

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця
МОЗ України

**КАНАБІНОЇДИ В ПРАКТИЦІ ПСИХІАТРА
(ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ)**

Київ-2025

АВТОРИ

Хайтович М.В. – завідувач кафедри клінічної фармакології та клінічної фармації фармакології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, д. мед. н., професор

Косяченко К.Л. – завідувач кафедри організації та економіки фармації фармакології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, д. фарм. н., професор

Потаскалова В.С. – доцент кафедри клінічної фармакології та клінічної фармації Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, к.мед.н., доцент

РЕЦЕНЗЕНТИ:

Кіреєв І.В. – професор кафедри клінічної фармакології Інституту підвищення кваліфікації спеціалістів фармації Національного фармацевтичного університету, д.мед.н., професор.

Абдрахімова Ц.Б. – професор кафедри медичної психології, психосоматичної медицини та психотерапії Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, д.мед.н., професор.

ПІДСТАВА ДЛЯ ВИДАННЯ:

Рішення Вченої ради Національного медичного університету імені О.О. Богомольця (протокол №10 від 19 червня 2025 року)

ЗМІСТ

УМОВНІ СКОРОЧЕННЯ	4
ВСТУП	5
СУЧАСНІ УЯВЛЕННЯ ПРО ЕНДОКАНАБІНОЇДНУ СИСТЕМУ	6
КЛІНІЧНА ФАРМАКОЛОГІЯ КАНАБІНОЇДІВ	10
Фармакокінетика канабіноїдів	10
Фармакодинаміка канабіноїдів	12
Небажані реакції	15
Взаємодія лікарських засобів	19
Фармакогенетика	20
ЗАСТОСУВАННЯ КАНАБІНОЇДІВ В ПРАКТИЦІ ПСИХІАТРА	23
<i>Застосування канабіноїдів для лікування тривожно-депресивних розладів</i>	25
<i>Застосування канабіноїдів при інсомнії</i>	26
<i>Застосування канабіноїдів при шизофренії та інших психотичних розладах</i>	28
<i>Застосування канабіноїдів у людей похилого віку з деменцією та хворобою Паркінсона</i>	29
<i>Застосування канабіноїдів при розладі аутистичного спектру</i>	29
<i>Застосування канабіноїдів для зменшення залежності від психоактивних речовин</i>	31
<i>Застосування канабіноїдів при хронічному нейропатичному болю</i>	32
<i>Застосування канабіноїдів при синдромі Туретта</i>	34
<i>Застосування канабіноїдів при епілепсії</i>	35
<i>Застосування канабіноїдів при синдромі дефіциту уваги та гіперактивності</i>	37
<i>Застосування канабіноїдів при черепно-мозковій травмі</i>	37

УМОВНІ СКОРОЧЕННЯ

ЕКС – ендоканабіноїдна система

КБД – канабідіол

ПТСР – посттравматичний стресовий розлад

СДУГ – синдром дефіциту уваги та гіперактивності

ТГК – дельта-9-тетрагідроканабінол

2-AG - 2-арахідоноїлгліцерин.

AEA – анандамід

CB1R – канабіноїдний рецептор 1 типу

CB2R – канабіноїдний рецептор 2 типу

CINV – нудота і блювання

FAAH - амідна гідролаза жирних кислот

MAGL - моноацилгліцерол-ліпаза

ВСТУП

Поширеність розладів психічного здоров'я продовжує зростати в усьому світі разом із новою ерою вживання марихуани.

Канабіноїди асоціювалися переважно з рекреаційним використанням, однак упродовж останніх десятиліть наукові дослідження показали їхній потенціал у лікуванні різноманітних захворювань, зокрема в психіатрії.

Закон України від 21.12.2023 № 3528-IX "Про внесення змін до деяких законів України щодо державного регулювання обігу рослин роду коноплі (*Cannabis*) для використання у навчальних цілях, освітній, науковій та науково-технічній діяльності, виробництва наркотичних засобів, психотропних речовин та лікарських засобів з метою розширення доступу пацієнтів до необхідного лікування" легалізував застосування медичного канабісу в Україні.

Ендоканабіноїдна система відіграє важливу роль у регуляції настрою, стресу, сну, апетиту та когнітивних функцій, що робить канабіноїди перспективними кандидатами для терапії психічних розладів, таких як тривожні стани, депресія, посттравматичний стресовий розлад (ПТСР), шизофренія та інші. Однак використання цих сполук у клінічній практиці залишається викликом через недостатність регуляторних механізмів, потенційні побічні ефекти та варіабельність відповідей у пацієнтів.

Як ніколи важливо зрозуміти, що психічне здоров'я може як страждати при вживанні канабісу, так і відновлюватись при зваженому використанні канабіноїдів. В наш час накопичено достатньо даних, щоб з високою ефективністю та безпекою зокрема із використанням даних фармакогенетики застосовувати канабіноїди при лікуванні пацієнтів із ментальними розладами.

СУЧАСНІ УЯВЛЕННЯ ПРО ЕНДОКАНАБІНОЇДНУ СИСТЕМУ

Ендоканабіноїдна система (ЕКС) складається з канабіноїдних рецепторів; ендоканабіноїдів; ферментів, які беруть участь у синтезі та деградації ендоканабіноїдів; білка (ів), залучених у зворотне захоплення секретованих ендоканабіноїдів; мембранних транспортерів ендоканабіноїдів.

Основними ендоканабіноїдами є ліпофільні молекули анандамід (AEA) і 2-арахідоноїлгліцерин (2-AG). І AEA, і 2-AG є ендогенними лігандами, вони синтезуються в постсинаптичних нейронах і діють у ретроградному режимі на пресинаптичні ендоканабіноїдні рецептори (CB1R та CB2R), пов'язані з G-білком (рис.1).

Рецептори CB1R розташовані по всьому мозку (у великій кількості представлені у префронтальній корі, блідій кулі, чорній субстанції, гіпокампі, смугастому тілі та мозочку, а рецептори CB2R знаходяться на імунних клітинах, які переважно розташовані на периферії. Рецептори CB2R також містяться на дофамінергічних закінченнях смугастого тіла.

У деяких випадках ендоканабіноїди також можуть активувати CB1R, локалізовані постсинаптично.

Значна частина (45–48%) синапсів у різних областях мозку є тристоронніми, утвореними пресинаптичними та постсинаптичними нейронами та гліальною клітиною — астроцитом, — яка експресує CB1R. У відповідь на нейрональну активацію ендоканабіноїдами, що вивільняються постсинаптичними нейронами, можуть активуватись CB1R, експресовані на астроцитах. Астроцити відповідають збільшенням внутрішньоклітинного кальцію, що призводить до вивільнення гліотрансмітерів.

Загалом, активація рецепторів CB1R за допомогою ендоканабіноїдів знижує ймовірність вивільнення нейромедіаторів за допомогою багатьох механізмів, включаючи інгібування входження кальцію та активацію калієвих каналів.

Ендоканабіноїди синтезуються «за потребою». Після активації нейронів відбувається їх негайний синтез із мембранних фосфоліпідів, вони вивільняються без зберігання у везикулах. І AEA, і 2-AG виробляються постсинаптичними нейронами в 2 етапи. Рівень анандаміду регулюється його деградацією амідною гідролазою жирних кислот (FAAH). 2-AG синтезується під дією фосфоліпази C (PLC), з наступною гідролітичною активністю діацилгліцерол-ліпази (DAGL). Рівні 2-AG в основному регулюються моноацилгліцерол-ліпазою (MAGL). Однак існує різниця в місці деградації обох ендоканабіноїдів. Гідроліз 2-AG відбувається під дією MAGL в пресинаптичних нейронах після активації CB1R, тоді як AEA гідролізується FAAH в постсинаптичних нейронах, що може призвести до припинення дії AEA в місці синтезу.

Крім гідролізу, 2-AG також може перетворюватися в інші біоактивні сполуки за допомогою циклооксигенази-2 і ліпооксигенази. Метаболізм AEA ліпооксигеназою та циклооксигеназою створює кисневі продукти, які здійснюють сигнальну дію через неканабіноїдні рецептори. За допомогою цих механізмів ендоканабіноїди можуть пригнічувати вивільнення пресинаптичного нейромедіатора як на ГАМК, так і на глутаматних терміналах, таким чином модулюючи кілька нейромедіаторних систем.

Рецептори CB1R, що експресуються на пресинаптичних глутаматергічних і ГАМКергічних входах дофамінових нейронів, можуть посилювати або пригнічувати дофамінергічну нейрональну активність шляхом модифікації цих входів. Рецептори CB1R на ГАМКергічних терміналах можуть сприяти дофамінергічній активності через пригнічення інгібіторного впливу на рецептори ГАМК, що призводить до збільшення

вивільнення дофаміну в таких областях, як nucleus accumbens (NAc) вентрального смугастого тіла. Коли стимулюються мускаринові ацетилхолінові рецептори M4, вони викликають вивільнення 2-АГ, який активує рецептори CB2R і пригнічує вивільнення дофаміну.

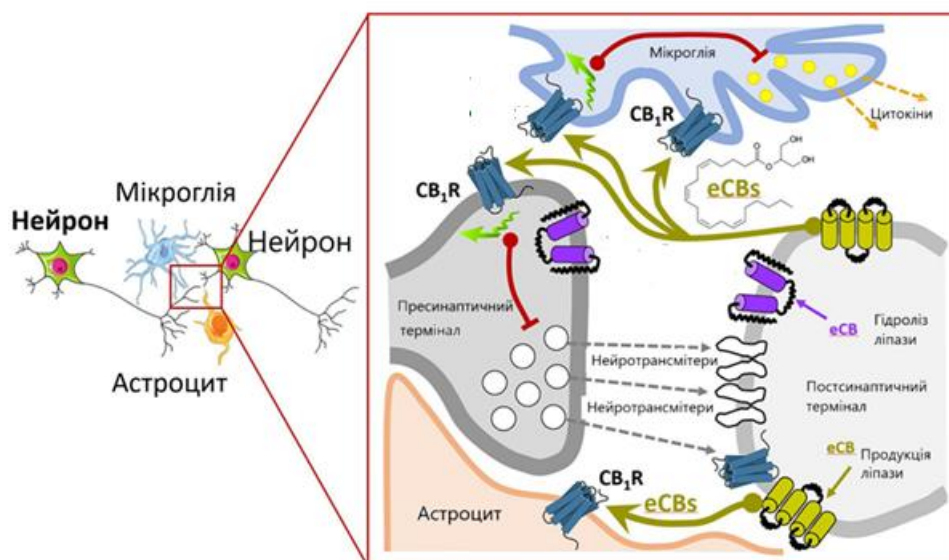


Рис. 1. Схематичне зображення ендоканабіноїдної сигнальної системи. Синапс між двома нейронами з прилеглою мікроглією та астроцитом. Пресинаптичне вивільнення нейромедіаторів (сірі пунктирні стрілки) стимулює постсинаптичні рецептори та активує ліпази, що беруть участь у виробництві ендоканабіноїдів (eCB) (світло-зелена стрілка). Вивільнений eCB активує пресинаптичний CB1R і пригнічує вивільнення нейромедіатора (червона лінія), CB1R експресується астроцитами та регулює їх енергетичний метаболізм, CB1R і CB2R експресуються мікроглією та пригнічують продукцію цитокінів.

