

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ О.О. БОГОМОЛЬЦЯ
ДЕРЖАВНЕ ПІДПРИЄМСТВО
«ДЕРЖАВНИЙ ЕКСПЕРТНИЙ ЦЕНТР МІНІСТЕРСТВА ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ»**

**МЕДИЧНИЙ КАНАБІС: КЛІНІКО-ФАРМАКОЛОГІЧНА
ХАРАКТЕРИСТИКА ТА РЕГЛАМЕНТИ ЗАСТОСУВАННЯ
(МЕТОДИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ)**

Київ 2025

УДК 615.322.012.03:582.630.1(083.13)

Установи-розробники:

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця
Державне підприємство «Державний експертний центр МОЗ України»

Укладачі: доктор фармацевтичних наук, професор, завідувач кафедри організацій та економіки фармації Національного медичного університету імені О.О. Богомольця
Костянтин КОСЯЧЕНКО
кандидат фармацевтичних наук, доцент закладу вищої освіти кафедри організацій та економіки фармації Національного медичного університету імені О.О. Богомольця
Михайло БАБЕНКО
доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри клінічної фармакології та клінічної фармації Національного медичного університету імені О.О. Богомольця
Микола ХАЙТОВИЧ
кандидат фармацевтичних наук, доцент закладу вищої освіти кафедри організацій та економіки фармації Національного медичного університету імені О.О. Богомольця
Ірина КОСТЮК
Начальник відділу Управління стандартизації медичної допомоги та раціональної фармакотерапії Державного підприємства «Державний експертний центр МОЗ України»
Оксана ГУЛЕНКО
Експерт відділу стандартизації медичної допомоги Управління стандартів у сфері охорони здоров'я Державного підприємства «Державний експертний центр МОЗ України»
Валентина ТОМКОВА

Рецензенти: доктор фармацевтичних наук, професор, завідувач кафедри аптечної та промислової технології ліків Національного медичного університету імені О.О. Богомольця
Жанна ПОЛОВА
доктор медичних наук, професор, професор закладу вищої освіти кафедри акушерства, гінекології і репродуктології Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика
Руслан ТКАЧЕНКО

Підстава для видання:

Рішення Вченої ради Національного медичного університету імені О.О. Богомольця
(Протокол №7 від 27 лютого 2025 року)

Зміст

Список скорочень	4
Передмова	5
Вступ	6
Визначення основних термінів та понять	7
1. Хімія та склад	10
2. Стабільність та зберігання	13
3. Фармакологічні аспекти	15
3.1. Фармакодинаміка	15
3.2. Фармакокінетика	16
3.2.1. Шляхи введення	18
3.2.2. Розподіл	20
3.2.3. Метаболізм	21
3.2.4. Виділення	23
4. Фізіологічні та психологічні аспекти	27
4.1. Вплив різних концентрацій фітоканабіноїдів	27
4.2. Толерантність, залежність та синдром відміни	31
5. Медичне застосування	37
5.1. Призначення медичного канабісу	37
5.2. Протипоказання (запобіжні заходи)	41
5.3. Опис клінічних доказів та рекомендацій	43
6. Дозування	83
7. Попередження	94
8. Взаємодія лікарських засобів	98
9. Побічні ефекти	102
10. Передозування/токсичність	123
11. Вирощування та контроль медичного канабісу	127
Список використаних джерел	134

Список скорочень

Δ9 ТГК	дельта-9-тетрагідроканабінол
2-AG	2-арахідоноілгліцерин
BDNF	ген нейротрофічного фактора мозку нудота та блювання, спричинені хіміотерапією ген 1
CINV	канабіноїдного рецептора ген канабіноїдних
CNR1	рецепторів 2 катехол-О-метилтрансферази цитохром
CNR2	P450 Δ9 кількість пацієнтів, яку необхідно пролікувати
COMT	рецептор, що активується проліфератором пероксисом
CYP	перехідний потенціал ванілоїдних рецепторів 1
NNT	арахідоноїлетаноламід (тобто «анандамід»)
PPAR	амідогідролаза жирних кислот артеріальний тиск
TRPV1	активний фармацевтичний інгредієнт вірус
AEA	імунодефіциту людини Всесвітня організація охорони
АЖК	здоров'я внутрішньоочний тиск γ-аміномасляна
АТ	кислота довірчий інтервал канабігерол канабідіол
АФІ	канабінол канабіхромен
ВІЛ	Кабінет Міністрів України
ВООЗ	лікарський засіб
ВОТ	медичний виріб
ГМК	мікромолярний
ДІ	Міністерство охорони здоров'я
КБГ	об'єм форсованого видиху за 1 секунду
КБД	посттравматичний стресовий розлад
КБН	ревматоїдний артрит
КБХ	розсіяний склероз
КМУ	синдром набутого імунодефіциту
ЛЗ	синдром подразненого кишечника
МВ	тетрагідроканабінол
мкМ	тетрагідроканабіварін
МОЗ	хвороба Паркінсона
ОФВ1	центральна нервова система
ПТСР	якість життя
РА	
РС	
СНІД	
СПК	
ТГК	
ТГКВ	
ХП	
ЦНС	
ЯЖ	

Передмова

Даний документ розроблений з метою забезпечення доступності лікарських засобів (ЛЗ), які мо-

жуть виготовлятися із рослинної субстанції канабісу в умовах аптеки, та адаптований для системи охорони здоров'я України на основі «Information for Health Care Professionals: Cannabis (marihuana, marijuana) and the cannabinoids», що підготовлена Міністерством охорони здоров'я (МОЗ) Канади у (2013 р. оновлена 2018 р.) [1].

Документ розширений інформацією з додаткових джерел доказової медицини, а саме: Cannabis-based medicinal products NICE guideline [NG144] Published: 11 November 2019 Last updated: 22 March 2021 та Konopie i medyczne zastosowanie kannabinoidów– praktyczne rekomendacje Warszawa 2022 [2, 3].

Ці методичні рекомендації з найкращої медичної практики не повинні розцінюватися, як стандарт медичної допомоги. Дотримання положень не гарантує успішного лікування у кожному конкретному випадку; його не можна розглядати як посібник, що включає усі необхідні методи лікування або виключає інші, не відміняє індивідуальної відповідальності фахівців з охорони здоров'я за прийняття належних рішень відповідно до обставин та стану конкретного пацієнта. Фахівець з охорони здоров'я також відповідає за перевірку правил та положень, застосованих до ЛЗ та медичних виробів (МВ), чинних на момент призначення таких медичних технологій.

Вступ

Протягом десяти тисяч років люди використовували канабіс як ліки, ритуальну рослину, що змінює свідомість та викликає інтоксикацію; як текстиль і навіть в їжу. В останні роки в кількох європейських країнах були прийняті закони, що дозволяють і регулюють використання медичного канабісу. Незважаючи на це, навіть сьогодні як пацієнти, так і медичні працівники знають мають неповну інформацію про терапевтичні можливості канабісу та правила, що регулюють його використання.

Cannabis sativa – однорічна дводомна рослина, яка відрізняється швидким зростанням. Дорослі екземпляри можуть досягати до п'яти метрів у висоту. Водночас характеризується відносно невибагливістю та віддає перевагу сухим та сонячним ділянкам. Прийнято виділяти коноплі з високим вмістом субпсихоактивні речовини та з одурманюючим потенціалом, а також коноплі (насіння), вирощені для промислових цілей. Однак обидва сорти належать до одного виду – *Cannabis sativa*. До 20 століття канабіноїди використовувалися, зокрема, у медицині у вигляді мазі чи екстракту на основі масел або спирту. У Китаї коноплі використовували як знеболюючий засіб, в Єгипті – як мазь від за- палень. Історія використання канабісу в медицині налічує тисячі років. Лише в першій половині 20 століття канабіс був включений до списку речовин, які контролюються міжнародними конвенціями з контролю над наркотиками.

У даний час в Європі зареєстровані для медичного застосування як сушені рослини, так і препарати на основі конопель або синтетичних канабіноїдів. При цьому щорічно 147 мільйонів людей (2,5 % населення світу) вживають канабіс, що робить її найбільш вживаним психотропним препаратом у світі. Підвищений суспільний інтерес за останні три десятиліття, активізація діяльності організацій пацієнтів, а також законодавчі зміни щодо рекреаційного вживання марихуани змусили розпочати нову дискусію щодо можливого використання канабісу в медицині. Опис лікувальних властивостей канабісу та рекомендації щодо використання канабіноїдів будуть детально розглянуті далі.

Визначення основних термінів та понять

Канабіс (*Cannabis sativa*) вирощують у багатьох частинах світу, що росте в помірному та тропічному

кліматі. Він утворює смоли (густу речовину), яка містить сполуки, які називаються канабіноїдами. Рослинна субстанція канабісу – активний фармацевтичний інгредієнт (АФІ), вироблений із конопель для медичних цілей або ввезений в Україну, включений до Державного реєстру ЛЗ та дозволений для виробництва (виготовлення) ЛЗ у встановленому порядку.

Коноплі для медичних цілей – рослини роду коноплі (*Cannabis*), вирощені з кондиційного і сертифікованого насіння не нижче другої генерації, що належать до групи культур лікарських рослин та включені до Переліку наркотичних засобів, психотропних речовин і прекурсорів, які використовуються для виробництва (виготовлення) ЛЗ, вміст концентрації тетрагідроканнабінолу (ТГК) у висушеній соломі яких дорівнює або перевищує 0,3 %.

Ендоканабіноїдна система – це система передачі сигналів в організмі тварин і людини. Система складається з групи рецепторів, які експресуються, серед іншого, у центральній і периферичній нервовій системі, а також від ендогенних лігандів до тих рецепторів, які служать нейронними модулями і називаються ендоканабіноїдами.

Ендоканабіноїди – це канабіноїди, які виробляються всередині організму. До них відносяться 2-арахідоноілгліцерин (2-AG) і анандамід.

РОЗДІЛ 1.

Хімія та склад

Розділ 1.

Хімія та склад

Листя та квітучі верхівки конопель містять щонайменше 489 різних сполук, розподілених між 18 різними хімічними класами, і містять понад 70 різних фітоканабіноїдів. Основними канабінідами є дельта-9-тетрагідроканабінол (тобто Δ 9-ТГК), канабінол (КБН) і канабідіол (КБД), хоча відносний вміст цих та інших канабіноїдів може змінюватися залежно від ряду факторів, таких як штам *Cannabis*, ґрунтові та кліматичні умови, а також методи вирощування. Інші канабіноїди, знайдені в канабісі, включають канабігерол (КБГ), канабіхромен (КБХ), тетрагідроканабіварін та багато інших. У живій рослині ці фітоканабіноїди існують як у вигляді неактивних монокарбонових кислот, так і у вигляді активних декарбоксільованих форм; однак нагрівання (при температурі вище 120°C) сприяє декарбоксілюванню і призводить до біологічної активації. Крім того, піроліз перетворює кожну з сотень сполук канабісу на низку інших сполук, багато з яких ще належить охарактеризувати як з хімічної, так і з фармакологічної точки зору. Тому канабіс можна вважати дуже сирым наркотиком, що містить дуже велику кількість хімічних і фармакологічних складових, властивості яких лише повільно вивчаються.

Серед усіх хімічних складових канабісу, і особливо серед канабіноїдів, Δ 9-ТГК є найбільш вивченим і відповідає за багато, якщо не за більшість, фізичних і психотропних ефектів канабісу. Інші канабіноїди (такі як КБД, КБХ, КБГ) присутні в рослині в менших кількостях і мають незначні психотропні властивості, якщо взагалі мають. Доцільно вважати, що близько 10 % (діапазон 1-30 %) є середнім значенням для Δ 9-вмісту ТГК у канабісі, знайденому на нелегальному ринку Канади.

Інші складові

Велика кількість сполук, виявлених у канабісі, охоплює багато хімічних класів, включаючи канабіноїди, азотисті сполуки, амінокислоти, білки, ферменти, глікопротеїни, вуглеводні, прості спирти, альдегіди, кетони та кислоти, жирні кислоти, прості ефіри та лактони, стероїди, терпени, неканабіноїдні феноли, флавоноїди, вітаміни та пігменти. Крім того, були досліджені відмінності в наявності та відносній кількості деяких із цих різних компонентів, і були відзначені відмінності між екстрактом, паром та димом канабісу, а також між сортами канабісу. Слід зазначити, що дим канабісу містить багато сполук, які не спостерігаються ні в екстрактах, ні в парі, включаючи ряд відомих або потенційних канцерогенів

або мутагенів. Більше того, порівняння між димом конопель і тютюновим димом показало, що перший містить багато з тих самих канцерогенних хімічних речовин, що і тютюновий дим.

Відносно мало відомо про фармакологічну дію різних інших сполук, що містяться в канабісі (наприклад, терпенів, флавоноїдів). Однак вважається, що деякі з цих сполук (наприклад, терпени) можуть мати широкий спектр дії (наприклад, антиоксидантну, протитривожну, протизапальну, антибактеріальну, антинеопластичну, протималарійну), але ця інформація отримана з кількох досліджень *in vitro* та *in vivo*, а клінічних випробувань, які б підтвердили ці твердження, не існує. Концепція про те, що терпени можуть якимось чином змінювати або посилювати фізіологічні ефекти канабіноїдів, на даний момент є гіпотетичною, оскільки існує мало доклінічних доказів на підтримку цієї гіпотези, а клінічних випробувань на цю тему на сьогоднішній день не проводилося.

РОЗДІЛ 2. Стабільність та зберігання

Розділ 2. Стабільність та зберігання

Більшість інформації про стабільність канабісу не розрізняє $\Delta 9$ -ТГК та його карбонову кислоту ($\Delta 9$ -ТГКК). Остання перетворюється на $\Delta 9$ -ТГК при нагріванні під час випаровування або варіння, або шляхом піролізу під час куріння чи на вході газових хроматографів, що використовуються в судовому аналізі. Тепло, світло, вологість, кислотність і окислення впливають на стабільність канабісу та канабіноїдів. Національний інститут зловживання наркотиками повідомляє, що зразки їхніх ретельно підготовлених і стандартизованих сигарет залишаються стабільними протягом місяців, особливо при зберіганні нижче 0°C (-18°C) у темряві, у щільно закритих контейнерах. Навіть при зберіганні за температури $+18^{\circ}\text{C}$ за п'ять років втрачається лише третина вмісту ТГК із деяким збільшенням концентрації КБН. Сигарети з меншим вмістом ТГК (1,15 % ТГК) втрачають більше ТГК порівняно з сигаретами з більшим вмістом ТГК (2,87 % ТГК). Дані щодо стабільності канабісу, поширені МОЗ Канади, вказують на те, що при зберіганні в холодильнику ($4^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$) або морозильній камері (від -17°C до $-20^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$) готовий продукт залишається стабільним понад 2 роки без значного перетворення $\Delta 9$ -ТГКК у $\Delta 9$ -ТГК або будь-яких змін кольору чи аромату (внутрішнє повідомлення МОЗ Канади). Вміст вологи в закритому готовому продукті залишається постійним на рівні 11-12 % протягом 12 місяців. При зберіганні при кімнатній температурі ($20^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$) зміни кольору та аромату в готовому продукті виявляються через 9 місяців, а перетворення $\Delta 9$ -ТГКК у $\Delta 9$ -ТГК виявляється вже через 1,5 місяця і збільшується до майже 25 % через 18 місяців (внутрішнє повідомлення МОЗ Канади). Ідеальна температура зберігання готового сушеного продукту з канабісу становить від 2°C до 6°C із терміном придатності 12 місяців (внутрішнє повідомлення МОЗ Канади).

РОЗДІЛ 3. Фармакологічні аспекти

Розділ 3. Фармакологічні аспекти

3.1. Фармакодинаміка

Значна частина фармакодинамічної інформації про канабіс стосується впливу основного компонента $\Delta 9$ -ТГК, який є частковим агоністом обох СВ-рецепторів, та має активність на мішені поза ендоканабіноїдною системою. $\Delta 8$ -ТГК (ізомер $\Delta 9$ -ТГК) міститься в менших кількостях у рослині, але, як і $\Delta 9$ -ТГК, він є частковим агоністом обох СВ-рецепторів і має відносно схожу ефективність та силу дії з $\Delta 9$ -ТГК в дослідженнях *in vitro*. Дослідження на тваринах *in vivo* та одне клінічне дослідження вказують на те, що $\Delta 8$ -ТГК є більш потужним протиблювотним засобом, ніж $\Delta 9$ -ТГК. КБН є продуктом окислення $\Delta 9$ -ТГК і має 10 % активності $\Delta 9$ -ТГК. Його ефекти недостатньо вивчені, але в невеликій кількості досліджень *in vitro* виявилось, що він має деякі можливі імуносупресивні властивості.

КБГ є частковим агоністом рецепторів СВ1/2, і невелика кількість досліджень *in vitro* свідчить про те, що він може мати деякі протизапальні та знеболювальні властивості. Він також може блокувати 5-HT_{1A} рецептори і діяти як $\alpha 2$ -агоніст адренорецепторів.

КБД не виявляє психоактивності і не зв'язується з рецепторами СВ1 або СВ2 у фізіологічно значущих концентраціях, але впливає на активність значної кількості інших мішеней, включаючи іонні канали, рецептори та ферменти. Результати доклінічних досліджень свідчать про те, що КБД має протизапальну, знеболювальну, протинудотну, протиблювотну, антипсихотичну, антиішемічну, анксиолітичну та протиепілептичну дію.

ТГКВ діє як антагоніст рецептора СВ1 та частковий агоніст рецепторів СВ2 *in vitro* та *in vivo*, а доклінічні дослідження припускають, що він може мати протиепілептичні/протисудомні властивості. Більшість відомостей про корисні властивості непсихотропних канабіноїдів (наприклад, КБД, ТГКВ) отримано в результаті досліджень *in vitro* на тваринах, а клінічних досліджень цих речовин майже немає, якщо вони взагалі існують. Однак результати цих досліджень *in vitro* та на тваринах вказують на потенційні терапевтичні показання, такі як психоз, епілесія, тривожність, порушення сну, нейродегенерація, ішемія головного мозку та міокарда, запалення, біль та імунні реакції, блювота, прийом їжі, діабет 1-го типу, захворювання печінки, остеогенез та рак.

Взаємодія між фітоканабіноїдами та відмінності фітоканабіноїдів між штамми канабісу
Попри окремі твердження, достовірна інформація щодо реальних або потенційних взаємодій, які

мають біологічне або фізіологічне значення, між фітоканабіноїдами, особливо $\Delta 9$ -ТГК і КБД, є обмеженою. Інформація, якою ми володіємо зараз потребує подальшого уточнення через проведення додаткових досліджень. У наступних параграфах узагальнено наявну інформацію з цього питання.

Фактори, що впливають на характер потенційних взаємодій між фітоканабіноїдами
Низка досліджень повідомляють про різні ефекти такі як потенціювання, протидію або нейтральну взаємодію між $\Delta 9$ -ТГК та КБД. Розбіжності в характері взаємодій між $\Delta 9$ -ТГК і КБД, про які повідомляється в літературі, можуть бути пояснені відмінностями в дозах і співвідношеннях ТГК і КБД, що використовувалися у різних дослідженнях, відмінностями в шляхах введення, ефектами впорядкування доз (попередній прийом КБД проти одночасного спільного прийому), відмінностями в тривалості або хронічності лікування (гострий проти хронічного), відмінностями у використовуваних видах тварин, а також конкретними біологічними або фізіологічними кінцевими точками, які оцінювалися.

3.2. Фармакокінетика

Цей розділ присвячений фармакокінетиці речовин канабісу, що потрапляють в організм внаслідок

куріння або вживання пароподібного канабісу, пероральних препаратів, включаючи рецептурні канабіноїдні ліки, такі як дронабінол та набіксимол, а також іншим шляхом введення (наприклад, ректальному, місцевому).

Дані про фармакокінетику ТГК після введення різними шляхами підсумовані в таблиці 1.

Таблиця 1

Фармакокінетика ТГК

Фармакокінетичні-фармакодинамічні взаємозв'язки

Параметр	Пероральний шлях	Інгаляційний шлях	Внутрішньовений шлях	Місцеве застосування
Біодоступність	До 12 % для харчових продуктів до 20 % для дронабінолу	20-30 %	Подібний до інгаляційного шляху	Змінна (вищий для складів, що містять жири)
Початок дії	60-180 хв 6-8 год	5-10 хв	15-45 хв	Варіабельний
Тривалість ефектів		2-4 год	6-8 год	Змінна
Коментарі	Варіабельна біодоступність трудниці у визначенні правильної дози	Швидкий початок дії (важливо при болях і блювоті, пов'язаних з хіміотерапією) немає необхідності ковтати препарат (важливо при блювоті)	Просте дозування та більш передбачуваний ефект, ніж при пероральному застосуванні, але висока вартість лікування	Труднощі стандартизації та доступності (тільки у вигляді готових препаратів), мало даних про наслідки застосування

Загалом, існує два типи механізмів, які можуть регулювати можливу взаємодію між КБД та $\Delta 9$ -ТГК: фармакокінетичні та фармакодинамічні. Незважаючи на обмеженість і комплексний характер наявної інформації, загалом видається, що попередній прийом КБД може потенціювати деякі ефекти ТГК (через фармакокінетичний механізм), тоді як одночасний прийом КБД і ТГК може призвести до ослаблення деяких ефектів ТГК (через фармакодинамічний механізм). Крім того, співвідношення між двома фітоканабіноїдами також відіграє певну роль у визначенні того, чи буде загальний ефект мати потенціюючий або антагоністичний характер. Опосередковане КБД послаблення ефектів, викликаних ТГК, може спостерігатися, коли співвідношення КБД до ТГК становить щонайменше 8:1 ($\pm 11,1$), тоді як КБД, схоже, потенціює деякі ефекти, пов'язані з ТГК, коли співвідношення КБД до ТГК становить близько 2:1 ($\pm 1,4$). Потенціювання ефектів ТГК за допомогою КБД може бути спричинене пригніченням метаболізму ТГК у печінці, що призводить до підвищення рівня ТГК у плазмі крові. У рецензованій науковій та медичній літературі практично відсутня інформація про вплив різних співвідношень КБД і ТГК на лікування різних медичних розладів.

Куріння канабісу

Моделювання багаторазового прийому за допомогою сигарети з 1 % ТГК, що містить 9 мг $\Delta 9$ -ТГК

дає максимальний «максимум», що триває приблизно 45 хв після першого прийому, і знижується до 50 % від піку приблизно через 100 хв після куріння. Інтервал між прийомами цієї дози в 1 год давав би «безперервний максимум», а час відновлення після останньої дози становив би 150 хв (тобто 2,5 год). Пікова концентрація $\Delta 9$ -ТГК у плазмі при цьому дозуванні становить близько 70 нг/мл.

В одному клінічному дослідженні повідомлялося про пікове збільшення частоти серцевих скорочень і відчуття «хорошого наркотичного ефекту» протягом 7 хв після того, як випробовували викурювали сигарети з канабісу вагою 1 г, що містили 1,8 % або 3,9 % ТГК (середні дози $\Delta 9$ -ТГК становили 18 або 39 мг відповідно). Порівняно з плацебо, обидві дози дали статистично значущі відмінності в суб'єктивних і фізіологічних показниках; вища доза також достовірно відрізнялася від нижчої за суб'єктивними ефектами, але не за фізіологічними ефектами, такими як частота серцевих скорочень. Фармакокінетично-фармакодинамічне моделювання залежності концентрації від ефекту $\Delta 9$ -ТГК на параметри центральної нервової системи (ЦНС) і частоту серцевих скорочень свідчить про те, що ефекти, викликані ТГК, зазвичай відстають від концентрації ТГК у плазмі, причому ефекти тривають значно довше, ніж концентрація $\Delta 9$ -ТГК в плазмі. Оцінка періоду напіввиведення для частоти серцевих скорочень становила приблизно 7 хв, але варіювалася між 39 і 85 хв для різних параметрів ЦНС. Згідно з цією моделлю, вплив на ЦНС розвивався повільніше і тривав довше, ніж вплив на частоту серцевих скорочень.

Вивчено психомоторні показники, суб'єктивні та фізіологічні ефекти, пов'язані з концентрацією $\Delta 9$ -ТГК у цільній крові у важких, хронічних курців канабісу після гострого епізоду куріння канабісу. Учасники повідомили, що протягом попередніх 14 днів до початку дослідження вони викурювали в середньому одну сигарету на день (діапазон від 0,7 до 12 сигарет на день). Під час дослідження учасники викурювали одну сигарету з канабісом (середня вага 0,79 $\pm$ 0,16 г), що містить 6,8 $\pm$ 0,2 % ТГК, 0,25 $\pm$ 0,08 % КБД і 0,21 $\pm$ 0,02 % КБН, тобто загальний вміст ТГК, КБД і КБН становить 54, 2,0 і 1,7 мг цих канабіноїдів на сигарету.

3.2.1. Шляхи введення

Куріння канабісу призводить до більш швидкого початку дії (протягом декількох хвилин), вищих рівнів канабіноїдів у крові та короткої тривалості фармакодинамічних ефектів порівняно з пероральним прийомом. Кількість $\Delta 9$ -ТГК, що надходить із сигарет з канабісом, не є рівномірною і є основною змінною в оцінці абсорбції. Неконтрольовані фактори включають джерело рослинного матеріалу і склад сигарети, а також ефективність і спосіб куріння, що використовується суб'єктом. Хоча повідомлялося, що курці можуть регулювати споживання $\Delta 9$ -ТГК, адаптуючи свою поведінку під час куріння для отримання певних рівнів $\Delta 9$ -ТГК, інші причини також можуть пояснювати індивідуальні відмінності. Поглинання ТГК при вдиханні відбувається надзвичайно швидко, але досить варіабельно, із біодоступністю від 2 % до 56 % через куріння залежно від глибини вдихання, тривалості затримки та затримки дихання. На практиці максимум 25-27 % вмісту ТГК у сигареті з канабісом всмоктується або потрапляє в системний кровообіг від загальної доступної кількості.

Національний інститут зловживання наркотиками розробив стандартизовані сигарети з канабісом і дослідив взаємозв'язок між вмістом $\Delta 9$ -ТГК, введеною дозою та результативними рівнями в плазмі крові. Середні концентрації ТГК у плазмі крові становили $7,0 \pm 8,1$ нг/мл та $18,1 \pm 12,0$ нг/мл після одного-разового вдихання 1,75 % «низькодозової» $\Delta 9$ -ТГК сигарети (загальна доступна доза ~16 мг $\Delta 9$ -ТГК), або 3,55 % $\Delta 9$ -ТГК «високодозової» сигарети (загальна доступна доза ~34 мг $\Delta 9$ -ТГК). Куріння канабісу, що містить 1,64 % $\Delta 9$ -ТГК (середня доступна доза 13,0 мг $\Delta 9$ -ТГК), призвело до середнього пікового рівня ТГК у плазмі 77 нг/мл. Аналогічно, куріння конопель, що містять 1,8 % $\Delta 9$ -ТГК (загальна доступна доза ~14 мг $\Delta 9$ -ТГК), призвело до середнього пікового рівня ТГК у плазмі крові приблизно 75 нг/мл, тоді як при вживанні 3,6 % $\Delta 9$ -ТГК (загальна доступна доза ~28,8 мг $\Delta 9$ -ТГК) середній піковий рівень $\Delta 9$ -ТГК у плазмі крові становив 100 нг/мл. Куріння 25 мг канабісу, що містить 2,5, 6 або 9,4 % $\Delta 9$ -ТГК (загальна доступна доза ~0,6, 1,5 або 2,4 мг $\Delta 9$ -ТГК) асоціювалося з середніми піковими концентраціями $\Delta 9$ -ТГК у плазмі 10, 25 або 45 нг/мл $\Delta 9$ -ТГК відповідно. Вживання однієї сигарети канабісу (середня вага $0,79 \pm 0,16$ г), що містить 6,8 % $\pm$ 0,2 ТГК, 0,25 % $\pm$ 0,08 КБ і 0,21 % $\pm$ 0,02 КБН із загальним вмістом ТГК, КБД і КБН 54, 2,0 і 1,7 мг цих канабіноїдів на сигарету відповідно, асоціювалося з середньою концентрацією ТГК у цільній крові приблизно 60 нг/мл $\Delta 9$ -ТГК (діапазон 13-63 нг/мл).

Інгаляційний шлях

Випарювання канабісу розглядається як альтернатива курінню. Потенційні переваги випарювання включають утворення меншої кількості токсичних побічних продуктів, таких як чадний газ, поліциклічні ароматичні вуглеводні та смоли, а також більша доступність $\Delta 9$ -ТГК із сировини канабісу.

Суб'єктивні ефекти та концентрації $\Delta 9$ -ТГК в організмі, які виникають внаслідок вдихання пари канабісу, можна порівняти з тими, що отримують при курінні канабісу. Варто зауважити, що згідно з одним дослідженням абсорбція дещо швидша при використанні вапоризатора у порівнянні з курінням. Крім того, у дослідженні повідомлялося, що пара добре переноситься без будь-яких побічних ефектів, і піддослідні надавали йому перевагу перед курінням. Хоча повідомлялося, що вапоризація піддається самотитруванню (як і куріння), правильне використання випарника для оптимального введення канабісу в терапевтичних цілях потребує більш детального вивчення. Кількість і тип канабісу, поміщеного у випарник, температура випарювання і тривалість випарювання, а також об'єм балона

– це деякі з параметрів, які можуть впливати на доставку $\Delta 9$ -ТГК. Біоеквівалентність випарювання порівняно з курінням достеменно не встановлена. Вдихання пароподібного канабісу (0,9 г 3,56 % $\Delta 9$ -ТГК; загальна доступна доза 32 мг $\Delta 9$ -ТГК) у групі пацієнтів, які приймали стабільні дози морфіну з пролонгованим вивільненням або оксикодону, призвело до середнього рівня $\Delta 9$ -ТГК у плазмі 126,1 нг/мл через 3 хв після початку інгаляції канабісу, швидко знижуючись до 33,7 нг/мл $\Delta 9$ -ТГК через 10 хв і досягаючи 6,4 нг/мл $\Delta 9$ -ТГК через 60 хв. Пікова концентрація $\Delta 9$ -ТГК була досягнута на 3 хв у всіх учасників дослідження. Максимальні суб'єктивні оцінки ейфорії спостерігалися на 60 хв після початку прийому оксикодону при інгаляції, із більш сильним і стійким суб'єктивним показником для осіб, які приймали оксикодон, порівняно з тими, хто приймав морфін. Статистично значущих змін для AUC₁₂ ні морфіну, ні оксикодону не було виявлено, але спостерігалось статистично значуще зниження максимальної концентрації (C_{max}) сульфату морфіну та затримка часу, необхідного для досягнення C_{max} для морфіну під впливом канабісу.

Пероральний шлях

У той час як вплив на ЦНС та фізіологічні ефекти відбуваються протягом декількох хвилин при курінні або випарюванні, при пероральному прийомі ці ефекти тривають годинами. Пероральне вживання призводить до повільного початку дії, нижчих пікових рівнів канабіноїдів у крові та довшої тривалості фармакодинамічних ефектів порівняно з курінням.

При пероральному прийомі рецептурних канабіноїдних ЛЗ, таких як синтетичний $\Delta 9$ -ТГК (дронабінол), лише 10-20 % введеної дози потрапляє в системний кровообіг, що свідчить про значний пресистемний метаболізм. Прийом разової дози 2,5 мг дронабінолу здоровими добровольцями асоціювався з середнім значенням $\Delta 9$ -ТГК C_{max} у плазмі крові 0,7 нг/мл (діапазон: 0,3 – 1 нг/мл) та середнім часом досягнення пікової концентрації $\Delta 9$ -ТГК у плазмі крові 2 год (діапазон: 30 хв – 4 год). Одноразовий прийом 5 мг дронабінолу призводив до середнього значення $\Delta 9$ -ТГК C_{max} у плазмі крові 1,8 нг/мл (діапазон 0,4-3,3 нг/мл), тоді як одноразова доза 10 мг давала середнє значення $\Delta 9$ -ТГК C_{max} у плазмі крові 6,2 нг/мл (діапазон: 3,5 – 9 нг/мл). Знову ж таки, середній час досягнення пікової концентрації $\Delta 9$ -ТГК у плазмі коливався від 30 хв до 3 год. Двічі на день дронабінол (індивідуальні дози 2,5 мг, 5 мг, 10 мг, в/в) у здорових добровольців давав значення $\Delta 9$ -ТГК C_{max} у плазмі на рівні 1,3 нг/мл (діапазон: 0 – 1,9 нг/мл), 2,9 нг/мл (діапазон: 1,2-4,7 нг/мл) та 7,9 нг/мл (діапазон: 3,3 – 12,4 нг/мл), відповідно, з часом досягнення піку концентрації $\Delta 9$ -ТГК у плазмі крові від 30 хв до 4 год після перорального прийому. Безперервний прийом протягом 7 днів 20 мг дронабінолу (загальна добова доза 40-120 мг дронабінолу) давав середню концентрацію $\Delta 9$ -ТГК у плазмі ~20 нг/мл.

$\Delta 9$ -ТГК також може абсорбуватися перорально при вживанні продуктів, що містять канабіс (наприклад, масла, олії, тістечка, печива), а також чаю, приготованого з листя а квітучих верхівок. Абсорбція пероральної дози 20 мг $\Delta 9$ -ТГК у шоколадному печиві була описана як повільна і ненадійна, із системною доступністю лише 4-12 %. У той час як у більшості суб'єктів пікові концентрації $\Delta 9$ -ТГК (6 нг/мл) у плазмі крові спостерігалися між 1-2 год після прийому, у деяких з 11 суб'єктів дослідження пік концентрації припадав лише на 6 год, а у багатьох було більше одного піку. Споживання тістечок з конопляною начинкою, що містять 2,8 % $\Delta 9$ -ТГК (44,8 мг загального $\Delta 9$ -ТГК), було пов'язане зі змінами в поведінці, хоча ефекти проявлялися повільно і були варіабельними. Пікові ефекти спостерігалися через 2,5-3,5 год після прийому.

Також відзначалися помірні зміни пульсу та артеріального тиску (АТ). Концентрацію $\Delta 9$ -ТГК у плазмі крові в цьому дослідженні не вимірювали. В іншому дослідженні вживання тістечок, що містили низьку дозу $\Delta 9$ -ТГК (9 мг ТГК/печиво) було пов'язане із середнім піком у плазмі крові $\Delta 9$ -ТГК на рівні 5 нг/мл $\Delta 9$ -ТГК. Прийом тістечок, що містять високу дозу $\Delta 9$ -ТГК (~13мг $\Delta 9$ -ТГК/тістечко), був пов'язаний із середнім піковим рівнем $\Delta 9$ -ТГК у плазмі 6 або 9 нг/мл $\Delta 9$ -ТГК, залежно від того, чи був ТГК у тістечку отриманий з рослинної сировини, чи був доданий у вигляді чистого ТГК. Використовуючи еквівалентну кількість $\Delta 9$ -ТГК, вдихання шляхом куріння канабісу призводило до пікових рівнів $\Delta 9$ -ТГК у плазмі в кілька разів (у п'ять-шість разів або більше) вищих, ніж коли $\Delta 9$ -ТГК поглинався пероральним шляхом. Задokumentовано вживання чаю з висушених верхівок канабісу (19,1 % $\Delta 9$ -ТГК, 0,6 % $\Delta 9$ -ТГК), але біодоступність $\Delta 9$ -ТГК із такого чаю, ймовірно, буде меншою, ніж при курінні, через погану розчинність $\Delta 9$ -ТГК у воді та ефект «першого проходження» через печінку.

Оромукозний шлях

Після одноразового оромукозного введення набіксимолу (чотири спреї загальною кількістю 10,8 мг $\Delta 9$ -ТГК та 10 мг КБД) середні пікові концентрації ТГК (~5,5 нг/мл) та КБД (~3 нг/мл) у плазмі крові зазвичай досягаються протягом 2-4 год, хоча існує широка міжіндивідуальна варіація пікових концентрацій канабіноїдів у плазмі крові, а також часу до початку та піку ефекту. При оромукозному введенні рівні $\Delta 9$ -ТГК та інших канабіноїдів у крові нижчі, ніж при вдиханні тієї ж дози при курінні канабісу, але концентрація $\Delta 9$ -ТГК у крові була приблизно такою, що спостерігалися при пероральному прийомі дронабінолу. Оромукозне введення набіксимолу піддається самотитруванню.

Ректальний шлях

У той час як сам $\Delta 9$ -ТГК не всмоктується через ректальний шлях, проліки $\Delta 9$ -ТГК-гемісукцинат

всмоктується; цей факт, у поєднанні зі зниженим метаболізмом першого проходження через ректальний шлях, призводить до вищої біодоступності $\Delta 9$ -ТГК при ректальному шляху (52-61 %), ніж при пероральному шляху. Концентрації $\Delta 9$ -ТГК у плазмі крові залежать від дози та транспортного засобу, а також варіюються залежно від хімічної структури ефіру ТГК. У людей ректальні дози 2,5-5,0 мг гемісукцинатного ефіру $\Delta 9$ -ТГК були пов'язані з піковими рівнями $\Delta 9$ -ТГК у плазмі крові 1,1-4,1 нг/мл протягом 2-8 год і піковими рівнями карбокси- $\Delta 9$ -ТГК у плазмі крові 6,1-42,0 нг/мл протягом 1-8 год після введення.

Місцеве застосування

Канабіноїди мають високу гідрофобність, що робить транспорт через водний шар шкіри літучим етапом у процесі дифузії. Клінічних досліджень щодо трансдермальної абсорбції мазей, кремів або лосьйонів, що містять канабіс, не проводилося. Однак були проведені деякі дослідження трансдермальної доставки синтетичних і природних канабіноїдів за допомогою шкірного пластиру. Пластир, що містить 8 мг $\Delta 8$ -ТГК, забезпечував середню стаціонарну концентрацію у плазмі 4,4 нг/мл $\Delta 8$ -ТГК протягом 1,4 год в моделі на морських свинках, і ця концентрація підтримувалася протягом щонайменше 48 год. Проникнення КБД і канабінолу КБН виявилось у 10 разів вищим, ніж для $\Delta 8$ -ТГК.

3.2.2. Розподіл

Розподіл $\Delta 9$ -ТГК залежить від часу і починається одразу після всмоктування. Він поглинається в першу чергу жировими тканинами та органами з високою перфузією, такими як мозок, серце, легені та печінка. $\Delta 9$ -ТГК має великий уявний об'єм розподілу, приблизно 10 л/кг, через його високу розчинність у ліпідах. Зв'язування з білками плазми крові $\Delta 9$ -ТГК та його метаболітів становить приблизно 97 %. $\Delta 9$ -ТГК в основному зв'язується з ліпопротеїнами низької щільності, причому до 10 % присутній в еритроцитах, у той час як метаболіт, 11-гідрокси ТГК, міцно зв'язаний з альбуміном, і лише 1 % знаходиться у вільній фракції.

Найвищі концентрації $\Delta 9$ -ТГК виявлені в серці та жировій тканині, де їх рівні досягають 10 та 1000 разів більше, ніж у плазмі крові, відповідно. Незважаючи на високий рівень перфузії мозку, гематоенцефалічний бар'єр обмежує доступ і накопичення $\Delta 9$ -ТГК у цьому органі, а затримка в кореляції пікової концентрації в плазмі з психоактивними ефектами може бути пов'язана з часом, необхідним для проходження $\Delta 9$ -ТГК через цей бар'єр. $\Delta 9$ -ТГК накопичується і утримується в жировій тканині, а його вивільнення з цього місця зберігання в кров відбувається повільно. Невідомо, чи $\Delta 9$ -ТГК зберігається в мозку в довгостроковій перспективі; однак наявність залишкових когнітивних порушень при хронічному зловживанні канабісу у пацієнтів, що утримуються від вживання, підвищує ймовірність того, що $\Delta 9$ -ТГК може зберігатися в мозку принаймні в короткостроковій перспективі. Одне дослідження на тваринах показало, що позбавлення їжі або введення адренкортикотропного гормону щурам прискорює ліполіз і вивільнення $\Delta 9$ -ТГК із жирових запасів, однак необхідні подальші дослідження, щоб визначити, чи пов'язані ці ефекти з інтоксикацією або поведінковими/когнітивними змінами.

3.2.3. Метаболізм

Переважаючий метаболізм канабіноїдів відбувається в печінці, і різні метаболіти переважають залежно від шляху введення. Складний метаболізм $\Delta 9$ -ТГК включає алільне окислення, епоксидування, декарбоксилювання та кон'югацію. $\Delta 9$ -ТГК окислюється ксенобіотикометаболізуючими оксидазами цитохрому P450 (CYP2C9, 2C19 та 3A4 зі змішаною функцією). Основними початковими метаболітами $\Delta 9$ -ТГК є активний 11-гідрокси $\Delta 9$ -ТГК і неактивний 11-нор-9-карбокси $\Delta 9$ -ТГК. 11-гідрокси $\Delta 9$ -ТГК швидко утворюється під дією вищезгаданих печінкових мікросомальних оксидаз, і рівні цього метаболіту в плазмі паралельні тривалості спостережуваної дії препарату.

Як і слід було очікувати, пероральний прийом $\Delta 9$ -ТГК призводить до більшого метаболізму $\Delta 9$ -ТГК до 11-гідрокси метаболіту порівняно з прийомом шляхом куріння (або випаровування), що призводить до подібних концентрацій $\Delta 9$ -ТГК та 11-гідрокси $\Delta 9$ -ТГК у плазмі крові при пероральному прийомі порівняно з інгаляцією. Інформація з монографії, присвяченої дронабінолу, свідчить про те, що разові дози 2,5, 5 та 10 мг $\Delta 9$ -ТГК у здорових добровольців призводять до середніх значень Стх у плазмі 11-гідрокси $\Delta 9$ -ТГК 1,19 нг/мл (діапазон: 0,4-1,9 нг/мл), 2,23 нг/мл (діапазон: 0,7-3,7 нг/мл) та 7,51 нг/мл (діапазон: 2,25-12,8 нг/мл) відповідно.

