрит (РА), анкілозуючий спондиліт, подагра і багато інших), які мають за спільне те, що впливають на суглоби. Наукові дослідження показали, що суглоби, кістки і м'язи містять елементи ЕКС, у тому числі й ендоканабіноїдні рецептори обох типів (як 1-го, так і 2-го). Патогенез деяких артритів, таких як ОА, РА, пов'язаний зі змінами в функціонуванні ЕКС^{298,299}.

²⁹⁷ Leweke FM, Piomelli D, Pahlisch F, Muhl D, Gerth CW, Hoyer C, Klosterkötter J, Hellmich M, Koethe D. Cannabidiol enhances anandamide signaling and alleviates psychotic symptoms of schizophrenia. *Transl Psychiatry*. 2012 Mar 20;2:e94. doi: 10.1038/tp.2012.15. - <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3316151/>

²⁹⁸ Richardson D, Pearson RG, Kurian N, Latif ML, Garle MJ, Barrett DA, Kendall DA, Scammell BE, Reeve AJ, Chapman V. Characterisation of the cannabinoid receptor system in synovial tissue and fluid in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2008;10(2):R43. doi: 10.1186/ar2401. - <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2453762/>

²⁹⁹ McDougall JJ, Linton P. Neurophysiology of arthritis pain. *Curr Pain Headache Rep*. 2012 Dec;16(6):485-91. doi: 10.1007/s11916-012-0300-0. - <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs11916-012-0300-0>

Відомо, що модуляція ЕКС може полегшити симптоматику певних артритів³⁰⁰. У Канадському дослідженні моніторингу вживання алкоголю та наркотиків у 2011 р. (CADUMS) з'ясували, що значна частина канадців у віці 15 років і старше, які повідомляли про використання канабісу для медичних цілей, використовують його для лікування хронічного болю, пов'язаного з артритом³⁰¹.

У дослідженні, в якому вивчали досвід австралійців, які використовують канабіс для медичних цілей, повідомлялося, що зі 128 учасників опитування 35% повідомили, що використовували канабіс для лікування симптомів, пов'язаних з артритом³⁰².

Опитування 947 осіб у Великій Британії показало, що 21% осіб, які використовували канабіс у медичних цілях, заявили, що вони використовували канабіс для полегшення симптомів, пов'язаних з артритом. Сім відсотків цих осіб використовували канабіс безперервно в середньому протягом 4 років³⁰³.

Остеоартрит

ОА виникає внаслідок пошкодження суглобового хряща, спричиненого складною взаємодією генетичних, метаболічних, біохімічних і біомеханічних чинників, з подальшою активацією запальних реакцій, що включають взаємодію хряща, субхондральної кістки і синовіальної оболонки, що призводить до подальшого пошкодження і деградації суглобового хряща субхондральної кістки, синовіту і капсулярного загушення. Наслідками захворювання є пошкодження суглобів і сильний біль. Біль, пов'язаний з ОА, дуже часто неадекватно або не зовсім безпечно контролюється за допомогою поточних анальгетиків. Така ситуація стимулює пошук альтернативних терапевтичних підходів. ОА найчастіше вражає людей середнього та похилого віку, але особи молодого віку також можуть бути уражені через травму або інший пошкоджувальний чинник.

Біль, пов'язаний з ОА, включає як ноцицептивні, так і не-ноцицептивні компоненти, а також невропатичні та запальні компоненти. Він пов'язаний з аномально збудливими шляхами болю в периферичній та центральній нервовій системі.^{304,305} Біль і втрата працездатності, пов'язані з ОА, також супроводжуються тривожністю, депресією і змінами когнітивної діяльності, які негативно впливають на якість життя³⁰⁶. Те що в суглобах присутні рецептори обох типів (CB1 і CB2) свідчить,

³⁰⁰ Gui H, Liu X, Liu LR, Su DF, Dai SM. Activation of cannabinoid receptor 2 attenuates synovitis and joint destruction in collagen-induced arthritis. *Immunobiology*. 2015 Jun;220(6):817-22. doi: 10.1016/j.imbio.2014.12.012. -

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0171298514002812?via%3Dihub>

³⁰¹ Canadian Alcohol and Drug Use Monitoring Survey (CADUMS) [Internet]: Health Canada; c2011 [cited 2015. Available from: http://hc-sc.gc.ca/hc-ps/drugs-drogués/stat/_2011/summary-sommaire-eng.php#a3

³⁰² Swift W1, Gates P, Dillon P. Survey of Australians using cannabis for medical purposes. *Harm Reduct J*. 2005 Oct 4;2:18. - <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1262744/>

³⁰³ Ware MA, Adams H, Guy GW. The medicinal use of cannabis in the UK: results of a nationwide survey. *Int J Clin Pract*. 2005 Mar;59(3):291-5. - <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1742-1241.2004.00271.x>

³⁰⁴ La Porta C, Bura SA, Negrete R, Maldonado R. Involvement of the endocannabinoid system in osteoarthritis pain. *Eur J Neurosci*. 2014 Feb;39(3):485-500. doi: 10.1111/ejn.12468. - <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/ejn.12468>

³⁰⁵ Rahman W, Dickenson AH. Emerging targets and therapeutic approaches for the treatment of osteoarthritis pain. *Curr Opin Support Palliat Care*. 2015 Jun;9(2):124-30. doi: 10.1097/SPC.0000000000000125. - https://journals.lww.com/co-supportiveandpalliativecare/Abstract/2015/06000/Emerging_targets_and_therapeutic_approaches_for.8.aspx

³⁰⁶ La Porta C, Bura SA, Llorente-Onaindia J, Pastor A, Navarrete F, García-Gutiérrez MS, De la Torre R, Manzanares J, Monfort J, Maldonado R. Role of the endocannabinoid system in the emotional manifestations of osteoarthritis pain. *Pain*. 2015 Oct;156(10):2001-12. doi: 10.1097/j.pain.0000000000000260. - <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4770330/>

що місцевий контроль болю в суглобах можливий і без необхідності залучення центральних канабіноїдних рецепторів^{307,308}.

Опублікованих клінічних досліджень використання канабісу для лікування ОА наразі немає. В одному дослідженні було встановлено, що рівні ендоканабіноїдів анандаміду і 2-АГ в синовіальній рідині пацієнтів з ОА були підвищені порівняно з контрольною групою без запалення суглобів. Значення цих даних поки що залишається незрозумілим³⁰⁹.

На сьогодні проводиться кілька випробувань, у яких вивчають анальгетичні ефекти канабіноїдів: «Дослідження канабіноїдного профілю вапоризованого канабісу у пацієнтів з остеоартритом колінного суглоба» (CAPRI), де вивчається здатність випаровуваного канабісу з різними рівнями ТГК і КБД полегшувати біль при ОА³¹⁰ (NCT02324777 — база даних NIH клінічних випробувань; URL: [Clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov)³¹¹). Іншим поточним клінічним випробуванням є тестування комбінацій канабіноїдів, опіоїдів і бензодіазепінів для знеболення у пацієнтів з ОА (NCT03098563 — NIH Clinical trials database; URL: [Clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov)³¹²).

Ревматоїдний артрит

РА є деструктивним, системним, аутоімунним запальним захворюванням. Він характеризується хронічною запальною інфільтрацією синовіальної оболонки, що призводить до прогресуючого синовіту і кінцевого руйнування хряща і суглоба, функціональної інвалідності, значного болю і системних ускладнень (наприклад, серцево-судинних, легеневих, психологічних і розладів кісток, таких як остеопороз)^{313,314}. Як і при ОА, ЕКС відіграє важливу роль у патофізіології розладу, тому засоби, які модулюють ЕКС, мають терапевтичну перспективу. Наразі немає опублікованих клінічних досліджень канабісу для лікування РА.

Попереднє клінічне дослідження, що оцінює ефективність набіксимолів (Sativex[®]) при болях, викликаних РА, свідчить про помірну, але статистично значущу, знеболювальну дію на суглоби (як в русі, так і в стані спокою), а також на поліпшення якості сну у хворих з РА³¹⁵. Введення набіксимолів

³⁰⁷ KatarzynaStarowicz*David P.Finn. Chapter Thirteen - Cannabinoids and Pain: Sites and Mechanisms of Action. Advances in Pharmacology. Volume 80, 2017, Pages 437-475 -

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1054358917300443?via%3Dihub>

³⁰⁸ Schuelert N, Zhang C, Mogg AJ, Broad LM, Hepburn DL, Nisenbaum ES, Johnson MP, McDougall JJ. Paradoxical effects of the cannabinoid CB2 receptor agonist GW405833 on rat osteoarthritic knee joint pain. Osteoarthritis Cartilage. 2010 Nov;18(11):1536-43. doi: 10.1016/j.joca.2010.09.005. -

[https://www.oarsijournal.com/article/S1063-4584\(10\)00315-8/fulltext](https://www.oarsijournal.com/article/S1063-4584(10)00315-8/fulltext)

³⁰⁹ Richardson D, Pearson RG, Kurian N, Latif ML, Garle MJ, Barrett DA, Kendall DA, Scammell BE, Reeve AJ, Chapman V. Characterisation of the cannabinoid receptor system in synovial tissue and fluid in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis. Arthritis Res Ther. 2008;10(2):R43. doi: 10.1186/ar2401. -

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2453762/>

³¹⁰ O'Brien M, McDougall JJ. Cannabis and joints: scientific evidence for the alleviation of osteoarthritis pain by cannabinoids. Curr Opin Pharmacol. 2018 Jun;40:104-109. doi: 10.1016/j.coph.2018.03.012. -

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1471489218300043?via%3Dihub>

³¹¹ ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02324777. Cannabinoid Profile Investigation of Vapourized Cannabis in Patients With Osteoarthritis of the Knee (CAPRI) - <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02324777?term=NCT02324777&rank=1>

³¹² ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03098563. Maximizing Analgesia to Reduce Pain in Knee Osteoarthritis. -

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03098563?term=NCT03098563&rank=1>

³¹³ Richards BL1, Whittle SL, Buchbinder R. Neuromodulators for pain management in rheumatoid arthritis. Cochrane Database Syst Rev. 2012 Jan 18;1:CD008921. doi: 10.1002/14651858.CD008921.pub2. -

<https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD008921.pub2/epdf/full>

³¹⁴ McInnes IB, Schett G. The pathogenesis of rheumatoid arthritis. N Engl J Med. 2011 Dec 8;365(23):2205-19. doi: 10.1056/NEJMra1004965. -

https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMra1004965?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr_dat=cr_pub%3Dpubmed

³¹⁵ Blake DR, Robson P, Ho M, Jubb RW, McCabe CS. Preliminary assessment of the efficacy, tolerability and safety of a cannabis-based medicine (Sativex) in the treatment of pain caused by rheumatoid arthritis. Rheumatology (Oxford). 2006 Jan;45(1):50-2. - <https://academic.oup.com/rheumatology/article/45/1/50/1788693>

добре переносилося, жодної значної токсичності під час їх використання не спостерігали. Середньодобова доза на останньому тижні лікування становила 5,4 розпилювання (еквівалентно 14,6 мг ТГК і 13,5 мг КБД на день, тривалість лікування 3 тиж).

На основі наявних досліджень сьогодні можна зробити висновок, що докази з доклінічних досліджень свідчать про стимулювання рецепторів CB1 і CB2, полегшують симптоми ОА, а також, що ТГК і КБД полегшують симптоми РА. Докази клінічних досліджень дуже обмежені, при цьому результати досліджень набіксимолів для симптоматичного лікування РА поки що обмежені. Роль канабіноїдів у остеопорозі досліджувалася лише в доклінічних дослідженнях, тому на даному етапі ще дуже складно робити якісь висновки³¹⁶.

Рухові розлади

Окремі компоненти ЕКС у великій концентрації присутні в базальних гангліях, областях мозку, які контролюють рух. Є дані, що ЛЗ на основі канабіноїдів, які є селективними для різних мішеней у системі канабіноїдної сигналізації (наприклад, рецептори, механізми інактивації, ферменти), можуть бути корисними при порушеннях базальних гангліїв, а саме хвороби Паркінсона і хвороби Гантінгтона. Ці переваги не тільки включають полегшення специфічних моторних симптомів, але й затримують прогресування захворювання через нейропротекторні властивості, продемонстровані для канабіноїдів (наприклад, агоністи CB1 знижують ексайтотоксичність; CB2 — токсичність реактивної мікроглії, антиоксидантні властивості канабіноїдів послаблюють окисне пошкодження тканин). Моторні ефекти, як правило, виникають як наслідок змін активності ЕКС, причому активація рецептора CB1 зазвичай призводить до гальмування руху³¹⁷.

У низці досліджень повідомлялося про зміни рівня та активності рецептора CB1 в моторних захворюваннях, таких як хвороба Паркінсона та хвороба Гантінгтона^{318, 319}. Результати таких досліджень свідчать про складний зв'язок між ЕКС і патофізіологією цих та інших неврологічних захворювань.

Дистонія

Дистонією називають синдром, при якому відбувається постійне спазматичне скорочення м'язів, що зачіпає як м'яз-агоніст, так і протидіючий м'яз. Спазми м'язів часто непередбачувані, вони змінюють нормальне положення тіла, можуть мати хронічний характер і викликати суттєву незручність, біль і втрату працездатності. Хоча окремі несистематизовані повідомлення свідчать, що канабіс може полегшити симптоми, пов'язані з дистонією у людини³²⁰, організованих належним чином контрольованих клінічних досліджень канабісу для лікування дистонії опубліковано не було.

³¹⁶ Government of Canada. Health Canada. Information for Health Care Professionals: Cannabis (marihuana, marijuana) and the cannabinoids. 4.8 Arthritides and musculoskeletal disorders. Spring 2018 - https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-medication/cannabis/information-medical-practitioners/information-health-care-professionals-cannabis-cannabinoids.html?fbclid=IwAR3_giMbgrYxbEjVNixRCDEmeQvwJZJaLUzM_QNZmt4l1KB4HJpuRMiZ2M#a4.8

³¹⁷ Fernández-Ruiz J. The endocannabinoid system as a target for the treatment of motor dysfunction. Br J Pharmacol. 2009 Apr;156(7):1029-40. doi: 10.1111/j.1476-5381.2008.00088.x. - <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2697699/>

³¹⁸ Glass M, Dragunow M, Faull RL. The pattern of neurodegeneration in Huntington's disease: a comparative study of cannabinoid, dopamine, adenosine and GABA(A) receptor alterations in the human basal ganglia in Huntington's disease. Neuroscience. 2000;97(3):505-19. - <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0306452200000087?via%3Dihub>

³¹⁹ García-Arencia M, García C, Fernández-Ruiz J. Cannabinoids and Parkinson's disease. CNS Neurol Disord Drug Targets. 2009 Dec;8(6):432-9. - <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19839934>

³²⁰ Uribe Roca MC, Micheli F, Viotti R. Cannabis sativa and dystonia secondary to Wilson's disease. Mov Disord. 2005 Jan;20(1):113-5. - <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/mds.20268>

Один з аналізів клінічних випадків свідчив про поліпшення кривошипи після куріння канабісу³²¹. Інше дослідження показало поліпшення у пацієнта з центральним таламічним болем і болем, пов'язаним з правою геміплегічною дистонією, який викурював одну цигарку марихуани вранці 1 раз на тиждень протягом 3 тиж³²². Після куріння пацієнт повідомив про повне полегшення болю та парестезії, а також про помітне поліпшення дистонії й навіть зміг зробити кілька кроків без сторонньої підтримки. Знеболення виявилось стійким, до 48 год, після кожного епізоду куріння канабісу. Не було відзначено якогось формування толерантності до дії канабісу і пацієнт навіть припинив користуватися опіоїдами для знеболення.

Ще в одному аналізі клінічних випадків було повідомлення про 25-річного пацієнта, який користувався канабісом для лікування генералізованої дистонії як наслідку вторинної хвороби Вільсона, що куріння 3 або 4 г канабісу на добу значно полегшувало симптоми його хвороби³²³. Спостереження лікаря підтвердило твердження пацієнта: канабіс знизив бали за шкалою дистонії Берке-Фана-Марсдена і бали за школою інвалідності на 50% кожену. Терапевтичні ефекти не продовжуються більш ніж 24 год, що вимагало від пацієнта призначати собі канабіс щодня.

У плацебо-контрольованому дослідженні з одноразовою дозою 5 мг введенного перорально ТГК у музиканта з фокальною дистонією («Дистонія музиканта»), було повідомлення про поліпшення моторного контролю в ураженій кінцівці. ПР проявлялися втомленістю і поганою концентрацією, це ефекти, які пов'язані з використанням ТГК.

Результати 8-тижневого, фаза Іа, перехресного рандомізованого плацебо-контрольованого дослідження дронабінолу (15 мг на день) у 9 пацієнтів з цервікальною дистонією свідчать про відсутність ефекту дронабінолу порівняно з плацебо при будь-якому вимірі результату (Toronto Western Spasmodic шкали рейтингу кривошеї — TWSTRS, ВАШ болю, загальне враження про зміну)³²⁴.

В іншому випадку було повідомлено про те, що прийом дронабінолу (початкова доза 2,5 мг 2 рази на добу, потім 5 мг 2 рази на добу) був пов'язаний з поліпшенням симптомів дистонії у пацієнтів з РС, пароксизмальною дистонією, складними вокальними тиками і залежністю від канабісу (мінімальне щоденне споживання п'яти цигарок канабісу на добу) і які раніше повідомляли про поліпшення симптомів після куріння канабісу³²⁵.

У відкритому експериментальному дослідженні 5 пацієнтів, які приймали від 100 до 600 мг/день КБД протягом 6 тиж, повідомлялося про помірні дозозалежні поліпшення дистонічних рухів у всіх досліджуваних, але погіршення тремору та гіпокінезії у двох пацієнтів з хворобою Паркінсона, які приймали КБД в дозі більш ніж 300 мг/день³²⁶.

³²¹ Marsden CD. Treatment of torsion dystonia In: A. Barbeau, editor. Disorders of movement, current status of modern therapy. Philadelphia, PA.: Lippincott; 1981 - <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4604174/>

³²² Chatterjee A, Almahrezi A, Ware M, Fitzcharles MA. A dramatic response to inhaled cannabis in a woman with central thalamic pain and dystonia. J Pain Symptom Manage. 2002 Jul;24(1):4-6. - [https://www.jpmsjournal.com/article/S0885-3924\(02\)00426-8/fulltext](https://www.jpmsjournal.com/article/S0885-3924(02)00426-8/fulltext)

³²³ Uribe Roca MC, Micheli F, Viotti R. Cannabis sativa and dystonia secondary to Wilson's disease. Mov Disord. 2005 Jan;20(1):113-5. - <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/mds.20268>

³²⁴ Barbara S. Koppel. Cannabis in the Treatment of Dystonia, Dyskinesias, and Tics. Neurotherapeutics. 2015 Oct; 12(4): 788–792. - <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4604174/>

³²⁵ Deutsch SI, Rosse RB, Connor JM, Burket JA, Murphy ME, Fox FJ. Current status of cannabis treatment of multiple sclerosis with an illustrative case presentation of a patient with MS, complex vocal tics, paroxysmal dystonia, and marijuana dependence treated with dronabinol. CNS Spectr. 2008 May;13(5):393-403. - <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18496477>

³²⁶ Consroe P, Sandyk R, Snider SR. Open label evaluation of cannabidiol in dystonic movement disorders. Int J Neurosci. 1986 Nov;30(4):277-82. - <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3793381>

Результати подвійного сліпого рандомізованого плацебо-контрольованого дослідження 15 пацієнтів, які приймали одну дозу 0,03 мг/кг набілону і не приймали жодного іншого антидистонічного ЛЗ, не показали значного зниження симптоматики дистонії³²⁷.

Хвороба Гантінгтона

У результатах з доклінічних досліджень повідомлялося про суперечливі результати використання ТГК при хворобі Гантінгтона. Обмежені докази з невеликої кількості досліджень і невеликих клінічних досліджень не показали переконливого ефекту від використання КБД, набілону і набіксимолів при цьому захворюванні, хоча обмежене поліпшення симптомів спостерігалось під час куріння канабісу³²⁸.

Хвороба Паркінсона

Докази з обмеженої кількості доклінічних, клінічних і обсерваційних досліджень деяких канабіноїдів щодо полегшення симптомів хвороби Паркінсона суперечливі. В одних клінічних випадках куріння канабісу не дало ефекту, тоді як обсерваційне (спостережне) дослідження показало поліпшення симптомів хвороби Паркінсона. В одному невеликому клінічному дослідженні набілону є свідчення про поліпшення симптомів, у той час як в іншому клінічному дослідженні екстракту перорального канабісу (ТГК/КБД) та клінічному дослідженні з КБД є свідчення про відсутність поліпшення симптомів³²⁹. Опитування 630 пацієнтів, які відвідують клініку рухових розладів, показало, що з 339 респондентів 25% використовували канабіс, з них 31% отримали полегшення тремору у стані спокою, 45% — полегшення при брадикінезії, та 14% — при дискінезії³³⁰.

