

# საქართველოში კანაფზე დაფუძნებული მედიკამენტების გამოყენების საჭიროება და შესაძლებლობები ნევროლოგიური დარღვევების მკურნალობის კუთხით

ანალიტიკური დოკუმენტი

ავტორი: სოფიო კასრაძე

მედიცინის დოქტორი, ნევროლოგი, ეპილეფსიასთან ბრძოლის საერთაშორისო ლიგის (ILAE) საქართველოს განყოფილების (GLAE) პრეზიდენტი, ნევროლოგიისა და ნეიროფსიქოლოგიის ინსტიტუტის სამეცნიერო დირექტორი

ანგარიში მომზადებულია პროექტის "სამედიცინო კანაფი საქართველოში" ფარგლებში, რომლის ფინანსური მხარდამჭერია "ღია საზოგადოების ფონდი." ანგარიშის შინაარსი და მასში გამოთქმული შეხედულებები ეკუთვნის ავტორთა ჯგუფს და არ გამოხატავს "ღია საზოგადოების ფონდის" პოზიციას

თბილისი, საქართველო

2022 წელი



ალტერნატივა  
ქორჯია





კანაფი არის Cannabaceae ოჯახის მცენარე, რომელშიც დღემდე გამოვლენილია მინიმუმ 568 ნაერთი და მათგან ~120 არის ფიტოკანაბინოიდი;

ფიტოკანაბინოიდები მცენარეში ბიოსინთეზირდება ფენოლური წინამორბედებისგან, რომელთაგანაც რამდენიმე შეიცავს კარბოქსილის მჟავას ნაერთს - ფიტოკანაბინოიდურ მჟავას.

**ძირითადი ფიტოკანაბინოიდური მჟავებია:**

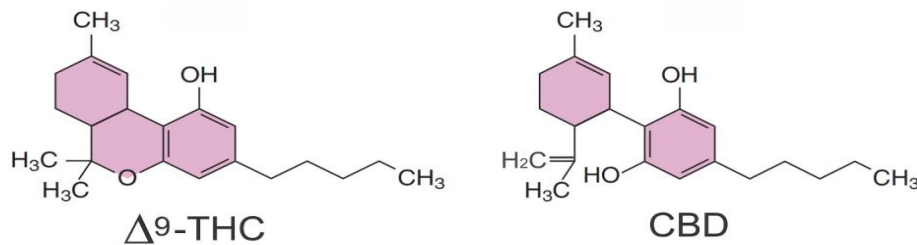
**$\Delta^9$ -THCA** - ტეტრაჰიდროკანაბინოლის მჟავა - დელტა-9-ტეტრაჰიდროკანაბინოლი, კომპონენტი, რომელსაც გააჩნია ფსიქოაქტიური თვისებები;

**CBGA** - კანაბიგეროლის მჟავა რომელსაც ფსიქო-აქტიური თვისებები ბევრად უფრო დაბალი აქვს ვიდრე  $\Delta^9$ -THCA-ს,

**CBDA** - კანაბიდიოლის მჟავა, რომელიც აღნიშნული კომპონენტებისგან სრულიად განსხვავებული ნაერთია, არ გააჩნია ფსიქოაქტიური თვისებები (მაგ.: ისეთი ეფექტები, როგორიცაა ეიფორია), არ ახასიათებს დამოკიდებულების ჩამოყალიბება, რის გამოც დაცულია ბოროტად გამოყენებისგან, აქვს მნიშვნელოვანი ინჰიბიტორული თვისებები და ამ კუთხით, ბოლო პერიოდში, განსაკუთრებით დიდი ინტერესია ჯანმრთელობის პოტენციური სარგებლიანობის კუთხით.

ფიტოკანაბინოიდური მჟავები, ავლენენ დაბალი ზემოქმედების უნარს CB რეცეპტორებზე, ხოლო დეკარბოქსილირებული ფიტოკანაბინოიდები ავლენენ მაღალ ფიზიოლოგიურ აქტივობას და სწორედ დეკარბოქსილირებული ფიტოკანაბინოიდები  $\Delta^9$ -THC და CBD გამოიყენება ფარმაცოთერაპიის მიზნებისთვის.

როგორც აღვნიშნეთ ყველაზე კარგად ცნობილი დეკარბოქსილირებული ფიტოკანაბინოიდებია ტეტრაჰიდროკანაბინოლი ( $\Delta^9$ -THC) და კანაბიდიოლი (CBD).



სურათი 1.  $\Delta^9$ -THC და CBD-ის ქიმიური აგებულება

თავდაპირველად, სამედიცინო მიზნით გამოიყენებოდა კანაბიდიოლის შემცველი ორი სახის კულტივირებული მცენარის „*Cannabis sativa*“ და „*Cannabis indica*“-ს შტამები, რომლებიც THC-სა და CBD-ს, შეიცავენ სხვადასხვა პროცენტული რაოდენობით.

შემდგომში, კანაფის მცენარის ფართომასშტაბიანი სელექციის საფუძველზე ამ მცენარემ შეიძინა სხვადასხვა შტამების ჰიბრიდული ქიმიოტიპის ფორმა.

ლიცენზირებულმა მწარმოებლებმა კანაფის ჰეტეროგენული ქიმიური შემადგენლობებისა და სხვადასხვა კონცენტრაციის შტამების მისაღებად დაიწყეს კანაფის დამუშავება სხვადასხვა სასოფლო-სამეურნეო მეთოდით (Lewis-Bakker et al., 2019). აღნიშნულის საფუძველზე შეიქმნა კანაფის მრავალი სახეშეცვლილი შტამი, რომელიც უკვე ზემოქმედებს კანაფზე დაფუძნებული პროდუქტების ხარისხზე, ფარმაკოკინეტიკასა და კლინიკურ ეფექტებზე.

ამ გარემოებამ წინა პლანზე დააყენა კანაფის მცენარის სამედიცინო შტამების იდენტიფიცირებისა და თითოეული მათგანის ქიმიური შემადგენლობების მიხედვით კლასიფიცირების აუცილებლობა, რადგან, დაუშვებელია ერთი კონკრეტული მცენარიდან მიღებული პრეპარატისთვის შემუშავებული რეკომენდაციების გავრცობა სხვა მცენარის ქიმიურ ვარიანტებზე.

დრეისათვის კანაფის პროდუქტების ქიმიური შემადგენლობის დემონსტრირება აუცილებელია კანაფის ხარისხიანი და უსაფრთხო პრეპარატების წარმოების მიზნით, რათა უზრუნველყოფილი იყოს პროდუქტის კლინიკური ეფექტი.

მაგალითად, კანაბიდიოლის წარმოებული პრეპარატი **Epidiolex®** -ი არის *Cannabis sativa*-ს ექსტრაქტი, რომელიც შეიცავს კანაბიდიოლს (CBD) >98% და Δ9-THC <0,5%.

2018 წელს FDA-მ დაამტკიცა ჯერჯერობით, მხოლოდ ერთი CBD პროდუქტი - **ეპიდიოლექსი**, რომელიც შესაძლოა გამოიწეროს რეცეპტის საშუალებით და გამოყენებულ იქნას ეპილეფსიური გულყრების სამკურნალოდ ლენოქს-გასტოს სინდრომის (Lennox Gastaut- LGS), დრავეს სინდრომის (DS) ან ტუბეროზული სკლეროზის (TSC) დროს, ორი წლისა და უფროსი ასაკის ადამიანებში.



#### FDA NEWS RELEASE

### FDA Approves First Drug Comprised of an Active Ingredient Derived from Marijuana to Treat Rare, Severe

FDA-ს ვიზირების შემდეგ, ზემოხსენებული სინდრომების გარდა, მცენარეული წარმოშობის მაღალი ხარისხით გაწმენდილი პრეპარატის ეპიდიოლექსის (Epidiolex® აშშ-ში; 100 მგ/მლ პერორალური ხსნარი) გამოყენება ნაცადი იყო როგორც მოზრდილი, ისე ბავშვთა ასაკის ფარმაკო-რეზისტენტული ეპილეფსიების მქონე პაციენტებში. საწყისი დოზა განსაზღვრული იყო 5 მგ/კგ/დღეში, მიღების ჯერადობა დღეში ორჯერ, ნელი ტიტრაციითა და მაქსიმალური დოზით 50 მგ/კგ/დღე (Gaston, et al., 2021).

**2019 წლიდან** ეპიდოლოქსი ლეგალიზებულია მსოფლიოს 35 ქვეყანაში და აშშ-ს 37 შტატში.

**Epidiolex** – წარმოადგენს ორალურად მისაღებ მოთეთრო-მოყვითალო სითხეს; თითოეულ ბოთლში 100 მლ-ია და თითოეული მლ-ში შეიცავს 100 მგ ეპიდოლოქსს.



ეპიდოლოქსი არის CBD-ით გამდიდრებული პროდუქტი, შესაბამისად, ხასიათდება CYP2D6-ის ძლიერი ენჰიმინჰიბირებელი თვისებებით, ამიტომ, ზოგ შემთხვევაში, განსაკუთრებით კი ვალპროის მუავასთან კომბინაციის დროს, CBD იწვევს ღვიძლის ტრანსამინაზების მატებას, რის გამოც, CBD-ით მკურნალობის დაწყებამდე, ყველა შემთხვევაში აუცილებელია შრატის ტრანსამინაზებისა (ALT და AST) და ბილირუბინის ზოგადი დონის განსაზღვრა.