Було припущено, що ендоканабіноїди видаляються із синаптичного простору за допомогою механізму захоплення з наступним гідролізом, у процесі, подібному до того, що відбувається з іншими нейромедіаторами або нейромодуляторами, наприклад, повторне захоплення дофаміну транспортером дофаміну. Навпаки, рецептори CB1R у глутаматергічних синапсах пригнічують збудливі входи на глутаматергічні рецептори на

дофамінових нейронах. Цей механізм включає вивільнення глутамату в синапсах у прелімбичній фронтальній корі та в НАс у середніх шипоподібних нейронах. Активація префронтальних глутаматних аферентів може призвести до тривалої депресії глутаматергічних синапсів НАс, в результаті також вивільняється 2-AG, активується пресинаптичний CB1R та постсинаптичний метаботропний глутаматний рецептор 5 (mGluR5). Активація mGluR5 вивільненням глутаматом призводить до синтезу та вивільнення 2-AG, який потім ретроградно активує рецептори CB1R, щоб пригнічувати додаткове вивільнення глутамату.

Таким чином ендоканабіноїдна система протидіє ексайтотоксичності, викликаній активацією глутамату.

Література

1. Hasbi A, Madras BK, George SR. Endocannabinoid System and Exogenous Cannabinoids in Depression and Anxiety: A Review. Brain Sci. 2023 Feb 14;13(2):325. doi: 10.3390/brainsci13020325. PMID: 36831868; PMCID: PMC9953886.
2. Lazenka MF, Selley DE, Sim-Selley LJ. Brain regional differences in CB1 receptor adaptation and regulation of transcription. Life Sci. 2013 Mar 19;92(8-9):446-52. doi: 10.1016/j.lfs.2012.08.023. Epub 2012 Aug 24. PMID: 22940268; PMCID: PMC3772765.
3. Stella N. THC and CBD: Similarities and differences between siblings. Neuron. 2023 Feb 1;111(3):302-327. doi: 10.1016/j.neuron.2022.12.022. Epub 2023 Jan 12. PMID: 36638804; PMCID: PMC9898277.

КЛІНІЧНА ФАРМАКОЛОГІЯ КАНАБІНОЇДІВ

Хоча конопля (*Cannabis sativa*) містить багато біоактивних хімічних сполук, двома «основними» канабіноїдами є дельта-9-тетрагідроканабінол (ТГК), який є психоактивним компонентом рослини, і канабідіол (КБД) - непсихоактивний канабіноїд. Як і багато інших фармацевтичних засобів, рослинні та синтетичні канабіноїди імітують дію нейромедіаторів людини.

Фармакокінетика канабіноїдів

Куріння канабісу історично є найпоширенішим способом введення ТГК в організм, при цьому ТГК швидко абсорбує, досягає максимальної концентрації (Смакс) в крові протягом декількох хвилин і не зазнає пресистемного метаболізму. Біодоступність при курінні ТГК становить 25%, а при вдиханні - 10–35%.

Цигарка із марихуаною містить в середньому $\approx 20\%$ ТГК. Оскільки цигарка має масу близько 1 г (200 мг ТГК), доросла людина масою тіла ≈ 70 кг, викурюючи 1/4 цигарки, поглинає $\approx 0,3$ мг/кг ТГК (враховуючи $\approx 50\%$ піролітичних втрат через горіння продукту).

Але треба враховувати, що одна інгаляція ТГК в дозі 0,3 мг/кг у різних людей протягом перших хвилин асоціюється з різними рівнями концентрації ТГК у крові (1,6–160 нг/мл).

Гідрофобна природа ТГК забезпечує його швидкий розподіл в більшості тканин, включаючи мозок, оскільки ТГК легко долає гематоенцефалічний бар'єр, короткочасно накопичується в паренхімі мозку, а потім концентрація ТГК повільно знижується через метаболізм в печінці і екскрецію.

Перорально введений ТГК всмоктується повільніше, час настання Смакс становить 1–3 год. Біодоступність ТГК, введеного перорально,

становить лише 6% (через інтенсивний пресистемний метаболізм в стінці кишечника і вплив транспортерів лікарських засобів P-gr і BCRP). Пероральне споживання 15 мг ТГК (≈ 200 мкг/кг) забезпечує концентрацію ТГК в крові ≈ 9 нг/мл крові через 3 год 14 хв. Зв'язок ТГК з білками плазми крові становить 95–99%,

Ідентифіковано понад 80 метаболітів ТГК, але лише кілька з них залишаються біоактивними. Метаболізм в першій фазі відбувається під впливом CYP2C9, CYP2C19 і CYP3A4 з утворенням психоактивного метаболіту 11-ОН-ТГК (більш потужного, ніж ТГК), що далі окиснюється до неактивного 11-СООН-ТГК, ці метаболіти у другій фазі метаболізму кон'югують під впливом глюкуронілтрансфераз, а також спостерігається ентерогепатична рециркуляція.

Через секвестрування в жировій тканині відмічається повільне виведення ТГК із організму. Елімінація на 65% здійснюється калом, решта – із сечею. Період напіввиведення ТГК та його біоактивних метаболітів становить 20–60 год, але екскреція з сечею триває інколи протягом декількох тижнів після прийому однієї дози.

Отже через особливості фармакокінетики біологічна активність ТГК залежить від способу його введення, швидкості та ступеня всмоктування, особливостей метаболізму та виведення.

КБД має схожу до ТГК фармакокінетику. При *пероральному* прийомі, як і ТГК, КБД має низьку біодоступність (6%) через значний пресистемний метаболізм. Пероральний прийом КБД (10 мг) призводить до досягнення Смакс 14 нг/мл. Внаслідок метаболізму в першій фазі утворюється 7-СООН-КБД (його концентрація в крові в 40 разів вища, ніж КБД) з більш вираженим і тривалим профілем впливу, ніж навіть у інгаляційного КБД.

Інгаляція дозволяє обходити фармакокінетичну варіабельність, пов'язану з непрогнозованим шлунково-кишковим всмоктуванням і

метаболізмом першого проходження через печінку, доставляючи КБД в системний кровотік.

Через подібність своєї хімічної структури до ТГК, КБД також метаболізується CYP3A4, і, таким чином, КБД конкурує за цей фермент з ТГК, підвищуючи рівень ТГК в крові, зменшуючи його перетворення в 11-ОН-ТГК. Тому спільне застосування КБД з ТГК та іншими субстратами CYP3A4 спричинює зміну їх фармакокінетичних профілів, що нами буде більш детально розглянуто у розділі «Взаємодія лікарських засобів».

Фармакодинаміка канабіноїдів

ТГК є частковим агоністом CB1R і CB2R і може викликати ейфорію, психоз і когнітивну дисфункцію, а також має знеболюючу та протизапальну дію.

Наномолярні концентрації ТГК в мозку модулюють активність багатьох білків, включаючи CB1R, CB2R і GlyR, і, можливо, GPR55 і 5-HT3AR. Такий широкий фармакологічний профіль ТГК вказує на те, що селективна модуляція мішені (за винятком CB1R) може забезпечити специфічні терапевтичні переваги та дозволити уникнути, пов'язаних з ТГК психотропних ефектів.

КБД демонструє ще ширший поліфармакологічний профіль, ніж ТГК, лише з кількома загальними мішенями. КБД модулює активність кількох рецепторів, пов'язаних із G-білком; іонних каналів; транспортерів лікарських засобів. Так, КБД є антагоністом CB1R, негативним алостеричним модулятором CB2R та агоністом підродини V катіонного каналу транзиторного рецепторного потенціалу (TRPV1) і рецепторів серотоніну 1A (5-HT1A) з анксиолітичною, антипсихотичною, протисудомною, антиоксидантною, анальгетичною та імуномодулюючою функціями, деякі з них можуть зменшувати шкідливий вплив ТГК,

наприклад, психоз. Зокрема, з психозом, тривогою та болем відповідно пов'язані рецептори CB1R, TRPV1 і 5-HT1A.

КБД, як антагоніст GPR55, забезпечує антипсихотичну та протиепілептичну активність (рис. 2).

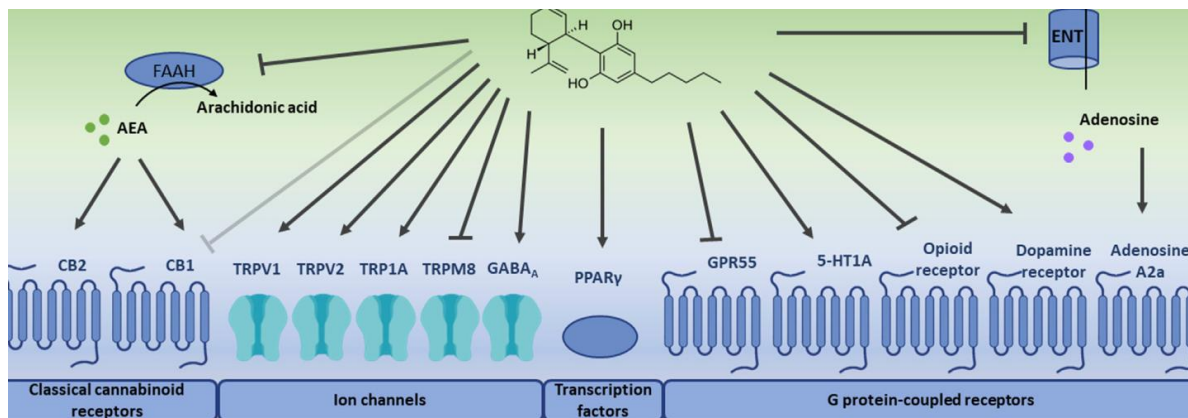


Рис. 2. Прямі (анти) агоністичні дії КБД зображені стрілками та лініями у напрямку до відповідних рецепторів. Крім того, включені непрямі рецепторні механізми КБД, через підвищення концентрації АЕА шляхом інгібування його гідролізу до арахідонової кислоти за допомогою FAAH і збільшення концентрації позаклітинного аденозину шляхом інгібування його поглинання через врівноважений транспортер нуклеозидів (ENT). Світло-сіра інгібуюча стрілка вказує на антагоністичний ефект КБД щодо CB1R. Однак слід зазначити, що КБД демонструє низьку спорідненість і мінімальну пряму активність щодо CB1R. CB1: канабіноїдний рецептор 1; CB2: канабіноїдний рецептор 2; TRPV1: транзиторий рецепторний потенціал ванілоїдного каналу 1; TRPV2: транзиторий рецепторний потенціал ванілоїдного каналу 2; TRPA1: тимчасовий рецепторний потенціал анкіринового каналу 1; TRPM8: канал транзиторийного рецепторного потенціалу мелаїстину 8; ГАМК: рецептор γ -аміномасляної кислоти типу А; PPAR γ : гамма-рецептор, активований проліфератором пероксисом; GPR55: G-білковий рецептор 55; 5-HT1A: рецептор серотоніну 1A.

