

Препарати медичного канабісу та канабіноїдів: фармакологічна активність та ризики застосування у клінічній практиці

Г.В. Зайченко, д. мед. н., П.В. Сімонов, к. фарм. н.,
Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ

Анотація

У багатьох країнах світу на сьогодні практикуючи лікарі мають дозвіл на призначення препаратів медичного канабісу та канабіноїдів для симптоматичної терапії нудоти і блювання, викликаних цитостатиками, хронічного больового синдрому, спастичних явищ при розсіяному склерозі та кахексії у хворих на СНІД. Застосування таких лікарських засобів може підвищити якість життя пацієнтів. Разом з тим завжди слід брати до уваги можливість розвитку побічних ефектів з боку центральної нервової, дихальної та серцево-судинної систем. Обізнаність клініцистів щодо даних доказової медицини стосовно користі та ризиків лікування канабіноїдами має допомогти у здійсненні поінформованого вибору щодо призначення препаратів медичного канабісу пацієнтам.

Medical cannabis and cannabinoids in clinical practice: pharmacological effects and risks

G.V. Zaychenko, PhD (Doctor of Medical Sciences), P.V. Simonov, PhD
(Candidate of Pharmaceutical Sciences), Bogomolets National Medical University, Kyiv

Abstract

Practitioners from various countries have a permission to prescribe medical cannabis and cannabinoids for a symptomatic treatment of chemotherapy—induced nausea and vomiting, chronic pain, spasticity in multiple sclerosis, and cachexia in AIDS. The use of these drugs can increase patients' quality of life. Nevertheless, it is obligatory to keep in mind a possibility of development of central nervous system, respiratory system, and cardiovascular system toxicity. An awareness of evidence based medicine data on benefits and risks of cannabinoid therapy should help clinicians in making an informed choice on prescription of medical cannabis.

На сьогодні все більше країн світу легалізують препарати медичного канабісу (конопля посівна, *Cannabis sativa*), виділених з нього біологічно активних речовин (фітоканабіноїдів) або їх синтетичних аналогів для використання у клінічній практиці (рис. 1). Для обґрунтованого призначення таких лікарських засобів та подальшого моніторингу стану пацієнта лікар повинен мати поглиблені знання щодо їх фармакологічних властивостей, ефективності при застосуванні за конкретними показаннями та потенційних побічних ефектів [14].

Фармакологія канабіноїдів ще не вивчена у повному, вичерпному обсязі, зокрема, через юридичні обмеження обігу, однак останнім часом наукові пошуки у даному напрямку активізувалися, у багатьох країнах лікарські засоби з такими активними фармацевтичними інгредієнтами вже впроваджені у медицину або перебувають на різних етапах розробки [14, 34].

Фармакологічні і токсикологічні ефекти цих речовин пов'язані з наявною в організмі людини ендоканабіноїдною

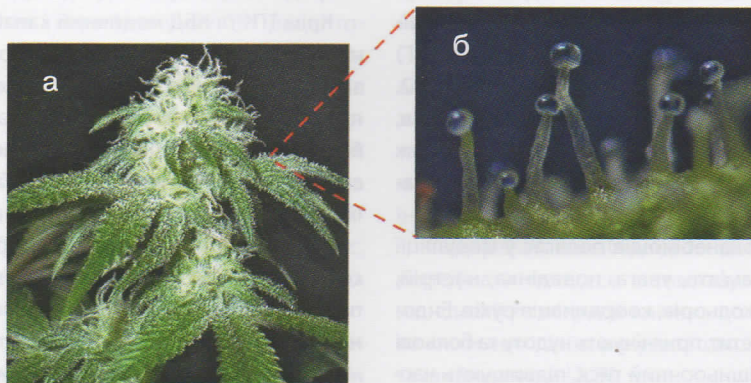


Рис. 1. Конопля посівна (*Cannabis sativa*): а — макроскопічний вигляд рослини; б — трихоми, що містять фітоканабіноїди [12]

системою, що складається з поширеної системи рецепторів, сигнальних молекул та метаболізуючих ферментів (рис. 2) [5, 23].