პრეპარატი მიიღება პერორალურად, დღეში ორჯერ, ნელი ტიტრაციით. თავდაპირველად წამლის მიღება იწყება დოზით 2.5 მგ/კგ დილით და საღამოს (სულ 5 მგ/კგ/დღე); შემდგომში დოზის ყოველკვირეული მატებით 5 მგ/კგ/დღეში., საბოლოო დოზით - 20 მგ/კგ/დღეში.

**Epidiolex**-ით მკურნალობის შეწყვეტა და მოხსნა ხორციელდება ასევე ეტაპობრივად.

გვერდითი ეფექტებიდან, როგორც აღვნიშნეთ, მოსალოდნელია სისხლის შრატის ტრანსამინაზების მატება, რაც ერთმნიშვნელოვნად დოზა-დამოკიდებულია; ეპიდოლოქსის ან თანმხლები წამლის (ძირითადად, ვალპროატი) დოზის შემცირება სწრაფადვე არეგულირებს ტრანსამინაზების დონეს.

ეპიდოლოქსმა, ასევე შეიძლება გამოიწვიოს სომნოლენცია და სედაცია, რაც, ასევე დოზადამოკიდებული ფენომენია. ძალზე იშვიათი გვერდითი მოვლენებია დიარეა, აბდომინური ტკივილი და დისკომფორტი, კანზე გამონაყარი, სურდო.

სხვა წამლებთან ურთიერთქმედება ყველაზე კარგადაა შესწავლილი კლობაზამისა და ვალპროატის შემთხვევებში, კერძოდ, ეპიდოლოქსი ზრდის კლობაზამის და დიაზეპამის კონცენტრაციას სისხლში, რაც შეიძლება გახდეს ამ პრეპარატების გვერდითი ეფექტების გამოვლენის საბაზი.

### ისტორიული ექსკურსი

კანაფის სამკურნალო მიზნებისთვის გამოყენების იდეა არახალია და დიდი ხნის ისტორია აქვთ მედიცინის ევოლუციაში. იგი მოხსენებულია ჩინეთისა და მესოპოტამიის ძველ ტექსტებში ეპილეფსიის, სპასტიურობისა და დეპრესიის სამკურნალოდ. 1800-იანი წლების დასაწყისიდან დაიწყო მისი მოქმედების მეცნიერულად შესწავლა (Friedman and Sirven, 2017; Russo, 2017) და მე-19 საუკუნიდან იგი გახდა დასავლური სამედიცინო პრაქტიკის მნიშვნელოვანი ნაწილი ტკივილის, ქრონიკული ხველისა და კუნთების სპაზმების სამკურნალოდ.

ბოლო პერიოდში საკმაოდ გააქტიურდა მსჯელობა ენდოკანაბინოიდური აგონისტების გამოყენების საკითხებზე სხვადასხვა სახის ქრონიკული ტკივილის, გულისრევისა და ღებინების, ეპილევსიური გულყრების, აივ-ინფექციისთვის დამახასიათებელი ნეიროპათიული ტკივილის, გაფანტული სკლეროზისა და ტურეტის სინდრომის დროს.

დღეისათვის ინტერნეტ - სივრცე სავსეა ისტორიებით, სადაც გადმოცემულია კანაფის სასწაულებრივი სამკურნალო თვისებები; ასეთი ინფორმაცია განსაკუთრებით მრავლად კანაბიდიოლის (CBD) გამოყენების ეფექტურობაზე ეპილევსიით დაავადებულთა მკურნალობაში.

თავდაპირველად, სამედიცინო წრეებში CBD-ი როგორც ეპილევსიის სამკურნალო საშუალება, პოპულარობით არ სარგებლობდა ვინაიდან მონაცემები არ იყო გამყარებული სათანადო სამეცნიერო კვლევებით. სამედიცინო საზოგადოებაში სკეპტიციზმის საფუძველს იძლეოდა მტკიცებულებების სიმწირე CBD-ის ეფექტურობისა და უსაფრთხოების შესახებ; არ არსებობდა მკურნალობის სტანდარტიზებული, რეგულირებული ფორმები და მკურნალობის შედეგები ეფუძნებოდა პოტენციურად მიკერძოებულ, მხოლოდ დაკვირვებითი და სუბიექტური მონაცემების ანალიზს, რომლებიც მოკლებული იყო სტანდარტიზაციის პრინციპებს.

მიუხედავად ამისა, ეპილევსიის მქონე ადამიანების ოჯახები, რომლებიც საცხოვრებლად გადადიოდნენ კოლორადოს შტატში (ერთ-ერთი პირველი შტატია, რომელმაც მოახდინა სამედიცინო კანაფის ლეგალიზაცია), რათა წამლებისადმი დაუმორჩილებელი გულყრების სამკურნალოდ შესაძლებლობა ჰქონოდათ მიეღოთ CBD-ის ზეთები, აღნიშნავდნენ ეპილევსიური გულყრების მნიშვნელოვან შემცირებას და პაციენტების მდგომარეობის გაუმჯობესებას CBD-ით მკურნალობის დაწყების შემდგომ.

ასეთი შემთხვევების სიმრავლემ მეცნიერებს მისცა სტიმული, რათა დაეწყოთ CBD-ის სამკურნალო თვისებების შემსწავლელი სათანადო სამეცნიერო კვლევები, რათა შეეფასებინათ მისი დადებითი თუ უარყოფითი ეფექტები და საშუალება მისცემოდათ, კვლევებზე დაფუძნებული შედეგების მიხედვით შეემუშავებინათ შესაბამისი რეკომენდაციები CBD-ით მკურნალობის საკითხებზე.

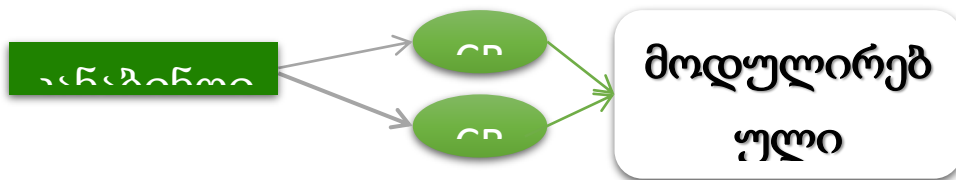
მეცნიერები, ასევე ვარაუდობდნენ, რომ კანაფის მცენარის სხვა ნაერთები, შესაძლოა, მრავალი სამკურნალო თვისებების მატარებელი იყოს, რომლებიც მომავალი შესწავლის საგანი უნდა გახდეს.

ვინაიდან კანაფი ხდება ლეგალური სამედიცინო ნივთიერება, მისი ქიმიური შემადგენლობის დაზუსტება აუცილებელია კანაფზე დაფუძნებული ფარმაცევტული პროდუქტების განვითარებისთვის, რომლებიც შეიძლება გამოყენებულ იქნას პაციენტების სამკურნალოდ სხვადასხვა სამედიცინო მიზნებისთვის.

## ენდოკანაბინოიდური სისტემა

ცნობილია, რომ გარდა მცენარეული კანაბინოიდებისა არსებობს ასევე სინთეზური კანაბინოიდები და ენდოგენური კანაბინოიდები (eCB) - ანანდამიდი (ANA) და 2-არაქიდონ გლიცეროლი (2-AG), რომლებიც არიან n-6 პოლიუჯერი ცხიმოვანი მჟავის - არაქიდონის მჟავის წარმოებულები (Lu and Mackie, 2015). ისინი აკავშირებენ მთავარ ენდოკანაბინოიდურ რეცეპტორებს, როგორცაა ცენტრალური ტიპის (CB1) და პერიფერიული ტიპის (CB2) რეცეპტორები, რომლებიც დაწყვილებულია მემბრანულ G-პროტეინებთან და კანაბინოიდების ბიოლოგიური ეფექტები, ძირითადად, პროტეინ G-სთან დაწყვილებული კანაბინოიდური CB1 და CB2 რეცეპტორებითაა განპირობებული.

კანაბინოიდები უკავშირდებიან კანაბინოიდურ CB1 და CB2 რეცეპტორებს ცენტრალურ და პერიფერიულ ქსოვილებში და ახდენენ ამ რეცეპტორების პასუხების მოდულირებას შემდგომი ფიზიოლოგიური ეფექტებისთვის

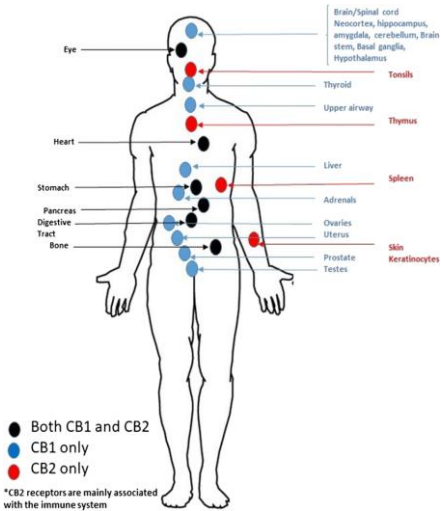


ენდოკანაბინოიდები [ანანდამიდი (ANA) და 2-არაქიდონ გლიცეროლი (2-AG)], კანაბინოიდური რეცეპტორები [CB1 და CB2] და მათ ბიოსინთეზზე, ინდუქციასა და ინჰიბიციასზე პასუხისმგებელი ფერმენტები/პროტეინები ქმნიან ენდოკანაბინოიდურ სისტემას (ECS) (Pertwee, R.G.; Cascio, 2014).

ECS არის უჯრედული სასიგნალო სისტემა, რომელიც ფართოდაა მიმოფანტული ადამიანის ორგანიზმში და მოიცავს ენდოგენურ ლიგანდებს, კანაბინოიდურ რეცეპტორებს, ასევე ბიოსინთეზისა და ჰიდროლიზის მექანიზმებს.