Терапевтичний потенціал КБД величезний, і є кілька способів, якими його можна покращити через збільшення біодоступності. Один підхід передбачає визначення активних функціональних груп у структурі сполуки та маніпулювання нею для збільшення її розчинності. Зв'язування КБД з водорозчинним кінцем або ліпідною сполукою без руйнування його

терапевтичної здатності може значно збільшити його біодоступність і ефективність. Так, споживання дієтичних добавок КБД разом із їжею з високим вмістом жиру значно покращує його біодоступність. Аерозольний КБД має біодоступність більше 30%, що робить його потенційно ефективним методом доставки. Генна інженерія може бути використана для створення штамів рослини коноплі з високим вмістом КБД. Цей підхід може значно підвищити доступність КБД і забезпечити лікування широкого спектру захворювань.

На рис. 3 представлено взаємодію канабіноїдів з рецепторами та системами нейромедіаторів у мозку, цільові симптоми та стани.

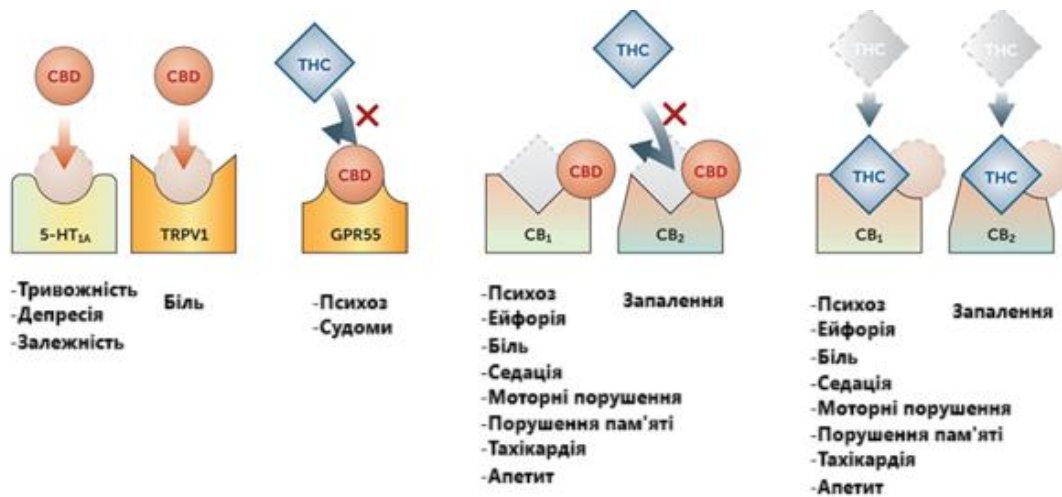


Рис.3. Взаємодія канабіноїдів з рецепторами та системами нейромедіаторів у мозку, цільові симптоми та стани. CB1: канабіноїдний рецептор 1; CB2: канабіноїдний рецептор 2; CBD: канабідіол; THC: дельта-9-тетрагідроканабінол; TRPV1: транзиторий рецепторний потенціал ванілоїдного каналу 1; GPR55 – рецептор, зв’язаний із G-білком 55.

Література

1. Hill KP. et al., Risks and Benefits of Cannabis and Cannabinoids in Psychiatry. Am J Psychiatry. 2022 Feb;179(2):98-109.
2. Schouten M, Dalle S, Mantini D, Koppo K. Cannabidiol and brain function: current knowledge and future perspectives. Front Pharmacol. 2024 Jan 15;14:1328885.
3. Bornheim LM, Grillo MP. Characterization of cytochrome P450 3A inactivation by cannabidiol: possible involvement of cannabidiol-hydroxyquinone as a P450 inactivator. Chem Res Toxicol. 1998 Oct;11(10):1209-16.

4. Stella N. THC and CBD: Similarities and differences between siblings. *Neuron*. 2023 Feb 1;111(3):302-327.
5. Bergeria CL et al. Pharmacokinetic Profile of Δ^9 -Tetrahydrocannabinol, Cannabidiol and Metabolites in Blood following Vaporization and Oral Ingestion of Cannabidiol Products. *J Anal Toxicol*. 2022 Jul 14;46(6):583-591.
6. Devinsky O. et al. Improved Bioavailability with Dry Powder Cannabidiol Inhalation: A Phase 1 Clinical Study. *J Pharm Sci*. 2021 Dec;110(12):3946-3952.
7. Babayeva M, Loewy ZG. Cannabis Pharmacogenomics: A Path to Personalized Medicine. *Curr Issues Mol Biol*. 2023 Apr 17;45(4):3479-3514.
8. Banerjee A, Hayward JJ, Trant JF. "Breaking bud": the effect of direct chemical modifications of phytocannabinoids on their bioavailability, physiological effects, and therapeutic potential. *Org Biomol Chem*. 2023 May 10;21(18):3715-3732.
9. Schwarz AM et al. Select Minor Cannabinoids from *Cannabis sativa* Are Cannabimimetic and Antinociceptive in a Mouse Model of Chronic Neuropathic Pain. *J Pharmacol Exp Ther*. 2024 Oct 18;391(2):214-221.

Небажані реакції

При використанні високих доз КБД відмічають легкі або помірні побічні ефекти (втома, поганий настрій, зміна апетиту, сонливість, нудота, діарея, сухість у роті, безсоння та припливи або озноб)

Доступна на сьогодні ботанічна марихуана з ТГК значно сильніша, ніж у минулому, її вживання може мати значний вплив на психічне здоров'я молоді. Відомо, що більше 5% підлітків вживає канабіс, у них частіше відмічаються депресивні, тривожні або поведінкові розлади, а також слухові галюцинації.

Орієнтовна смертельна доза внутрішньовенного введення ТГК для людини становить 2100 мг (30 мг/кг). Прогнозована середня летальна доза (LD50) ТГК значно перевищує ефективну терапевтичну дозу (у понад 1000 разів). LD50 ТГК після перорального введення становить 800 мг/кг у щурів, 3000 мг/кг у собак і до 9000 мг/кг у мавп. Летальна доза для людини масою тіла 70 кг – приблизно 4000 мг/кг (280 000 мг ТГК), що є недосяжним при звичайних шляхах введення. Тому на сьогоднішній день немає жодного документального підтвердження випадку смерті, пов'язаної виключно з передозуванням канабісу. На відміну від опіоїдів, канабіноїдні рецептори,

не залучені в регуляцію життєво важливих функцій, таких як дихання, і мають обмежену експресію у стовбурі мозку, що знижує ризик летального передозування.

Однак слід враховувати потенційні негативні наслідки застосування ТГК, зокрема психоактивні ефекти навіть при низьких дозах. Це має значення для безпеки при керуванні транспортними засобами та виконанні професійної діяльності, що потребує концентрації уваги.

Канабіс і ТГК часто викликають легкі небажані реакції, такі як запаморочення, седація, тимчасові порушення сенсорних і перцептивних функцій, незграбність, сухість у роті, зниження артеріального тиску або прискорення серцебиття. Вказані побічні ефекти переважно не потребують допомоги.

Споживачі інгаляційного канабісу звертаються за допомогою частіше з приводу канабіноїдного гіперемезису, а при вживанні орально – з приводу гострих психічних симптомів, інтоксикації, серцево-судинних розладів. Куріння канабісу асоціюється із запаленням дихальних шляхів і підвищеним ризиком бронхіту, респіраторних інфекцій та пневмонії у хронічних курців.

Споживачі високопотентного канабісу (>10% ТГК) можуть мати підвищений ризик залежності і розладів ментального здоров'я (депресії, тривожності і слухових галюцинацій). Канабіс може викликати гострий короткочасний напад тривоги, який часто нагадує панічну атаку; це частіше відмічається у тих, хто вперше споживає канабіс, та у тих, хто вживав вищі дози канабісу або ТГК (> 5 мг перорального ТГК), а також коли канабіс вживають у нових або стресових умовах. «Передозування» (тобто випадки суб'єктивного сп'яніння, що перевищує бажаний рекреаційний ефект або призводить до небажаних або неочікуваних гострих ефектів) часто є результатом недостатньої поінформованості щодо розмірів порцій та початку дії оральних препаратів з канабісу, але вони також можуть бути

результатом фальсифікації продукту з канабісу. Так, виражені симптоми з боку ЦНС спостерігаються при пероральному прийомі 0,4 мг/кг дронабінолу.

Підлітки вживають канабіс у більших кількостях і частіше, ніж ті, хто почав вживати канабіс пізніше. Хронічне вживання канабісу пов'язано з підвищеним ризиком когнітивних порушень, психічних захворювань, залежності та інших системних ефектів. У тих, хто почав регулярно вживати марихуану до 16 років, виявлено низький рівень за результатами стандартних нейрокогнітивних тестів. Вживання канабісу також може вплинути на виконавчу функцію, зокрема здатність планувати, організовувати, вирішувати проблеми. Це потенційно може призвести до прийняття користувачами ризикованих рішень.

Вплив ТГК у пренатальному та підлітковому періодах призводив до порушення нейронних зв'язків, особливо в гіпокампі, що сприяло зниженню IQ.

Вживання канабісу асоціюється із зменшенням віку початку як шизофренії (в середньому на 1,5 роки), так і біполярного розладу (в середньому на 9 років). Виявлено дозозалежний зв'язок між вживанням канабісу та віком початку психотичних симптомів, у більш активних споживачів психотичні розлади починалися раніше. Також було виявлено тісний зв'язок між молодшим віком першого вживання канабісу та більш раннім початком психотичного розладу.