Двічі на день дозування дронабінолу (індивідуальні дози 2,5, 5, 10 мг в/в) у здорових добровольців призводило до середніх значень Стх у плазмі крові 1,65 нг/мл (діапазон: 0,9-2,4 нг/мл) 3,84 нг/мл (діапазон: 1,5-6,1 нг/мл) та 7,95 нг/мл (діапазон: 4,8-11,1 нг/мл) 11-гідрокси $\Delta 9$ -ТГК, від-

повідно. Час досягнення Стах для 11-гідрокси- Δ^9 -ТГК коливався від 30 хв до 4 год, із середнім значенням приблизно 2,5 год. Важливо, що 11-гідрокси- Δ^9 -ТГК має психотоміметичні властивості, що дорівнюють властивостям Δ^9 -ТГК. Непсихоактивний 11-нор-9-карбокси- Δ^9 -ТГК є первинним кислот-ним метаболітом Δ^9 -ТГК, що виводиться із сечею, і це канабіноїд, який часто виявляють при судовому аналізі біологічних рідин.

Поліморфізми ізоферментів CYP також можуть впливати на фармакокінетику ТГК (та 11-нор-9-карбокси- Δ^9 -ТГК). Наприклад, у суб'єктів, гомозиготних за алельним варіантом CYP2C9*3, спостерігалася значно вищі максимальні концентрації Δ^9 -ТГК у плазмі крові, значно вища площа під кривою та значно знижений кліренс порівняно з гомозиготою CYP2C9*1 або гетерозиготою *1/*3.

Ксенобіотики не тільки метаболізуються CYPs, але й модулюють рівень експресії та активність цих ферментів, тому CYPs є центральною ланкою у взаємодії між ЛЗ та побічними реакціями. Поліароматичні вуглеводні, що містяться у тютюновому димі та димі конопель, індують експресію CYP1A2, тоді як Δ^9 -ТГК, КБД та КБН інгібують активність ферментів CYP1A1, 1A2 та 1B1. Також було показано, що КБД пригнічує утворення метаболітів Δ^9 -ТГК, що каталізуються CYP3A4, із меншим впливом на CYP2C9, але достатньою мірою для зменшення утворення 11-гідрокси ТГК.

Результати експериментів *in vitro* також свідчать про те, що Δ^9 -ТГК інгібує CYP3A4, CYP3A5, CYP2C9 і CYP2C19, тоді як КБД інгібує CYP2C19, CYP3A4 і CYP3A5; однак для інгібування потрібні вищі концентрації, ніж ті, що спостерігаються клінічно. Хоча лише в небагатьох клінічних дослідженнях спеціально намагалися оцінити взаємодію канабісу та ліків як таку, багато, якщо не більшість, досліджень, що вивчають терапевтичні ефекти канабісу (наприклад, куріння, випаровування або перорального прийому) та ліків на основі канабіноїдів (наприклад, дронабінолу, набілоу, набіксимолу), використовували пацієнтів, які одночасно приймали інші ліки (наприклад, нестероїдні протизапальні засоби, опіоїди, антидепресанти, протисудомні засоби, інгібітори протеаз) і, загалом, не повідомляли про значне збільшення випадків серйозних побічних ефектів, пов'язаних з поєднанням канабісу або канабіноїдів а цих інших ліків. Тим не менш, лікарі повинні ретельно спостерігати за пацієнтами, які одночасно вживають канабіс/канабіноїди та інші ліки, які метаболізуються вищезгаданими ферментами.

Інгаляція

Плазмові значення 11-гідрокси ТГК швидко з'являються і досягають піку незабаром після Δ^9 -ТГК, приблизно через 15 хв після початку куріння. Пікові концентрації 11-гідрокси ТГК у плазмі становлять приблизно 5-10 % від вихідного ТГК, а площа під кривою профілю цього метаболіту в середньому становить 10-20 % від вихідного ТГК. Аналогічні результати були отримані при внутрішньовенному введенні ТГК. Пікові значення концентрації 11-нор-9-карбонового ТГК у плазмі крові спостерігаються через 1,5-2,5 год після куріння і становлять приблизно третину від концентрації вихідного ТГК.

Орально

Після перорального прийому Δ^9 -ТГК, вихідний ТГК і його активний метаболіт 11-гідрокси- Δ^9 -ТГК (який за силою дії подібний до Δ^9 -ТГК або, можливо, вищий за нього) присутні в плазмі приблизно в однакових концентраціях. Плазмові рівні активного 11-гідрокси метаболіту, що досягаються при

пероральному прийомі, приблизно втричі вищі, ніж при курінні. Концентрації як вихідного препарату, так і метаболіту досягають піку приблизно через 2-4 год після перорального прийому і знижуються протягом декількох днів. Кліренс Δ^9 -ТГК та його гідроксиметаболіту в середньому становить близько 0,2 л/кг-год, але сильно варіює через складність розподілу канабіноїдів.

3.2.4. Виділення

Δ^9 - рівень ТГК у плазмі крові швидко знижується після припинення куріння. Середні концентрації ТГК у плазмі становлять приблизно 60 % і 20 % від пікових концентрацій ТГК у плазмі через 15 і 30 хв після куріння, відповідно, і нижче 5 нг/мл ТГК через 2 год після куріння. Виведення ТГК та його метаболітів відбувається через кал (65 %) та сечу (20 %). Через п'ять днів виводиться від 80 % до 90 % загальної дози. Тим не менш, ТГК від одноразового прийому може виявлятися в плазмі крові до 13 днів у хронічних курців, ймовірно, через тривале зберігання та вивільнення з жиру.

Після перорального прийому ТГК та його метаболіти також виводяться як з калом, так і з сечею. Екскреція з жовчю є основним шляхом виведення, причому близько половини радіоактивно міченої пероральної дози ТГК виводиться з калом протягом 72 год, на відміну від 10-15 %, що виводяться з сечею.

Зниження рівня Δ^9 -ТГК у плазмі крові є багатофазним, і оцінки термінального періоду напіввиведення Δ^9 -ТГК в організмі людини поступово зростають, оскільки аналітичні методи стають більш чутливими. Хоча дані щодо термінального періоду напіввиведення Δ^9 -ТГК варіюються, можна з упевненістю стверджувати, що в середньому він становить щонайменше чотири дні і може бути значно довшим. Варіабельність вимірювань термінального періоду напіввиведення пов'язана із залежністю цього показника від чутливості аналізу, а також від тривалості та часу проведення аналізів крові. Низькі рівні метаболітів ТГК були виявлені протягом більше п'яти тижнів у сечі та калі споживачів канабісу. Ступінь споживання Δ^9 -ТГК не впливає на період напіввиведення Δ^9 -ТГК із плазми.

РОЗДІЛ 4. Фізіологічні та психологічні аспекти

Розділ 4. Фізіологічні та психологічні аспекти

4.1. Вплив різних концентрацій фітоканабіноїдів

Існує лише кілька досліджень, які вивчають нейрофізіологічні, когнітивні, суб'єктивні або поведінкові ефекти зміни концентрації $\Delta 9$ -ТГК, КБД або інших канабіноїдів, таких як КБХ у канабісі. В одному дослідженні 24 здорові чоловіки та жінки, які повідомили, що вживали канабіс щонайменше 10 разів протягом життя, стали учасниками подвійного сліпого, плацебо-контрольованого, змішаного між- та внутрішньо-суб'єктного клінічного дослідження, яке показало, що навмисні систематичні зміни рівнів КБД або КБХ при курінні канабісу не були пов'язані з будь-якими значущими відмінностями в жодному з виміряних суб'єктивних, фізіологічних тестів або тестів на продуктивність. В іншому дослідженні суб'єктивні ефекти, пов'язані з курінням або пероральним прийомом рослинного матеріалу канабісу, безпосередньо порівнювали з ефектами, пов'язаними з курінням або пероральним прийомом $\Delta 9$ -ТГК (із використанням відповідних доз $\Delta 9$ -ТГК) нормальним, здоровим людям. Це подвійне сліпе, плацебо-контрольоване, перехресне клінічне дослідження в межах одного суб'єкта показало мало достовірних відмінностей між умовами вживання лише ТГК та цільної рослини канабісу. Автори також дійшли висновку, що інші канабіноїди, присутні в рослинному матеріалі канабісу, не впливають на суб'єктивні ефекти канабісу, але вони припустили, що зразки канабісу з вищим вмістом канабіноїдів або різним співвідношенням окремих канабіноїдів можуть давати різні результати, хоча жодних доказів на підтримку цього твердження в дослідженні не було надано. Вони також припустили, що цільнорослинний канабіс і лише ТГК можуть відрізнятися за іншими показниками, більш важливими для клінічних об'єктів (наприклад, спастичність або невропатичний біль). За винятком одного дослідження, в якому було виявлено відмінності між цільним екстрактом канабісу (тобто набіксимолом) і лише ТГК щодо знеболення болю при раку, жодні інші клінічні дослідження не вивчали цю можливість. В одному дослідженні порівнювали суб'єктивні та фізіологічні ефекти перорального прийому ТГК із ефектами набіксимолу у здорових людей. Автори повідомили про відсутність будь-якого модулюючого ефекту КБД (або інших компонентів канабісу) при низьких терапевтичних дозах канабіноїдів, за винятком можливої суб'єктивної «ейфорії». Інтернет-перехресне дослідження 1 877

осіб зі стажем вживання канабісу показало, що особи, які вказали на вживання канабісу з вищим співвідношенням КБД до ТГК, також повідомили про меншу кількість психотичних переживань (ефект, який зазвичай асоціюється з впливом вищих доз ТГК). Однак автори зазначили, що ефекти були тонкими. Дослідженню також заважала низка важливих методологічних питань, які вказують на те, що висновки слід інтерпретувати з обережністю. Таким чином, необхідне подальше ретельне дослідження для з'ясування впливу КБД а інших фітоканабіноїдів або терпеноїдів на фізіологічні та психічні ефекти, пов'язані з вживанням Δ^9 -ТГК, а також на будь-які медичні розлади. Наразі немає достатніх наукових та клінічних доказів, які б підтверджували твердження про те, що один сорт канабісу може бути більш корисним, ніж інший, при певних захворюваннях.

Більшість наявної інформації про гострі наслідки куріння канабісу походить із досліджень, проведених на рекреаційних споживачах, і значно менше інформації доступно з клінічних досліджень пацієнтів, які вживають канабіс у медичних цілях. Гострі ефекти вживання канабісу включають ейфорію, а також серцево-судинні, бронхолегеневі, очні, психологічні та психомоторні ефекти. Максимальна ейфорія зазвичай настає через 15 хв після куріння і, як правило, триває довше при пероральному вживанні. Однак деякі люди можуть відчувати дисфорію та тривогу. Вплив на серцево-судинну систему (тахікардія тощо) зменшується набагато швидше, оскільки ТГК розподіляється поза кровоносною системою. Тахікардія є найбільш послідовним із гострих фізіологічних ефектів, пов'язаних зі споживанням канабісу. зменшується набагато швидше, оскільки ТГК розподіляється поза кровоносною системою. Тахікардія є найбільш послідовним з гострих фізіологічних ефектів, пов'язаних зі споживанням канабісу.

Короткочасні психоактивні ефекти, пов'язані з курінням канабісу у рекреаційних споживачів, включають вищезгадану ейфорію, а також розслаблення, спотворення часу, інтенсифікацію звичайних сенсорних відчуттів (таких як їжа, перегляд фільмів і прослуховування музики) і втрату заборон, що може призвести до сміху. За цим слідує депресивний період. Хоча існує певна непослідовність у повідомленнях щодо гострого впливу канабісу на пам'ять і моторику, більшість оглядів відзначають, що вживання канабісу пов'язане з погіршенням виконання різноманітних когнітивних завдань і завдань на короткочасну пам'ять. Рівні Δ^9 -ТГК у плазмі після куріння мають залежний від дози, часу та концентрації вплив на когнітивні функції. Керування автомобілем та робота зі складними механізмами, включаючи літаки, можуть бути значно погіршені.

У таблиці 2, адаптованій з огляду, наведено деякі фармакологічні ефекти канабісу в терапевтичному діапазоні доз. Багато ефектів є двофазними, із підвищеною активністю при гострому вживанні або менших дозах, і зниженою активністю при більших дозах або хронічному вживанні. Ефекти сильно відрізняються у різних людей і можуть бути сильнішими у важкохворих, людей похилого віку або тих, хто приймає інші препарати.

Таблиця 2

Фармакологічна дія канабісу

Система/ефект організму	Деталізація ефектів
ЦНС	
Психологічний	Ейфорія, дисфорія, тривога, деперсоналізація, приступ або загострення психозу
Сприйняття	Підвищене чуттєве сприйняття, спотворення відчуття простору і часу, галюцинації, хибні уявлення
Заспокійливе	Загальне пригнічення ЦНС; сонливість, сонливість; адитивна дія з іншими депресантами ЦНС (опіоїди/алкоголь) Фрагментація думок, помутніння свідомості, погіршення пам'яті, глобальне
Когнітивні функції	погіршення продуктивності, особливо при виконанні складних відповідальних завдань Координація, атаксія, дизартрія, слабкість
Рухова функція	Помірний ефект при хронічному нераковому болю
Анальгетик	Спостерігається при гострих дозах. Толерантність може виникнути
Проти нудоти/протиблювотні; гіперблювотні	при хронічному застосуванні. Гіперемія може спостерігатися при підвищених дозах або хронічному застосуванні
Апетит	Підвищене чуттєве сприйняття, спотворення відчуття простору і часу, галюцинації, хибні уявлення До більшості поведінкових та соматичних ефектів, включаючи
Толерантність	«високий» (при хронічному вживанні) Залежність була отримана експериментально і спостерігалася клінічно після тривалої інтоксикації. Абстиненція призводить до симптомів відміни, які можуть включати гнів, тривогу, неспокій, дратівливість, пригнічений настрій, порушення сну, дивні сновидіння, зниження апетиту та втрату ваги
СЕРЦЕВО-СУДИННА ТА ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНА СИСТЕМА	
Частота серцевих скорочень/ритм	Тахікардія при гострому дозуванні; толерантність розвивається при хронічному впливі. Передчасні скорочення шлуночків, фібриляція передсердь, шлуночкова аритмія також спостерігається при застосуванні гострих доз
Периферичний кровообіг	Вазодилатація, почервоніння кон'юнктиви, гіпертензія в положенні лежачи, постуральна гіпотензія
Серцевий викид	Збільшення серцевого викиду і потреби міокарда в кисні
Церебральний кровотік	Підвищується при гострому вживанні, знижується при хронічному вживанні, варіації залежать від регіону Підвищений ризик гострого інфаркту міокарда протягом 1 години після
Інфаркт міокарда	куріння канабісу, особливо у особи з наявними серцево-судинними захворюваннями Підвищений ризик виникнення інсульту після гострого епізоду куріння
Інсульт	канабісу

Система/ефект організму	Деталізація ефектів
ДИХАЛЬНА СИСТЕМА	
Канцерогенез/ мутагенез	Дим конопель містить багато тих самих хімічних речовин, що й тютюновий дим, а конденсати диму конопель є більш цитотоксичними та мутагенними, ніж конденсати тютюнового диму Суперечливі докази зв'язку між курінням канабісу та раком
Гістопатологічні зміни запалення	Хронічне куріння канабісу асоціюється з гістопатологічними змінами в легенях (гіперплазія базальних клітин, розшарування, гіперплазія келихоподібних клітин, дезорганізація клітин, запалення, базальні потовщення мембрани та плоскоклітинна метаблізація). Тривале куріння, пов'язане з кашлем, підвищене виділення мокротиння та хрипи
Бронходилатація	Гострий вплив спричиняє дилатацію, яка може бути зворотною при хронічному впливі (куріння) Гострий, низькорівневий вплив, можливо, стимулюючий; тривале, інтенсивне куріння, можливо, пов'язане зі збільшеною обструкцією та зниженою функцією легень
ШЛУНКОВО-КИШКОВА СИСТЕМА	
Загальна фармакологічна дія	Зниження моторики шлунково-кишкового тракту, зменшення секреції, зменшення випорожнення шлунка/товстої кишки, протизапальна дія
Печінка	Підвищений ризик розвитку стеатозу/фіброзу печінки, особливо у пацієнтів з гепатитом С. Підвищення прихильності до лікування гепатиту С, що призводить до потенційного стійкого відсутності виявлених рівнів вірусу гепатиту С Гострий ризик панкреатиту при хронічному, інтенсивному, щоденному вживанні
Підшлункова залоза	
ОПОРНО-РУХОВИЙ АПАРАТ	
Загальна фармакологічна дія	Можливий позитивний ефект при хронічному болю від ревматоїдного артриту (РА) та фіброміалгії. Може послаблювати спастичність при розсіяному склерозі (РС). Може негативно впливати на загоєння кісток
ОКО	
Загальна фармакологічна дія	Комплексні імуномодулюючі ефекти з пригнічувальною та/або стимулюючою дією (гостре та хронічне дозування)
РЕПРОДУКТИВНА СИСТЕМА	
Чоловіки	При хронічному застосуванні: антиандрогенна дія, зменшення кількості сперматозоїдів і рухливості сперматозоїдів, зміна на морфологію сперматозоїдів у тварин (і можливо у людей). Можливий інгібіючий вплив на сексуальну поведінку у чоловіків
Жінки	Ефекти непереконливі у жінок (можливо, через толерантність), але зміни менструального циклу, пригнічення овуляції та комплексний вплив на секрецію пролактину спостерігалися у самок тварин. Дозозалежний стимулюючий або інгібіючий вплив на сексуальну поведінку у жінок.

4.2. Толерантність, залежність та синдром відміни

Толерантність, за визначенням Комітету зв'язку з питань болю та залежності (спільного комітету з представниками Американського товариства болю, Американської академії медицини болю та Американського товариства медицини залежності), – це стан адаптації, при якому вплив препарату викликає зміни, що призводять до зменшення одного або декількох ефектів ЛЗ із плином часу.

Толерантність до дії канабісу або канабіноїдів, як видається, є результатом переважно фармакодинамічних, а не фармакокінетичних механізмів. Доклінічні дослідження вказують на те, що фармакодинамічна толерантність в основному пов'язана зі зміною доступності канабіноїдних рецепторів, головним чином, рецептора CB1, для отримання сигналу. Існує два незалежних, але взаємопов'язаних молекулярних механізми, що спричиняють ці зміни: десенсibilізація рецептора (або від'єднання рецептора від внутрішньоклітинних подій передачі сигналу) та зниження регуляції рецептора (внаслідок інтерналізації та/або деградації рецептора). Крім того, у межах мозку толерантність варіює в різних регіонах, що свідчить про наявність клітинних і тканинних механізмів, які регулюють десенсibilізацію/пониження регуляції. Це може бути справедливим і для інших тканин або органів, пояснюючи, чому розвивається толерантність до деяких ефектів канабісу та канабіноїдів, але не до інших. У моделях на тваринах ступінь і часовий перебіг толерантності залежать від використовуваного виду, типу канабіноїдного ліганду, дозування і тривалості лікування, а також від методів, що застосовуються для визначення толерантності. Фармакокінетична толерантність (включаючи зміни в абсорбції, розподілі, біотрансформації та виведенні) також була задокументована, але, очевидно, проявляється в меншій мірі, ніж фармакодинамічна толерантність. У клінічних умовах толерантність до ефектів канабісу або канабіноїдів потенційно може бути мінімізована шляхом поєднання нижчих доз канабісу або канабіноїдів з одним або декількома додатковими терапевтичними препаратами.

Толерантність до більшості ефектів канабісу та канабіноїдів може розвинутиися вже після кількох доз, і вона також швидко зникає після припинення вживання. У здорових людей розвивається толерантність до впливу канабісу на настрій, ВOT, електроенцефалограму, психомоторну активність, нудоту, а також на серцево-судинну систему. Існують також деякі докази того, що може розвинутиися толерантність до впливу канабісу на сон. Як зазначалося вище, динаміка толерантності до різних ефектів відрізняється; толерантність до деяких ефектів розвивається легше і швидше, ніж до інших. Дослідження за допомогою позитронно-емісійної томографії у хронічних щоденних курців канабісу показало оборотне та регіонально селективне зниження регуляції канабіноїдних рецепторів головного мозку CB1. Цей висновок може допомогти пояснити результати, отримані в раніше опублікованому подвійному сліпому, рандомізованому, плацебо-контрольованому дослідженні, яке показало, що суб'єкти, які повідомили про часте вживання канабісу (часто визначається в цьому дослідженні як позитивний результат токсикологічного тесту на канабіс під час скринінгу, щонайменше 10 випадків вживання канабісу безпосередньо перед початком дослідження та відповідність критеріям діагностичний і статистичний посібник із психічних розладів (DSM-IV) для розладу, пов'язаного з вживанням канабісу) демонстрували притуплену реакцію на психотоміметичні, когнітивні, анксиогенні та кортизоліподібні ефекти ТГК порівняно з контрольною групою, але, зокрема, не на його ейфорійні ефекти. В іншому дослідженні повідомляється, що толерантність до деяких ефектів канабісу, включаючи толерантність до «ейфорії», розвивалася як при пероральному прийомі ТГК (30 мг; чотири рази на день; загальна добова доза 120 мг), так і при отриманні приблизно еквівалентної дози шляхом куріння.

(3,1 % ТГК сигарети; чотири рази на день). Цікаво, що не було виявлено зменшення ефекту стимуляції апетиту при обох способах вживання. В іншому дослідженні повідомляється, що толерантність до деяких ефектів канабісу, включаючи толерантність до «ейфорії», розвивалася як при пероральному прийомі ТГК (30 мг; чотири рази на день; загальна добова доза 120 мг), так і при отриманні приблизно еквівалентної дози шляхом куріння (3,1 % ТГК сигарети; чотири рази на день). Цікаво, що не було виявлено зменшення ефекту стимуляції апетиту при обох способах вживання. Неконтрольоване, відкрите розширене дослідження початкового п'ятиденного рандомізованого дослідження набіксимолу у пацієнтів з РС і центральним невропатичним болем показало відсутність фармакологічної толерантності (вимірюваної за зміною середньодобової дози набіксимолу) навіть після майже дворічного періоду лікування в групі відібраних пацієнтів. Інше довготривале, відкрите розширене дослідження набіксимолу у пацієнтів зі спастичністю, спричиненою РС, підтвердило ці результати, також повідомивши про відсутність фармакологічної толерантності (вимірюваної за зміною середньодобової дози набіксимолу) після майже одного року лікування.

Залежність і синдром відміни

Залежність можна розділити на два незалежних, але в певних ситуаціях взаємопов'язаних понят-

тя: фізична залежність і психологічна залежність (тобто адикція). За визначенням Комітету зі зв'язку з питань болю та залежності, фізична залежність – це стан адаптації, що проявляється специфічним для певного класу наркотиків синдромом відміни, який може бути викликаний різким припиненням прийому, швидким зменшенням дози, зниженням рівня наркотику в крові та/або введенням антагоніста. Психологічна залежність (тобто адикція) – це первинне, хронічне, нейробіологічне захворювання, на розвиток і прояви якого впливають генетичні, психосоціальні та середовищні фактори, і яке характеризується поведінкою, що включає один або декілька з наступних симптомів: порушення контролю над вживанням наркотиків, компульсивне вживання, постійне вживання незважаючи на шкоду, і потяг. У DSM-IV-TR термін «залежність» тісно пов'язаний з поняттям адикції, яка може включати або не включати фізичну залежність і характеризується вживанням, незважаючи на шкоду, і втратою контролю за вживанням.

Існують докази того, що залежність від канабісу (фізична та психологічна) виникає, особливо при хронічному зловживанні. Ендоканабіноїдна система бере участь у формуванні та підтримці поведінки, пов'язаної з вживанням наркотиків, а також у різних фізіологічних і поведінкових процесах, пов'язаних з психологічною залежністю або звиканням. Фізична залежність найчастіше проявляється у появі симптомів відміни при різкому припиненні або припиненні вживання. Симптоми відміни, пов'язані з припиненням вживання канабісу (перорального або куріння), з'являються протягом 1-2 днів після припинення; пік ефекту зазвичай припадає на період з 2 по 6 день, а більшість симптомів зникає протягом 1-2 тижнів. Найпоширеніші симптоми включають гнів або агресію, дратівливість, тривогу, нічні кошмари/дивні сни, безсоння/труднощі зі сном, потяг, головний біль, неспокій, а також зниження апетиту або втрату ваги. Інші симптоми включають пригнічений настрій, озноб, біль у шлунку, тремтіння і пітливість.

Роль ендоканабіноїдної системи описана в таблиці 3.

Таблиця 3

Фізіологічні дії та процеси, які регулюються ендоканабіноїдною системою

Система	Дія/роль
Нервова система	• розвиток нервової системи у внутрішньоутробному періоді та його дозрівання • модуляція когнітивних функцій (включаючи пам'ять) і навчання • контроль рухових функцій • регулювання енергетичного менеджменту організму (апетит, енерговитрати) • регулювання системи винагород та залучення до розвитку залежностей • нормалізація добового ритму і сну • ноцицепція • нейропротекторний ефект • регуляція функції гематоенцефалічного бар'єру
Серцево-судинна система	• негативний інотропний ефект • розширення судин • кардіопротекторний ефект
Репродуктивна система	• сперматогенез • функціонування та фізіологічний розвиток плаценти • імплантація ембріона та його розвиток • збереження вагітності та попередження передчасних пологів • кровотворення
Імунна та кровотворна системи	• дозрівання В-лімфоцитів • регуляція дії ефекторних клітин (наприклад, нейтрофілів, моноцитів, макрофагів, мікроглії) • вплив на розвиток адаптаційного імунітету (Т-лімфоцити, NK-клітини, дендритні клітини) • вироблення антитіл • імуносупресія/розвиток імунної толерантності • моторна функція травної системи (спазмолітична дія)
Травна система	• процеси травлення • виділення гормонів у травній системі • функціонування кишкового бар'єру • ліпідний обмін печінки • регуляція процесів фіброзу в печінці • запобігання інсулінорезистентності та підвищення толерантності до глюкози
Ендокринна система	
Кістково-м'язова система	• регуляція тону скелетних м'язів • вплив на функцію остеобластів і остеокластів, а також на остеогенез і остеоліз
Шкіра	• регулювання циклу оновлення епідермісу • гальмування запальних процесів • інше: – вплив на функцію мітохондрій – виробництво енергії шляхом реакцій окислення та форфорилування

РОЗДІЛ 5. Медичне застосування

Розділ 5.

Медичне застосування

5.1. Призначення медичного канабісу

Первинне призначення ЛЗ на основі канабісу має здійснюватися лікарем, що надає медичну допомогу пацієнту. Остаточне рішення стосовно вибору конкретної клінічної процедури або плану лікування повинен приймати лікар з урахуванням клінічного стану пацієнта та можливостей для проведення діагностики та лікування у конкретному закладі охорони здоров'я.

ЛЗ канабісу призначають пацієнтам за наявності захворювань та станів, що визначені в Переліку захворювань та станів, за наявності яких призначаються ЛЗ, які можуть виготовлятися в умовах аптеки з рослинної субстанції канабісу, затвердженого наказом МОЗ України та за наявності одного з таких випадків:

- використання ЛЗ, що зареєстровані та внесені до Державного реєстру ЛЗ України відповідно до вимог законодавства, не забезпечує досягнення очікуваного терапевтичного ефекту
- використання ЛЗ, що зареєстровані та внесені до Державного реєстру ЛЗ України відповідно до вимог законодавства, викликає побічні реакції, які погано переносяться пацієнтом.

ЛЗ канабісу є у формі олійного розчину для перорального застосування, сублінгвальні краплі та капсули. Такі лікарські форми дозволяють точно та легко контролювати дозування ЛЗ канабісу, їх використання є простим та суспільно прийнятним, а також мають порівняно низький ризик зловживань. Особливості призначення та медичного застосування ЛЗ канабісу були розроблені з урахуванням матеріалів інструкцій до медичного застосування зареєстрованих ЛЗ канабісу в інших країнах.

Відпуск таких ЛЗ здійснюватиметься на підставі електронного рецепта від лікаря та реєструватиметься в електронній системі охорони здоров'я (відповідно до Порядку ведення Реєстру медичних записів, записів про направлення та рецептів в електронній системі охорони здоров'я, затвердженого наказом МОЗ України).

Електронний рецепт виписується на кожне найменування ЛЗ за міжнародною непатентованою назвою із зазначенням форми випуску та дози або на кожну назву МВ окремо.

Після виписування електронного рецепта пацієнту (його представнику) надається інформація про номер виписаного електронного рецепта та код підтвердження для відпуску з аптечного закладу за електронним рецептом ЛЗ та МВ.

За запитом пацієнта (його представника) йому надається інформаційна довідка в паперовій формі, що сформована системою та містить відомості про номер виписаного електронного рецепта, код підтвердження, дату виписування електронного рецепта, а також інформацію про виписаний ЛЗ або МВ (далі – інформаційна довідка).

З метою виїзду з території України за запитом пацієнта (його представника) після виписування електронного рецепта на наркотичний (психотропний) ЛЗ йому надається інформаційна довідка, що засвідчується в обов'язковому порядку підписом та особистою печаткою лікаря, який виписав електронний рецепт.

Забороняється виписувати рецепти на ЛЗ, визначені у переліку ЛЗ за міжнародними непатентованими назвами, на які не дозволяється виписувати рецепти, що використовуються для всіх видів наркоз (інгальційного, неінгальційного, ввідного) при хірургічних та діагностичних втручаннях.

Строк дії рецепта з дати його виписування становить:

— для паперових рецептів на спеціальних рецептурних бланках та електронних рецептів на

наркотичні (психотропні) ЛЗ – 10 календарних днів;

— для паперових рецептів на рецептурних бланках та електронних рецептів на ЛЗ (крім наркотичних (психотропних) ЛЗ та ЛЗ, та МВ – 30 календарних днів.

Датою виписування електронного рецепта є дата накладення лікарем кваліфікованого електронного підпису на електронний рецепт в системі. Рецепт, який виписано з порушенням вимог та/або який містить несумісні ЛЗ та/або помилки, зокрема в дозі ЛЗ, та/або строк дії якого закінчився, вважається недійсним. Суб'єкт господарювання, медичний працівник якого виписав рецепт з порушенням вимог, та/або який містить несумісні ЛЗ та/або помилки, зокрема в дозі ЛЗ, зобов'язаний забезпечити виписування нового рецепта для пацієнта.

Особливості виписування рецептів для деяких категорій пацієнтів

Наркотичні (психотропні) ЛЗ виписуються пацієнтам в обсягах, що не перевищують потреби, визначеної відповідно до Порядку придбання, перевезення, зберігання, відпуску, використання та знищення наркотичних засобів, психотропних речовин і прекурсорів у закладах охорони здоров'я, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України (КМУ) від 13 травня 2013 року № 333.

У разі проведення замісної підтримувальної терапії осіб з розладами психіки та поведінки внаслідок вживання опіоїдів відповідно до Порядку проведення замісної підтримувальної терапії осіб із психічними та поведінковими розладами внаслідок вживання опіоїдів, затвердженого наказом МОЗ України від 27 березня 2012 року № 200, зареєстрованого в Міністерстві юстиції України 05 червня

2012 року за № 889/21201 (у редакції наказу МОЗ України від 16 листопада 2020 року № 2630), електронний рецепт на наркотичний (психотропний) ЛЗ виписується пацієнту з посиланням на план лікування, зазначений як призначення в медичному записі, а новий електронний рецепт на наркотичний (психотропний) ЛЗ з однаковою міжнародною непатентованою назвою виписується пацієнту не раніше, ніж за три дні до зазначеної в Реєстрі дати закінчення попереднього курсу лікування пацієнта за електронним рецептом на такий ЛЗ.

Порядок відпуску ЛЗ і МВ з аптек та їхніх структурних підрозділів

ЛЗ та МВ за електронними рецептами відпускаються з обов'язковим внесенням фармацевтом, асистентом фармацевта медичного запису про погашення рецепту до Реєстру медичних записів, записів про направлення та рецептів в електронній системі охорони здоров'я відповідно до Порядку ведення Реєстру медичних записів, записів про направлення та рецептів в електронній системі охорони здоров'я, затвердженого наказом МОЗ України від 28 лютого 2020 року № 587, зареєстрованого в Міністерстві юстиції України 05 березня 2020 року за № 236/34519. Фармацевти, асистенти фармацевтів отримують інформацію від споживача про номер виписаного електронного рецепта та код підтвердження для відпуску з аптечного закладу за електронним рецептом ЛЗ та МВ.

Відпуск ЛЗ за рецептом здійснюється з урахуванням норм відпуску, а саме гранично допустимої для відпуску кількості ЛЗ на один рецепт. За потреби допускається порушення вторинної промислової упаковки для відпуску меншої кількості ЛЗ. Порушення первинної упаковки ЛЗ не дозволяється.

В аптечному закладі залишаються і зберігаються паперові рецепти на відпущені ЛЗ та МВ, п'ять років (не враховуючи поточного року) на наркотичні (психотропні) ЛЗ, зокрема які відпущено на пільгових умовах або які підлягали реімбурсації.

Електронні рецепти зберігаються в системі. Під час відпуску ЛЗ чи МВ на підставі електронного рецепта робиться відповідний запис у Реєстрі. Повторний відпуск ЛЗ чи МВ на підставі такого електронного рецепту заборонено.

ЛЗ канабісу може призначати лікар з надання первинної медичної допомоги або лікар із надання спеціалізованої медичної допомоги. Лікуючий лікар перед призначенням пацієнту ЛЗ канабісу повинен:

- перевірити інформацію щодо взаємодії ЛЗ канабісу з іншими ЛЗ та продуктами харчування, що приймає пацієнт
- внести до первинної медичної документації пацієнта інформацію, що підтверджує наявність одного з випадків, якщо використання ЛЗ не забезпечує досягнення очікуваного терапевтичного ефекту та/або викликає побічні реакції, які погано переносяться пацієнтом
- внести до електронної системи охорони здоров'я інформацію щодо захворювань та станів пацієнта, які стали підставою для призначення йому ЛЗ канабісу
- повідомити пацієнта, який досяг повноліття, або батьків (усиновлювачів), опікунів дитини про:
 - можливі наслідки для здоров'я у разі застосування ЛЗ канабісу, зокрема щодо показань та протипоказань, а також можливих небажаних реакцій, у тому числі звикання, резистентність, що можуть мати місце при застосуванні ЛЗ канабісу відповідно до ре-

- комендованих лікарем дозування та способу застосування
- необхідність продовження прийому інших ЛЗ, що використовуються для лікування
- основного захворювання (за їх наявності)
- вплив ЛЗ канабісу, що містять ТГК на швидкість і точність реакції, як наслідок, – необхідність уникнення керування автомобільним транспортом і зайняття іншими потенційно небезпечними видами діяльності, що потребують швидкості психомоторних реакцій
- необхідність звернення до лікуючого лікаря у разі виникнення побічних реакцій.

При призначенні та моніторингу ЛЗ на основі канабісу враховують:

- поточне та минуле використання канабісу
- історія зловживання психоактивними речовинами, включаючи незаконне вживання канабісу
- потенційна залежність, перенаправлення та неправильне використання
- психічне здоров'я та анамнез, зокрема, порушення функції печінки, порушення функції нирок,
- серцево-судинні захворювання
- потенціал взаємодії з іншими ЛЗ, наприклад, депресантами ЦНС та іншими центрально активними препаратами, протиепілептичними засобами та гормональними контрацептивами
- вагітність та годування груддю (існують обмежені дані щодо безпеки ЛЗ на основі канабісу у період вагітності та годування груддю).

При призначенні ЛЗ на основі канабісу для немовлят, дітей та молодих людей особливу увагу слід звернути на:

- потенційний вплив на психологічний, емоційний та когнітивний розвиток
- потенційний вплив седації
- потенційний вплив на структурний та функціональний розвиток мозку.

При призначенні ЛЗ на основі канабісу порадьте людям відмовитися від будь-якого непризначеного канабісу. Лікарі, які виписують рецепти, повинні записувати деталі лікування, клінічні результати та побічні ефекти для людей, яким призначають ЛЗ на основі канабісу, використовуючи місцеві або національні реєстри, якщо такі є.

Перш ніж призначати ЛЗ на основі канабісу, обговоріть з людьми:

- потенційні переваги та шкода, включаючи будь-який ризик залежності або взаємодії з іншими ЛЗ
- статус ліцензування ЛЗ
- як довго вони можуть приймати ліки
- скільки часу займе робота
- для чого його призначили і як його приймати
- як це може вплинути на їхню здатність керувати автомобілем необхідність перед виїздом за кордон отримати консультацію щодо законності ЛЗ на основі канабісу в інших країнах
- важливість не дозволяти іншим користуватися призначеними ліками

Перелік захворювань та станів, за наявності яких призначаються ЛЗ, які можуть виготовлятися в умовах аптеки з рослинної субстанції канабісу:

- хронічний або нейропатичний біль (R52.2)* та/або спастичність (R25.2), які викликані такими захворюваннями, як:
 - злоякісні новоутворення (C00-C97)
 - діабетична нейропатія (E10.4, E11.4, E12.4, E13.4, E14.4)
 - РС (G35)
 - ураження трійчастого нерва (G50)
 - ураження лицевого нерва (G51)
 - невралгії внаслідок оперізуючого лишая (G53.0)
 - ураження нервових корінців та сплетінь (G54)
 - компресія нервових корінців та сплетінь при хворобах (G55)
 - мононевропатії верхньої кінцівки (G56)
 - мононевропатії нижньої кінцівки (G57)
 - полінейропатії та інші ураження периферичної нервової системи (G60-G64)
 - церебральний параліч та інші паралітичні синдроми (G80- G83)
 - травми спинного мозку (S14.0, S14.1, S 14.7, S24.0, S24.1, S24.7, S34.0, S34.1, S34.3, S34.7, T09.3, T91.3)
 - внутрішньочерепні травми (S06)
 - нудота та блювання (R11), що викликані проведенням хіміотерапії (Z51.1) під час лікування новоутворень (C00-C97)
 - хвороба Паркінсона (ХП) (G20)
 - комбінований голосовий тик з множинними руховими тиками (синдром де ля Туретта) (F95.2)
 - рефрактерна (фармакорезистентна) епілепсія (G40-G41)
- за захворювання, що спричиняють судомні напади у дитячому віці, такі як синдром Леннокса – Гасто (G40.4), синдром Драве (G40.4), туберозний склероз (Q85.1)
- втрата ваги, пов'язана з анорексією (R63.0) у пацієнтів з хворобами, зумовленими ВІЛ (B20-B24)
- інші захворювання (A00–T98)**

*У дужках після назв захворювань та станів зазначені коди згідно з Міжнародним статистичним класифікатором хвороб та споріднених проблем охорони здоров'я Десятого перегляду.

** Умови призначення ЛЗ канабіса здійснюються виключно за наявності висновку лікарсько-консультативної комісії клінічної бази закладів медичної освіти, університетської клініки або лікарні та відповідних рекомендації в галузевих стандартах в сфері охорони здоров'я або в наукових публікаціях, що опубліковані в наукових виданнях, які індексуються у базах даних Web of Science Core Collection та/або Scopus і ґрунтуються на результатах клінічних випробувань.

5.2. Протипоказання (запобіжні заходи)

Протипоказання, які застосовуються до тих, хто розглядає можливість використання рецептур-

ної терапії на основі канабіноїдів, також застосовуються до тих, хто розглядає можливість вживання канабісу. Наразі не існує жодних клінічних рекомендацій щодо моніторингу пацієнтів, які вживають канабіс у терапевтичних цілях.

Співвідношення ризик/користь від вживання канабісу слід ретельно оцінювати у пацієнтів із зазначеними нижче захворюваннями через індивідуальну варіацію реакції та толерантності до його ефектів, а також через труднощі з дозуванням:

- канабіс не слід вживати особам молодше 18 років, а також пацієнтам, які мають в анамнезі підвищену чутливість до будь-якого канабіноїду або до куріння. Негативний вплив вживання канабісу на психічне здоров'я є більшим у період розвитку, особливо в підлітковому віці, ніж у дорослому віці
- канабіс не слід вживати пацієнтам з важкими серцево-легеневими захворюваннями через можливу гіпотензію, гіпертензію, непритомність або тахікардію
- пацієнтам з дихальною недостатністю, такою як астма або хронічна обструктивна хвороба легень, не рекомендується курити коноплю
- канабіс не слід вживати пацієнтам з важкими захворюваннями печінки або нирок. Пацієнтам з хронічним гепатитом С слід наполегливо рекомендувати утримуватися від щоденного вживання канабісу, оскільки було доведено, що це є предиктором вираженості стеатозу у цих осіб
- канабіс не слід вживати пацієнтам з особистим анамнезом психічних розладів (особливо шизофренії) або сімейним анамнезом шизофренії
- канабіс слід з обережністю застосовувати пацієнтам, які зловживають психоактивними речовинами в анамнезі, включаючи зловживання алкоголем, оскільки такі особи можуть бути більш схильні до зловживання канабісом, який сам по собі є речовиною, що часто є предметом зловживання
- пацієнти з манією або депресією, які вживають канабіс або канабіноїди, повинні перебувати під ретельним психіатричним наглядом
- канабіс слід з обережністю застосовувати пацієнтам, які отримують супутню терапію седативно-снотворними або іншими психоактивними препаратами, через потенційну можливість адитивного або синергічного пригнічення ЦНС або психоактивних ефектів. Канабіс також може посилювати депресивну дію алкоголю на ЦНС та збільшувати частоту побічних ефектів. Пацієнтів слід проінформувати про негативний вплив канабісу/канабіноїдів на пам'ять та повідомляти про будь-які психічні або поведінкові зміни, що виникають після вживання канабісу
- канабіс не рекомендується жінкам репродуктивного віку, які не приймають надійних контрацептивів, а також тим, хто планує вагітність, вагітним або жінкам, які годують груддю.

Відповідно до Наказу МОЗ України призначення ЛЗ канабісу не дозволяється для:

- вагітних та жінок, які годують груддю (у разі використання ЛЗ із ТГК)
- пацієнтів з відомою чи підозрюваною особистою або сімейною історією шизофренії чи іншого психотичного розладу, а також у разі наявності у пацієнта тяжких розладів особистості, крім депресії, пов'язаної з основним захворюванням (у разі використання ЛЗ із ТГК)

— пацієнтів, що мають підвищену чутливість до канабіноїдів або будь-якої іншої допоміжної речовини ЛЗ.

Пацієнтам, що мають помірні або тяжкі порушення функції печінки, не рекомендується призначати ЛЗ канабісу або ж їх доза має бути зменшена. Використання ЛЗ канабіса має бути припинено, якщо протягом 4-12 тижнів не досягнуто бажаного терапевтичного ефекту або якщо побічні реакції (у тому числі пов'язані з психічним станом) є серйозними.