კანაბინოიდების კვლევის ძირითადი მიღწევები უკავშირდება სწორედ ენდოკანაბინოიდური სისტემის (ECS) აღმოჩენას (Sugiura et al., 1995 ). ECS მონაწილეობს ისეთი სასიცოცხლო ფუნქციების რეგულაციაში, როგორც იმუნური სისტემა, სინაფსური პლასტიურობა და ნეირომოდულაცია, კიბოს პროგრესირება, მადა და მეტაბოლიზმი, თერმოგენეზი, დასწავლა

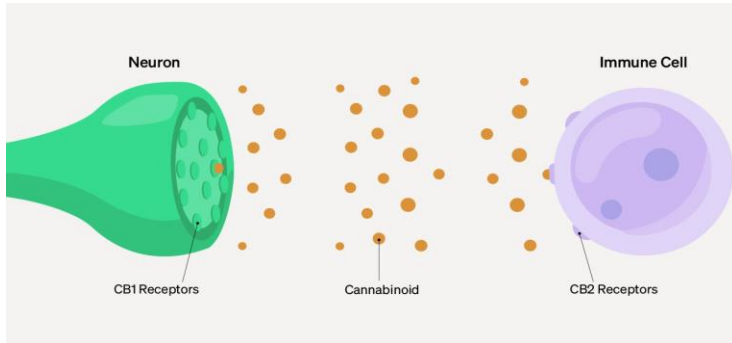


და მეხსიერება, ცირკადული რიტმები, ტკივილის რეგულირება, განწყობა და ქცევა, რეპროდუქცია, გამეტოგენეზი და გულის ფუნქციობა (Ladha et al., 2020). აღნიშნული სისტემის დისფუნქციები იწვევს ისეთ დარღვევებს, როგორც ქცევითი, ნევროლოგიური ან მეტაბოლური დარღვევები და უნაყოფობა.

ბოლოდროინდელი კვლევებით ნაჩვენებია, რომ ცხოვრების სტილის ფაქტორებისა და ეპიგენეტიკური მოდულაციის პროცესში სხვადასხვა მავნე გარემო პირობებში ენდოკანაბინოიდები, შესაძლოა, თვითონ გახდნენ ეპიგენეტიკური ცვლილებების გამომწვევი ფაქტორები (Marccariello et al., 2020)

**CB1 რეცეპტორები** ერთ-ერთი ყველაზე გავრცელებული რეცეპტორებია ცენტრალურ ნერვულ სისტემაში; ისინი განსაკუთრებით უხვად გვხვდება ნეოკორტექსში, ჰიპოკამპში, ბაზალურ განგლიებში, ნათხემსა და ტვინის ღეროში, ასევე კონცენტრირებულია სხეულის სისტემებში, რომლებიც უზრუნველყოფენ ორგანიზმის ძირითად ფუნქციებს - მოტორულ აქტივობას, ტკივილს, აღქმას, სტრესზე რეაგირებას და მეხსიერებას (Herkenham et al. 1991; Marsicano et al., 2008). CB1 რეცეპტორებით საკმაოდ მდიდარია პრესინაფსური და აქსონური ნაწილები (Straiker et al., 2012). **CB1** რეცეპტორები ენდოგენური კანაბინოიდების **-THC** (ტეტრაჰიდროკანაბინოლი) და **ანანდამიდის** მთავარი სამიზნეა. **THC** - CB1-ის აგონისტია, ააქტიურებს თვით რეცეპტორს ან პირდაპირ უკავშირდება მას და იწვევს კანაბინოიდების ინტოქსიკაციურ ეფექტებს.

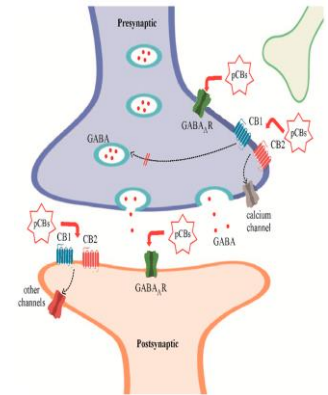
**CB2 - ის რეცეპტორები** უხვადაა მიმოფანტული სხეულის პერიფერიულ ორგანოებზე, და გვხვდება უპირატესად იმუნური სისტემის უჯრედებსა და ქსოვილებში, რომლებიც უზრუნველყოფენ იმუნური სისტემის, კუნთოვანი სისტემისა და გულ-სისხლძარღვთა სისტემის ფუნქციონირებას (Klein, 2005).



კანაბინოიდური CB1 და CB2 რეცეპტორების აღმოჩენამ და კლონირებამ, მათი ენდოგენური ლიგანდების აღმოჩენასთან ერთად, 80-იანი წლების ბოლოს და 90-იანი წლების დასაწყისში მნიშვნელოვანი საფუძველი შეუქმნა ენდოკანაბინოიდური სისტემის მექანიზმებისა და ფიზიოლოგიური როლის

შესწავლას (Pertwee, 1997). კვლევების საფუძველზე დადასტურდა, რომ ენდოკანაბინოიდების პროდუცირება დამოკიდებულია  $Ca^{2+}$ -ის სინთეზზე, რომელიც, როგორც წესი, იწყება სინაფსური აქტივობის საპასუხოდ, ენდოკანაბინოიდური სისტემის გააქტივებისა და უჯრედშიდა  $Ca^{2+}$ -ის რაოდენობის გაზრდით პოსტსინაფსურ მემბრანაზე (Heifats and Castillo, 2009; Qian et al, 2017).

საინტერესოა ის ფაქტი, რომ ნეირომოდულაციურ პროცესებზე, ჯანმრთელ და დაავადებულ ორგანიზმში კანაბინოიდური რეცეპტორების სიგნალები დიფერენცირებულად და განსხვავებული გზებით მოქმედებენ. ამიტომ, კლინიკურ მიზნით ფიტოკანაბინოიდების გამოყენებისას განსაკუთრებული სიფრთხილეა საჭირო კანაბინოიდის ექსტრაქტისა და სუფთა სამკურნალო კანაფის სახით მიღებისას, რადგან ისინი განსხვავებული მექანიზმებით მოქმედებენ (Yang et al.,2020).

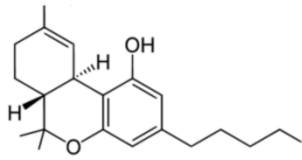


პრობლემების თავიდან აცილების მიზნით, კლინიცისტებისთვის შექმნილია როგორც სამედიცინო კანაბინოიდების უფრო დახვეწილი და კლინიკურად რელევანტური მოდელები, ისე შესაბამისი სახელმძღვანელოები. ამდენად, ჯანდაცვის სპეციალისტები უფრო აქტიურად არიან ჩართულები სამედიცინო კანაბინოიდების ადმინისტრირებაში, რომელიც, ბოლო პერიოდამდე, პაციენტების მხრიდან, ძირითადად, თვითმართვადი იყო (Allan et al., 2018).

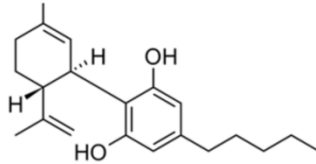
### მოქმედების მექანიზმი



ვარაუდობენ, რომ CBD-ის დამთრგუნველი ფუნქცია განპირობებული უნდა იყოს მისი



Delta-9-tetrahydrocannabinol (THC)



Cannabidiol (CBD)

მოლეკულის რეზორცინოლის ნაწილში ორი თავისუფალი ჰიდროქსილის ჯგუფით, რომელიც გადამწყვეტ როლს თამაშობს CYP2D6-ის ინჰიბირებაში (Bialer, et al., 2018).

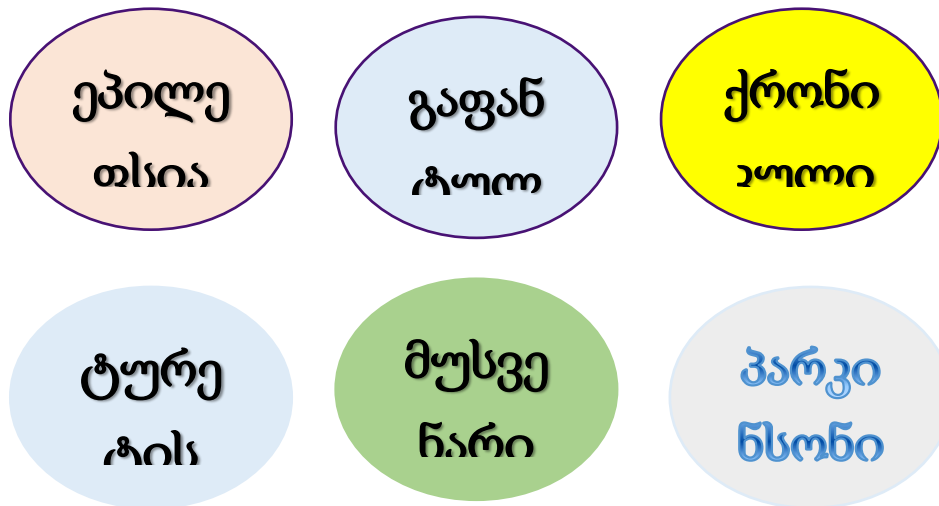
### ფარმაკოდინამიკა

კანაბიდიოლს აქვს დაბალი აფინურობა (თავსებადობა) კანაბინოიდური რეცეპტორების CB1 და CB2 მიმართ, [Mechoulam et al, 2020), თუმცა, მიუხედავად ამისა, მას შეუძლია შეცვალოს CB1/CB2 რეცეპტორების ფუნქციობა მათ აგონისტებზე ანტაგონისტური ქმედების უნარით. CBD-ის ფარმაკოლოგიური ეფექტები ასევე მოიცავს კათიონური არხების დათრგუნვას, რაც იწვევს უჯრედშიდა კალციუმის გამოყოფის სტიმულაციას.