У відкритому обсерваційному дослідженні оцінювали клінічний ефект куріння канабісу на моторні та немоторні симптоми у 22 осіб з хворобою Паркінсона. Пацієнти щонайменше протягом двох місяців щодня використовували канабіс без значних ПР³³¹. Їх попросили викурити свою регулярну дозу висушених квітів канабісу (500 мг) і через 30 хв після цього були проведені заміри за допомогою серії тестів моторних та немоторних функцій, а двоє лікарів-дослідників незалежно один від одного фіксували бали. Середній сумарний бал за показником захворюваності уніфікованої шкали Паркінсона (UPDRS) значно покращився з 33 на початковому етапі до 23 балів після споживання канабісу ($p < 0,001$). Відзначалося значне поліпшення таких симптомів, як тремор, ригідність, брадикінезія, а також покращення сну і зменшення болю. Всі пацієнти одночасно приймали інші препарати для лікування хвороби Паркінсона, включаючи леводопу, амантадин, разагілін, селегілін, інгібітор ацетилхолінестерази тощо. Серйозних ПР відзначено не було.

³²⁷ Fox SH1, Kellett M, Moore AP, Crossman AR, Brochie JM. Randomised, double-blind, placebo-controlled trial to assess the potential of cannabinoid receptor stimulation in the treatment of dystonia. *Mov Disord.* 2002 Jan;17(1):145-9. - <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11835452>

³²⁸ Government of Canada. Health Canada. Information for Health Care Professionals: Cannabis (marihuana, marijuana) and the cannabinoids. 4.9.1.2 Huntington's disease. Spring 2018 - https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-medication/cannabis/information-medical-practitioners/information-health-care-professionals-cannabis-cannabinoids.html?fbclid=IwAR3_giMbgyixbEjVNixRCDEmeQvwJZjaLUzM_QNZmt4l1KB4HJpuRMiZ2M#a4.9.1

³²⁹ Government of Canada. Health Canada. Information for Health Care Professionals: Cannabis (marihuana, marijuana) and the cannabinoids. 4.9.1.3 Parkinson's disease. Spring 2018 - https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-medication/cannabis/information-medical-practitioners/information-health-care-professionals-cannabis-cannabinoids.html?fbclid=IwAR3_giMbgyixbEjVNixRCDEmeQvwJZjaLUzM_QNZmt4l1KB4HJpuRMiZ2M#a4.9.1

³³⁰ Venderová K, Růžicka E, Voršek V, Visnovský P. Survey on cannabis use in Parkinson's disease: subjective improvement of motor symptoms. *Mov Disord.* 2004 Sep;19(9):1102-6. - <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/mds.20111>

³³¹ Lotan I, Treves TA, Roditi Y, Djaldetti R. Cannabis (medical marijuana) treatment for motor and non-motor symptoms of Parkinson disease: an open-label observational study. *Clin Neuropharmacol.* 2014 Mar-Apr;37(2):41-4. doi: 10.1097/WNF.000000000000016. -

https://journals.lww.com/clinicalneuropharm/Abstract/2014/03000/Cannabis_Medical_Marijuana_Treatment_for_Motor.1.aspx

Основними ПР при довготривалому курінні канабісу були сонливість, серцебиття і відчуття поганого присмаку у роті. Обмеження включали відкритий дизайн та короткий період дослідження.

У невеликому РКД набілону (0,03 мг/кг) у 7 пацієнтів з хворобою Паркінсона було виявлено, що ЛЗ знижує прояви індукованої леводопою дискінезії³³². Навпаки, у чотиритижневому рандомізованому подвійному сліпому перехресному дослідженні було продемонстровано, що прийом екстракту канабісу для орального застосування (2,5 мг ТГК і 1,25 мг КБД на капсулу 2 рази на добу, максимальна добова доза 0,25 мг/кг ТГК) не продемонстрував значного ефекту на симптоматику хвороби Паркінсона³³³.

Врешті-решт, у подвійному сліпому клінічному дослідженні 21 пацієнта з хворобою Паркінсона (без деменції або супутніх психічних захворювань) після лікування плацебо або КБД (75 мг або 300 мг/доба) протягом 6 тиж оцінювали показники моторної та загальної симптоматики (UPDRS), функціонування/самопочуття і якості життя (опитувальник хвороби Паркінсона з 39 пунктів, PDQ-39) і можливі нейропротекторні ефекти (за допомогою виміру плазматичного мозкового нейротрофічного чинника (BDNF) та протонної магнітно-резонансної спектроскопії, H1-MRS)³³⁴. Не було виявлено статистично значущих відмінностей між плацебо і всіма дозами КБД для шкал UPDRS, рівнів BDNF в плазмі або вимірів H1-MRS. Однак доза 300 мг КБД була пов'язана зі статистично значущою різницею середніх сумарних балів в порівнянні з плацебо в опитувальнику якості життя PDQ-39, що свідчить про те, що доза 300 мг КБД на добу пов'язана з поліпшенням якості життя у пацієнтів з хворобою Паркінсона, які не мають супутніх психічних захворювань.

Синдром Туретта

Синдром Туретта — генетично обумовлений розлад центральної нервової системи, який проявляється в дитячому віці й характеризується множинними руховими («моторними») тиками і, щонайменше, одним голосовим («вокальним», «звуковим») тиком, що з'являються багато разів протягом дня. В американському Діагностичному і статистичному керівництві психічних розладів п'ятого видання (DSM-5) Синдром Туретта, поряд з іншими тикозними розладами, відносять до нейроонтогенетичних моторних розладів. Існують обмежені дані з невеликих клінічних досліджень, які свідчать про те, що пероральний прийом ТГК покращує певні симптоми синдрому Туретта (тики). Окремі несистематизовані повідомлення свідчать про послаблення симптомів, пов'язаних з синдромом Туретта, під час куріння канабісу^{335,336}.

Дводенне рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване перехресне дослідження одноразових пероральних доз ТГК (5, 7,5 або 10 мг) у 12 дорослих пацієнтів з синдромом Туретта показало залежне від концентрації у плазмі крові поліпшення контролю рухових і вокальних тиків і

³³² Sieradzan KA1, Fox SH, Hill M, Dick JP, Crossman AR, Brochie JM. Cannabinoids reduce levodopa-induced dyskinesia in Parkinson's disease: a pilot study. *Neurology*. 2001 Dec 11;57(11):2108-11. - <https://n.neurology.org/content/57/11/2108.long>

³³³ Carroll CB, Bain PG, Teare L, Liu X, Joint C, Wroath C, Parkin SG, Fox P, Wright D, Hobart J, Zajicek JP. Cannabis for dyskinesia in Parkinson disease: a randomized double-blind crossover study. *Neurology*. 2004 Oct 12;63(7):1245-50. - <https://n.neurology.org/content/63/7/1245.long>

³³⁴ Chagas MH, Zuardi AW, Tumas V, Pena-Pereira MA, Sobreira ET, Bergamaschi MM, dos Santos AC, Teixeira AL, Hallak JE, Crippa JA. Effects of cannabidiol in the treatment of patients with Parkinson's disease: an exploratory double-blind trial. *J Psychopharmacol*. 2014 Nov;28(11):1088-98. doi: 10.1177/0269881114550355. - https://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1177/0269881114550355?rfr_dat=cr_pub%3Dpubmed&url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&journalCode=jopa

³³⁵ Hemming M, Yellowlees PM. Effective treatment of Tourette's syndrome with marijuana. *J Psychopharmacol*. 1993 Jan;7(4):389-91. doi: 10.1177/026988119300700411. - <https://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1177/026988119300700411>

³³⁶ Sandyk R, Awerbuch G. Marijuana and Tourette's syndrome. *J Clin Psychopharmacol*. 1988 Dec;8(6):444-5. - https://journals.lww.com/psychopharmacology/Citation/1988/12000/Marijuana_and_Tourette_s_Syndrome.21.aspx

обсесивно-компульсивної поведінки без серйозних ПР. Однак у 5 пацієнтів спостерігали перехідні м'які ПР (наприклад, головний біль, нудота, атаксія, втома, тривога)³³⁷.

На відміну від здорових користувачів канабісу, ТГК у дозі 5 і 10 мг не викликав когнітивних порушень у пацієнтів з синдромом Туретта. У 6-тижневому рандомізованому подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні автори повідомили про значну різницю у зниженні тиків порівняно з плацебо без значних ефектів на нейропсихологічні показники під час або після лікування дозами 10 мг ТГК³³⁸. Основними обмеженнями всіх трьох клінічних досліджень були невеликий розмір вибірки та їх відносно коротка тривалість.

Кокранівський огляд, в якому вивчали ефективність і безпеку канабіноїдів у лікуванні тиків, продромальних ознак і обсесивно-компульсивних симптомів у пацієнтів з синдромом Туретта, показав, що наразі немає достатньої кількості доказів для підтримки використання канабіноїдів у лікуванні тиків і обсесивно-компульсивної поведінки у осіб, які страждають від синдрому Туретта³³⁹. Однак у проведеному нещодавно систематичному огляді й метааналізі 28 РКД канабіноїдів (N = 2454 учасники), в яких канабіс застосовували в різних дозах та формах (цигарки канабісу, набіксимолі, набілоні, дронабінол, КБД, ТГК, левонотрадол, ажулемові кислоти) з використанням підходу GRADE, дійшли висновку, що у двох малих плацебо-контрольованих дослідженнях перорально введений ТГК у формі капсул може бути пов'язаний зі значним поліпшенням стану хворих з синдромом Туретта³⁴⁰.

Шлунково-кишкові розлади

Історичні та несистемні повідомлення свідчать, що канабіс використовувався для лікування різноманітних порушень шлунково-кишкового тракту (ШКТ) (наприклад, діарея, запалення і біль)^{341,342}. Експресія рецепторів CB1 та CB2 була виявлена в нервовій системі ШКТ (ентеральні нейрони, нервові волокна та терміналі), тоді як епітелій товстого кишечника людини та парієтальні клітини шлунка експресують тільки рецептор CB1³⁴³. У пацієнтів з синдромом подразненого кишечника (СПК) експресія та кількість рецепторів CB2 підвищується. Тоді як експресія й локалізація ендоканабіноїдних синтезуючих ферментів не були добре визначені у людини,

³³⁷ Müller-Vahl KR1, Koblenz A, Jöbges M, Kolbe H, Emrich HM, Schneider U. Influence of treatment of Tourette syndrome with delta9-tetrahydrocannabinol (delta9-THC) on neuropsychological performance. *Pharmacopsychiatry*. 2001 Jan;34(1):19-24. - <https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/abstract/10.1055/s-2001-15191>

³³⁸ Müller-Vahl KR, Schneider U, Prevedel H, Theloe K, Kolbe H, Daldrup T, Emrich HM. Delta 9-tetrahydrocannabinol (THC) is effective in the treatment of tics in Tourette syndrome: a 6-week randomized trial. *J Clin Psychiatry*. 2003 Apr;64(4):459-65. - <https://www.psychiatrist.com/jcp/article/Pages/2003/v64n04/v64n0417.aspx>

³³⁹ Curtis A, Clarke CE, Rickards HE. Cannabinoids for Tourette's Syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009 Oct 7;(4):CD006565. doi: 10.1002/14651858. - <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD006565.pub2/epdf/full>

³⁴⁰ Whiting PF, Wolff RF, Deshpande S, Di Nisio M, Duffy S, Hernandez AV, Keurentjes JC, Lang S, Misso K, Ryder S, Schmidkofer S, Westwood M, Kleijnen J. Cannabinoids for Medical Use: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA*. 2015 Jun 23;307(24):2456-73. doi: 10.1001/jama.2015.6358. - <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2338251>

³⁴¹ Kalant H. Medicinal use of cannabis: history and current status. *Pain Res Manag*. 2001 Summer;6(2):80-91. - <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11854770>

³⁴² Zuairi AW. History of cannabis as a medicine: a review. *Braz J Psychiatry*. 2006 Jun;28(2):153-7. - http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-44462006000200015&lng=en&nrm=iso&tlang=en

³⁴³ Wright K, Rooney N, Feeney M, Tate J, Robertson D, Welham M, Ward S. Differential expression of cannabinoid receptors in the human colon: cannabinoids promote epithelial wound healing. *Gastroenterology*. 2005 Aug;129(2):437-53. - [https://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085\(05\)00929-7/fulltext?referrer=https%3A%2F%2Fwww.ncbi.nlm.nih.gov%2F](https://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085(05)00929-7/fulltext?referrer=https%3A%2F%2Fwww.ncbi.nlm.nih.gov%2F)

дослідження із залученням тварин свідчать, що ферменти, які метаболізують ендоканабіноїди (FAAH і MAGL), можуть бути знайдені в нервовій системі та інших ділянках ШКТ³⁴⁴.

Канабіноїдам у ШКТ належить багато функцій, включаючи гальмування продукування кислоти, рухливості ШКТ, секрецію та іонний транспорт, а також послаблення вісцеральної чутливості й запалення. Розлади рівнів різних компонентів ЕКС знайдені в експериментальних моделях тварин, а також в клінічних дослідженнях.

Синдром подразненого кишечника

СПК — функціональне захворювання кишечника, що характеризується хронічним абдомінальним болем, дискомфортом, здуттям живота і порушеннями в роботі кишечника за відсутності будь-яких органічних причин. При СПК гістологічна картина відповідає скоріше дистрофічним ніж запальним змінам. Вирізняють 3 форми СПК³⁴⁵: з діареєю, з закрепом і змішану. Спостерігається біль у животі — постійний або рецидивуючий, найчастіше у гіпогастрії і лівому нижньому квадранті. Біль може бути гострим, спастичним, нестерпним. При діареї випорожнення водянисті або напіврідкі, нечасті, збільшеного об'єму; частіші, з досить раптовим позивом до дефекації, виникають після споживання їжі, психічного стресу і вранці. При закрепах частота випорожнень зменшена, кал твердий, грудкоподібний (або у вигляді твердих шматочків, що нагадують горіхи), видаляється із зусиллям; після дефекації часто залишається відчуття неповного випорожнення. У деяких хворих періоди діареї і закрепів чергуються.

Популяційні дослідження оцінюють поширеність СПК на рівні 10–20%, а захворюваність при СПК — на рівні 1–2% на рік³⁴⁶. Доклінічні дослідження на моделях СПК тварин дають змогу припустити, що деякі синтетичні агоністи канабіноїдних рецепторів інгібують больові реакції, викликані колоректальним роздуванням, і повільним транзитом у ШКТ. Експериментальні клінічні дослідження здорових добровольців повідомляли про залежність від дози та статі за різними показниками моторики ШКТ. Обмежені докази з одного невеликого клінічного дослідження з дронабінолом щодо симптомів СПК свідчать, що дронабінол може підвищити податливість товстої кишки і знизити індекс моторики товстої кишки у жінок з переважаючим СПК з діареєю (IBS-D) або зі змішаним СПК (закрепи/діарея), тоді як інше невелике клінічне дослідження з дронабінолом свідчить про відсутність ефекту на транзит в шлунку, тонкому та товстому кишечнику.

У подвійному сліпому рандомізованому плацебо-контрольованому клінічному дослідженні з паралельною групою досліджували вплив дронабінолу на транзит в ШКТ, об'єм шлунка, насичення та постпрандіальні симптоми у групі здорових добровольців³⁴⁷. Доза 5 мг дронабінолу була пов'язана зі значною затримкою спорожнення шлунка у жінок, але не у чоловіків. Не було виявлено суттєвих відмінностей в транзиті в тонкій або товстій кишці між суб'єктами, яким вводили дронабінол або плацебо в будь-якій статевій групі.

³⁴⁴ Izzo AA1, Sharkey KA. Cannabinoids and the gut: new developments and emerging concepts. *Pharmacol Ther.* 2010 Apr;126(1):21-38. doi: 10.1016/j.pharmthera.2009.12.005. -

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0163725810000069?via%3Dihub>

³⁴⁵ Синдром подразненого кишечника. Empendium - <https://empendium.com/ua/chapter/B27.II.4.14>.

³⁴⁶ Irritable Bowel Syndrome. Medscape. Updated: Feb 06, 2018 - <https://emedicine.medscape.com/article/180389-overview>

³⁴⁷ Esfandyari T, Camilleri M, Ferber I, Burton D, Baxter K, Zinsmeister AR. Effect of a cannabinoid agonist on gastrointestinal transit and postprandial satiation in healthy human subjects: a randomized, placebo-controlled study. *Neurogastroenterol Motil.* 2006 Sep;18(9):831-8. - <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1365-2982.2006.00834.x>

У подальшому подвійному сліпому рандомізованому плацебо-контрольованому клінічному дослідженні з паралельними групами досліджували вплив дронабінолу на чутливі та рухові функції ШКТ у здорових добровольців³⁴⁸. Застосування дози дронабінолу 7,5 мг значно збільшило податливість товстої кишки, особливо у жінок, і зменшило перед- і постпрандіальну моторику і тиск у товстій кишці. Податливість товстої кишки визначається як зміна розтяжності у відповідь на зміну прикладеного внутрішньокішкового тиску і використовується як міра в'язкоеластичних властивостей товстої кишки і як показник моторної/контракtilьної активності ободової кишки³⁴⁹. Зниження податливості ШКТ зазвичай пов'язане з діареєю, тоді як підвищення податливості як правило пов'язане з закрепками.

Вивчення впливу канабісу і сполук канабісу та їх роль у патогенезі СПК продовжується. Наразі не можна дати чіткої відповіді щодо характеру цього впливу різних сполук канабісу, їх дозувань та способів застосування. Тому ще дуже зарано говорити про використання канабісу та сполук канабісу в лікуванні СПК.

Запальні захворювання кишечника (хвороба Крона, виразковий коліт)

Доклінічні дослідження на моделях запального захворювання кишечника (ЗЗК) тварин дають змогу припустити, що деякі канабіноїди (синтетичні агоністи рецепторів CB1 і CB2, ТГК, КБД, КБГ, КБХ, екстракт рослин канабісу) можуть обмежувати кишкове запалення і тяжкість ЗЗК. Дані обсерваційних досліджень свідчать, що пацієнти використовують канабіс для полегшення симптомів ЗЗК.

Дуже обмежена кількість невеликих клінічних досліджень за участю пацієнтів, які страждають на ЗЗК, що зазнали невдалої терапії традиційними засобами, свідчать про поліпшення низки симптомів, пов'язаних з цим захворюванням, при курінні канабісу. Запальні захворювання кишечника включають хворобу Крона і виразковий коліт. Хвороба Крона характеризується плямистим трансмуральним запаленням, яке може впливати на будь-яку частину ШКТ. Симптоми включають біль у животі, діарею та втрату ваги, а також системні симптоми нездужання, анорексії та/або лихоманки. Хвороба Крона може викликати непрохідність кишечника через стриктури, свищі або абсцеси. Виразковий коліт характеризується дифузним запаленням слизової оболонки, обмеженим товстою кишкою. Симптоми зазвичай включають криваву діарею, коліки, біль у стінках, термінові позови на дефекацію та тенезми. Обидва захворювання пов'язані з підвищеним ризиком розвитку раку товстої кишки³⁵⁰.

³⁴⁸ Esfandiyari T, Camilleri M, Busciglio I, Burton D, Baxter K, Zinsmeister AR. Effects of a cannabinoid receptor agonist on colonic motor and sensory functions in humans: a randomized, placebo-controlled study. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2007 Jul;293(1):G137-45. - https://www.physiology.org/doi/full/10.1152/ajpgi.00565.2006?url_ver=Z39.88-2003&rft_id=ori%3Arid%3Aacrossref.org&rft_dat=cr_pub%3Dpubmed&

³⁴⁹ Rao SS1, Singh S. Clinical utility of colonic and anorectal manometry in chronic constipation. *J Clin Gastroenterol*. 2010 Oct;44(9):597-609. doi: 10.1097/MCG.0b013e3181e88532. - https://journals.lww.com/jcge/Abstract/2010/10000/Clinical_Utility_of_Colonic_and_Anorectal.9.aspx

³⁵⁰ Mowat C, Cole A, Windsor A, Ahmad T, Arnott I, Driscoll R, Mitton S, Orchard T, Rutter M, Younge L, Lees C, Ho GT, Satsangi J, Bloom S; IBD Section of the British Society of Gastroenterology. Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut*. 2011 May;60(5):571-607. doi: 10.1136/gut.2010.224154. - <https://gut.bmj.com/content/60/5/571.long>

У популяційних дослідженнях у США було виявлено, що приблизно 10–12% пацієнтів з ЗЗК є активними користувачами канабісу, а проведені обстеження показали, що приблизно 44–51% пацієнтів з ЗЗК використовували канабіс в певний момент життя^{351,352}.

Результати перехресного обстеження 291 пацієнта з ЗЗК (хвороба Крона або виразковий коліт) показали, що переважна більшість хворих використовували канабіс для зняття болю в животі та для поліпшення апетиту³⁵³. На відміну від пацієнтів з хворобою Крона, більша частка осіб з виразковим колітом сповістили, що використовували канабіс для поліпшення симптомів діареї. Загалом пацієнти повідомили, що частіше використовували канабіс для полегшення симптомів, якщо вони мали в анамнезі абдомінальну хірургію, постійно вживали анальгетики, альтернативно/додатково застосовували ЛЗ, та мали нижчий бал за шкалою SIBDQ (опитувальника щодо ЗЗК).