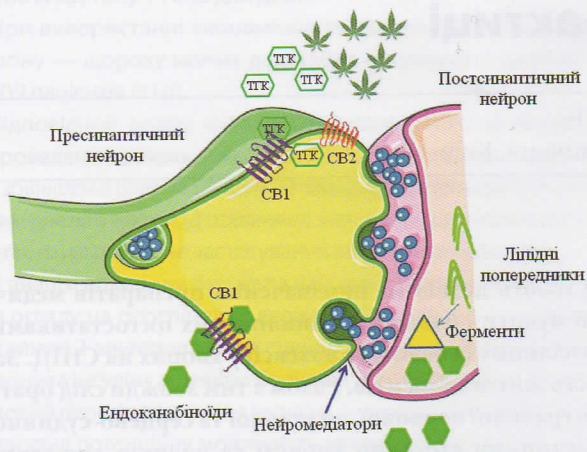


Рис. 2. Схематичне зображення синапсу ендоканабіноїдної системи [12]

Канабіноїдні рецептори типу 1 (CB1) локалізовані переважно у центральній нервовій системі (ЦНС), а саме, у префронтальній корі, базальних гангліях, гіпокампі, мигдалеподібному тілі, гіпоталамусі та мозочку. Вони також наявні у гладеньких м'язах, міокарді, адипоцитах та прегангліонарних нейронах симпатичної нервової системи [13, 34].

Канабіноїдні рецептори типу 2 (CB2), у свою чергу, розташовані у мембранах макрофагів, В-лімфоцитів та НК-клітин, а також розміщені у селезінці, мигдаликах, кістковому мозку, мікроглії ЦНС, міокарді, ендотелії судин та гладеньких м'язах [14].

Обидва типи рецепторів є $G\alpha_i$ -білокспряженими, їх стимуляція приводить до інгібування аденілатциклази та пригнічення утворення циклічного аденозинмонофосфату (цАМФ). Стимуляція CB1 рецепторів також може приводити до активації $G\alpha_s$ білків, що, навпаки, збільшує продукцію цАМФ. Взаємодія з рецепторами є ліганд-специфічною — активація певного типу $G\alpha$ білків залежить від речовини, що зв'язується з рецептором. Окрім згаданого сигнального шляху стимуляція пресинаптичних CB1 рецепторів приводить до блокади кальцієвих каналів N-типу, що пригнічує вивільнення нейромедіаторів. Активація CB1 рецепторів лежить в основі судинорозширювального ефекту, що пояснюється блокадою кальцієвих каналів L-типу та активацією NO-синтази у гладеньких м'язах [23].

Сигнальними молекулами ендоканабіноїдної системи є похідні фосфоліпідів клітинної мембрани N-арахідоноілетаноламін (анандамід) та 2-арахідоноілгліцерол (2-АГ) (рис. 3). Обидві речовини є агоністами рецепторів CB1 і CB2. Ендоканабіноїди також мають афінність до таких рецепторів, як GPR55 та TRPV1, що знайдені у головному мозку, а також периферичній нервовій системі, селезінці, надниркових залозах та кишечнику [16, 28, 40].

Фізіологічна роль ендоканабіноїдів полягає у модуляції таких функцій ЦНС, як пам'ять, увага, поведінка, настрої, сприйняття часу, звуку та кольорів, координація рухів. Ендоканабіноїди посилюють апетит, пригнічують нудоту та больові відчуття, знижують внутрішньоочний тиск, підвищують частоту серцевих скорочень, знижують або підвищують артеріальний тиск, зменшують перистальтику шлунково-кишкового тракту, проявляють імуномодельючі ефекти [34].