### ფარმაკოკინეტიკა

ადამიანებში კანაბიდიოლის ბიომედიწვეადობა ორალური გზით შეადგენს დაახლოებით 6%-ს, ხოლო ინჰალაციის გზით - 11-დან 45%-მდე (საშუალოდ 31%)(Perucca & Bialer, 2020; Contin et al, 2021). CBD-ის ნახევარგამოყოფის პერიოდია 18-32 საათი[13] და მეტაბოლიზდება როგორც ღვიძლში, ისე ნაწლავებში, ციტოქრომ P450 ფერმენტების მეშვეობით (Kim, etal, 2017)

რომელი ნევროლოგიური მდგომარეობების შემთხვევაში შეუძლია CBD-ს სარგებლის მოტანა?



### ნევროლოგიური დარღვევები

ნევროლოგიური დაავადებები აღენიშნება მსოფლიო მოსახლეობის მილიონობით ადამიანს. მიუხედავად იმისა, რომ ზოგიერთი მათგანი განეკუთვნება იშვიათი დაავადებების ჯგუფს, უნარშეზღუდულობის მაჩვენებლების მიხედვით ნერვული სისტემის დარღვევები მთელ მსოფლიოში პირველ, ხოლო სიკვდილობის გლობალური მაჩვენებლების მიხედვით - მეორე პოზიციას იკავებს.

უნარშეზღუდულობის, ავადობისა და სიკვდილობის მაღალი რისკის გამო ნევროლოგიური დაავადებები მნიშვნელოვან ფსიქო-სოციალურ პრობლემას წარმოადგენს ჯანდაცვის სისტემისთვის.

ტერმინი „ნევროლოგიური დარღვევები“ აერთიანებს ცენტრალური და პერიფერიული ნერვული სისტემის პათოლოგიურ მდგომარეობებს, რომელთა შორის ერთ-ერთ მნიშვნელოვან ადგილს იკავებს ეპილეფსია, თავის ტკივილი (მათ შორის შაკიკი), ნეიროდეგენერაციული დარღვევები (მათ შორის დემენცია და პარკინსონის დაავადება), ცერებროვასკულური დაავადებები (მათ შორის ინსულტი), ნეიროინფექციური და ნეიროიმუნოლოგიური დარღვევები (მათ შორის მენინგიტი, აივ, ნეიროცისტიცერკოზი, ცერებრალური მალარია და გაფანტული სკლეროზი), ნეირომუსკულური დარღვევები (მათ შორის პერიფერიული ნეიროპათია, კუნთოვანი დისტროფია და მიასტენია გრავისი), ნეიროგანვითარების დარღვევები (მათ შორის აუტიზმის სპექტრის დარღვევები და თანდაყოლილი ნევროლოგიური პათოლოგიები), თავისა და ზურგის ტვინის ტრავმული დაზიანება, და ნერვული სისტემის კიბო.

ნევროლოგიურ მდგომარეობების ეფექტური მკურნალობის სირთულეს განაპირობებს ის ფაქტიც, რომ ასეთი მდგომარეობები მჭიდროდაა გადაჯაჭვული სხვა სამედიცინო მდგომარეობებთან, მაგ. როგორცაა ფსიქიკური ჯანმრთელობა, არაგადამდები და ინფექციური დაავადებები, ძილ-ღვიძილის ციკლის დარღვევები, ძალადობა და გარემოს ჯანმრთელობა, რაც პრობლემებს ქმნის დაავადებათა პრევენციის, მკურნალობის, რეაბილიტაციისა თუ პალიატიური მზრუნველობის ჯანდაცვითი სერვისების განხორციელებას, მნიშვნელოვნად ზრდის სახელმწიფოს, საზოგადოების, ოჯახებისა და ინდივიდის ეკონომიკურ ხარჯებს და აქვეითებს ეკონომიკური პროდუქტულობის ხარისხს.

კითხვაზე, თუ რამდენად ეფექტურია CBD ეპილეფსიური გულყრებისა და სხვა ნევროლოგიური დარღვევების შემთხვევაში, პასუხს იძლევა რამდენიმე ბოლოდროინდელი რანდომიზებული, ორმაგად ბრმა, პლაცებოთი კონტროლირებადი კვლევების შედეგები.

## ეპილეფსია და ეპილეფსიური სინდრომები

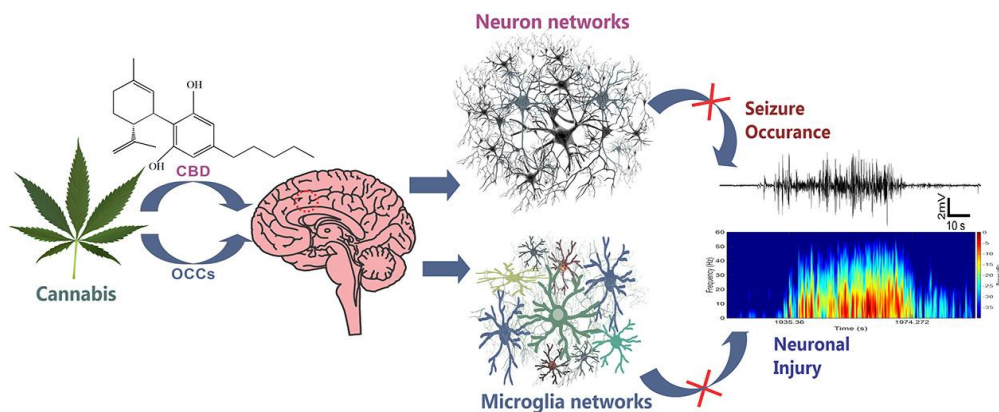
ეპილეფსია თავის ტვინის ქრონიკული ნევროლოგიური დაავადებაა, რომელიც აღენიშნება მსოფლიო მოსახლეობის 1%-ს (WHO Epilepsy; 9 February, 2022). საქართველოში აქტიური ეპილეფსიით დაავადებულია 35000-ზე მეტი ადამიანი (Lomidze et al, 2012) და მათ 26%-ს აღენიშნება ფარმაკოლოგიური მკურნალობისადმი რეზისტენტული გულყრები (Kasradze et al,

2015). დაავადება საჭიროებს ხანგრძლივ, ადეკვატურ მკურნალობას და სამედიცინო მეთვალყურეობას, რადგან არაკონტროლირებადი გულყრის შემთხვევაში საკმაოდ მაღალია სტანდარტიზებული სიკვდილობის (KobulaSvili et al, 2013) და უეცარი სიკვდილის რისკები (Tomson et al. 2005; DeGiorgio et al., 2018). ამიტომ, ეპილეფსიის მქონე პაციენტებში მკურნალობის ძირითად მიზანს წარმოადგენს ეპილეფსიური გულყრების სრული შეწყვეტა ან მათი მინიმუმამდე შემცირება სხვადასხვა მეთოდებით, რათა უზრუნველყოფილ იქნას პაციენტის უსაფრთხოება და მას ჰქონდეს საზოგადოებრივი აქტივობის შესაძლებლობა.

### CBD-ს ანტიკონვულსიური ეფექტები

თავის ტვინზე CBD-ს ზემოქმედება რთული მექანიზმებით რეგულირდება, კერძოდ, CBD ზემოქმედებს როგორც ნეირონულ ქსელებზე, ისე კონკრეტულ სამიზნეებზე, და მისი ანტიკონვულსიური ეფექტი განპირობებულია არა კანაბინოიდურ რეცეპტორებზე პირდაპირი მოქმედებით, არამედ მათი აგონისტური და ანტაგონისტური ეფექტებით იონურ არხებზე, ნეიროტრანსმიტერულ გადამტანებზე და მრავალ ტრანსმემბრანულ რეცეპტორზე.

ექსპერიმენტული კვლევების უმეტესობა მიუთითებს, რომ CBD და THC კანაბინოიდებს გააჩნიათ ანტიკონვულსიური თვისებები, თუმცა, **THC ნაკლებად ეფექტური თერაპიული ვარიანტია** ეპილეფსიის მქონე პაციენტებისთვის, რადგან რიგ შემთხვევებში შეიძლება გაააქტიუროს ეპილეფსიური გულყრები. ამიტომ, **ეპილეფსიური გულყრების სამკურნალოდ, ძირითადად, გამოიყენება CBD.**



სურათი 2. კანაბინოიდების მოქმედების ზოგადი რეჟიმი ეპილეფსიაში.

ტვინში კანაბინოიდის (CBD) მოქმედებები რთული და მრავალფეროვანია; იგი მოიცავს როგორც ნეირონულ ქსელებზე, ისე არანეირონულ -მიკროგლიურ ქსელებზე ზემოქმედებას, რასაც ახორციელებს ენდოკანაბინოიდური სისტემის სამიზნეებზე შუამავლის ტიპის ზემოქმედებით და იძლევა ანტიკონვულსიურ ანუ ნეირონული აგზნების დათრგუნვის ეფექტს.