Якщо молоді люди поєднують куріння канабісу з вейпінгом, це асоціюється із гіршими результатами щодо ментального здоров'я, порівняно із іншим моделями вживання канабіноїдів. З цим може бути пов'язано зростання рівня депресії та суїцидальності у молодих людей. Вплив канабісу на мозок, що розвивається, робить його більш сприйнятливим до інших речовин, що викликають залежність. Майже половина осіб, які протягом життя вживали канабіс, у певний період свого

життя переходили до вживання інших заборонених наркотиків, виникненням та збереженням тяги до алкоголю

Застосування синтетичного канабіноїду набілону безпечно й добре переноситься пацієнтами із залежністю від канабісу, дронабінол також добре переноситься і сприяє утриманню від вживання марихуани.

Література

1. Albaugh MD et al. Association of Cannabis Use During Adolescence With Neurodevelopment. *JAMA Psychiatry*. 2021 Jun 16;78(9):1–11.
2. Alevizopoulos GA, Igoumenou A, Vardakou I, Alevizopoulos A. Editorial: Cannabis and mental health: is it possible to predict safe use in the era of legalization? *Front Psychiatry*. 2024 Sep 10;15:1468325.
3. Berger M et al. Cannabidiol for Treatment-Resistant Anxiety Disorders in Young People: An Open-Label Trial. *J Clin Psychiatry*. 2022 Aug 3;83(5):21m14130.
4. Bornheim LM, Grillo MP. Characterization of cytochrome P450 3A inactivation by cannabidiol: possible involvement of cannabidiol-hydroxyquinone as a P450 inactivator. *Chem Res Toxicol*. 1998 Oct;11(10):1209-16.
5. Campolongo P et al. Perinatal exposure to delta-9-tetrahydrocannabinol causes enduring cognitive deficits associated with alteration of cortical gene expression and neurotransmission in rats. *Addict Biol*. 2007 Sep;12(3-4):485-95.
6. Casey JL, Cservenka A. Effects of frequent marijuana use on risky decision-making in young adult college students. *Addict Behav Rep*. 2020 Jan 28;11:100253.
7. Chen CY, Storr CL, Anthony JC. Early-onset drug use and risk for drug dependence problems. *Addict Behav*. 2009 Mar;34(3):319-22.
8. Crean RD et al. Effects of chronic, heavy cannabis use on executive functions. *J Addict Med*. 2011 Mar;5(1):9-15.
9. Dunbar MS et al. Parallel trajectories of vaping and smoking cannabis and their associations with mental and physical well-being among young adults. *Drug Alcohol Depend*. 2023 Oct 1;251:110918.
10. Gobbi G et al. Association of Cannabis Use in Adolescence and Risk of Depression, Anxiety, and Suicidality in Young Adulthood: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Psychiatry*. 2019 Apr 1;76(4):426-434.
11. Hill KP et al. Nabilone pharmacotherapy for cannabis dependence: A randomized, controlled pilot study. *Am J Addict*. 2017 Dec;26(8):795-801.
12. Hines LA et al. Association between cannabis potency and mental health in adolescence. *Drug Alcohol Depend*. 2024 Aug 1;261:111359.
13. Hotham J et al. Association of cannabis, cannabidiol and synthetic cannabinoid use with mental health in UK adolescents. *Br J Psychiatry*. 2023 Oct;223(4):478-484.
14. Information for Health Care Professionals. Cannabis (marihuana, marijuana) and the cannabinoids. Dried or fresh plant and oil administration by ingestion or other means Psychoactive agent. 2018.
15. Levin FR et al. Dronabinol for the treatment of cannabis dependence: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Drug Alcohol Depend*. 2011 Jul 1;116(1-3):142-50.
16. Meier MH et al. Long-Term Cannabis Use and Cognitive Reserves and Hippocampal Volume in Midlife. *Am J Psychiatry*. 2022 May;179(5):362-374.

17. Monte AA et al. Acute Illness Associated With Cannabis Use, by Route of Exposure: An Observational Study. *Ann Intern Med.* 2019 Apr 16;170(8):531-537.
18. National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine. 2017. The Health Effects of Cannabis and Cannabinoids: The Current State of Evidence and Recommendations for Research. Washington, DC: The National Academies Press. 2017.
19. Petrilli K et al. High potency cannabis use, mental health symptoms and cannabis dependence: Triangulating the evidence. *Addict Behav.* 2023 Sep;144:107740.
20. Secades-Villa R, Garcia-Rodríguez O, Jin CJ, Wang S, Blanco C. Probability and predictors of the cannabis gateway effect: a national study. *Int J Drug Policy.* 2015 Feb;26(2):135-42.
21. Thames AD, Arbid N, Sayegh P. Cannabis use and neurocognitive functioning in a non-clinical sample of users. *Addict Behav.* 2014 May;39(5):994-9.
22. Volkow ND et al. Effects of Cannabis Use on Human Behavior, Including Cognition, Motivation, and Psychosis: A Review. *JAMA Psychiatry.* 2016 Mar;73(3):292-7.
23. Weinberger AH, Platt J, Goodwin RD. Is cannabis use associated with an increased risk of onset and persistence of alcohol use disorders? A three-year prospective study among adults in the United States. *Drug Alcohol Depend.* 2016 Apr 1;161:363-7.

Взаємодія лікарських засобів

І КБД, і ТГК є інгібіторами кількох ферментів цитохрому P450 (CYP). Комбінація КДБ і ТГК пригнічує активність ферментів метаболізму в такій послідовності CYP2C19 > CYP2C9 > CYP3A > CYP1A2, зменшуючи швидкість метаболізму відповідно омепразолу, лозартану, мідазоламу, і кофеїну на 207%, 77%, 56% і 39%. Доведено, що при вживанні канабісу може виникати ризик фармакокінетичної взаємодії лікарських засобів із іншими субстратами ізофермента CYP2C9 (варфарином, вальпроатом); пригнічення метаболізму даних лікарських засобів із вузьким терапевтичним індексом призводило відповідно до виникнення кровотечі або змін психічного стану.

Оральні антикоагулянти прямої дії містять попередження про необхідність уникати використання з препаратами, які інгібують CYP3A4 і Р-глікопротеїн. Тобто необхідно з обережністю застосовувати медичний канабіс з антикоагулянтами прямої дії, а також з іншими лікарськими засобами, що метаболізуються за участю ізоферментів CYP (клопідогрелем,

клобазамом тощо); імунотерапевтичними препаратами (такролімусом тощо).

КБД пригнічуючи активність CYP2C9, сприяє уповільненню метаболізму ТГК на 161%, що може посилювати його ефекти.

КБД і ТГК можуть також інгібувати транспортний білок Р-глікопротеїн, що збільшує біодоступність його субстратів (наприклад, дигоксину, домперидону тощо), підвищуючи ризик виникнення небажаних реакцій.

Потужні індуктори (протисудомні препарати, глюкокортикоїди, звіробій тощо) можуть сприяти більш швидкому перетворенню ТГК у високоактивний метаболіт, а інгібітори (протигрибкові та противірусні засоби, макролідні антибіотики, аміодарон, інгібітори протонної помпи тощо) метаболізму можуть уповільнювати біотрансформацію і виведення із організму канабіноїдів, що більш критично для ТГК, враховуючи його вузький терапевтичний індекс. Аналіз звітів про побічні події Управління з контролю за якістю харчових продуктів і медикаментів США (FAERS) показав, що у осіб молодше 18 років, потрібна обережність при застосуванні канабісу або канабіноїдів у поєднанні з флуоксетином і пароксетином, оскільки дані лікарські засоби є також потужними інгібіторами метаболізму, уповільнюючи біотрансформацію канабіноїдів.

Титування дози або відміна лікування може допомогти пом'якшити небажані реакції, пов'язані з взаємодією канабісу з лікарськими засобами.

Література

1. Antoniou T, Bodkin J, Ho JMW. Drug interactions with cannabinoids. CMAJ. 2020;192(9):E206. <https://doi.org/10.1503/cmaj.191097>.
2. Bansal S et al. Evaluation of Cytochrome P450-Mediated Cannabinoid-Drug Interactions in Healthy Adult Participants. Clin Pharmacol Ther. 2023 Sep;114(3):693-703.
3. Chapin MR et al. Part 1: Evaluation of Pediatric Cannabis-Drug Interaction Reports. Pharmacol Res Perspect. 2025 Feb;13(1):e70046.
4. Cox EJ, Maharao N, Patilea-Vrana G, Unadkat JD, Rettie AE, McCune JS, et al. A marijuana-drug interaction primer: Precipitants, pharmacology, and pharmacokinetics. Pharmacol Ther. 2019; 201:25–38. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2019.05.00>;

5. Ho JJY et al. Evaluation of potential drug-drug interactions with medical cannabis. Clin Transl Sci. 2024 May;17(5):e13812.
6. Leino AD, Emoto C, Fukuda T, Privitera M, Vinks AA, Alloway RR. Evidence of a clinically significant drug-drug interaction between cannabidiol and tacrolimus. Am J Transplant. 2019;19(10):2944–8. <https://doi.org/10.1111/ajt.15398>
7. Nachnani R et al. Systematic review of drug-drug interactions of delta-9-tetrahydrocannabinol, cannabidiol, and Cannabis. Front Pharmacol. 2024 May 22;15:1282831.

Фармакогенетика

Носії генів CYP2C9 із поліморфізмом, який асоціюється із зниженою активністю відповідного ферменту, є групою ризику щодо виражених реакцій при прийомі ТГК.

Як відомо, катехол-О-метилтрансфераза (COMT) регулює розпад катехоламінів, включаючи нейромедіатори, такі як дофамін, адреналін і норадреналін. Мутація в кодоні 158 в гені *COMT*, що спричиняє заміну метіоніну (Met) на валін (Val) (Val158Met), призводить до утворення ферменту зі зниженою активністю і, відповідно, уповільненим катаболізмом дофаміну. Встановлено, що гомозиготний генотип *COMT* Val/Val асоціюється з початком вживання канабісу в підлітковому віці. Носії алелі Val найбільш чутливі до ТГК-індукованих психотичних переживань, а також більш чутливі до ТГК-індукованих порушень пам'яті та уваги порівняно з носіями алелі Met. 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. Отже встановлено, що поєднання алелю Val гену *COMT* та вживання канабісу може сприяти виникненню психозів у підлітків.