Використання ЛЗ канабіса має бути припинено, якщо протягом 4-12 тижнів не досягнуто бажаного терапевтичного ефекту або якщо побічні реакції (у тому числі пов'язані з психічним станом) є серйозними.

Призначення ЛЗ канабіса пацієнтам, здійснюється виключно за наявності висновку лікарсько-консультативної комісії закладу охорони здоров'я, який є структурним підрозділом закладу вищої освіти (закладу післядипломної освіти) або клінічною базою та до складу якої входять наукові та/або науково-педагогічні працівники. Підставою для призначення ЛЗ канабіса пацієнтам, що мають захворювання, визначені в Переліку захворювань та станів, є наявність відповідних рекомендацій в галузевих стандартах в сфері охорони здоров'я або в наукових публікаціях, що опубліковані в наукових виданнях, які індексуються у базах даних Web of Science Core Collection та/або Scopus та ґрунтуються на результатах клінічних випробувань.

5.3. Опис клінічних доказів та рекомендацій

Антинеопластичні властивості

Ряд досліджень вказує на участь ендоканабіноїдної системи в патофізіології раку. Загалом ендоканабіноїди мають захисну дію проти канцерогенезу, а належна регуляція місцевого тону ендоканабіноїдів, ймовірно, є важливим фактором у контролі злоякісності різних видів раку. У порівнянні зі здоровими тканинами, рівні ендоканабіноїдів виявляються підвищеними в гліобlastомах, менінгіомах, аденомах гіпофіза, карциномах простати і товстої кишки, а також саркомах ендометрія. Рівні експресії канабіноїдних рецепторів також по-різному регулюються в нормальних і злоякісних клітинах, причому підвищення або зниження рівнів цих рецепторів залежить від типу раку. Такі відмінності в рівнях ендоканабіноїдів і в характері експресії канабіноїдних рецепторів при різних типах раку відображають складну роль ендоканабіноїдної системи при раку і, ймовірно, створюють проблеми для потенційних терапевтичних підходів. Тим не менш, ряд доклінічних досліджень показав, що ендоканабіноїди, деякі синтетичні агоністи канабіноїдів і деякі фітоканабіноїди можуть пригнічувати ріст пухлин і прогресування багатьох видів раку за допомогою різних механізмів, включаючи стимуляцію апоптозу, зупинку/пригнічення клітинного циклу і запобігання метастазуванню шляхом пригнічення інвазії, міграції та неоангіогенезу пухлин.

Загалом, антинеопластичні ефекти $\Delta 9$ -ТГК є двофазними: нижчі дози (до 100 нМ), порівнянні з тими, що зазвичай спостерігаються в клінічних або терапевтичних умовах, вважаються проліферативними; вищі дози (понад 100 нМ) вважаються антипроліферативними, хоча були відмічені і винятки. Крім того, концентрації канабіноїдів вище 100 нМ, тобто на два порядки вище середньої афінності цих рецепторів до канабіноїдів, ймовірно, спричиняють нецільові, незалежні від рецепторів ефекти. Для порівняння, разові пероральні дози дронабіолу ($\Delta 9$ -ТГК) 2,5, 5 і 10 мг були пов'язані

з середніми піковими концентраціями $\Delta 9$ -ТГК у плазмі крові 0,65, 1,83 і 6,22 нг/мл відповідно. Ці концентрації відповідають концентраціям 0,002, 0,006 і 0,02 мкМ (або 2, 6 і 20 нМ) $\Delta 9$ -ТГК. Подвоєння цих добових пероральних доз асоціюється із середніми піковими концентраціями $\Delta 9$ -ТГК у плазмі 1,3, 2,9 і 7,9 нг/мл $\Delta 9$ -ТГК відповідно, що відповідає 0,004, 0,009 і 0,03 мкМ (або 4, 9 і 30 нМ) $\Delta 9$ -ТГК. Безперервне дозування протягом семи днів із дози 20 мг дронабінолу (загальна добова доза 40-120 мг дронабінолу) давали середню концентрацію $\Delta 9$ -ТГК у плазмі ~20 нг/мл або ~0,06 мкМ (60 нМ) $\Delta 9$ -ТГК. Викурювання 1 г канабісу, що містить 12,5 % $\Delta 9$ -ТГК, можна припустити, виходячи з літературних даних, що пікові концентрації $\Delta 9$ -ТГК у плазмі становлять від 50 до 100 нг/мл або більше. Такі концентрації $\Delta 9$ -ТГК у плазмі відповідають 0,16 і 0,32 мкМ (або 160 і 320 нМ) $\Delta 9$ -ТГК відповідно. Відомо, що плазмові концентрації $\Delta 9$ -ТГК широко варіюють у різних людей і знижуються швидше при курінні, ніж припероральному прийомі. Що стосується доз, виражених у мг/кг маси тіла, то добова пероральна доза 2,5 мг дронабінолу ($\Delta 9$ -ТГК) може відповідати дозі приблизно 0,04 мг/кг (за умови маси тіла 70 кг), тоді як добова пероральна доза 40 мг дронабінолу буде відповідати дозі приблизно 0,6 мг/кг дронабінолу. Викурювання 1 г сигарети, що містить 12,5 % $\Delta 9$ -ТГК, відповідає гіпотетичній дозі 1,8 мг/кг $\Delta 9$ ТГК.

Поєднання канабіноїдів з іншими хіміотерапевтичними засобами

Також були проведені доклінічні дослідження *in vitro* та *in vivo*, які вивчали ефекти поєднан-

ня канабіноїдів з часто використовуваними хіміотерапевтичними препаратами. Одне дослідження *in vitro* показало, що поєднання субмаксимальних доз $\Delta 9$ -ТГК (0,75 мкМ) із цисплатином або доксорубіцином синергічно знижує життєздатність клітинної лінії астроцитом. Аналогічно, поєднання субмаксимальних доз $\Delta 9$ -ТГК із темозоломідом знижувало життєздатність декількох клітинних ліній гліоми людини і первинних культур клітин гліоми, отриманих із мультиформної біопсії гліобластоми людини *in vitro*. Доповнюючи ці результати, дослідження *in vivo* показало, що комбіноване лікування $\Delta 9$ -ТГК (15 мг/кг/добу) і темозоломідом (5 мг/кг/добу) синергічно знижує ріст ксенотрансплантатів пухлин гліоми у мишей.

У неплацебо-контрольованому пілотному дослідженні дев'ять пацієнтів з мультиформною гліобластомою, які зазнали невдачі стандартної хірургічної та променевої терапії, мали чіткі ознаки прогресування пухлини і мінімальний бал за шкалою Карнофскі 60, отримували 20-40 мкг $\Delta 9$ -ТГК внутрішньопухлинно на добу (у дозах до 80-180 мкг $\Delta 9$ -ТГК на добу). Середня тривалість лікування становила 15 днів. Хоча внутрішньопухлинне введення $\Delta 9$ -ТГК добре переноситься, вплив $\Delta 9$ -ТГК на виживання пацієнтів суттєво не відрізнявся від того, що спостерігався в інших дослідженнях з використанням хіміотерапевтичних засобів, таких як темозоломід або кармустин. Тим не менш, *in vitro* $\Delta 9$ -ТГК пригнічував проліферацію і знижував життєздатність пухлинних клітин, виділених із біоптатів гліобластоми, найімовірніше, через поєднання зупинки клітинного циклу і апоптозу. Крім того, результати окремого дослідження *in vitro* свідчать про те, що КБД посилює інгібуючий вплив $\Delta 9$ -ТГК на проліферацію та виживання клітин гліобластоми людини.

Канцерогенний біль

Клінічні дослідження з дронабінолом

Рандомізовані, подвійні сліпі, плацебо-контрольовані дослідження показали, що пероральний прийом $\Delta 9$ -ТГК (дронабінолу) надає знеболюючу дію у пацієнтів, які страждають від помірного або сильного безперервного болю, спричиненого прогресуючим раком. Перше дослідження було дослідженням діапазону доз 5, 10, 15 і 20 мг $\Delta 9$ -ТГК, які приймали послідовно протягом декількох днів 10 онкохворих пацієнтів. Значне полегшення болю було виявлено при дозах 15 і 20 мг, але при цих вищих дозах пацієнти відчували сильний седативний ефект і часто спостерігається помутиння свідомості. У другому, плацебо-контрольованому дослідженні порівнювали 10 і 20 мг перорального $\Delta 9$ -ТГК з 60 і 120 мг кодеїну у 36 пацієнтів з онкологічним болем. Хоча нижча і вища дози ТГК були еквівалентними нижчій і вищій дозі кодеїну відповідно, статистично значущі відмінності в знеболюванні були отримані тільки між плацебо і 20 мг $\Delta 9$ -ТГК, а також між плацебо і 120 мг кодеїну. Доза 10 мг $\Delta 9$ -ТГК добре переноситься і, незважаючи на седативний ефект, мала помірний аналгетичний потенціал. Доза 20 мг $\Delta 9$ -ТГК викликала сонливість, запаморочення, атаксію та нечіткість зору. У деяких пацієнтів також спостерігалось сильне занепокоєння при прийомі дози 20 мг.

Клінічні дослідження з набіксимолом

Нещодавнє рандомізоване, подвійне сліпе, плацебо-контрольоване дослідження у паралельних групах пацієнтів, які страждають від невіддатливого болю, пов'язаного з раком (змішаного, кісткового, невропатичного, вісцерального, соматичного/нещасного випадку), показало, що перорально екстракт ТГК: КБД (набіксимол), що містить 2,7 мг $\Delta 9$ -ТГК і 2,5 мг КБД на одну дозу, є ефективним допоміжним засобом при такому болю, пов'язаному з раком, що не повністю полегшується за допомогою сильних опіоїдів.

Середня початкова медіана еквівалентів морфіну на добу становила від 80 до 120 мг. Сороч три відсотки пацієнтів (n = 60), які приймали екстракт, досягли $\geq 30\%$ покращення показників болю, що вдвічі перевищувало кількість пацієнтів, які досягли такої відповіді в групах ТГК (n = 58) та плацебо (n = 59). Повідомлялося, що як набіксимолі, так і препарати ТГК добре переносилися цією популяцією пацієнтів, а побічні явища були подібні до тих, що спостерігалися в інших клінічних дослідженнях набіксимолів (наприклад, сонливість, запаморочення та нудота). Після цього дослідження було проведено відкрите розширене дослідження, в якому оцінювали довгострокову безпеку та переносимість набіксимолу (а також орально-слизового ТГК-спрею) як допоміжного засобу для лікування болю у пацієнтів з термінальною стадією раку, рефрактерного до сильних опіоїдних анальгетиків. У розширене дослідження були включені пацієнти, які брали участь, повністю відповідали вимогам дослідження, не зазнали неприйнятних побічних ефектів у початковому пілотному дослідженні, і які, як очікувалося, отримують клінічну користь від набіксимолу (із прийнятною переносимістю). Найчастіше (50%) повідомлялося про змішаний біль (ноцицептивний і нейропатичний), далі йшов нейропатичний біль (37 %) і біль у кістках (28 %). Середня тривалість лікування набіксимолом (n = 39 пацієнтів) становила 25 днів (діапазон: 2-579 днів), тоді як середня тривалість лікування оромукозальним ТГК-спреем (n = 4 пацієнтів) становила 151,5 днів (діапазон: 4-657 днів). Середня кількість розпилення на добу для набіксимолу протягом останніх семи днів лікування становила $5,4 \pm 3,28$ проти $14,5 \pm 16,84$ для ТГК. У пацієнтів, які приймали набіксимолі понад шість місяців і до одного року після початку

лікування, ескалації дози не спостерігалось. У Канаді набіксимол схвалений (із певними умовами) як додатковий анальгетик для дорослих з поширеним раком, які відчувають помірний або сильний біль під час прийому найвищої переносимої дози сильної опіоїдної терапії для лікування постійного фонового болю. Поточні рекомендації щодо дозування набіксимолу передбачають максимальну добову дозу 12 спреїв (32,4 мг ТГК і 30 мг КБД) протягом 24 год, хоча в клінічних дослідженнях використовувалася або була задокументована більша кількість спреїв на добу. Слід зазначити, що збільшення кількості розпилення на день супроводжувалося зростанням частоти побічних ефектів.

Хоча клінічних випробувань куріння канабісу для лікування болю при раку не проводилося, чинне Положення про медичний доступ до канабісу дозволяє використовувати сушений канабіс онкохворим пацієнтам, які відчувають сильний біль і які не отримали або не вважаються такими, що отримують позитивний ефект від традиційного лікування.

«Опіодозберігаючий» ефект – це здатність неопіоїдного препарату викликати додаткову анальгезію з використанням меншої дози опіоїду, зменшуючи таким чином побічні ефекти, пов'язані з опіоїдами. Хоча існують деякі доклінічні дані, що підтверджують такий ефект для канабіноїдів, в опублікованих клінічних дослідженнях він менш підтверджений. Нижче наведено результати доклінічних та клінічних досліджень, що вивчають взаємодію канабіноїдів та опіоїдів, а також потенційний «опіодозберігаючий ефект» канабіноїдів.

На сьогоднішній день було проведено обмежену кількість клінічних досліджень. У клінічному дослідженні повідомлялося, що пацієнти, які страждають від хронічного нераківового болю і не реагують на опіоїди, відчували посилення анальгезії, зниження інтенсивності болю і зменшення викликаного болю при прийомі 10 або 20 мг дронабінолу. Нещодавно повідомлялося, що пацієнти, які страждають від хронічного болю різної етіології, що не знімається стабільними дозами опіоїдів (морфін пролонгованої дії або оксикодон), відчули статистично значуще поліпшення знеболення (27%, довірчий інтервал (ДІ) = 9-46) після інгаляції пароподібного канабісу (0,9 г, 3,56 % ТГК, тричі на день протягом п'яти днів). Результати цього дослідження свідчать про те, що додавання канабіноїдів до існуючої опіоїдної терапії болю може сприяти посиленню опіоїдної анальгезії.

Біль

Зараз добре відомо, що ендоканабіноїдна система відіграє важливу роль у модуляції больових станів і що елементи ендоканабіноїдної системи можна знайти на супраспінальному, спінальному та периферичному рівнях больових шляхів. Особливий розподіл канабіноїдних рецепторів забезпечує анатомічну основу для пояснення деяких знеболювальних ефектів канабіноїдів, а низка доклінічних досліджень свідчить про функціональну роль ендоканабіноїдів (таких як анандамід і 2-AG) у придушенні болю за фізіологічних умов.

Гострий біль

У клінічному дослідженні було показано, що куріння канабісу (1,3 % $\Delta 9$ -ТГК, 7,5 мг загального доступного $\Delta 9$ -ТГК) підвищує больову толерантність до подразника тиску як у здорових людей, які не вживають канабіс, так і у людей, які мають досвід вживання канабісу, порівняно з плацебо. В іншому дослідженні, в якому брали участь здорові курці канабісу, повідомлялося, що куріння сигарет кана-

бісу (що містять 3,55 % $\Delta 9$ -ТГК, або приблизно 62 мг доступного $\Delta 9$ -ТГК) було пов'язане з м'яким, дозозалежним, антиноцицептивним ефектом на термічний тепловий подразник. Нещодавно рандомізоване, подвійне сліпе, плацебо-контрольоване, перехресне дослідження вивчало вплив трьох різних доз куріння канабісу на внутрішньошкірний капсаїцин-індукований біль та гіпералгезію у 15 здорових добровольців. Капсаїцин вводили через 5 або 45 хв після куріння канабісу. Ефекти залежали від дози та часу. Через 5 хвилин після куріння ефекту не спостерігалось, але анальгезія спостерігалася через 45 хв після куріння, і тільки при середній дозі викуреного канабісу (4 % $\Delta 9$ -ТГК за вагою). Низька доза (2 % $\Delta 9$ -ТГК за вагою) не мала жодного ефекту. Навпаки, висока доза (8 % $\Delta 9$ -ТГК за вагою) була пов'язана зі значною гіпералгезією. Це дослідження виявило так зване «вузьке терапевтичне вікно»; середня доза забезпечувала знеболюючий ефект, висока доза посилювала біль і була пов'язана з додатковими побічними ефектами, а низька доза не мала ніякого ефекту.

Хронічний біль

Гострий біль, який погано піддається лікуванню, може призвести до хронічного болю. На відміну від гострого болю, хронічний біль зазвичай вважається набагато складнішим станом, який включає фізичні, психологічні та психосоціальні фактори і сприяє зниженню якості життя (ЯЖ). Наведена нижче інформація підсумовує клінічні дослідження на людях, які страждають від хронічного болю різної етіології.

Нейропатичний біль та хронічний неканцерогенний біль

Короткострокові клінічні дослідження показують, що рецептурні канабіноїдні препарати (наприклад, набіксимол, дронабінол, набілон) є помірно ефективними для зменшення непереносимого центрального або периферичного нейропатичного болю різної етіології в осіб, які вже отримують знеболювальні препарати. Побічні ефекти виявляються порівнянними і зазвичай включають запаморочення, седативний ефект, сплутаність свідомості, атаксію, відчуття сп'яніння, ейфорію, ксеростомію, дисгевзію та голод.

Рандомізоване, подвійне сліпе, плацебо-контрольоване, перехресне дослідження пацієнтів із досвідом вживання канабісу, які страждають від хронічного невропатичного болю різної етіології (комплексний регіональний больовий синдром, центральний невропатичний біль внаслідок травми спинного мозку або РС, або периферичний невропатичний біль внаслідок діабету або травми нерва) показало, що прийом малих або великих доз через куріння канабісу (3,5 % $\Delta 9$ -ТГК, 19 мг загального доступного $\Delta 9$ -ТГК; або 7 % $\Delta 9$ -ТГК, 34 мг загального доступного $\Delta 9$ -ТГК) було пов'язано зі значним рівнозначним знеболюючим зменшенням центрального та периферичного нейропатичного болю. Жодного знеболюючого ефекту не спостерігалось в тестах експериментально викликаного болю (тактильні або теплові подразники). Під час дослідження пацієнти приймали інші знеболювальні препарати, такі як опіоїди, антидепресанти, нестероїдні протизапальні препарати або протисудомні засоби. Побічні ефекти, пов'язані з вживанням канабісу, залежали від дози і включали відчуття «ейфорії», седативний ефект, сплутаність свідомості та нейрокогнітивні порушення. Когнітивні зміни виявилися більш вираженими при більш високих дозах $\Delta 9$ -ТГК.

В іншому рандомізованому плацебо-контрольованому дослідженні повідомлялося про більш ніж 30 % зменшення сенсорного нейропатичного болю, пов'язаного з ВІЛ, у 52 % пацієнтів, які мали

досвід куріння канабісу, що містять 3,56 % $\Delta 9$ -ТГК (32 мг загальної доступної $\Delta 9$ -ТГК на сигарету), тричі на день (96 мг загальної добової кількості $\Delta 9$ -ТГК) протягом п'яти днів, порівняно зі зменшенням болю на 24 % у групі, яка отримувала плацебо. Кількість пацієнтів, які потребували лікування (number needed to harm – NNT), щоб спостерігати 30 % зменшення болю порівняно з контролем, становила 3,6 і була порівнянною з кількістю пацієнтів, які отримували інші анальгетики для лікування хронічного невропатичного болю. У частині дослідження, присвяченій «експериментально викликаному болю», куріння канабісу не було пов'язане зі статистично значущою різницею в порозі гострого теплового болю в порівнянні з плацебо. Однак, як виявилось, він зменшував зону гострої вторинної гіпералгезії, спричиненої теплом та капсаїцином. Під час дослідження пацієнти приймали інші знеболювальні препарати, такі як опіоїди, габапентин або інші ліки. Побічні ефекти куріння канабісу в цьому дослідженні включали седативний ефект, запаморочення, сплутаність свідомості, тривогу та дезорієнтацію.

Подвійне сліпе, плацебо-контрольоване, перехресне клінічне дослідження куріння канабісу для лікування ВІЛ-асоційованого рефрактерного невропатичного болю у фазі II показало 30 % зменшення ВІЛ-асоційованого дистального сенсорного полінейропатичного болю у 46 % пацієнтів, які курили канабіс протягом п'яти днів (1-8 % $\Delta 9$ -ТГК, чотири рази на день), порівняно зі зменшенням на 18 % у групі плацебо. NNT у цьому дослідженні становив 3,5. Майже всі суб'єкти мали попередній досвід вживання канабісу і одночасно приймали інші анальгетики, такі як опіоїди, нестероїдні протизапальні препарати, антидепресанти або протисудомні препарати. Повідомлялося про часті побічні ефекти, пов'язані з вживанням канабісу, із тенденцією до помірних або важких побічних ефектів під час активної фази лікування порівняно з фазою плацебо.

Рандомізоване, подвійне сліпе, плацебо-контрольоване, перехресне клінічне дослідження куріння канабісу для лікування хронічного невропатичного болю, спричиненого травмою або хірургічним втручанням та рефрактерного до традиційних методів лікування, показало, що порівняно з плацебо, одноразова інгаляція 25 мг канабісу, що містить 9,4 % $\Delta 9$ -ТГК (2,35 мг загального доступного $\Delta 9$ -ТГК на сигарету), тричі на день (7,05 мг загального $\Delta 9$ -ТГК на день) протягом п'яти днів, було пов'язано з помірним, але статистично значущим зниженням середньодобової інтенсивності болю. Крім того, спостерігалось статистично значуще поліпшення показників якості сну та тривожності при вживанні канабісу. Більшість респондентів мали попередній досвід вживання канабісу, і більшість із них одночасно приймали інші анальгетики, такі як опіоїди, антидепресанти, протисудомні препарати або нестероїдні протизапальні засоби. Побічні ефекти, пов'язані з вживанням канабісу, включали головний біль, сухість очей, відчуття печіння у верхніх дихальних шляхах (горлі), запаморочення, оніміння та кашель.

Клінічне дослідження пацієнтів, які страждають на хронічний біль (опорно-руховий, посттравматичний, артритний, периферичний, невропатію, рак, фіброміалгію, РС, серповидноклітинну анемію), показало, що вдихання париканабісу (0,9 г, 3,56 % $\Delta 9$ -ТГК), тричі на день протягом п'яти днів, було пов'язано зі статистично значущим зменшенням болю (-27 %, ДІ = 9-46). Суб'єкти приймали стабільні дози сульфату морфіну з пролонгованим вивільненням або оксикодону і мали попередній досвід куріння канабісу. Спостерігалось статистично значуще зниження Стах сульфату морфіну, але не оксикодону, під час впливу канабісу. Клінічно значущих несприятливих не було відзначено, але всі суб'єкти повідомляли про «високий» ефект. Дизайн дослідження мав ряд важливих обмежень, включаючи невеликий розмір вибірки, коротку тривалість, нерандомізовану популяцію суб'єктів і відсутність плацебо.

Подвійне сліпе, плацебо-контрольоване, перехресне дослідження пацієнтів, які страждають від невропатичного болю різної етіології (травма спинного мозку, CRPS тип I, каузалгія-CRPS тип II, діабетична нейропатія, РС, постгерпетична невралгія, ідіопатична периферична нейропатія, плечова плексопатія, попереково-крижова радикулопатія та постінсультна нейропатія), показало, що інгаляція пароподібного канабісу (0,8 г, що містить або низьку дозу $\Delta 9$ -ТГК (1,29 % $\Delta 9$ -ТГК; загальна доступна кількість $\Delta 9$ -ТГК 10,3 мг), або середню дозу $\Delta 9$ -ТГК (3,53 % $\Delta 9$ -ТГК; загальна доступна кількість $\Delta 9$ -ТГК 28,2 мг)) протягом трьох окремих 6-годинних сеансів було пов'язано зі статистично значущим зменшенням інтенсивності болю. Інгаляція проводилася за стандартизованим протоколом (тобто за «процедурою Фолтіна»): учасники отримували словесний сигнал тримати мішечок із випарником однією рукою, вставити мундштук випарника в рот, приготуватися, зробити вдих (5 с), затримати пару в легенях (10 с) і, нарешті, видихнути і почекати, перш ніж повторити цикл інгаляції (40 с). Не було виявлено суттєвих відмінностей між плацебо та активними методами лікування щодо оцінки болю через 60 хв після початку сеансу дослідження. Після чотирьох інгаляцій будь-якої з доз ТГК через 60 хв після початку дослідження значний ефект лікування був зафіксований через 60 хв (тобто через 120 хв після початку дослідження). Друга інгаляція пари канабісу через 180 хв після початку дослідження (4-8 затижок, гнучке дозування, через 2 год після першої інгаляції) була пов'язана з продовженням анальгезії ще на 2 год. Як 1,29 %, так і 3,53 % $\Delta 9$ -ТГК дози були рівноцінними і значно кращими в досягненні знеболення, ніж плацебо. NNT для досягнення 30 % зменшення болю становив 3,2 для плацебо порівняно з низькою дозою, 2,9 для плацебо порівняно з середньою дозою і 2,9 для середньої дози порівняно з низькою дозою. Автори припустили, що NNT для активних станів порівняно з плацебо знаходиться в діапазоні двох загальновживаних протисудомних препаратів, що застосовуються для лікування невропатичного болю (прегабалін – 3,9; габапентин – 3,8). Використовуючи шкалу оцінки глобального враження від змін, полегшення болю виявилось максимальним після другого прийому через 180 хв, а потім зменшувалося через 1-2 год. Обидві активні дози мали однаковий вплив на оцінку болю – «гострота», тоді як низька доза була більш ефективною, ніж плацебо або середня доза, щодо болю, який описувався як «печіння» або «ниючий». Усі пацієнти мали попередній досвід вживання канабісу та одночасно приймали інші ліки (опіоїди, протисудомні препарати, антидепресанти та нестероїдні протизапальні засоби). Лікування канабісом було пов'язане з невеликим погіршенням певних когнітивних функцій, причому найбільший вплив спостерігався в сферах навчання та пам'яті.

Клінічні дослідження з пероральним прийомом рецептурних канабіноїдів

Набілон

Ретроспективне описове дослідження 20 дорослих пацієнтів, які страждають на хронічний невропатичний біль різної етіології (післяопераційний або травматичний біль, рефлекторна симпатична дистрофія, артрит, хвороба Крона, невропатичний біль, інтерстиціальний цистит, ВІЛ-асоційована міопатія, синдром після поліомієліту, ідіопатичний паховий біль та хронічні головні болі), показало, що набілон як додатковий засіб для полегшення болю спричиняв суб'єктивне загальне покращення стану та зменшував інтенсивність болю. Крім того, сприятливий вплив на сон і нудоту були основними причинами для продовження застосування. Пацієнти приймали від 1 до 2 мг набілону на добу. Вищі дози (3-4 мг/добу) були пов'язані з підвищеною частотою побічних ефектів. Вони включали сухість у роті, головний біль, нудоту і блювання, втому, когнітивні порушення, запаморочення і сонливість. Багато пацієнтів одночасно приймали інші препарати, такі як нестероїдні протизапальні засоби, опіоїди

та різні види антидепресантів. Багато з них також повідомили, що в минулому вживали канабіс для полегшення симптомів.

У розширеному, рандомізованому, з гнучким дозуванням, подвійному сліпому, плацебо- контрольованому, паралельному дослідженні ефективності набілону як допоміжного засобу для лікування діабетичного периферичного нейропатичного болю було виявлено статистично значуще зменшення болю порівняно з плацебо: 85 % пацієнтів у групі набілону повідомили про зменшення болю на ≥ 30 % від початкового рівня до кінцевої точки, а 31 % пацієнтів у групі набілону повідомили про зменшення болю на ≥ 50 % від початкового рівня до кінцевої точки. Пацієнти, які приймали набілон, також повідомили про статистично значуще покращення сну, ЯЖ та загального стану пацієнта. Дози набілону становили 1-4 мг/добу. Більшість суб'єктів одночасно приймали різні препарати знеболювальних препаратів, включаючи нестероїдні протизапальні засоби, опіоїди, антидепресанти та анксиолітики. Небажані явища, пов'язані з втручанням набілону, включали запаморочення, сухість у роті, сонливість, сплутаність свідомості, погіршення пам'яті, летаргію, ейфорію, головний біль і підвищення апетиту, хоча збільшення ваги не спостерігалось.

Дронабінол

Рандомізоване, подвійне сліпе, плацебо-контрольоване, перехресне дослідження пацієнтів із центральним невропатичним болем, пов'язаним із РС, показало зменшення центрального болю при застосуванні максимальної добової дози дронабінолу 10 мг. Дозування починали з 2,5 мг дронабінолу на добу з поступовим підвищенням дози через день; загальна тривалість дослідження становила три тижні (діапазон: 18-21 день). Під час дослідження не дозволяється приймати знеболювальні препарати, крім парацетамолу. Зменшення болю під час лікування дронабінолом для 50 % становило 3,5 (95 % ДІ = 1,9-24,8). 54 % пацієнтів мали ≥ 33 % м порівняно з 21 % пацієнтів, які отримували плацебо. Ступінь зменшення болю в цьому дослідженні був порівняним з тим, що спостерігався при застосуванні інших препаратів, які зазвичай використовуються для лікування невропатичного болю. Не було виявлено суттєвих відмінностей між групою лікування та плацебо в термічній чутливості, тактильному відчутті та виявленні болю, відчутті вібрації, часовому підсумовуванні, а також механічній або холодової алодинії. Однак у пацієнтів, які отримували дронабінол, спостерігалось статистично значуще підвищення порогу больового тиску. Побічні ефекти, про які повідомляють самі пацієнти, були поширеними, особливо протягом першого тижня активного лікування. Вони включали запаморочення, сонливість, головний біль, міалгію, м'язову слабкість, сухість у роті, прискорене серцебиття та ейфорію.

Рандомізоване, подвійне сліпе, плацебо-контрольоване, перехресне дослідження I фази за участю 30 пацієнтів, які приймали опіоїди короткої або тривалої дії (68 мг перорального еквівалента морфіну на добу; діапазон 7,5-228 мг) із приводу невіддатливого хронічного неакового болю (різної етіології), показало, що як 10 мг, так і 20 мг дронабінолу асоціювалися зі значним полегшенням болю порівняно з плацебо, хоча різниці між двома активними методами лікування в полегшенні болю не спостерігалось. Інтенсивність болю та викликаний біль також значно зменшилися у суб'єктів, які отримували активне лікування, порівняно з плацебо. Значне полегшення болю порівняно з вихідним рівнем також було зафіксовано у відкритому дослідженні II фази, яке було продовженням початкової фази I дослідження. Суб'єктів проінструктували про поетапний графік дозування, починаючи з дози 5 мг/добу і титруючи її до максимальної дози 20 мг.

Значні побічні ефекти спостерігалися у більшості пацієнтів у дослідженні з одноразовим прийомом, відповідали тим, що спостерігалися в інших клінічних дослідженнях, і частіше виникали у суб'єктів, які отримували найвищу дозу досліджуваного препарату. Автори повідомили, що порівняно з однократним дослідженням фази I, частота побічних ефектів, про які пацієнти повідомляли само-стійно, у відкритому дослідженні фази II зменшилася при тривалому застосуванні дронабінолу. Обмеженнями в дизайні дослідження були невелика кількість суб'єктів дослідження, велика кількість суб'єктів з історією вживання канабісу, відсутність відповідних груп порівняння та відсутність активного плацебо. Інші обмеження, характерні для відкритого дослідження фази II, включали відсутність контрольної групи або перехресної групи.

Набіксимол

Ряд рандомізованих, плацебо-контрольованих, подвійних сліпих перехресних і паралельних досліджень показали значне зменшення центрального або периферичного нейропатичного болю різної етіології (наприклад, при розриві плечового сплетіння, пов'язаного з РС) після лікування набіксимолом. У всіх трьох дослідженнях пацієнти одночасно приймали інші препарати для лікування болю (протиепілептичні засоби, трициклічні антидепресанти, опіоїди, нестероїдні протизапальні препарати, селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну, бензодіазепіни, міорелаксанти скелетних м'язів). NNT для 30 % зменшення болю (вважається клінічно значущим) варіював між 8 і 9, тоді як NNT для 50 % зменшення болю при центральному невропатичному болю становив 3,7, а 8,5 для периферичного болю. У двох з трьох досліджень більшість учасників мали попередній досвід вживання канабісу в терапевтичних або рекреаційних цілях. Крім того, більшість пацієнтів, які отримували активне лікування, відчували незначні або помірні побічні ефекти порівняно з групою плацебо. Серед них були нудота, блювота, запор, запаморочення, інтоксикація, втома та сухість у роті. Згідно з консенсусною заявою та клінічними настановами щодо фармакологічного лікування хронічного невропатичного болю, опублікованими Канадським товариством болю у 2007 році, Товариство розглядає терапію на основі канабіноїдів (наприклад, дронабінол і набіксимол) як препарати четвертої лінії для лікування нейропатичного болю, переважно як допоміжні анальгетики при больових станах, рефрактерних до стандартних препаратів. МОЗ Канади схвалило (із певними умовами) як додаткове лікування для симптоматичного полегшення нейропатичного болю при РС.

Канадський систематичний огляд рандомізованих клінічних досліджень канабіноїдів (канабісу, набілону, дронабінолу та набіксимолу) для лікування хронічного неакового болю (невропатичного болю, змішаного хронічного болю, РА, фіброміалгії) дійшов висновку, що канабіноїди помірно ефективні при невропатичному болю, з попередніми доказами ефективності при РА та фіброміалгії. Основними обмеженнями, виявленими в огляді, були коротка тривалість досліджень, невеликі розміри вибірок і помірні розміри ефектів, що свідчить про необхідність проведення більших за обсягом і тривалістю досліджень для кращого встановлення ефективності та безпечності, а також потенціалу зловживання.

Розсіяний склероз

Результати рандомізованих, плацебо-контрольованих досліджень перорального застосування канабіноїдів для лікування м'язової спастичності при РС є обнадійливими.

У великому, багатоцентровому, рандомізованому, плацебо-контрольованому дослідженні CAMS Канабіс при РС, що вивчало вплив канабіноїдів на лікування спастичності та інших симптомів, пов'язаних із РС, взяли участь понад 600 пацієнтів. Первинним результатом була зміна загального рівня спастичності, вимірюного за шкалою Ешворта. Дослідження не показало статистично значущого поліпшення показників за шкалою Ешворта у пацієнтів, які приймали або пероральний екстракт канабісу («Каннадор»), що містить 2,5 мг Δ^9 -ТГК, 1,25 мг КБД і <5 % інших канабіноїдів, або пероральний Δ^9 -ТГК, протягом 15 тижнів. Однак були отримані докази значного впливу лікування на суб'єктивну спастичність та біль, про які повідомляють пацієнти, із покращенням спастичності при застосуванні перорального екстракту канабісу (61 %) (дозування: 5-25 мг Δ^9 -ТГК; 5-15 мг КБД/день; і <5 % інших канабіноїдів, скоригованих відповідно до маси тіла і титрованих відповідно до побічних ефектів) або перорального Δ^9 -ТГК (60 %) (дозування: 10-25 мг Δ^9 -ТГК/добу, із урахуванням маси тіла та титруванням відповідно до побічних ефектів) порівняно з плацебо (46 %). Пацієнти одночасно приймали інші препарати для лікування симптомів, пов'язаних з РС. На противагу цьому, довготривале (12 місяців) подвійне сліпе спостереження за дослідженням CAMS показало невеликий лікувальний ефект перорального прийому Δ^9 -ТГК (дозування: 5-25 мг Δ^9 -ТГК/добу, із урахуванням маси тіла та титруванням відповідно до побічних ефектів) на м'язовій спастичності, вимірюваної об'єктивними методами, тоді як суб'єктивний ефект лікування на м'язову спастичність спостерігався як для перорального Δ^9 -ТГК, так і для перорального екстракту канабісу («Каннадор»).

Інші рандомізовані клінічні дослідження з використанням стандартизованих капсул екстракту канабісу (що містять 2,5 мг Δ^9 -ТГК і 0,9 мг КБД на капсулу) показали схожі результати. Причини розбіжностей між суб'єктивними та об'єктивними показниками незрозумілі, проте можна знайти низку можливих пояснень, які пояснюють ці відмінності. Наприклад, відомо, що спастичність є комплексним явищем, на яке впливають симптоми пацієнта, його фізичне функціонування та психологічний стан. Спастичність також важко виміряти, і вона не має єдиної визначальної ознаки. Крім того, надійність і чутливість шкали Ешворта (для об'єктивного вимірювання спастичності) були поставлені під сумнів.

Ефективність, безпеку та переносимість цільного рослинного екстракту канабісу, що застосовувався в капсулах (2,5 мг ТГК та 0,9 мг КБД/капсула), вивчали в 14-денному проспективному, рандомізованому, подвійному сліпому, плацебо-контрольованому перехресному дослідженні у пацієнтів з клінічно стабільною спастичністю, пов'язаною з розсіяним склерозом, та оцінкою за шкалою Ешворта більше 2 балів. Трохи більше половини учасників дослідження приймали підтримуючу дозу ТГК 20 мг/добу або більше (максимум 30 мг ТГК/добу). Пацієнти паралельно приймали антиспастичні препарати. Багато учасників дослідження мали попередній досвід вживання канабісу; значна кількість тих, хто вийшов з дослідження після початку лікування екстрактом канабісу, не мали попереднього досвіду вживання канабісу. Хоча статистично значущих відмінностей між активним лікуванням екстрактом канабісу та плацебо не було виявлено, тенденції на користь активного лікування спостерігалися щодо мобільності, частоти спазмів, про які повідомляють самі пацієнти, та здатності засинати. Екстракт канабісу загалом добре переносився без серйозних побічних ефектів протягом періоду дослідження. Довготривале, відкрите, контрольоване дослідження набіксимолу показало, що позитивний ефект, який спостерігався в дослідженні Wade et al. 2004 року, зберігався у пацієнтів, які спочатку отримували позитивний ефект від препарату. Середня тривалість участі в дослідженні у пацієнтів, які увійшли в подальше дослідження, становила 434 дні (діапазон: 21-814 днів). Середня кількість щоденних доз, які приймали суб'єкти, залишалася незмінною або з часом дещо зменшувалася. Середня кількість щоденних доз набіксимолів становила 11, що відповідає дозі 30 мг ТГК і 28 мг КБД/добу. Тривале засто-

сування набіксимолу в цій популяції пацієнтів було пов'язане зі зниженням суб'єктивних показників спастичності, частоти спазмів, болю та проблем із сечовим міхуром. Запаморочення, діарея, нудота, втома, головний біль і сонливість були серед найчастіших побічних ефектів, пов'язаних із хронічним прийомом набіксимолу в цьому дослідженні. Двотижневе дослідження синдрому відміни, включене в довгострокове спостереження, показало, що припинення прийому набіксимолу не було пов'язане з постійним синдромом відміни, але було пов'язане з симптомами абстиненції (наприклад, переривчастий сон, припливи жару/холоду, втома, поганий настрій, зниження апетиту, емоційна лабільність, яскраві сновидіння, інтоксикація), а також з повторною появою/погіршенням деяких симптомів РС.

Ефективність, безпеку та переносимість набіксимолу при РС досліджували у шеститижневому багатоцентровому, фази III, подвійному сліпому, рандомізованому, паралельному клінічному дослідженні у пацієнтів зі стабільним РС, які не змогли досягти адекватного полегшення за допомогою стандартних терапевтичних підходів. Пацієнти повинні були мати значну спастичність щонайменше у двох групах м'язів і оцінку за шкалою Ешворта 2 бали або більше. Значна кількість пацієнтів мали попередній досвід вживання канабісу. Сорок відсотків суб'єктів, яким було призначено лікування набіксимолом, продемонстрували $\geq 30\%$ зниження самооцінки повідомили про спастичність за 11-бальною суб'єктивною числовою шкалою оцінки спастичності порівняно з суб'єктами, які отримували плацебо (21,9 %) (різниця на користь набіксимолу = 18 %; 95 % ДІ = 4,73, 31,52; $p = 0,014$). Середня кількість розпиленя на день становила $9,4 \pm 6,4$ (~ 25 мг ТГК і ~ 24 мг КБД). У суб'єктів, які приймали плацебо або набіксимол, спостерігалася подібна частота побічних ефектів, але побічні ефекти з боку ЦНС були більш поширеними в групі набіксимолу. Більшість небажаних явищ були легкого або помірного ступеня тяжкості (наприклад, запаморочення, втома, пригнічений настрій, дезорієнтація, дисгевзія, порушення уваги, нечіткість зору).

Набіксимолс, оральний спрей, що містить 27 мг/мл Δ^9 -ТГК і 25 мг/мл КБД, у даний час продається в Канаді як додаткове лікування для симптоматичного полегшення спастичності у дорослих пацієнтів із С, які не відповіли адекватно на іншу терапію і які демонструють значне поліпшення під час початкового випробування терапії. Він також продається (за певних умов) додатковий засіб для лікування симптоматичного полегшення нейропатичного болю у дорослих пацієнтів із РС.

Подвійне сліпе, плацебо-контрольоване дослідження III фази опублікованому тією ж групою дослідників, повідомлялося, що дванадцятитижневе лікування пероральним екстрактом канабісу (Cannador) (2,5 мг Δ^9 ТГК та 0,9 мг КБД/капсула) було пов'язане зі статистично значущим полегшенням м'язової скрутості, м'язових спазмів та болю в тілі, а також зі статистично значущим поліпшенням сну в порівнянні з плацебо у пацієнтів зі стабільним перебігом РС. Не було виявлено статистично значущих відмінностей між екстрактом канабісу та плацебо за функціональними показниками, такими як вплив спастичності на повсякденне життя, здатність ходити або соціальне функціонування. Більшість пацієнтів, які застосовували екстракт канабісу, використовували загальні добові дози 10, 15 або 25 мг Δ^9 -ТГК із відповідними дозами 3,6, 5,4 і 9 мг КБД. Більшість суб'єктів дослідження одночасно приймали анальгетики та антиспастичні препарати, але були виключені, якщо вони приймали імуномодуючі препарати (наприклад, інтерферони). Активне лікування екстрактом асоціювалося зі збільшенням кількості небажаних явищ, але більшість з них вважаються легкими або помірними і не зберігалися після закінчення періоду дослідження. Найбільша кількість небажаних явищ спостерігається протягом початкового двотижневого періоду і, поступово зменшувалася протягом решти сеансів лікування. Найчастіше спостерігалися побічні ефекти, пов'язані з порушеннями функції ЦНС (напри-

лад, запаморочення, порушення уваги, порушення рівноваги, сонливість, ненормальне самопочуття, дезорієнтація, сплутаність свідомості). Порушення функції шлунково-кишкового тракту були другими за частотою виникнення небажаними явищами (наприклад, нудота, сухість у роті).