І хворі з виразковим колітом, і пацієнти з хворобою Крона повідомляли, що використовували канабіс для зниження рівня стресу та поліпшення сну. Середня тривалість використання канабісу (поточна або попередня) становила сім років. Більшість користувачів канабісу повідомляли, що використовують його 1 раз на місяць або менше, але 16% заявили, що використовують канабіс щодня або кілька разів на день. Переважна більшість користувачів (77%) повідомили про куріння канабісу як цигарки марихуани без тютюну, 18% — курили цигарки марихуани з тютюном, 3% використовували кальян, а 1% повідомили про пероральний прийом. Приблизно одна третина пацієнтів у цьому дослідженні повідомили про значні ПР, пов'язані з використанням канабісу, такі як паранойя, тривога і серцебиття. Інші поширені ПР включали відчуття ейфорії, сухості в роті, сонливість, втрату пам'яті, галюцинації й депресію.

У проспективному когортному дослідженні, в якому брали участь 292 хворих, вивчали застосування канабісу при ЗЗК. Дані засвідчили, що 16% пацієнтів використовували канабіс для полегшення симптомів, зокрема. для лікування болю в животі (90%), нудоти і зниженого апетиту (73% кожен), діареї (42%)³⁵⁴. Більшість (61%) пацієнтів, які використовували канабіс у цьому дослідженні, повідомили про куріння цигарок канабісу.

У попередньому спостережному відкритому проспективному одноразовому клінічному дослідженні 13 пацієнтів, які страждали на хворобу Крона або виразковий коліт, повідомляли, що лікування інгаляційним канабісом протягом трьох місяців поліпшило якість їхнього життя, сприяло статистично значному збільшенню ваги, покращило показники індексу клінічної активності захворювання³⁵⁵. Пацієнти повідомляли про статистично значуще поліпшення їхнього сприйняття свого загального стану здоров'я, здатності виконувати повсякденну діяльність і підтримувати соціальне життя. Пацієнти також повідомляли про статистично значуще зниження фізичного болю, а

³⁵¹ Ravikoff Allegretti J, Courtwright A, Lucci M, Korzenik JR, Levine J. Marijuana use patterns among patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2013 Dec;19(13):2809-14. doi: 10.1097/01.MIB.0000435851.94391.37. - <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4126607/>

³⁵² Weiss A, Friedenberg F. Patterns of cannabis use in patients with Inflammatory Bowel Disease: A population based analysis. *Drug Alcohol Depend.* 2015 Nov 1;156:84-89. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2015.08.035. - <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0376871615016464?via%3Dihub>

³⁵³ Lal S, Prasad N, Ryan M, Tangri S, Silverberg MS, Gordon A, Steinhart H. Cannabis use amongst patients with inflammatory bowel disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2011 Oct;23(10):891-6. doi: 10.1097/MEG.0b013e328349bb4c. - https://journals.lww.com/eurojgh/Abstract/2011/10000/Cannabis_use_amongst_patients_with_inflammatory.11.aspx

³⁵⁴ Ravikoff Allegretti J, Courtwright A, Lucci M, Korzenik JR, Levine J. Marijuana use patterns among patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2013 Dec;19(13):2809-14. doi: 10.1097/01.MIB.0000435851.94391.37. - <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4126607/>

³⁵⁵ Lahat A1, Lang A, Ben-Horin S. Impact of cannabis treatment on the quality of life, weight and clinical disease activity in inflammatory bowel disease patients: a pilot prospective study. *Digestion.* 2012;85(1):1-8. doi: 10.1159/000332079. - <https://www.karger.com/Article/Abstract/332079>

також про поліпшення психічного дистресу. Жодних серйозних ПР не відзначалося. Обмеження в дослідженні включали дизайн, упередженість підбору суб'єктів, відсутність належної контрольної групи і плацебо, невелику кількість суб'єктів, а також неможливість встановити залежність ефекту від дози.

У 8-тижневому рандомізованому подвійному сліпому плацебо-контрольованому пілотному клінічному дослідженні в групі з 21 пацієнта з хворобою Крона повідомляли про корисні результати куріння канабісу при захворюванні³⁵⁶. Пацієнти курили цигарки з марихуаною, які містили 0,5 г висушених квітів канабісу з вмістом ТГК 11,5 мг (23% ТГК, <0,5% КБР), 2 рази на добу протягом 8 тиж з подальшим двотижневим періодом вимивання. Основною метою дослідження була індукція ремісії, яку визначили як зниження індексу активності хвороби Крона (CDAI) 150 або менше балів після 8 тиж лікування канабісом. Вторинним було визначення швидкості відповіді (визначена як зниження на 100 балів за шкалою CDAI), зниження, щонайменше на 0,5 мг/дл, рівня С-реактивного білка, або поліпшення показника якості життя щонайменше на 50 пунктів, виміряних за шкалою SF-36 (The Short Form-36 — неспецифічний опитувальник для оцінки якості життя пацієнта) . Статистично значуще збільшення QoL, виміряне за допомогою інструменту SF-36 QoL, було пов'язане з лікуванням канабісом, але не з плацебо. Статистично значущі поліпшення болю, апетиту та задоволеності пацієнтів були зареєстровані під час лікування канабісом, але не плацебо.

Ендокринна система та метаболізм

Цукровий діабет

Наразі не існує загального консенсусу, а також є брак інформації про точне вираження, розподіл і функцію різних компонентів ендоканабіноїдної системи в підшлунковій залозі.

Два дослідження з використанням первинних клітин острівців підшлункової залози людини дозволяють припустити, що рецептори CB1 та CB2 експресуються в цих клітинах, і що стимуляція рецептора CB1 пов'язана з секрецією інсуліну і глюкагону, в той час як стимуляція рецептора CB2 пов'язана або з підвищеною або зі зниженою секрецією інсуліну^{357,358}.

У дослідженнях впливу куріння канабісу на ожиріння і цукровий діабет (ЦД) типу 2 виникло багато загадок. У доклінічних дослідженнях на тваринах докази пов'язують куріння канабісу з гіперфагією, ожирінням і резистентністю до інсуліну. Дані епідеміологічних досліджень впливу куріння канабісу у людини показують вплив в

³⁵⁶ Naftali T, Bar-Lev Schleider L, Dotan I, Lansky EP, Sklerovsky Benjaminov F, Konikoff FM. Cannabis induces a clinical response in patients with Crohn's disease: a prospective placebo-controlled study. Clin Gastroenterol Hepatol. 2013 Oct;11(10):1276-1280.e1. doi: 10.1016/j.cgh.2013.04.034. - [https://www.cghjournal.org/article/S1542-3565\(13\)00604-6/fulltext](https://www.cghjournal.org/article/S1542-3565(13)00604-6/fulltext)

³⁵⁷ Li C, Jones PM, Persaud SJ. Role of the endocannabinoid system in food intake, energy homeostasis and regulation of the endocrine pancreas. Pharmacol Ther. 2011 Mar;129(3):307-20. doi: 10.1016/j.pharmthera.2010.10.006. - <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0163725810002135?via%3Dihub>

³⁵⁸ Li C, Bowe JE, Huang GC, Amiel SA, Jones PM, Persaud SJ. Cannabinoid receptor agonists and antagonists stimulate insulin secretion from isolated human islets of Langerhans. - Diabetes Obes Metab. 2011 Oct;13(10):903-10. doi: 10.1111/j.1463-1326.2011.01422.x. - <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1463-1326.2011.01422.x>

напрямку протилежному доклінічним дослідженням на тваринах. Дані з доклінічних досліджень свідчили, що підвищена активність рецепторів CB1 сприяє розвитку резистентності до інсуліну і ЦД як 1, так і 2 типу. Навпаки, блокада рецепторів CB1 мала сприятливий вплив на коригування ожиріння/метаболічного синдрому і його ускладнення, включаючи ЦД типу 2.

У перехресному дослідженні 10 896 дорослих у віці від 20 до 59 років, які були учасниками національної репрезентативної вибірки населення США NHANES III, повідомили, що використання канабісу було пов'язане зі зменшенням поширеності ЦД, і що ці користувачі мали більш низькі шанси на розвиток цієї патології порівняно з некористувачами³⁵⁹. Найнижчу поширеність ЦД спостерігали у «легких» користувачів канабісу, але «важкі» користувачі та колишні користувачі також мали більш низьку поширеність ЦД ніж ті, які не користувалися канабісом. Внаслідок обмежень у методології дослідження (наприклад, перехресний характер, упередження самозвіту та методологія вибірки) а також можливість додаткових та неконтрольованих спотворюючих факторів, автори вказують, що ще неможливо зробити остаточних висновків про те, що використання канабісу не призводить до виникнення ЦД, а також, що канабіс слід вважати методом лікування цього захворювання.

Можливе пояснення цього парадоксу, вперше запропонованого в 1974 р.³⁶⁰, полягає в тому, що хронічне важке використання канабісу призводить до швидкої втрати і десенсибілізації рецепторів CB1, тому в умовах важкого регулярного використання канабісу активність цих рецепторів в β -клітинах підшлункової залози зменшується, а не підвищується, як при гострому застосуванні. Подібним чином, понижуюча регуляція (деактивація), а не активація рецепторів CB1 може пояснити захисний ефект впливу ТГК при хронічному використанні канабісу, хоча також можуть відігравати роль і механізми дії, незалежні від канабіноїдних рецепторів³⁶¹.

Зайва вага. Ожиріння.

Надмірна активність ендоканабіноїдної системи (активація CB1) пов'язана з підвищеним споживанням харчових продуктів (тобто підвищеною мотивацією до смачної їжі, збільшенням гедонічних властивостей смачних продуктів, наданням переваги жирній їжі, підвищенням нервових відповідей на солодкий смак, підвищеною

³⁵⁹ Tripathi B Rajavashisth, Magda Shaheen, Keith C Norris, Deyu Pan, Satyesh K Sinha¹, Juan Ortega¹, Theodore C Friedman. Decreased prevalence of diabetes in marijuana users: cross-sectional data from the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) III. *BMJ Open* 2012;2:e000494. doi:10.1136/bmjopen-2011-000494 - <https://bmjopen.bmj.com/content/2/1/e000494>

³⁶⁰ Hollister LE, Reaven GM. Delta-9-tetrahydrocannabinol and glucose tolerance. *Clin Pharmacol Ther*. 1974 Aug;16(2):297-302. - <https://ascpt.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/cpt1974162297>

³⁶¹ T. Jourdan, G. Godlewski, and G. Kunos. Endocannabinoid regulation of β -cell functions: implications for glycaemic control and diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2016 Jun; 18(6): 549–557. - <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5045244/>

чутливістю до запахів, активацію поведінки з пошуку їжі), посилене зберігання енергії (тобто посилення адипогенезу, зниження окислення жирних кислот, збільшення поглинання глюкози, підвищення секреції інсуліну, підвищення ліпогенезу печінки, зниження кліренсу інсуліну печінки, зменшення індукованої печінкою сигналізації), зниження витрат енергії (тобто зниження ліполізу білої жирової тканини, зниження мітохондріального біогенезу) і зниження термогенезу (на рівні коричневої жирової тканини)^{362,363}. Взагалі, центральне і периферичне інгібування активності рецептора CB1 може бути корисним для лікування ожиріння і порушень обміну речовин. Однак, незважаючи на цю стройну теорію, були отримані на перший погляд суперечливі дані епідеміологічних досліджень. Але тільки на перший погляд.

Доклінічні дослідження свідчать, що активація рецептора CB1 призводить до збільшення синтезу та зберігання жиру, тоді як хронічна активація рецептора CB1 (або антагонізм до рецептора CB1) призводить до втрати ваги і поліпшення низки метаболічних показників.

Дослідники проаналізували дані індексу маси тіла (ІМТ) 33 тис. учасників з Національного епідеміологічного обстеження алкоголю та споріднених станів (NESARC), порівнявши ІМТ у користувачів канабісу та не-користувачів віком 18 років і старше за трирічний період³⁶⁴. В результаті був виявлений зворотній зв'язок між ІМТ і хронічним використанням канабісу.

Були запропоновані численні теорії стосовно того, чому у регулярних хронічних користувачів канабісу вага може знижуватися, а при гострому використанні — підвищується³⁶⁵.

Перша теорія полягає в тому, що регулярне хронічне споживання канабісу може викликати зниження кількості та чутливості ендоканабіноїдних рецепторів CB1, що призводить до зменшення синтезу та зберігання жиру. Друга пов'язана зі взаємодією канабіноїдів з ендоканабіноїдними рецепторами CB2³⁶⁶. У низці досліджень підтвердили, що активація CB2 рецепторів викликає зниження маси тіла, а агоністи CB2 рецепторів є ефективними для зниження маси тіла і пов'язаних з ожирінням

³⁶² Mazier W, Saucisse N, Gatta-Cherifi B, Cota D. The Endocannabinoid System: Pivotal Orchestrator of Obesity and Metabolic Disease. *Trends Endocrinol Metab.* 2015 Oct;26(10):524-537. doi: 10.1016/j.tem.2015.07.007. -

[https://www.cell.com/trends/endocrinology-metabolism/fulltext/S1043-2760\(15\)00140-X?returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS104327601500140X%3Fshowall%3Dtrue](https://www.cell.com/trends/endocrinology-metabolism/fulltext/S1043-2760(15)00140-X?returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS104327601500140X%3Fshowall%3Dtrue)

³⁶³ Gatta-Cherifi B Cota D. Endocannabinoids and Metabolic Disorders. *Handb Exp Pharmacol.* 2015;231:367-91. doi: 10.1007/978-3-319-20825-1_13. - https://link.springer.com/chapter/10.1007%2F978-3-319-20825-1_13

³⁶⁴ Alshaarawy O, Anthony JC. Are cannabis users less likely to gain weight? Results from a national 3-year prospective study. *Int J Epidemiol.* 2019 Mar 16. pii: dyz044. doi: 10.1093/ije/dyz044. - <https://academic.oup.com/ije/advance-article-abstract/doi/10.1093/ije/dyz044/5382155?redirectedFrom=fulltext>

³⁶⁵ Clark T. Theoretical Explanation for Reduced Body Mass Index and Obesity Rates in Cannabis Users. *Cannabis Cannabinoid Res.* 2018; 3(1): 259–271. - <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6340377/>

³⁶⁶ Rossi F. Role of Cannabinoids in Obesity. *Int J Mol Sci.* 2018 Sep; 19(9): 2690. - <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6163475/>

метаболических процессов³⁶⁷. Таким чином, рецептор CB2 став новою фармакологічною мішенню, яку почали розглядати для створення ЛЗ для лікування ожиріння.

Дерматологія та місцеве використання канабіноїдів

Шкіра має свою ЕКС. Канабіноїдні рецептори CB1 і CB2 експресуються в низці типів її клітин, включаючи епідермальні кератиноцити, шкірні нерви і нервові волокна, сальні клітини, м'язові та епітеліальні клітини, екрінні та клітини каналів потових залоз, тучні клітини і макрофаги. ЕКС залучена до регуляції проліферації клітин, їх виживання і диференціації. Тонкий баланс ЕКС є ключовим чинником, що визначає правильний шкірний гомеостаз. Більше того, тонке налаштування ендоканабіноїдного тону є ключовим чинником в модулюванні шкірного росту і диференціації³⁶⁸. ЕКС і певні пов'язані шляхи передачі сигналів (наприклад, PPAR γ , TRPV1) регулюють баланс між проліферацією, диференціацією і апоптозом кератиноцитів. Разом ці системи можуть відігравати певну роль не тільки у шкірному гомеостазі, але й у виникненні таких захворювань, як псоріаз, який характеризується проліферацією кератиноцитів і запаленням³⁶⁹.

З часів відкриття рецепторів CB2 в імунних клітинах було отримано багато даних щодо використання різних агоністів і антагоністів канабіноїдних рецепторів або сполук, які підвищують рівень ендоканабіноїдів за рахунок зниження їх метаболізму. Дані свідчать, що ЕКС має численні важливі імуномодулюючі та протизапальні ефекти під час запалення (наприклад, пригнічення продукції різних цитокінів, хемокінів, запальних метаболітів арахідонової кислоти і оксиду азоту)³⁷⁰. Існують також докази, що рецептори CB2 розташовані у первинних сенсорних аферентних нервах, у пошкоджених волокнах шкіри та синовіальній оболонці³⁷¹.

Як зазначається в огляді Jana Saywynok «Місцеві та периферичні анальгетики»³⁷², канабіноїди можуть мати місцевий анальгетичний ефект, діючи на периферійні рецептори CB1 або CB2. Клітини гангліїв дорсального кореня містять мРНК для

³⁶⁷ Verty AN, Stefanidis A, McAinch AJ, Hryciw DH, Oldfield B. Anti-Obesity Effect of the CB2 Receptor Agonist JWH-015 in Diet-Induced Obese Mice. PLoS One. 2015 Nov 20;10(11):e0140592. doi: 10.1371/journal.pone.0140592. - <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0140592>

³⁶⁸ Bíró T, Tóth BI, Haskó G, Paus R, Pacher P. The endocannabinoid system of the skin in health and disease: novel perspectives and therapeutic opportunities. Trends Pharmacol Sci. 2009 Aug;30(8):411-20. doi: 10.1016/j.tips.2009.05.004. - <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2757311/>

³⁶⁹ Tóth BI, Dobrosi N, Dajnoki A, Czifra G, Oláh A, Szöllosi AG, Juhász I, Sugawara K, Paus R, Bíró T. Endocannabinoids modulate human epidermal keratinocyte proliferation and survival via the sequential engagement of cannabinoid receptor-1 and transient receptor potential vanilloid-1. J Invest Dermatol. 2011 May;131(5):1095-104. doi: 10.1038/jid.2010.421. -

³⁷⁰ Klein TW. Cannabinoid-based drugs as anti-inflammatory therapeutics. Nat Rev Immunol. 2005 May;5(5):400-11. - <https://www.nature.com/articles/nri1602>

³⁷¹ Anand P, Whiteside G, Fowler CJ, Hohmann AG. Targeting CB2 receptors and the endocannabinoid system for the treatment of pain. Brain Res Rev. 2009 Apr;60(1):255-66. doi: 10.1016/j.brainresrev.2008.12.003. - <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4549801/>

³⁷² Sawynok J. Topical and peripherally acting analgesics. Pharmacol Rev. 2003 Mar;55(1):1-20. - <http://pharmrev.aspetjournals.org/content/55/1/1.long>

рецепторів CB1, і ці рецептори транспортуються як центрально, так і периферично. У поведінкових експериментах місцеве використання засобів, які селективно діють на рецептори CB1, викликає місцеву аналгезію у формаліновому тесті та у карагенановій моделі гіпералгезії і моделі часткового ушкодження нерва. Була продемонстрована місцева аналгетична дія безпосередньо і опосередковано діючих агоністів як на рецептори CB1, так і на рецептори CB2, які експресуються на тучних клітинах і інгібують функцію мастоцитів. Механізми, пов'язані з рецепторами CB2, відіграють особливо помітну роль в механізмах болю, пов'язаного з запаленням. Агоністи канабіноїдних рецепторів CB2 інгібують вивільнення медіаторів запалення (цитокіни, чинники росту) з імунних клітин, і це може зменшити сенсibiлізацію аферентних волокон при запальних і невропатичних болях³⁷³.

Спільне введення агоністів як рецепторів CB1, так і рецепторів CB2 викликало різко потенційовану аналгезію, тобто був знайдений міцний синергетичний ефект між агоністами CB1 та CB2 рецепторів. У сукупності такі спостереження обґрунтовують доцільність розвитку місцевих периферичних форм канабіноїдів (або окремо або у вигляді комбінацій) для контролю болю. При такому шляху введення канабіноїди не мають центральної дії, що значно мінімізує виникнення ПР під час їх використання.

У клінічних дослідженнях експериментально індукований гістаміновий зуд зменшився після місцевого використання HU-210 — потужного синтетичного агоніста рецептора CB1/CB2. Також після місцевого використання HU-210 було послаблене супутнє збільшення кровотоку шкіри та нейрогенні опосередковані реакції спалаху³⁷⁴.

В іншому клінічному дослідженні застосований місцево HU-210 значно зменшив сприйняття локалізованого болю у людей після обмеженого місцевого застосування капсаїцину. Також спостерігали зменшення проявів гіпералгезії і викликану сенсорну аллодінію без будь-яких психоміметичних ефектів³⁷⁵.