## CBD და ეპილექსიური ენცეფალოპათიები

ეპილექსიური გულყრებით თანხლებული მძიმე ეპილექსიური მდგომარეობებია:

- **ოტაჰარას სინდრომი** (ადრეული ინფანტილური ეპილექსიური ენცეფალოპათია)
- **ადრეული მიოკლონური ენცეფალოპათია**
- **ჩვილობის ასაკის ეპილექსია მიგრაციული ფოკალური გულყრებით**
- **ვესტის სინდრომი** (ინფანტილური სპაზმები)
- **დრავეს სინდრომი** (ჩვილობის ასაკის მძიმე მიოკლონური ეპილექსია)
- **დუზის სინდრომი** (მიოკლონურ-ატონური ეპილექსია),
- **ლენოქს-გასტოს სინდრომი**,
- **ESES/CSWS** - ეპილექსიური სტატუსი ძილში/ ეპილექსიური ენცეფალოპათია გახანგრძლივებული მახვილ-ნელტალღოვანი აქტივობით ძილში
- **ლანდაუ-კლეფნერის სინდრომი**

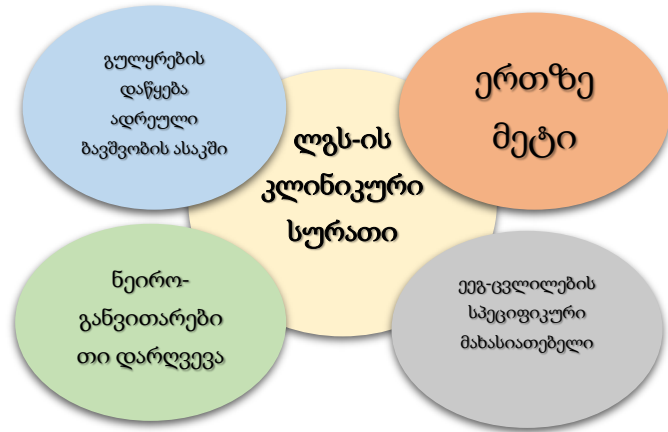
აღნიშნული ეპილექსიური მდგომარეობები ცნობილია ეპილექსიური ენცეფალოპათიების სახელწოდებით, ვლინდება ადრეულ ასაკში და ახასიათებს

- იქტური და ინტერიქტული გულყრის ტიპების ასაკდამოკიდებულება,
- წამლის მიმართ რეზისტენტული გულყრები,
- მძიმე და სტაბილური პათოლოგიური EEG ცვლილებები,
- მძიმე კოგნიტური დარღვევები/ კოგნიტური დისფუნქციები.

## ლენოქს-გასტოს სინდრომი (ლგს)

ლენოქს-გასტოს სინდრომი - Lennox-Gastaut syndrome (ლგს), ბავშვობის ასაკში დაწყებული მძიმე და იშვიათი განვითარებითი და ეპილექსიური ენცეფალოპათიაა (გეე), რომელიც გვხვდება, დაახლოებით ორ შემთხვევაში ყოველ 100 000 მოსახლეზე (Heiskala, 1997); ლგს ხასიათდება გამომწვევი ფაქტორებისა და გენეტიკური მიზეზის მრავალფეროვნებით და სხვადასხვა ტიპის ეპილექსიური გულყრებით.

ლგს-ის დროს ეპილეფსიური გულყრები ძირითადად, იწყება 8 წლამდე და თითქმის ყველა შემთხვევაში (90% $\leq$ ) გრძელდება სრულწლოვან ასაკშიც (Panayiotopoulos, 2005; Camfield, 2011).



ლგს თანხლებულია ნეიროგანვითარებითი დარღვევებით და სპეციფიკური ელექტროენცეფალოგრაფიული (ეეგ) ცვლილებებით (იხ. სურათი), ახასიათებს უეცარი ეპილეფსიური შეტევები ვარდნით (Drop seizures), რაც ხშირად იწვევს პაციენტის სერიოზულ ტრავმებსა და დაზიანებებს, ზოგჯერ, უეცარ სიკვდილსაც. ლგს მქონე პაციენტებში

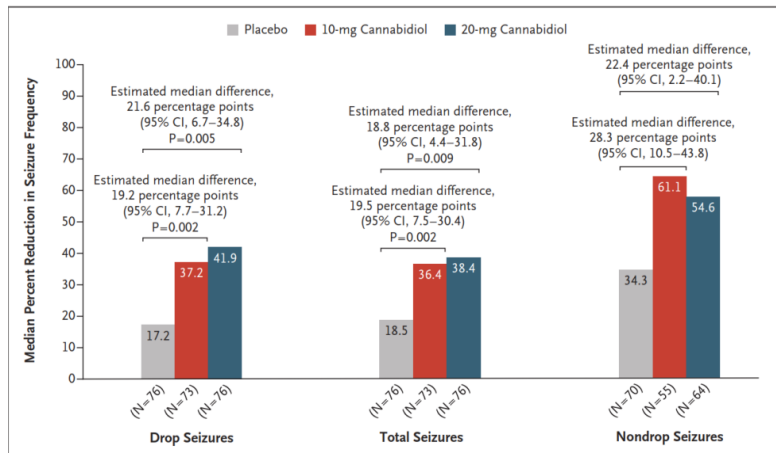


სურათი N3. ეეგ-ლენოქს-გასტოს სინდრომის დროს

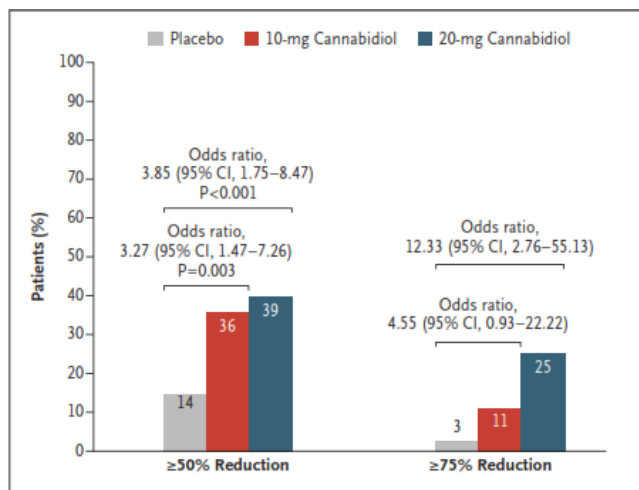
საშუალების სახით განიხილება კანაბდიოლის (CBD) ჩართვა.

კრუნჩხვების სამკურნალო პრეპარატებად დამტკიცებულია კლობაზამი, ვალპროატი, ლევეტირაცეტამი, ლამოტრიგინი და რუფინამიდი; ასევე მოწოდებულია ალტერნატიული მეთოდები კეტოგენური დიეტისა და ცდომილი ნერვის სტიმულაციის სახით. მიუხედავად ამისა, მაინვალიდებელი გულყრების შეწყვეტა თითქმის მიუღწევადია ზემოთ ჩამოთვლილი პრეპარატებისა და მეთოდების გამოყენებით, რის გამოც ამ სინდრომის მკურნალობაში დამატებითი





სურათი N4. გულყრების სიხშირის შემცირების ყოველთვიური მაჩვენებელი კანაბინოლით მკურნალობის ფონზე (Devinsky et al, 2018)



სურათი N5. საბაზისო მონაცემებთან შედარებით მკურნალობის პერიოდში უეცარი ვარდნითი გულყრების შემცირება 50%-დან 75%-მდე (Devinsky et al, 2018)

ექსპერიმენტულმა კვლევებმა აჩვენა, რომ CBD ამცირებს კრუნჩხვების სიხშირეს ეპილექსიის ცხოველურ მოდელებში; მცენარეული ფარმაცევტული ფორმის წამლის ღია ეტიკეტის კვლევებით გამოვლინდა, რომ CBD შეიძლება ეფექტური იყოს წამლისადმი რეზისტენტული ეპილექსიის შემთხვევებში (Devinski et al., 2016).

რანდომიზებულმა კონტროლირებადმა კვლევებმა დაადასტურა, რომ CBD მნიშვნელოვნად ამცირებს კრუნჩხვების სიხშირეს ლენოქს-გასტოს სინდრომის მქონე ბავშვებსა და მოზარდებში (Devinsky et al, 2018). აღნიშნული კვლევების საფუძველზე მეცნიერებმა დაადგინეს, რომ ლენოქს-გასტოს სინდრომის დროს ძირითად ანტიკონვულსიურ მკურნალობაზე CBD-ს დამატებით, დოზით 10 მგ ან 20 მგ/კილოგრამზე დღეში, მნიშვნელოვნად მცირდება უეცარი ვარდნებით გამოწვეული გულყრების სიხშირე. CBD-თან დაკავშირებული გვერდითი მოვლენები ძირითადად მოიცავს ღვიძლის

ამინოტრანსფერაზას კონცენტრაციის მომატებას, განსაკუთრებით, მისი მაღალი დოზით მკურნალობის ფონზე.



## დრავეს სინდრომი

დრავეს სინდრომი (Dravet Syndrome)(Bureau et al., 2010) მიეკუთვნება განვითარების ეპილეფსიური ენცეფალოპათიების ჯგუფს, რომელიც არის ეპილეფსიის იშვიათი განუკურნებელი ფორმა.