Чинне Положення про медичний доступ до канабісу дозволяє використовувати сушений канабіс проти сильного болю і стійких м'язових спазмів, пов'язаних з розсіяним склерозом, у пацієнтів, які не отримали або не вважаються такими, що отримують користь від традиційних методів лікування.

Загалом повідомляється, що рецептурні канабіноїди (наприклад, дронабінол, набілон, набіксимол), що приймаються перорально, добре переносяться пацієнтами із РС. Однак, як видається, зростає кількість несерйозних побічних ефектів, пов'язаних з короточасним вживанням канабіноїдів. Найбільш поширеними короточасними фізичними побічними ефектами є запаморочення, сонливість і сухість у роті.

Дисфункція сечового міхура, пов'язана з розсіяним склерозом або травмою спинного мозку

Найпоширенішими скаргами є збільшення частоти сечовипускання, urgenція, позиви та рефлекторне нетримання сечі. Канабіноїдні рецептори експресуються в детрузорах та уротелії сечового міхура людини і можуть допомагати регулювати тонус детрузора та скорочення сечового міхура, а також впливати на шляхи ноцицептивної відповіді сечового міхура.

Опитування пацієнтів із РС, які регулярно вживають канабіс для симптоматичного полегшення проблем із сечовипусканням, показало, що більше половини з них заявили про поліпшення позивів до сечовипускання. 16-тижневе відкрите пілотне дослідження екстрактів на основі канабісу (курс лікування з подальшим підтриманням 2,5 мг $\Delta 9$ -тільки ТГК) для лікування дисфункції сечового міхура у 15 пацієнтів із РС показало значне зменшення позивів до сечовипускання, кількості та обсягу епізодів нетримання сечі, частоти та ніктурії. Покращення також було відзначено в самооцінці пацієнтами болю та якості сну. Подальше рандомізоване контрольоване дослідження 250 пацієнтів із РС показало клінічний ефект перорального прийому канабіноїдів (2,5 мг $\Delta 9$ -ТГК або 1,25 мг КБД з < 5% інших канабіноїдів на капсулу, максимум до 25 мг/добу) на епізоди нетримання сечі.

Бічний аміотрофічний склероз

Існують деякі доклінічні дані, що вказують на участь ендоканабіноїдної системи в прогресуванні бічного аміотрофічного склерозу у мишачих моделях захворювання, і за певних умов канабіноїди, як повідомлялося, помірно затримують прогресування хвороби і продовжують виживання в цих тваринних моделях. Окремі повідомлення свідчать про зменшення м'язових спазмів і фасцикуляцій у пацієнтів із БАС, які курили трав'яний канабіс або пили канабісовий чай, причому до 10 % цих пацієнтів використовували канабіс для контролю симптомів. Існує лише два клінічних дослідження канабісу для лікування симптомів, пов'язаних із бічним аміотрофічним склерозом, і результати цих досліджень неоднозначні. В одному 4-тижневому, рандомізованому, подвійному сліпому, перехресному пілотному дослідженні за участю 19 пацієнтів із бічним аміотрофічним склерозом дози 2,5-10 мг на добу дронабінолу ($\Delta 9$ -ТГК) були пов'язані з поліпшенням сну і апетиту, але не з судомними або фасцикуляціями. На противагу цьому, коротше 2-тижневе дослідження не виявило покращення цих показників у пацієнтів із бічним аміотрофічним склерозом, які приймали 10 мг дронабінолу на день. В

обох випадках дронабінол добре переносився із невеликою кількістю повідомлень про побічні ефекти в цій популяції пацієнтів у досліджуваних дозах.

Травма спинного мозку (або захворювання спинного мозку)

Доклінічні дослідження на тваринах свідчать про те, що травма спинного мозку викликає зміни в активності ендоканабіноїдної системи, і що агоністи канабіноїдних рецепторів можуть полегшити нейропатичний біль, пов'язаний з травмою спинного мозку. Однак існує обмежена клінічна інформація щодо використання канабіноїдів для лікування симптомів, пов'язаних із травмою спинного мозку, таких як біль, спастичність, м'язові спазми, нетримання сечі та утруднене сечовипускання, сон. Клінічних досліджень куріння канабісу для лікування цих симптомів не було задокументовано, але пацієнти, які курять канабіс, повідомляли про суб'єктивне поліпшення. Подвійні сліпі, перехресні, плацебо-контрольовані дослідження перорального прийому $\Delta 9$ -ТГК та/або $\Delta 9$ -ТГК: КБД екстракт показали помірне поліпшення болю, спастичності, м'язових спазмів і якості сну у пацієнтів з травмою спинного мозку. Рандомізоване, подвійне сліпе, плацебо-контрольоване паралельне дослідження із використанням мінімум 15-20 мг $\Delta 9$ -ТГК/день (середня добова доза 31 мг $\Delta 9$ -ТГК перорально або 43 мг $\Delta 9$ -ТГК-гемісукцинат ректально) показало статистично значуще поліпшення показників спастичності у пацієнтів із травмою спинного мозку. Нещодавнє подвійне сліпе, плацебо-контрольоване, перехресне дослідження з використанням набілоу (0,5 мг в/в) також показало покращення спастичності порівняно з плацебо у пацієнтів із травмою спинного мозку.

Чинні Правила медичного доступу до канабісу дозволяють використовувати сушений канабіс проти сильного болю і постійних м'язових спазмів, пов'язаних з травмою або захворюванням спинного мозку, у пацієнтів, які не отримали або не вважаються такими, що отримують користь від традиційних методів лікування.

Артрити та захворювання опорно-рухового апарату

Артрити включають широкий спектр різних захворювань (наприклад, остеоартрит, РА, анкілозуючий спондилоартрит, подагра та багато інших), які об'єднують те, що вони вражають суглоби. Серед них остеоартрит є найпоширенішим видом артриту і основною причиною інвалідності серед людей віком понад 65 років у розвинених країнах. РА – це деструктивне аутоімунне захворювання, яке вражає меншу, але не незначну частку дорослого населення. Тут також розглядаються захворювання опорно-рухового апарату, такі як фіброміалгія та остеопороз. Хоча наукові дослідження продемонстрували, що суглоби, кістки та м'язи містять діючу ендоканабіноїдну систему, існує відносно мало наукової та медичної інформації про використання канабісу або канабіноїдів для лікування артритів або порушень опорно-рухового апарату.

Остеоартрит

На сьогоднішній день не було проведено жодного клінічного дослідження канабісу або канабіноїдів для лікування остеоартриту. Тим не менш, чинні Правила медичного доступу до канабісу дозволяють використовувати сушений канабіс тим пацієнтам, які відчувають сильний біль, пов'язаний з важким артритом, і які не отримали або не вважаються такими, що отримують користь від традиційних методів лікування.

Ревматоїдний артрит

В одному з досліджень у людей було виявлено, що рівні ендоканабіноїдів АЕА та 2-АГ у сино-віальній рідині пацієнтів із остеоартритом РА були підвищені порівняно з незапаленими здоровими особами, хоча значення цих даних залишається незрозумілим. Клінічне дослідження, що оцінювало ефективність набіксимолу при болях, викликаних РА, показало скромний, але статистично значущий знеболюючий ефект при русі і в стані спокою, а також покращення якості сну. Прийом набіксимолів до-бре переносився і не спостерігалось значної токсичності. Середня добова доза на останньому тижні лікування становила 5,4 активації насоса (еквівалентно 14,6 мг ТГК і 13,5 мг КБД/добу, тривалість лікування – три тижні). Спостережувані відмінності були невеликими і варіювали між учасниками.

Правила медичного доступу до канабісу дозволяють використовувати сушений канабіс тим пацієнтам, які відчувають сильний біль, пов'язаний з важким артритом, і які або не отримали позитивного ефекту від традиційного лікування.

Фіброміалгія

Фіброміалгія – це розлад, що характеризується поширеним болем (алодинія та гіпералгезія) та сузір'ям нших симптомів, включаючи розлади сну, емоційні та когнітивні розлади. Хоча основна патофізіологія фіброміалгії залишається нез'ясованою, у пацієнтів, які страждають на фіброміалгію, спостерігаються порушення в залученні або функціонуванні периферичних і центральних шляхів обробки болю, а також у рівнях декількох важливих нейромедіаторів (серотоніну, норадреналіну, дофаміну, опіоїдів, глутамату і субстанції Р). Супутні депресивні симптоми також були пов'язані з більш вираженим дефіцитом гальмування болю, а також посиленням болю у пацієнтів з фіброміалгією.

Клінічних випробувань куріння або прийому канабісу для лікування фіброміалгії не проводилося. Однак перехресне опитування пацієнтів, які страждають на фіброміалгію, показало, що пацієнти використовували канабіс (шляхом куріння та/або вживання) для полегшення болю, порушення сну, скутості, розладів настрою, тривоги, головного болю, втоми, ранкової втоми та розладів травлення, пов'язаних з фіброміалгією. Суб'єкти (переважно жінки середнього віку, які не реагували на поточне лікування) повідомляли про статистично значуще зменшення болю та скутості, а також про статистично значуще збільшення розслаблення, сонливості та самопочуття через 2 год після самостійного прийому канабісу. Побічні ефекти включали сонливість, сухість у роті, седативний ефект, запаморочення, ейфорія, тахікардію, подразнення кон'юнктиви та гіпотензію. Дослідження мало низку обмежень, включаючи дизайн дослідження, невеликий розмір вибірки, варіабельність частоти і тривалості вживання канабісу та упередженість досліджуваних.

Існує відносно мало належним чином контрольованих клінічних досліджень, що вивчають роль канабіноїдів у лікуванні фіброміалгії. Наявні докази узагальнені нижче.

Пілотне дослідження з вивчення впливу монотерапії дронабінолом (2,5-15 мг $\Delta 9$ -ТГК/день; з щотижневим збільшенням на 2,5 мг $\Delta 9$ -ТГК, у пацієнтів, які страждають на фіброміалгію, показало, що субпопуляція таких пацієнтів відчувала значне полегшення болю (зниження сприйняття болю) при прийомі 10 та 5 мг/добу $\Delta 9$ -ТГК, але жодних змін у спалаху аксонального рефлексу не спостерігалось. На алодинію, викликану дотиком, та гіпералгезію, викликану уколом, $\Delta 9$ -ТГК також суттєво не впливав. Суб'єкти, які пройшли тримісячний курс терапії (15 мг/добу $\Delta 9$ -ТГК), повідомили про

зменшення болю на > 50 %. Однак, у дослідженні спостерігався відсів пацієнтів, спричинений нестерпними побічними ефектами лікування. Багатоцентрове ретроспективне дослідження пацієнтів, які страждають на фіброміалгію, яким було призначено середню добову дозу 7,5 мг $\Delta 9$ -ТГК протягом середнього періоду лікування в сім місяців, повідомило про значне зниження оцінки болю, значне зниження депресії та зменшення споживання супутніх знеболюючих препаратів, таких як опіоїди, антидепресанти, протисудомні засоби та нестероїдні протизапальні препарати, після лікування $\Delta 9$ -ТГК. Важливо зазначити, що дослідження мало низку суттєвих обмежень (метод збору даних, гетерогенні критерії відбору пацієнтів та високий рівень відсіву учасників), тому його результати слід інтерпретувати з обережністю.

Рандомізоване, подвійне сліпе, плацебо-контрольоване дослідження набілоу (1мг внутрішньовенно) для лікування фіброміалгії показало статистично значуще поліпшення суб'єктивних показників полегшення болю і тривоги, а також оцінок за опитувальником впливу фіброміалгії після чотирьох тижнів лікування. Однак не було виявлено значних змін у кількості чутливих точок або больових порогів чутливих точок (примітка: використання «чутливої точки» як діагностичного критерію фіброміалгії більше не є абсолютною вимогою). Пацієнти приймали супутні знеболювальні препарати, такі як нестероїдні протизапальні засоби, опіоїди, антидепресанти та міорелаксанти. Набілон не мав жодного тривалого ефекту у суб'єктів, коли лікування було припинено. Двотижнєве рандомізоване подвійне сліпе перехресне дослідження з активним контролем за участю 29 пацієнтів, які страждають на фіброміалгію, показало, що набілон (0,5-1,0 мг перед сном) покращує сон у цій популяції пацієнтів.

Нещодавно опубліковані Канадські клінічні настанови з діагностики та лікування синдрому фіброміалгії (схвалені Канадським товариством болю та Канадською асоціацією ревматологів) вказують на те, що з можливих методів лікування пацієнтам з фіброміалгією, особливо в разі значних порушень сну, можна розглянути можливість випробування призначеного фармакологічного канабіноїду (ця рекомендація ґрунтується на доказах рівня 3, класу C).

Рухові розлади

Окремі компоненти ендоканабіноїдної системи особливо поширені в ділянках мозку, які контролюють рух, таких як базальні ганглії. Моторні ефекти, як правило, виникають як наслідок змін в активності ендоканабіноїдної системи, при цьому активація рецептора CB1 зазвичай призводить до гальмування рухів. Ряд досліджень повідомили про зміни в рівнях рецепторів CB1 та активності рецептора CB1 при рухових захворюваннях, таких як ХП і хвороба Гантінгтона, і результати цих досліджень свідчать про роль ендоканабіноїдної системи в патофізіології цих та інших неврологічних хвороб.

Дистонія

Хоча окремі повідомлення свідчать про те, що канабіс може полегшувати симптоми, пов'язані з дистонією у людей, не було опубліковано жодного належним чином контрольованого клінічного дослідження канабісу для лікування дистонії. Плацебо-контрольоване дослідження з одноразовим прийомом 5 мг $\Delta 9$ -ТГК музикантом із фокальною дистонією («Дистонія музиканта») показало поліпшення моторного контролю в ураженій руці суб'єкта, при цьому в якості побічних ефектів, пов'язаних із використанням $\Delta 9$ -ТГК, були відзначені втома і погана концентрація уваги. Терапевтичний ефект зберігався до 2 год після прийому, з поступовим поверненням до вихідних значень через 5 год. Шес-

титижневе відкрите пілотне дослідження за участю п'яти пацієнтів, які приймали 100-600 мг/ КБД, показало помірне дозозалежне поліпшення у всіх досліджуваних, але погіршення тремору і гіпокінезії у двох пацієнтів із супутньою ХП.

Хвороба Гантінгтона. Хвороба Паркінсона

Невелике рандомізоване клінічне дослідження синтетичного канабіноїду набілону (0,03 мг/кг) у семи пацієнтів з ХП показало, що лікування зменшило дискінезію, викликану леводопою.

Синдром Туретта

Тематичні звіти свідчать про полегшення симптомів, пов'язаних із синдромом Туретта, при курінні канабісу. Дводенне, рандомізоване, подвійне сліпе, плацебо-контрольоване, перехресне дослідження разових пероральних доз $\Delta 9$ -ТГК (5, 7,5 або 10 мг) у 12 дорослих пацієнтів із синдромом Туретта показало пов'язане з концентрацією в плазмі крові поліпшення контролю моторних і голосових тиків і обсесивно-компульсивної поведінки без серйозних побічних ефектів; хоча у п'яти пацієнтів були відзначені тимчасові легкі побічні ефекти (наприклад, головний біль, нудота, атаксія, стомлюваність, неспокій). На відміну від здорових споживачів канабісу, ні доза 5 мг, ні доза 10 мг $\Delta 9$ -ТГК не викликала когнітивних порушень у пацієнтів із синдромом Туретта. За цим дослідженням послідувало шеститижневе, рандомізоване, подвійне сліпе, плацебо-контрольоване дослідження тієї ж дослідницької групи. Автори повідомили про значну різницю в зменшенні тиків порівняно з плацебо у деяких пацієнтів, а також про відсутність негативного впливу на нейропсихологічні показники під час або після лікування дозами 10 мг $\Delta 9$ -ТГК.

Нудота та блювання

Нудота і блювання, викликані хіміотерапією, є одним із найбільш неприємних і поширених небажаних явищ, пов'язаних з лікуванням раку. У той час як блювання, викликане хіміотерапією, як правило, добре контролюється сучасними препаратами першої лінії, пов'язана з ним гостра, відстрочена або попередня нудота залишається менш контрольованою, і використання канабісу/канабіноїдів у певних випадках може принести певну користь. Важливо зазначити, що надмірне вживання канабісу парадоксальним чином може викликати синдром хронічної циклічної блювоти (тобто гіперемезії).

Було проаналізовано докази застосування канабіноїдів, таких як набілон, дронабінол та левонантрадол. Хоча канабіноїди мають явні переваги над плацебо в контролі CINV, дані рандомізованих клінічних досліджень показують, що канабіноїди клінічно лише трохи кращі за звичайні протиблювотні препарати-антагоністи дофамінових D2-рецепторів. У деяких випадках пацієнти надавали перевагу канабіноїдам перед традиційними методами лікування, незважаючи на підвищену частоту побічних ефектів, таких як сонливість, запаморочення, дисфорія, депресія, галюцинації, параноя та артеріальна гіпотензія. Частково це можна пояснити тим, що для деяких пацієнтів певний ступінь седатії та ейфорії може бути корисним під час хіміотерапії.

Хоча не існує рецензованих клінічних випробувань куріння канабісу для лікування CINV, Мусті та Россі опублікували огляд клінічних випробувань на цю тему, проведених у США. Пацієнти, які курили канабіс, показали 70-100 % полегшення нудоти і блювоти, в той час як ті, хто використовував капсули

з $\Delta 9$ -ТГК, відчули полегшення на 76-88 %. Рівні $\Delta 9$ -ТГК у плазмі >10 нг/мл були пов'язані з найбільшим пригніченням нудоти і блювоти, хоча рівні в діапазоні від 5 до 10 нг/мл також були ефективними. У всіх випадках пацієнти були госпіталізовані тільки після того, як їм не допомогло лікування стандартними фенотіазinovими протиблювотними препаратами. Невелике клінічне дослідження, в якому порівнювали куріння канабісу (2,11 % $\Delta 9$ -ТГК, у дозах 8,4 мг або 16,9 мг $\Delta 9$ -ТГК; 0,30 % КБН; 0,05 % КБД) до ондансетрону (8 мг) при нудоті та блювоті, викликаних іпеаком, у здорових добровольців показало, що обидві дози $\Delta 9$ -ТГК знижували суб'єктивні оцінки нудоти та об'єктивні показники блювоти; однак, ефекти були дуже скромними порівняно з ондансетроном. Крім того, лише канабіс викликав зміни в настрої та суб'єктивному стані.

На сьогоднішній день повідомляється про нечисленні клінічні дослідження, які безпосередньо порівнюють канабіноїди з новими протиблювотними засобами, такими як 5-гідрокситриптамін (ондансетрон, гранісетрон) або антагоністами рецепторів NK-1, якщо такі взагалі проводилися. В одному клінічному дослідженні з невеликим розміром вибірки ондансетрон і дронабінол (2,5 мг $\Delta 9$ -ТГК у перший день, 10 мг на другий день, 10-20 мг у подальшому) забезпечили однакове полегшення відстроченого CINV, а комбінація дронабінолу і ондансетрону не дала додаткової користі, крім тієї, що спостерігається при застосуванні кожного з препаратів окремо. Однак два дослідження на тваринах показали, що низькі дози $\Delta 9$ -ТГК у поєднанні з низькими дозами антагоністів 5-HT₃ рецепторів ондансетрону або тропісетрону були більш ефективними у зниженні частоти нудоти та блювання, ніж при застосуванні їх окремо. Потрібні додаткові дослідження, щоб визначити, чи комбінована терапія дає додаткові переваги порівняно з новими стандартними методами лікування.

Використання канабіноїдів (як перорально, так і шляхом куріння канабісу) наразі вважається допоміжною терапією четвертої лінії при CINV, коли звичайна протиблювотна терапія виявилася неефективною. Набілон і дронабінол показані для лікування тяжкої нудоти і блювання, спричинених з хіміотерапією раку. Набілон можна приймати перорально кожні 12 год у дозах від 1 до 2 мг, тоді як дронабінол можна приймати кожні 6-8 год перорально, ректально або сублінгвально у дозах від 5 до 10 мг.

Чинні Правила медичного доступу до канабісу дозволяють використовувати сушений канабіс у контексті нудоти і блювання, пов'язаних з хіміотерапією раку, а також нудоти і блювання, пов'язаних із ВІЛ/СНІДом, у пацієнтів, які не отримали або не вважаються такими, що отримують користь від традиційних методів лікування.

Психічні розлади

Існують в деяких випадках історичні твердження про позитивний вплив канабісу та канабіноїдів на лікування різних психічних розладів, зокрема тривоги, депресії, розладів сну, посттравматичного стресового розладу та абстинентного синдрому, пов'язаного зі зловживанням наркотиками/ залежністю. Далі представлена інформація, зібрана з наукової та медичної літератури щодо використання канабісу та канабіноїдів у лікуванні таких розладів.

Тривога та депресія

Люди, які вживають канабіс протягом тривалого часу, повідомляють про зниження рівня тривожності, посилення розслаблення та зняття напруги. Одне опитування, проведене серед понад 4 400 респондентів, показало, що ті, хто вживав канабіс щодня або щотижня, повідомляли про зниження депресивного настрою та збільшення позитивного впливу, порівняно з респондентами, які стверджували, що ніколи не вживали канабіс. Однак це дослідження мало низку серйозних недоліків, і його результати слід інтерпретувати з урахуванням цього.

Доклінічні та клінічні дані вказують на важливу роль ендоканабіноїдної системи у виникненні тривоги та депресії. Результати досліджень на тваринах свідчать про те, що низькі дози агоністів рецепторів CB зменшують тривожну поведінку та посилюють антидепресивні реакції. Агоністи рецепторів CB1 посилюють центральну серотонінергічну і норадренергічну нейротрансмісію, подібно до дії антидепресантів. З іншого боку, висока стимуляція рецепторів CB1 або введення антагоністів рецепторів CB1 змінює цю реакцію і також може викликати депресію. Пригнічення ендоканабіноїдної сигналізації є достатнім, щоб викликати депресивний стан як у тварин, так і у людей. Крім того, було виявлено, що базальні концентрації AEA та 2-AG у сироватці крові жінок із великою депресією значно знижені. Ці дані свідчать про те, що належний ендоканабіноїдний тонус відіграє важливу роль у регуляції настрою.

Рутинне використання канабісу або рецептурних канабіноїдних препаратів для лікування первинної тривоги та депресії слід розглядати з обережністю, і не рекомендувати пацієнтам із психічними розладами в анамнезі. Обмежені клінічні дані вказують на те, що ці препарати можуть бути альтернативними терапевтичними засобами для пацієнтів, які страждають від тривоги або депресії, які є наслідком певних хронічних захворювань. Наприклад, у дослідженні ВІЛ-позитивних пацієнтів, які повідомили про вживання канабісу для полегшення своїх симптомів, 93 % вказали на поліпшення стану тривоги і 86 % – на поліпшення депресії. Важливо відзначити, що 47 % опитаних повідомили про погіршення пам'яті. В іншому дослідженні серед ВІЛ-позитивних курців канабісу великі дози дронабінолу (5 мг в/в, до загальної добової дози 20 мг, протягом двох днів, потім 10 мг в/в, до загальної добової дози 40 мг, протягом 14 днів) були пов'язані зі збільшенням «позитивного ефекту» (відчуття «наповненості»), але не спостерігалось змін у показниках тривоги або «негативного ефекту».

Дозування, що застосовувалося в цьому дослідженні, у вісім разів перевищувало рекомендовану початкову дозу для стимуляції апетиту (тобто 2,5 мг в/в) і вдвічі – максимальну рекомендовану дозову дозу. Також повідомлялося про покращення настрою як позитивний ефект споживання канабісу у пацієнтів, які страждають на РС. У дослідженні пацієнтів, які страждають на хронічний невропатичний біль і курили канабіс, також було відзначено поліпшення стану тривоги або депресії. Тут може бути цікаво відзначити, що римонабант, антагоніст рецептора CB1, який спочатку продавався як ліки проти ожиріння, був відкликаний із ринку, оскільки його використання було пов'язане зі значною частотою тривоги, депресії та самогубств, що підкреслює роль рецептора CB1 у регулюванні настрою.

З'являється все більше даних, що вказують на роль КБД у зниженні тривожності, хоча ступінь, до якого КБД (у концентраціях, які зазвичай містяться в канабісі) здатний досягти цього ефекту, залишається невизначеним. Доклінічні дослідження показали, що КБД і похідні КБД зменшують тривожну поведінку в моделі тривоги у щурів. Раннє клінічне дослідження показало, що КБД (1 мг/кг) посла-

блює, але не повністю блокує анксиогенні ефекти ТГК (0,5 мг/кг) у восьми здорових добровольців з історією вживання канабісу. Подвійне сліпе перехресне клінічне дослідження показало, що разова доза КБД (400 мг) значно знижувала очікувану тривогу, але посилювала психічну седацию, хоча результати вважалися попередніми, і було запропоновано провести подальші дослідження.

Дослідження однофотонної емісійної комп'ютерної томографії головного мозку показали, що, на відміну від плацебо, КБД знижує регіональний мозковий кровотік у лімбічній та паралімбічній ділянках кори головного мозку, регіонах, що беруть участь у патофізіології тривоги. Крім того, рандомізоване, подвійне сліпе, плацебо-контрольоване дослідження показало, що 600 мг КБД послаблює активність мозку (реакція, залежна від рівня оксигенації крові) у цих ділянках кори у відповідь на анксиогенні стимули. На відміну від цього, 10 мг Δ^9 -ТГК підвищували тривожність на початковому рівні або у відповідь на тривожні стимули, але ділянки мозку, на які впливав Δ^9 -ТГК, відрізнялися від тих, на які впливав КБД. Нещодавнє подвійне сліпе, рандомізоване, плацебо-контрольоване клінічне дослідження показало, що 600 мг КБД, що приймається перорально, асоціюється зі значним зниженням тривожності, когнітивних порушень і дискомфорту у пацієнтів, які страждають на генералізований соціальний тривожний розлад, які проходили імітацію тесту на публічне мовлення. Хоча точний механізм, за допомогою якого КБД здійснює свої анксиолітичні ефекти, недостатньо вивчений, він може діяти або шляхом зменшення припливу крові до ділянок мозку, пов'язаних з обробкою тривожних або пов'язаних зі страхом стимулів або, можливо, через модуляцію серотонінергічної нейротрансмісії.

Розлади сну

Ряд клінічних досліджень вказують на потенційну позитивну роль куріння канабісу або рецептурних канабіноїдів (дронабінол, набілон, набіксіمول) у лікуванні розладів сну або розладів, пов'язаних із хронічним болем (раковий біль, хронічний нераковий біль, діабетична периферична нейропатія), ВІЛ-асоційованої анорексії-кахексії, РС, бічного аміотрофічного склерозу, травми спинного мозку, РА, фіброміалгії, запальних захворювань кишечника, дисфункції сечового міхура, асоційованого з РС, посттравматичного стресового розладу, а також анорексія-кахексія, пов'язані з прогресуючим раком. У більшості випадків у цих дослідженнях вплив на сон вимірювався як вторинний результат.

4-тижневе, рандомізоване, подвійне сліпе, перехресне пілотне дослідження за участю 19 пацієнтів, які страждають на бічний аміотрофічний склероз і приймали 2,5-10 мг дронабінолу на добу, показало поліпшення сну. У двох дослідженнях повідомлялося, що дронабінол (20-40 мг загальної Δ^9 -ТГК/день) і куріння канабісу (~800 мг сигарет, що містять 2 або 3,9 % ТГК, які приймали чотири рази на день протягом чотирьох днів, що відповідає приблизній добовій кількості 64-125 мг Δ^9 -ТГК) покращували настрій і сон у пацієнтів з ВІЛ/СНІД-асоційованою анорексією-кахексією. Дослідження ВІЛ-позитивних курців канабісу, які отримували дронабінол протягом 14 днів (10 мг в/в, 40 мг щодня), показало поліпшення як об'єктивних, так і суб'єктивних показників сну, але тільки протягом перших восьми днів лікування. Рандомізоване, подвійне сліпе, плацебо-контрольоване 22-денне пілотне дослідження, проведене за участю дорослих пацієнтів, які страждають на хіміосенсорні зміни і поганий апетит, пов'язані з раком різної етіології, показало статистично значуще поліпшення показників якості сну і релаксації при лікуванні дронабінолом (2,5 мг в/в) у порівнянні з плацебо.

У ретроспективному описовому дослідженні 20 дорослих пацієнтів, які страждають на хронічний нераковий біль різної етіології (післяопераційний або травматичний біль, рефлекторна симпатична

дистрофія, артрит, хвороба Крона, невропатичний біль, інтерстиціальний цистит, ВІЛ-асоційована міопатія, синдром після поліомієліту, ідіопатичний паховий біль, хронічний головний біль), було виявлено сприятливий вплив набілону (1-2 мг/добу) на сон. У розширеному, рандомізованому, із гнучким дозуванням, подвійному сліпому, плацебо-контрольованому дослідженні ефективності паралельного призначення набілону (1-4 мг/добу) як допоміжного засобу для лікування діабетичного периферичного нейропатичного болю повідомлялося про статистично значуще поліпшення сну і загального стану пацієнта. Відкрите неплацебо-контрольоване дослідження набілону для лікування посттравматичного стресового розладу показало, що лікування набілоном асоціювалося з поліпшенням тривалості сну, припиненням або зменшенням тяжкості нічних кошмарів і припиненням нічного потовиділення. Доза набілону становила 0,5 мг за 1 годину до сну; ефективний діапазон доз становив 0,2-4 мг на ніч, при цьому всі дози не перевищували 6 мг на добу. Двотижневе, рандомізоване, подвійне сліпе, з активним контролем, перехресне дослідження 29 пацієнтів, які страждають на фіброміалгію, показало, що набілон (0,5-1,0 мг перед сном) покращував сон у цій популяції пацієнтів.

Опитування, проведені серед пацієнтів, які страждають на РС показали, що канабіс асоціюється з поліпшенням сну в цій групі пацієнтів. Повідомлялося, що дозування куріння канабісу варіювалося від кількох затяжок до 1 г і більше за один раз. У перехресному опитуванні пацієнтів, які страждають на фіброміалгію, повідомлялося, що респонденти стверджували, що вживають канабіс (шляхом куріння та/або вживання в їжу) для лікування різних симптомів, пов'язаних із фіброміалгією, включаючи порушення сну. У перехресному опитуванні 291 пацієнтів із запальними захворюваннями кишечника (хвороба Крона або неспецифічний виразковий коліт) повідомили, що однією з причин вживання канабісу було поліпшення сну. Двотижневе рандомізоване, подвійне сліпе, плацебо-контрольоване, перехресне дослідження пацієнтів, які страждають від хронічного невропатичного болю, показало, що ті, хто вкурював 25 мг канабісу, що містить 9,4 % $\Delta 9$ -ТГК, тричі на день протягом п'яти днів (2,35 мг загальної доступної $\Delta 9$ -ТГК на сигарету, або 7,0 мг загальної $\Delta 9$ -ТГК на добу), засинали легше і швидше, а також спали більше.

Абстиненція

Доведено, що у запеклих споживачів канабісу (середня кількість викурених сигарет на тиждень становить 100), які різко припинили вживання канабісу, спостерігаються зміни в полісомнографічних показниках сну, включаючи меншу загальну тривалість сну, меншу кількість повільних хвиль, довший початок сну, коротшу латентність швидкого сну, а також гірші показники ефективності та безперервності сну порівняно з контрольною групою. Проблеми із засинанням, кошмари та/або дивні сновидіння, а також нічна пітливість часто згадуються як симптоми, пов'язані з відмовою від канабісу. Ці порушення сну прогресують протягом перших двох тижнів утримання. Крім того, порушення сну внаслідок різкого припинення вживання канабісу може призвести до рецидиву. Симптоми, що спостерігаються під час утримання від канабісу, можуть також свідчити про попередній розлад сну, замасковані наркотиком.

Посттравматичний стресовий розлад (ПТСР)

ПТСР – це розвиток групи характерних симптомів, які виникають після впливу екстремально-го травматичного стресора і, як видається, пов'язані з аберантною обробкою пам'яті та порушенням адаптації до змінених умов навколишнього середовища. Характерні симптоми включають постійні,

нав'язливі спогади або повторне переживання первинної травматичної події (у снах, кошмарах і дисоціативних спогадах), заціпеніння і уникнення, а також підвищене збудження. Все більше даних свідчить про важливу роль ендоканабіноїдної системи в розвитку ПТСР. Ендоканабіноїдна система пов'язана з регуляцією емоційних станів і когнітивних процесів, а нейроанатомічні дослідження виявили наявність елементів ендоканабіноїдної системи в ряді структур мозку, що беруть участь у навчанні та пам'яті, а також у структурах, які також відіграють центральну роль у формуванні страху та реагуванні на нього. Крім того, існує схожість між вираженням страху і тривоги у людей, які страждають на фобії, ПТСР або інші тривожні розлади, і вираженням умовного страху у тварин. Тому використання певних поведінкових моделей тварин для вивчення ПТСР є можливим і актуальним.

Хоча окремі дані свідчать про роль канабісу в лікуванні симптомів ПТСР, належним чином контрольованих клінічних досліджень на цю тему не існує. Фактично, єдиним клінічним дослідженням, що вивчає вплив канабіноїдів на ПТСР, є відкрите, неплацебо-контрольоване дослідження набілону для лікування ПТСР. У дослідження було включено 47 пацієнтів із діагнозом ПТСР (відповідно до критеріїв DSM-IV-TR), що мають щонайменше дворічний анамнез пов'язаних із ПТСР кошмарів, які не піддаються традиційній терапії, щонайменше один раз на тиждень, і не мають в анамнезі чутливості до канабіноїдів або ознак психотичних реакцій. Пацієнти не відміняли жодних супутніх психотропних препаратів і починали приймати 0,5 мг набілону за 1 год до сну. Усі дози не перевищували 6 мг на добу. Діапазон ефективних доз варіювався від 0,2 мг до 4 мг на добу. 72 % пацієнтів самостійно повідомили про повне припинення або зменшення тяжкості нічних кошмарів (тривалість лікування 4-12 місяців або довше). Інші переваги, про які повідомляють пацієнти, включали покращення тривалості сну, зменшення кількості денних спогадів та припинення нічного потовиділення. Повідомлялося про такі побічні ефекти, як запаморочення, амнезія, запаморочення та головний біль. У цьому клінічному дослідженні не було виявлено толерантності до набілону.

Симптоми відміни алкоголю та опіоїдів (симптоми відміни наркотиків)

Алкоголь

Існують докази, що свідчать про складні функціональні взаємодії між етанолом та ендоканабіноїдною системою. Гостре введення етанолу у тварин пов'язане зі специфічними для регіону мозку змінами рівня ендоканабіноїдів та експресії компонентів ендоканабіноїдної системи (наприклад, рецепторів CB1, амідогідролаза жирних кислот (АЖК)). Крім того, модуляція компонентів ендоканабіноїдної системи шляхом генетичної абляції рецепторів CB1 або експресії АЖК, або шляхом фармакологічного пригнічення активності рецепторів CB1 або АЖК, як правило, призводить до зниження споживання етанолу у тваринних моделях (хоча були відзначені деякі винятки). На противагу цьому, активація рецептора CB1 опосередковує підсилюючі властивості етанолу, полегшує споживання етанолу та сприяє відновленню самостійного вживання етанолу у тваринних моделях. У випадку хронічного споживання етанолу наявні дані свідчать про те, що тривалий вплив етанолу в деяких випадках пов'язаний зі специфічним для певної ділянки мозку зниженням експресії рибонуклеїнова кислота-месенджер/білка рецептора CB1 та активності рецептора CB1, а також зниженням експресії та функції АЖК. Існують також деякі обмежені дані, зібрані в дослідженнях на тваринах, які свідчать про те, що ендоканабіноїдна система може бути залучена до модуляції симптомів алкогольної абстиненції, а агонізм рецептора CB1 посилює вираженість абстиненції.

Опіоїди

Неофіційна інформація та результати деяких досліджень на тваринах свідчать про те, що кана-

біноїди можуть бути корисними для лікування симптомів, пов'язаних із відмовою від опіоїдів, але клінічних досліджень, які б підтверджували це, немає. Перекриття нейроанатомічного розподілу, конвергентні нейрохімічні механізми та порівнянні функціональні нейробиологічні властивості канабіноїдної та опіоїдної систем можуть допомогти пояснити, чому канабіноїди можуть замінити опіоїди для потенційного полегшення симптомів абстиненції, пов'язаних з утриманням від опіоїдів. Однак це питання потребує подальших досліджень.

Шизофренія та психоз. Ендоканабіноїдна система та психотичні розлади

З'являється все більше доказів залучення ендоканабіноїдної системи до шизофренії та психозів.

Наприклад, повідомлялося, що рівні АЕА значно підвищені в спинномозковій рідині та сироватці

крові пацієнтів з початковими продромальними станами психозу. Крім того, рівні АЕА також були підвищені в спинномозковій рідині та сироватці крові антипсихотичних наївних пацієнтів з активною шизофренією. Посмертні дослідження щільності рецепторів CB1 у мозку хворих на шизофренію також відзначили підвищення рівня рецепторів CB1 у лобовій та поясній ділянках мозку – ділянках мозку, які зазвичай уражаються при шизофренії. Хоча точна роль ендоканабіноїдної системи в психозах і шизофренії ще не повністю з'ясована, схоже, що такі психічні розлади супроводжуються змінами в рівнях ендоканабіноїдів, таких як АЕА, а також змінами в рівні експресії рецепторів CB1. Хоча це ще не підтверджено, одна з гіпотез стверджує, що ендоканабіноїдна система може функціонувати як механізм зворотного зв'язку, негативно регулюючи вивільнення дофаміну і пригнічуючи гіпердофамінергічну активність, що спостерігається в мозку хворих на шизофренію.

Розлади, пов'язані з вживанням психоактивних речовин, та психічні розлади

Цікаво, що пацієнти з важкими психічними захворюваннями, такими як шизофренія, мають високий рівень розладів, пов'язаних із вживанням психоактивних речовин, а канабіс є однією з речовин, які найчастіше вживають або зловживають у цій групі населення. Дві конкуруючі гіпотези намагаються пояснити, чому пацієнти з важкими психічними захворюваннями, такими як шизофренія, також мають супутню залежність від психоактивних речовин. Гіпотеза «самолікування» у контексті психічних розладів стверджує, що люди, які страждають на такі розлади (наприклад, шизофренію), вживають канабіс для того, щоб полегшити певні психопатологічні симптоми або, навпаки, зменшити побічні ефекти від вживання ліків. Хоча гіпотеза «самолікування» представляє співчутливе, цікаве і привабливе пояснення того, чому шизофренію мають супутні розлади, пов'язані зі зловживанням психоактивними речовинами, ця гіпотеза, схоже, втратила популярність. З іншого боку, у «залежності-вразливості» стверджує, що вразливість до зловживання психоактивними речовинами та симптоми шизофренії є спільною нейропатологією. Іншими словами, ця гіпотеза ґрунтується на ідеї, що певні патологічні зміни в структурі та функціях мозку схиляють певних людей до розвитку як шизофренії, так і розладів, пов'язаних зі зловживанням психоактивними речовинами.

Генетичні фактори

У низці досліджень вивчався вплив потенційних генетичних факторів на розвиток психозів та ши-

зофренії, зокрема, як функція взаємодії з вживанням канабісу. Деякі дослідження були зосереджені на ролі генетичних поліморфізмів гена катехол-О-метилтрансферази (COMT), а інші – на поліморфізмах гена AKT1. У сукупності дані цих досліджень переконливо свідчать про те, що однонуклеотидні поліморфізми в генах COMT або AKT1 взаємодіють із вживанням канабісу для прогнозування віку початку захворювання, а також ймовірності розвитку психозу або шизофренії у вразливих осіб.

Висновки, свідчать про те, що вживання канабісу, а також вплив одного лише $\Delta 9$ -ТГК не принесе користі, а насправді може бути шкідливим для тих, хто може страждати на психотичні розлади, або має генетичну схильність чи сімейний анамнез до психозу або шизофренії.

Ряд доклінічних і клінічних досліджень припускають, що, на відміну від ТГК, інші канабіноїди, такі як КБД, можуть мати антипсихотичні властивості й приносити користь пацієнтам із психозами. Наприклад, дослідження на певних моделях психозу у щурів та мишей свідчать про те, що КБД (у дозах 15-60 мг/кг) зменшує психотичні поведінкові ефекти, подібні до тих, що спостерігаються при застосуванні атипичних антипсихотичних препаратів. Крім того, одне клінічне дослідження показало, що попереднє лікування невеликої кількості людей КБД (5 мг внутрішньовенно), але не плацебо, зменшило появу психотичних симптомів через 30 хв після внутрішньовенного введення $\Delta 9$ -ТГК. На відміну від цього, натуралістичне дослідження споживачів канабісу не виявило жодних відмінностей у поширеності психотичних симптомів між суб'єктами, які повідомляли про куріння канабісу, що містить «низький» або «високий» рівень КБД; однак автори згадують про низку заплутаних факторів, включаючи відсутність поправки на вживання алкоголю, які могли б допомогти пояснити цю очевидну невідповідність. Інтернет-перехресне дослідження 1 877 осіб, які тривалий час вживали канабіс, показало, що особи, які вживали канабіс із вищим співвідношенням КБД до ТГК, повідомляли про меншу кількість психотичних епізодів; однак автори зазначають, що спостережувані ефекти були малопомітні. Крім того, дослідженню перешкоджає низка важливих методологічних проблем, що змушує інтерпретувати висновки з обережністю. Зовсім недавно в 4-тижневому подвійному сліпому рандомізованому клінічному дослідженні в паралельних групах з активним контролем, в якому порівнювали КБД (200 мг в/в, до загальної добової дози 800 мг) із амілсупридом (антагоністом дофамінових D/D23 рецепторів, що використовується при лікуванні шизофренії), повідомлялося, що обидва препарати асоціювалися зі значним клінічним поліпшенням симптомів без істотної різниці між двома методами лікування. Лікування КБД добре переноситься зі значно меншою кількістю побічних ефектів порівняно з антипсихотичними препаратами (наприклад, наявність екстрапірамідних симптомів і зниження вивільнення пролактину). Крім того, КБД, як виявилось, суттєво не впливає на функції печінки та серця. Лікування КБД, але не амілсупридом, також було пов'язане з підвищенням рівня АЕА в сироватці крові.