Відомо, що ген *AKT1* кодує фермент протеїнкіназу, що бере участь у сигнальних каскадах дофамінових і канабіноїдних рецепторів, і задіяний у регуляції клітинного метаболізму, клітинного стресу, регуляції клітинного циклу і апоптозу, а також у регуляції розміру і виживання нейронів. Особи

з гомозиготним поліморфізмом С/С гена *AKT1* (rs2494732) мали приблизно вдвічі підвищений ризик розвитку психотичного розладу після щоденного або щотижневого вживання канабісу, тоді як гетерозиготний стан (С/Т) асоціювався з незначним підвищення ризику розвитку психозу, пов'язаного з канабісом, порівняно з гомозиготами Т/Т.

Генетичні дослідження також виявили можливість зв'язку між алельними варіантами гена канабіноїдних рецепторів (*CN1R*) і схильністю до афективних розладів.

Врахування генетичних особливостей метаболізму підвищує безпеку пацієнтів особливо при застосуванні ТГК.

Література

1. Hryhorowicz S, Walczak M, Zakerska-Banaszak O, Słomski R, Skrzypczak-Zielińska M. Pharmacogenetics of Cannabinoids. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet.* 2018 Feb;43(1):1-12. doi: 10.1007/s13318-017-0416-z. PMID: 28534260; PMCID: PMC5794848.
2. Information for Health Care Professionals. Cannabis (marihuana, marijuana) and the cannabinoids. Dried or fresh plant and oil administration by ingestion or other means Psychoactive agent. 2018.
3. Papastergiou J. et al. Pharmacogenetic-guided cannabis usage in the community pharmacy: evaluation of a pilot program. *Journal of Cannabis Research.* 2020; 24(2)
4. Poli P. et al. The Pharmacogenetics of Cannabis in the Treatment of Chronic Pain. *Genes* 2022, 13(10), 1832.

ЗАСТОСУВАННЯ КАНАБІНОЇДІВ В ПРАКТИЦІ ПСИХІАТРА

На даний час в Україні дозволено використання препаратів медичного канабісу.

Для отримання ліків на основі канабісу пацієнт повинен мати медичні показання та електронний рецепт (е-рецепт) від лікаря (як первинної, так і спеціалізованої медичної допомоги). Препарати, що містять ТГК можна буде придбати лише в аптеці, яка має всі необхідні ліцензії.

В аптеці рецепт фіксується, інформація вноситься до електронної системи охорони здоров'я (ЕСОЗ), і пацієнт отримує лікарські засоби. Пацієнт може придбати ліки в аптеці протягом 10 днів з моменту створення е-рецепта. Використання паперових рецептів для таких ліків законом не передбачено.

Лікарі повинні мати ліцензію на здійснення медичної практики. Призначення препаратів медичного канабісу повинно здійснюватися виключно за медичними показаннями та після ретельного обстеження пацієнта. Лікарі зобов'язані вести облік пацієнтів, які отримують препарати медичного канабісу, та інформувати відповідні органи про призначення цих препаратів.

МОЗ України (наказ від 13.09.2024 №1586) затвердило перелік захворювань та станів, за якими лікарі можуть призначати медичний канабіс. Цей перелік включає, але не обмежується наступними станами:

- хронічний або нейропатичний біль та/або спастичність, спричинені різноманітними захворюваннями та станами, такими як: злоякісні новоутворення; діабетична нейропатія; розсіяний склероз; ураження трійчастого та лицевого нерва; невралгія внаслідок оперізувального лишаю; ураження нервових корінців та сплетінь; компресія нервових корінців та сплетінь при різних хворобах; мононевропатія рук і ніг; поліневропатія та інші ураження периферичної нервової системи; церебральний параліч та

інші паралітичні синдроми; травми спинного мозку та внутрішньочерепні травми;

- нудота та блювання, спричинені хіміотерапією під час лікування новоутворень;

- хвороба Паркінсона, синдром де ля Туретта, фармрезистентна епілепсія, а також захворювання, що спричиняють судомні напади у дитячому віці (синдроми Леннокса-Гасто, Драве, туберозний склероз).

- втрата маси тіла, пов'язана з анорексією у пацієнтів з ВІЛ-асоційованою хворобою.

Якщо захворювання або стан пацієнта відсутній у цьому переліку, призначення препаратів медичного канабісу можливе лише за наявності висновку лікарсько-консультативної комісії закладу охорони здоров'я, який є структурним підрозділом закладу вищої освіти (закладу післядипломної освіти) або клінічною базою, до складу якої входять наукові та/або науково-педагогічні працівники.

Препарати на основі канабісу можуть отримати пацієнти, для яких звичайні препарати не діють або спричиняють серйозні побічні реакції.

Дозування визначається індивідуально з урахуванням віку, маси тіла, стану здоров'я, супутніх захворювань пацієнта та інших факторів.

Якщо протягом 4-12 тижнів застосування канабіноїдів не буде отримано бажаного терапевтичного ефекту або у разі серйозних побічних реакцій (в тому числі пов'язаних із психічним станом пацієнта), застосування канабіноїдів – застосування даних препаратів потрібно припинити.

Застосування канабіноїдів для лікування тривожно-депресивних розладів

Низька активність ендоканабіноїдної системи є одним із проявів тривожно-депресивних розладів і майже половина споживачів каннабісу в загальній популяції вживають його для зменшення тривожності. Так, у пацієнтів із ПТСР знижена концентрація АЕА та 2-АГ, при цьому концентрації АЕА більше, ніж у 2 рази ніжча, порівняно із здоровими людьми, які також в анамнезі мали психотравму. Базальні концентрації АЕА та 2-АГ в сироватці крові жінок з великою депресією також суттєво знижені. Агоністи рецепторів CB1R посилюють центральну серотонінергічну і норадренергічну нейротрансмісію, подібно до дії антидепресантів, а більш інтенсивна стимуляція рецепторів CB1R або введення антагоністів даних рецепторів викликає депресію.

Періодичне вживання каннабісу полегшує симптоми, пов'язані з тривогою, стресом і депресією, разова доза КБД 400 мг суттєво знижує очікувану тривогу, хоча і посилює седацію). 600 мг КБД перорально викликає значне зниження тривожності, когнітивних порушень і дискомфорту у пацієнтів, які страждають на генералізований соціальний тривожний розлад. Пояснюють ефекти зменшенням припливу крові до ділянок мозку (лімбічних та паралімбічних), пов'язаних з обробкою тривожних або пов'язаних зі страхом стимулів та модуляцію серотонінергічної нейротрансмісії.

ТГК, зокрема в дозі 10 мг, навпаки, посилює вихідну тривожність та реакцію на тривожні стимули.

Набілон у пацієнтів із ПТСР зменшував тривожність, а за 7 тижнів застосування значного зменшував кількість кошмарних сновидінь. Дронабінол також зменшував почуття страху у пацієнтів із ПТСР та іншими тривожними розладами.

*Режим застосуванні канабіноїдів при тривожних розладах
(генералізований тривожний розлад, ПТСР, соціальна фобія).*

Профіль: висока доза КБД, низька доза або відсутність ТГК.
Співвідношення КБД:ТГК = 10:1 і вище.

Дозування: КБД 25-100 мг/добу (перорально, сублінгвально),
стартова доза 25 мг/добу, титрування: кожні 3-5 днів підвищення дози на
10-25 мг, максимально - 200 мг/добу; ТГК $\leq$ 2.5 мг/добу, якщо потрібен
заспокійливий ефект. Якщо з'являються побічні ефекти (сонливість,
когнітивні порушення) – зменшити дозу ТГК.

*Режим застосуванні канабіноїдів при депресії, біполярному
афективному розладі (БАР).*

Профіль: Доза КБД переважаюча або збалансована, низька доза або
відсутність ТГК. Співвідношення КБД:ТГК = 10:1 - 2:1.

Дозування: КБД 50-200 мг/добу, початкова доза 50 мг/добу,
підвищення на 25 мг кожні 5-7 днів, максимальна доза – 200 мг/добу, ТГК
2,5-5 мг/добу (у випадках вираженої анедонії - до 10 мг).

Лікування тривожних розладів у підлітків починають з дози 200 мг
КБД на добу. Якщо стан не покращується дозу збільшують до максимальної
дози 800 мг/добу, але застосування КБД у дозі 300 мг/добу через 4 тижні
порівняно з плацебо зменшувало прояви тривожності у підлітків.

Застосування канабіноїдів при інсомнії

Доведено, що у активних споживачів канабісу, які різко припинили
його вживання, відмічається довший початок сну;; зменшується загальна
тривалість сну, кількість повільних хвиль, латентність швидкого сну;
погіршуються показники ефективності та безперервності сну; посилюються
кошмари та/або дивні сновидіння, а також нічна пітливість. Ці прояви
прогресують протягом перших 2 тижнів утримання.

Викурювання канабісу покращує сон (більше легке і швидке засинання, подовження сну) у пацієнтів, які страждали від хронічного нейропатичного болю, на розсіяний склероз та фіброміалгію.

Дронабінол в дозі 2,5-10 мг/добу покращував сон у пацієнтів із бічним аміотрофічним склерозом, вживання ТГК в дозі 20-40 мг/добу – у пацієнтів з ВІЛ/СНІД-асоційованою анорексією-кахексією, у дозі 2,5 мг в/в на добу – у онкологічних пацієнтів. Набілон в дозі 0,5-4 мг на додаток до попередньої психотропної терапії у 72% пацієнтів повністю припинив або зменшив прояви нічних кошмарів, в дозі 1-2 мг/добу сприятливо впливав на сон у пацієнтів із хронічним неонкологічним болем, в дозі 1-4 мг/добу – у пацієнтів із діабетичним периферичним нейропатичним болем, у дозі 0,2-4 мг/на ніч – у пацієнтів із ПТСР (при цьому поліпшилась тривалість сну, припинились або зменшилась тяжкість нічних кошмарів, припинилось нічне потовиділення), в дозі 0,5-1,0 мг перед сном – у пацієнтів із фіброміалгією. Вживання перорально екстракту канабісу (загальні добові дози 10, 15 або 25 мг ТГК та відповідно 3,6, 5,4 і 9 мг КБД) значимо покращувало сон у пацієнтів з розсіяним склерозом.

Пероральний прийом набіксімолу поліпшував якість сну у пацієнтів з травмою спинного мозку та ревматоїдним артритом. Середня добова доза на останньому тижні лікування була еквівалентна 14,6 мг ТГК і 13,5 мг КБД.