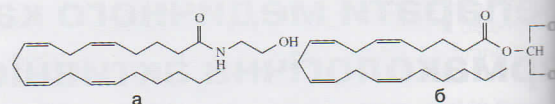


Рис. 3. Молекулярні формули ендоканабіноїдів: а — N-арахідоноілетаноламін; б — арахідоноілгліцерол [8]

Ключовими ферментами у метаболізмі ендоканабіноїдів є амідна гідролаза жирних кислот та моноацилгліцероллітаза. Дані ензими гідролізують анандамід з утворенням арахідонової кислоти і етаноламіну, а 2-АГ — з утворенням арахідонової кислоти та гліцерину, які надалі утилізуються для формування фосфоліпідів та включення у клітинні мембрани. Ендоканабіноїди також елімінуються з синапсів шляхом пасивної дифузії та зворотного нейронального захоплення білками-транспортерами [6].

Окрім складові ендоканабіноїдної системи, такі як канабіноїди, задіяні у синтезі канабіноїдів та їх метаболізмі, а також відповідні нейромедіатори та рецептори можна розглядати як потенційні мішені фармакотерапії захворювань з невідомою етіологією.

Відомий людству зі стародавніх часів канабіс містить велику кількість фітоканабіноїдів, найбільш вивченими з яких є тетрагідроканабінол (ТГК) та канабідіол (КБД) (рис. 4). Основною психоактивною речовиною є *Cannabis sativa* з психоактивним потенціалом, ТГК, стимулює пресинаптичні CB1 рецептори, що призводить до пригнічення нервової передачі у синапсах. З іншого боку, активація CB1 рецепторів ТГК може сприяти виділенню дофаміну нейронами. Такий двомодальний механізм обумовлює складні поведінкові ефекти канабіноїдів [2].

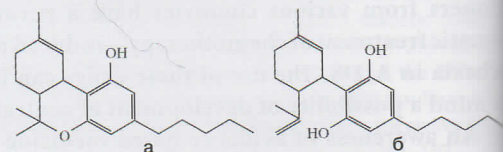


Рис. 4. Молекулярні формули фітоканабіноїдів: а — тетрагідроканабінол; б — канабідіол [8]

КБД, у свою чергу, не має психоактивної дії, у препаративній дозі медичного канабісу зменшує вираженість та ризик розвитку пов'язаної з ТГК нейротоксичності. КБД характеризується низькою афінністю до канабіноїдних рецепторів, може виступати як зворотний агоніст CB1 рецепторів [4, 25, 26].

Стимуляція CB та інших рецепторів фітоканабіноїдів може сприяти розвитку чи зменшує вираженість таких явищ, як нудота, біль, нудота і блювання, спастичні явища та симптоми нейродегенеративних захворювань [24].

Крім ТГК та КБД медичний канабіс також містить інші психоактивні канабіноїди з потенційними фармакологічними ефектами. За результатами доклінічних досліджень канабігерол має протимікробну, канабінол — седативну, а тетрагідроканабінол — протисудомну дію. Перед впровадженням нових сполук у медичну практику слід більш ґрунтовно вивчити їх фармакологічні і токсикологічні властивості [20].

На фармацевтичному ринку, окрім власне засобів з рослинної сировини *Cannabis sativa*, представлені препарати очищених канабіноїдів (набіксимолс, КБД) та синтетичні аналоги ТГК, такі як дронабінол та набілон [14, 34].

Рішення про призначення медичного канабісу або його аналогів має прийматися лікарем з урахуванням даних доказової медицини щодо ефективності та ризиків лікування. Застосування таких лікарських засобів часто обмежене.

ками, коли інші підходи до терапії виявилися неефективними чи протипоказані для даного хворого [14].

У країнах, де застосування медичного канабісу легалізовано, пацієнт для отримання таких препаратів має відповідати певним критеріям відбору, а саме: 1) наявність тяжкого захворювання, при якому застосування канабіноїдів має доведено у клінічних дослідженнях ефективність; 2) дорослий вік (діти мають більшу схильність до розвитку хронічних ускладнень, обумовлених нейротоксичністю канабіноїдів); 3) відсутність серйозних психічних захворювань та медикаментозної залежності на момент призначення або в анамнезі, включаючи родинний анамнез; 4) відсутність тяжких кардіологічних та респіраторних захворювань; 5) відсутність ефективності терапії основного захворювання стандартними методами; 6) обізнаність щодо потенційних ризиків застосування канабіноїдів після детального інформування лікарем; 7) згода з необхідністю регулярного відвідування лікаря [18, 29].