Порівняно нещодавно у трьох дослідженнях серії випадків повідомлялося про використання препаратів канабісу для місцевого застосування (приготовлених на основі соняшникової олії) для лікування гангренозної піодермії³⁷⁶. У лікуванні використовували від 0,5 до 1,0 мл двох різних препаратів масел канабісу для місцевого використання (5 мг/мл ТГК і 6 мг/мл КБД і 7 мг/мл ТГК і 9 мг/мл КБД), які

³⁷³ Guindon J, Hohmann AG. Cannabinoid CB2 receptors: a therapeutic target for the treatment of inflammatory and neuropathic pain. *Br J Pharmacol*. 2008 Jan;153(2):319-34. - <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2219541/>

³⁷⁴ Dvorak M, Watkinson A, McGlone F, Rukwied R. Histamine induced responses are attenuated by a cannabinoid receptor agonist in human skin. *Inflamm Res*. 2003 - <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00011-003-1162-z>

³⁷⁵ Rukwied R, Watkinson A, McGlone F, Dvorak M. Cannabinoid agonists attenuate capsaicin-induced responses in human skin. *Pain*. 2003 Apr;102(3):283-8. - https://journals.lww.com/pain/Abstract/2003/04000/Cannabinoid_agonists_attenuate_capsaicin_induced.10.aspx

³⁷⁶ Maida V, Corban J. Topical Medical Cannabis: A New Treatment for Wound Pain-Three Cases of Pyoderma Gangrenosum. *J Pain Symptom Manage*. 2017 Nov;54(5):732-736. doi: 10.1016/j.jpainsymman.2017.06.005. - <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0885392417303512>

прикладали до рани щодня до 3 разів на добу, з додатковим застосуванням два-три рази на добу у разі різкого посилення болю. Застосування препарату канабісу місцево супроводжувалося настанням аналгезії протягом 5 хв, при цьому в усіх випадках було продемонстровано клінічно значуще зниження болю більше 30% і супутній статистично значущий ефект зниження дози опіоїдів.

У нещодавньому огляді використання канабіноїдів при запальних розладах і усуненні болю дійшли висновку, що попри багатообіцяючі дані у моделях тварин на жаль немає суворих клінічних досліджень, що підтверджували б безпеку або ефективність місцевого використання канабіноїдів у людей³⁷⁷. Тому наразі препарати канабісу для місцевого застосування використовуються як косметологічні засоби, так як в доказовій базі косметики використовуються переважно тваринні моделі.

Дослідження та розробка препаратів канабісу з локальною формою доставки для лікування хронічного болю продовжуються. Триває розробка різних систем доставки канабіноїдів для лікування болю та запалення, включно з трансдермальними формами, а також форми доставки з використанням новітніх досягнень нанотехнологій та колоїдної хімії³⁷⁸. Важливо відзначити, що канабіноїди та їх похідні є високорозчинними в ліпідах, і що після місцевого застосування все ще існує потенційна можливість для системних дій, особливо у випадку трансдермальних форм³⁷⁹.

Офтальмологія

Глаукома

Глаукома — це група довготривалих захворювань очей внаслідок підвищення внутрішньоочного тиску з подальшим розвитком типових дефектів поля зору, зниженням його гостроти і атрофією очного нерва. У низці тканин ока існує ЕКС. У післясмертних дослідженнях було виявлено зниження рівнів ендоканабіноїдів у тканинах, взятих у померлих пацієнтів з глаукомою³⁸⁰. Закапування очних крапель, як і системне введення канабіноїдів, зазвичай знижує рівень внутрішньоочного тиску (ВОТ) на 30%³⁸¹. Яким чином канабіноїди знижують ВОТ — поки

³⁷⁷ Hashim PW, Cohen JL, Pompei DT, Goldenberg G. Topical cannabinoids in dermatology. *Cutis*. 2017 Jul;100(1):50-52. - <http://www.mdedge.com/cutis/article/141817/psoriasis/topical-cannabinoids-dermatology>

³⁷⁸ Bruni N, Della Pepa C, Oliaro-Bosso S, Pessione E, Gastaldi D, Dosio F. Cannabinoid Delivery Systems for Pain and Inflammation Treatment. *Molecules*. 2018 Sep 27;23(10). pii: E2478. doi: 10.3390/molecules23102478. - <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6222489/>

³⁷⁹ J. Sawynok. Topical analgesics for neuropathic pain: preclinical exploration, clinical validation, future development. *Eur J Pain*. 2014 Apr;18(4):465-81. doi: 10.1002/j.1532-2149.2013.00400.x. - <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/j.1532-2149.2013.00400.x>

³⁸⁰ Chen J, Matias I, Dinh T, Lu T, Venezia S, Nieves A, Woodward DF, Di Marzo V. Finding of endocannabinoids in human eye tissues: implications for glaucoma. *Biochem Biophys Res Commun*. 2005 May 20;330(4):1062-7. - <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0006291X05006017?via%3Dihub>

³⁸¹ Tomida I, Pertwee RG, Azuara-Blanco A. Cannabinoids and glaucoma. *Br J Ophthalmol*. 2004 May;88(5):708-13. - <https://bjo.bmj.com/content/88/5/708>

що незрозуміло, але було запропоновано кілька можливих механізмів, включаючи зниження тиску капілярів, зниження вироблення водянистої рідини і поліпшення увеосклерального відтоку водянистої рідини^{382,383}.

Добре контрольоване пілотне клінічне дослідження 6 пацієнтів з підвищеним рівнем ВОТ або первинною відкритокутовою глаукомою показало, що однократні сублінгвальні дози 5 мг ТГК (застосовані за допомогою перорального спрею для введення через слизову оболонку ротової порожнини) значно знижували рівень ВОТ через 2 год після введення³⁸⁴. Одиначна сублінгвальна доза 20 мг КБД (спільно приблизно з 1 мг ТГК) не мала жодного ефекту, в той час як доза 40 мг КБД (призначалася спільно з ~ 2 мг Δ9-ТГК) викликала значне транзиторне підвищення рівня ВОТ через 4 год після введення. У нерандомізованому немаскованому неконтрольованому клінічному дослідженні виявили деяке зниження рівня ВОТ після перорального прийому ТГК (2,5 або 5 мг на добу до максимум 20 мг на добу; тривалість лікування становила 3–36 тиж) для кінцевої стадії відкритокутової глаукоми, стійкої до стандартного медикаментозного лікування або хірургічних операцій³⁸⁵.

У кількох дослідженнях були повідомлення, що при курінні, прийомі їжі з канабісом або вживанні перорального ТГК спостерігали зниження рівня ВОТ^{386, 387, 388}. Лікування глаукоми канабіноїдами наразі обмежене, так як тривалість дії цих ЛЗ при зазначеній патології становить усього 3, 4 год і є небажані фізичні й психотропні ефекти.

Загальні принципи дозування канабісу та препаратів канабісу

Продукція, яка містить тетрагідроканабінол^{389,390}

Загальний підхід для початку терапії препаратами канабісу — починай повільно, залишайся на максимально низькій дозі. У разі інгаляції канабісу пацієнти повинні починати з 1 інгаляції та зачекати 15 хв. Потім доза може збільшуватися на 1 інгаляцію кожні 15–30 хв до досягнення бажаного контролю симптомів. За більш високих концентрацій ТГК в трав'яному канабісі можливо використання нижчих доз. Пацієнти повинні титрувати препарат відповідним чином, щоб уникнути

³⁸² Straiker AJ, Maguire G, Mackie K, Lindsey J. Localization of cannabinoid CB1 receptors in the human anterior eye and retina. Invest Ophthalmol Vis Sci. 1999 Sep;40(10):2442-8. - <https://iovs.arvojournals.org/article.aspx?articleid=2162341>

³⁸³ Song ZH, Slowey CA. Involvement of cannabinoid receptors in the intraocular pressure-lowering effects of WIN55212-2. J Pharmacol Exp Ther. 2000 Jan;292(1):136-9. - <http://jpet.aspetjournals.org/content/292/1/136.long>

³⁸⁴ Tomida I, Azuara-Blanco A, House H, Flint M, Pertwee RG, Robson PJ. Effect of sublingual application of cannabinoids on intraocular pressure: a pilot study. J Glaucoma. 2006 Oct;15(5):349-53. -

https://journals.lww.com/glaucomajournal/Abstract/2006/10000/Effect_of_Sublingual_Application_of_Cannabinoids.1.aspx

³⁸⁵ Flach AJ. Delta-9-tetrahydrocannabinol (THC) in the treatment of end-stage open-angle glaucoma. Trans Am Ophthalmol Soc. 2002;100:215-22; discussion 222-4. - <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1358964/>

³⁸⁶ Hepler RS, Frank IR. Marijuana smoking and intraocular pressure. JAMA. 1971 Sep 6;217(10):1392. -

³⁸⁷ Merritt JC, Crawford WJ, Alexander PC, Anduze AL, Gelbart SS. Effect of marijuana on intraocular and blood pressure in glaucoma. Ophthalmology. 1980 Mar;87(3):222-8. - [https://www.aaojournal.org/article/S0161-6420\(80\)35258-5/pdf](https://www.aaojournal.org/article/S0161-6420(80)35258-5/pdf)

³⁸⁸ Zhan GL, Camras CB, Palmberg PF, Toris CB. Effects of marijuana on aqueous humor dynamics in a glaucoma patient. J Glaucoma. 2005 Apr;14(2):175-7. -

https://journals.lww.com/glaucomajournal/Citation/2005/04000/Effects_of_Marijuana_on_Aqueous_Humor_Dynamics_in.17.aspx

³⁸⁹ По матеріалам MacCallum CA, Russo EB. Practical considerations in medical cannabis administration and dosing. Eur J Intern Med. 2018 Mar;49:12-19. doi: 10.1016/j.ejim.2018.01.004. - [https://www.ejinme.com/article/S0953-6205\(18\)30004-9/fulltext](https://www.ejinme.com/article/S0953-6205(18)30004-9/fulltext)

³⁹⁰ По матеріалам Dr. MacCallum Cannabis Resources - <https://www.drcarolinemacallum.com/cannabis-resources>

виникнення ПР, пов'язаних з ТГК, таких як стомлюваність, тахікардія та запаморочення, можна уникнути у випадку, коли низька початкова доза і повільне титрування.

Повільне титрування дози підвищує толерантність до психоактивної дії ТГК, що особливо важливо для пацієнтів, які не користувалися канабісом раніше.

- Пацієнти, які вживають медичний канабіс, на відміну від рекреаційних користувачів, частіше використовують КБД-домінантні сорти канабісу з мінімальною кількістю ТГК, щоб отримати найбільше поліпшення симптомів, покращення фізіологічних функцій та якості життя з найменшою кількістю ПР.

- Для досягнення полегшення більшості симптомів не потрібні ейфорійні ефекти, які викликає ТГК.

- При хронічних захворюваннях і симптомах пероральні препарати тривалої дії є основою лікування.

- Інгаляція також може бути використана як додаткова методика у разі епізодичного загострення симптомів.

- КБД може збалансувати ПР ТГК, особливо в денний час, або під час руху.

- Канабіс слід зберігати вдома в безпечному місці або в закритій коробці.

- Лікарі повинні чітко інформувати пацієнтів про потенційні ризики та безпеку канабісу, так само як і для будь-яких психоактивних ліків. До початку лікування бажано підписати стандартну «угоди про лікування» або «інформовану згоду для медико-правових цілей (приклад такої угоди Medical Cannabis Treatment Agreement Form³⁹¹). В кожній країні звісно використовується свій варіант).

- Пацієнти повинні зберігати карту інвентаризації симптомів із зазначенням ефективності для кожного продукту канабісу при кожному симптомі як допомогу лікарям для визначення ефективності лікування призначеними препаратами на наступних візитах (приклад Medical Cannabis Daily Log for patients³⁹²).

Більшість пацієнтів використовують 1–3 г трав'яного канабісу на добу, і лише менш ніж 5% використовували >5 г на добу. Значної толерантності не розвивається. Згодом, при встановленні ефективної дози, підвищення дози зазвичай не спостерігається, а у разі виникнення додаткової потреби необхідна переоцінка лікарем режиму лікування.

Для полегшення симптомів у більшості пацієнтів потрібно не більш ніж 6–8 розпилювань набіксимолів на добу. Максимальна доза не більш ніж 12 розпилювань. Вище цієї дози можуть наростати ПР без поліпшення ефективності препарату.

- Дози препаратів канабісу повинні визначатися індивідуально, так як це залежить від основного ендоканабіноїдного тону організму.

³⁹¹ Medical Cannabis Treatment Agreement Form

https://static1.squarespace.com/static/58d89a0629687f4e2b193825/t/5b7b989b03ce64abb5f5ed62/1534826651777/GLMC_Treatment+Agreement_D9+%281%29.pdf

³⁹² Medical Cannabis Daily Log for patients

<https://static1.squarespace.com/static/58d89a0629687f4e2b193825/t/59eb78684c0dbf95b0a19cea/1508604008688/Dosing+Log+2.pdf>

- Використання домашніх оральних олій або препаратів канабісу для місцевого застосування може потребувати набагато більшої кількості висушеного канабісу, ніж той, що використовується для інгаляції.

- Препарати канабісу, в складі яких переважає КБД, мають меншу кількість негативних психотропних ефектів, тому може знадобитися більш високе дозування.

Тактика при титруванні

Ефекти препаратів канабісу з вмістом ТГК зазвичай оцінити легше, ніж інгаляційні, оскільки концентрація ТГК повинна бути вказана виробником. При інгаляціях є більша кількість змінних чинників, які можуть впливати на очікувану дозу, яку отримує пацієнт. Серед них: розмір камери, глибина інгаляції, час затримки дихання, міцність ТГК в сорті тощо. Ідеально пацієнту краще використовувати ТГК-домінантні препарати під час підготовки до сну для зниження вірогідності ПР та розвитку толерантності. Однак це не є обов'язковим.

- 1-2-й день на початку використання препаратів канабісу: еквівалент 2,5 мг ТГК перед сном (можна починати з 1,25 мг, якщо це молода або літня людина, або є інші застереження щодо застосування).

- 3–4-й день: якщо попередня доза переносилася добре, можна збільшити на 1,25–2,5 мг ТГК перед сном.

- 5–6-й день: продовжувати збільшувати на 1,25–2,5 мг ТГК перед сном кожні 2 дні до досягнення бажаного ефекту. У разі виникнення ПР, зменшити дозу до попередньої найкращої стерпної дози.

Деякі пацієнти, залежно від симптомів, потребують ТГК для денного застосування. Розглянемо використання більш стимулюючого сорту, якщо тільки седація не є бажаною. Більшість пацієнтів отримують препарат канабісу перорально 2-3 рази на день.

Розглянемо такий режим дозування:

- 1–2-й день: еквівалент 2,5 мг ТГК 1 раз на день;

- 3–4-день: 2,5 мг ТГК двічі на день;

- у разі потреби необхідна доза збільшується до еквівалента 15 мг ТГК, поділена рівномірно між ТГК та КБД;

- дози ТГК, що перевищують 20–30 мг/добу, можуть збільшити вірогідність ПР або викликати толерантність до препарату канабісу без підвищення його ефективності.

Використання високих доз ТГК-домінантного канабісу, які перевищують 5 г на добу, у більшості випадків невинновдане, за винятком первинного лікування болю при захворюванні на рак. Застосування таких доз може бути пов'язане з толерантністю або зловживанням. Толерантність до ТГК може бути легко подолана у разі припинення прийому препарату щонайменше на 48 год. Після періоду припинення у пацієнтів знову більш низькі дози забезпечать необхідний рівень контролю симптомів. (див. запропонований режим, розроблений Dustin Sulak^{393,394}).

³⁹³ Dustin Sulak Healer's Dosage Guide and Dosage & Response Tracker - <https://healer.com/medical-cannabis-products/#guide>

³⁹⁴ Dustin Sulak Healer's Cannabis Dosing: Less is (Usually) More - <https://healer.com/cannabis-dosing-less-is-usually-more/>

КБД-домінантні сорти викликають менше ПР, але наразі немає остаточно встановлених рекомендацій щодо дозування або встановлених максимальних терапевтичних доз за винятком лікування психозів (800 мг) та судомних приступів (2500 мг або 25–50 мг/кг). Для інших показань велика кількість пацієнтів отримують ефект з набагато більш низькими дозами, починаючи з 5–20 мг на добу перорально, розділених на 2-3 прийоми, що може значно знизити вірогідність виникнення ПР.

Дозування препаратів, які містять лише канабідіол^{395,396}

Існує три діапазони доз КБД, якими користуються за різних умов: мікродоза, стандартна доза і макро- (терапевтична) доза. Ці три діапазони, у поєднанні з вагою тіла пацієнта, і є визначальними в рекомендованій дозі:

1. Мікродози вважаються низьким рівнем медикаментозного лікування в діапазоні від 0,5 до 20 мг КБД в одній дозі на добу. Мікродози використовують для симптоматичного лікування безсоння, головного болю, розладів настрою, нудоти, ПТСР, стресу, порушень обміну речовин.

2. Стандартні дози середнього діапазону від 20 до 100 мг в одній дозі на добу. Стандартні дози використовують для симптоматичного лікування болю, запалення, аутоімунних розладів, хвороби Лайма, тривоги, депресії, артриту, деяких психічних розладів, фіброміалгії, РС, СПК, аутизму та втрати ваги.

3. Макро- (або терапевтичні) дози перебувають у високому діапазоні між 50 і 800 мг в одній дозі на добу. На цьому рівні дози часто використовують для лікування епілепсії, судом, ускладнень хіміотерапії раку та деяких інших важких загрозливих для життя станів.

Згідно з даними досліджень, навіть високі дози КБД — до 1500 мг/день — добре переносилися пацієнтами.

Запобіжні заходи при застосуванні канабісу та препаратів канабісу

Варто ретельно оцінювати співвідношення ризик/користь при призначенні канабісу або препаратів канабісу (особливо канабісу, що містить високі дози ТГК) у пацієнтів з захворюваннями, де вони показані. Існують індивідуальні відмінності у відповіді на лікування та толерантності до канабісу або препаратів канабісу. У деяких випадках є необхідність персоналізованого підбору режиму дозування.

³⁹⁵ По матеріалам Leonard Leinow (Author), Juliana Birnbaum (Author), Michael H. Moskowitz M.D. (Foreword). CBD: A Patient's Guide to Medicinal Cannabis--Healing without the High Paperback – October 31, 2017 - https://www.amazon.com/CBD-Patients-Medicinal-Cannabis-Healing-without/dp/1623171830/ref=nav_signin?keywords=CBD+A+Patient%27s+Guide+to+Medicinal+Cannabis&qid=1555941622&s=gateway&sr=8-1&

³⁹⁶ Michael Backes (Author), Andrew Weil (Foreword). Cannabis Pharmacy: The Practical Guide to Medical Marijuana - https://www.amazon.com/Cannabis-Pharmacy-Practical-Medical-Marijuana/dp/031646418X/ref=sr_1_2?keywords=CBD+A+Patient%27s+Guide+to+Medicinal+Cannabis&qid=1555941622&s=gateway&sr=8-2

Канабіс (особливо той, який вводиться при курінні або вапоризації), що містить високі рівні ТГК з невеликим вмістом КБД, не повинен застосовуватися у людей віком до 25 років^{397, 398}, за виключенням тих випадків, коли співвідношення користь/ризик вважається лікарем позитивним для кожного конкретного випадку. Негативний вплив застосування ТГК-домінантного канабісу на психічне здоров'я підвищується у підлітковому віці (від 10 до 24 років). Ризики посилюються зі зниженням віку, підвищенням частоти використання та концентрації ТГК^{399,400}.

Нові дані свідчать про статистично значущий зв'язок між використанням концентратів канабісу з надвисоким вмістом ТГК з більш високим рівнем фізичної залежності⁴⁰¹.

Канабіс та продукти канабісу не слід рекомендувати пацієнтам, у яких в анамнезі є підвищена чутливість або алергія до будь-якого канабіноїду або, якщо застосовують метод куріння, алергія до продуктів горіння^{402,403,404,405}.

Канабіс не варто застосовувати у пацієнтів з важкими серцево-судинними або цереброваскулярними захворюваннями через можливу тимчасову гіпотензію, гіпертензію, непритомність, тахікардію, можливому підвищеному ризику виникнення інфаркту міокарда та інсульту^{406,407,408,409}.