Режим застосуванні канабіноїдів при інсомнії

Профіль: Помірна доза ТГК, низька - КБД (заспокійливий ефект), співвідношення КБД:ТГК = 1:1 або 1:2. Є рекомендації використання відносно високих доз КБД до 25-100 мг перед сном (але така доза може пригнічувати REM-фазу), тому краще початкова доза 10-25 мг перед сном, поступово збільшувати кожні 5-7 днів; ТГК 5-10 мг перед сном (інгаляційно/перорально), початкова доза 2,5 мг перед сном, кожні 3-4 дні збільшення на 2.5 мг, максимально 10 мг/добу. Якщо ранкова сонливість – знизити дозу ТГК на 2.5 мг.

Застосування канабіноїдів при шизофренії та інших психотичних розладах

Вважається, що ендоканабіноїдна система може функціонувати як механізм зворотного зв'язку, негативно регулюючи вивільнення дофаміну і пригнічуючи гіпердофамінергічну активність, яка характерна для мозку пацієнтів із шизофренією. Рівень анандаміду значно підвищений в спинномозковій рідині та сироватці крові пацієнтів з початковими продромальними станами психозу, а посмертні дослідження мозку пацієнтів із шизофренією виявили підвищення рівня у них щільності рецепторів CB1R у лобовій та поясній ділянках мозку, які зазвичай уражаються при даному захворюванні.

КБД при психозах має значний терапевтичний потенціал без побічних психоактивних ефектів, характерних для ТГК. Так у дозі 15-60 мг/кг КБД зменшує психотичні поведінкові ефекти, подібно до того, як впливають атипіві антипсихотики, а тривале вживання канабісу з високим співвідношенням КБД до ТГК, зменшує кількість психотичних епізодів. Застосування КБД в дозі 800 мг/добу (200 мг довенно) протягом 4 тижнів викликало клінічне зменшення психотичної симптоматики, як в групі порівняння, пацієнти якої приймали амисульприд. При цьому вживання канабіноїдів не супроводжувалось змінами функції печінки та серця, екстрапірамідними розладами та гіперпролактинемією, а рівень анандаміду в сироватці крові підвищувався, що вказує на активацію ендоканабіноїдної системи.

Режим застосуванні канабіноїдів при шизофренії.

Профіль: Висока доза КБД, повна відсутність або мінімальна доза ТГК. Дозування: КБД 600-1000 мг/добу, початкова доза 200 мг/добу, підвищення дози кожні 5-7 днів на 100 мг, максимальна доза 1000 мг/добу, ТГК $\leq$ 1 мг/добу (або відсутність).

Застосування канабіноїдів у людей похилого віку з деменцією та хворобою Паркінсона

Останнім часом відмічається різке збільшення вживання канабісу людьми похилого віку, оскільки вважається, що ендоканабіноїдна система у літніх людей забезпечує захисні нейрокогнітивні ефекти канабісу. У пацієнтів із хворобою Альцгеймера дронабінол у дозі 2,5 мг у вечірній час знижував збудження і нічну рухову активність, а прийом 5 мг/добу протягом 6 тижнів зменшував порушення поведінки. Набілон в початковій дозі 0,5 мг перед сном, а потім двічі на день швидко викликав зменшення вираженості ажитації у пацієнта з хворобою Альцгеймера, який безуспішно лікувався мемантином, донепезилом, тразодоном, габапентином і циталопрамом. Через 6 тижнів прийому набілону суттєво зменшились поведінкові прояви захворювання. У пацієнтів з хворобою Паркінсона набілон в дозі 0,03 мг/кг зменшував дискінезію, викликану леводопою. Дозовий режим застосування канабіноїдів при хворобі Паркінсона наведено в таблиці 1.

Застосування канабіноїдів при розладі аутистичного спектру

У всьому світі різко зросла кількість дітей, у яких діагностовано розлади розлад аутистичного спектру (РАС) - складний нейробіологічний стан, який потребує мультидисциплінарного підходу до діагностики та лікування. У дітей з РАС зазвичай відмічаються супутні симптоми, такі як агресія, гіперактивність і тривога. Основними методами корекції РАС у дитини є поведінкова терапія, освітні заходи та, за необхідності, медикаментозна терапія для контролю супутніх станів

Застосування канабіноїдів у дітей із РАС асоціюється із зниженням збудженої тривоги та агресії, можливістю зменшити дозу або припинити прийом антипсихотиків і, відповідно, зниженням ризику небажаних реакцій антипсихотиків.

Таблиця 1

Дозовий режим застосування канабіноїдів при нейропатичному болю, спастичності, синдромі Туретта, хворобі Паркінсона залежно від досвіду пацієнта вживати канабіноїди

Етапи	Особа, яка раніше не проходила лікування	Поточний низький рівень споживання (<1 г/добу на чорному ринку)	Поточний високий рівень споживання (>1 г/добу на чорному ринку)
	Препарат		
	10 мг/мл ТГК, 10 мг/мл КБД		25 мг/мл ТГК, 25 мг/мл КБД
Етап 1 (Понад 1 міс)	0,05 мл (1 крапля, 0,5 мг) на ніч. Збільшувати дозу на 0,05 мл кожні 5 днів відповідно до переносимості та відповіді (максимально 1 мл/добу за 2- 4 прийоми)	0,1 мл (2 краплі, 1 мг) на ніч. Збільшувати дозу на 0,1 мл кожні 3-5 днів відповідно до переносимості та відповіді (максимально 1 мл/добу за 2- 4 прийоми)	0,05 мл (1 крапля, 1,25 мг) на ніч. Збільшувати дозу на 0,05 мл кожні 3-5 днів відповідно до переносимості та відповіді, (максимально 1 мл/добу за 2- 4 прийоми)
Етап 2	До 1,5 мл/добу	До 1,5 мл/добу	До 1,5 мл/добу
Етап 3	До 2 мл/добу	До 2 мл/добу	До 2 мл/добу
Макс. стандартні дози	До 100 мг КБД та 40 мг ТГК		
Максимальна добова доза	Збільшувати дозу до максимально допустимої, якщо не спостерігається суттєвих супутніх захворювань, взаємодій або застережень. За наявності симптомів захворювання додати окремо олію КБД або розчин ТГК 25 мг/мл. Максимальна доза КБД 20 мг/кг/добу, вводиться в розділених дозах (2-4 рази на добу) Максимальна доза ТГК 50 мг/добу, в окремих випадках - до 100-200 мг/добу		

Застосування олії коноплі із вмістом 30% КБД і 1,5% ТГК (середня добова доза КБД 240 мг, ТГК – 12 мг) протягом 6 міс призвело до значного покращення стану у 30,1% дітей, помірного - у 53,75%. У 25,2% дітей постерігався принаймні один побічний ефект; частіше (у 6,6%) відмічався неспокій.

Застосування препарату канабісу, багатого на КБД (КБД:ТГК 20:1), а при низькій відповіді на терапію - екстракту КБД:ТГК 6:1 у дітей з РАС з тяжкими проблемами поведінки дозволив їх зменшити у 61% пацієнтів. Середня добова доза КБД була 3,8 мг/кг, ТГК - 0,29 мг/кг за 3 прийоми або КБД - 1,8 мг/кг та ТГК 0,22 мг/кг за 2 прийоми.

За результатами спостереження дітей, які отримували КБД в дозі 45-143 мг/добу (в середньому 90 мг), при співвідношенні КБД:ТГК 20:1 протягом 30-588 днів (в середньому 66 днів) виявлено, що прояви аутоагресії та напади гніву зменшились у 67,6%, симптоми гіперактивності - у 68,4%, тривожність - у 47,1%; проблеми зі сном покращилися у 71,4%. Відмічались незначні побічні ефекти (сонливість і зміна апетиту).

Прийом протягом 12 тижнів екстракту цілої рослини канабісу, що містить КБД і ТГК у співвідношенні 20:1 (доза КБД 5,7 мг/кг/добу); або очищений КБД і ТГК у співвідношенні 20:1 (доза КБД - 5,9 мг/кг/добу) покращує стан у половини пацієнтів, у двічі частіше, ніж плацебо.

Оскільки на сьогодні немає затверджених стандартів дозування або вікових обмежень для застосування канабіноїдів при РАС, потрібно проконсультуватися з лікарем, який має досвід застосування даних засобів, та ознайомитися з останніми науковими дослідженнями щодо ефективності та безпеки канабіноїдів.

Застосування канабіноїдів для зменшення залежності від психоактивних речовин

Гостре та хронічне введення етанолу експериментальним тваринам змінює в ЦНС експресію канабіноїдних рецепторів, ГААН та рівень ендоканабіноїдів, зокрема, тривалий вплив етанолу знижує експресію рецептора CB1R та активності рецептора CB2R, експресію та функції ГААН. Доведено, що фармакологічне пригнічення активності даних компонентів ендоканабіноїдної системи, як правило, знижує споживання

етанолу, а активація рецептора CB1R підсилює властивості етанолу, полегшує його споживання, посилює вираженість абстиненції.

Відомо, що вживання канабісу допомогло обмежити вживання опіоїдів або алкоголю.

Застосування канабіноїдів при хронічному нейропатичному болю

Канабіноїди рекомендується застосовувати як монотерапію, заміну або додаткове лікування пацієнтів з хронічним болем, зокрема при центральному та/або периферичному нейропатичному болю, для покращення його контролю. Серед пацієнтів, які застосовували канабіноїди разом з опіоїдами, 38% зменшили дозу або припинили вживання опіоїдів. Найсильніші докази щодо зменшення симптомів хронічного болю стосувались препаратів, що містять ТГК.

Для зниження ризику небажаних реакції ТГК, терапію слід починати з низьких доз (до 2,5 мг/добу) із поступовим підвищенням дози. Комбіноване застосування ТГК із домінуючими КБД-препаратами також може послабити небажані реакції. Оптимально - прийом КБД у денний час із додаванням ТГК перед сном.

Профіль: Баланс КБД/ТГК = 1:1 – 2:1.

Існують різні схеми призначення канабіноїдів пацієнтам з хронічним болем. Наводимо протоколи, розроблений колективом авторів з Великої Британії, Канади, Бразилії, Ізраїлю, Південної Африки, Австралії, Данії, Німеччини, США.

Згідно звичайного протоколу, пацієнтові призначається один з КБД у дозі 5 мг двічі на день, титрування дози КБД проводиться кожні 2-3 дні (+ 10 мг), доки не буде досягнута мета призначення, але не більше 40 мг/добу. При дозі 40 мг/добу КБД, є можливим, за показаннями, додати ТГК у дозі 2,5 мг/добу, з подальшим титруванням (+ 2,5 мг) кожні 2-7 днів до досягнення при необхідності максимальної добової дози ТГК - 40 мг/добу.

Консервативний протокол відрізняється дозуванням ТГК. Дозування та титрування КБД відповідає звичайному протоколу, ТГК призначається в дозі 1 мг/добу з подальшим титруванням (+ 1 мг) кожні 7 діб до досягнення ефективної дози (не більше 40 мг/добу).