Перелік зареєстрованих показань до застосування медичного канабісу відрізняється у різних країнах світу та може включати бічний аміотрофічний склероз, гепатит С, глаукому, епілепсію, кахексію, посттравматичний стресовий розлад, рак, розсіяний склероз, сильний чи хронічний біль, сильну нудоту, СНІД, хворобу Альцгеймера чи хворобу Крона [7].

Серед перелічених вище показань найбільш обґрунтованими з точки зору доказової медицини є лікування хронічного болю, терапія спричинених протипухлинними засобами нудоти і блювання, спастичних явищ при розсіяному склерозі та призначення для покращення апетиту у хворих на СНІД. Однак дані щодо ефективності медичного канабісу неоднорідні навіть за цими показаннями через різну природу препаратів, що можуть бути представлені засобами з лікарської рослинної сировини, очищеними рослинними ТГК чи комбінаціями ТГК/КБД або синтетичними аналогами ТГК [17, 23].

Результати метааналізу 2015 р., у якому опрацьовані рандомізовані клінічні дослідження медичного канабісу та канабіноїдів за 40 років, показали, що існують докази помірної якості за шкалою GRADE щодо користі при використанні набіксимолсу, набілону і дронабінолу для лікування спастичних явищ при розсіяному склерозі та набіксимолсу і медичного канабісу для куріння — при хронічному болю в онкології та невропатичному болю. Докази низької якості за шкалою GRADE вказують на користь дронабінолу та набіксимолсу у лікуванні нудоти і блювання, викликаних хіміотерапією, а також дронабінолу — для набору маси тіла у хворих на ВІЛ/СНІД, набілону та набіксимолсу — для лікування розладів сну, капсул ТГК — у терапії синдрому Туретта [10].

Стимуляція центральних і периферичних СВ1 рецепторів канабіноїдами призводить до пригнічення проведення больових імпульсів ноцицептивною системою. Активація СВ2 рецепторів, у свою чергу, додатково до зазначеного ефекту пригнічує больові відчуття шляхом інгібування вивільнення прозапальних медіаторів, які підвищують чутливість аферентних нервових закінчень. Завдяки анальгетичному ефекту канабіноїди, наприклад, набіксимолс, призначаються для лікування хронічного болю при різних патологіях [2, 36].

Дронабінол та набілон застосовуються у терапії спричинених протипухлинними препаратами нудоти і блювання, при цьому дронабінол перевищує за ефективністю ондансетрон, який є стандартом терапії. Щодо механізму протиблювотної дії, дослідження на тваринах показали, що стимуляція

СВ1 рецепторів призводить до інгібування ентеротоксин — індукованого вивільнення серотоніну клітинами кишечника [11, 15, 35].

СВ2 рецептори широко представлені у клітинах імунної системи, їх стимуляція обумовлює протизапальний ефект канабіноїдів. Анандамід та 2-АГ знижують вміст прозапальних цитокінів інтерлейкіну-6, інтерферону гамма та фактора некрозу пухлини альфа у тканинах, при цьому підвищуючи вміст протизапальних молекул, таких як інтерлейкін-10 та трансформуючий фактор росту бета [21, 38].

Стимуляція СВ1 рецепторів у гіпоталамусі та лімбічній системі призводить до збільшення апетиту, даний ефект нівелюється римонабантом — антагоністом відповідних рецепторів, який раніше застосовувався для лікування ожиріння. З урахуванням даного механізму дії синтетичний канабіноїд дронабінол застосовується для лікування кахексії у хворих на СНІД [23].