დაავადება იწყება ადრეული

ბავშვობის ასაკში, ბავშვის ნორმალური ადრეული განვითარების ფონზე და შემთხვევათა 60%-ში გულყრების მანიფესტაცია თანხლებულია ცხელებით. დაავადება პროგრესირებს ასაკთან ერთად, ხასიათდება მძიმე მიმდინარეობით და განვითარების მნიშვნელოვანი შეფერხებით, მაღალი კომორბიდობით, მკურნალობისადმი გულყრების დაუმორჩილებლობით, რაც მნიშვნელოვან ზეგავლენას ახდენს პაციენტისა და მისი ოჯახის ცხოვრების ხარისხზე. დრავეს სინდრომი გვხვდება 1:15700 ადამიანში, რომელთაგან 80%-ზე მეტს აქვს SCN1A გენის მუტაცია (Wu, et. al. 2015). ასაკის მატებასთან ერთად ფართოვდება გულყრების ტიპების სპექტრიც, მაგრამ ინფანტილური სპაზმების გამოვლენა დრავეს სინდრომის დიაგნოსტიკის გადამოწმებას საჭიროებს. სხვა თანმხლები დაავადებები, როგორცაა განვითარების შეფერხება და აბნორმული ეგ-ცვლილებები, კარგად ჩანს სიცოცხლის მე-2 წლიდან. კრუნჩხვები ხშირად გახანგრძლივებულია, რთულად იმართება თანამედროვე ანტიკონვულსანტებით და შეიცავს

პირველ

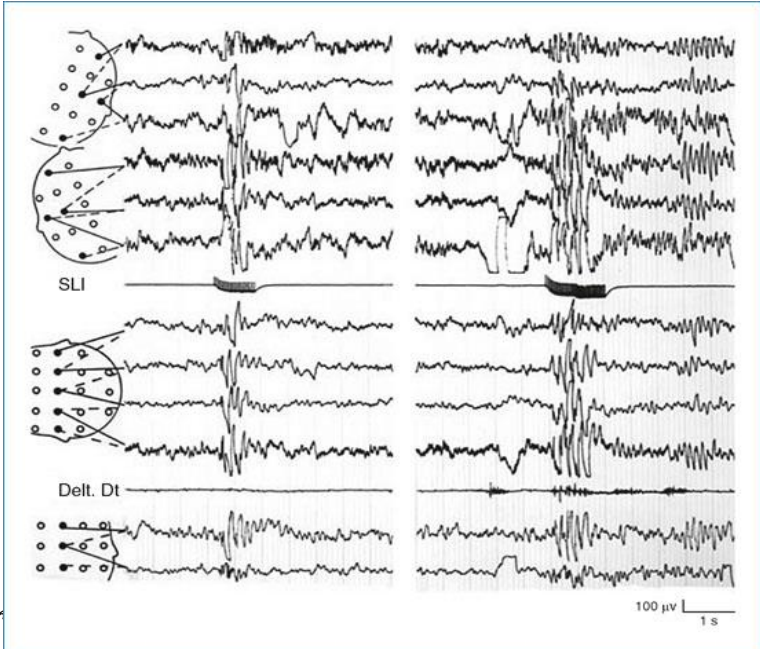
გულყრები

პირველი  
ალოოპარა



შემთხვე

თავდაპირვე



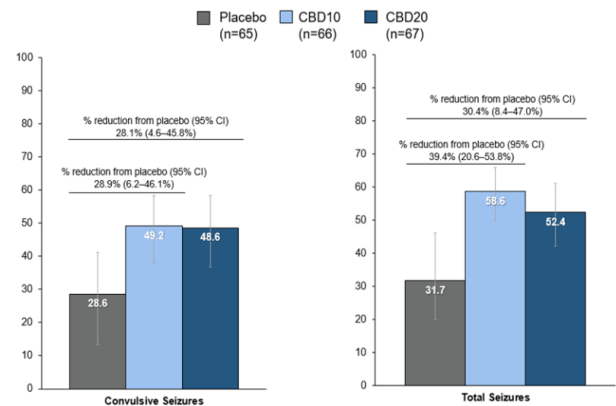
უცარი სიკვდილობის (SUDEP) მაღალ რისკს. აქედან გამომდინარე, კონკრეტული ანტიკონვულსანტი, რომელსაც, შესაძლოა, ჰქონდეს შედარებით მაღალი ეფექტურობა გულყრების შეწყვეტის მიზნით, მოწოდებული არ არის. თუმცა, ნაჩვენებია, რომ ნატრიუმის არხების მახლოვირებელმა პრეპარატებმა, შესაძლოა, ხელი შეუწყონ გულყრების გახშირებას.

გრძელვადიან ღია ეტიკეტისანი გაფართოებული კვლევების შედეგად, [GWPCARE5

(NCT02224573)], სადაც შერჩეული იყო ორმაგად ბრმა, პლაცებო-კონტროლირებად კვლევაში მონაწილე 120 ბავშვი და მოზარდი დრავეს სინდრომის დიაგნოზით, რომლებსაც ძირითად ანტიკონვულსანტებთან ერთად ეძლეოდათ კანაბიდიოლი, დოზით 20მგ/კგ/დღეში, გამოვლინდა შემდეგი მონაცემები: დრავეს სინდრომის მქონე პაციენტებში, პლაცებოსთან შედარებით, კანაბიდიოლით მკურნალობის ფონზე (დამატებითი პრეპარატის სახით) მნიშვნელოვნად შემცირდა ეპილეფსიური გულყრები (იხ. სურათი N7 ) (Miller et al, 2020).

პლაცებოსთან შედარებით, გვერდითი ეფექტები უფრო ხშირად ფიქსირდებოდა კანაბიდიოლით ნამკურნალ პირებში. გვერდითი ეფექტები ყველაზე ხშირად ვლინდებოდა დიარეის, სომნოლენციისა და მეტაბოლიზმის ცვლილებების სახით (Devinsky et al, 2017).

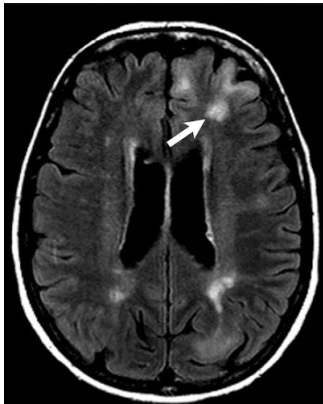
ამ კვლევების თანახმად, მიუხედავად იმისა, რომ CBD არ არის პანაცეა, იგი განსაკუთრებით ეფექტურია უეცარი ვარდნით (ატონური, ტონური, ტონურ-კლონური) (Perry, 2019) და კრუნჩხვითი გულყრებით მიმდინარე შეტევების სიხშირის შესამცირებლად (Devinsky et al., 2018; Billakota et al., 2019; Miller et al., 2020). CBD-თ მკურნალობის ფონზე მნიშვნელოვნად უმჯობესდება დაავადებულთა ოჯახის წევრებისა და მეურვეების ცხოვრების ხარისხიც (Miller et al., 2020)



სურათი N7. გულყრების სიხშირის შემცირების მაჩვენებლები პლაცებო და CBD-ით ნამკურნალ პირებში დრავეს სინდრომით (Miller et al, 2020)

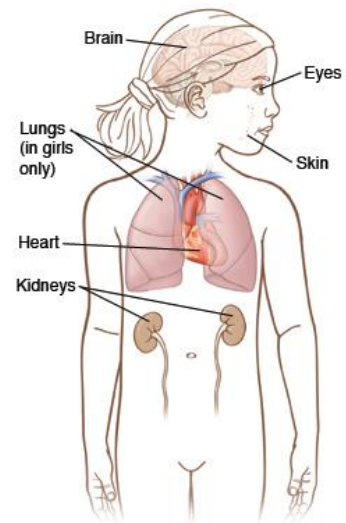
## ტუბეროზული სკლეროზის კომპლექსი (Tuberous Sclerosis complex)

ტუბეროზული სკლეროზი, ასევე ცნობილია როგორც ტუბეროზული სკლეროზის კომპლექსი (ტსკ), რომელიც მიეკუთვნება იშვიათ გენეტიკური მდგომარეობას და იწვევს ძირითადად კეთილთვისებიანი სიმსივნეების განვითარებას სხეულის სხვადასხვა ნაწილში. ასეთი სიმსივნური წარმონაქმნები ყველაზე ხშირად ლაგდება თავის ტვინში, თირკმელებში, გულის კუნთში, ფილტვებში და კანზე, რაც განაპირობებს ამ სისტემებისა და ორგანოების ფუნქციონის



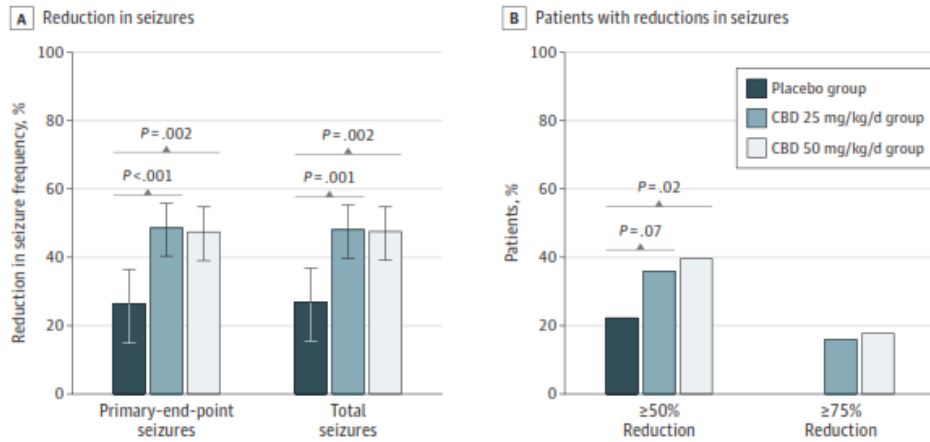
სურათი N8. ტსკ-ის მქონე პაციენტის თავის ტვინის მრგ-სურათი დაზიანებული კერებით

სერიოზულ პრობლემებს. დაავადების გამომწვევია TSC1- და/ან TSC2 გენების მუტაციები; სიხშირე - ყოველი 16000 ცოცხალშობილიდან ერთი დაავადებული. მსოფლიოში ცხოვრობს 2 მილიონი ადამიანი ტსკ-ით და მათ თითქმის 85%-ს აღენიშნება ეპილეფსიური გულყრებიც (Jeong&Wong, 2016), რომლებიც, ძირითადად, ფოკალურია. მიუხედავად იმისა, რომ დღეისათვის ფოკალური გულყრების სამკურნალოდ რამოდენიმე ეფექტური საშუალება არსებობს, ტსკ-ს დროს ეპილეფსიური გულყრების 60% არ ექვემდებარება არც თერაპიულ და არც სხვა ალტერნატიულ მკურნალობას (ქირურგიული, კეტოგენური დიეტა).