Швидкий протокол, за яким пацієнтові призначається збалансований варіант ТГК:КБД 2,5–5 мг кожного канабіноїду один або два рази на день, титрування дози (+ 2,5–5 мг) кожного канабіноїду кожні 2–3 дні, поки пацієнт не досягне мети призначення або не буде досягнута максимальна доза ТГК - 40 мг/день

Наприклад, схема лікування із використанням препарату, що містить 10 мг ТГК + 10 мг КБД в 1 мл (1:1) виглядає так:

Початкова доза: 0,1–0,2 мл (1–2 мг ТГК + 1–2 мг КБД) перед сном. Якщо препарат добре переноситься, через 3–7 днів додати ранковий прийом. Далі, якщо відсутній клінічний результат, кожні 3–7 днів дозу збільшують на 1–2 мг ТГК (0,1–0,2 мл):

День 1–3: 0,1 мл (1 мг ТГК + 1 мг КБД) 1 раз/добу

День 4–6: 0,1 мл 2 рази/добу

День 7–10: 0,2 мл 2 рази/добу (4 мг ТГК + 4 мг КБД)

Подальше збільшення за потребою кожні 3–7 днів

Максимальна доза: 30–40 мг ТГК/добу (3–4 мл у розділених дозах).

Оптимальна терапевтична доза для більшості пацієнтів: 5–10 мг ТГК + 5–10 мг КБД двічі на добу (0,5–1 мл 2 рази/добу).

Пацієнтам, які погано переносять ТГК, можна змінити співвідношення на 1:2 або 1:3 (ТГК:КБД).

Можна також скористатись розрахунком дози, представленим в таблиці 1, в якій враховано попередній досвід вживання пацієнтом канабіноїдів.

Застосування канабіноїдів при синдромі Туретта

Для лікування синдрому Туретта традиційно використовують альфа-агоністи (наприклад, клонідин) і антипсихотики (наприклад, рисперидон). Ефективність їх застосування не висока, але при цьому існує значний ризик серйозних побічних ефектів: седативна дія або брадикардія (альфа-агоністи); збільшення маси тіла, екстрапірамідні розлади, пізня дискінезія та подовження інтервалу QT (антипсихотичні засоби).

Оскільки до патогенезу синдрому Туретта залучена ендоканабіноїдна система, застосування канабіноїдів вважається перспективним. При цьому саме ТГК є ключовим канабіноїдом. Особливо перспективне застосування ТГК у пацієнтів із тяжким синдромом Туретта і коморбідним синдромом дефіциту уваги/гіперактивності (СДУГ), а також у пацієнтів із вираженою вокалізацією тиків.

Полегшення симптомів синдрому Туретта відмічено при курінні канабісу. Застосування ТГК перорально в дозі 5, 7,5 або 10 мг викликало залежне від концентрації в крові зменшення obsесивно-компульсивної поведінки та поліпшення контролю моторних і вокальних тиків, при цьому не реєструвались серйозні побічні ефекти і когнітивні порушення, але у майже у половини пацієнтів відмічались головний біль, нудота, атаксія, стомлюваність, неспокій. Подальше 6-тижневе спостереження навіть із використанням дози 10 мг ТГК асоціювалось із суттєвим зменшенням тиків, а також відсутністю негативного впливу на когнітивні функції.

Режим застосування канабіноїдів при синдромі Туретта

Стартова доза ТГК: 1–2,5 мг/добу, співвідношення ТГК/КБД може бути 1:1 або 1:2. В подальшому доза поступово підвищується до досягнення терапевтичного результату.

Препарати і режими дозування:

Препарат: 10 мг ТГК + 10 мг КБД в 1 мл (1:1)

Початкова доза: 0,1 мл (1 мг ТГК + 1 мг КБД) 1–2 рази на добу, прийом бажано починати ввечері через можливу седацію.

Титрування дози: збільшення дози кожні 3–7 днів залежно від переносимості: 0,1 мл → 0,2 мл (2 мг ТГК + 2 мг КБД) → 0,3 мл (3 мг + 3 мг) тощо.

Оптимальна терапевтична доза часто становить 2,5–5 мг ТГК + 2,5–5 мг КБД двічі на добу. Якщо ефект недостатній, дозу можна підвищувати з кроком 1–2 мг ТГК кожні 3–7 днів. Максимальна доза: 20–30 мг ТГК/добу (2–3 мл препарату) у розділених дозах. Для пацієнтів із підвищеною чутливістю можливе зменшення співвідношення ТГК:КБД (наприклад, 1:2 або 1:3).

Набіксімокс (Sativex): стартова доза 1–2 розпилення (1 розпилення = 2,7 мг ТГК + 2,5 мг КБД), титрування до 8–12 розпилень/добу.

КБД-домінуючі екстракти – стартова доза 5–10 мг КБД/добу з підвищенням до 50–100 мг/добу.

Інгаляційні форми (випаровування) використовуються переважно для швидкого ефекту, при цьому важливо уникати куріння через можливі респіраторні ускладнення. Дозування починають із 1–2 мг ТГК на інгаляцію.

Також для дозування можна скористатись протоколами, представленим в табл. 1.

Застосування канабіноїдів при епілепсії

Доведено, що епілептична активність пов'язана зі змінами розподілу рецепторів CB1R в гіпокампі, рівнем анандаміду у лікворі, що вказує на роль ендоканабіноїдної системи при даній патології.

Передбачуваний протиепілептичний ефект канабіноїдів, як вважають, опосередковується залежним від CB1R пресинаптичним інгібуванням вивільнення глутамату; з іншого боку, епілептогенні ефекти можуть бути

спровоковані пресинаптичним інгібуванням вивільнення ГАМК (рис.4). Таким чином, агоністи рецепторів CB1R можуть посилювати або пригнічувати епілептиформну активність залежно від того, які пресинаптичні терміналі, чутливі до канабіноїдів, зазнають переважного впливу (глутаматергічні або ГАМК-ергічні).

КБД при епілепсії (табл.2) використовується у високих дозах (до 20 мг/кг/добу).

Таблиця 2

Дозовий режим застосування канабіноїдів при рефракторній (фармакорезистентній) епілепсії у дорослих

Етапи	Особа, яка раніше не проходила лікування	Поточний низький рівень споживання (<1 г/добу на чорному ринку)	Поточний високий рівень споживання (>1 г/добу на чорному ринку)
	Препарат		
	10 мг/мл ТГК, 10 мг/мл КБД		25 мг/мл ТГК, 25 мг/мл КБД
Етап 1 (Понад 1 міс)	0,05 мл (1 крапля, 0,5 мг) на ніч. Збільшувати дозу на 0,05 мл кожні 5 днів відповідно до переносимості та відповіді (максимально 1 мл/добу за 2- 4 прийоми)	0,1 мл (2 краплі, 1 мг) на ніч. Збільшувати дозу на 0,1 мл кожні 3-5 днів відповідно до переносимості та відповіді (максимально 1 мл/добу за 2- 4 прийоми)	0,05 мл (1 крапля, 1,25 мг) на ніч. Збільшувати дозу на 0,05 мл кожні 3-5 днів відповідно до переносимості та відповіді, (максимально 1 мл/добу за 2- 4 прийоми)
Етап 2	До 1,5 мл/добу	До 1,5 мл/добу	До 1,5 мл/добу
Етап 3	До 2 мл/добу	До 2 мл/добу	До 2 мл/добу
Макс. стандартні дози	КБД до 20 мг/кг/добу з додаванням ізоляту олій, ТГК – до 40 мг/добу		
Максимальна добова доза	Збільшувати дозу до максимально допустимої, якщо не спостерігається суттєвих супутніх захворювань, взаємодій або застережень. За наявності симптомів захворювання додати окремо олію КБД або розчин ТГК 25 мг/мл. Максимальна доза КБД 20 мг/кг/добу, вводиться в розділених дозах (2-4 рази на добу) Максимальна доза ТГК 50 мг/добу, в окремих випадках - до 100-200 мг/добу		

Застосування канабіноїдів при синдромі дефіциту уваги та гіперактивності

Синдром дефіциту уваги з гіперактивністю (СДУГ) є найпоширенішим розладом розвитку нервової системи. Стандартні підходи до лікування СДУГ включають психосоціальні втручання та, за необхідності, медикаментозну терапію, спрямовану на покращення уваги та зменшення гіперактивності.

Дорослі пацієнти із СДУГ вказують на покращення стану при самолікуванні за допомогою канабісу, повідомляють, що надають перевагу канабісу, а не психостимуляторам, зазначають зменшення симптомів і відсутність когнітивних розладів після вживання канабіноїдів. Встановлено, що використання канабіноїдів у співвідношенні КБД:ТГК 1:1 зменшило прояви гіперактивності/імпульсивності у пацієнта із СДУГ.

Режим застосуванні канабіноїдів при СДУГ.

Профіль: Висока доза КБД, мінімальна доза ТГК.

Дозування: КБД 300-600 мг/добу, початкова доза 100 мг на добу, підвищення дози кожні 5-7 днів на 50 мг, максимальна доза 600 мг/добу; ТГК ≤ 2 мг/добу.

Застосування канабіноїдів при черепно-мозковій травмі

Черепно-мозкова травма (ЧМТ) – це травма в наслідок дії зовнішньої сили на голову з подальшою зміною функції мозку. ЧМТ клінічно можна класифікуватись як легка, помірна або тяжка, вона може проявлятися втратою свідомості/амнезією, вогнищевими неврологічними ознаками та симптомами після струсу мозку. Навіть легка ЧМТ залишає приблизно в 20% пацієнтів симптоми, які зберігаються місяцями. Тяжкі травми головного мозку нерідко призводять до виникнення судом, які можуть зберігатись і в післяопераційному періоді. Крім того наслідками ЧМТ, як і травм хребта стає стійкий больовий синдром (головний біль, біль в обличчі,

біль в спині), порушення концентрації уваги, пам'яті, сну тощо. Ці скарги, як правило, типові й для інсультів, особливо геморагічних, а також неопластичних утворень головного, спинного мозку та іншої нейрохірургічної патології. Ранній та віддалений післяопераційний період складається з медикаментозної терапії та реабілітації (відновлювальна терапія). Незважаючи на велику клінічну потребу, на даний момент немає одностайно схвалених фармацевтичних втручань, які покращували б результати стану після ЧМТ.