При розсіяному склерозі, що є аутоімунним захворюванням, препарати медичного канабісу, зокрема набіксимолс, використовують для симптоматичного лікування спастичних явищ, при цьому канабіноїди проявляють імуносупресивний та нейропротекторний ефекти. Їх ефективність пояснюється інгібуванням секреції інтерлейкіну-12 та інтерлейкіну-23 клітинами мікроглії, а також пригніченням активності циклооксигенази-2 та фактора некрозу пухлини альфа при стимуляції СВ2 рецепторів [1, 17, 32].

Тривають доклінічні дослідження канабіноїдів при лікуванні нейродегенеративних захворювань, таких як хвороба Паркінсона, хвороба Альцгеймера та хвороба Гантінгтона. Ефективність при даних патологіях таких сполук, як ТГК та КБД, може пояснюватися антиоксидантними властивостями — стимулюванням утворення супероксиддисмутази. Активація СВ2 рецепторів покращує виживаність дофамінпродукуючих нейронів в умовах хвороби Паркінсона, при цьому активуючий вплив на СВ1 рецептори має протилежний ефект [22, 32].

На моделі хвороби Альцгеймера в експериментальних дослідженнях показано, що стимуляція СВ2 рецепторів призводить до пригнічення активації мікроглії β -амілоїдом, зменшення нейротоксичності та сприяє збереженню когнітивних функцій. Активація СВ1 рецепторів, натомість, має протилежний ефект, порушуючи пам'ять та здатність до навчання [22, 30, 32].

Обсягу результатів клінічних досліджень на сьогодні недостатньо для підтвердження ефективності канабіноїдів у лікуванні нейродегенеративних захворювань; можна припустити, що перспективними сполуками з нейропротекторною активністю можуть виступити агоністи СВ2 рецепторів.

СВ1 та СВ2 рецептори виявлені у клітинних лініях злоякісних пухлин, таких як астроцитом, рак молочної залози, простати та легенів. У доклінічних дослідженнях *in vitro* та *in vivo* продемонстровано, що ТГК та КБД здатні попереджати чи уповільнювати ріст пухлин, в основному завдяки ініціації апоптозу [31, 33].

Стимуляція канабіноїдних рецепторів також може попереджати процеси метастазування завдяки інгібуванню адгезії та міграції клітин, що було продемонстровано на клітинних лініях раку молочної залози, простати, легенів та шийки матки [3, 9].

Незважаючи на потенціал застосування канабіноїдів за широким спектром показань, їх використання також пов'язане з певними ризиками. Так, встановленими побічними ефекта-

ми є небажані реакції з боку дихальної системи (хронічний кашель, хронічний бронхіт, хронічне обструктивне захворювання легенів), седативний вплив на ЦНС (водіння авто не рекомендоване через зниження уваги та спотворення сприйняття реальності) та психоз (можливе провокування шизофренії) [24, 39].

Стимуляція ТГК CB1 рецепторів часто призводить до зниження уваги, здатності до навчання, погіршення пам'яті та орієнтації у просторі, сприйняття часу, кольорів та звуку. Крім цього, ТГК може викликати тахікардію, гіпотензію, у тому числі ортостатичну, ксеростомію та ксерофтальмію. Однак, на відміну від бензодіазепінів чи опіатів, дихальна недостатність при цьому не розвивається, тому що CB1 рецептори не представлені у дихальному центрі довгастого мозку [34].

Медичний канабіс спричинює психічну та фізичну медикаментозну залежність. Першу пояснюють здатністю ТГК викликати ейфорію, стимулюючи продукцію дофаміну у ЦНС. Психічна залежність розвивається приблизно у 9% дорослих пацієнтів, ризик зростає до 17% у разі початку вживання канабісу у дитячому віці [5, 19].

До психоактивних ефектів ТГК, зокрема до ейфорії, розвивається звикання, що пояснюється зміною чутливості CB1 рецепторів. При хронічному застосуванні канабісу це призводить до поступового зменшення інтенсивності ефектів, що може стати причиною навмисного збільшення дози з метою досягнення ейфорії, одночасно підвищуючи ризик побічних ефектів [19].