³⁹⁷ Arain M, Haque M, Johal L, Mathur P, Nel W, Rais A, Sandhu R, Sharma S. Maturation of the adolescent brain. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2013;9:449-61. doi: 10.2147/NDT.S39776. - <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3621648/>

³⁹⁸ Renard J, Krebs MO, Le Pen G, Jay TM. Long-term consequences of adolescent cannabinoid exposure in adult psychopathology. *Front Neurosci*. 2014 Nov 10;8:361. doi: 10.3389/fnins.2014.00361. eCollection 2014. - <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4226229/>

³⁹⁹ Broyd SJ, van Hell HH, Beale C, Yücel M, Solowij N. Acute and Chronic Effects of Cannabinoids on Human Cognition-A Systematic Review. *Biol Psychiatry*. 2016 Apr 1;79(7):557-67. doi: 10.1016/j.biopsych.2015.12.002. - <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0006322315010379>

⁴⁰⁰ Henquet C, Krabbendam L, Spauwen J, Kaplan C, Lieb R, Wittchen HU, van Os J. Prospective cohort study of cannabis use, predisposition for psychosis, and psychotic symptoms in young people. *BMJ*. 2005 Jan 1;330(7481):11. - <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC539839/>

⁴⁰¹ Meier MH. Associations between butane hash oil use and cannabis-related problems. *Drug Alcohol Depend*. 2017 Oct 1;179:25-31. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2017.06.015. - <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0376871617303393?via%3Dihub>

⁴⁰² Ocampo TL, Rans TS. Cannabis sativa: the unconventional "weed" allergen. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2015 Mar;114(3):187-92. doi: 10.1016/j.anai.2015.01.004. - <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1081120615000356>

⁴⁰³ Tessmer A, Berlin N, Sussman G, Leader N, Chung EC, Beezhold D. Hypersensitivity reactions to marijuana. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2012 Apr;108(4):282-4. doi: 10.1016/j.anai.2012.01.008. - <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1081120612000361>

⁴⁰⁴ Decuyper I, Ryckebosch H, Van Gasse AL, Sabato V, Faber M, Bridts CH, Ebo DG. Cannabis Allergy: What do We Know Anno 2015. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*. 2015 Oct;63(5):327-32. doi: 10.1007/s00005-015-0352-z. - <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00005-015-0352-z>

⁴⁰⁵ Faber M, Van Gasse A, Sabato V, Hagendorens MM, Bridts C H, De Clerck LS, Ebo DG. Marijuana allergy: beyond the joint. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2015 -

⁴⁰⁶ Zuurman L, Ippel AE, Moin E, van Gerven JM. Biomarkers for the effects of cannabis and THC in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol*. 2009 Jan;67(1):5-21. doi: 10.1111/j.1365-2125.2008.03329.x. - <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2668079/>

⁴⁰⁷ Mathew RJ, Wilson WH, Davis R. Postural syncope after marijuana: a transcranial Doppler study of the hemodynamics. *Pharmacol Biochem Behav*. 2003 May;75(2):309-18. - <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0091305703000868?via%3Dihub>

⁴⁰⁸ Ahmed AI, van den Elsen GA, Colbers A, van der Marck MA, Burger DM, Feuth TB, Rikkert MG, Kramers CS. Safety and pharmacokinetics of oral delta-9-tetrahydrocannabinol in healthy older subjects: a randomized controlled trial. *Eur*

Куріння канабісу в медичних цілях зазвичай не рекомендується пацієнтам з респіраторними захворюваннями (наприклад, у хворих на астму або хронічне обструктивне захворювання легень)⁴¹⁰. Канабіс не рекомендується застосовувати у пацієнтів з важкими захворюваннями печінки або нирок. У хворих з хронічним гепатитом С щоденне використання канабісу було пов'язане з прогресуванням стеатозу^{411,412}.

Канабіс, що містить високі концентрації ТГК (з невеликим вмістом КБД), не треба застосовувати у пацієнтів з психічними розладами (наприклад, психозом, шизофренією, тривожністю і розладами настрою) або історією з сімейним анамнезом шизофренії^{413,414}. З обережністю канабіс варто застосовувати у пацієнтів з історією зловживання психоактивними речовинами, включаючи зловживання алкоголем, оскільки такі особи можуть бути більш схильними до зловживання канабісом, який сам по собі може бути речовиною, якою зловживають^{415, 416}. Також варто бути обережними під час застосування у пацієнтів, які отримують супутню терапію седативними, снотворними або іншими психоактивними ЛЗ через можливість адитивних або синергічних депресивних або психоактивних ефектів на ЦНС^{417,418,419}.

Neuropsychopharmacol. 2014 Sep;24(9):1475-82. doi: 10.1016/j.euroneuro.2014.06.007. -

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0924977X14001758?via%3Dihub>

⁴⁰⁹ Draz EI, Oreby MM, Elsheikh EA, Khedr LA, Atlam SA. Marijuana use in acute coronary syndromes. Am J Drug Alcohol Abuse. 2017 Sep;43(5):576-582. doi: 10.1080/00952990.2016.1240800. -

<https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/00952990.2016.1240800?journalCode=iada20>

⁴¹⁰ Tetrault JM, Crothers K, Moore BA, Mehra R, Concato J, Fiellin DA. Effects of marijuana smoking on pulmonary function and respiratory complications: a systematic review. Arch Intern Med. 2007 Feb 12;167(3):221-8. -

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2720277/>

⁴¹¹ Purohit V, Rapaka R, Shurtleff D. Role of cannabinoids in the development of fatty liver (steatosis). AAPS J. 2010 Jun;12(2):233-7. doi: 10.1208/s12248-010-9178-0. - <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2844512/>

⁴¹² Hézode C, Zafrani ES, Roudot-Thoraval F, Costentin C, Hessami A, Bouvier-Alias M, Medkour F, Pawlostky JM, Lotersztajn S, Mallat A. Daily cannabis use: a novel risk factor of steatosis severity in patients with chronic hepatitis C. Gastroenterology. 2008 Feb;134(2):432-9. doi: 10.1053/j.gastro.2007.11.039. - [https://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085\(07\)02116-6/fulltext?referrer=https%3A%2F%2Fwww.ncbi.nlm.nih.gov%2F](https://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085(07)02116-6/fulltext?referrer=https%3A%2F%2Fwww.ncbi.nlm.nih.gov%2F)

⁴¹³ Wilkinson ST, Radhakrishnan R, D'Souza DC. Impact of Cannabis Use on the Development of Psychotic Disorders. Curr Addict Rep. 2014 Jun 1;1(2):115-128. - <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4352721/>

⁴¹⁴ Radhakrishnan R, Wilkinson ST1, D'Souza DC. Gone to Pot - A Review of the Association between Cannabis and Psychosis. Front Psychiatry. 2014 May 22;5:54. doi: 10.3389/fpsyt.2014.00054. -

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4033190/>

⁴¹⁵ Reiman A. Cannabis as a substitute for alcohol and other drugs. Harm Reduct J. 2009 Dec 3;6:35. doi: 10.1186/1477-7517-6-35. - <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2795734/>

⁴¹⁶ Barrett SP, Darredeau C, Pihl RO. Patterns of simultaneous polysubstance use in drug using university students. Hum Psychopharmacol. 2006 Jun;21(4):255-63. - <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/hup.766>

⁴¹⁷ Bramness JG, Khiabani HZ, Mørland J. Impairment due to cannabis and ethanol: clinical signs and additive effects. Addiction. 2010 Jun;105(6):1080-7. doi: 10.1111/j.1360-0443.2010.02911.x. - <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1360-0443.2010.02911.x>

⁴¹⁸ Ronen A, Chassidim HS, Gershon P, Parmet Y, Rabinovich A, Bar-Hamburger R, Cassuto Y, Shinar D. The effect of alcohol, THC and their combination on perceived effects, willingness to drive and performance of driving and non-driving tasks. Accid Anal Prev. 2010 Nov;42(6):1855-65. doi: 10.1016/j.aap.2010.05.006. -

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0001457510001429?via%3Dihub>

⁴¹⁹ Sewell RA, Poling J, Sofuoglu M. The effect of cannabis compared with alcohol on driving. Am J Addict. 2009 May-Jun;18(3):185-93. doi: 10.1080/10550490902786934. - <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2722956/>

Відомо, що канабіс може посилити депресивну дію алкоголю на ЦНС. Більше того, при застосуванні з алкоголем може підвищитися частота ПР, значно знизитися час реакції та посиляться ознаки неадекватного керування автомобілем. Пацієнтів слід попередити про негативні наслідки вживання психоактивного канабісу/канабіноїдів щодо пам'яті, когнітивних та психомоторних навичок, а також повідомити про будь-які психічні або поведінкові зміни, які можуть відбуватися^{420, 421}. Канабіс не рекомендується застосовувати у жінок дітородного віку, які не користуються надійними контрацептивами, а також у тих, хто планує вагітність, вагітних або котрі годують груддю^{422,423,424}.

В країнах, де легалізовано медичне застосування канабісу, існують настанови та інструкції для лікарів, як правильно рекомендувати та використовувати канабіс та продукти канабісу. Так, наприклад, спеціалісти в галузі охорони здоров'я Канади при призначенні медичного канабісу та продуктів канабісу можуть звернутися до попередніх настанов та рекомендацій, які підготовлені для лікарів первинної ланки медичної допомоги Колегією сімейних лікарів Канади. Прикладом таких рекомендацій є «Спрощена інструкція для призначення медичних канабіноїдів на первинній ланці медичної допомоги в Канаді»⁴²⁵. Рекомендації призначені для індивідуального персоналізованого надання допомоги, а не диктування прийняття рішень щодо лікування пацієнтів.

Спрощена інструкція включає поради щодо медичного застосування канабіноїдів в цілому, а також окреслює потенційне обмежене використання при медичних станах, для яких є навіть деякі доказові дані. Інші важливі міркування щодо призначення препаратів розглядаються детально, вони пропонуються для підтримки спільного з пацієнтом, обґрунтованого прийняття рішень.

Навіть для висушеного канабісу (медичної марихуани) існують «Правила надання рекомендацій з використання висушеного канабісу (медичної марихуани) для лікування хронічного болю або тривоги: настанова для сімейних лікарів

⁴²⁰ Honarmand K, Tierney MC, O'Connor P, Feinstein A. Effects of cannabis on cognitive function in patients with multiple sclerosis. *Neurology*. 2011 Mar 29;76(13):1153-60. doi: 10.1212/WNL.0b013e318212ab0c. - <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3068013/>

⁴²¹ Ilan AB, Smith ME, Gevins A. Effects of marijuana on neurophysiological signals of working and episodic memory. *Psychopharmacology (Berl)*. 2004 Nov;176(2):214-22. - <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1463999/>

⁴²² Zhou Y, Falenta K, Lalli G. Endocannabinoid signalling in neuronal migration. *Int J Biochem Cell Biol*. 2014 Feb;47:104-8. doi: 10.1016/j.biocel.2013.12.007. - <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1357272513003750?via%3Dihub>

⁴²³ Conner SN, Bedell V, Lipsey K, Macones GA, Cahill AG, Tuuli MG. Maternal Marijuana Use and Adverse Neonatal Outcomes: A Systematic Review and Meta-analysis. *Obstet Gynecol*. 2016 Oct;128(4):713-23. doi: 10.1097/AOG.0000000000001649. - https://journals.lww.com/greenjournal/Abstract/2016/10000/Maternal_Marijuana_Use_and_Adverse_Neonatal.6.aspx

⁴²⁴ Conner SN, Bedell V, Lipsey K, Macones GA, Cahill AG, Tuuli MG. Maternal Marijuana Use and Adverse Neonatal Outcomes: A Systematic Review and Meta-analysis. *Obstet Gynecol*. 2016 Oct;128(4):713-23. doi: 10.1097/AOG.0000000000001649. - <https://bmjopen.bmj.com/content/6/4/e009986>

⁴²⁵ Simplified guideline for prescribing medical cannabinoids in primary care. *Canadian Family Physician* February 2018, 64 (2) 111-120. - http://www.cfp.ca/content/64/2/111?fbclid=IwAR3mUiOYW_Top16lqQPHcQIHhM5NrFlyNhilS8v9mH1JvuvvJmSvkSF-zNQ

Канади»⁴²⁶. Цей документ підготовлений Коледжем сімейних лікарів Канади (CFPC), членами Комітетів з медицини, наркології та хронічного болю у співпраці з членами центру психічного здоров'я, паліативного лікування, комітету з респіраторної медицини, секції спільнот практик сімейної медицини Канади.

Особливі застереження при застосуванні канабісу та препаратів канабісу

Канабіс з великим вмістом ТГК є одним з найбільш поширених психоактивних засобів, яким можуть зловживати, і який може викликати фізичну та психологічну залежність^{427, 428}. ТГК-вмісний канабіс має комплексні ефекти на ЦНС і може викликати короткострокові когнітивні порушення й порушення пам'яті, зміни настрою, змінене сприйняття, а також деякі інші ефекти^{429,430,431}.

Режим дозування

У разі куріння канабісу або використання випаровуваного канабісу дозу, необхідну для досягнення терапевтичної дії і уникнення несприятливих ефектів, важко оцінити, так як на неї впливають міцність продукту (концентрація та співвідношення ТГК з КБД та іншими канабіноїдами), його обробка та різні методи куріння і випаровування. Ці методи включають глибину вдиху, тривалість утримання дихання, кількість і частоту затяжок, а також те, скільки сигарет викурюється або скільки рослинного матеріалу або парової рідини випаровується.

Дозування слід розпочинати з найменшої можливої дози з метою максимізації потенційних терапевтичних ефектів та мінімізації ризику несприятливих ефектів. Куріння або вапоризація повинні відбуватися повільно, обережно і поступово (з достатнім часом між затяжками/інгаляціями для оцінки ефектів, наприклад, 30 хв) і

⁴²⁶ Authorizing Dried Cannabis (Medical Marijuana) for Chronic Pain or Anxiety: Preliminary Guidance. Health Policy and Government Relations. 2014 - https://www.cfpc.ca/dried_cannabis_prelim_guidance/?fbclid=IwAR2VF2LPzqZh44mbHMSj69DMKyDOibYH4YoXbE_9I0_6Y0LKmmhf4OvBSs

⁴²⁷ Vandrey R, Haney M. Pharmacotherapy for cannabis dependence: how close are we? CNS Drugs. 2009;23(7):543-53. doi: 10.2165/00023210-200923070-00001. - <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2729499/>

⁴²⁸ Budney AJ, Hughes JR. The cannabis withdrawal syndrome. Curr Opin Psychiatry. 2006 May;19(3):233-8. - https://journals.lww.com/co-psychiatry/Abstract/2006/05000/The_cannabis_withdrawal_syndrome.2.aspx

⁴²⁹ Johns A. Psychiatric effects of cannabis. Br J Psychiatry. 2001 Feb;178:116-22. - <https://www.cambridge.org/core/journals/the-british-journal-of-psychiatry/article/psychiatric-effects-of-cannabis/08CDBE0BE6E53A59BE52538D810E9B0>

⁴³⁰ Mathew RJ, Wilson WH, Coleman RE, Turkington TG, DeGrado TR. Marijuana intoxication and brain activation in marijuana smokers. Life Sci. 1997;60(23):2075-89. - <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0024320597001951?via%3Dihub>

⁴³¹ Ramaekers JG, Kauert G, van Ruitenbeek P, Theunissen EL, Schneider E, Moeller MR. High-potency marijuana impairs executive function and inhibitory motor control. Neuropsychopharmacology. 2006 Oct;31(10):2296-303. - <https://www.nature.com/articles/1301068>

мають бути припинені у разі якщо пацієнт починає відчувати такі ефекти: дезорієнтація, запаморочення, атаксія, збудження, тривожність тахікардія, ортостатична гіпотензія, депресія, галюцинації або психоз.

При пероральному застосуванні пацієнту потрібно повідомити, що ефекти після перорального прийому відбуваються лише через 30 хв, щонайменше до 1 год або більше після прийому, а пік спостерігається на 3–4-й годині після прийому. Харчові продукти з додаванням канабісу (наприклад, печиво, хлібобулочні вироби) слід вживати дуже повільно, у невеликих кількостях з інтервалами, при яких є достатньо часу між дозами щоб оцінити вплив і запобігти передозуванню^{432,433}.

При підборі дози варто брати до уваги те, що канабіс та продукти канабісу мають мультифазний та/або різнонаправлений ефект доза-реакція (multiphasic dose-response relationships)⁴³⁴. У межах цього надзвичайно широкого діапазону дозування канабіс має незвичайне співвідношення між дозою та очікуваною реакцією. Для більшості препаратів вища доза може призвести до більш сильного терапевтичного ефекту і більшій ймовірності виникнення ПР — це описується як монофазне відношення доза-реакція (monophasic dose-response relationship). Така модель не стосується канабісу. Для більшості споживачів поступове збільшення дози спочатку може призвести до посилення ефекту, але після певної точки (унікальної для кожної людини) подальше збільшення дози може призвести до послаблення терапевтичних ефектів, які супроводжуються збільшенням кількості ПР. Потім, після збільшення дози до надзвичайно високих показників, можна знову побачити, що терапевтичні ефекти знову посилюються.

Двофазний та/або двонаправлений ефект доза-реакція канабісу (як один із варіантів мультифазного ефекту доза-реакція) дуже поширений в практиці застосування. Двофазний ефект доза-реакція має як ТГК^{435, 436}, так і КБД^{437 438 439}. Перша фаза

⁴³² Abbott Products Inc. Marinol product monograph. 2010. - <https://www.rxresource.org/prescription-information/Marinol-Abbott-Products-Inc.html>

⁴³³ Carter GT, Weydt P, Kyashna-Tocha M, Abrams DI. Medicinal cannabis: rational guidelines for dosing. IDrugs. 2004 May;7(5):464-70. - <https://www.semanticscholar.org/paper/Medicinal-cannabis%3A-rational-guidelines-for-dosing.-Carter-Weydt/dee07a623b441f6dbd834909e5c04c6ee965e71f>

⁴³⁴ Dr. Dustin Sulak. A Physician's Perspective on Optimal Cannabis Dosing. Leafly. February 26, 2018 - <https://www.leafly.com/news/health/a-physicians-perspective-on-optimal-cannabis-dosing>

⁴³⁵ Calabrese EJ, Rubio-Casillas A. Biphasic effects of THC in memory and cognition. Eur J Clin Invest. 2018 May;48(5):e12920. doi: 10.1111/eci.12920. - <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/eci.12920>

⁴³⁶ Mechoulam R1, Parker LA. The endocannabinoid system and the brain. Annu Rev Psychol. 2013;64:21-47. doi: 10.1146/annurev-psych-113011-143739. - https://www.annualreviews.org/doi/abs/10.1146/annurev-psych-113011-143739?rfr_dat=cr_pub%3Dpubmed&url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&journalCode=psych

⁴³⁷ Mechoulam, Raphael (Ed.) Cannabinoids as Therapeutics. Birkhauser Verlag AG. Basel, Switzerland. 2005. Chapter Roger G. Pertwee. Cannabidiol as a potential medicine, p.60 - <https://www.bookdepository.com/Cannabinoids-Therapeutics-Raphael-Mechoulam/9783764370558>

⁴³⁸ Chenchen Song, Carl W. Stevenson, Francisco S. Guimaraes, and Jonathan L. C. Lee1. Bidirectional Effects of Cannabidiol on Contextual Fear Memory Extinction. Front Pharmacol. 2016; 7: 493. Published online 2016 Dec 16. doi: 10.3389/fphar.2016.00493 - <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5159417/>

збільшення дози може призводити до більшого ефекту, тоді як друга — до меншого. Окрім того, під час першої фази може бути один ефект, при збільшенні дози — протилежний. Наприклад, канабіноїди по різному впливають на поведінку, пов'язану з тривожністю і страхом. Зазвичай низькі дози мають тенденцію викликати анксиолітичні ефекти, тоді як високі часто викликають протилежний ефект⁴⁴⁰.

Канабіс не є унікальним щодо двофазного різноспрямованого ефекту доза-реакція. Багатофазний та двофазний різноспрямовані ефекти доза-реакція дуже часто зустрічаються в біології, токсикології та медицині^{441,442}. Наприклад, алкоголь має двофазний різнонаправлений ефект доза-реакція^{443,444}.

Психоз

Будь-яка людина, яка переживає гостру психотичну реакцію на канабіс або препарати канабісу з високим вмістом або співвідношенням ТГК, повинна негайно припинити прийом препарату і терміново звернутися до лікаря. Психотична реакція визначається як втрата контакту з реальністю, яка характеризується однією або кількома з наступних ознак: зміни в мисленні (труднощі концентрації, втрата пам'яті та/або роз'єднані думки), марення (фіксовані помилкові переконання, не закріплені реальністю), галюцинації (бачення, слуху, дегустації, запаху, або відчуття того, чого немає в реальності), зміни настрою (інтенсивні спалахи емоцій, відсутність емоцій або притуплені емоції), дуже неорганізована поведінка або мова, думки про смерть або самогубство^{445,446,447}.