Канабіноїди взаємодіють з нейронами, мікроглією та астроцитами та виявляють протизапальну та нейропротекторну дію, що дуже важливо для лікування пацієнтів із черепно-мозковою травмою (ЧМТ). Вживання канабісу протягом 3-4 тижнів після ЧМТ асоціюється із меншими проявами посттравматичної симптоматики. Зокрема вживання ТГК – з меншим рівнем летальності, тривалості штучної вентиляції та перебування у відділення інтенсивної терапії, з меншим ризиком розвитку геморагічного інсульту.

Література

1. Закон України від 21.12.2023 р. №3528 «Про внесення змін до деяких законів України щодо державного регулювання обігу рослин роду коноплі (*Cannabis*) для використання у навчальних цілях, освітній, науковій та науково-технічній діяльності, виробництва наркотичних засобів, психотропних речовин та лікарських засобів з метою розширення доступу пацієнтів до необхідного лікування.
2. Наказ МОЗ України від 13.09.2024 № 1586 «Про затвердження Переліку форм лікарських засобів, які можуть виготовлятися в умовах аптеки з рослинної субстанції канабіса, Переліку захворювань та станів, за наявності яких призначаються лікарські засоби, які можуть виготовлятися в умовах аптеки з рослинної субстанції канабіса, Особливостей призначення та медичного застосування лікарських засобів, які можуть виготовлятися в умовах аптеки з рослинної субстанції канабіса».
3. Усенко В.О., Косяченко К.Л. Використання сполук канабісу в світовій медичній практиці. Аналітичний звіт. Доступно за посиланням: <https://hta.ua/dijalnist/analitika/suchasnij-stan-vikoristannja-spoluk-kanabisu-v-svitovij-medichnij-praktici.html>
4. Усенко В.О., Косяченко К.Л. Сучасний стан доказової бази ефективності використання сполук канабісу в медичній практиці. Аналітичний звіт. Доступно

за посиланням: <https://hta.ua/dijalnist/analitika/suchasnij-stan-dokazovoi-bazi-efektivnosti-vikoristannja-spoluk-kanabisu-v-medichnij-praktici-2.html>.

5. Allsop DJ et al. The Cannabis Withdrawal Scale development: patterns and predictors of cannabis withdrawal and distress. *Drug Alcohol Depend.* 2011 Dec 1;119(1-2):123-9.
6. Aran A et al. Brief Report: Cannabidiol-Rich Cannabis in Children with Autism Spectrum Disorder and Severe Behavioral Problems-A Retrospective Feasibility Study. *J Autism Dev Disord.* 2019 Mar;49(3):1284-1288.
7. Aran A. et al. Cannabinoid treatment for autism: a proof-of-concept randomized trial. *Mol Autism.* 2021 Feb 3;12(1):6.
8. Babson KA, Sottile J, Morabito D. Cannabis, Cannabinoids, and Sleep: a Review of the Literature. *Curr Psychiatry Rep.* 2017 Apr;19(4):23.
9. Barchel D et al. Oral Cannabidiol Use in Children With Autism Spectrum Disorder to Treat Related Symptoms and Co-morbidities. *Front Pharmacol.* 2019 Jan 9;9:1521.
10. Bar-Lev Schleider L et al. Real life Experience of Medical Cannabis Treatment in Autism: Analysis of Safety and Efficacy. *Sci Rep.* 2019 Jan 17;9(1):200.
11. Berlach DM, Shir Y, Ware MA. Experience with the synthetic cannabinoid nabilone in chronic noncancer pain. *Pain Med.* 2006 Jan-Feb;7(1):25-9.
12. Black N et al. Cannabinoids for the treatment of mental disorders and symptoms of mental disorders: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Psychiatry.* 2019 Dec;6(12):995-1010.
13. Blake DR et al. Preliminary assessment of the efficacy, tolerability and safety of a cannabis-based medicine (Sativex) in the treatment of pain caused by rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2006 Jan;45(1):50-2.
14. Blessing EM et al. Cannabidiol as a Potential Treatment for Anxiety Disorders. *Neurotherapeutics.* 2015 Oct;12(4):825-36.
15. Bolla KI et al. Sleep disturbance in heavy marijuana users. *Sleep.* 2008 Jun;31(6):901-8.
16. Bolla KI et al. Polysomnogram changes in marijuana users who report sleep disturbances during prior abstinence. *Sleep Med.* 2010 Oct;11(9):882-9.
17. Efron D, Taylor K. Medicinal Cannabis for Paediatric Developmental, Behavioural and Mental Health Disorders. *Int J Environ Res Public Health.* 2023 Apr 7;20(8):5430. doi: 10.3390/ijerph20085430. PMID: 37107712; PMCID: PMC10138057.
18. Eisenberg E, Ogintz M, Almog S. The pharmacokinetics, efficacy, safety, and ease of use of a novel portable metered-dose cannabis inhaler in patients with chronic neuropathic pain: a phase 1a study. *J Pain Palliat Care Pharmacother.* 2014 Sep;28(3):216-25.
19. Ellingson JM et al. The Neurocognitive Effects of Cannabis Across the Lifespan. *Curr Behav Neurosci Rep.* 2021 Dec;8(4):124-133.
20. Fusar-Poli P et al. Distinct effects of {delta}9-tetrahydrocannabinol and cannabidiol on neural activation during emotional processing. *Arch Gen Psychiatry.* 2009 Jan;66(1):95-105.
21. Garcia AN, Salloum IM. Polysomnographic sleep disturbances in nicotine, caffeine, alcohol, cocaine, opioid, and cannabis use: A focused review. *Am J Addict.* 2015 Oct;24(7):590-8.
22. Gelinas DF, Miller RG, Abood M. Pilot study of safety and tolerability of delta 9-THC (marinol) treatment for ALS. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord* 2002;3(2):23-4.

23. Gomes FV, Resstel LB, Guimarães FS. The anxiolytic-like effects of cannabidiol injected into the bed nucleus of the stria terminalis are mediated by 5-HT_{1A} receptors. *Psychopharmacology (Berl)*. 2011 Feb;213(2-3):465-73.
24. Gross H et al. A double-blind trial of delta 9-tetrahydrocannabinol in primary anorexia nervosa. *J Clin Psychopharmacol*. 1983 Jun;3(3):165-71.
25. Haney M et al. Dronabinol and marijuana in HIV-positive marijuana smokers. Caloric intake, mood, and sleep. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2007 Aug 15;45(5):545-54.
26. Hasbi A, Madras BK, George SR. Endocannabinoid System and Exogenous Cannabinoids in Depression and Anxiety: A Review. *Brain Sci*. 2023 Feb 14;13(2):325.
27. Hill MN et al. Reductions in circulating endocannabinoid levels in individuals with post-traumatic stress disorder following exposure to the World Trade Center attacks. *Psychoneuroendocrinology*. 2013 Dec;38(12):2952-61.
28. Institute of Medicine. The medical value of marijuana and related substances. In: J. E. Joy, S. J. Watson, J. A. Benson, editors. *Marijuana and medicine: Assessing the science base*. Washington, DC: National Academy Press; 1999.
29. Jetly R, Heber A, Fraser G, Boisvert D. The efficacy of nabilone, a synthetic cannabinoid, in the treatment of PTSD-associated nightmares: A preliminary randomized, double-blind, placebo-controlled cross-over design study. *Psychoneuroendocrinology*. 2015 Jan;51:585-8.
30. Leweke FM et al. Cannabidiol enhances anandamide signaling and alleviates psychotic symptoms of schizophrenia. *Transl Psychiatry*. 2012 Mar 20;2(3):e94.
31. Lucas P, Baron EP, Jikomes N. Medical cannabis patterns of use and substitution for opioids & other pharmaceutical drugs, alcohol, tobacco, and illicit substances; results from a cross-sectional survey of authorized patients. *Harm Reduct J*. 2019 Jan 28;16(1):9.
32. Maurer M, Henn V, Dittrich A, Hofmann A. Delta-9-tetrahydrocannabinol shows antispastic and analgesic effects in a single case double-blind trial. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 1990;240(1):1-4.
33. cGuire P et al. Cannabidiol (CBD) as an Adjunctive Therapy in Schizophrenia: A Multicenter Randomized Controlled Trial. *Am J Psychiatry*. 2018 Mar 1;175(3):225-231.
34. Miao Y, Zhao F, Guan W. A novel insight into the antidepressant effect of cannabidiol: possible involvement of the 5-HT_{1A}, CB₁, GPR55, and PPAR γ receptors. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2024 Dec 6;pyae064.
35. Moreira FA, Guimarães FS. Cannabidiol inhibits the hyperlocomotion induced by psychotomimetic drugs in mice. *Eur J Pharmacol*. 2005 Apr 11;512(2-3):199-205.
36. Neumeister A et al. Elevated brain cannabinoid CB₁ receptor availability in post-traumatic stress disorder: a positron emission tomography study. *Mol Psychiatry*. 2013 Sep;18(9):1034-40.
37. Resstel LB et al. 5-HT_{1A} receptors are involved in the cannabidiol-induced attenuation of behavioural and cardiovascular responses to acute restraint stress in rats. *Br J Pharmacol*. 2009 Jan;156(1):181-8.
38. Shannon S, Lewis N, Lee H, Hughes S. Cannabidiol in Anxiety and Sleep: A Large Case Series. *Perm J*. 2019;23:18-041.
39. Sharpe L, Sinclair J, Kramer A, de Manincor M, Sarris J. Cannabis, a cause for anxiety? A critical appraisal of the anxiogenic and anxiolytic properties. *J Transl Med*. 2020 Oct 2;18(1):374.
40. Sieradzan KA et al. Cannabinoids reduce levodopa-induced dyskinesia in Parkinson's disease: a pilot study. *Neurology*. 2001 Dec 11;57(11):2108-11.

41. Toth C et al. An enriched-enrolment, randomized withdrawal, flexible-dose, double-blind, placebo-controlled, parallel assignment efficacy study of nabilone as adjuvant in the treatment of diabetic peripheral neuropathic pain. *Pain*. 2012 Oct;153(10):2073-2082.
42. Wade DT et al. A preliminary controlled study to determine whether whole-plant cannabis extracts can improve intractable neurogenic symptoms. *Clin Rehabil*. 2003 Feb;17(1):21-9.
43. Ware MA, Fitzcharles MA, Joseph L, Shir Y. The effects of nabilone on sleep in fibromyalgia: results of a randomized controlled trial. *Anesth Analg*. 2010 Feb 1;110(2):604-10.
44. Zuardi AW, Rodrigues JA, Cunha JM. Effects of cannabidiol in animal models predictive of antipsychotic activity. *Psychopharmacology (Berl)*. 1991;104(2):260-4.