Канабіноїди можуть негативно впливати на внутрішньо-утробний розвиток, порушуючи органогенез та пригнічуючи ріст плоду; їх застосування пов'язують зі зменшенням маси тіла новонароджених [14, 24].

Не слід призначати медичний канабіс пацієнтам віком до 25 років через ризик негативного впливу на розвиток ЦНС — погіршення пам'яті та зниження когнітивних функцій [5, 27].

З урахуванням викладеного вище, медичний канабіс та канабіноїди мають потенціал використання у медицині, який вже починає реалізовуватись за кількома показаннями. Однак слід пам'ятати, що перед прийняттям рішення щодо призначення такого препарату лікар має повідомити пацієнту про обмеженість даних доказової медицини щодо ефективності та безпеки лікарських засобів даної фармакотерапевтичної групи. Треба враховувати, що лікування медичним канабісом на сьогодні може бути виправданим тільки у разі якщо інші стандартні методи терапії протипоказані або не дають очікуваного результату. Найбільш обґрунтованими з точки зору доказової медицини показаннями канабіноїдів є лікування хронічного болю, терапія спричинених протипухлинними засобами нудоти і блювання, спастичних явищ при розсіяному склерозі та призначення для покращення апетиту у хворих на СНІД.

Таким чином, дані доказової медицини щодо застосування медичного канабісу у терапії різних патологій на сьогодні існують, але є обмеженими, необхідне проведення подальших рандомізованих клінічних досліджень для отримання остаточного уявлення про ефективність таких препаратів. З іншого боку, відомими є побічні ефекти канабіноїдів — можливий негативний вплив на ЦНС, дихальну та серцево-судинну системи, що треба враховувати перед впровадженням лікарського засобу у медичну практику та при подальшому призначенні пацієнтам.