⁴³⁹ Zuardi AW, Rodrigues NP, Silva AL, Bernardo SA, Hallak JEC1, Guimarães FS, Crippa JAS. Inverted U-Shaped Dose-Response Curve of the Anxiolytic Effect of Cannabidiol during Public Speaking in Real Life. *Front Pharmacol*. 2017 May 11;8:259. doi: 10.3389/fphar.2017.00259 -

⁴⁴⁰ Moreira FA, Wotjak CT. Cannabinoids and anxiety. *Curr Top Behav Neurosci*. 2010;2:429-50. - <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21309120>

⁴⁴¹ Calabrese EJ. Biphase dose responses in biology, toxicology and medicine: accounting for their generalizability and quantitative features. *Environ Pollut*. 2013 Nov;182:452-60. doi: 10.1016/j.envpol.2013.07.046. - <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0269749113004235?via%3Dihub>

⁴⁴² Cvrčková F, Luštinec J, Žárský V. Complex, non-monotonic dose-response curves with multiple maxima: Do we (ever) sample densely enough? *Plant Signal Behav*. 2015;10(9):e1062198. doi: 10.1080/15592324.2015.1062198. - <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4883946/>

⁴⁴³ Addicott MA, Marsh-Richard DM, Mathias CW, Dougherty DM. The biphasic effects of alcohol: comparisons of subjective and objective measures of stimulation, sedation, and physical activity. *Alcohol Clin Exp Res*. 2007 Nov;31(11):1883-90. - <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1530-0277.2007.00518.x>

⁴⁴⁴ Holdstock L, de Wit H. Individual differences in the biphasic effects of ethanol. *Alcohol Clin Exp Res*. 1998 Dec;22(9):1903-11. - <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1530-0277.1998.tb05897.x?sid=nlm%3Apubmed>

⁴⁴⁵ Schoeler T, Petros N, Di Forti M, Klammer E, Foglia E, Ajnakina O, Gayer-Anderson C, Colizzi M, Quattrone D, Behlke I, Shetty S, McGuire P, David AS, Murray R, Bhattacharyya S. Effects of continuation, frequency, and type of cannabis use on relapse in the first 2 years after onset of psychosis: an observational study. *Lancet Psychiatry*. 2016 Oct;3(10):947-953. doi: 10.1016/S2215-0366(16)30188-2. - [https://www.thelancet.com/journals/lanpsy/article/PIIS2215-0366\(16\)30188-2/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanpsy/article/PIIS2215-0366(16)30188-2/fulltext)

⁴⁴⁶ Barkus E. High-potency cannabis increases the risk of psychosis. *Evidence-Based Mental Health* 2016;19:54. - <https://ebmh.bmj.com/content/19/2/54>

Ризики для виконання професійної роботи та керування автомобілем

Пацієнтів, які використовують канабіс/канабіноїди з великим вмістом або співвідношенням ТГК слід попередити про ризики під час керування автомобілем та виконання небезпечних робіт, таких як експлуатація важкої техніки, оскільки погіршення розумової діяльності, концентрації уваги, зниження реакції та фізичної координації може значно зменшити їхню здатність виконувати такі завдання^{448,449,450}. Залежно від дози, шляху введення та періодичності застосування порушення може тривати від 6 до 24 год після останнього використання канабісу з великим вмістом або співвідношенням ТГК через тривалий період напіввиведення^{451, 452}. Крім того, порушення може посилюватися спільним вживанням інших депресантів ЦНС (наприклад, бензодіазепінів, барбітуратів, опіоїдів, антигістамінів, міорелаксантів або етанолу)^{453,454,455,456}.

Вагітність

Доклінічні дослідження показують, що багато компонентів ЕКС а також її тонус відіграють важливу роль у заплідненні, транспортуванні яйцеклітини, імплантації та

⁴⁴⁷ Marconi A, Di Forti M, Lewis CM, Murray RM, Vassos E. Meta-analysis of the Association Between the Level of Cannabis Use and Risk of Psychosis. *Schizophr Bull.* 2016 Sep;42(5):1262-9. doi: 10.1093/schbul/sbw003. - <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4988731/>

⁴⁴⁸ Weinstein A, Brickner O, Lerman H, Gremland M, Bloch M, Lester H, Chisin R, Sarne Y, Mechoulam R, Bar-Hamburger R, Freedman N, Even-Sapir E. A study investigating the acute dose-response effects of 13 mg and 17 mg Delta 9-tetrahydrocannabinol on cognitive-motor skills, subjective and autonomic measures in regular users of marijuana. *J Psychopharmacol.* 2008 Jun;22(4):441-51. doi: 10.1177/0269881108088194. - <https://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1177/0269881108088194>

⁴⁴⁹ Hunault CC, Böcker KB, Stellato RK, Kenemans JL, de Vries I, Meulenbelt J. Acute subjective effects after smoking joints containing up to 69 mg Δ9-tetrahydrocannabinol in recreational users: a randomized, crossover clinical trial. *Psychopharmacology (Berl).* 2014 Dec;231(24):4723-33. doi: 10.1007/s00213-014-3630-2. - <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00213-014-3630-2>

⁴⁵⁰ Weinstein A, Brickner O, Lerman H, Gremland M, Bloch M, Lester H, Chisin R, Mechoulam R, Bar-Hamburger R, Freedman N, Even-Sapir E. Brain imaging study of the acute effects of Delta9-tetrahydrocannabinol (THC) on attention and motor coordination in regular users of marijuana. *Psychopharmacology (Berl).* 2008 Jan;196(1):119-31. - <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00213-007-0940-7>

⁴⁵¹ Heishman SJ, Huestis MA, Henningfield JE, Cone EJ. Acute and residual effects of marijuana: profiles of plasma THC levels, physiological, subjective, and performance measures. *Pharmacol Biochem Behav.* 1990 Nov;37(3):561-5. - <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/009130579090028G?via%3Dihub>

⁴⁵² Sativex Oromucosal Spray - Summary of Product Characteristics. EMC. 20 August 2018 - <https://www.medicines.org.uk/emc/product/602/smpc>

⁴⁵³ Kumar RN, Chambers WA, Pertwee RG. Pharmacological actions and therapeutic uses of cannabis and cannabinoids. *Anaesthesia.* 2001 Nov;56(11):1059-68. - <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1365-2044.2001.02269.x?sid=nlm%3Apubmed>

⁴⁵⁴ Bramness JG, Khiabani HZ, Mørland J. Impairment due to cannabis and ethanol: clinical signs and additive effects. *Addiction.* 2010 Jun;105(6):1080-7. doi: 10.1111/j.1360-0443.2010.02911.x. - <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1360-0443.2010.02911.x>

⁴⁵⁵ Abbott Products Inc. Marinol product monograph. 2010. - <https://www.rxresource.org/prescription-information/Marinol-Abbott-Products-Inc.html>

⁴⁵⁶ Dubois S, Mullen N, Weaver B, Bédard M. The combined effects of alcohol and cannabis on driving: Impact on crash risk. *Forensic Sci Int.* 2015 Mar;248:94-100. doi: 10.1016/j.forsciint.2014.12.018. - <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0379073814005350?via%3Dihub>

розвитку плода/плаценти^{457, 458}. Рецептори CB1 і CB2 експресуються в тканинах яєчників, яйцепроводу, матки і яєчках гризунів і людини⁴⁵⁹. Високі циркулюючі рівні анандаміду були пов'язані з підвищеною частотою викидня⁴⁶⁰. Крім того, існує ризик, що вплив канабісу або канабіноїдів на жінку потенційно може негативно вплинути на зачаття та/або підтримку вагітності. Проте у двох нещодавніх систематичних оглядах та метааналізі повідомили про суперечливі висновки щодо шкоди для здоров'я новонароджених, матері яких використовували канабіс^{461, 462}. Однак може бути доцільним уникати використання канабісу під час вагітності, оскільки є докази зниженої ваги новонароджених і тривалих проблем у розвитку у дітей, які піддаються дії канабісу в утробі матері — ТГК легко перетинає плаценту⁴⁶³.

Рецептори CB1 експресуються в статевих клітинах, від сперматогонії до сперматозоїдів і клітин Лейдіга, тоді як рецептори CB2 експресуються в клітинах Sertoli⁴⁶⁴. Чоловіків, особливо тих, які перебувають на межі безпліддя і мають намір створити сім'ю, слід попередити про наслідки використання канабісу, оскільки його вплив або вплив ТГК можуть потенційно знизити рівень успішності запланованих вагітностей⁴⁶⁵.

Лактація

Канабіноїди виводяться з материнським молоком і під час грудного вигодовування можуть потрапляти в організм дитини^{466, 467}. Внаслідок потенційних ризиків для

⁴⁵⁷ Battista N, Pasquariello N, Di Tommaso M, Maccarrone M. Interplay between endocannabinoids, steroids and cytokines in the control of human reproduction. *J Neuroendocrinol.* 2008 May;20 Suppl 1:82-9. doi: 10.1111/j.1365-2826.2008.01684.x. - <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1365-2826.2008.01684.x>

⁴⁵⁸ Correa F, Wolfson ML, Valchi P, Aisemberg J, Franchi AM. Endocannabinoid system and pregnancy. *Reproduction.* 2016 Dec;152(6):R191-R200. - <https://rep.bioscientifica.com/view/journals/rep/152/6/R191.xml>

⁴⁵⁹ Correa F, Wolfson ML, Valchi P, Aisemberg J, Franchi AM. Endocannabinoid system and pregnancy. *Reproduction.* 2016 Dec;152(6):R191-R200. - <https://rep.bioscientifica.com/view/journals/rep/152/6/R191.xml>

⁴⁶⁰ Habayeb OM, Taylor AH, Finney M, Evans MD, Konje JC. Plasma anandamide concentration and pregnancy outcome in women with threatened miscarriage. *Plasma anandamide concentration and pregnancy outcome in women with threatened miscarriage.* -

⁴⁶¹ Conner SN, Bedell V, Lipsey K, Macones GA, Cahill AG, Tuuli MG. Maternal Marijuana Use and Adverse Neonatal Outcomes: A Systematic Review and Meta-analysis. *Obstet Gynecol.* 2016 Oct;128(4):713-23. doi: 10.1097/AOG.0000000000001649. - https://journals.lww.com/greenjournal/Abstract/2016/10000/Maternal_Marijuana_Use_and_Adverse_Neonatal.6.aspx

⁴⁶² Gunn JK, Rosales CB, Center KE, Nuñez A, Gibson SJ, Christ C, Ehir JE. Prenatal exposure to cannabis and maternal and child health outcomes: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open.* 2016 Apr 5;6(4):e009986. doi: 10.1136/bmjopen-2015-009986. - <https://bmjopen.bmj.com/content/6/4/e009986>

⁴⁶³ Grant KS, Petroff R, Isoherranen N, Stella N, Burbacher TM. Cannabis use during pregnancy: Pharmacokinetics and effects on child development. *Pharmacol Ther.* 2018 Feb;182:133-151. doi: 10.1016/j.pharmthera.2017.08.014. - <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6211194/>

⁴⁶⁴ Correa F, Wolfson ML, Valchi P, Aisemberg J, Franchi AM. Endocannabinoid system and pregnancy. *Reproduction.* 2016 Dec;152(6):R191-R200. - <https://rep.bioscientifica.com/view/journals/rep/152/6/R191.xml>

⁴⁶⁵ Gundersen TD, Jørgensen N, Andersson AM, Bang AK, Nordkap L, Skakkebaek NE, Priskorn L, Juul A, Jensen TK. Association Between Use of Marijuana and Male Reproductive Hormones and Semen Quality: A Study Among 1,215 Healthy Young Men. *Am J Epidemiol.* 2015 Sep 15;182(6):473-81. doi: 10.1093/aje/kwv135.

⁴⁶⁶ Perez-Reyes M, Wall ME. Presence of delta9-tetrahydrocannabinol in human milk. *N Engl J Med.* 1982 Sep 23;307(13):819-20. - https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJM198209233071311?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Aacrossref.org&rfr_dat=cr_pub%3Dpubmed

дитини, які ще тільки вивчають, матерям, які годують груддю, не рекомендовано використовувати канабіс у цей період.

Тести на вміст наркотиків

Через тривалий період напіввиведення канабіноїдів та їх метаболітів з організму людини тести на вміст канабіноїдів можуть бути позитивними протягом кількох тижнів після останнього застосування⁴⁶⁸,⁴⁶⁹. Це залежить від чутливості використовуваних тестів, дози та частоти застосування канабісу, концентрації канабіноїдів та часу тестування.

Звикання, формування стійкості до дії речовини, залежність і симптоми абстиненції

Звикання, формування стійкості до дії речовини, психологічна та фізична залежність можуть відбуватися при тривалому застосуванні канабісу з високим вмістом або співвідношенням ТГК⁴⁷⁰,⁴⁷¹. Залежність розвивається повільно і з'являється більш ймовірно при більш високих дозах та більш частому використанні⁴⁷². Наявні дані свідчать, що використання концентратів канабісу з дуже високим вмістом ТГК (наприклад, ВНО), пов'язане з підвищеним рівнем фізичної залежності⁴⁷³.

У дослідженні «Ймовірність та предиктори переходу від першого використання до залежності від нікотину, алкоголю, канабісу та кокаїну: результати Національного епідеміологічного дослідження щодо алкоголю та споріднених умов (NESARC)» оцінювали сукупну оцінку ймовірності переходу до залежності⁴⁷⁴. Така оцінка

⁴⁶⁷ Garry A, Rigourd V, Amirouche A, Fauroux V, Aubry S, Serreau R. Cannabis and breastfeeding. J Toxicol. 2009;2009:596149. doi: 10.1155/2009/596149. - <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2809366/>

⁴⁶⁸ Ellis GM Jr, Mann MA, Judson BA, Schramm NT, Tashchian A. Excretion patterns of cannabinoid metabolites after last use in a group of chronic users. Clin Pharmacol Ther. 1985 Nov;38(5):572-8. - <https://ascpt.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1038/clpt.1985.226?sid=nlm%3Apubmed>

⁴⁶⁹ Lowe RH, Abraham TT, Darwin WD, Herning R, Cadet JL, Huestis MA. Extended urinary Delta9-tetrahydrocannabinol excretion in chronic cannabis users precludes use as a biomarker of new drug exposure. Drug Alcohol Depend. 2009 Nov 1;105(1-2):24-32. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2009.05.027. - <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2763020/>

⁴⁷⁰ Gorelick DA, Goodwin RS, Schwilke E, Schwoppe DM, Darwin WD, Kelly DL, McMahon RP, Liu F, Ortemann-Renon C, Bonnet D, Huestis MA. Tolerance to effects of high-dose oral Δ9-tetrahydrocannabinol and plasma cannabinoid concentrations in male daily cannabis smokers. J Anal Toxicol. 2013 Jan-Feb;37(1):11-6. doi: 10.1093/jat/bks081. - <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3584989/>

⁴⁷¹ Lichtman AH, Martin BR. Cannabinoid tolerance and dependence. Handb Exp Pharmacol. 2005;(168):691-717. - <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16596793>

⁴⁷² Kalant H. Adverse effects of cannabis on health: an update of the literature since 1996. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2004 Aug;28(5):849-63. - <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0278584604000855?via%3Dihub>

⁴⁷³ Meier MH. Associations between butane hash oil use and cannabis-related problems. Drug Alcohol Depend. 2017 Oct 1;179:25-31. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2017.06.015. - <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0376871617303393?via%3Dihub>

⁴⁷⁴ Lopez-Quintero C1, Pérez de los Cobos J, Hasin DS, Okuda M, Wang S, Grant BF, Blanco C. Probability and predictors of transition from first use to dependence on nicotine, alcohol, cannabis, and cocaine: results of the National Epidemiologic Survey

ймовірності переходу становила 67,5% для користувачів нікотину, 22,7% для споживачів алкоголю, 20,9% для користувачів кокаїну та 8,9% для користувачів канабісу. Половина випадків залежності від нікотину, алкоголю, канабісу і кокаїну спостерігалася приблизно через 27, 13, 5 і 4 роки після початку застосування відповідно. В імовірності переходу до залежності між чотирма речовинами спостерігалися значні расово-етнічні відмінності. Перехід від використання до залежності був найвищим для користувачів нікотину, а потім для користувачів кокаїну, алкоголю та найнижчим для канабісу, проте перехід на канабіс або залежність від кокаїну відбувалися швидше, ніж перехід на нікотинову або алкогольну залежність. Існування спільних предикторів переходу до залежності між речовинами свідчить про участь спільних механізмів у її формуванні. Підвищений ризик переходу до залежності спостерігали серед меншин або осіб, які мали психічні або психологічні розлади.

У складі канабісу існує інший канабіноїд — КБД, який, на відміну від ТГК, не є психоактивним і не викликає формування наркотичної залежності. КБД вважається не тільки непсихоактивним канабіноїдом, але й канабіноїдом, який пом'якшує психотропні ефекти ТГК. Більше того, існують докази, що КБД має анксиолітичні й антипсихотичні властивості. У більш широкому контексті КБД здатний протидіяти психотичним симптомам і когнітивним порушенням, що пов'язані з використанням канабісу, а також при гострому введенні ТГК⁴⁷⁵. ВООЗ у своїй доповіді⁴⁷⁶ визнала КБД безпечною, нетоксичною і неадиктивною речовиною. Зазначається, що КБД не має жодних наслідків, що свідчать про будь-який потенціал зловживання або залежності, КБД добре переноситься, має хороший профіль безпеки. Немає жодних повідомлень про випадки зловживань або залежності від використання чистого КБД. КБД не пов'язаний з жодними проблемами в сфері громадського здоров'я (наприклад, водіння під впливом наркотиків, супутні захворювання).

Побічні реакції

Як при використанні будь-якого ЛЗ під час застосування канабісу та препаратів канабісу можуть виникати ПР. З цієї причини лікар повинен знати про можливі наслідки під час рекомендації для використання.

on Alcohol and Related Conditions (NESARC). Drug Alcohol Depend. 2011 May 1;115(1-2):120-30. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2010.11.004. - <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3069146/>

⁴⁷⁵ Cohen K, Weinstein AM. Synthetic and Non-synthetic Cannabinoid Drugs and Their Adverse Effects-A Review From Public Health Prospective. Front Public Health. 2018 Jun 7;6:162. doi: 10.3389/fpubh.2018.00162. - <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fpubh.2018.00162/full>

⁴⁷⁶ Cannabidiol Critical Review Report, The Fortieth meeting of the Expert Committee on Drug Dependence (ECDD) was held in Geneva, Switzerland, 4-7 June 2018 - <https://www.who.int/medicines/access/controlled-substances/WHOCBDReportMay2018-2.pdf?ua=1>

Інформацію щодо ПР канабісу та препаратів канабісу дуже гарно підсумовано Міністерством охорони здоров'я Канади в документі «Інформація для професіоналів охорони здоров'я: канабіс (марихуана) і канабіноїди. Медичне використання» (2018 рік⁴⁷⁷).

Канцерогенез і мутагенез

Дані доклінічних досліджень свідчать, що дим канабісу містить багато тих самих канцерогенів і мутагенів, що й тютюновий, і що він є мутагенним і цитотоксичним не більше, ніж тютюновий. Однак обмежені та суперечливі дані епідеміологічних досліджень до цих пір не змогли надати відповіді щодо послідовного зв'язку між використанням канабісу та виникненням різних видів раку, за винятком раку яєчок (тобто пухлинами зародкових клітин яєчка).

Дихальні шляхи

Дані доклінічних досліджень свідчать, що дим канабісу містить багато тих самих респіраторних подразників і токсинів, що й тютюновий, і навіть більшу кількість таких речовин. Тематичні дослідження показують, що куріння канабісу пов'язане з різноманітними гістопатологічними змінами в тканинах дихальних шляхів, різноманітними респіраторними симптомами, подібними до тих, що спостерігаються у курців тютюну, а також зміни певних функцій легенів з частим тривалим використанням.

Зв'язок між хронічним курінням важкого канабісу (без тютюну) і хронічним обструктивним захворюванням легень досі повністю незрозумілий, але, якщо він і є, то можливо він несуттєвий. Потрібні подальші епідеміологічні дослідження ефектів довготривалого куріння канабісу.

Імунна система

Доклінічні дослідження показують, що деякі канабіноїди мають різноманітні комплексні ефекти на функцію імунної системи (як про- так і протизапальні, як стимулюючі, так і інгібуючі). Обмежені клінічні та спостережні дослідження впливу канабісу на імунні клітини та вплив на вірусне навантаження у хворих на ВІЛ показали суперечливі результати. Обмежені, але зростаючі дані з тематичних

⁴⁷⁷ Government of Canada. Health Canada. Information for Health Care Professionals: Cannabis (marihuana, marijuana) and the cannabinoids. Spring 2018 - https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-medication/cannabis/information-medical-practitioners/information-health-care-professionals-cannabis-cannabinoids.html?fbclid=IwAR3_gIMbgryixbEjVNixRCDEmeQvwJZjaLUzM_QNZmt4l1KB4HJpuRMiZ2M#a7.0

досліджень також свідчать, що використання канабісу, як і інших ксенобіотиків, може бути пов'язане з реакціями типу алергічних або гіперчутливості.

Репродуктивна та ендокринна системи

З доклінічних даних відомо, що деякі канабіноїди можуть мати негативний вплив на різні ланки репродуктивного здоров'я. Обмежені докази з обсерваційних досліджень використання канабісу у людини підтверджують деякі дані доклінічних досліджень. Докази з обсерваційних досліджень також свідчать про залежність між дозою та віком, між використанням канабісу та виникненням пухлин зародкових клітин яєчка. Доклінічні дані чітко вказують на те, що внутрішньоутробний вплив деяких канабіноїдів пов'язаний з низкою короткострокових і довгострокових ризиків для розвитку потомства.

Однак дані спостережних досліджень у людей іноді складно аналізувати. Тим не менше ці дані дають змогу припустити, що, окрім канабісу, існує багато спотворюючих чинників, які можуть пояснювати зв'язок між важким використанням канабісу під час вагітності та несприятливими неонатальними або перинатальними ефектами. Єдине, що можна наразі стверджувати, так це те, що важке використання канабісу з високими концентраціями ТГК протягом тривалого періоду під час вагітності може бути пов'язане зі зменшенням ваги новонароджених.

Серцево-судинна система

Доклінічні дослідження показують, що наднизькі дози ТГК можуть слугувати кардіопротекторами при експериментально-індукованому інфаркті міокарда. Докази з тематичних та обсерваційних досліджень свідчать, що гостре та постійне куріння канабісу пов'язане зі шкідливим впливом на судинне, серцево-судинне та цереброваскулярне здоров'я (наприклад, інфаркт міокарда, інсульт, артеріїт), особливо у осіб середнього віку (і старших).