Хоча існують певні вказівки на потенційну терапевтичну роль самого КБД у лікуванні пацієнтів із попередньою шизофренією або психозом, або тих, у кого психотичні симптоми розвинулися в результаті вживання канабісу, ступінь, до якого КБД (на рівнях, які зазвичай містяться в канабісі) здатний полегшити психотичні симптоми, не був чітко встановлений, і насправді більша частин Наприклад, вміст КБД у канабісі зазвичай варіюється від 0,1 до 0,5 %, хоча були випадки, коли рівень КБД досягав 8,8 % (у гашиші). Таким чином, 1 г сигарети може містити від 1 мг (0,1 %) до 88 мг (8,8 %) КБД, що набагато нижче, ніж зазвичай вводиться в клінічних дослідженнях (600-1500 мг/добу).

Отже, до вживання канабісу або інших психоактивних канабіноїдів (наприклад, дронабінолу, набінону) у цій групі пацієнтів слід ставитися з великою обережністю, оскільки вважається, що ці речовини провокують психотичні епізоди, знижують вік появи симптомів і сприяють погіршенню довгострокового прогнозу у вразливих осіб. Крім того, терапевтичний потенціал лише КБД у лікуванні шизофренії/психозу, хоча і є багатообіцяючим, але потребує подальшого вивчення. Провокують психотичні епізоди, знижують вік появи симптомів і сприяють погіршенню довгострокового прогнозу у вразливих осіб. Крім того, терапевтичний потенціал лише КБД у лікуванні шизофренії/психозу, хоча і є багатообіцяючим, але потребує подальшого вивчення.

Епілепсія

З'являється все більше доказів ролі ендоканабіноїдної системи в модуляції тону та збудливості нейронів і, можливо, в епілепсії. Дослідження на людях і тваринах показують, що епілептична активність пов'язана зі змінами в рівнях і розподілі рецепторів CB1 у гіпокампі. Знижені рівні ендоканабіноїду анандаміду були виявлені в спинномозковій рідині пацієнтів із нелікованою, нещодавно діагностованою скроневою епілепсією.

Дослідження *in vitro*, а також дослідження, проведені на тваринах, загалом свідчать про протисудому роль канабіноїдів. Однак, описана також і проконвульсивна роль. CB1 рецептори розташовані переважно пресинаптично, де вони зазвичай пригнічують вивільнення класичних нейромедіаторів. Передбачуваний протиепілептичний ефект канабіноїдів, як вважають, опосередковується залежним від CB1-рецепторів пресинаптичним інгібуванням вивільнення глутамату; з іншого боку, епілептогенні ефекти можуть бути спровоковані пресинаптичним інгібуванням вивільнення γ -аміномасляної кислоти (ГАМК). Таким чином, агоністи рецепторів CB1 можуть викликати або пригнічувати епілептиформну активність залежно від того, які пресинаптичні термінали, чутливі до канабіноїдів, зазнають важкого впливу (тобто глутаматергічні або ГАМК-ергічні).

Огляд літератури, що описує вплив канабісу на епілептичні симптоми у людей, показав, що хоча вживання канабісу може зменшити частоту нападів в одних випадках і спровокувати їх в інших, у більшості випадків він, ймовірно, не має ніякого ефекту. Це може бути викликано досить неспецифічною дією екзогенно введених канабіноїдів, таких як Δ^9 -THC, які можуть впливати як на збуджувальні, так і на гальмівні нейрони. КБД також вивчався як потенційний протиепілептичний засіб у людей, але ці ранні дослідження не були підкріплені більш масштабними і переконливими клінічними випробуваннями. Нещодавній огляд Кокранівського співробітництва, спрямований на оцінку ефективності та безпечності канабіноїдів як монотерапії або додаткового лікування пацієнтів з епілепсією, дійшов висновку, що наявних доказів недостатньо для того, щоб зробити достовірні висновки щодо ефективності канабіноїдів як засобу лікування епілепсії. Хоча дозу 200-300 мг КБД можна безпечно вводити невеликій кількості пацієнтів протягом короткого періоду часу, безпеку тривалого лікування КБД не можна надійно оцінити.

Чинні Правила медичного доступу до канабісу дозволяють використовувати сушений канабіс у контексті епілепсії пацієнтам, які страждають від нападів і які не отримали або не вважаються такими, що отримують користь від традиційного лікування.

Хвороба Альцгеймера та деменція

Існує дуже мало клінічних досліджень канабісу або канабіноїдів для лікування деменції. Одне подвійне сліпе, плацебо-контрольоване, 6-тижневе перехресне дослідження за участю 12 пацієнтів, які страждають на деменцію типу Альцгеймера, показало, що прийом 5 мг дронабінолу (Δ^9 -THC) на день був пов'язаний зі зменшенням порушень поведінки. Однак у пацієнтів, які приймали дронабінол, повідомлялося про такі побічні реакції, як втома, сонливість та ейфорія (імовірно, небажані). Одне відкрите пілотне дослідження за участю шести пацієнтів показало, що вечірня доза 2,5 мг дронабінолу (Δ^9 -THC) знижувала нічну рухову активність і збудження у тих, хто страждає на важку форму деменції. В одному випадку пацієнту з деменцією типу Альцгеймера, який безуспішно лікувався донепезилом, мемантином, габапентином, тразодоном і циталопрамом, призначили набілон (спочатку 0,5 мг перед сном, а потім двічі на день), що призвело до негайного зменшення вираженості ажитатії та резистентності, а також до покращення різних поведінкових симптомів після шести тижнів безперервного лікування. Неясно, чи пов'язані позитивні ефекти, які спостерігалися у цих трьох дослідженнях, із неспецифічними седативними ефектами Δ^9 -THC або набінону, або зі специфічним канабіноїдно-залежним терапевтичним механізмом дії. Варто також зазначити, що в одному перехресному дослідженні повідомлялося, що тривале вживання перорального або інгаляційного канабісу пов'язане з погіршенням показників у різних когнітивних сферах (наприклад, швидкість обробки інформації, робоча пам'ять, виконавча функція та візуально-просторове сприйняття) у пацієнтів із РС. Подібний негативний вплив канабісу/канабіноїдів на когнітивну сферу може потенційно застосовуватися в контексті деменції типу Альцгеймера.

Синдром виснаження (кахексія, наприклад, внаслідок ураження тканин інфекцією або пухлиною) та втрата апетиту (анорексія) у хворих на СНІД та рак, а також нервова анорексія

Здатність канабісу підвищувати апетит визнається протягом багатьох років. Крім того, результати епідеміологічних досліджень свідчать про те, що люди, які активно вживають канабіс, споживають більше енергії та поживних речовин, ніж ті, хто його не вживає. Контрольовані лабораторні дослідження за участю здорових людей свідчать про те, що вплив канабісу, будь то вдихання або пероральне вживання капсул, що містять Δ^9 -THC, позитивно корелює зі збільшенням споживання їжі, калорійності та маси тіла. Дослідження, що показують високу концентрацію рецепторів CB1 у ділянках мозку, пов'язаних з контролем споживання їжі та відчуттям ситості, надають додаткову підтримку зв'язку між споживанням канабісу та регуляцією апетиту. Крім того, все більше даних свідчить про роль ендоканабіноїдної системи не тільки в модуляції апетиту, смакових якостей їжі та її споживання, але й в енергетичному обміні та модуляції метаболізму ліпідів і глюкози.

Стимулювання апетиту та збільшення маси тіла у хворих на СНІД

Здатність канабісу стимулювати апетит і споживання їжі застосовується в клінічних ситуаціях, коли збільшення ваги вважається корисним, наприклад, при ВІЛ-асоційованому виснаженні м'язів і втраті ваги. Одне дослідження показало, що досвідчені ВІЛ-позитивні курці канабісу з клінічно значущою втратою м'язової маси отримували позитивний ефект як від дронабінолу (у чотири-вісім разів більше стандартної 2,5 мг Δ^9 -THC двічі на день або 10-20 мг Δ^9 -THC щодня, тричі на тиждень, загалом вісім сеансів) та куріння канабісу (три затяжки з інтервалом 40 сек; ~800 мг сигарет, що містять 1,8-3,9 % THC, що дає загальну добову кількість 14,4-31,2 мг THC у сигареті, тричі на тиждень, загалом

вісім сеансів дослідження). У наступному дослідженні використовувалися ще вищі дози дронабінолу (20-40 мг загальної $\Delta 9$ -ТГК на добу, загалом протягом чотирьох днів) та куріння канабісу (~800 мг сигарет із канабісу, що містять 2 та 3,0 % ТГК, які приймали чотири рази на день, що давало приблизно 64-125 мг загальної $\Delta 9$ -ТГК на добу в сигареті, загалом протягом чотирьох днів). Обидва препарати викликали значне і порівнянне збільшення споживання їжі та маси тіла, а також поліпшення настрою і сну. Збільшення маси тіла, пов'язане з канабісом, виявилось результатом збільшення жирової, а не сухої м'язової маси. З іншого боку, рандомізоване, відкрите, багатоцентрове дослідження з оцінки безпеки та фармакокінетики дронабінолу та мегестролу ацетату (орексигену), окремо або в комбінації, показало, що тільки лікування високими дозами мегестролу ацетату (750 мг/добу), але не дронабінолу (2,5 мг двічі на день, 5 мг загального $\Delta 9$ -ТГК/день) окремо або комбінація низьких доз мегестролу ацетату (250 мг/день) і дронабінолу (2,5 мг двічі на день, 5 мг загального $\Delta 9$ -ТГК/день) призвела до значного збільшення середньої маси тіла протягом 12 тижнів лікування у пацієнтів з діагнозом ВІЛ-асоційованого синдрому виснаження. Відсутність клінічного ефекту в цьому дослідженні могла бути спричинена занадто низькою дозою дронабінолу.

Анорексія, пов'язана зі СНІДом, що супроводжується втратою ваги, є затвердженим показанням до застосування дронабінолу в Канаді. Монографія підсумовує 6-тижневе, рандомізоване, подвійне сліпе, плацебо-контрольоване дослідження за участю 139 пацієнтів, з яких 72 пацієнти в групі лікування спочатку отримували 2,5 мг дронабінолу двічі на день, а потім зменшили дозу до 2,5 мг перед сном через побічні ефекти (відчуття ейфорії, запаморочення, сплутаність свідомості і сонливість). За період лікування дронабінол значно підвищує апетит, спостерігалася тенденція до поліпшення маси тіла і настрою, а також зменшення нудоти. Наприкінці 6-тижневого періоду пацієнтам було дозволено продовжити прийом дронабінолу, протягом якого апетит продовжував покращуватися. Це вторинне, відкрите, 12-місячне дослідження показало, що дронабінол є безпечним і ефективним для тривалого застосування для лікування анорексії, пов'язаної зі зниженням ваги у пацієнтів зі СНІДом. Про застосування вищих доз дронабінолу (20-40 мг на добу) повідомлялося як у монографії про продукт, так і в літературі. Однак слід з обережністю підвищувати дозування через збільшення частоти побічних ефектів, пов'язаних із дозою.

Чинне Положення про медичний доступ до канабісу дозволяє використовувати сушен канабіс у контексті ВІЛ/СНІД-асоційованої анорексії, кахексії та втрати ваги у пацієнтів, які не отримали позитивного ефекту від традиційного лікування.

Стимулювання апетиту та збільшення маси тіла у онкологічних пацієнтів

Анорексія вважається одним із найбільш неприємних симптомів, пов'язаних із раком, оскільки більше половини пацієнтів із пізніми стадіями раку відчують відсутність апетиту та/або втрату ваги. Хоча відомо, що куріння канабісу може стимулювати апетит, вплив куріння канабісу на апетит і збільшення ваги у пацієнтів із раковою кахексією не вивчався. Результати досліджень з пероральним прийомом $\Delta 9$ -ТГК (дронабінолу) або та перорального екстракту канабісу неоднозначні, а ефекти, якщо вони є, видаються скромними. У двох ранніх дослідженнях пероральний прийом ТГК (дронабінолу) покращував апетит і споживання їжі у деяких пацієнтів, які проходили хіміотерапію раку. Відкрите дослідження дронабінолу (2,5 мг $\Delta 9$ -ТГК, два-три рази на день, чотири-шість тижнів) у пацієнтів із нерезектабельним або поширеним раком показало підвищення апетиту і споживання їжі, але збільшення ваги було досягнуто лише у кількох пацієнтів. Помірне збільшення ваги було отримано при

застосуванні більшої дози дронабінолу (5 мг в/в), але побічні ефекти з боку ЦНС, включаючи запаморочення і сонливість, були обмежувачими факторами. На противагу цьому, рандомізоване, подвійне сліпе, плацебо-контрольоване дослідження за участю онкологічних хворих із супутнім синдромом анорексії-кахексії не продемонструвало жодних відмінностей в апетиті пацієнтів у різних категоріях лікування (пероральний екстракт канабісу, $\Delta 9$ -ТГК або плацебо). Крім того, порівняно з мегестролу ацетатом, орексигенним препаратом, дронабінол виявився значно менш ефективним щодо поліпшення апетиту та збільшення ваги. Згідно з нещодавнім оглядом медикаментозного лікування кахексії при раку, поточний рівень доказовості застосування канабіноїдів (наприклад, дронабінолу) для лікування цього стану є низьким.

Двоцентрове, рандомізоване, подвійне сліпе, плацебо-контрольоване, 22-денне пілотне дослідження, проведене за участю дорослих пацієнтів, які страждають на рак на пізніх стадіях, показало покращення та посилення хіміосенсорного сприйняття у пацієнтів, які отримували дронабінол (2,5 мг $\Delta 9$ -ТГК в/в), порівняно з тими, хто приймав плацебо. Більшість (73 %) пацієнтів, які отримували дронабінол, самостійно повідомили про підвищення загальної оцінки їжі порівняно з тими, хто отримував плацебо (30 %). Так само більшість пацієнтів, які отримували дронабінол (64 %), повідомили про підвищення апетиту, тоді як більшість пацієнтів, які отримували плацебо, повідомили або про зниження апетиту (50 %), або про відсутність змін (20 %). Загальне споживання калорій на кілограм маси тіла суттєво не відрізняється між групами лікування, але збільшилося в обох групах порівняно з початковим рівнем. Крім того, порівняно з плацебо, пацієнти, які отримували дронабінол, повідомили про збільшення споживання білка як частки загальної енергії. На думку авторів дослідження, негативні психоактивні ефекти були зведені до мінімуму, якщо починати лікування з низької дози (2,5 мг $\Delta 9$ -ТГК один раз на день, протягом трьох днів) із подальшим поступовим збільшенням дози (до максимальної – 7,5 мг дронабінолу на день).

Ракова кахексія не є затвердженим показанням для застосування дронабінолу ні в Канаді, ні в США. Чинні Правила медичного доступу до канабісу дозволяють використовувати висушений канабіс для лікування анорексії, кахексії та втрати ваги, пов'язаної з раком, у пацієнтів, які не отримали позитивного ефекту від традиційних методів лікування.

Анорексія нервова

Ендоканабіноїдна система бере участь у регуляції апетиту і, як припускають, відіграє певну роль у розладах харчової поведінки, таких як нервова анорексія. Однак генетичні дослідження досі не виявили зв'язку між генами, що кодують білки ендоканабіноїдної системи, і проявами нервової анорексії, незважаючи на епідеміологічні та сімейні дослідження, які вказують на генетичну основу цього розладу.

Існує мало інформації про використання канабіноїдів для лікування нервової анорексії. Між- та внутрішньовидові відмінності у тварин щодо поведінки, подібної до нервової анорексії, певною мірою ускладнюють дослідження впливу $\Delta 9$ -ТГК при цьому розладі. Одне дослідження на мишачій моделі нервової анорексії дало суперечливі результати, тоді як інше дослідження на моделі щурів показало значне ослаблення втрати ваги тільки при високих дозах $\Delta 9$ -ТГК (2,0 мг/кг/добу $\Delta 9$ -ТГК). Невелике рандомізоване перехресне дослідження перорального ТГК у пацієнток з анорексією показало, що $\Delta 9$ -ТГК призводить до збільшення ваги, еквівалентного активному плацебо (діазепам). $\Delta 9$ -ТГК вводив

ли в добових дозах, що збільшилися від 7,5 мг (2,5 мг в/в) до максимальної дози 30 мг (10 мг в/в) за 90 хв до їжі протягом двох тижнів. Троє з одинадцяти пацієнтів, які приймали $\Delta 9$ -ТГК, також повідомили про важкі дисфоричні реакції і вийшли з дослідження. Ще одне невелике клінічне дослідження за участю 15 пацієнтів із деменцією типу Альцгеймера повідомило про збільшення маси тіла, але без зміни споживання калорій при прийомі дронабінолу (2,5 мг $\Delta 9$ -ТГК, двічі на день) у порівнянні з плацебо. Однак дослідження мало ряд обмежень, і його результати слід інтерпретувати з обережністю. Жодні дослідження не вивчали вплив куріння канабісу на нервову анорексію. Британська медична асоціація та Інститут медицини дійшли висновку, що канабіс навряд чи буде ефективним для пацієнтів із нервовою анорексією, однак подальші дослідження можуть бути виправдані.

Паліативна допомога

Серед цілей паліативної допомоги, описаних Всесвітньою організацією охорони здоров'я (ВООЗ), є полегшення болю та інших неприємних симптомів, а також підвищення ЯЖ. Хоча інтеграцію канабісу в основну медичну практику можна охарактеризувати як вкрай обережну, його використання, схоже, набуває певного поширення в умовах паліативної допомоги, де основна увага приділяється індивідуальному вибору, автономії пацієнта, розширенню його прав і можливостей, комфорту і особливо ЯЖ. Тим не менш, встановлення ефективності канабісу як життєздатного варіанту лікування в контексті паліативної допомоги вимагає ретельної оцінки його ефектів у широкому діапазоні станів; таких доказів поки що недостатньо, і необхідні подальші дослідження. Крім того, хоча канабіноїди, що відпускаються за рецептом, демонструють прийнятний профіль безпеки згідно з деякими дослідженнями для певних медичних станів, використання канабісу та канабіноїдів у клініці, як відомо, обмежене їх психотропними ефектами. Певні групи пацієнтів (наприклад, люди похилого віку або ті, хто страждає на вже існуючі психіатричні захворювання) також можуть бути більш чутливими або схильними до несприятливих психотропних, когнітивних, психіатричних або інших ефектів.

Наявні дані свідчать про те, що канабіс і рецептурні канабіноїди (наприклад, дронабіол, набілон або набіксимол) можуть бути корисними для полегшення широкого спектру окремих або супутніх симптомів, які часто зустрічаються в умовах паліативної допомоги; ці симптоми включають непереносимість нудоту і блювоту, пов'язану з хіміотерапією або променевою терапією, анорексію/кахексію, сильний непереносимий біль, важкий депресивний настрій і безсоння. Використання канабіноїдів для паліативної допомоги також може призвести до зменшення кількості ліків, що застосовуються цією категорією пацієнтів.

У кількох клінічних дослідженнях використовувалися стандартизовані інструменти для оцінки ЯЖ, щоб визначити, чи пов'язане вживання канабісу або рецептурних канабіноїдів (наприклад, набілолу, дронабінолу або набіксимолу) з поліпшенням ЯЖ. Наявні дослідження повідомляють про змішаний вплив канабісу та канабіноїдів на показники ЯЖ при різних розладах. Докази цих досліджень узагальнені нижче.

Рандомізоване, подвійне сліпе, плацебо-контрольоване, перехресне дослідження дронабінолу (максимальна доза 10 мг $\Delta 9$ -ТГК на добу, загалом протягом трьох тижнів) для лікування центрального невротичного болю у пацієнтів, які страждають на РС, показало статистично значуще покращення показників ЯЖ (опитувальник ЯЖ SF-36; показники тілесного болю та психічного здоров'я).

Двоцентрове, рандомізоване, подвійне сліпе, плацебо-контрольоване 22-денне пілотне дослідження за участю дорослих пацієнтів, які страждають на хіміосенсорні зміни (зміни нюху та смаку) і поганий апетит, пов'язані з поширеним раком різної етіології, показало покращення та посилення хіміосенсорного сприйняття у пацієнтів, які отримували дронабіол (2,5 мг внутрішньовенно), порівняно з пацієнтами, які приймали плацебо. Більшість пацієнтів (73 %), які отримували дронабіол, самостійно повідомили про підвищення загальної оцінки їжі порівняно з тими, хто отримував плацебо (30 %). Хоча глобальні бали за інструментом «Функціональна оцінка якості життя при терапії анорексії-кахексії» (FAACT) покращилися однаковою мірою в групах, які отримували дронабіол і плацебо, субдомен FAACT, що стосується харчового благополуччя, пов'язаного з анорексією-кахексією, покращився при застосуванні дронабінолу порівняно з плацебо. Статистично значущі поліпшення були також відзначені для якості сну і релаксації при лікуванні дронабіолом порівняно з плацебо. На думку авторів дослідження, негативні психоактивні ефекти були мінімізовані, якщо починати лікування пацієнтів з низької дози (2,5 мг один раз на день протягом трьох днів) із подальшим поступовим підвищенням дози (до максимальної – 7,5 мг дронабінолу на добу).

Багатоцентрове, рандомізоване, подвійне сліпе, плацебо-контрольоване, паралельне дослідження в трьох групах дорослих пацієнтів із невиліковним раком на пізніх стадіях і синдромом анорексії-кахексії, пов'язаним із раком, показало, що ні екстракт канабісу (2,5 мг $\Delta 9$ -ТГК, 1 мг КБД, протягом шести тижнів), ні ТГК (2,5 мг $\Delta 9$ -ТГК в/в, протягом шести тижнів) не забезпечили статистично значущих переваг порівняно з плацебо за показниками ЯЖ (EORTC QLQ-C30).

Рандомізоване, подвійне сліпе, плацебо-контрольоване дослідження набілолу у пацієнтів, які страждають на фіброміалгію, показало, що допоміжна терапія набілоном (чотири тижні; максимальна доза на останньому тижні лікування – 1 мг в/в) асоціюється зі значним покращенням показників ЯЖ (візуальна аналогова шкала болю та опитувальник впливу фіброміалгії). У розширеному, рандомізованому, із гнучким дозуванням, подвійному сліпому, плацебо-контрольованому дослідженні ефективності набілолу як допоміжного засобу в лікуванні тривалого діабетичного периферичного нейропатичного болю з паралельним призначенням повідомлялося про статистично значуще поліпшення показників ЯЖ (композитна оцінка за індексом EQ-5D) та загального стану пацієнта порівняно з плацебо. Дози набілолу варіювали від 1 до 4 мг/добу; тривалість лікування становила п'ять тижнів.

Десятитижневе проспективне, рандомізоване, подвійне сліпе, плацебо-контрольоване дослідження з оцінки безпеки та ефективності набіксимолу як додаткового препарату для лікування важковиліковної діабетичної периферичної нейропатії показало, що набіксимол не продемонстрував статистично значущого поліпшення показників ЯЖ (EuroQOL SF-36 та опитувальник болю та ЯЖ McGill). 12-тижневе подвійне сліпе, рандомізоване, плацебо-контрольоване дослідження набіксимолу як додаткової терапії для пацієнтів із рефрактерною спастичністю в паралельних групах із розширеним набором учасників дійшло висновку про відсутність суттєвої різниці між активним лікуванням і плацебо за показниками ЯЖ (індекс стану здоров'я EQ-5D, EQ-5D Health Status VAS, SF-36). У п'ятитижневому, багатоцентровому, рандомізованому, подвійному сліпому, плацебо-контрольованому дослідженні в паралельних групах з диференційованим дозуванням оцінювали знеболювальну ефективність і безпеку набіксимолу в трьох діапазонах доз у онкологічних пацієнтів, які отримували опіоїди, із погано контрольованим хронічним болем. Дослідження показало відсутність будь-якого позитивного впливу лікування на загальну ЯЖ у цій популяції навіть при застосуванні найвищих доз набіксимолу (11-16 спреїв на день).

Рандомізоване, подвійне сліпе, плацебо-контрольоване, чотириперіодне, перехресне дослідження куріння канабісу в лікуванні хронічного невропатичного болю (хронічного посттравматичного або післяопераційного походження) показало, що вдихання або куріння канабісу (25 мг канабісу, що містить 2,5, 6,0 або 9,4 % $\Delta 9$ -ТГК, в/в протягом п'яти днів) не було пов'язано зі статистично значущою різницею порівняно з плацебо за показниками ЯЖ (інструмент EQ-5D Health Outcomes Quality of Life). На противагу цьому, перехресне дослідження, що вивчало переваги, пов'язані з вживанням канабісу у пацієнтів з фіброміалгією, повідомило про статистично значущу перевагу в сумарному балі за компонентом психічного здоров'я опитувальника ЯЖ SF-36 у пацієнтів, які вживали канабіс, порівняно з тими, хто не вживав. Однак не було виявлено суттєвих відмінностей між споживачами канабісу та тими, хто не вживає канабіс, в інших сферах опитувальника SF-36, в опитувальнику впливу на фіброміалгію або в Пітсбурзькому індексі якості сну.

Попереднє обсерваційне, відкрите, проспективне, одномоментне дослідження в групі з 13 пацієнтів, які страждають на хворобу Крона або виразковий коліт, показало, що лікування інгаляційним канабісом протягом трьох місяців покращило ЯЖ пацієнтів, спричинило статистично значуще збільшення ваги та покращило індекс клінічної активності захворювання у пацієнтів з хворобою Крона. Пацієнти повідомили про статистично значуще поліпшення сприйняття загального стану здоров'я, здатності виконувати повсякденні дії та здатності підтримувати соціальне життя. Пацієнти також повідомляли про статистично значуще зменшення фізичного болю та покращення психічного стану.

Глаукома

Глаукома – це багатофакторне захворювання, що характеризується прогресуючою дегенерацією зорового нерва і загибеллю гангліозних клітин сітківки, що в кінцевому підсумку призводить до незворотної сліпоти. Підвищення ВОТ пов'язане з патофізіологією глаукоми; однак недостатнє кровопостачання зорового нерва, окислювальне пошкодження та апоптоз також є факторами, що сприяють розвитку глаукоми. Ендоканабіноїдна система існує в ряді тканин ока, і посмертні дослідження виявили зниження рівня ендоканабіноїдів у таких тканинах, взятих у пацієнтів із глаукомою.

Очне (а також системне) застосування канабіноїдів зазвичай знижує ВОТ до 30 %. Як канабіноїди знижують ВОТ, незрозуміло, але було запропоновано кілька можливих механізмів, включаючи зниження капілярного тиску, зменшення вироблення водянистої вологи та покращення увеосклерального відтоку водянистої вологи.

Добре контрольоване пілотне дослідження шести пацієнтів із очною гіпертензією або ранньою первинною відкритокутовою глаукомою показало, що разова сублінгвальна доза 5 мг $\Delta 9$ -ТГК (застосована за допомогою оромукозального спрею) значно, але тимчасово знижувала ВОТ через 2 год після прийому. Одноразова сублінгвальна доза 20 мг КБД (що містить ~ 1 мг $\Delta 9$ -ТГК) не мала ефекту, тоді як одноразова сублінгвальна доза 40 мг КБД (що містить ~ 2 мг $\Delta 9$ -ТГК) викликала значне транзиторне підвищення ВОТ через 4 год після введення. Нерандомізоване, незамасковане, неконтрольоване клінічне дослідження повідомило про деяке поліпшення ВОТ після перорального прийому $\Delta 9$ -ТГК (2,5 або 5 мг чотири рази на день, до максимальної дози 20 мг/добу; тривалість лікування становила від 3 до 36 тижнів) у пацієнтів із термінальною стадією відкритокутової глаукоми, які не реагують на медикаментозне або хірургічне лікування. У деяких пацієнтів розвинулася толерантність до ефекту зниження ВОТ $\Delta 9$ -ТГК, і майже половина з них припинила лікування через токсичність, пов'язану з

$\Delta 9$ -ТГК (наприклад, запаморочення, сухість у роті, сонливість, депресія, сплутаність свідомості). Крім зниження ВОТ, канабіноїди, такі як $\Delta 9$ -ТГК і КБД, можуть також мати нейропротекторну дію, що також може бути корисним при лікуванні глаукоми. Результати опитування, проведеного серед 1 516 пацієнтів із глаукомою в третинних клініках Торонто і Монреаля, показали, що приблизно 13 % цих пацієнтів стверджували, що використовували комплеметарні та альтернативні ліки для лікування глаукоми, і серед цих пацієнтів 2,3 % повідомили, що використовували канабіс для лікування глаукоми.

Бронхіальна астма

Існують деякі історичні дані про канабіс як засіб для лікування цього захворювання. З точки зору доклінічних даних, є деякі докази, що вказують на роль ендоканабіноїдної системи в регулюванні тону гладких м'язів бронхів, а дослідження на тваринах із класичними та синтетичними канабіноїдами вказують на можливу роль сполук на основі канабіноїдів у лікуванні астми.

Ранні клінічні дослідження продемонстрували значне зниження опору дихальних шляхів і збільшення питомої провідності дихальних шляхів у здорових курців канабісу незабаром після куріння канабісу. Цей ефект значною мірою пояснюється бронхолітичними властивостями $\Delta 9$ -ТГК. Однак для астматиків користь від куріння канабісу, ймовірно, буде мінімальною. Хоча куріння канабісу, здається, зменшує бронхоспазм, збільшує бронходилатацію і помірно покращує дихальну функцію у деяких астматиків у короткостроковій перспективі, дим канабісу містить шкідливі гази і частинки, які подразнюють і пошкоджують дихальну систему; отже, це не є життєздатною довгостроковою терапією для лікування астми. Тим не менш, були вивчені альтернативні методи доставки $\Delta 9$ -ТГК шляхом аерозольного або перорального застосування. Доза 100 і 200 мкг аерозольного $\Delta 9$ -ТГК значно покращили вентиляційну функцію у астматиків і в цілому добре переносилися. В іншому дослідженні 5-20 мг аерозольного $\Delta 9$ -ТГК швидко й ефективно збільшували провідність дихальних шляхів у здорових людей, але викликали або бронходилатацію, або бронхоконстрикцію у астматиків. Пероральний прийом 10 мг $\Delta 9$ -ТГК або 2 мг набілоу не викликав клінічно значущої бронходилатації у пацієнтів з оборотною обструкцією дихальних шляхів.

Артеріальна гіпертензія

Рецептори CB1 експресуються на різних периферичних тканинах, включаючи серце і судини, а агоністи канабіноїдів і ендоканабіноїди знижують АТ і скоротливість серця).

Існує дуже мало досліджень щодо впливу канабісу або канабіноїдів на гіпертонію. В одному ранньому дослідженні вдихання диму канабісу від сигарет, що містять 2,8 % $\Delta 9$ -ТГК, викликало більше і триваліше зниження артеріального тиску у гіпертоніків порівняно з нормотензивними особами. В одному випадку жінка з тривалою ідіопатичною внутрішньочерепною гіпертензією повідомила про поліпшення симптомів після куріння канабісу або після лікування дронабіолом (спочатку 10 мг в/в, потім 5 мг в/в). Немає повідомлень про використання низьких доз канабіноїдів як додаткової терапії при гіпертонії.

Запалення

Роль ендоканабіноїдної системи в запаленні є складною, оскільки ендоканабіноїдна система залучена як до про-, так і до протизапальних процесів. Відомо, що ендоканабіноїди, такі як AEA і 2-AG, виробляються і вивільняються активованими імунними клітинами і діють як хемоатрактанти імунних клітин, стимулюючи або спрямовуючи запальну відповідь. З іншого боку, канабіноїди також можуть пригнічувати вироблення прозапальних цитокінів і хемокінів і, таким чином, можуть мати терапевтичне застосування при захворюваннях із запальним компонентом в основі.

Запальні захворювання шкіри (дерматит, псоріаз, свербіж)

Шкіра має ендоканабіноїдну систему. Рецептори CB1 та CB2 експресуються в ряді клітин шкіри, включаючи епідермальні кератиноцити, шкірні нерви та нервові волокна, сальні клітини, міоепітеліальні клітини еккринних потових залоз, протоки потових залоз, тучні клітини та макрофаги. Ендоканабіноїдна система та певні пов'язані з нею сигнальні шляхи (наприклад, PPAR γ , TRPV1), як видається, регулюють баланс між проліферацією, диференціацією та апоптозом кератиноцитів; разом ці системи можуть відігравати певну роль у шкірному гомеостазі, а також у таких захворюваннях, як псоріаз, який характеризується проліферацією та запаленням кератиноцитів.

Результати доклінічних досліджень ролі канабіноїдів у модуляції шкірних алергічних реакцій є неоднозначними. Деякі дослідження вказують на захисну роль певних канабіноїдів, тоді як інші – на антагоністичну. У клінічних дослідженнях експериментально викликаний гістаміном свербіж зменшувався при периферичному введенні потужного синтетичного агоніста канабіноїдних рецепторів HU-/CB12, а супутнє збільшення шкірного кровотоку та нейрогенні опосередковані реакції спалаху були ослаблені. В іншому дослідженні місцеве застосування HU-210 значно зменшило сприйняття локалізованого болю у людей після локального нанесення капсаїцину на шкіру, а також зменшило подальшу теплову гіпералгезію та алодинію, викликану дотиком, без будь-яких психоміметичних ефектів. З іншого боку, є також повідомлення про випадки контактної кропив'янки після контакту з квітами канабісу, а у тваринній моделі контактного дерматиту також задокументовано надзвичайну сенсibiлізацію до Δ^9 -THC і канабінолу. Таким чином, хоча деякі канабіноїди (наприклад, HU-210) можуть мати терапевтичну цінність у лікуванні певних запальних захворювань шкіри (таких як псоріаз, свербіж і дерматит), деякі канабіноїди також можуть викликати побічні реакції шкіри.

Розлади шлунково-кишкового тракту (синдром подразненого кишечника, запальні захворювання кишечника, гепатит, панкреатит, метаболічний синдром/ожиріння)

Історичні повідомлення свідчать про те, що канабіс використовувався для лікування різноманітних шлунково-кишкових розладів (наприклад, діареї, запалення та болю шлунково-кишкового походження).

Експресія рецепторів CB1 та CB2 була виявлена в ентеральній нервовій системі (ентеральних сенсорних нейронах, нервових волокнах і терміналах), тоді як епітелій товстої кишки людини, лінії епітеліальних клітин товстої кишки та парієтальні клітини шлунка, як видається, експресують лише рецептор CB1. Експресія рецептора CB2 підвищується в окремих ділянках товстої кишки у пацієнтів із запальними захворюваннями кишечника. На відміну від цього, експресія та локалізація ферментів,

що синтезують ендоканабіноїди, не були добре визначені. Однак дослідження на тваринах вказують на те, що ферменти деградації ендоканабіноїдів АЖК і моноацилгліцеринної ліпази можуть бути знайдені в шлунково-кишковому тракті. Наприклад, АЖК експресується в шлунку, товстому і тонкому кишечнику, а також локалізується в клітинних тілах мієлітного сплетення. Експресія моноацилгліцеринної ліпази була виявлена в м'язових і слизових шарах дванадцятипалої і клубової кишок, а також в проксимальному і дистальному відділах товстої кишки, у тілах нервових клітин і нервових волокнах ентеральної нервової системи. Також існує певна регіональна варіація рівнів ендоканабіноїдів у кишечнику; 2-AG виявляється більш поширеним у клубовій кишці, ніж у товстій кишці, тоді як для AEA спостерігається протилежна картина. Рецептори CB1 та CB2 експресуються в підшлунковій залозі, тоді як рецептор CB1, але не рецептор CB2, експресується в печінці за нормальних умов.

Канабіноїди мають багато функцій у травній системі, включаючи пригнічення вироблення шлункового соку, моторики шлунково-кишкового тракту, секреції та транспорту іонів, а також послаблення вісцеральних відчуттів і запалення. Порушення рівнів різних компонентів ендоканабіноїдної системи були відзначені в експериментальних моделях шлунково-кишкових розладів, а також в клінічних дослідженнях. У наступних розділах узагальнено інформацію щодо використання канабісу та канабіноїдів у лікуванні різних розладів шлунково-кишкового тракту.

Синдром подразненого кишечника (СПК)

СПК є найпоширенішим функціональним шлунково-кишковим розладом, що зустрічається в клінічній медицині. Це цілий спектр розладів, які характеризуються наявністю хронічного абдомінального болю та/або дискомфорту, а також зміною звичок кишечника. Симптоматику можна розділити на таку, що характеризується переважанням діареї, запору та змішану симптоматику. Хоча патофізіологія СПК залишається нез'ясованою, вважається, що розлад спричинений порушенням регуляції «осі мозок-кишечник» у відповідь на психологічні чи екологічні стреси або на фізичні стреси, такі як інфекція чи запалення, і характеризується зміненою моторикою кишечника та вісцеральною гіперчутливістю. Також з'являються нові дані, які вказують на зв'язок між генетичними змінами в генах, що кодують певні білки ендоканабіноїдної системи (наприклад, АЖК і CNR1), і патофізіологією СПК.

Існує лише кілька клінічних досліджень, що вивчають вплив канабіноїдів на експериментальних моделях СПК у людей та у пацієнтів із СПК.

Одне подвійне сліпе, рандомізоване, плацебо-контрольоване дослідження в паралельних групах вивчало вплив дронабінолу на шлунково-кишковий транзит, об'єм шлунка, насичення та постпрандіальні симптоми в групі здорових добровольців. Доза 5 мг дронабінолу була пов'язана зі значною затримкою випорожнення шлунка у жінок, але не у чоловіків. Не було виявлено суттєвих відмінностей у транзиті по тонкому кишечнику або товстому кишечнику між суб'єктами, які отримували дронабінол або плацебо, у жодній гендерній групі. Дозу 5 мг дронабінолу використовували, оскільки доза 7,5 мг викликала непереносимі побічні ефекти у більш ніж половини суб'єктів. Побічні ефекти, пов'язані з прийомом дози 5 мг дронабінолу, включали запаморочення/легке запаморочення, сухість у роті, порушення розумової концентрації та нудоту.

Подальше подвійне сліпе, рандомізоване, плацебо-контрольоване дослідження в паралельних групах, проведене тією ж групою, вивчало вплив дронабінолу на сенсорні та моторні функції товстої

кишки у здорових добровольців. Введення дози 7,5 мг дронабінолу значно підвищувало комплаєнтність товстої кишки, особливо у жінок, і знижувало пре- і постпрандіальну фазову моторику і тиск товстої кишки. Колатеральний комплаєнс визначається як зміна розтяжності товстої кишки у відповідь на зміну прикладеного внутрішньокішкового тиску і використовується як міра в'язкопружних властивостей товстої кишки та як показник моторної/скоротливої активності товстої кишки. Зниження комплаєнсу зазвичай асоціюється з ургентними позивами та діареєю, тоді як підвищення комплаєнсу зазвичай асоціюється із запором. Підвищення комплаєнтності товстої кишки в цьому випадку може свідчити про повернення до належної функції товстої кишки. На відміну від результатів, отриманих у доклінічних дослідженнях на гризунах, дронабінол підвищував сенсорну оцінку болю, але не впливав на сенсорну оцінку газу або порогові першого відчуття газу чи болю під час експериментально викликаних випадкових фазових розтягнень.

Подвійне сліпе, рандомізоване дослідження в паралельних групах вивчає вплив зростаючих доз дронабінолу на сенсорні та моторні функції товстої кишки в популяції пацієнтів переважно жіночої статі з діагнозом СПК за Римськими критеріями III (СПК-С, СПК-Д або СПК-А (тобто чергування діареї та закрепу)). Лише найвища доза дронабінолу (5 мг) була пов'язана з невеликим, але статистично значущим підвищенням комплаєнсу товстої кишки. Крім того, вплив на комплаєнс товстої кишки виявився більш вираженим у підгрупі СПК-Д/А порівняно з підгрупою СПК-С. Не було виявлено суттєвих відмінностей щодо тонуусу товстої кишки натщесерце або постпрандіального тонуусу товстої кишки у відповідь на прийом дронабінолу в будь-якій дозі. Однак найвища доза дронабінолу (5 мг) була пов'язана зі значним зниженням індексу моторики проксимального відділу лівої товстої кишки з тенденцією до зниження індексів моторики товстої кишки. Ефекти лікування були значущими для індексу моторики проксимального відділу товстої кишки у пацієнтів із СПК-Д/А, але не при СПК-С, і тільки для найвищої дози. Пороги чутливості та оцінки газових і больових відчуттів під час експериментально індукованого розтягнення рампі суттєво не відрізнялися між різними групами лікування. Також було досліджено вплив взаємодії генотипу та дози дронабінолу на показники газових та больових відчуттів, а також на індекси проксимальної та дистальної моторики натщесерце. Результати цих попередніх фармакогенетичних досліджень дозволяють припустити, що вплив дронабінолу на комплаєнс товстої кишки та моторику проксимальних відділів товстої кишки може бути зумовлений генетичними варіаціями генів АЖК та CNR1, але для обґрунтування цієї гіпотези необхідні подальші дослідження.

Подальше подвійне сліпе, рандомізоване, плацебо-контрольоване дослідження в паралельних групах, в якому брали участь переважно жінки з СПК-Д (Римські критерії III), додатково вивчає взаємодію генів та лікування на моторику товстої кишки в цій підгрупі пацієнтів із СПК. Ні 2,5 мг дронабінолу, ні 5 мг дронабінолу не мали статистично значущого впливу на шлунковий, тонкий кишковий або товстокишковий транзит. Вплив на товстокишковий транзит також досліджувався як функція взаємодії генотипу та дози лікування.

Запальні захворювання кишечника: хвороба Крона, виразковий коліт

Запальні захворювання кишечника включають хворобу Крона та виразковий коліт. Хвороба Крона характеризується плямистим внутрішньомуральним запаленням, яке може вражати будь-яку частину шлунково-кишкового тракту. Симптоми включають біль у животі, діарею і втрату ваги, а також системні симптоми нездужання, анорексію та/або лихоманку. Хвороба Крона може спричинити кишкову непро-

хідність через стриктури, нориці або абсцеси. Виразковий коліт характеризується дифузним запаленням слизової оболонки, обмеженим товстою кишкою. Симптоми зазвичай включають криваву діарею, колікоподібний біль у животі, позиви до дефекації або тенезми. Обидва захворювання пов'язані з еквівалентним підвищеним ризиком розвитку карциноми товстої кишки.