ЛІТЕРАТУРА

1. A role for CB2 receptors in anandamide signalling pathways involved in the regulation of IL12 and IL23 in microglia / F. Correa, F. Docagne, L. Mestre [et al.] // *Biochem. Pharmacol.* – 2009. – Vol. 77, № 1. – P. 86–100.
2. A selective review of medical cannabis in cancer pain management / A. Blake, B. A. Wan, L. Malek [et al.] // *Ann. Palliat. Med.* – 2016, Suppl. 2. – P. S215–S222.
3. Anandamide inhibits adhesion and migration of breast cancer cells / C. Grimaldi, S. Pissanti, C. Laezza [et al.] // *Exp. Cell Res.* – 2006. – Vol. 312, № 4. – P. 363–373.
4. Are cannabidiol and $\Delta(9)$ tetrahydrocannabinol modulators of the endocannabinoid system? A systematic review / J. M. McPartland, M. Duncan, V. Di Marzo [et al.] // *Br. J. Pharmacol.* – 2015. – Vol. 172, № 3. – P. 737–753.
5. Baron E. P. Comprehensive review of medicinal cannabis, cannabinoids, and therapeutic implications in medical conditions: headache: what a long strange trip it's been... / E. P. Baron // *Headache*. – 2015. – Vol. 55, № 6. – P. 885–916.
6. Basavarajappa B. S. Critical enzymes involved in endocannabinoid metabolism / B. S. Basavarajappa // *Protein Pept. Lett.* – 2014, № 3. – P. 237–246.
7. Belendiuk K. A. Narrative review of the safety and efficacy of marijuana for the treatment of commonly stated medical and psychiatric disorders / K. A. Belendiuk, L. L. M. O. BonnMiller // *Addict. Sci. Clin. Pract.* – 2015. – Vol. 10, № 1. – P. 1–10.
8. Biology of marijuana. From gene to behavior; ed. E. S. Onaivi // New York: Taylor & Francis Inc., 2002. – 650 p.
9. Cannabidiol inhibits cancer cell invasion via upregulation of matrix metalloproteinase-1 / R. Ramer, J. M. Rohde [et al.] // *Biochem. Pharmacol.* – 2010. – Vol. 79, № 7. – P. 966.
10. Cannabinoids for medical use: a systematic review and meta-analysis / P. F. Whiting, R. F. Wolff, S. Deshpande [et al.] // *JAMA*. – 2015. – Vol. 313, № 24. – P. 2456–2473.
11. Cannabinoids for nausea and vomiting related to chemotherapy: overview of systematic reviews / V. Schussel, L. Kenzo, A. S. Al-Jarrah [et al.] // *Phytother. Res.* – 2018. – Vol. 32, № 4. – P. 567–576.
12. Cannabis sativa: a comprehensive ethnopharmacological review of a medicinal plant with a long history / S. A. Bonini, M. P. Tambaro [et al.] // *J. Ethnopharmacol.* – 2018. – Vol. 227. – P. 315.
13. CB1(1) signaling in forebrain and sympathetic neurons is a determinant of endocannabinoid actions on energy expenditure / C. Quarta, L. Bellocchio, G. Mancini [et al.] // *Cell. Metab.* – 2011, № 4. – P. 273–285.
14. Ebbert J. O. Medical cannabis / J. O. Ebbert, E. L. Scharf, R. M. Mayo Clin. Proc. – 2018. – Vol. 93, № 12. – P. 1842–1847.
15. Efficacy of dronabinol alone and in combination with ondansetron versus ondansetron alone for delayed chemotherapy-induced nausea and vomiting / E. Meiri, H. Jhangiani, J. J. Vredenburg [et al.] // *Curr. Med. Res. Opin.* – 2007. – Vol. 23, № 3. – P. 533–540.
16. Fernandes E. S. The functions of TRPA1 and TRPV1: modulation from sensory nerves / E. S. Fernandes, M. A. Fernandes, J. E. Br. J. Pharmacol. – 2012. – Vol. 166, № 2. – P. 510–521.
17. Hill K. P. Medical cannabis for the treatment of chronic pain and other disorders: misconceptions and facts / K. P. Hill, M. D. Hill // *Pol. Arch. Intern. Med.* – 2017. – Vol. 127, № 11. – P. 785–792.
18. Hill K. P. Medical marijuana for treatment of chronic pain: a medical and psychiatric problems: a clinical review / K. P. Hill // *JAMA*. – 2015. – Vol. 313, № 24. – P. 2474–2483.
19. Hubbard J. R. Marijuana: medical implications / J. R. Hubbard, S. E. Franco, E. S. Onaivi // *Am. Fam. Physician*. – 1999, № 9. – P. 2583–2588, 2593.
20. Identification and quantification of cannabinoids in Cannabis sativa L. plants by high performance liquid chromatography-mass spectrometry / O. Aizpurua-Olaizola, J. Omar, P. Navarrete [et al.] // *Anal. Bioanal. Chem.* – 2014. – Vol. 406, № 29. – P. 7549–7557.
21. Krishnan G. Endocannabinoids alleviate proinflammatory conditions by modulating innate immune response in mice during inflammation / G. Krishnan, N. Chatterjee // *Glia*. – 2015, Vol. 60, № 11. – P. 1629–1645.
22. Lim K. A systematic review of the effectiveness of medical cannabis for psychiatric, movement and neurodegenerative disorders