სურათი N9. ტსკ-ს ტუბერების სამიზნე ორგანოები

2016-2019 წლებში CBD-ის 25-მგ/კგ/დღეში და 50მგ/კგ/დღეში ეფექტურობისა და



სურათი N10 გულყრათა შემცირების მაჩვენებლები CBD-ით ნამკურნალებ და პლაცებო ჯგუფებში (Thiele et al., 2021).

უსაფრთხოების შესაფასებლად ჩატარებული ორმაგად ბრმა პლაცებო-კონტროლირებადი მულტიცენტრული კვლევებით, ტსკ-სა და ეპილეფსიური გულყრების მქონე 1-დან 65 წლამდე ასაკის პაციენტებში გამოვლინდა, რომ პლაცებო-ჯგუფთან შედარებით, CBD-ით მკურნალობის დამატებით, ეპილეფსიური გულყრების რაოდენობა ყველა შემთხვევაში შემცირდა 50%-დან 75 %-მდე (Thiele et al.2021). აღნიშნულის საფუძველზე დადგინდა, რომ ტსკ-ს მქონე პაციენტებში, რომლებსაც აღნიშნებათ მკურნალობისადმი რეზისტენტული, ძირითადად ფოკალური კრუნჩხვები მაღალი სიხშირით, CBD-ის დამატება მნიშვნელოვნად ამცირებს კრუნჩხვების სიხშირეს.

ტსკ-ს შემთხვევაში CBD-ის უსაფრთხოების პროფილი შეესაბამება ლექნოქს-გასტოსა და დრავეს სინდრომების დროს გამოვლენილ გვერდით ეფექტებს, კერძოდ ტრანსამინაზების დონის მომატებას (განსაკუთრებით ვალპროატთან კომბინაციაში), ძილიანობას და სედაციას (განსაკუთრებით კლობაზამთან კომბინაციაში).

ორმაგი ბრმა პლაცებო-კონტროლირებადი კვლევებით გამოვლინდა, რომ პლაცებოსთან შედარებით, გულყრების კონტროლი მნიშვნელოვნად უმჯობესდება ტსკ-ს მქონე პაციენტებში CBD-ის დამატებით, განსაკუთრებით კი კლობაზამთან კომბინაციის პირობებში.

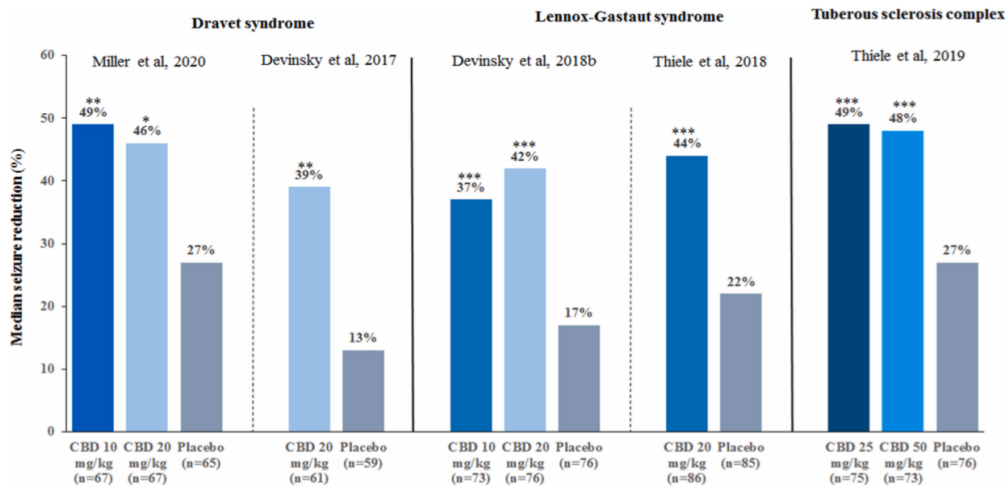
**ამრიგად,**

- 1) სამედიცინო კანაბიდოლი (CBD) არის პირველი ფარმაცევტული პრეპარატი ანტიკონვულსანტების ახალ კლასში.

2) რანდომიზებული კონტროლირებადი კვლევების მიხედვით CBD-მ ამცირებს გულყრების სიხშირეს დრავეს სინდრომის, ლენოქს-გასტოს სინდრომის და კომპლექსური ტუბეროზული სკლეროზის მქონე პაციენტებში.

3) CBD-სთან დაკავშირებული ყველაზე გავრცელებული გვერდითი მოვლენები, რომლებიც, ძირითადად უკავშირდება CBD-ს მაღალ დოზებს, არის შემდეგი:

- ძილიანობა,
- მადის დაქვეითება,
- დიარეა და
- შრატში ამინოტრანსფერაზას დონის მატება.



სურათი N11. გულყრათა შემცირების მაჩვენებლები CBD-ით ნამკურნალებ და პლაცებო ჯგუფებში დრავეს სინდრომის (Miller et al, 2020; Devinsky et al, 2017), ლენოქს-გასტოს სინდრომის (Devinsky et al, 2018b; Thiele et al., 2018) და ტუბეროზული სკლეროზის მქონე პაციენტებში (Thiele et al., 2019).

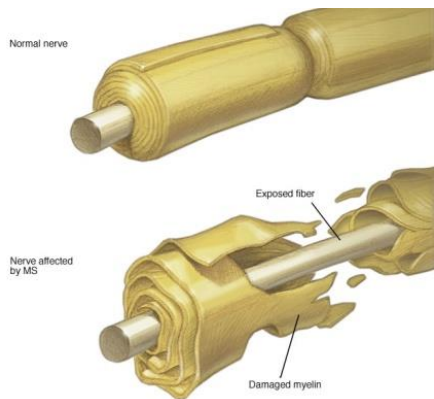
nnabidiol (CBD) in e et al., 2018), and op seizures for LGS ch CBD group and

## სხვა ნევროლოგიური მდგომარეობები

ქრონიკული ნეიროპათიული ტკივილი გაფანტული სკლეროზის დროს (Multiple sclerosis)

ჯანრთელი





© MARY FOUNDATION FOR MEDICAL EDUCATION AND RESEARCH. ALL RIGHTS RESERVED.

გაფანტული სკლეროზი (გს) არის თავისა და ზურგის ტვინის (ცენტრალური ნერვული სისტემის) პოტენციურად მაინვალიდოზებელი ქრონიკული დაავადება.

გს-ის დროს, იმუნური სისტემის დისფუნქციის გამო ზიანდება ნერვის დამცავი გარსი (მიელინი) და იწვევს ნეირონებს შორის კომუნიკაციის პრობლემებს. დაავადების სიმპტომები, მისი მიმდინარეობის ეტაპებზე სხვადასხვა პაციენტში განსხვავებული ინტენსივობითა და სიმძლავრით ფლუქტუირებს.

სპასტიურობა და ქრონიკული ნეიროპათიული ტკივილი ხშირი და სერიოზული სიმპტომებია გს-ის მქონე ადამიანებში. ეს სიმპტომები მატულობს დაავადების პროგრესირებასთან ერთად და იწვევს ინვალიდობის, ყოველდღიური საქმიანობისა და ცხოვრების ხარისხის გაუარესებას. ანტისპასტიური საშუალებები და ანალგეტიკები ხშირად, საკმაოდ მძიმედ გადაიტანება გს-ის მქონე პირებში, ამიტომ ასეთ პრეპარატებს შეზღუდული შესაძლებლობები გააჩნიათ ამ სიმპტომების შესამსუბუქებლად.

პრე-კლინიკური კვლევების ანალიზისას, სადაც გს-ის მქონე ექსპერიმენტულ ცხოველებში შეფასებული იყო იმუნურ სისტემაზე კანაბიდიოლის ეფექტურობა, ყველა კვლევა მუდმივად მიუთითებდა კანაბინოიდოლის ეფექტურობაზე როგორც კლინიკური, ისე ჰისტოლოგიური მონაცემების მიხედვით. ცხოველურ მოდელებში ასევე ვლინდებოდა ანთებითი პროცესების ინჰიბირების შესაბამისი ეფექტები უჯრედული აქტივობის დონეზე კლინიკური და ჰისტოლოგიური მონაცემების კუთხით (Nichols & Kaplan, 2020; Peyravian et al., 2020).