Зміни ендоканабіноїдної системи спостерігаються в шлунково-кишковому тракті експериментальних моделей у тварин, а також у пацієнтів із запальними захворюваннями кишечника. Ці зміни включають зміни рівнів ендоканабіноїдів, канабіноїдних рецепторів, а також ферментів, що синтезують і руйнують ендоканабіноїди.

Результати перехресного опитування 291 пацієнта із запальними захворюваннями кишечника (хвороба Крона або неспецифічний виразковий коліт) показали, що переважна більшість цих пацієнтів повідомляли про вживання канабісу для полегшення болю в животі та покращення апетиту. На відміну від пацієнтів з хворобою Крона, більша частка пацієнтів із неспецифічним виразковим колітом повідомила про вживання канабісу для поліпшення симптомів діареї. Загалом, пацієнти повідомляли про більшу ймовірність використання канабісу для полегшення симптомів, якщо вони мали в анамнезі абдомінальну хірургію, хронічне вживання анальгетиків, використання альтернативної/комплементарної медицини та нижчий бал за опитувальником SIBDQ (короткий опитувальник запальних захворювань кишечника). Пацієнти з виразковим колітом та хворобою Крона повідомляли, що вживають канабіс для покращення рівня стресу та сну. Середня тривалість вживання канабісу (поточного або попереднього) становила сім років. Більшість споживачів канабісу повідомили, що вживають його раз на місяць або рідше, але 16 % повідомили, що вживають канабіс щодня або кілька разів на день. Переважна більшість споживачів (77 %) повідомили, що курять канабіс у вигляді сигарет без тютюну, 18 % – з тютюном, 3 % – через трубку, а 1 % – перорально. Приблизно третина пацієнтів у цьому дослідженні повідомили про значні побічні ефекти, пов'язані з вживанням канабісу, такі як параноя, тривога та прискорене серцебиття. Інші поширені побічні ефекти включали відчуття «ейфорії», сухість у роті, сонливість, втрату пам'яті, галюцинації та депресію.

У ретроспективному обсерваційному дослідженні 30 пацієнтів із хворобою Крона вивчали активність захворювання, використання ліків, необхідність хірургічного втручання та госпіталізації до і після вживання канабісу. Середня тривалість захворювання становила 11 років (діапазон: 1-41 рік). Двадцять пацієнтів страждали на запалення термінального відділу клубової кишки, п'ять – на запалення проксимального відділу клубової кишки, а вісім – на хворобу Крона товстої кишки. Показанням до застосування канабісу була відсутність реакції на традиційне лікування у більшості пацієнтів, а також хронічний нестерпний біль у більшості інших пацієнтів. Більшість пацієнтів курили канабіс у вигляді сигарет (0,5 г канабісу на сигарету), деякі вдихали дим через водяний фільтр, а один пацієнт вживав канабіс перорально. Серед тих, хто курих канабіс, більшість викурювали від однієї до трьох сигарет на день. Один пацієнт викурював сім сигарет на день. Середня тривалість вживання канабісу становила два роки (діапазон: 2 місяці – 9 років). Усі пацієнти повідомили, що вживання канабісу позитивно вплинуло на активність їхнього захворювання. Показники індексу Харві-Бредшоу (індекс активності хвороби Крона) значно знизилися після вживання канабісу, а використання інших ліків (наприклад, 5-АСК, кортикостероїдів, тіопурину, метотрексату та антагоніста фактору некрозу пухлин) також виявилось значно зниженим після вживання канабісу. Дослідження було обмежене дизайном і невеликим розміром.

Попереднє, обсерваційне, відкрите, проспективне, одномоментне дослідження в групі з 13 пацієнтів, які страждають на хворобу Крона або виразковий коліт, показало, що лікування інгаляційним канабісом протягом трьох місяців покращило ЯЖ пацієнтів, спричинило статистично значуще збільшення ваги та покращило індекс клінічної активності захворювання у пацієнтів з хворобою Крона. Пацієнти повідомили про статистично значуще поліпшення сприйняття загального стану здоров'я, здатності виконувати повсякденні дії та здатності підтримувати соціальне життя. Пацієнти також повідомляли про статистично значуще зменшення фізичного болю, а також поліпшення психічного стану. Серйозних побічних ефектів не було виявлено. Обмеження дослідження включали дизайн дослідження, упередженість відбору суб'єктів, відсутність належної контрольної групи і плацебо, велику кількість суб'єктів і неможливість встановити ефект «доза-відповідь».

Захворювання печінки (гепатит, фіброз, стеатоз, ішемічно-реперфузійне пошкодження, печінкова енцефалопатія). Інші канабіноїди

Метаболічний синдром, ожиріння, діабет

Чистий ТГКВ, введений внутрішньо (3 мг/кг, 10 мг/кг або 30 мг/кг) мишам, пригнічував споживання їжі та значно зменшував приріст маси тіла, але цей ефект виявився заблокованим при використанні рослинного екстракту, що містить як Δ^9 -ТГКВ, так і Δ^9 -ТГК. Включення КБД у рослинний екстракт, як спосіб послаблення запропонованих гіперфагічних ефектів ТГК у цьому дослідженні, призвело до тенденції до зменшення споживання їжі у досліджуваних мишей, але ефект не досяг статистичної значущості. Щурам з надмірною вагою та ожирінням вводили екстракт канабісу (по черзі, протягом 28 днів), що містив ТГК:КБН. Співвідношення КБД 1,0:1,2:0,4 (5 мг/кг Δ^9 -ТГК) продемонстрував значне зниження збільшення ваги протягом періоду дослідження, але лікування екстрактом канабісу не було пов'язане з будь-якими змінами в рівнях інсуліну або глюкози.

Захворювання підшлункової залози (діабет, панкреатит)

Незважаючи на загальну відсутність консенсусу, а також недостатню інформацію щодо точної експресії, розподілу та функції різних компонентів ендоканабіноїдної системи в підшлунковій залозі різних видів, підшлункова залоза, як видається, має принаймні деякі, а в деяких випадках і багато окремих елементів ендоканабіноїдної системи.

Два дослідження з використанням первинних острівцевих клітин людини припускають, що рецептори CB1 і CB2 експресуються в цих клітинах, і що стимуляція рецептора CB1 пов'язана з секрецією інсуліну і глюкагону, у той час як стимуляція рецептора CB2 пов'язана з підвищеною або зниженою секрецією інсуліну. Зовсім недавно ендоканабіноїд 2-AG був залучений до регуляції секреції як інсуліну, так і глюкагону в підшлунковій залозі людини.

Внутрішньом'язове введення смоли канабісу (що містить 6,3 % Δ^9 -ТГК, 3,2 % КБД та 1,9% КБН) у зростаючих дозах (Δ^9 -ТГК 2,5, 5,0 та 10 мг/кг) собакам асоціювалося з прогресуючим підвищенням рівня глюкози в плазмі крові, який досягав максимальних значень через 90 хв після введення, із поверненням до вихідних значень через 180 хвилин після введення. Введення АЕА або селективного агоніста рецептора CB1 щурам асоціювалося з гострою непереносимістю глюкози, тоді як введення агоніста рецептора CB1 інверсний агоніст послаблював цей ефект. У людей внутрішньовенне вве-

дення 6 мг Δ^9 -ТГК здоровим добровольцям чоловічої статі без ожиріння асоціювалося з гострим порушенням толерантності до глюкози у відповідь на тест із глюкозою без зміни рівня інсуліну в плазмі крові.

Пережесне дослідження 10 896 дорослих у віці від 20 до 59 років, які брали участь у Національному дослідженні здоров'я та харчування III (NHANES), національно репрезентативній вибірці населення США, показало, що вживання канабісу незалежно асоціюється зі зниженням поширеності цукрового діабету, і що споживачі канабісу мають нижчі шанси захворіти на цукровий діабет порівняно з тими, хто його не вживає. Найнижча поширеність цукрового діабету спостерігається серед теперішніх споживачів легких доз канабісу, але серед теперішніх споживачів важких доз і тих, хто вживав канабіс у минулому, поширеність цукрового діабету також була нижчою, ніж серед тих, хто не вживає канабіс.

РОЗДІЛ 6. Дозування

Розділ 6. Дозування

Вибір дози та режиму прийом ЛЗ канабісу визначається лікуючим лікарем індивідуально для пацієнта з урахуванням його віку, ваги, стану здоров'я, супутніх захворювань та інших факторів відповідно до Наказу МОЗ України.

Пацієнтам дитячого віку можна призначати ЛЗ канабісу виключно за умови, що співвідношення КБД до ТГК у них становить більше 20:1, а максимальна добова доза становить не більше 25 мг/кг.

Використання ЛЗ канабісу має бути припинено, якщо протягом 4-12 тижнів не досягнуто бажаного терапевтичного ефекту або якщо побічні реакції (у тому числі пов'язані з психічним станом) є серйозними.

Було показано, що доступність ТГК, що вводиться шляхом інгаляції, значно змінюється залежно не лише від концентрації ТГК у рослинному матеріалі, а й від техніки куріння (або випаровування). Таким чином, здається безпечним припустити, що ефективну дозу слід підбирати індивідуально. Найчастіше використовується титрування, яке (як і у випадку з опіоїдами) дозволяє підібрати дозу відповідно до потреб пацієнта. У той же час дослідження набіксімолів довели, що початок лікування з малих доз і повільне їх збільшення пов'язано з набагато кращим лікуванням, толерантністю і менш серйозні побічні ефекти ТГК, такі як запаморочення і порушення рівноваги, сонливість і сухість у роті.

Канабіс має багато змінних, які погано вписуються в типову медичну модель призначення ліків. Складна фармакологія канабіноїдів, міжіндивідуальні (генетичні) відмінності в структурі та функції канабіноїдних рецепторів, міжіндивідуальні (генетичні) відмінності в метаболізмі канабіноїдів, що впливають на біодоступність канабіноїдів, попередній вплив та досвід вживання канабісу/ канабіноїдів, фармакологічна толерантність до канабіноїдів, зміни в розподілі/щільності канабіноїдних рецепторів та/або їх функціонуванні внаслідок медичних розладів, змінна сила дії рослинного матеріалу канабісу, а також різні режими дозування та шляхи введення, що

використовувалися в різних дослідженнях, – усе це ускладнює надання точних даних про дози або встановлення єдиних графіків дозування канабісу (та/або канабіноїдів).

Хоча точні дозування не встановлені, були опубліковані деякі рекомендації щодо вживання конопель у вигляді куріння або випаровування. Крім куріння та випаровування, канабіс, як відомо, вживають у вигляді випічки, наприклад, печива чи тістечок, або ж п'ють у вигляді чаю чи настоїв. Однак абсорбція цих продуктів при пероральному вживанні відбувається повільно і нестабільно, а початок ефекту затримується, і ефект триває набагато довше, ніж при курінні, крім того, дозування для перорального вживання ще менш чітко визначені, ніж для куріння/випаровування. Інші форми препаратів, про які повідомляється в неспеціалізованій літературі, включають масла, олії, компреси, креми, мазі та настоянки на основі канабісу, але знову ж таки, тут немає інформації про дозування.

Дозування залишається суто індивідуальним і значною мірою залежить від титрування. Пацієнтам, які не мають попереднього досвіду вживання канабісу і вперше починають терапію канабісом, рекомендується починати з дуже низьких доз і припинити терапію, якщо виникають неприємні або небажані побічні ефекти. Вживання канабісу для куріння/вдихання або перорального вживання слід здійснювати повільно, роблячи перерви між затяжками на кілька хвилин і чекаючи 30-60 хв між укусами продуктів на основі канабісу (наприклад, печива, випічки), щоб оцінити силу ефекту або можливе передозування.

Лікування ТГК починається із малих доз, зазвичай від 1,25 до 2 мг. Не рекомендується вживати більше 20-30 мг ТГК на добу, оскільки це призводить до більш частого виникнення побічних ефектів без підвищення ефективності лікування.

Відповідно до Наказу МОЗ України форми ЛЗ, які можуть виготовлятися в умовах аптеки з рослинної субстанції канабісу:

- рідкі ЛЗ для орального застосування – оральні краплі (оральні розчини, емульсії, суспензії)
- капсули тверді
- паста (гель) для ротової порожнини.

Мінімальна терапевтична доза та діапазони дозування

Добова пероральна доза всього 2,5 мг $\Delta 9$ -ТГК асоціюється з терапевтичним ефектом (наприклад, лікування, пов'язаної зі СНІДом, анорексії/кахексії). Звичайно, дозування буде варіюватися залежно від основного розладу та багатьох інших змінних. Різні опитування, опубліковані в рецензованій літературі, свідчать про те, що більшість людей, які вживають канабіс у медичних цілях, повідомляють про вживання від 10 до 20 г канабісу на тиждень або приблизно 1-3 г канабісу на день.

Куріння

За даними ВООЗ, типова сигарета містить від 0,5 до 1,0 г рослинної речовини канабісу (середня вага = 750 мг), яка може варіюватися у $\Delta 9$ -ТГК від 7,5 до 225 мг (тобто, як правило, від 1 до 30 %; див. Таблицю 4). Кількість інших канабіноїдів, в основному КБН та КБД, зазвичай набагато нижча.

Фактична кількість $\Delta 9$ -ТГК, що надходить із димом, варіюється в широких межах і, за оцінками, становить 20-70 %, а решта втрачається при згорянні або з побічним димом. Крім того, біодоступність $\Delta 9$ -ТГК (частка $\Delta 9$ -ТГК у сигареті, яка досягає кровотоку) від шляху куріння варіюється (2-56 %) і залежить від топографії куріння (кількість, тривалість й інтервал між затяжками, час затримки і об'єм вдиху). Таким чином, фактичну дозу $\Delta 9$ -ТГК, що поглинається системно під час куріння, нелегко оцінити кількісно, але приблизно вона становить близько 25 % від загальної доступної кількості $\Delta 9$ -ТГК у сигареті.

Таблиця 4

Зв'язок між відсотком ТГК у рослинному матеріалі та доступною дозою (у мг ТГК) у середньому суглобі

ТГК, %	ТГК на 750 мг висушеної рослинної сировини, мг*
1,0	7,50
2,5	18,75
5,0	37,50
10,0	75,50
15,0	112,50
20,0	150,0
30,0	225,50

* Середня вага згідно ВООЗ

Зв'язок між дозою викуреної сигарети та пероральною дозою

Існує мало інформації щодо перерахунку «دوزи для куріння» ТГК в еквівалентну пероральну дозу, однак множення «дози для куріння» $\Delta 9$ -ТГК на коефіцієнт перерахунку 2,5 (для корекції різниці між біодоступністю $\Delta 9$ -ТГК при курінні (~25 %) і при пероральному прийомі (~10 %)) може дати приблизно еквівалентну пероральну дозу $\Delta 9$ -ТГК. «Доза при курінні» може бути визначена як доза в мг $\Delta 9$ -ТГК, що міститься в сигареті. Наприклад, викурювання сигарети, що містить 75 мг $\Delta 9$ -ТГК за вагою (10% $\Delta 9$ -ТГК, 750 мг сухого рослинного матеріалу), дасть приблизну пероральну дозу 187,5 мг $\Delta 9$ -ТГК (75 мг $\Delta 9$ -ТГК x 2,5 = 187,5 мг $\Delta 9$ -ТГК. Додаткова інформація щодо перерахунку між дозами $\Delta 9$ -ТГК при курінні та пероральному прийомі зазначена у таблицях 5-7.

Таблиця 5

Приблизні коефіцієнти перерахунку куріння/орального $\Delta 9$ -ТГК

До викуреної дози†	До пероральної дози‡
Розділіть дозу $\Delta 9$ -ТГК (у мг) для перорального прийому на коефіцієнт 2,5, щоб отримати розрахункову дозу $\Delta 9$ -ТГК (у мг) для куріння. (Пероральна доза в мг ÷ 2,5 = доза для куріння в мг)	Помножте дозу $\Delta 9$ -ТГК (у мг) у висушеному рослинному матеріалі для куріння на коефіцієнт 2,5 для отримання розрахункової дози $\Delta 9$ -ТГК (у мг) для перорального прийому. (Доза для куріння в мг x 2,5 = доза для перорального прийому в мг)

† «Дозу викурювання» можна визначити як загальну доступну кількість $\Delta 9$ -ТГК у сигареті з канабісом (розраховується шляхом множення відсоткового вмісту $\Delta 9$ -ТГК на загальну кількість канабісу в сигареті в грамах).

‡ Пероральна доза визначається як загальна кількість $\Delta 9$ -ТГК, що приймається перорально.

Таблиця 6

Короткий довідник щодо оціночних пероральних доз $\Delta 9$ -ТГК

«Прокурена доза» ТГК у сигареті з канабісом вагою 750 мг, % (загальна кількість доступних мг $\Delta 9$ -ТГК)	Орієнтовна пероральна доза (мг $\Delta 9$ -ТГК)†
1,0 % ТГК (7,5 мг)	18,8 мг
2,0 % ТГК (15,0 мг)	37,5 мг
2,5 % ТГК (18,8 мг)	46,8 мг
3,0 % ТГК (22,5 мг)	56,3 мг
5,0 % ТГК (37,5 мг)	93,8 мг
7,5 % ТГК (56,3 мг)	140,6 мг
10,0 % ТГК (75,0 мг)	187,5 мг
12,5 % ТГК (93,8 мг)	234,4 мг
15,0 % ТГК (112,5 мг)	281,3 мг
20,0 % ТГК (150,0 мг)	375 мг

«Викурена доза» визначається як загальна доступна кількість (у мг) ТГК у стандартній сигареті з канабісом (750 мг)

† Пероральна доза визначається як загальна кількість (в мг) перорально прийнятого $\Delta 9$ -ТГК

Число в таблиці округлене до найближчого десяткового знаку

Таблиця 7

Короткий довідник пероральних та розрахункових доз тютюнового диму $\Delta 9$ -ТГК

Пероральна доза† (мг $\Delta 9$ -ТГК)	Розрахункова «доза при курінні» (Загальна кількість доступних мг $\Delta 9$ -ТГК у висушеному рослинний матеріал у сигареті)
0,25	0,1
0,5	0,2
0,75	0,3
1,0	0,4
1,25	0,5
1,5	0,6
1,75	0,7
2,0	0,8
2,25	0,9
2,5	1,0
2,75	1,1
3,0	1,2
3,25	1,3
3,5	1,4

Пероральна доза† (мг $\Delta 9$ -ТГК)	Розрахункова «доза при курінні» (Загальна кількість доступних мг $\Delta 9$ -ТГК у висушеному рослинний матеріал у сигареті)
3,75	1,5
4,0	1,6
4,25	1,7
4,5	1,8
4,75	1,9
5,0	2,0
6,0	2,4
7,0	2,8
8,0	3,2
9,0	3,6
10,0	4,0
15,0	6,0
20,0	8,0
25,0	10,0
30,0	12,0
40,0	16,0
50,0	20,0
75,0	30,0
100,0	40,0

† Пероральна доза визначається як загальна кількість (у мг) перорально прийнятого $\Delta 9$ -ТГК

‡ «Викурена доза» визначається як загальна доступна кількість (у мг) $\Delta 9$ -ТГК у стандартній сигареті з канабісом (750 мг)

Число в таблиці округлене до найближчого десяткового знаку

Концентрації в плазмі крові $\Delta 9$ -ТГК після куріння

Використовуючи протокол куріння в темпі, середня концентрація $\Delta 9$ -ТГК у плазмі після першого вдихання сигарети з конопель, що містить 3,55 % $\Delta 9$ -ТГК, становила 18,1 нг/мл (діапазон: 1,8-37,0 нг/мл), при цьому середня пікова концентрація $\Delta 9$ -ТГК у плазмі досягає 162 нг/мл (діапазон: 76-267 нг/мл) після семи затяжок або майже повного викурювання сигарети. Пікові концентрації $\Delta 9$ -ТГК у плазмі в діапазоні 50-100 нг/мл асоціюються із суб'єктивною «ейфорією» і можуть бути легко досягнуті при викурюванні однієї сигарети з канабісу з вмістом 3,55 % $\Delta 9$ -ТГК (900 мг рослинного матеріалу, 32 мг загального доступного $\Delta 9$ -ТГК). Якщо середньостатистична «вуличний» канабіс містить 10 % ТГК, сигарети з такого джерела можуть містити 75 мг доступної дози $\Delta 9$ -ТГК і можуть призвести до швидкого досягнення підвищених концентрацій $\Delta 9$ -ТГК у плазмі (> 100 нг/мл $\Delta 9$ -ТГК). Більш потужні штами канабісу можуть давати ще вищі концентрації ТГК у плазмі крові.

Плазмові концентрації $\Delta 9$ -ТГК після куріння та терапевтична ефективність
Існує невелика кількість досліджень ефективності щодо кількості канабісу, необхідної для досягнення терапевтичного ефекту (таблиця 8). Канадське дослідження діапазону доз показало, що одноразове вдихання дози 25 мг куріння канабісу ($\Delta 9$ -вміст ТГК 9,4 %; загальна доступна доза $\Delta 9$ -ТГК = 2,35 мг) призводить до середньої концентрації $\Delta 9$ -ТГК в плазмі 45 нг/мл через 2 хв після початку куріння. У дослідженні повідомлялося про поліпшення сну і полегшення болю у пацієнтів, які страждають від хронічного невропатичного болю. Використовуючи вищезазначену формулу перерахунку для переведення викуреної дози в розрахункову пероральну дозу $\Delta 9$ -ТГК, 2,35 мг $\Delta 9$ -ТГК у висушеному рослинному матеріалі буде відповідати розрахунковій пероральній дозі 5,9 мг $\Delta 9$ -ТГК.

Таблиця 8

Опубліковані клінічні дослідження куріння /випареного канабісу та пов'язані з ними терапевтичні переваги

Первинні медичні стани та пов'язані з ними вторинні кінцеві точки (за наявності), для яких спостерігалися переваги	Відсоток і доза $\Delta 9$ -ТГК (якщо відомо)	Тривалість випробування та кількість пацієнтів/учасників
Втрата ваги, асоційована з ВІЛ/СНІДом	1 сигарета з канабісом (~800 мг), що містить 1,8 % або 3,9 % ТГК за вагою, викурюється 1 раз на день (тобто одна доза на день) (~14-31 мг $\Delta 9$ -ТГК /день)	Усього 8 сесій (3 сесії на тиждень); 30 учасників
Втрата ваги, пов'язана з ВІЛ/СНІДом; асоційовані з хворобою настроїв та безсоння	1 сигарета з канабісом (~800 мг), що містить 2,0 % або 3,9 % ТГК за вагою, викурюється чотири рази на день (тобто 4 дози на день) (~64-125 мг $\Delta 9$ -ТГК/день)	Усього 4 дні; 10 учасників
Біль та спастичність, пов'язані з розсіяним склерозом	1 конопляна сигарета (~800 мг), що містить 4,0 % ТГК за вагою, викурюється 1 раз на день (тобто одна доза на день) (~32 мг $\Delta 9$ -ТГК/день)	Усього 3 дні; 30 пацієнтів
Центральний та периферичний хронічний невропатичний біль (різної етіології)	1 сигарета з канабісу (~800 мг), що містить 3,5 % або 7,0 % ТГК від ваги, викурюється порціями протягом 3 годин (тобто одна доза на день) 1 сигарета з	Усього 1 день; 38 пацієнтів
Хронічний невропатичний біль при ВІЛ-асоційованій сенсорній нейропатії	канабісом (~900 мг), що містить 3,56% ТГК за вагою, викурюється тричі на день (тобто 3 дози на день) (~96 мг $\Delta 9$ -ТГК /день)	Усього 5 днів; 25 пацієнтів

Первинні медичні стани та пов'язані з ними вторинні кінцеві точки (за наявності), для яких спостерігалися переваги	Відсоток і доза $\Delta 9$ -ТГК (якщо відомо)	Тривалість випробування та кількість пацієнтів/учасників
ВІЛ-асоційований хронічний невропатичний біль, резистентний до інших препаратів	1 сигарета з канабісом (~800 мг), що містить від 1 до 8 % ТГК за вагою, викурюється чотири рази на день (тобто 4 дози на день) Одна доза канабісу 25 мг, що	Усього 5 днів; 28 пацієнтів
Хронічний посттравматичний або післяопераційний невропатичний біль, що не піддається лікуванню іншими препаратами, та пов'язане з ним безсоння	містить 9,4 % ТГК за вагою, викурюється тричі на день (тобто три дози на день) (~7 мг $\Delta 9$ -ТГК /день) Одна доза 0,9 г пароподібного	Усього 5 днів; 21 пацієнт
Хронічний біль різної етіології (м'язово-скелетний, посттравматичний травматична, артритна, периферична нейропатія, рак, фіброміалгія, мігрень, РС, серповидноклітинна анемія, торакальний вихід синдром)	канабісу, що містить 3,56 % ТГК за вагою, вводиться тричі на день (одна доза в перший день, три дози на день протягом наступних трьох днів, одна доза в останній день) (~96 мг $\Delta 9$ -ТГК /день)	Усього 5 днів; 21 пацієнт

Пероральний шлях

Фармакокінетична інформація повідомляє про нестабільну і повільну абсорбцію $\Delta 9$ -ТГК при пероральному прийомі, 10 мг при прийомі дронабінолу (20 мг загальної $\Delta 9$ -ТГК на добу) середня пікова концентрація $\Delta 9$ -ТГК у плазмі крові становила 7,88 нг/мл (діапазон: 3,33-12,42 нг/мл), а біодоступність варіювала від 10 до 20 %. Для порівняння, споживання шоколадного печива, що містить 20 мг $\Delta 9$ -ТГК, призвело до середньої пікової концентрації $\Delta 9$ -ТГК у плазмі крові 7,5 нг/мл (діапазон: 4,4-11 нг/мл), із біодоступністю 6 %. Задokumentовано використання чаю, приготованого з квіткових верхівок та листя канабісу, але немає даних щодо його ефективності. Щоб перевести пероральну дозу в розрахункову – для перерахунку на «дозу для куріння» пероральна доза ділиться на коефіцієнт перерахунку 2,5. Таким чином, пероральна доза 20 мг $\Delta 9$ -ТГК буде приблизно еквівалентна «дозі для куріння» 8 мг $\Delta 9$ -ТГК (додаткова інформація щодо перерахунку пероральних доз $\Delta 9$ -ТГК у дози для куріння зазначена у таблицях 6-8).

Оромукозний шлях

Вказівки щодо дозування передбачають, що в перший день лікування пацієнти приймають один

спрей вранці (у будь-який час між пробудженням і полуднем), а другий – вдень/ввечері (у будь-який час між 16:00 і сном). У наступні дні кількість розпилення можна збільшити на одне розпилення на день, залежно від необхідності та переносимості. Між розпиленнями слід робити 15-хвилинний проміжок часу. Під час початкового титрування обприскування повинні бути рівномірно розподілені протягом дня. Якщо в будь-який час розвиваються неприємні побічні реакції, такі як запаморочення або інші реакції з боку ЦНС, дозування слід призупинити або зменшити, або змінити схему дозування,

збільшивши інтервали між дозами. Середня доза набіксимолу становить п'ять спреїв на день (тобто 13 мг $\Delta 9$ -ТГК і 12,5 мг КБД) для пацієнтів із РС, тоді як пацієнти з онкологічним боєм, як правило, використовують в середньому вісім спреїв на день (тобто 21,6 мг $\Delta 9$ -ТГК і 20 мг КБД). Більшість пацієнтів потребують 12 спреїв або менше; дозування слід коригувати за потреби та переносимості. Застосування чотирьох спреїв здоровим добровольцям (загалом 10,8 мг $\Delta 9$ -ТГК і 10 мг КБД) було пов'язано з середньою максимальною концентрацією в плазмі крові, що варіювалася між 4,90-6,14 нг/мл $\Delta 9$ -ТГК і 2,50- 3,02 нг/мл КБД залежно від того, чи вводили препарат під язик або всередину щоки.

Випаровування

Голландський офіс медичного канабісу опублікував рекомендації щодо використання випарни-

ків. Хоча кількість канабісу, що вживається на день, повинна визначатися індивідуально, початкова доза повинна бути низькою, і її можна повільно збільшувати відповідно до симптомів. Кількість канабісу, яку потрібно помістити у випарник, може відрізнятись залежно від типу використовуваного випарника. Дослідження повідомляють про використання до 1 г висушеного канабісу в камері, але зазвичай використовується від 50 до 500 мг рослинного матеріалу; $\Delta 9$ – було протестовано концентрацію ТГК до 6,8 %. Суб'єкти, як видається, самостійно титрували своє споживання відповідно до вмісту $\Delta 9$ -ТГК у коноплі. Пікові рівні $\Delta 9$ -ТГК у плазмі варіювали між 70-190 нг/мл залежно від сили $\Delta 9$ -ТГК. Рівні канабіноїдів, що вивільняються у парову фазу, зростали з підвищенням температури випаровування. Температура випаровування зазвичай становить 180-195 °C; вищі температури (наприклад, 230 °C) значно збільшують кількість вивільнених канабіноїдів, але також збільшують кількість побічних продуктів.

РОЗДІЛ 7. Попередження

Розділ 7. Попередження

Канабіс є одним з найбільш поширених нелегальних препаратів, який може викликати фізичну та психологічну залежність. Канабіс має комплексний вплив на ЦНС і може спричинити порушення когнітивних функцій і пам'яті, зміну настрю, зміну сприйняття і зниження контролю над імпульсами. Пацієнти повинні перебувати під наглядом на початку застосування препарату.

У випадку з курінням/випаровуванням канабісу дозу, необхідну для досягнення терапевтичного ефекту та уникнення побічних ефектів, важко оцінити, на неї впливає джерело рослинного матеріалу, його обробка та різні техніки куріння. Ці техніки включають глибину затягування, тривалість затримки дихання, кількість і частоту затяжок, а також те, яка частина сигарети викурюється або яка частина рослинної сировини випаровується. Куріння або випаровування слід проводити повільно і обережно, поступово, і припинити, якщо пацієнт починає відчувати такі ефекти: дезорієнтація, запаморочення, атаксія, збудження, тривога, тахікардія і ортостатична гіпотензія, депресія, галюцинації або психоз. Інформації про пероральне застосування також недостатньо, але пацієнт повинен знати, що ефекти після перорального застосування починають відчуватися лише через 30 хв – 1 год або більше після прийому, що споживання продуктів на основі канабісу (наприклад, печива, випічки) має відбуватися повільно, і що їстівні продукти слід вживати лише в невеликих кількостях за один раз, щоб оцінити ефекти і запобігти передозуванню.

Психоз

Будь-хто, хто відчуває гостру психотичну реакцію на канабіс або канабіноїди, повинен негайно припинити прийом препарату та звернутися за медичною допомогою. Психотична реакція визначається як втрата контакту з реальністю, що характеризується одним або кількома з наступних симптомів: зміни в мисленні (труднощі з концентрацією уваги, втрата пам'яті та/або роз'єднаність думок), марення (стійкі помилкові переконання, не пов'язані з реальністю), галюцинації (бачення, слух, смак, запах або відчуття чогось, що не існує в реальності), зміни в настрої (інтенсивні сплески емоцій, відсутність або притуплення емоцій), вкрай дезорганізована поведінка або мовлення, а також думки про смерть і самогубство.

Професійні ризики

Пацієнтів, які вживають канабіс, слід попередити, щоб вони не сідали за кермо або не виконували небезпечних завдань, таких як робота з важкими механізмами, оскільки погіршення розумової активності та фізичної координації внаслідок вживання канабісу або канабіноїдів може знизити їхню здатність виконувати такі завдання. Залежно від дози, порушення можуть тривати понад 24 год після останнього вживання через тривалий період напіввиведення $\Delta 9$ -ТГК. Крім того, порушення можуть посилюватися при одночасному вживанні інших депресантів ЦНС (наприклад, бензодіазепінів, барбітуратів, опіоїдів, антигістамінних препаратів, міорелаксантів або етанолу).

Вагітність

Доклінічні дослідження припускають, що ендоканабіноїдний тонус відіграє важливу роль у заплідненні, транспортуванні яйцеклітин, імплантації та розвитку плода/плаценти. Одне пілотне клінічне дослідження показало, що високі рівні АЕА в крові асоціюються з підвищеною частотою викиднів. Таким чином, існує ризик того, що вплив канабісу або канабіноїдів на організм матері може потенційно негативно вплинути на зачаття та/або збереження вагітності. Крім того, слід уникати вживання канабісу під час вагітності, оскільки існують певні докази довгострокових проблем з розвитком у дітей, які зазнали впливу канабісу в утробі матері. Чоловікам, особливо тим, хто перебуває на межі безпліддя і має намір створити сім'ю, застерігають від вживання канабісу, оскільки вплив канабісу або ТГК може потенційно знизити рівень успішності запланованої вагітності.

Лактація

Канабіноїди виділяються з людським молоком і можуть потрапляти в організм дитини, яку годують груддю. Через потенційний ризик для дитини матерям, які годують груддю, не слід вживати канабіс.

РОЗДІЛ 8. Взаємодія ЛЗ

Розділ 8. Взаємодія ЛЗ

Найбільш клінічно значущі взаємодії можуть виникати, коли канабіс приймається з іншими препаратами, що пригнічують ЦНС, такими як седативні та снодійні засоби або алкоголь. Передозування може статися, якщо пацієнт курить/випаровує канабіс і вживає канабіноїди перорально, як з рецептурних канабіноїдних препаратів (наприклад, дронабінол, набілон), так і з чаю, випічки або інших продуктів.

Опосередковане ксенобіотиками пригнічення або потенціювання метаболізму канабіноїдів Δ^9 -ТГК окислюється за допомогою оксидаз змішаної функції цитохрому P450 (CYP) 2C9, 2C19 та 3A4, що метаболізують ксенобіотики (CYP). Тому речовини, які інгібують ці ізоферменти CYP, такі як деякі антидепресанти (наприклад, флуоксетин, флувоксамін та нефазодон), інгібітори протонної помпи (наприклад, циметидин та омепразол), макроліди (наприклад, кларитроміцин та еритроміцин), антимікотики (наприклад ітраконазол, флуконазол, кетоконазол, міконазол), антагоністи кальцію (наприклад, дилтіазем, верапаміл), інгібітори ВІЛ-протеази (наприклад, ритонавір), аміодарон та ізоніазид можуть потенційно збільшити біодоступність Δ^9 -ТГК, а також ймовірність виникнення побічних ефектів, пов'язаних з ТГК. З іншого боку, препарати, які прискорюють метаболізм Δ^9 -ТГК за допомогою ізоферментів 2C9 і 3A4, такі як рифампіцин, карбамазепін, фенобарбітал, фенітоїн, примідон, рифабутин, троглітазон і звіробій, можуть, навпаки, знижувати біодоступність ТГК і, отже, його ефективність при застосуванні в терапевтичному контексті.

Опосередкована канабіноїдами регуляція метаболізму та транспорту ЛЗ

Відомо, що ТГК, КБД і КБН інгібують ізоферменти CYP, такі як CYP1A1, 1A2 і 1B1. Таким чином, канабіс може підвищувати біодоступність препаратів, що метаболізуються цими ферментами. До таких препаратів належать амітриптилін, фенацетин, теофілін, гранісетрон, дакарбазин і флутамід. ТГК, карбокси- Δ^9 -ТГК, КБД і КБН стимулюють, а в деяких випадках навіть пригнічують активність переносника наркотиків Р- глікопротеїну *in vitro*. Це свідчить про потенційну додаткову роль цих канабіноїдів у впливі на терапевтичну ефективність та токсичність комбінованих введених препаратів. Тому лікарі повинні знати про інші ліки, які приймає пацієнт, і ретельно спостерігати за пацієнтами, які вживають інші препарати разом із канабісом або канабіноїдами.

Взаємодія канабіноїдів та опіоїдів

Пацієнти, які приймають фентаніл (або споріднені опіоїди) та антипсихотичні препарати (клозапін або оланзапін), також можуть мати ризик виникнення побічних ефектів при одночасному вживанні канабісу/канабіноїдів. В одному дослідженні учасники повідомили про збільшення інтенсивності та тривалості «ейфорії» при поєднанні оксикодону з вдиханням парів канабісу; цей ефект не спостерігався при поєднанні морфіну з вдиханням парів канабісу. У цьому дослідженні вдихання парів подібного канабісу було пов'язане зі статистично значущим зниженням Стах морфіну сульфату з пролонгованим вивільненням, а час до Стах для морфіну також затримувався, хоча затримка не була статистично значущою. Не спостерігалось жодних змін в площі під кривою метаболітів морфіну або у співвідношенні метаболітів морфіну до вихідного морфіну. На відміну від ефектів, які спостерігалися при застосуванні сульфату морфіну, вдихання випареного канабісу не було пов'язане з будь-якими змінами у фармакокінетиці оксикодону.

Фармакогенетичні дослідження показали, що пацієнти, гомозиготні за алелем CYP2C9*3, мають порушений метаболізм ТГК і можуть демонструвати більшу інтоксикацію, ніж гетерозиготи *1/*3 або гомозиготи *1/*1.

Значна частина опублікованих клінічних досліджень канабісу або рецептурних канабіноїдних препаратів проводилася за участю пацієнтів, які приймали супутні ліки від різних розладів, таких як невропатичний біль різної етіології, біль, пов'язаний із раком, фіброміалгія, біль і спастичність, пов'язані з РС, а також симптоми, пов'язані з хворобою Гантінгтона або ХП. Прикладами ліків, які часто використовуються у клінічних випробуваннях канабісу або рецептурних канабіноїдних препаратів (наприклад, дронабінол, набілон і набіксимол), є нестероїдні протизапальні препарати (наприклад, ацетамінофен, інгібітори ЦОГ-2), метамізол, місцеві стероїди, міорелаксанти, опіоїди короткої та тривалої дії (наприклад, кодеїн, міорелаксанти, ацетилсаліцилову кислоту), кодеїн, морфін, гідроморфон, оксикодон, оксиконтин, трамадол, фентаніл, метадон), кетамін, протисудомні засоби (наприклад, габапентин, прегабалін), антидепресанти (наприклад, трициклічні, селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну, інгібітори зворотного захоплення серотоніну-норадреналіну, інгібітори зворотного захоплення серотоніну-антагоніста) та анксіолітики. Згідно з даними згаданих клінічних досліджень, одночасне застосування канабісу або рецептурних канабіноїдних препаратів з іншими ЛЗ, як повідомлялося, добре переноситься, а багато з побічних ефектів, що спостерігалися, були тими, що зазвичай пов'язані з психотропною дією канабісу та канабіноїдів (наприклад, транзиторні порушення сенсорних та перцептивних функцій, аномалії мислення, порушення уваги, запаморочення, сплутаність свідомості, седативний ефект, втома, ейфорія, дисфорія, депресія, параноя, галюцинації, сухість у роті, тривожність, гіпотензія, тахікардія, головний біль, подразнення горла).

РОЗДІЛ 9. Побічні ефекти

Розділ 9. Побічні ефекти

Найпоширенішими побічними ефектами ТГК (виникають у >10 % людей) є сонливість, порушення рівноваги, запаморочення та дезорієнтація. Ці ефекти виникають значно частіше у людей, які отримують ТГК, ніж у тих, хто отримував плацебо, і є поширеною причиною припинення терапії. У випадку набіксимолів, додатковою проблемою є поява дискомфорту та навіть виразок у місці нанесення через вміст алкоголю. Описуючи профіль безпеки терапії ТГК, слід зазначити, що ефекти одноразового використання ТГК і тривалого лікування будуть різними. Повторний вплив канабіноїдів викликає адаптаційні зміни в ендоканабіноїдній системі щодо чутливості та рівня експресії його рецепторів. Це призводить до розвитку толерантності до психоактивних ефектів ТГК, що є бажаним явищем із точки зору пацієнта, оскільки не знижує ефективності терапії та не потребує збільшення дози. Дані обсерваційних досліджень показують, що пацієнти, які отримували лікування канабіноїдами від хронічного болю, незважаючи на плин часу, зазвичай приймають дози до 1-2 г висушеної трави, і навіть у більш тривалих спостереженнях вони не збільшуються.

У деяких групах пацієнтів ТГК можна використовувати лише після ретельної оцінки профілю користі та ризику. ТГК слід застосовувати з обережністю людям із захворюваннями серця через його симпатоміметичний ефект, а також пацієнтам, які приймають ліки з антихолінергічним або седативним ефектом. Це стосується в першу чергу людей похилого віку, у яких побічні ефекти ТГК збільшують ризик порушень рівноваги та падіння, що може спричинити потенційно небезпечні для життя травми.

У медичній літературі є набагато більше інформації про несприятливі наслідки, пов'язані з рекреаційним вживанням канабісу, ніж про терапевтичне вживання канабісу. Відповідно, більша частина представленої нижче інформації про несприятливі наслідки вживання канабісу походить із досліджень, проведених серед рекреаційних споживачів. Набагато менше інформації про несприятливі наслідки, пов'язані з використанням канабісу в терапевтичних цілях, отримано з клінічних досліджень, головним чином через невелику кількість таких досліджень, які були проведені на сьогоднішній день. Крім того, хоча існує певна інформація про короткострокові несприятливі наслідки, пов'язані з використанням канабісу в терапевтичних цілях, набагато менше інформації існує про довгострокові наслідки вживання канабісу в терапевтичних цілях, оскільки всі наявні клінічні дослідження були короткостроковими.

Канадський систематичний огляд побічних ефектів рецептурних канабіноїдних препаратів дійшов висновку, що частота несерйозних побічних ефектів була майже вдвічі вищою серед пацієнтів, які приймали рецептурні канабіноїдні препарати, порівняно з контрольною групою. Найчастіше згадуваними небажаними явищами, пов'язаними з використанням рецептурних канабіноїдних препаратів, були розлади нервової системи, психіатричні розлади, шлунково-кишкові розлади, а також судинні та серцеві розлади. Додатковим фактором при оцінці побічних ефектів, пов'язаних з вживанням канабісу, є супутнє вживання тютюну та алкоголю, а також інших наркотиків, незалежно від того, чи є вони безрецептурними, рецептурними або забороненими.

Канцерогенез та мутагенез

Доведено, що якісні конденсати конопляного диму містять багато з тих самих хімічних речовин, що й тютюновий дим. Крім того, низка досліджень *in vitro* надала переконливі докази того, що дим від спалювання канабісу є канцерогенним. Нещодавно цитотоксичний і мутагенний потенціал конденсатів диму канабісу порівнювали з аналогами тютюнового диму. На відміну від конденсатів тютюнового диму, конденсати, отримані з диму конопель, виявилися більш цитотоксичними і мутагенними, у той час як щодо цитогенетичних ушкоджень спостерігалася протилежна картина. Крім того, як для тютюнового, так і для конопляного диму, тверда фаза була значно більш цитотоксичною, ніж газова. Разом ці дослідження свідчать про те, що дим канабісу не можна вважати «безпечнішим», ніж тютюновий дим.