Однак у нещодавньому систематичному огляді є свідчення, що докази, які вивчають вплив канабісу на серцево-судинну систему, є непослідовними та недостатніми. Хоча відомо, що канабіс з високим вмістом або співвідношенням ТГК викликає периферичну вазодилатацію, постуральну гіпотензію⁴⁷⁸ і характерне почервоніння кон'юнктиви після куріння. Найбільш послідовним гострим фізіологічним ефектом куріння канабісу є дозозалежна тахікардія^{479,480}.

⁴⁷⁸ Merritt JC, Cook CE, Davis KH. Orthostatic hypotension after delta 9-tetrahydrocannabinol marijuana inhalation. *Ophthalmic Res.* 1982;14(2):124-8. - <https://www.karger.com/Article/Abstract/265183>

⁴⁷⁹ Aryana A, Williams MA. Marijuana as a trigger of cardiovascular events: speculation or scientific certainty? *Int J Cardiol.* 2007 May 31;118(2):141-4. - <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0167527306007789>

Хоча тахікардія, індукована канабісом, зазвичай не вважається небезпечною для здорових молодих користувачів, вона може бути небезпечною для тих, хто вже страждає на серцеві розлади або стенокардію⁴⁸¹. Вдихання диму канабісу зменшує кількість навантаження, яке може викликати напад стенокардії на 50%⁴⁸² і може бути пов'язаним з п'ятикратним підвищенням ризику виникнення інфаркту міокарда в першу годину після куріння канабісу, який містить велику концентрацію або співвідношення ТГК⁴⁸³. Цей підвищений ризик може бути пов'язаним з викликаним ТГК збільшенням серцевого викиду, потребою міокарда в кисні, рівнями катехоламінів і карбоксигемоглобіном, а також постуральною гіпотензією^{484,485}.

Шлунково-кишковий тракт і печінка

Дані з досліджень випадок-контроль свідчать, що постійне важке використання ТГК-домінантних форм канабісу, пов'язане з підвищеним ризиком виникнення канабіноїдного синдрому гіперемезису (CHS — cannabis hyperemesis syndrome). Канабіноїдний синдром гіперемезису характеризується рецидивуючими нестримними нудотою, блюванням і спазматичними болями в животі. Ці симптоми тимчасово покращуються під час прийому гарячого душу або ванни, або повністю, при зупинці використання канабісу.

Обмежені дані, отримані в результаті обсерваційних досліджень, свідчать про суперечливі результати між використанням ТГК-домінантного канабісу і ризиком прогресування фіброзу печінки, пов'язаного з інфекцією гепатиту С.

Канабіноїдний синдром гіперемезису має 3 фази: продромальну, гіпереметичну (нестримна нудота та блювання) і одужання⁴⁸⁶. Продромальна фаза включає нудоту і абдомінальний дискомфорт зазвичай уранці. Під час гіпереметичної фази сильне виснаження об'єму циркулюючої рідини організму може викликати гостру ниркову

⁴⁸⁰ Fisher BA, Ghuran A, Vadimalai V, Antonios TF. Cardiovascular complications induced by cannabis smoking: a case report and review of the literature. *Emerg Med J*. 2005 Sep;22(9):679-80. - <https://emj.bmj.com/content/22/9/679.long>

⁴⁸¹ Mittleman MA, Mostofsky E. Physical, psychological and chemical triggers of acute cardiovascular events: preventive strategies. *Circulation*. 2011 Jul 19;124(3):346-54. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.968776. - <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCULATIONAHA.110.968776>

⁴⁸² Aronow WS, Cassidy J. Effect of marihuana and placebo-marihuana smoking on angina pectoris. *N Engl J Med*. 1974 Jul 11;291(2):65-7. - https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJM197407112910203?url_ver=Z39.88-2003&rft_id=ori:rid:crossref.org&rft_dat=cr_pub%3dpubmed

⁴⁸³ Mittleman MA, Lewis RA, Maclure M, Sherwood JB, Muller JE. Triggering myocardial infarction by marijuana. *Circulation*. 2001 Jun 12;103(23):2805-9. - <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11401936>

⁴⁸⁴ Jones RT. Cardiovascular system effects of marijuana. *J Clin Pharmacol*. 2002 Nov;42(S1):58S-63S. - <https://accp1.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/j.1552-4604.2002.tb06004.x?sid=nlm%3Apubmed>

⁴⁸⁵ Sidney S. Cardiovascular consequences of marijuana use. *J Clin Pharmacol*. 2002 Nov;42(S1):64S-70S. - <https://accp1.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/j.1552-4604.2002.tb06005.x?sid=nlm%3Apubmed>

⁴⁸⁶ Dezieck L, Hafez Z, Conicella A, Blohm E, O'Connor MJ, Schwarz ES, Mullins ME. Resolution of cannabis hyperemesis syndrome with topical capsaicin in the emergency department: a case series. *Clin Toxicol (Phila)*. 2017 Sep;55(8):908-913. doi: 10.1080/15563650.2017.1324166. - <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/15563650.2017.1324166?journalCode=ictx20>

недостатність та порушення електролітного балансу. Фаза відновлення може тривати від кількох днів до місяців. Патофізіологія канабіноїдного синдрому гіперемезису недостатньо вивчена⁴⁸⁷. Лікування пацієнтів з цим синдромом включає припинення використання канабісу, регідратацію та психологічне консультування⁴⁸⁸. Ефективність антиеметичних засобів, таких як метоклопрамід, ондансетрон, прохлорперазин і прометазин для полегшення симптомів нудоти і блювання у хворих на канабіноїдний синдром гіперемезису виявилися не надто успішними^{489,490}.

У низці досліджень були повідомлення про роль ЕКС при хронічних захворюваннях печінки⁴⁹¹. Дослідження у пацієнтів з хронічним гепатитом С виявили значний зв'язок між щоденним курінням канабісу та помірним та/або важким фіброзом⁴⁹². Також повідомлялося, що куріння канабісу є предиктором прогресування фіброзу та тяжкості стеатозу⁴⁹³. Стеатоз є незалежним предиктором прогресування фіброзу і встановленим фактором слабкої реакції на антивірусну терапію. Автори досліджень рекомендують пацієнтам з триваючим хронічним гепатитом С утримуватися від щоденного використання канабісу. Навпаки, лонгітудинальне когортне дослідження показало, що куріння канабісу не було пов'язане з прогресуванням захворювання печінки (згідно з індексом APRI — співвідношення АСТ до тромбоцитів) у осіб з ко-інфекцією ВІЛ-гепатит С⁴⁹⁴. Відмінності у висновках цих досліджень можуть бути викликані відмінностями в самій методології, а також потенційно через відмінності в ступені використання канабісу (наприклад, щоденне використання проти щотижневого)⁴⁹⁵.

⁴⁸⁷ Wallace EA, Andrews SE, Garmany CL, Jelley MJ. Cannabinoid hyperemesis syndrome: literature review and proposed diagnosis and treatment algorithm. South Med J. 2011 Sep;104(9):659-64. doi: 10.1097/SMJ.0b013e3182297d57. - <http://sma.org/southern-medical-journal/article/cannabinoid-hyperemesis-syndrome-literature-review-and-proposed-diagnosis-and-treatment-algorithm/>

⁴⁸⁸ Francis H. Emerging role of chronic cannabis usage and hyperemesis syndrome. South Med J. 2011 Sep;104(9):665. doi: 10.1097/SMJ.0b013e318229801b. - <http://sma.org/southern-medical-journal/article/emerging-role-of-chronic-cannabis-usage-and-hyperemesis-syndrome/>

⁴⁸⁹ Patterson DA, Smith E, Monahan M, Medvecz A, Hagerty B, Krijger L, Chauhan A, Walsh M. Cannabinoid hyperemesis and compulsive bathing: a case series and paradoxical pathophysiological explanation. J Am Board Fam Med. 2010 Nov-Dec;23(6):790-3. doi: 10.3122/jabfm.2010.06.100117. - <https://www.jabfm.org/content/23/6/790.long>

⁴⁹⁰ Wild K, Wilson H. Cannabinoid hyperemesis. Emerg Med J. 2012 Jan;29(1):67-9. doi: 10.1136/emj.01.2010.2605rep. - <https://emj.bmj.com/content/29/1/67.long>

⁴⁹¹ Siegmund SV, Schwabe RF. Endocannabinoids and liver disease. II. Endocannabinoids in the pathogenesis and treatment of liver fibrosis. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 2008 Feb;294(2):G357-62. - https://www.physiology.org/doi/full/10.1152/ajpgi.00456.2007?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Aacrossref.org&rfr_dat=cr_pub%3Dpubmed&

⁴⁹² Ishida JH, Peters MG, Jin C, Louie K, Tan V, Bacchetti P, Terrault NA. Influence of cannabis use on severity of hepatitis C disease. Clin Gastroenterol Hepatol. 2008 Jan;6(1):69-75. doi: 10.1016/j.cgh.2007.10.021. - <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3184401/>

⁴⁹³ Hézode C, Roudot-Thoraval F, Nguyen S, Grenard P, Julien B, Zafrani ES, Pawlotsky JM, Dhumeaux D, Lotersztajn S, Mallat A. Daily cannabis smoking as a risk factor for progression of fibrosis in chronic hepatitis C. Hepatology. 2005 Jul;42(1):63-71. - <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0168827808000494>

⁴⁹⁴ Brunet L, Moodie EE, Rollet K, Cooper C, Walmsley S, Potter M, Klein MB; Canadian Co-infection Cohort Investigators. Marijuana smoking does not accelerate progression of liver disease in HIV-hepatitis C coinfection: a longitudinal cohort analysis. Clin Infect Dis. 2013 Sep;57(5):663-70. doi: 10.1093/cid/cit378. - <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3739469/>

⁴⁹⁵ Sylvestre DL, Clements BJ, Malibu Y. Cannabis use improves retention and virological outcomes in patients treated for hepatitis C. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2006 Oct;18(10):1057-63.

Центральна нервова система^{496,497}

Найчастішими були повідомлення про ПР, пов'язані з ЦНС, що стосувалися застосування психоактивних канабіноїдів. Поширеними ПР з боку ЦНС у контрольованих клінічних випробуваннях з дронабінолом та набіксимолами є реакції, подібні до сп'яніння, включаючи сонливість, запаморочення та транзиторні порушення сенсорних та перцептивних функцій.

Про наркотичну ейфорію (легкий сміх, піднесення, підвищене усвідомлення), яка може бути небажаною або неприємною для деяких пацієнтів, повідомляли 24% пацієнтів, які отримували дронабінол як антиеметик, і 8% пацієнтів, які отримували його як стимулятор апетиту. Інші ПР, що зустрічаються з частотою більш ніж 1%, які траплялися при використанні дронабінолу, включали тривожність/нервозність, сплутаність свідомості) і деперсоналізацію. Частота випадків запаморочення, ейфорії, параної, сонливості, аномального мислення коливалася від 3 до 10%. Частота випадків амнезії, атаксії і галюцинацій була більше 10% при використанні дронабінолу при більш високих дозах в якості протиблювотного засобу.

Запаморочення є найбільш поширеною ПР набіксимолів. Про цей побічний ефект повідомлялося спочатку у 35% пацієнтів, які титрували дозу набіксимолів. Зареєстрована частота при тривалому використанні становить приблизно 25%. Про усі інші інтоксикаційні ефекти повідомляли менш ніж 5% користувачів (за винятком сонливості, 7%). Більш рідкі ПР, про які повідомляли при використанні набіксимолів, включали дезорієнтацію та дисоціацію.

Майже всі вищезгадані ПР з боку ЦНС також зустрічаються з ТГК-домінантним канабісом та препаратами канабісу з високим вмістом або співвідношенням ТГК.

Когнітивні функції

Дані клінічних досліджень свідчать, що використання ТГК-домінантних сортів канабісу пов'язане з низкою гострих когнітивних ефектів⁴⁹⁸. З даних обсерваційних досліджень відомо, що хронічне використання канабісу пов'язане з деякими

⁴⁹⁶ Marinol (dronabinol) product monograph for professionals. - <https://www.drugs.com/monograph/marinol.html>

⁴⁹⁷ Sativex Oromucosal Spray SmPC - <https://www.medicines.org.uk/emc/product/602/smpc>

⁴⁹⁸ David J Castle; Robin M Murray; Deepak Cyril D'Souza. Marijuana and madness. Publisher: Cambridge University Press, Year: 2011. ISBN: 9781107000216, 1107000211 - https://www.amazon.com/Marijuana-Madness-David-Castle-ebook-dp-B0062LQQQS/dp/B0062LQQQS/ref=mt_kindle?encoding=UTF8&me=&qid=

когнітивними та поведінковими ефектами, які можуть зберігатися протягом різної тривалості часу після періоду гострої інтоксикації залежно від низки чинників.

Обмежені дані клінічних досліджень у людини свідчать, що ТГК і КБД мають протилежні ефекти на нейропсихологічний/нейрофізіологічний стан людини. Докази з перехресних клінічних досліджень за участі людей свідчать, що довготривале хронічне використання канабісу може бути пов'язане з низкою структурних змін сірої та білої речовини в різних областях головного мозку. Крім того, початок використання канабісу в ранньому віці та використання ТГК-домінантного канабісу пов'язане з підвищеним ризиком деяких структурних змін головного мозку та когнітивних порушень.

Гостре використання ТГК-домінантного канабісу короткотерміново погіршує низку когнітивних функцій, таких як короткочасна пам'ять, увага, концентрація, функціонування виконавчих функцій та візуальне сприйняття. КБД може захищати від деяких з цих порушень, викликаних ТГК.

Довгострокові наслідки впливу канабісу на когнітивні функції залишаються предметом дебатів. У деяких дослідженнях є свідчення про позитивний зв'язок між тривалим споживанням канабісу та когнітивним дефіцитом. На підставі цих даних можна припустити, що деякі когнітивні дефіцити зберігаються після тривалої абстиненції (особливо, коли застосування починають в підлітковому віці)⁴⁹⁹. Проте в інших дослідженнях не було виявлено зв'язку між використанням канабісу та певним довгостроковим когнітивним дефіцитом або порушеннями когнітивних функцій^{500,501}.

Втім загалом дані досліджень свідчать, що хронічні користувачі канабісу можуть страждати різними ступенями когнітивних порушень, які мають потенціал довготривалого характеру, особливо якщо використання починається у підлітковому віці (менше ніж 16 років), часто (тобто щодня або майже щоденно) і довготривало (тобто протягом багатьох років)⁵⁰².

Психомоторні показники та керування автомобілем

⁴⁹⁹ Pope HG Jr, Gruber AJ, Hudson JI, Huestis MA, Yurgelun-Todd D. Neuropsychological performance in long-term cannabis users. Arch Gen Psychiatry. 2001 Oct;58(10):909-15. - <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11576028>

⁵⁰⁰ Lyketsos CG, Garrett E, Liang KY, Anthony JC. Cannabis use and cognitive decline in persons under 65 years of age. Am J Epidemiol. 1999 May 1;149(9):794-800. - <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10221315>

⁵⁰¹ Mokrysz C, Landy Z, Gage SH, Munafò MR, Roiser JP, Curran HV. Are IQ and educational outcomes in teenagers related to their cannabis use? A prospective cohort study. J Psychopharmacol. 2016 Feb;30(2):159-68. doi: 10.1177/0269881115622241. - <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4724860/>

⁵⁰² Meier MH, Caspi A, Ambler A, Harrington H, Houts R, Keefe RS, McDonald K, Ward A, Poulton R, Moffitt TE. Persistent cannabis users show neuropsychological decline from childhood to midlife. Proc Natl Acad Sci U S A. 2012 Oct 2;109(40):E2657-64. doi: 10.1073/pnas.1206820109. - <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3479587/>

Дані експериментальних клінічних досліджень свідчать, що гостре використання ТГК-домінантного канабісу порушує низку психомоторних та інших когнітивних навичок, необхідних для керування автотранспортом. Хоча хронічне/часте вживання канабісу у деяких пацієнтів може бути пов'язане з певною стійкістю до деяких небажаних наслідків його використання, однак постійне застосування може все ще становити ризик для безпечного водіння автотранспорту.

Дані клінічних та епідеміологічних досліджень свідчать про дозозалежний ефект порушення психомоторних функцій, що може підвищувати ризик виникнення аварій на транспортних засобах. Сумісне споживання алкоголю з канабісом (ТГК) пов'язане з підвищеним ризиком порушення психомоторних функцій.

Психіатричні ефекти

Тривога, ПТСР, депресія і біполярний розлад

Дані клінічних досліджень свідчать про дозозалежний, біфазний ефект ТГК на тривожність і настрій. Низькі дози ТГК виявляють антитривожний і підсилюючий настрій ефект, тоді як високі дози можуть викликати занепокоєння і погіршення настрою.

Дані епідеміологічних досліджень свідчать про можливий зв'язок між важким постійним інтенсивним застосуванням ТГК-домінантного канабісу і появою тривоги, депресивних і біполярних розладів, а також подовження симптомів, пов'язаних з ПТСР, панічним розладом, депресивним і біполярним розладам. Споживання ТГК-домінантного канабісу викликає гострий і короткочасний епізод тривоги приблизно у 20–30% користувачів⁵⁰³. Епізод тривоги часто нагадує панічний напад; це частіше зустрічається у першокористувачів канабісу та тих, хто споживає високі дози ТГК-домінантного канабісу або ТГК (наприклад, початкові дози ТГК більш ніж 5 мг перорально), а також, коли канабіс споживається в нових або стресових умовах^{504,505}.

Попередні докази з опитувань свідчать про зв'язок між використанням продуктів висококонцентрованого канабісу (наприклад, бутанової хеш-олії, ВНО) та синтетичних канабіноїдів, які не присутні в рослині канабісу і більш високими показниками самозареєстрованої тривоги та депресії, а також більш високих рівнів фізичної залежності в порівнянні з високоактивним трав'яним канабісом.

⁵⁰³ Temple EC, Driver M, Brown RF. Cannabis use and anxiety: is stress the missing piece of the puzzle? *Front Psychiatry*. 2014 Nov 24;5:168. doi: 10.3389/fpsy.2014.00168. - <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fpsy.2014.00168/full>

⁵⁰⁴ Moreira FA, Grieb M, Lutz B. Central side-effects of therapies based on CB1 cannabinoid receptor agonists and antagonists: focus on anxiety and depression. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2009 Feb;23(1):133-44. doi: 10.1016/j.beem.2008.09.003. - <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1521690X08001012?via%3Dihub>

⁵⁰⁵ Crippa JA, Zuardi AW, Martín-Santos R, Bhattacharyya S, Atakan Z, McGuire P, Fusar-Poli P. Cannabis and anxiety: a critical review of the evidence. *Hum Psychopharmacol*. 2009 Oct;24(7):515-23. doi: 10.1002/hup.1048. - <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/hup.1048>

Шизофренія і психоз

Дані клінічних досліджень свідчать, що гострий вплив ТГК-домінантного канабісу або великих доз ТГК пов'язаний з дозозалежними, гострими і транзиторними поведінковими і когнітивним ефектами, що імітують гострий психоз. З епідеміологічних досліджень відомо про зв'язок між вживанням ТГК-домінантного канабісу, особливо в ранньому віці, та хронічним та інтенсивним використанням ТГК-домінантного канабісу, з виникненням психозів і шизофренії.

Ризик розвитку шизофренії, пов'язаний з використанням канабісу, особливо високий у осіб, які мають особисту або сімейну історію шизофренії. Використання канабісу також може бути пов'язане з більш раннім початком шизофренії у вразливих осіб і загостренням вже існуючих її симптомів.

Зв'язок між канабісом і психозом відповідає багатьом, але не всім, стандартним критеріям причинності, таким як часові відносини, біологічний градієнт, біологічна правдоподібність, когерентність, послідовність і експериментальні докази. Крім того, канабіс не є ні необхідним, ні достатнім для того, щоб викликати стійкі психотичні розлади, такі як шизофренія. Тим не менше, існуючі дані свідчать, що зв'язок між зловживанням канабісу та шизофренією хоча і є незначним, але наявним^{506,507}. Тому особам з сімейним анамнезом шизофренії, індивідуумам з продромальними симптомами, а також особам, які перенесли епізоди психозу, пов'язаного з канабісом, не слід рекомендувати для медичного використання ТГК-домінантний канабіс та психоактивні канабіноїди.