- K. Lim, Y. M. See, J. Lee // Clin. Psychopharmacol. Neurosci. – 2017. – Vol. 15, № 4. – P. 301–312.
23. Lu Y. Cannabinoid signaling in health and disease / Y. Lu, H. D. Anderson // Can. J. Physiol. Pharmacol. – 2017. – Vol. 95, № 4. – P. 311–327.
 24. Medical marijuana: clearing away the smoke / I. Grant, J. H. Atkinson, B. Gouaux [et al.] // Open Neurol. J. – 2012. – Vol. 6. – P. 18–25.
 25. Neuronal and molecular effects of cannabidiol on the mesolimbic dopamine system: implications for novel schizophrenia treatments / J. Renard, C. Norris, W. Rushlow [et al.] // Neurosci. Biobehav. Rev. – 2017. – Vol. 75. – P. 157–165.
 26. Opposite effects of delta9tetrahydrocannabinol and cannabidiol on human brain function and psychopathology / S. Bhattacharyya, P. D. Morrison, P. Fusar—Poli [et al.] // Neuropsychopharmacology. – 2010. – Vol. 35, № 3. – P. 764–774.
 27. Persistent cannabis users show neuropsychological decline from childhood to midlife / M. H. Meier, A. Caspi, A. Ambler [et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 2012. – Vol. 109, № 40. – P. E2657–E2664.
 28. Phytocannabinoids and cannabimimetic drugs: recent patents in central nervous system disorders / R. Ranieri, D. Marasco, M. Bifulco [et al.] // Recent. Pat. CNS Drug Discov. – 2016. – Vol. 10, № 2. – P. 157–177.
 29. Prescribing smoked cannabis for chronic non—cancer pain: preliminary recommendations / M. Kahan, A. Srivastava, S. Spithoff [et al.] // Can. Fam. Physician. – 2014. – Vol. 60. – P. 1083–1090.
 30. Prevention of Alzheimer's disease pathology by cannabinoids: neuroprotection mediated by blockade of microglial activation / B. G. Ramirez, C. Blazquez, T. Gomez del Pulgar [et al.] // J. Neurosci. – 2005. – Vol. 25, № 8. – P. 1904–1913.
 31. Proapoptotic effect of endocannabinoids in prostate cancer cells / O. Orellana—Serradell, C. E. Poblete, C. Sanchez [et al.] // Oncol. Rep. – 2015. – Vol. 33, № 4. – P. 1599–1608.
 32. Pros and cons of medical cannabis use by people with chronic brain disorders / U. Suryadevara, D. M. Bruijnzeel, M. Nuthi [et al.] // Curr. Neuropharmacol. – 2017. – Vol. 15, № 6. – P. 800–814.
 33. Ramer R. Cannabinoids as anticancer drugs / R. Ramer, B. Hinz // Adv. Pharmacol. – 2017. – Vol. 80. – P. 397–436.
 34. Schrot R. J. Cannabinoids: medical implications / R. J. Schrot, J. R. Hubbard // Ann. Med. – 2016. – Vol. 48, № 3. – P. 128–141.
 35. Sharkey K. A. Regulation of nausea and vomiting by cannabinoids and the endocannabinoid system / K. A. Sharkey, N. A. Darmani, L. A. Parker // Eur. J. Pharmacol. – 2014. – Vol. 722. – P. 134–146.
 36. Starowicz K. Cannabinoids and pain: sites and mechanisms of action / K. Starowicz, D. P. Finn // Adv. Pharmacol. – 2017. – Vol. 80. – P. 437–475.
 37. Szaflarski J. P. Cannabis, cannabidiol, and epilepsy – from receptors to clinical response / J. P. Szaflarski, E. M. Bebin // Epilepsy Behav. – 2014. – Vol. 41. – P. 277–282.
 38. The endocannabinoid system and its therapeutic implications in rheumatoid arthritis / H. Gui, Q. Tong, W. Qu [et al.] // Int. Immunopharmacol. – 2015. – Vol. 26, № 1. – P. 86–91.
 39. Van Dam N. T. Pulmonary function in cannabis users: support for a clinical trial of the vaporizer / N. T. Van Dam, M. Earleywine // Int. J. Drug Policy. – 2010. – Vol. 21, № 6. – P. 511–513.
 40. Yang H. GPR55 – a putative 'type 3' cannabinoid receptor in inflammation / H. Yang, J. Zhou, C. Lehmann // J. Basic Clin. Physiol. Pharmacol. – 2016. – Vol. 27, № 3. – P. 297–302.