Незважаючи на деякі переконливі дані досліджень *in vitro*, епідеміологічні докази зв'язку між курінням канабісу та раком залишаються непереконливими через суперечливі результати обмеженої кількості досліджень. Одне епідеміологічне дослідження серед відносно молодих клієнтів організації з підтримки здоров'я виявило підвищену захворюваність на рак передміхурової залози у чоловіків, які курять канабіс та інші нетютюнові матеріали. Інших зв'язків між вживанням канабісу та іншими видами раку виявлено не було; однак дослідження було обмежене демографічними характеристиками клієнтів та дуже низьким порогом впливу канабісу, який використовувався в дослідженні для визначення «споживачів». Дослідження «випадок-контроль» показало, що куріння канабісу може підвищувати ризик раку голови та шиї (відношення шансів = 2,6; ДІ = 1,1-6,6), з сильною залежністю «до-за-відповідь» порівняно з контрольною групою некурців. Однак автори відзначають низку обмежень у своєму дослідженні, таких як занижені дані, неточне повідомлення про дозу канабісу, чутливість аналізів та низька потужність. Велике популяційне дослідження «випадок-контроль», проведене в 2006 році за участю 1212 хворих на рак і 1040 осіб без раку, не виявило значущого зв'язку між тривалим курінням канабісу та раком легень і верхніх відділів шлунково-кишкового тракту. Однак у меншому за обсягом дослідженні «випадок-контроль», проведеному в 2008 році серед молодих людей (≤ 55 років), було вивчено 79 випадків раку легень та 324 контрольні групи, і було виявлено, що ризик раку легень збільшився на 8 % (95 % ДІ = 2-15 %) на кожен «рік сигарети з канабісом» (визначений як викурювання однієї сигарети в день протягом одного року) після поправки на куріння сигарет. Незважаючи на суперечливі дані щодо канцерогенного потенціалу диму канабісу для людини, доцільно обмежити рівень куріння канабісу. Необхідні подальші добре контрольовані епідеміологічні дослідження, щоб краще встановити, чи існує причинно-наслідковий зв'язок між курінням канабісу та канцерогенезом у людських популяціях. Нарешті, у випадку з онкохворими пацієнтами потенційні ризики канцерогенезу і мутагенезу, пов'язані з курінням канабісу, повинні бути зважені з будь-якими потенційними терапевтичними перевагами для цієї категорії пацієнтів; можуть бути розглянуті інші

способи вживання, крім куріння (наприклад, випаровування, пероральне вживання). Оскільки випаровування є більш низькотемпературним процесом порівняно з піролізом (тобто курінням), випаровування пов'язане з утворенням меншої кількості токсичних побічних продуктів, таких як чадний газ, поліциклічні ароматичні вуглеводні та смоли, а також з більш ефективним вилученням $\Delta 9$ -ТГК з канабісу.

Дихальні шляхи

Повідомляється, що відмінності в техніці куріння, яку використовують курці канабісу та тютюну, призводять до того, що під час куріння канабісу в легенях затримується втричі більше смол і в п'ять разів більше чадного газу порівняно з курінням тютюну. Систематичне порівняння основного складу диму від канабісу (продукт Health Canada) і тютюнових сигарет (приготованих однаковою чином і споживаних ідентичним чином), за двох різних умов куріння («стандартних» та «екстремальних»). «Стандартні» умови відображають типові умови куріння тютюнових сигарет, тоді як «екстремальні» умови наближаються до тих, що зазвичай спостерігаються при курінні канабісу. Вміст аміаку в звичайному димі канабісу був у 20 разів вищим, ніж у тютюновому димі, а оксидів азоту та ціаністого водню – у три-п'ять разів вищим у димі канабісу порівняно з тютюновим димом. Вміст оксиду вуглецю був значно нижчим у звичайному канабісовому димі за обох умов куріння. Вміст смол був статистично достовірно вищим у звичайному канабісовому димі, але лише за «екстремальних» умов куріння.

Біоптати слизової оболонки, взяті у хронічних курців канабісу, які повідомили, що палять лише канабіс, показали низку гістопатологічних змін, включаючи гіперплазію базальних клітин, розшарування, гіперплазію келихоподібних клітин, дезорганізацію клітин, запалення, потовщення базальної мембрани та плоскоклітинну метаблазію. Однак у дослідженні брала участь невелика кількість суб'єктів, і воно покладалося на точність і достовірність спогадів суб'єктів для встановлення статусу куріння, а також частоти і тривалості куріння. Епідеміологічні дослідження виявили незначні зміни легеневої функції у затятих курців канабісу, включаючи зниження об'єму форсованого видиху за 1 секунду (ОФВ1), збільшення опору дихальних шляхів і зниження провідності дихальних шляхів. У затятих хронічних курців канабісу спостерігалися симптоми бронхіту, включаючи хрипи, виділення мокротиння та хронічний кашель, а тривале куріння канабісу може бути фактором ризику розвитку хронічних обструктивних захворювань легень у подальшому житті. Усі зміни були найбільш очевидними у важких хронічних споживачів, які визначаються як ті, хто викурював більше трьох сигарет на день протягом 25 років, хоча докази вимірюваних респіраторних симптомів (наприклад, зниження ОФВ1 / ОФВ) також спостерігалися у молодих, залежних від канабісу осіб, чия поведінка щодо куріння була зрівняна з курцями тютюну, які споживають від 1 до 10 сигарет на день. Потенційний ризик розвитку хронічних обструктивних захворювань дихальних шляхів при тривалому вживанні та/або залежності від канабісу є потенційно таким же високим, як і серед споживачів тютюну. Однак нещодавно опубліковане лонгітюдне дослідження, яке збирало повторні вимірювання легеневої функції та куріння протягом 20 років у когорті з 5 115 чоловіків і жінок у чотирьох містах США (дослідження CARDIA), показало більш складну картину. Дослідження виявило нелінійний зв'язок між курінням канабісу та функцією легень. Для порівняння, тютюнокуріння (поточне та протягом життя) було лінійно пов'язане з нижчими показниками ОФВ1 та ОФВ. Низькі рівні кумулятивного куріння канабісу не були пов'язані з несприятливим впливом на функцію легень. Натомість на цьому рівні куріння канабісу було пов'язане зі збільшенням значень ОФВ1 та ОФВ. На рівні до семи сигарет «протягом життя» не було виявлено ознак погіршення легеневої функції. Необхідні подальші дослідження для з'ясування складних змін у функції легень, виявлених у курців канабісу, та визначення причинно-наслідкового зв'язку між

курінням канабісу та розвитком легеневих захворювань. Куріння канабісу може також підвищувати ризик розвитку респіраторних інфекцій у хронічних споживачів через вплив інфекційних організмів, таких як гриби та пліснява, які можуть міститися в рослинному матеріалі, або ж через зниження природних захисних сил організму. Однак для встановлення причинно-наслідкового зв'язку між курінням канабісу та респіраторними інфекціями необхідні подальші епідеміологічні дослідження. Випаровування канабісу може розглядатися як альтернатива куріння, хоча необхідні дослідження, щоб визначити, чи є якісь несприятливі наслідки випаровування для здоров'я/функції легень. Додаткова інформація про випаровування наведена у таблиці 9.

Імунна система

Вплив куріння канабісу на імунну систему людини вивчався, але в дуже обмеженому обсязі. Основне занепокоєння щодо ВІЛ-позитивних курців канабісу або пацієнтів, які проходять хіміотерапію раку, полягає в тому, що вони можуть бути більш вразливими до імуносупресивної дії канабісу, ніж інші курці, або що вони ризикують піддатися впливу інфекційних організмів, пов'язаних з рослинним матеріалом канабісу. Група досліджень частково вирішила першу проблему. В одному дослідженні ВІЛ-позитивні пацієнти, які отримували стабільну антиретровірусну терапію, були рандомізовані на куріння канабісу або пероральний прийом дронабінолу, і протягом 21 дня дослідження не виявили жодних змін у кількості CD4+ і CD8+ Т-лімфоцитів, В-лімфоцитів або NK-клітин та низці інших параметрів порівняно з плацебо. Поздовжнє дослідження 481 ВІЛ-інфікованого чоловіка, які вживали канабіс і за якими спостерігали в середньому протягом п'яти років, показало, що, хоча вживання канабісу загалом асоціювалося з вищим рівнем CD4+ клітин у ВІЛ-інфікованих чоловіків і контрольних осіб, жодних клінічно значущих зв'язків, несприятливих чи інших, між вживанням канабісу та кількістю і відсотковим вмістом Т-лімфоцитів встановити не вдалося. Вживання канабісу також не було пов'язане з підвищеною швидкістю прогресування СНІДу у ВІЛ-інфікованих осіб. В іншому дослідженні куріння канабісу було пов'язане зі зниженням концентрації інгібіторів протеази індінавіру та нелфінавіру в плазмі крові; дронабінол або плацебо не мали жодного ефекту. Однак зниження рівня інгібіторів протеази не було пов'язане з підвищенням вірусним навантаженням або змінами в кількості CD4+ або CD8+ клітин.

У людей куріння канабісу також було пов'язане з погіршенням результатів у пацієнтів із хронічним гепатитом С. Хоча доклінічні дослідження переконливо свідчать про те, що канабіноїди мають широкую імуномодулюючу дію, і підвищують ймовірність того, що канабіноїди можуть впливати на здатність пацієнтів з імуносупресією успішно протистояти інфекціям або боротися з ними, наразі незрозуміло, чи призводять імуномодулюючі ефекти, виявлені як доклінічно, так і клінічно, до будь-яких клінічно значущих несприятливих наслідків.

Таблиця 9
Порівняння канабісу та рецептурних канабіноїдних препаратів

Канабіноїди Rx	Дронабінол	Дронабінол (загалом канабіс)	Затверджено	Затверджено	Хімічний аналіз показує наявність канабісеноїди, але не канабіноліди	Оральна	ONT; PE; MB; NL; NS; NT; NU; ON; PE; QC; SK; YT.
	Дронабінол	Синтетичний Δ-THC	Затверджено	Затверджено	Порівняння зі стандартним аналізом канабісу (THC) показує наявність канабісеноїди, але не канабіноліди	Оральна	ONT; PE; MB; NL; NS; NT; NU; ON; PE; QC; SK; YT.
	Набілон	Синтетичний Δ-THC	Затверджено	Затверджено	Порівняння зі стандартним аналізом канабісу (THC) показує наявність канабісеноїди, але не канабіноліди	Оральна	ONT; PE; MB; NL; NS; NT; NU; ON; PE; QC; SK; YT.

Канабіс (загалом канабіс)	Канабіс (куріння)	Канабіс (куріння)	Затверджено	Затверджено	Хімічний аналіз показує наявність канабісеноїди, але не канабіноліди	Оральна	ONT; PE; MB; NL; NS; NT; NU; ON; PE; QC; SK; YT.
	Канабіс (куріння)	Канабіс (куріння)	Затверджено	Затверджено	Хімічний аналіз показує наявність канабісеноїди, але не канабіноліди	Оральна	ONT; PE; MB; NL; NS; NT; NU; ON; PE; QC; SK; YT.
	Канабіс (куріння)	Канабіс (куріння)	Затверджено	Затверджено	Хімічний аналіз показує наявність канабісеноїди, але не канабіноліди	Оральна	ONT; PE; MB; NL; NS; NT; NU; ON; PE; QC; SK; YT.
	Канабіс (куріння)	Канабіс (куріння)	Затверджено	Затверджено	Хімічний аналіз показує наявність канабісеноїди, але не канабіноліди	Оральна	ONT; PE; MB; NL; NS; NT; NU; ON; PE; QC; SK; YT.
	Канабіс (куріння)	Канабіс (куріння)	Затверджено	Затверджено	Хімічний аналіз показує наявність канабісеноїди, але не канабіноліди	Оральна	ONT; PE; MB; NL; NS; NT; NU; ON; PE; QC; SK; YT.

† Продукт знято з виробництва виробником (постмаркетинговий; станом на лютий 2012 року не з міркувань безпеки)

продукт

продукт

Чіткі прогнози щодо впливу канабіноїдів на людей з порушеною імунною системою зробити складно через відносну нестачу доступної та вичерпної інформації з цього питання. Тому лікар повинен зважувати потенційну користь від вживання канабісу та/або канабіноїдів проти можливих ризиків вживання цих речовин у кожному конкретному випадку. Нещодавнє перехресне дослідження вивчає зв'язок між статусом вживання канабісу та прихильністю до антиретровірусної терапії, а також зв'язок між статусом вживання канабісу, симптомами ВІЛ-інфекції та побічними ефектами, пов'язаними з антиретровірусною терапією, серед вибірки ВІЛ-позитивних осіб. У дослідженні повідомлялося, що учасники, які мали розлади, пов'язані з вживанням канабісу (відповідно до критеріїв DSM-IV та балів за опитувальником щодо історії куріння канабісу, які вказували на щоденне вживання канабісу або вживання частіше одного разу на день), мали значно нижчу прихильність до лікування, ніж ті, хто повідомляв про вживання канабісу один раз на тиждень або частіше, але рідше, ніж щодня, або не вживав його взагалі. Ті, хто мав розлад, пов'язаний із вживанням канабісу, також мали вище вірусне навантаження, ніж ті, хто вживав канабіс рідше, ніж щодня, але принаймні раз на тиждень, а також ті, хто не вживав його взагалі; абсолютний показник кількості CD4 суттєво не відрізняється між групами. Крім того, ті, хто респонденти з розладом, пов'язаним із вживанням канабісу, повідомляли про значно частіше та серйозніші симптоми ВІЛ та/або побічні ефекти від ліків, ніж ті, хто вживав канабіс рідше, ніж щодня (але принаймні раз на тиждень), або ті, хто взагалі не вживав канабіс. Одним з обмежень цього дослідження був його перехресний характер, що унеможливляло встановлення причинно-наслідкового зв'язку.

Репродуктивна та ендокринна системи

Роль ендоканабіноїдної системи в сексуальній фізіології

Рецептор CB1 широко експресується в різних структурах мозку, таких як стріатум, гіпокамп і мозочок, а також мигдалина, середній мозок і кора головного мозку – усіх структурах, які відіграють різну роль у регулюванні різних аспектів сексуальної поведінки та функцій. Наприклад, рецептори CB1 у смугастому тілі та мозочку можуть регулювати рухову активність та функції; рецептори CB1, розташовані в кортиколімбічних структурах (наприклад префронтальній корі, мигдалині та гіпокампі), можуть регулювати реакцію на стрес та емоційну поведінку; рецептори CB1, розташовані в дорсальному рафі та вентральній тегментальній ділянці, можуть регулювати генітальні рефлексі, сексуальну мотивацію та гальмування; і, нарешті, рецептори CB1, експресовані в гіпоталамусі та гіпофізі, можуть модулювати функціонування гіпоталамо-гіпофізарно-гонадної осі або безпосередньо через модуляцію гонадотропін-рилізінг-гормону, або опосередковано через інші модулятори.

CB1 рецептор-опосередкована модуляція гіпоталамо-гіпофізарної осі призводить до пригнічення вивільнення лютеїнізуючого гормону, тиреотропного гормону, гормону росту та пролактину з гіпофіза, тоді як вплив на фолікулоstimулюючий гормон, здається, неясний, але вказує на ймовірне пригнічення вивільнення. У тварин ці ефекти супроводжуються змінами репродуктивної функції та поведінки, включаючи зниження рівня тестостерону в плазмі, дегенеративні зміни сперматоцитів і сперматозоїдів, ановуляцію і потенційне зниження копулятивної поведінки. Окрім ролі канабіноїдних рецепторів у мозку, чоловіча та жіноча репродуктивні системи також містять ендоканабіноїдну систему, і все більше експериментальних даних свідчать про важливу роль ендоканабіноїдної системи в регулюванні різних репродуктивних функцій, таких як фолікулогенез, сперматогенез, овуляція, запліднення, овуляторний транспорт, імплантація, розвиток ембріона, вагітність і пологи.

Вплив канабісу на сексуальну поведінку людини

Існує відносно мало даних щодо впливу канабісу або канабіноїдів на сексуальну поведінку людини. В одній оглядовій статті узагальнено нечисленні наявні дослідження на цю тему. Автори дійшли висновку, що загалом вплив канабісу на сексуальне функціонування та поведінку залежить від дози. Для жінок наявна інформація свідчить про сприятливий вплив на сексуальну поведінку та функціонування (наприклад, повідомляється про підвищення чутливості до дотиків і розслаблення та відповідне підвищення сексуальної реактивності) у низьких та помірних дозах, а також про потенційно протилежні реакції у вищих дозах. Щодо чоловіків, наявна інформація свідчить про те, що вживання канабісу в низьких і помірних дозах може сприяти підвищенню сексуального бажання та активності, але в більш високих дозах або при більш частому чи хронічному вживанні може пригнічувати сексуальну мотивацію, а також ерекtilьну функцію. Результати, отримані в дослідженнях на тваринах, схоже, відображають деякі з цих висновків, хоча також були відзначені винятки. Хоча вплив канабісу на сексуальну поведінку людини все ще недостатньо вивчений, деякі з його позитивних ефектів, про які повідомляється, спекулятивно пов'язані з його психоактивними властивостями (наприклад, підвищення тактильної чутливості/сприйняття або уповільнення часового сприйняття) або, навпаки, із втратою заборон і посиленням стану розслаблення.

Дослідження впливу споживання канабісу на рівень тестостерону в чоловіків дали суперечливі результати. Хоча деякі дослідники виявили, що гостре або хронічне споживання канабісу значно знижує рівень тестостерону в плазмі крові залежно від дози, інші, очевидно, не змогли виявити подібних ефектів. Відмінності в даних про вплив канабісу на рівень тестостерону в різних дослідженнях частково пояснюються відмінностями в експериментальних протоколах, що використовувалися.

Вплив на здоров'я сперми та яєчок

Вплив канабісу та Δ^9 -ТГК на сперму людини досліджували як *in vivo*, так і *in vitro*. Значне зниження кількості, концентрації та рухливості сперматозоїдів, а також збільшення аномальної морфології сперматозоїдів спостерігалось у чоловіків, які курять канабіс (8-20 сигарет/день) протягом чотирьох тижнів. У дослідженні *in vitro* рухливість сперматозоїдів та акросомні реакції були знижені як у 90 %, так і у 45 % фракцій сперматозоїдів, причому 90 % фракція мала найкращий потенціал запліднення, а 45 % фракція була біднішою субпопуляцією. Зниження рухливості сперматозоїдів спостерігалось в обох фракціях при Δ^9 -ТГК концентраціях, що імітують рекреаційні (0,32 і 4,8 мкМ), і в 45 % фракції при Δ^9 -ТГК концентраціях, які зазвичай спостерігаються у терапевтичних цілях (0,032 мкМ). Інгібування акросоми спостерігалася лише при найвищій досліджуваній концентрації Δ^9 -ТГК (4,8 мкМ) у 90 % фракції, тоді як у 45 % фракції спостерігалось зниження акросомних реакцій при всіх трьох досліджуваних концентраціях Δ^9 -ТГК. Такі ефекти можуть призвести до погіршення важливих функцій сперматозоїдів та чоловічої фертильності, особливо у чоловіків, які вже знаходяться на межі безпліддя.

Нещодавно опубліковане популяційне дослідження «випадок-контроль» показало, що порівняно з чоловіками, які ніколи не вживали канабіс, у тих, хто повідомляв про вживання, ризик розвитку герміногенних пухлин яєчок будь-якого гістологічного типу збільшується майже вдвічі (відношення шансів = 1,94, 95 % ДІ: 1,02-3,68), а ризик розвитку несеміномних або змішаних герміногенних пухлин збільшується більш ніж удвічі (відношення шансів = 2,42, 95 % ДІ: 1,08 – 5,42). Чоловіки, які повідомили, що вживають канабіс рідше одного разу на тиждень, мали підвищений ризик розвитку герміно-

генних пухлин яєчок порівняно з тими, хто повідомляв, що вживає канабіс частіше. Чоловіки, які повідомили про вживання канабісу протягом періоду до 10 років, також мали більш ніж удвічі більший ризик розвитку таких пухлин, ніж ті, хто повідомляв про вживання канабісу ≥ 10 років застосування.

Вплив на розвиток плоду та розвиток дитини

Результати епідеміологічних досліджень на людях, які вивчали короткострокові неонатальні наслідки серед жінок, які курили канабіс під час вагітності, неоднозначні; деякі з них повідомляють про зменшення ваги та довжини новонароджених) або дещо підвищений ризик раптової смерті немовлят, тоді як інші повідомляють про відсутність ефекту. З іншого боку, існує певний довгостроковий вплив на розвиток дітей, народжених від матерів, які вживали канабіс під час вагітності. Два лонгітюдні дослідження, проведені протягом 20 років, свідчать про те, що внутрішньоматеринське вживання канабісу негативно впливає на поведінку, візуальний аналіз і перевірку гіпотез, але не на стандартизовані показники IQ. Ці висновки були підтверджені третім дослідженням. Ці поведінкові ефекти також мали негативний вплив на аспекти виконавчої функції в більш пізні роки.

Дані свідчать про те, що канабіноїди накопичуються в грудному молоці матерів, які курять канабіс, і передаються новонародженим через грудне вигодовування. У дослідженні «випадок-контроль» вплив канабісу з материнським молоком протягом першого місяця після пологів виявився пов'язаним зі зниженням моторного розвитку немовлят у віці одного року.

Серцево-судинна система

Найпоширенішим гострим фізіологічним ефектом куріння канабісу є дозозалежна тахікардія. Хоча це зазвичай не вважається небезпечним для здорових молодих споживачів, це може бути небезпечним для тих, хто вже страждає на серцеві розлади або стенокардію. Вдихання диму канабісу зменшує кількість фізичних навантажень, необхідних для виникнення нападу стенокардії, на 50 %, і пов'язане з п'ятикратним збільшенням ризику інфаркту міокарда протягом першої години після куріння. Це може бути спричинено $\Delta 9$ -ТГК-пов'язаним збільшенням серцевого викиду, потреби міокарда в кисні, рівня катехоламінів і карбоксигемоглобіну, а також постуральною гіпотензією. Хоча тахікардія спостерігається як у випадкових, так і у хронічних споживачів, толерантність розвивається відносно швидко, а ступінь тахікардії зменшується зі збільшенням тривалості вживання. Приблизно через 8-10 днів постійного прийому 10 мг $\Delta 9$ -ТГК на добу (еквівалентно 80-100 мг канабісу, що містить 10 % $\Delta 9$ -ТГК) спостерігалася брадикардія зі зниженням АТ у положенні лежачи.

Відомо, що канабіс також викликає розширення периферичних судин, постуральну гіпотензію та характерне почервоніння кон'юнктиви після куріння.

Пацієнти, хворі на СНІД, можуть мати підвищений ризик виникнення несприятливих серцево-судинних наслідків, спричинених взаємодією між канабісом та антиретровірусними препаратами, такими як ритонавір, що пов'язано з несприятливими серцево-судинними подіями.

Існує низка повідомлень про випадки артеріїту, пов'язаного з тривалим хронічним щоденним курінням канабісу. Звіти про випадки також свідчать про зв'язок між хронічним щоденним курінням канабісу та мультифокальним внутрішньочерепним стенозом та інсультом.

Шлунково-кишковий тракт та печінка

Гіперемезія

З'являється все більше повідомлень про «синдром канабісового гіперемезису» (СКГ). СКГ – це стан, що спостерігається у людей, які хронічно вживають канабіс щодня, часто роками, і характеризується важкими, непереборними нападами нудоти та циклічної блювоти, що супроводжуються болем у животі (як правило, епігастральним або періумбікальним). Ці симптоми полегшуються примусовим прийняттям ванни або душі з гарячою водою. Патофізіологія СКГ недостатньо вивчена. Повідомлялося, що лікування пацієнтів з цим синдромом включає: рекомендацію припинити вживання канабісу, регідrataцію та психологічне консультування. Ефективність протиблювотних засобів, таких як метоклопрамід, ондансетрон, прохлорперазин і прометазин, для полегшення симптомів нудоти і блювання у пацієнтів із СКГ є дискусійною. Нещодавнє дослідження свідчить, що лоразепам (1 мг внутрішньовенно, а потім 1 мг у таблетках внутрішньо) може мати певну користь для полегшення симптомів СКГ, принаймні в короткостроковій перспективі.

Печінка

Ряд досліджень переконливо свідчить про зв'язок ендоканабіноїдної системи з хронічними захворюваннями печінки. Дослідження пацієнтів із хронічним гепатитом С виявили значний зв'язок між щоденним курінням канабісу та помірним і важким фіброзом, а також те, що куріння канабісу є предиктором прогресування фіброзу. Інше дослідження показало, що щоденне вживання канабісу є предиктором вираженості стеатозу у цих осіб. Стеатоз є незалежним предиктором прогресування фіброзу і встановленим фактором поганої відповіді на противірусну терапію. Автори рекомендують пацієнтам з хронічним гепатитом С настійно рекомендувати утримуватися від щоденного вживання канабісу.

На противагу цьому, інше дослідження показало, що помірне вживання канабісу (у цьому дослідженні під ним розуміється все, що не є щоденним) пов'язане зі збільшенням тривалості перебування пацієнтів на антиретровірусному лікуванні. Було припущено, що цей ефект, принаймні частково, сприяє збільшенню відсотка пацієнтів, які демонструють стійку вірусологічну відповідь (тобто відсутність виявлених рівнів РНК вірусу гепатиту С через шість місяців після завершення терапії).

Центральна нервова система

Найчастіше повідомляється про небажані явища, пов'язані з канабіноїдами, що стосуються ЦНС. У контрольованих клінічних дослідженнях дронабінолу та набіксімолу найчастіше повідомлялося про реакції з боку ЦНС, подібні до інтоксикації, включаючи сонливість, запаморочення та тимчасові порушення сенсорних та перцептивних функцій. Про «ейфорію» (легкий сміх, піднесений настрій, підвищена свідомість), який може бути небажаним або неприємним для пацієнтів, повідомлялося у 24 % пацієнтів, які приймали дронабінол як протиблювотний засіб, і у 8 % пацієнтів, які приймали його як стимулятор апетиту. Інші небажані явища, що виникають із частотою >1 % для препарату дронабінолу, включають тривогу/нервозність, сплутаність свідомості та деперсоналізацію. Запаморочення, ейфорія, параноя, сонливість, аномалії мислення становили від 3 до 10 %. Частота амнезії, атаксії та галюцинацій становила >10 % при застосуванні як протиблювотного засобу у високих до-

зах. Запаморочення є найпоширенішим ефектом інтоксикації при застосуванні набіксімолу, про який повідомлялося спочатку у 35 % пацієнтів при титруванні дози; частота цього ефекту при тривалому застосуванні становить приблизно 25 %. Про всі інші ефекти, подібні до інтоксикації, повідомляють менше 5 % користувачів (за винятком сонливості – 7 %). Інші явища, про які повідомляється на сайті набіксімолу, включають дезорієнтацію та дисоціацію. Багато, якщо не всі, з вищезазначених ефектів на ЦНС також виникають при вживанні канабісу.

Когнітивна діяльність

Гострий вплив вживання канабісу на когнітивну сферу досліджував Лундквіст. Канабіс погіршує когнітивні здібності, такі як короткочасна пам'ять, увага, концентрація, виконавчі функції та візуальна сприйнятливність. Для оцінки впливу канабісу на недавню пам'ять використовували завдання на рядність цифр, але результати виявилися суперечливими. Відмінності можуть бути пов'язані з використанням дозуванням, процедурою куріння або з тим, чи оцінює завдання на розпізнавання цифр прямий або зворотний спогад. Інтоксикація канабісом значно погіршує здатність запам'ятовувати та відтворювати списки слів або короткі історії. Довгостроковий вплив канабісу на когнітивні функції залишається суперечливим. Деякі дослідження повідомляють про позитивний зв'язок між споживанням канабісу та когнітивними розладами або припускають, що когнітивні розлади зберігаються після утримання. Інші дослідження не виявили зв'язку між вживанням канабісу та довгостроковим зниженням когнітивних функцій. Методологічні обмеження та відсутність потужних причинили труднощі в оцінці наслідків хронічного вживання і можуть пояснити розбіжності між дослідженнями. Тим не менш, дослідження загалом свідчать про те, що хронічні споживачі канабісу страждають від когнітивних порушень різного ступеня, які можуть бути довготривалими. За даними перехресного дослідження, тривале вживання перорального або інгаляційного канабісу у пацієнтів із РС було пов'язане з погіршенням показників у різних когнітивних сферах (наприклад, швидкість обробки інформації, робоча пам'ять, виконавча функція та візуально-просторове сприйняття). Нещодавно опубліковане проспективне довгострокове дослідження, яке вивчає зв'язок між постійним вживанням канабісу та нейропсихологічним функціонуванням у когорті з 1 037 осіб, за якими спостерігали протягом 20 років, показало, що постійне вживання канабісу, починаючи з підліткового віку, було пов'язане зі статистично значущим глобальним нейропсихологічним зниженням у низці сфер функціонування. Крім того, припинення вживання канабісу протягом одного року або більше не призводило до повного відновлення нервово-психічного функціонування у споживачів канабісу, які почали вживати його в підлітковому віці.

Психомоторна продуктивність

Хоча на сьогоднішній день не було проведено жодних досліджень, які б вивчали вплив впливу канабісу або психоактивних канабіноїдів на психомоторну працездатність людей, які вживають ці речовини виключно в медичних цілях, добре відомо, що вплив таких речовин погіршує психомоторну працездатність, і пацієнтів необхідно попереджати про те, що не можна керувати автомобілем або працювати зі складними механізмами після куріння або вживання канабісу чи психоактивних канабіноїдних препаратів (наприклад, дронабінолу, набінону, набіксімолів).

Подвійне сліпе, плацебо-контрольоване, перехресне дослідження, в якому порівнювали вплив середньої дози дронабінолу (20 мг) і двох відварів конопляного молока, що містить середню (16,5 мг) або високу (45,7 мг) дозу.

ТГК, показало серйозні порушення кількох навичок, необхідних для безпечного водіння. «Помірна» доза (21 мг ТГК) була пов'язана з порушеннями моторних і перцептивних навичок, необхідних для безпечного водіння. В одному дослідженні погіршення продуктивності виявилося менш значимим серед споживачів канабісу, які вживають його часто, порівняно з випадковими споживачами, що, можливо, пов'язано з розвитком толерантності або компенсаторною поведінкою. Існує припущення, що, на відміну від алкоголю, споживачі канабісу усвідомлюють рівень свого сп'яніння і компенсують його надмірною обережністю; у таких завданнях, як керування автомобілем, така поведінка призводить до зниження швидкості, зменшення частоти обгонів і збільшення дистанції. Інші не погоджуються з цим твердженням.

Нещодавнє подвійне сліпе, плацебо-контрольоване, рандомізоване, тристороннє дослідження з перехресним дизайном показало, що прийом дронабінолу дозозалежно погіршував здатність керувати автомобілем як у випадкових (визначених як вживання канабіноїдів від 5 до 36 разів на рік), так і у важких споживачів канабісу (визначених як вживання 1 – 3 сигарети на день, > 160 разів на рік). Однак у важких споживачів величина порушень виявилася меншою, можливо, через толерантність. Концентрації в сироватці крові від 7 до 10 нг/мл (у цільній крові приблизно 3 – 5 нг/мл) порівнювали з концентрацією алкоголю в крові 0,05 %, яка асоціюється з погіршенням здатності керувати автомобілем. Порушення водіння після вживання дронабінолу були очевидними, навіть якщо концентрація ТГК у плазмі крові була відносно низькою (від 2 до 10 нг/мл).

Нещодавнє дослідження «випадок-контроль», яке оцінювало ризик нещасного випадку для різних речовин, включаючи алкоголь, ліки та нелегальні наркотики, показало, що співвідношення шансів для ризику нещасного випадку для всіх виміряних концентрацій ТГК (від 1 до > 5 нг/мл) було статистично значущим. При концентрації ТГК у цільній крові ≥ 2 нг/мл ризик потрапити в аварію значно підвищився. Одне дослідження показало, що ризик відповідальності за ДТП зі смертельними наслідками під час керування автомобілем під впливом канабісу зростає зі збільшенням концентрації ТГК у крові, що свідчить про значну залежність «доза-ефект» між ризиком відповідальності за ДТП зі смертельними наслідками та концентрацією ТГК у крові. Дослідження показало, що співвідношення шансів потрапити в аварію зі смертельним наслідком зростало з 2,18, якщо концентрація ТГК у крові коливається від 0 до 1 нг/мл, до 4,72, якщо концентрація ТГК в крові становила ≥ 5 нг/мл. Результати цього дослідження ще раз підтверджують думку про причинно-наслідковий зв'язок між вживанням канабісу та аваріями. Інше дослідження показало, що у водіїв, які були визнані (поліцейським лікарем) нетверезими, концентрація ТГК у крові була вищою, ніж у водіїв, які не були визнані нетверезими (медіана: 2,5 нг/мл проти 1,9 нг/мл). Використовуючи модель бінарної логістичної регресії, співвідношення шансів бути визнаним нетверезим зростає зі збільшенням концентрації наркотику від 2,9 нг/мл і вище. Концентрація ТГК у сироватці крові від 2 до 5 нг/мл була визначена як поріг, вище якого ТГК-індуковане погіршення навичок водіння стає очевидним. Погіршення працездатності після вживання канабісу була найвищою протягом першої години після куріння та між 1-2 год після перорального вживання, і знижувалася через 3-4 год (або довше в разі перорального вживання).

Нещодавній метааналіз обсерваційних досліджень, що вивчали гостре споживання канабісу та ризик ДТП, показав, що водіння під впливом канабісу пов'язане зі значно підвищеним ризиком ДТП порівняно з водінням без наркотиків, з відношенням шансів 1,92 (95 % ДІ = 1,35-2,73; $p = 0,0003$). Оцінки ризику зіткнення були вищими в дослідженнях «випадок-контроль» і дослідженнях зі смертельними наслідками, ніж в дослідженнях винуватості і дослідженнях не смертельних зіткнень. По-

відомлялося, що люди, які сідають за кермо протягом 1 год після вживання канабісу, майже вдвічі частіше потрапляють у ДТП, ніж ті, хто не вживає канабіс. До цього мета-аналізу були включені лише обсерваційні дослідження з контрольною або порівняльною групою, включаючи когортні (історичні проспективні), випадок-контроль та моделі винуватості, а експериментальні лабораторні дослідження або дослідження на симуляторах були виключені. Крім того, розглядалися лише дослідження, які оцінювали гостре або нещодавнє вживання канабісу. Цей мета-аналіз підтверджує результати інших досліджень, які свідчать про те, що вживання канабісу погіршує виконання когнітивних і моторних завдань, необхідних для безпечного водіння, тим самим підвищуючи ризик зіткнення. Хоча дослідження на симуляторах водіння повідомляли про ефект «доза-відповідь», коли підвищені концентрації ТГК були пов'язані з підвищеним ризиком аварій, у цьому дослідженні ефект «доза-відповідь» встановити не вдалося.

Подвійне сліпе, зрівноважене, плацебо-контрольоване дослідження на симуляторі водіння показало, що ефективність водіння була більш низькою в осіб, які одночасно вживали алкоголь і низькі або високі дози ТГК, курячи сигарети з канабісу. Рівень ТГК, виявлений у крові, був вищим, коли канабіс вживається разом з алкоголем, ніж коли вживається окремо. Також виявилось, що регулярні споживачі канабісу допускали більше помилок під час водіння, ніж нерегулярні споживачі канабісу.

Нещодавній систематичний огляд та мета-аналіз дійшов висновку, що після поправки на якість дослідження вживання канабісу пов'язане з семиразовим оціночним ризиком потрапляння у ДТП зі смертельним наслідком, вживання бензодіазепінів – із дворазовим, а вживання опіатів – із триразовим ризиком ДТП зі смертельним наслідком. На відміну від цього, вживання канабісу було пов'язане з 1,5-кратним оціночним ризиком потрапляння в ДТП, що спричинило лише травми, вживання бензодіазепінів – із 0,71-кратним, тоді як вживання опіатів – із 21-кратним оціночним ризиком потрапляння у ДТП, що спричинило лише травми.

Психіатричні наслідки. Гострі психотичні реакції

Вживання канабісу та канабіноїдів пов'язане з епізодами гострого психозу як у постійних, так і в наркозалежних. В одному повідомленні йдеться про те, що у двох здорових пацієнтів, які брали участь у рандомізованому контрольованому дослідженні, що вивчає вплив перорального прийому канабіноїдів (включаючи дронабінол або відвари канабісу) на психомоторні функції, спостерігалися гострі психотичні реакції після вживання канабісу. Суб'єкти не мали психіатричного анамнезу або супутнього вживання наркотиків, але були «випадковими» регулярними споживачами канабісу. В іншому рандомізованому контрольованому дослідженні 22 здорові особи, також з історією епізодичного вживання канабісу, без супутнього вживання наркотиків і без психічних розладів, отримували внутрішньовенні дози $\Delta 9$ -ТГК, що відповідали піковим рівням ТГК у плазмі крові, які досягаються при курінні сигарет із канабісу, що містять 1-3,5 % $\Delta 9$ -ТГК. Вживання наркотиків було пов'язане з низькою гострих, транзиторних, поведінкових та когнітивних ефектів, включаючи підозрілість, параноїдальну та грандіозну маячню, концептуальну дезорганізацію та ілюзії. Також повідомлялося про деперсоналізацію, дереалізацію, спотворене сенсорне сприйняття, змінені тілесні відчуття, відчуття нереальності та надзвичайне уповільнення часу. Крім того, спостерігалось притуплення афекту, зниження контакту, відсутність спонтанності, психомоторна загальмованість та емоційна відстороненість. В іншому дослідженні були отримані схожі результати.

Тривога та депресія

Відомо, що канабіс викликає гострий і короточасний напад тривоги, який часто нагадує панічну атаку; це частіше трапляється у наївних споживачів канабісу та тих, хто вживає вищі дози канабісу або ТГК (> 5 мг перорального $\Delta 9$ -ТГК), а також коли канабіс вживають у нових або стресових умовах. Хоча клінічні випробування канабісу або перорального $\Delta 9$ -ТГК для лікування тривоги або депресії показують або відсутність поліпшення, або погіршення цих станів, є деякі докази того, що канабіс або канабіноїди можуть бути корисними для лікування тривоги або депресії, вторинних до інших розладів (наприклад, хронічного болю, ПТСР).

Дослідження на тему канабісу та депресії є відносно нечисленними та суперечливими. В огляді 2003 року повідомляється, що рівень коморбідності між важким або проблемним вживанням канабісу та депресією в обстеженнях загальної популяції перевищує той, який можна було б очікувати випадково. Автори також виявили помірний зв'язок між раннім початком регулярного або проблемного вживання канабісу та подальшим розвитком депресії. Однак були також відзначені обмеження в наявних дослідженнях щодо канабісу та депресії, включаючи обмеження в дизайні досліджень, а також обмеження в можливості виміряти вживання канабісу та обмеження в можливості виміряти депресію. Американське дослідження дорослих із використанням даних поздовжнього національного опитування ($n = 8\,759$) показало, що ймовірність розвитку депресії у споживачів канабісу, які вживали канабіс протягом останнього року, у 1,4 раза вища, ніж у тих, хто не вживав (969 осіб). Однак після поправки на групові відмінності зв'язок перестав бути значущим. У дослідженні 2008 року ця ж група вивчала зв'язок між вживанням канабісу та депресією серед молоді, використовуючи лонгітудну когорту з 1 494 підлітків. Як і в дослідженні серед дорослих, результати не підтвердили причинно-наслідковий зв'язок між проблемами, пов'язаними з вживанням канабісу в підлітковому віці, та депресією в ранньому дорослому віці. На противагу цьому, інше американське дослідження, засноване на результатах Національного епідеміологічного дослідження алкоголю та пов'язаних з ним станів ($n = 43\,093$), виявило, що велика депресія значною мірою пов'язана з розладами та залежністю від канабісу впродовж життя. Дослідження 2007 року з використанням даних Нідерландського дослідження психічного здоров'я та захворюваності виявило помірне підвищення ризику першого депресивного епізоду (відношення шансів = 1,62; 1,06-2,48) після контролю за сильними ускладнюючими факторами. Найбільш важливим у цьому дослідженні було значне підвищення ризику біполярного розладу (відношення шансів = 4,98; 1,80-13,81) при вживанні канабісу. Існує залежність «доза-відповідь», пов'язана з ризиком «будь-якого афективного розладу» для тих, хто вживає канабіс майже щодня та щотижня, але не для тих, хто вживає його рідше. Опитування 248 французьких старшокласників показало, що серед споживачів канабісу значно вищий рівень суїцидальної поведінки, депресивних і тривожних симптомів порівняно з тими, хто не вживає. Інше дослідження виявило ймовірний позитивний зв'язок між впливом канабісу та тривалими суїцидальними думками або спробами самогубства у молодих людей, хоча це дослідження мало низку обмежень.

Біполярний розлад

Канабіс є одним з найпоширеніших психотропним препаратом, яким зловживають люди з біполярним розладом. Низка досліджень вивчає зв'язок між вживанням канабісу та біполярним розладом, його вплив на перебіг хвороби та прихильність до лікування.

Одне трирічне проспективне дослідження за участю 4 815 осіб намагалося визначити, чи збільшує вживання канабісу на початковому етапі ризик розвитку маніакальних симптомів, чи не залежить зв'язок між вживанням канабісу та манією від виникнення психотичних симптомів і чи прогнозує манія на початковому етапі вживання канабісу під час подальшого спостереження (975 осіб). Автори виявили, що вживання канабісу на початковому етапі було пов'язане з манією в подальшому (відношення шансів = 5,32, 95 % ДІ: 3,59, 7,89). Після коригування з урахуванням ускладнюючих факторів зв'язок зберігся, хоча і зменшився (відношення шансів = 2,70, 95 % ДІ: 1,54, 4,75). Ризик розвитку маніакальних симптомів зростав зі збільшенням початкової частоти вживання канабісу. Розмір ефекту був найбільшим для тих, хто вживав канабіс 3-4 дні на тиждень, далі йшли ті, хто вживав щодня і 1-2 дні на тиждень, і, нарешті, ті, хто вживав 1-3 дні на місяць. Автори повідомили, що маніакальний симптом на початковому етапі не передбачав вживання канабісу під час подальшого спостереження. Результати свідчать про те, що вживання канабісу підвищує ризик розвитку маніакальних симптомів і що цей ефект залежав від дози.