Суїцидальні ідеї, суїцидальні спроби і смертність

У низці епідеміологічних досліджень виявили статистично значущий зв'язок між зловживанням канабісу, особливо важке (тобто щоденне) використання ТГК-домінантного канабісу в ранньому віці, і ризиком самогубства^{508,509}. Нещодавній огляд та метааналіз зв'язку між зловживанням канабісом та суїцидальністю дав змогу дійти висновку, що навіть зловживання канабісом, зокрема важке використання (тобто щодня або майже щодня), має лише скромний зв'язок використанням канабісу та

⁵⁰⁶ Wilkinson ST, Radhakrishnan R, D'Souza DC. Impact of Cannabis Use on the Development of Psychotic Disorders. *Curr Addict Rep.* 2014 Jun 1;1(2):115-128. - <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4352721/>

⁵⁰⁷ Radhakrishnan R, Wilkinson ST, D'Souza DC. Gone to Pot - A Review of the Association between Cannabis and Psychosis. *Front Psychiatry.* 2014 May 22;5:54. doi: 10.3389/fpsyt.2014.00054. - <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fpsyt.2014.00054/full>

⁵⁰⁸ Delforterie MJ, Lynskey MT, Huizink AC, Creemers HE, Grant JD, Few LR, Glowinski AL, Statham DJ, Trull TJ, Bucholz KK, Madden PA, Martin NG, Heath AC, Agrawal A. The relationship between cannabis involvement and suicidal thoughts and behaviors. *Drug Alcohol Depend.* 2015 May 1;150:98-104. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2015.02.019. -

⁵⁰⁹ van Ours JC, Williams J, Fergusson D, Horwood LJ. Cannabis use and suicidal ideation. *J Health Econ.* 2013 May;32(3):524-37. doi: 10.1016/j.jhealeco.2013.02.002. - <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S016762961300009X?via%3Dihub>

виникненням думок про самогубство⁵¹⁰. Хоча факти зв'язку між гострим використанням канабісу та ризиком суїцидальності відсутні, існують докази, які підтверджують, що постійне зловживання канабісом може бути одним із предикторів суїциду.

Антимотиваційний синдром

Наявні обмежені докази зв'язку між використанням канабісу та «антимотиваційним синдромом» є неоднозначними. Термін «антимотиваційний синдром» зазвичай використовується для того, щоб кваліфікувати людей, які демонструють апатію, відсутність мотивації, соціальну замкнутість, звуження інтересів, млявість, порушення пам'яті, концентрації, судження та зниження професійних досягнень.

Деякі дослідники припускають, що важке хронічне застосування канабісу пов'язане з розвитком⁵¹¹, а утримання від вживання канабісу, як правило, приводить до припинення цього синдрому⁵¹². Проте інші дослідники не знайшли причинно-наслідкового зв'язку між «антимотиваційним синдромом» і використанням канабісу⁵¹³. Існує певне припущення, що більш ранні дослідження могли бути спотворені багатьма змінними, такими як зловживання іншими речовинами, бідністю або іншими психічними розладами, які могли б надавати альтернативні пояснення «антимотиваційному синдрому»⁵¹⁴.

Передозування/токсичність

Наразі нема жодних даних, що свідчили б про смерть виключно внаслідок передозування канабісу⁵¹⁵. Це пов'язано з розрідженою експресією рецепторів CB1 в

⁵¹⁰ Borges G, Bagge CL, Orozco R. A literature review and meta-analyses of cannabis use and suicidality. J Affect Disord. 2016 May;195:63-74. doi: 10.1016/j.jad.2016.02.007. -

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0165032715310004?via%3Dihub>

⁵¹¹ D'Souza DC, Sewell RA, Ranganathan M. Cannabis and psychosis/schizophrenia: human studies. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci. 2009 Oct;259(7):413-31. doi: 10.1007/s00406-009-0024-2. -

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2864503/>

⁵¹² Johns A. Psychiatric effects of cannabis. Br J Psychiatry. 2001 Feb;178:116-22. -

⁵¹³ Fridberg DJ, Vollmer JM, O'Donnell BF, Skosnik PD. Cannabis users differ from non-users on measures of personality and schizotypy. Psychiatry Res. 2011 Mar 30;186(1):46-52. doi: 10.1016/j.psychres.2010.07.035. -

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3036782/>

⁵¹⁴ Wilkinson ST, Radhakrishnan R, D'Souza DC. Impact of Cannabis Use on the Development of Psychotic Disorders. Curr Addict Rep. 2014 Jun 1;1(2):115-128. - <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4352721/>

⁵¹⁵ Calabria B, Degenhardt L, Hall W, Lynskey M. Does cannabis use increase the risk of death? Systematic review of epidemiological evidence on adverse effects of cannabis use. Drug Alcohol Rev. 2010 May;29(3):318-30. doi: 10.1111/j.1465-3362.2009.00149.x. - <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1465-3362.2009.00149.x>

областях стовбура мозку, відповідальних за контроль роботи респіраторної і серцево-судинної систем⁵¹⁶.

З очевидних етичних причин не існує експериментальних даних для визначення летальної дози у людей. Смертельна доза для тварин становить від 40 до 130 мг/кг внутрішньовенно⁵¹⁷.

Хоча ТГК це сильнодіюча речовина, яка може викликати психоактивні ефекти, ТГК (і інші канабіноїди) мають відносно низьку токсичність. Теоретичне значення LD50 оцінюється в межах від 20 000 до 40 000, використовуючи одну сигарету канабісу як одиницю дози. Водночас людині доведеться споживати від 20 000 до 40 000 доз канабісу, що міститься в одній цигарці, за короткий проміжок часу для досягнення летальної дози. Для порівняння, це співвідношення становить від 3 до 50 до 1 для секобарбіталу і від 4 до 10 до 1 для етанолу⁵¹⁸. Використовуючи це за основу було підраховано, що для настання летального ефекту потрібно викурити за 15 хв 628 кг канабісу,⁵¹⁹.

Величезні дози ТГК і концентрованого екстракту марихуани введені перорально були неспроможні викликати смерть або патологію органів у великих ссавців. У собак і мавп одноразові пероральні дози Δ^9 -ТГК і Δ^8 -ТГК між 3000 і 9000 мг/кг не були смертельними⁵²⁰.

Нефатальне споживання 3000 мг/кг ТГК собакою та мавпою, якщо це екстраполювати на людину, дорівнює споживанню людиною вагою 70 кг перорально приблизно 21 кілограм 1% марихуани або 5 кг 5% гашишу за один раз. 92 мг/кг ТГК внутрішньовенно введені мавпам не призводили до смертельних випадків. Ці дози можна було порівняти з курінням людиною вагою 70 кг 1,28 кг 1% марихуани або дозу в 250 000 разів вище за звичайну дозу куріння і більше мільйона разів вище мінімальної ефективної дози ТГК (якщо припустити, що 50% ТГК при курінні не потрапить до організму людини). Таким чином, свідчення з досліджень на тваринах і даних з історій хвороби людей показують, що співвідношення летальної дози до

⁵¹⁶ Herkenham M, Lynn AB, Johnson MR, Melvin LS, de Costa BR, Rice KC. Characterization and localization of cannabinoid receptors in rat brain: a quantitative in vitro autoradiographic study. J Neurosci. 1991 Feb;11(2):563-83. -

<http://www.jneurosci.org/content/11/2/563.long>

⁵¹⁷ Anisha R. Turner; Suneil Agrawal. Marijuana Toxicity. Last Update: October 27, 2018. -

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430823/>

⁵¹⁸ Grinspoon L, Bakalar JB. Marijuana as Medicine - A Plea for Reconsideration. JAMA, June 21, 1995, Vol 273, No. 23 -

<https://norml.org/library/medical-marijuana-reports/item/marijuana-as-medicine-a-plea-for-reconsideration>

⁵¹⁹ Gregory T Carter, Patrick Weydt, Donald I. Abrams. Medicinal cannabis: rational guidelines for dosing. IDrugs Journal. 2004. -

<http://www.mcrci.com/abrams-medicinal-cannabis-rational-guideline-for-dosing/>

⁵²⁰ Thompson GR, Rosenkrantz H, Schaeppi UH, Braude MC. Comparison of acute oral toxicity of cannabinoids in rats, dogs and monkeys. Toxicol Appl Pharmacol. 1973 Jul;25(3):363-72. -

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0041008X73903104>

ефективної дози канабісу досить велике. Воно є набагато більш сприятливим, ніж у багатьох інших психоактивних речовин, включаючи алкоголь і барбітурати^{521,522}.

В одному із досліджень провели порівняльну оцінку ризиків вживання алкоголю, тютюну та канабісу з використанням граничного коефіцієнта впливу (MOE — margin of exposure)⁵²³. MOE визначається як співвідношення між токсикологічним порогом (контрольною дозою) та оціночною дозою, яку споживає людина. Для визначення контрольної дози використовували середні значення летальних доз з експериментів на тваринах. Споживання людини розраховувалося на основі даних споживання на індивідуальному рівні порівняно з даними на рівні популяції. MOE є співвідношенням безпечного споживання речовини до його розрахункової дози. Чим вище цей показник, тим безпечніше речовина.

MOE було розраховано з використанням імовірнісної симуляції Монте-Карло. Орієнтовні значення доз варіювали від 2 мг/кг ваги тіла для героїну до 531 мг/кг ваги тіла для спирту (етанолу). При оцінці даних споживання на індивідуальному рівні чотири речовини — алкоголь, нікотин, кокаїн та героїн потрапили до категорії «високого ризику» з MOE <10, решта сполук, крім ТГК, входять до категорії «середнього ризику» з MOE <100. При оцінці на рівні популяції алкоголь потрапив до категорії «високого ризику», а куріння цигарок — до категорії «середній ризик», тоді як всі інші агенти (опіати, кокаїн, стимулятори амфетамінового типу, екстезі та бензодіазепіни) мали MO >100, а канабіс мали МНС > 10 000. Токсикологічний підхід MOE підтвердив підходи епідеміологічного та соціально-наукового ранжування наркотичних та психотропних речовин, особливо щодо позицій алкоголю та тютюну (високий ризик) та канабісу (низький ризик).

Тим не менше передозування ТГК-домінантного канабісу та ТГК може викликати дозозалежні небажані та потенційно значні психічні та фізичні ПР, як правило, запаморочення, седативний ефект, інтоксикацію (ейфорія), когнітивні порушення, транзиторне порушення чутливих і перцептивних функцій, незручність, сухість у роті, гіпотензію або підвищення частоти серцевих скорочень. Ці ПР зазвичай добре переносяться дорослими і мало відрізняються від тих, які можуть спостерігатися під час прийому інших ЛЗ⁵²⁴.

⁵²¹ What is the lethal dose of marijuana? Acute Effects of Marihuana, from Marihuana, A Signal of Misunderstanding - http://druglibrary.org/schaffer/library/mj_overdose.htm

⁵²² The Report of the National Commission on Marihuana and Drug Abuse. Marihuana: A Signal of Misunderstanding. Commissioned by President Richard M. Nixon, March, 1972 - <http://druglibrary.org/schaffer/library/studies/nc/ncmenu.htm>

⁵²³ Lachenmeier DW, Rehm J. Comparative risk assessment of alcohol, tobacco, cannabis and other illicit drugs using the margin of exposure approach. Sci Rep. 2015 Jan 30;5:8126. doi: 10.1038/srep08126. - <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4311234/>

⁵²⁴ First, Do No Harm: Consequences of Marijuana Use and Abuse. Marijuana and Medicine: Assessing the Science Base. Institute of Medicine (US); Joy JE, Watson SJ Jr., Benson JA Jr., editors. Washington (DC): National Academies Press (US); 1999. - <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK230709/>

Висновки

Доказова база щодо канабісу та сполук канабісу містить дослідження та досвід застосування з різними співвідношеннями канабіноїдів, включаючи ТГК та КБД. Також досліджувалися різні фармацевтичні форми та форми доставки цих сполук в організм людини:

- куріння та інгалятори;
- спреї для введення через слизову оболонку ротової порожнини;
- інтраназальні спреї;
- настоянки;
- естракти у вигляді олій;
- капсули, таблетки;
- сиропи;
- свічки;
- трансдермальні пластирі;
- мазі та креми для зовнішнього застосування;
- медичні харчові продукти (льодяники, печиво, масло канабісу, напої тощо).

Різнманітні покази для застосування мають різну доказову базу — від дуже добре доведених до показів з обмеженими доказами. Ще однією складністю під час досліджень та впровадження сполук канабісу є той факт, що молекули активних речовин канабісу не перебувають під патентним захистом, тому крупні фармацевтичні корпорації не дуже мотивовані інвестувати в ці дослідження. Водночас практикуючі лікарі та пацієнти не можуть чекати доказів найвищого рівня, тому хворі отримують лікування на основі наявних рекомендацій, навіть якщо вони не оптимальні для всіх показів до застосування. Для цього існує спеціальний формат доступу до таких ЛЗ.

Останніми роками було виявлено (для всіх груп ЛЗ), що ЛЗ не показують такої саме ефективності та безпеки в клінічній практиці, яка була продемонстрована під час проведення РКД. Ця проблема отримала назву «розрив ефективності-результативності» (efficacy-effectiveness gap)⁵²⁵. Також дизайн РКД іноді не дозволяє дослідити повністю безпеку ЛЗ під час їх використання в клінічній практиці (наприклад, нечасті ПР).

Для оцінювання наукової та практичної бази окрім РКД існують інші дизайни досліджень, які дають змогу надати достатньо доказів для впровадження сучасних методів лікування. Вирішальну роль у цьому почали відігравати такі дослідження, як докази з RWE, дані з RWD, прагматичні клінічні випробування (pragmatic or group randomized clinical trials)⁵²⁶, результати, про які повідомляють пацієнти (Single-patient n-of-1 trials)^{527, 528}, пропсективні когортні дослідження, епідеміологічні дослідження, включаючи реєстри для оцінки результатів лікування пацієнтів

⁵²⁵ Новые подходы к определению эффективности лекарственных средств. Смена парадигмы доказательной медицины. В.А.Усенко. Фармацевт Практик. 12.12.2017 - <http://fp.com.ua/foto/novye-podhody-k-opredeleniyu-effektivnosti-lekarstvennyh-sredstv-smena-paradygmy-dokazatelnoy-meditsyny/>

⁵²⁶ Европейский Союз: преодоление разрыва «эффективность-результативность». В.А.Усенко. Фармацевт Практик. 14.12.2017 - <http://fp.com.ua/foto/evropejskyj-soyuz-preodolenye-razryva-effektivnost-rezultatyvnost/>

⁵²⁷ N-of-1 trials in the clinical care of patients in developing countries: a systematic review. Trials. 2018; 19: 246.

Published online 2018 Apr 23. doi: 10.1186/s13063-018-2596-5 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5914018/>)

⁵²⁸ CONSORT extension for reporting N-of-1 trials (CENT) 2015 Statement. BMJ 2016; 355 doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.i5381> (Published 10 October 2016) - <https://www.bmj.com/content/355/bmj.i5381>

(Registries for Evaluating Patient Outcomes)⁵²⁹, широкомасштабні відкриті проспективні дослідження (large-scale open label, prospective studies).

Для канабісу та канабіноїдів при формуванні, аналізі доказової бази визначення пріоритетів та дизайнів досліджень та впровадження їх у клінічну практику потрібно використовувати сучасні прагматичні принципи та підходи оцінки технологій охорони здоров'я не лише для оригінальних ЛЗ, але й на кшталт аналізу ЛЗ з добре вивченим медичним застосуванням, ЛЗ рослинного походження з урахуванням особливостей накопичення доказової бази канабісу та сполук канабісу та можливостей проводити постмаркетингові дослідження. За тими показами до застосування, що недостатньо доведені й для яких немає достатньої кількості досліджень використання у людини, повинна бути можливість проведення додаткових досліджень ефективності та безпеки використання канабісу та сполук канабісу для цих показів.

Окрім інноваційного підходу до досліджень повинні бути розроблені стандарти та протоколи користування канабісом та сполуками канабісу за показаннями, які вже мають доказову базу та досвід застосування. Прикладом такого підходу можуть служити Канада та Австралія, де є настанови та інформація як для лікарів, так і для пацієнтів щодо належного використання канабісу та сполук канабісу з різним співвідношенням канабіноїдів, включаючи ТГК та КБД різних фармацевтичних форм та форм доставки цих сполук в організм людини.

Потрібно враховувати потребу доступу до канабісу та сполук канабісу хворих з орфаними захворюваннями, так як стандартні засоби канабісу можуть містити дозування, або форму, яка не придатна для використання у таких хворих.

Доступ хворих до ЛЗ на основі канабісу може бути суттєво обмежений навіть у випадку легалізації його медичного застосування в Україні у зв'язку з дуже високою вартістю ліків, які пройшли традиційний регуляторний шлях^{530,531,532,533}. Навіть у Великій Британії, де розташований виробник набіксімолів, фармакоекономічний висновок був дуже несприятливим: «Використовуючи поріг готовності до оплати в розмірі 30 000 фунтів стерлінгів за QALY, набіксімоли не вважаються економічно ефективним для британської системи охорони здоров'я⁵³⁴».

Має бути можливість виготовлення в аптеках за рецептами лікарів (магістральними формулами) та на замовлення лікувально-профілактичних закладів (офіційними формулами) ЛЗ на основі медичного канабісу, з дозволених до застосування діючих та допоміжних речовин. Така практика широко використовується в Голландії, Німеччині та інших країнах⁵³⁵.

⁵²⁹ Registries for Evaluating Patient Outcomes, 3rd edition - <https://effectivehealthcare.ahrq.gov/topics/registries-guide-3rd-edition/research>

⁵³⁰ Canada Report on New Patented Drugs. Sativex - <http://www.pmprb-cepmb.gc.ca/view.asp?ccid=651>

⁵³¹ Sativex® (nabiximols) (New Zealand) - <https://www.msanz.org.nz/sativex-nabiximols/>

⁵³² New Marijuana-Based Epilepsy Treatment to Cost \$32,500 a Year. The Wall Street Journal. Aug. 8, 2018 - <https://www.wsj.com/articles/new-marijuana-based-epilepsy-treatment-to-cost-32-500-a-year-1533761758>

⁵³³ MARINOL Prescription Price Comparison | Compare Drug Prices - <https://www.wellrx.com/prescriptions/marinol/>

⁵³⁴ Sativex costs too much? [Cost Effectiveness of Oromucosal Cannabis-Based Medicine \(Sativex®\) for Spasticity in Multiple Sclerosis](https://multiple-sclerosis-research.org/2012/10/research-sativex-costs-too-much/). Pharmacoeconomics. 2012 Oct 16. - <https://multiple-sclerosis-research.org/2012/10/research-sativex-costs-too-much/>

⁵³⁵ Bedrocan. Cannabis Oil. The pharmacist prepares medicinal cannabis oil at the Transvaal Pharmacy, the Netherlands - <https://bedrocan.com/products-services/healthcare/cannabis-oil/>

Найчастіше ЛЗ, виготовлені в умовах аптеки, використовуються в таких випадках^{536,537}:

- алергія на наповнювачі, що містяться в ЛЗ, вироблених фармацевтичною промисловістю;
- ЛЗ для педіатричних пацієнтів, так як фармацевтична промисловість не в усіх випадках представляє на ринку педіатричну дозу і лікарські форми для використання в педіатрії;
- об'єднання активних принципів: поліпшити дотримання пацієнтом режиму лікування (compliance) або отримати додатковий синергетичний ефект;
- препарати сироти (орфанні препарати) при наявності активного інгредієнта, який був розроблений спеціально для лікування рідкісного захворювання. У пацієнтів ЛЗ, виготовлений в аптеці, може бути єдиною можливістю отримати лікування;
- виготовлення ЛЗ для клінічних випробувань і плацебо (тільки в госпітальній аптеці, оснащеній спеціально для цього);
- виготовлення ЛЗ, які мають проблемами стабільності, що може значно обмежити їх промислове виробництво і виготовлення в аптеці може стати єдиною можливістю доступу для пацієнтів;
- виготовлення ЛЗ, що перебувають на етапі реєстрації (тільки в тому випадку, коли добре відома активна речовина цього препарату і якщо вона була комерціалізована (тобто використовувалася в інших препаратах);
- точна «настройка» лікування (персоналізована медицина), наприклад, лікування хронічного больового синдрому.

На сьогодні понад 90% ЛЗ у США мають промислове походження і трохи менше 10% виготовляються в аптеках. Виготовлення препаратів в аптеці є важливим компонентом фармацевтичної практики та цінною фармацевтичною послугою, яка є невід'ємною частиною сучасної системи охорони здоров'я як у США, так і в країнах ЄС. Тому у випадку препаратів канабісу, у разі легалізації їх медичного застосування в Україні, такий шлях також може бути оптимальним, так як дасть змогу забезпечити реальний доступ українським пацієнтам у разі легалізації використання канабісу та сполук канабісу з медичними та науковими цілями.

У разі легалізації канабісу та сполук канабісу з медичними та науковими цілями буде необхідне не тільки продовження досліджень, але й впровадження системи фармаконагляду цих сполук, на кшталт того, що зроблено в країнах з великим досвідом медичного використання (наприклад, система фармаконагляду медичного канабісу в Канаді). Також необхідно проводити подальший аналіз використання канабісу та сполук канабісу з точки зору технологій охорони здоров'я, розробити та впровадити систему навчання лікарів та фармацевтів раціональному використанню цих препаратів.

⁵³⁶ По матеріалам «Regulatory framework of pharmaceutical compounding and actual developments of legislation in Europe», Health Policy, July 2014 - <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0168851014001754>

⁵³⁷ В.Усенко. Экстемпоральные лекарственные средства: опыт ЕС и США. Фармацевт Практик. 22/12/2017 - <http://fp.com.ua/articles/ekstemporalnye-lekarstvennye-sredstva-opyt-es-y-ssha/>