Інша група дослідників провела п'ятирічне проспективне когортне дослідження, вивчаючи три групи пацієнтів: одну, де розлад від вживання канабісу передувало появі біполярного розладу, іншу, де біполярний розлад передувало розладу від вживання канабісу, і третю – лише з біполярним розладом. Автори виявили, що вживання канабісу пов'язане з більшою тривалістю афективних (маніакальних або змішаних) епізодів і швидкою циклічністю, але причинно-наслідковий зв'язок між вживанням канабісу та біполярним розладом встановити не вдалося.

Окреме проспективне дослідження, яке спостерігало за групою пацієнтів із біполярним розладом I типу протягом 10 років, починаючи з початку захворювання, дійшло висновку, що існує сильний зв'язок між вживанням канабісу та маніакальними/гіпоманіакальними епізодами або симптомами, і що зловживання психоактивними речовинами передувало або збіглося із загостреннями афективних розладів, але не слідувало за ними.

У дворічному проспективному обсерваційному дослідженні результатів фармакологічного лікування манії (European Mania in Bipolar Longitudinal Evaluation of Medication) спостерігали за 3 459 відповідними пацієнтами, які проходили стаціонарне та амбулаторне лікування гострої манії при біполярному розладі, оцінюючи поточне вживання канабісу пацієнтами, а також вплив впливу канабісу на клінічні та соціальні показники результату лікування. Дослідження показало, що протягом одного річного періоду лікування споживачі канабісу демонстрували меншу прихильність до лікування та вищі рівні загальної тяжкості захворювання, манії та психозу порівняно з тими, хто не вживав канабіс. Споживачі канабісу також повідомляють про меншу задоволеність життям.

Попереднє дослідження показало, що пацієнти з діагнозом біполярного розладу з психотичними ознаками значно частіше мали функціональний поліморфізм у промоторній ділянці гена транспортера 5-HT, а також діагноз зловживання/залежності від канабісу, порівняно з пацієнтами з біполярним розладом, які не мали психотичних симптомів. Генетичні дослідження також виявили можливість зв'язку між алельними варіантами гена канабіноїдних рецепторів (CNR1) і схильністю до афективних розладів.

Вплив вживання канабісу на вік початку захворювання як на шизофренію, так і на біполярний розлад (із психотичними симптомами) вивчається за допомогою регресійного аналізу. Автори цього

дослідження виявили, що хоча вживання канабісу та інших психоактивних речовин частіше зустрічається у пацієнтів з шизофренією, ніж у пацієнтів із біполярним розладом, вживання канабісу, тим не менш, асоціюється зі зниженням віку початку захворювання при обох розладах. Вживання канабісу також передувало першій госпіталізації в переважній більшості випадків (95,4 %). Крім того, період найбільш інтенсивного вживання («кілька разів на день») передувало першій госпіталізації у 87,1 % випадків. У пацієнтів із біполярним розладом вживання канабісу знижувало вік початку захворювання в середньому на дев'ять років. На противагу цьому, у пацієнтів з шизофренією вживання канабісу знижувало вік початку захворювання в середньому на 1,5 року. Не було виявлено суттєвої різниці у віці початку вживання канабісу між пацієнтами чоловічої та жіночої статі в жодній із діагностичних груп.

В іншому дослідженні вивчали, які фактори пов'язані з віком початку біполярного розладу, а також досліджували послідовність початку надмірного вживання психоактивних речовин і біполярного розладу. У дослідженні взяли участь 151 пацієнт із біполярним розладом (I і II типу), які отримували психіатричне лікування. Автори виявили, що порівняно з вживанням алкоголю, надмірне вживання канабісу (визначене як таке, що відповідає критеріям DSM-IV для розладу, пов'язаного з вживанням психоактивних речовин, або щотижневє вживання канабісу протягом щонайменше чотирьох років) пов'язане з більш раннім віком початку як первинного, так і вторинного біполярного розладу, навіть після коригування можливих факторів, що впливають на нього. Крім того, середній вік початку надмірного вживання канабісу передувало віку початку біполярного розладу; у групі алкоголіків ця тенденція була зворотною.

В одному з досліджень повідомлялося, що порівняно з контрольною групою пацієнти з біполярним розладом майже в сім разів (95 % ДІ: 5,41-8,52) частіше повідомляли про вживання канабісу впродовж життя. Крім того, цей зв'язок виявився незалежним від статі. Пацієнти, які вживали канабіс після появи біполярних симптомів або одночасно з ними, мали нижчий вік на момент початку розладу (17,5 проти 21,5 років). Крім того, ті, хто вживав канабіс до початку епізоду біполярного розладу, у 1,75 раза (95 % ДІ: 1,05-2,91) частіше повідомляли про інвалідність, пов'язану з біполярним розладом.

Нарешті, ретроспективний аналіз великої когорти пацієнтів із біполярним розладом I, які мали або не мали в анамнезі розлади, пов'язані з вживанням канабісу, показав, що пацієнти з біполярним розладом, пов'язаним з вживанням канабісу, мали такий самий вік на момент початку захворювання, як і пацієнти без такого розладу. Однак пацієнти з розладом через вживання канабісу частіше переживали психоз у певний час протягом хвороби порівняно з пацієнтами, які ніколи не відповідали критеріям цього розладу.

Шизофренія та психоз

Ендоканабіноїдна система бере участь у патогенезі шизофренії та психозів. Особи, які страждають на шизофренію або мають сімейний анамнез цього розладу, ймовірно, піддаються більшому ризику виникнення несприятливих психіатричних наслідків внаслідок вживання канабісу або психоактивних канабіноїдів, таких як Δ^9 -ТГК. Вживання канабісу у великих кількостях може посилити психотичні симптоми та спричинити більше рецидивів, а особи, які вживають канабіс, мають підвищений ризик поганого прогнозу. Вживання канабісу в підлітковому віці, про яке вони самі повідомляли, було пов'язане з підвищеним ризиком розвитку шизофренії, і цей ризик був пов'язаний з частотою вживання канабісу. Когортне дослідження понад 1 000 дітей, за якими спостерігали від народження до 26

років, показало триразове підвищення ризику психотичних розладів у тих, хто вживав канабіс, і припустимо, що слід категорично не рекомендувати вживання канабісу психологічно вразливим підліткам. Зв'язок між вживанням канабісу та психотичними симптомами також вивчався у когорті з 2 437 молодих людей (віком від 14 до 24 років), які мали більш ніж середню схильність до психозів і які вперше вжили канабіс у підлітковому віці. Автори виявили залежність «доза-відповідь» між частотою вживання канабісу та ризиком розвитку психозу. Ефект від вживання канабісу також був набагато сильнішим у тих осіб, які мали схильність до психозу. Систематичний огляд доказів, що стосуються вживання канабісу та виникнення психотичних або афективних наслідків для психічного здоров'я, показав підвищений ризик будь-яких психотичних наслідків в осіб, які коли-небудь вживали канабіс, порівняно з тими, хто не вживав (відношення шансів = 1,41). Крім того, отримані дані свідчать про залежність ефекту від дози, із більшим ризиком для осіб, які найчастіше вживали канабіс (відношення шансів = 2,09).

В одному дослідженні було вивчено зв'язок між віком початку психозу та іншими клінічними характеристиками у вибірці добре охарактеризованих пацієнтів з діагнозом біполярного розладу з психозом, шизоафективним розладом або шизофренією. Дослідження дійшло висновку, що зловживання/залежність від канабісу протягом життя асоціюється зі значно більш раннім віком початку психозу (3,1 року, 95 % ДІ: 1,4-4,8). Крім того, серед пацієнтів зі зловживанням/залежністю від канабісу впродовж життя вік початку зловживання/залежності від канабісу передував початку психотичного захворювання майже на три роки. Однак пацієнти, які мали діагноз зловживання/залежності від канабісу впродовж життя та діагноз зловживання/залежності від алкоголю впродовж життя, мали значно пізніший вік початку психозу.

В іншому дослідженні за допомогою регресійного аналізу вивчався вплив вживання канабісу на вік початку захворювання як на шизофренію, так і на біполярний розлад (із психотичними симптомами). Автори цього дослідження виявили, що хоча вживання канабісу та інших психоактивних речовин частіше зустрічається у пацієнтів із шизофренією, ніж у пацієнтів з біполярним розладом, вживання канабісу, тим не менш, пов'язане зі зниженням віку початку захворювання при обох розладах. Вживання канабісу також передувало першій госпіталізації в переважній більшості випадків (95,4 %) і, крім того, період найбільш інтенсивного вживання (кілька разів на день) передував першій госпіталізації у 87,1 % випадків. У пацієнтів із біполярним розладом вживання канабісу знижувало вік початку захворювання в середньому на дев'ять років. На противагу цьому, у пацієнтів із шизофренією вживання канабісу знижувало вік початку захворювання в середньому на 1,5 року. Не було виявлено суттєвої різниці у віці початку вживання канабісу між пацієнтами чоловічої та жіночої статі в жодній із діагностичних груп.

Хоча вживання канабісу підвищує ризик психозу, це лише один із факторів у великому сузір'ї факторів, що сприяють його виникненню.

У низці досліджень вивчався вплив потенційних генетичних факторів на розвиток психозів та шизофренії, зокрема, як функція взаємодії з вживанням канабісу. Деякі дослідження були зосереджені на ролі генетичних поліморфізмів гена катехол-О-метилтрансферази (COMT), тоді як інші — на поліморфізмах гена AKT1 або гена нейротрофічного фактора мозку (BDNF).

Катехол-О-метилтрансфераза регулює розпад катехоламінів, включаючи нейромедіатори, такі як дофамін, адреналін і норадреналін. Мутація в кодоні 158 у гені COMT, що спричиняє зміну метіоніну

(Met) на валін (Val) (Val158Met), призводить до утворення ферменту зі зниженою активністю і, відповідно, уповільненим катаболізмом дофаміну. Відомо, що зміни дофамінергічного тонуусу і сигналізації впливають на нейрофізіологічну функцію, і ці зміни були пов'язані з патофізіологією шизофренії. Хоча широкомасштабне дослідження асоціацій та мета-аналіз не виявили сильного зв'язку між поліморфізмом Val158Met COMT і вразливістю до шизофренії, докази, зібрані з конвергентних функціональних геномних даних, тим не менш, вказують на причетність гена COMT (а також генів CNR1 і 2) до патофізіології шизофренії. Caspi та ін. простежили за епідеміологічною когортою народжених 1 037 дітей протягом перших трьох десятиліть життя. Вони дійшли висновку, що гомозиготний генотип COMT Val/Val взаємодіє з початком вживання канабісу в підлітковому віці, але не з початком вживання в дорослому віці, щоб передбачити появу психозу у дорослих. Подальші дослідження підтвердили і розширили ці висновки. Носії алелі Val були найбільш чутливими до $\Delta 9$ -ТГК-індукованих психотичних переживань (особливо якщо вони мали високі бали в оцінці схильності до психозів), а також були більш чутливими до $\Delta 9$ -ТГК-індукованих порушень пам'яті та уваги порівняно з носіями алелі Met. Гомозиготні носії алелі Val, але не суб'єкти з гомозиготним генотипом Met, показали збільшення частоти галюцинацій після вживання канабісу, але це було обумовлено попередніми психометричними даними щодо схильності до психозів. Пацієнти, які були гетерозиготними за Val/Met, також виявилися більш чутливими до впливу канабісу, ніж гомозиготи за Met, але менш чутливими, ніж гомозиготи за Val. В іншому дослідженні припустили, що вживання канабісу може зменшити (захисний) ефект затримки алеля COMT Met у впливі на вік початку психозу. Ці висновки були підтверджені та розширені наступним дослідженням, яке показало, що ті, хто почав вживати канабіс раніше, мали більш ранній вік початку психічних розладів, а носії гомозиготного генотипу Val мали більш ранній вік початку психозу в порівнянні з носіями Met. Автори цього дослідження дійшли висновку, що взаємодія ген-середовище (тобто поєднання поліморфізму COMT Val до Met та вживання канабісу) може модулювати виникнення психозів у підлітків. У сукупності ці дослідження також вказують на наявність генно-дозового ефекту, з підвищеним ризиком захворювання серед гомозигот Val/Val, помірним ризиком серед гетерозигот Val/Met і зниженим ризиком серед гомозигот Met/Met.

Інші дослідження були зосереджені на ролі AKT1, гена, який кодує протейніназу, що бере участь у сигнальних каскадах дофамінових і канабіноїдних рецепторів, і який задіяний у регуляції клітинного метаболізму, клітинного стресу, регуляції клітинного циклу і апоптозу, а також у регуляції розміру і виживання нейронів. В одному дослідженні автори знайшли докази взаємодії між геном і навколишнім середовищем між однонуклеотидним поліморфізмом у гені AKT1 (rs2494732, гомозиготний поліморфізм C/C) і вживанням канабісу. Особи з гомозиготним поліморфізмом C/C мали приблизно вдвічі підвищений ризик діагностування психотичного розладу після щоденного або щотижневого вживання канабісу. На противагу цьому, гетерозиготні особи C/T мали лише незначно підвищений ризик розвитку психозу, пов'язаного з канабісом, порівняно з гомозиготами T/T, які слугували контролем. В іншому дослідженні тієї ж групи, особи з гомозиготним поліморфізмом rs2494732 C/C демонстрували дефіцит стійкої уваги, але не вербальної пам'яті, навіть за відсутності поточного вживання канабісу.

Одне дослідження показало, що вживання канабісу до встановлення діагнозу шизофренії асоціюється зі зниженням віку початку психотичного розладу, зменшуючи вік першої госпіталізації майже на три роки. Крім того, було виявлено дозозалежний зв'язок між вживанням канабісу та віком початку психотичних симптомів, причому у більш активних споживачів психотичні розлади почалися раніше. Також було виявлено значний зв'язок між молодшим віком першого вживання канабісу та більш раннім початком психотичного розладу, навіть після контролю за можливими конфаундерами. У цьому дослідженні вживання канабісу незалежно прогнозувало вік початку психотичного розладу

у пацієнтів-чоловіків, тоді як у пацієнтів-жінок вживання канабісу було пов'язане з віком початку психотичного розладу лише у тих, хто мав мутацію алелі Met в гені нейротрофічного фактора мозку (BDNF). У жінок-носіїв мутантної алелі Met психотичні симптоми з'являлися на сім років раніше, ніж у пацієнтів, які не вживали канабіс і мали генотип BDNF Val/Val.

На закінчення, із огляду на докази, що вказують на сильний генетичний компонент в модуляції психозу, і особливо психозу або шизофренії, спричиненої вживанням канабісу, ретельний збір історії хвороби пацієнта, особливо тієї, що включає психіатричну історію/оцінку, був би дуже цінним для визначення того, чи є канабіс/канабіноїди розумним і життєздатним терапевтичним варіантом.

Амотиваційний синдром

Термін «мотиваційний синдром» зазвичай використовується для позначення людей, які демонструють апатію, відсутність мотивації, соціальну замкнутість, звуження інтересів, млявість, погіршення пам'яті, концентрації уваги, порушення суджень і погіршення професійних досягнень.

Деякі дослідники припускають, що важке, хронічне вживання канабісу пов'язане з розвитком такого синдрому; детоксикація призводить до зникнення симптомів. Інші дослідники не виявили такого причинно-наслідкового зв'язку.

РОЗДІЛ 10. Передозування/токсичність

Розділ 10. Передозування/токсичність

LD50 значення для щурів, які отримували одноразові пероральні дози ТГК або неочищеного екстракту канабісу, становлять приблизно 1000 мг/кг. Собаки та мавпи здатні переносити значно вищі пероральні дози ТГК або екстракту канабісу – 3000 мг/кг (або більше в деяких випадках). Орієнтовна смертельна доза внутрішньовенного введення ТГК для людини становить 30 мг/кг (2100 мг/70 кг), хоча на сьогоднішній день немає жодного документального підтвердження смерті, пов'язаної виключно з передозуванням канабісу. Значні симптоми з боку ЦНС спостерігаються при пероральному прийомі 0,4 мг/кг дронабінолу. Канабіс і ТГК часто викликають небажані фізичні ефекти, як правило, запаморочення, седативний ефект, інтоксикацію, тимчасові порушення сенсорних і перцептивних функцій, незграбність, сухість у роті, зниження АТ або прискорення серцебиття. Ці побічні ефекти, як правило, переносимі і не відрізняються від тих, що спостерігаються при застосуванні інших ЛЗ. Рідкісні гострі ускладнення (наприклад, панічні атаки, психози, судоми тощо), із якими пацієнти звертаються у відділення невідкладної допомоги, можна лікувати за допомогою консервативних заходів, таких як заспокоєння в спокійній обстановці та призначення бензодіазепінів, якщо це необхідно. Як зазначено у випадку передозування дронабінолу, ознаки та симптоми, що спостерігаються при вживанні канабісу, є продовженням психотоміметичних та фізіологічних ефектів ТГК. Особи, які відчувають психотичні реакції, повинні негайно припинити вживання канабісу або канабіноїдів і звернутися за медичною/психіатричною допомогою.

РОЗДІЛ 11. Вирощування та контроль медичного канабісу

Розділ 11.

Вирощування та контроль медичного канабісу

Виготовлення в умовах аптеки ЛЗ канабісу здійснюється зі стандартизованої рослинної субстанції канабісу, яка зареєстрована та внесена до Державного реєстру ЛЗ України відповідно до вимог законодавства.

Вимоги до виробництва та виробників медичного канабісу та порядок його сертифікації (Порядок оприлюднила Державна служба України з ЛЗ та контролю за наркотиками (Держлікслужба)).

Щоб вирощувати рослини роду коноплі для медичних цілей необхідне дотримання передбачених законом вимог. Одна з вимог для підприємств, бажаних вирощувати медичний канабіс – культивування, яке має відбуватися тільки в умовах закритого ґрунту (наприклад, теплиці) із цілодобовим відеоспостереженням і наданням безоплатного цілодобового доступу до нього Національної поліції.

Перед початком вирощування підприємство має зробити такі кроки:

- для отримання ліцензії подати до Держлікслужби пакет документів, визначений статтею 8 Закону України № 3528-ІХ про медичний канабіс, йдеться, зокрема, і про дозвіл від Національної поліції на використання об'єктів і приміщень, призначених для здійснення діяльності з обігу наркотичних засобів, психотропних речовин і прекурсорів. Держлікслужба розглядає документи й ухвалює рішення про надання відповідної ліцензії;
- закупити кондиційне і сертифіковане насіння. Порядок його придбання встановить КМУ. Таке насіння повинно мати сертифікат якості та бути зареєстрованим в реєстрі на посівні (товарні) якості насіння;
- культивувати (виростити) рослини роду коноплі із дотриманням усіх вимог, зазначених у статті 15 Закону України;
- провести лабораторні дослідження для визначення вмісту ТГК у висушеній соломі коноплі.

Відбір зразків здійснюється за участю Національної поліції в порядку, встановленому КМУ. До отримання результатів лабораторних досліджень збирати врожай не можна;

- отримати ліцензію на виробництво наркотичних засобів, психотропних речовин і прекурсорів, зареєстрованих як ЛЗ;
- із зібраного врожаю рослин роду коноплі здійснюватиметься виробництво рослинної субстанції канабісу АФІ;

— зареєструвати рослинну субстанцію канабісу АФІ у Державному реєстрі ЛЗ. Для реєстрації потрібно подати комплект документів, на підставі яких можна зробити обґрунтований висновок щодо її ефективності, безпеки та якості.

Для отримання ліцензії виготовлення наркотичних засобів, психотропних речовин і прекурсорів потрібно подати до Держлікслужби пакет документів. Зокрема дозвіл від Національної поліції на використання об'єктів та приміщень, призначених для цієї діяльності.

Порядок придбання насіння встановлює КМУ, воно повинно бути кондиційне і сертифіковане, а також зареєстроване в реєстрі на посівні (товарні) якості.

Також потрібно проводити лабораторні дослідження для визначення вмісту ТГК у висушеній соломі коноплі. Зразки відбирають за участю Національної поліції в порядку, встановленому КМУ. До отримання результатів досліджень збирати врожай не можна.

Із зібраного врожаю рослин вироблятимуть субстанцію канабісу АФІ. Для реєстрації субстанції у реєстрі ЛЗ потрібно подати комплект документів про її ефективність, безпеку та якість.

Аптеки можуть придбати субстанцію канабісу та здійснювати виробництво ліків після отримання відповідної ліцензії. Випуск таких ЛЗ реєструють в електронній системі охорони здоров'я.

Придбати ЛЗ можна після отримання електронного рецепта від лікаря. «Держава суворо контролюватиме обіг ліків на основі канабісу. Кожна рослина, партія продуктів перероблення, одиниця фасованої продукції, пакування лікарського засобу на основі канабісу маркуватиметься унікальним електронним ідентифікатором. Дані вноситимуться до спеціально створеної єдиної інформаційної бази».

Спершу виробництво ліків здійснюватиметься з імпортованої рослинної субстанції канабісу. Для цього потрібно отримати ліцензію на її імпорт, а також супутні ліцензії (перевезення, зберігання, продаж тощо) та зареєструвати ввезену рослинну субстанцію канабісу в Державному реєстрі ЛЗ. Після цього з неї можна буде виробляти ліки.

Культивування рослин, включених до списку № 4 таблиці І Переліку, що містять наркотичні засоби та психотропні речовини і обіг яких допускається для використання у виробництві ЛЗ для подальшого їх застосування у медичній практиці, здійснюється у межах квот, визначених КМУ, в умовах закритого ґрунту, шляхом застосування кондиційного і сертифікованого насіння не нижче другої генерації, придбаного у встановленому порядку, а також із дотриманням вимог належної практики культивування та збирання вихідної сировини рослинного походження, встановлених центральним органом виконавчої влади, що забезпечує формування та реалізує державну політику у сфері охорони здоров'я, та із забезпеченням цілодобового відеоспостереження.

Визначення вмісту концентрації ТГК у висушеній соломі конопель для медичних цілей, включених до списку № 4 таблиці І Переліку, здійснюється шляхом проведення лабораторних випробувань (досліджень) зразків рослини роду коноплі (*Cannabis*) підприємствами, установами та організаціями, що належать до сфери управління центрального органу виконавчої влади, що реалізує державну політику у сфері обігу наркотичних засобів, психотропних речовин і прекурсорів, протидії їх незаконному

обігу, або державними спеціалізованими експертними установами, які мають право на це відповідно до Закону України «Про судову експертизу». До отримання результатів лабораторного випробування (дослідження) збір урожаю заборонено.

Відбір зразків рослини роду коноплі (*Cannabis*) для проведення лабораторних випробувань (дослі джень) проводиться за участю Національної поліції України.

У разі якщо у вирощених коноплях для промислових цілей вміст концентрації ТГК у висушеній соломі перевищує встановлений Законом України № 3528-ІХ про медичний канабіс рівень, що підтверджено результатами лабораторних випробувань (досліджень), проведених відповідно до вимог цього Закону, весь вирощений урожай таких конопель для промислових цілей підлягає знищенню у встановленому порядку. Зберігання таких конопель для промислових цілей до їх знищення в межах періоду, встановленого для знищення наркотичних засобів, психотропних речовин, не вважається не- легальним обігом наркотичних засобів та психотропних речовин.

До діяльності щодо наркотичних засобів та (або) психотропних речовин, виготовлених (виробле- них) із рослин, включених до списку № 4 таблиці І Переліку, додатково застосовуються такі обме- ження:

— використання таких наркотичних засобів та (або) психотропних речовин дозволяється здійснювати в медичній практиці виключно у формі ЛЗ, дозволених до застосування центральним органом виконавчої влади, що забезпечує формування та реалізує державну політику у сфері охорони здоров'я, у встановленому порядку, та (або) в освітній, науковій та науково-технічній діяльності, навчальних цілях

— наркотичні засоби, у тому числі рослини, і психотропні речовини, включені до таблиць ІІ і ІІІ Переліку, прекурсори, включені до таблиці ІV Переліку, а також рослини, включені до списку № 4 таблиці І Переліку, та вироблені з них наркотичні засоби та психотропні речовини використовуються у медичній практиці лише у формі ЛЗ, дозволених до застосування у встановленому порядку та включених до Державного реєстру ЛЗ, або виготовлених в умовах аптеки за рецептами лікарів та (або) на замовлення закладів охорони здоров'я із дозволе- них центральним органом виконавчої влади, що забезпечує формування державної політики у сфері охорони здоров'я, до застосування діючих АФІ, у тому числі рослинної субстанції канабісу, включених до Державного реєстру ЛЗ) та допоміжних речовин, із дотриманням законодавства про ЛЗ

— процес виробництва: аптеки повинні мати окремі приміщення для вирощування та вироб- ництва медичного канабісу. Приміщення повинні відповідати санітарно-гігієнічним нормам

— обладнання: виробничі приміщення повинні бути обладнані сучасними технологіями для забезпечення контролю якості та безпеки продукції

— контроль якості: аптеки повинні проводити регулярний контроль якості сировини та готової продукції згідно з державними стандартами

— документація: аптеки повинні вести детальну документацію щодо всіх етапів виробництва, зберігання та розповсюдження медичного канабісу.

Умови зберігання, транспортування та обліку

Відповідно до наказу МОЗ України затверджені наступні документи:

1) форма первинної облікової документації № 129-6/о «Журнал обліку препаратів наркотичних засобів, психотропних речовин і прекурсорів у відділеннях і кабінетах лікувально-профілактичних закладів охорони здоров'я» та Інструкцію щодо її заповнення;

2) форма первинної облікової документації № 129-7/о «Журнал обліку препаратів наркотичних засобів, психотропних речовин і прекурсорів на постах відділень лікувально-профілактичних закладів охорони здоров'я» та Інструкцію щодо її заповнення;

3) форма первинної облікової документації № 129-8/о «Журнал обліку препаратів наркотичних засобів, психотропних речовин і прекурсорів у фармацевтичних (аптечних) закладах» та Інструкцію щодо її заповнення;

4) форма первинної облікової документації № 129-9/о «Журнал обліку препаратів наркотичних засобів, психотропних речовин і прекурсорів у лікувально-профілактичних закладах охорони здоров'я для виконання призначень лікаря в стаціонарних умовах» та Інструкцію щодо її заповнення;

5) форма первинної облікової документації № 129-10/о «Журнал обліку повернутих із створених стаціонарів вдома препаратів наркотичних засобів, психотропних речовин і прекурсорів» та Інструкцію щодо її заповнення;

6) інформаційний лист для хворого або особи, яка здійснює за ним догляд (члена сім'ї, опікуна або піклувальника), про правила поводження з препаратами наркотичних засобів, психотропних речовин і прекурсорів, недопущення їх використання не за медичним призначенням;

7) форма первинної облікової документації № 129-11/о «Листок призначень препаратів наркотичних засобів, психотропних речовин і прекурсорів хворим, які отримують лікування в стаціонарних або амбулаторних умовах, і виконання цих призначень» та Інструкцію щодо її заповнення;

8) норми розрахунку обсягів зберігання препаратів наркотичних засобів, психотропних речовин і прекурсорів у цілому в лікувально-профілактичному закладі охорони здоров'я, а також у розрізі його відділень, постів, кабінетів;

9) форма первинної облікової документації № 129-12/о «Журнал реєстрації спеціальних рецептурних бланків форми № 3 (ф-3) у закладах охорони здоров'я» та Інструкцію щодо її заповнення.

Контроль та моніторинг

Суб'єкти господарювання, які провадять діяльність, пов'язану з обігом наркотичних засобів, психотропних речовин і прекурсорів, зобов'язані подавати звіт Держлікслужбі за формою згідно з додатками 7, 8 і 9 Порядку провадження діяльності, пов'язаної з обігом наркотичних засобів, психотропних речовин і прекурсорів, затвердженого постановою КМУ:

— до 25 числа місяця, що настає за звітним кварталом, — звіт про кількість таких засобів і речовин, що виробляються, виготовляються, ввозяться на територію України чи вивозяться з її території;

— до 31 січня року, що настає за звітним, — звіт про кількість таких засобів і речовин, що виробляються, виготовляються, ввозяться на територію України, вивозяться з її території, реалізуються чи використовуються, а також про кількість їх запасів на 31 грудня звітного року.

Суб'єкти господарювання, які провадять діяльність пов'язану з культивуванням, зберіганням, перевезенням та знищенням рослин, включених до списку 3 таблиці І переліку, зобов'язані подавати щороку до 31 грудня поточного року — звіт про результати господарської діяльності із зазначенням

кількості вирощених і перероблених рослин, включених до списку 3 таблиці І, за формою згідно з додатком 14 до Порядку.

Статтю 32 Закону України «Про наркотичні засоби, психотропні речовини і прекурсори» встановлено, що суб'єкти господарювання, які здійснюють відповідну діяльність з обігу наркотичних засобів, психотропних речовин і прекурсорів за формою та в порядку, що встановлені КМУ, зобов'язані подавати до центрального органу виконавчої влади, що реалізує державну політику у сфері обігу наркотичних засобів, психотропних речовин, їх аналогів і прекурсорів, протидії їх незаконному обігу, такі відомості:

— щоквартальні звіти про кількість наркотичних засобів, психотропних речовин і прекурсорів,

що відповідно виробляються, виготовляються, ввозяться на територію України чи вивозяться з території України;

— щорічні звіти про діяльність із зазначенням відповідно кількості вирощених і перероблених рослин, включених до Переліку, кількості наркотичних засобів, психотропних речовин і прекурсорів, що виробляються, виготовляються, ввозяться на територію України, вивозяться з території України, реалізуються чи використовуються, а також про кількість запасів наркотичних засобів, психотропних речовин і прекурсорів станом на 31 грудня звітного року.

Підставами для здійснення позапланових заходів державного нагляду (контролю) є, зокрема:

— виявлення та підтвердження недостовірності даних, заявлених суб'єктом господарювання у документі обов'язкової звітності, крім випадків, коли суб'єкт господарювання протягом місяця з дня первинного подання повторно подав такий документ з уточненими достовірними даними або якщо недостовірність даних є результатом очевидної описки чи арифметичної помилки, яка не впливає на зміст поданої звітності.

У разі виявлення органом державного нагляду (контролю) помилки у документі обов'язкової звітності він впродовж 10 робочих днів зобов'язаний повідомити суб'єкта господарювання про необхідність її виправлення у строк до п'яти робочих днів з дня отримання повідомлення. Не виправлення помилки у встановлений строк є підставою для проведення позапланового заходу.

— неподання суб'єктом господарювання документів обов'язкової звітності за два звітні періоди підряд без поважних причин або без надання письмових пояснень про причини, що перешкоджали поданню таких документів. (стаття 6 Закону України «Про основні засади державного нагляду (контролю) у сфері господарської діяльності»).

Суб'єкти господарювання, які здійснюють діяльність з обігу наркотичних засобів, психотропних речовин і прекурсорів, зобов'язані за формою та в порядку, що встановлені КМУ, проводити щоквартальну інвентаризацію наркотичних засобів, психотропних речовин і прекурсорів, які є в їх розпорядженні, та складати відповідний баланс товарно-матеріальних цінностей.

Відомості про розбіжності в балансі або невідповідність показників балансу результатам проведеної інвентаризації наркотичних засобів, психотропних речовин і прекурсорів протягом 3 календарних днів після їх виявлення в порядку, встановленому КМУ, подаються:

— щодо операцій, проведених з наркотичними засобами, психотропними речовинами і прекурсорами в межах території України, — Національній поліції;

— щодо експортно-імпортних операцій, проведених з наркотичними засобами, психотропними речовинами і прекурсорами, — Національній поліції та Службі безпеки України.

Суб'єкт господарювання повинен вести предметно-кількісний облік на всіх етапах здійснення відповідних видів діяльності. Операції, здійснені в процесі діяльності щодо обігу наркотичних засобів, психотропних речовин і прекурсорів, підлягають реєстрації у спеціальних журналах юридичних осіб особами, на яких відповідним наказом керівника юридичної особи покладено цей обов'язок, а в журналах фізичних осіб – підприємців, які мають ліцензію на здійснення діяльності з обігу наркотичних засобів, психотропних речовин і прекурсорів, – безпосередньо такою особою.

Форма зазначених журналів, порядок їх ведення і зберігання встановлюються центральним органом виконавчої влади, що забезпечує формування державної політики у сфері обігу наркотичних засобів, психотропних речовин, їх аналогів і прекурсорів, протидії їх незаконному обігу.

Утилізація та знищення наркотичних засобів, психотропних речовин і прекурсорів здійснюється з урахуванням вимог:

- постанови КМУ від 03 червня 2009 року № 589 «Про затвердження Порядку провадження діяльності, пов'язаної з обігом наркотичних засобів, психотропних речовин і прекурсорів, та контролю за їх обігом»;
- постанови КМУ від 06.04.2016 № 282 «Деякі питання ліцензування господарської діяльності з культивування рослин, включених до таблиці I переліку наркотичних засобів, психотропних речовин і прекурсорів, затвердженого КМУ, розроблення, виробництва, виготовлення, зберігання, перевезення, придбання, реалізації (відпуску), ввезення на територію України, вивезення з території України, використання, знищення наркотичних засобів, психотропних речовин і прекурсорів, включених до зазначеного переліку»;
- спільного наказу МОЗ України Міністерства охорони навколишнього природного середовища України від 19.03.99 № 67/59 «Про затвердження Правил проведення утилізації та знищення неякісних ЛЗ, до складу яких входять наркотичні засоби, психотропні речовини і прекурсори».

Запобігання зловживанням

Відповідно до Закону України «Про заходи протидії незаконному обігу наркотичних засобів, психотропних речовин і прекурсорів та зловживанню ними» незаконний обіг наркотичних засобів, психотропних речовин і прекурсорів – це діяння з: культивування рослин, включених до Переліку наркотичних засобів, психотропних речовин і прекурсорів, розроблення, виробництва, виготовлення, зберігання, перевезення, пересилання, придбання, збуту, ввезення на територію України, вивезення з території України, транзиту через територію України, використання, знищення наркотичних засобів, психотропних речовин і прекурсорів, що здійснюються з порушенням законодавства про наркотичні засоби, психотропні речовини і прекурсори.

Протидію незаконному обігу наркотичних засобів, психотропних речовин і прекурсорів здійснюють Національна поліція, Служба безпеки України, Офіс Генерального прокурора, центральний орган виконавчої влади, що реалізує державну митну політику, центральні органи виконавчої влади, що реалізують державну політику у сферах захисту державного кордону, обігу наркотичних засобів, психотропних речовин, їх аналогів і прекурсорів, протидії їх незаконному обігу та інші органи виконавчої влади в межах наданих їм законом повноважень.

Органи виконавчої влади, уповноважені законом на здійснення контролю у сфері обігу наркотичних засобів, психотропних речовин і прекурсорів та вирішення завдань у сфері протидії їх незаконному обігу, у разі виявлення порушень порядку цього обігу застосовують у межах своєї компетенції відповідні заходи щодо усунення таких порушень, і в разі наявності в діях осіб ознак адміністративного чи кримінального правопорушення зобов'язані надіслати інформацію або подати матеріали до відповідних правоохоронних органів, які ведуть боротьбу з незаконним обігом наркотичних засобів, психотропних речовин і прекурсорів.

Відповідно до Кримінального кодексу України Розділу XIII Кримінальні правопорушення у сфері обігу наркотичних засобів, психотропних речовин, їх аналогів або прекурсорів та інші кримінальні правопорушення проти здоров'я населення.

Стаття 307. Незаконне виробництво, виготовлення, придбання, зберігання, перевезення, пересилання чи збут наркотичних засобів, психотропних речовин або їх аналогів – карається позбавленням волі на строк від чотирьох до восьми років.

Стаття 314. Незаконне введення в організм наркотичних засобів, психотропних речовин або їх аналогів в організм іншої особи проти її волі – карається позбавленням волі на строк від двох до п'яти років.

Стаття 315. Схиляння до вживання наркотичних засобів, психотропних речовин або їх аналогів – карається обмеженням волі на строк до п'яти років або позбавленням волі на строк від двох до п'яти років.

Стаття 318. Незаконне виготовлення, підроблення, використання чи збут підроблених документів на отримання наркотичних засобів, психотропних речовин або прекурсорів, призначених для вироблення або виготовлення цих засобів чи речовин – карається штрафом від однієї тисячі до чотирьох тисяч неоподатковуваних мінімумів доходів громадян або обмеженням волі на строк до трьох років.

Стаття 319. Незаконна видача рецепта на право придбання наркотичних засобів або психотропних речовин із корисливих мотивів чи в інших особистих інтересах – карається штрафом до сімдесяти неоподатковуваних мінімумів доходів громадян або громадськими роботами на строк від ста шістдесяти до двохсот сорока годин, або арештом на строк від трьох до шести місяців, або обмеженням волі на строк до трьох років, з позбавленням права обіймати певні посади чи займатися певною діяльністю на строк до трьох років.

Стаття 320. Порушення встановлених правил обігу наркотичних засобів, психотропних речовин, їх аналогів або прекурсорів (посіву або вирощування снотворного маку чи конопель), а також порушення правил виробництва, виготовлення, зберігання, обліку, відпуску, розподілу, торгівлі, перевезення, пересилання чи використання наркотичних засобів, психотропних речовин, їх аналогів або прекурсорів, призначених для виробництва чи виготовлення цих засобів чи речовин – караються штрафом до сімдесяти неоподатковуваних мінімумів доходів громадян або арештом на строк до шести місяців, або обмеженням волі на строк до чотирьох років, або позбавленням волі на строк до трьох років, з позбавленням права обіймати певні посади чи займатися певною діяльністю на строк до трьох років.

Стаття 321-2. Порушення встановленого порядку доклінічного вивчення, клінічних випробувань і державної реєстрації лікарських засобів, фальсифікація їх результатів, а також порушення встановленого порядку державної реєстрації лікарських засобів – караються позбавленням волі на строк від трьох до п'яти років з позбавленням права обіймати певні посади чи займатися певною діяльністю на строк від одного до трьох років.

Список використаних джерел

1. Information for Health Care Professionals: Cannabis (marihuana, marijuana) and the cannabinoids
2. Konopie i medyczne zastosowanie kannabinoidów– praktyczne rekomendacje Warszawa 2022.
3. Cannabis-based medicinal products NICE guideline [NG144] Published: 11 November 2019 Last updated: 22 March 2021

Нормативні посилання

4. Закону України «Про заходи протидії незаконному обігу наркотичних засобів, психотропних речовин і прекурсорів та зловживанню ними». Закон України від 21 грудня 2023 року No 3528-IX «Про внесення змін до деяких законів України щодо державного регулювання обігу рослин роду коноплі (Cannabis) для викорис- тання у навчальних цілях, освітній, науковій та науково-технічній діяльності, виробництва наркотичних засобів, психотропних речовин та ЛЗ з метою розширення доступу пацієнтів до необхідного лікування». Постанова КМУ від 03 червня 2000 року No 770 «Про затвердження переліку наркотичних засобів, психотропних речовин і прекурсорів». Порядку провадження діяльності, пов'язаної з обігом наркотичних засобів, психотропних речовин і прекурсорів, та контролю за їх обігом». Постанова КМУ від 03 червня 2009 року No 589 «Про затвердження Порядку провадження діяльності, пов'язаної з обігом наркотичних засобів, психотропних речовин і прекурсорів, та контролю за їх обігом». Постанова Кабінету Міністрів України (КМУ) від 25 березня 2015 року No 267 (у редакції постанови КМУ від 24 січня 2020 року No 90).

9.

10. Постанова КМУ від 06.04.2016 No 282 «Деякі питання ліцензування господарської діяльності з культивування рослин, включених до таблиці I переліку наркотичних засобів, психотропних речовин і прекурсорів, затвердженого КМУ, розроблення, виробництва, виготовлення, зберігання, перевезення, придбання, реалізації (відпуску), ввезення на територію України, вивезення з території України, використання, знищення наркотичних засобів, психотропних речовин і прекурсорів, включених до зазначеного переліку».

11. Наказ МОЗ України від 13 вересня 2024 року No 1586 «Про затвердження Переліку форм ЛЗ, які можуть виготовлятися в умовах аптеки з рослинної субстанції канабіса, Переліку захворювань та станів, за наявності яких призначаються ЛЗ, які можуть виготовлятися в умовах аптеки з рослинної субстанції канабіса, Особливостей призначення та медичного застосування ЛЗ, які можуть виготовлятися в умовах аптеки з рослинної субстанції канабіса», зареєстрованого в Міністерстві юстиції України 23 вересня 2024 р. за No 1424/42769.

12. Наказ МОЗ України від 28 лютого 2020 року No 587 «Деякі питання ведення Реєстру медичних записів, записів про направлення та рецептів в електронній системі охорони здоров'я» зареєстрованого в Міністерстві юстиції України 05 березня 2020 року за No 236/34519.

13. Наказ МОЗ України від 27 березня 2012 року No 200, «Про затвердження Порядку проведення замісної підтримувальної терапії осіб з психічними та поведінковими розладами внаслідок вживання опіюїдів» зареєстрованого в Міністерстві юстиції України 05 червня 2012 року за No 889/21201 (у редакції наказу МОЗ України від 16 листопада 2020 року No 2630).

Наказ МОЗ від 07.08.2015 року No 494 «Про деякі питання придбання, перевезення, збе-

- рігання, відпуску, використання та знищення наркотичних засобів, психотропних речовин і прекурсорів у закладах охорони здоров'я» Зареєстровано в Міністерстві юстиції України 26 серпня 2015 р. за No 1028/27473 Наказ МОЗ України від 19 липня 2005 року No 360
15. «Порядок відпуску лікарських засобів і медичних виробів з аптек та їхніх структурних підрозділів» (у редакції наказу МОЗ України від 15 березня 2023 року No 494) зареєстровано в Міністерстві юстиції України 20 липня 2005 р. за No 783/11063 Спільний наказ МОЗ України та Міністерства охорони навколишнього природного серед- овища України від 19 березня 1999 року No 67/59 «Про затвердження Правил проведення утилізації та знищення неякісних ЛЗ, до складу яких входять наркотичні засоби, психотропні речовини і прекурсори». Кримінальний кодекс України.

17.