კოჰრანის მიუკერძოებელი სტანდარტულ მეთოდოლოგიით ჩატარებული კვლევების შედეგად (Filippini et al., 2022), სადაც მტკიცებულებათა სიზუსტის შეფასების საფუძველზე გაანალიზებულ იქნა გს-ის მქონე პაციენტებში

სპასტიურობის, ტკივილის სიხშირისა და ინტენსივობის, ზოგადი მდგომარეობის გაუმჯობესების, ჯანმრთელობასთან დაკავშირებული ცხოვრების ხარისხის, წამლის გვერდითი მოვლენების, ფიზიკური დამოკიდებულების, ფსიქიატრიული და ნევროლოგიური დარღვევების მონაცემები CBD-ით (100 მგ/დღეში), ნაბიქსიმოლითა (2.5 მგ/დღეში) და სანტოროსით მკურნალობის ფონზე, დაავადების მიმდინარეობის მხრივ მნიშვნელოვანი გაუმჯობესების ეფექტები არ გამოვლენილა. თუმცა, აღინიშნა, რომ ამ საკმაოდ მცირერიცხოვან კვლევებში, რომლებიც საბოლოო შეფასების საშუალებას არ იძლევა,



პრეპარატები გამოყენებული იყო სტაბილურად ძალზე დაბალი დოზებით (Furgiuele et al., 2021).

მაგალითად, ზოგიერთ კვლევაში გამოყენებული იყო **საინჰალაციო ნაბიქსიმოლსი** (Nabiximols - კანაბიდიოლის სპეციფიური ექსტრაქტი, პირის ღრუს სპრეი, რომელიც დამტკიცებულია 2010 წელს, როგორც ფიტო-პრეპარატი, სავაჭრო სახელწოდებით **Sativex**, სპასტიურობისა და ტკივილის სამკურნალოდ გს-ის დროს) რომელიც შეიცავს **2,7 მგ Δ9-THC** და **2,5 მგ კანაბიდიოლს** თითო შესხურებაზე (=100 მგ/დღეში ან 1.4 მგ/კგ/დღ 70 კგ სუბიექტისთვის); სხვა მკვლევრები აღნიშნულ საინჰალაციო ნივთიერებას იყენებდნენ კიდევ უფრო დაბალი საინჰალაციო დოზებით (Sorosina et al., 2018; Mlost et al., 2020). ერთ კვლევაში გს-ის დროს, სამკურნალოდ გამოიყენებოდა კანაფის ბუნებრივი ზეთის ექსტრაქტი მაქსიმალური პერორალური დოზით 0.25 მგ/კგ/დღეში. ზეთოვანი ფორმის ექსტრაქტის ან სტანდარტიზებული კაფსულების შემადგენლობა კი იყო 2:1/Δ9-THC:CBD (კანაბიდიოლის მაქსიმალური პერორალური დოზა 0,125 მგ/კგ/დღეში ან დაახლოებით 8,75 მგ/დღეში 70 კგ სუბიექტისთვის)(Katona et al., 2005; Killestein et al., 2003).

ხელმისაწვდომი პრეკლინიკური მონაცემები სტატისტიკურად სარწმუნოდ ადასტურებენ, რომ კანაბიდიოლის შემცველი პრეპარატები წარმოადგენენ ეფექტურ იმუნომოდულატორულ სუბსტრატებს, თუმცა, მათი სამიზნე მოლეკულების სპექტრი ჯერ კიდევ სრულყოფილად არ არის შესწავლილი.

რაც შეეხება კანაბიდიოლის კლინიკურ კვლევებს როგორც ექსპერიმენტულ ცხოველებში ისე გს-ის მქონე პაციენტებში, რომლებიც საკმაოდ მცირერიცხოვანია და შესაბამისად, მტკიცებულებებიც შეზღუდული, კანაბიდიოლით მკურნალობა არ გამოირჩევა მაღალი ეფექტურობით დაავადების მიმდინარეობის კუთხით, რაც უნდა აიხსნას წამლის დაბალი თერაპიული დოზითა და მკურნალობის არაადეკვატური ხანგრძლივობით (Furgiuele et al., 2021).

მიუხედავად ამისა, ამ კვლევებმა დაადასტურა, რომ გს-ის დროს კანაბიდიოლის გამოყენება 60-84%-ით ამცირებს კუნთთა რიგიდობას, რაც პაციენტისთვის მნიშვნელოვანი უნარშემზღუდავი მდგომარეობაა. ბოლოდროინდელი კვლევებით გს-ის დროს სპასტიურობის სამკურნალოდ, მაღალი დონის მტკიცებულებზე დაყრდნობით, ყველაზე ეფექტური საშუალება სწორედ სამედიცინო კანაბინოიდები მიიჩნევა (Vadav et al., 2014; da Rovare et al., 2017).

გს-ის დროს კანაბინოიდებით სიმპტომურ მკურნალობაზე მოთხოვნა საკმაოდ დიდია და საჭიროა კიდევ უფრო ფართომასშტაბიანი, სიღრმისეული კვლევების წარმოება წამლების სრულყოფილი სარგებლიანობისა და რისკების განსასაზღვრად, და ეფექტური

რეკომენდაციების შესამუშავებლად, რითიც შესაძლებელი იქნება გს-ის მიმდინარეობის კურსის შეცვლა და სიმპტომების წარმატებული მართვა.

## დასკვნები

CBD დამატებითი თერაპიის სახით მოწოდებულია (შეტანილია გაიდლაინებში) შემდეგი ნევროლოგიური დაავადებების სამკურნალოდ როგორც დამატებითი სამკურნალო საშუალება: ეპილეფსიის დროს

- დრავეს სინდრომი,
- ლენოქს-გასტოს სინდრომი,
- კომპლექსური ტუბეროზული სკლეროზი.

გაფანტული სკლეროზის დროს

- ქრონიკული ტკივილი,
- სპასტიურობა (MS).

CBD-ის პოტენციური ეფექტურობა ვლინდება შემდეგი მგომარეობების დროს:

- დეპრესია,
- შფოთვითი აშლილობა,
- ძილის დარღვევები,
- ფსიქოზი,
- გლაუკომა,
- ტურეტის სინდრომი,

ამასთან, პაციენტები, კანაბიდიოლის მცენარეული წარმოშობის გამო, მეტად კეთილგანწყობილნი არიან კანაბინოიდური პრეპარატების მიმართ და ეს პრეპარატები ინტერპრეტირებულია, როგორც ხელსაყრელი და გვერდითი ეფექტების არმქონე ნივთიერებები.

მაშინ, როდესაც კატეგორიულად დაუშვებელია ასეთი პრეპარატებით თვითმკურნალობა, რადგან ამ პრეპარატებს, განსაკუთრებით, სხვა მედიკამენტებთან კომბინაციაში, შეიძლება თან ახლდეს მნიშვნელოვანი გვერდითი ეფექტები და არასახარბიელო შედეგები.

## კანაბიდიოლთან დაკავშირებული საკანონმდებლო აქტები მსოფლიოს სხვადასხვა ქვეყანაში

ავსტრალია

კანაბიდიოლის შემცველი წამლები გაიცემა სერტიფიცირებული ექიმის რეცეპტით (მე-4 განრიგი). წამალს პაციენტი ღებულობს ლიცენზირებულ აფთიაქში.

რეცეპტით გაცემული წამალი (განრიგი 4) თერაპიული გამოყენებისთვის შეიცავს CBD-ს ორ პროცენტს (2.0%) ან ამაზე მცირე რაოდენობით სხვა კანაბინოიდებს, რომლებიც ჩვეულებრივ გვხვდება კანაფში (მაგ.,  $\Delta 9$ -THC). მე-4 განრიგის პრეპარატი მარეგულირებელის მიხედვით არის მხოლოდ რეცეპტით გასაცემი წამალი, რომელიც უნდა დაინიშნოს ლიცენზირებული ექიმების მიერ, გამოყენებულ იქნას მათივე მიწოდებული რეკომენდაციებით და უნდა გაიცეს ფარმაცევტის მიერ, ლიცენზირებული აფთიაქიდან, რეცეპტის საფუძველზე (Freckelton, 2016).

ქვეყნის საკანონმდებლო რეგულაციების მიხედვით, ნებისმიერი გასაყიდი პროდუქტი წინასწარ უნდა იყოს დამტკიცებული უსაფრთხოების, ხარისხისა და ეფექტურობის შეფასების საფუძველზე სათანადო მარეგულირებელის მიერ და მიღებული უნდა ჰქონდეს ოფიციალური მარკეტინგული ავტორიზაცია (დეტალები მოწოდებულია TGA-ს მიერ). მცენარეული ან სინთეზური წარმოშობის წამლები ხელმისაწვდომი უნდა იყოს მხოლოდ 18 წელზე უფროსი ასაკის პირებისთვის, მაქსიმალური დღიური დოზით 60 მგ/დღეში, მისაღები მზა პროდუქტის შემცველობით  $\Delta 9$ -THC - არაუმეტეს 2%-სა, 30-დღიანი მაქსიმალური მარაგით. ავსტრალიის სახელმწიფოს მიერ ასეთი მარეგულირებელი წინადადება ეფუძნებოდა ლიტერატურის თავდაპირველ მიმოხილვას დაბალი დოზის CBD-ის უსაფრთხოების შესახებ, რომელიც გამოქვეყნდა ავსტრალიის წამლის რეგულირების დეპარტამენტის მიერ 2020 წლის აპრილში (Freckelton, 2021). რაც შეეხება ეპიდოლოგის მისი გამოყენება დამტკიცდა 2020 წლის 18 სექტემბერს ლენოქს-გასტოს და დრავეს სინდრომთან დაკავშირებული კრუნჩხვების დამხმარე თერაპიის მიზნით.

## **ბულგარეთი**

2020 წელს ბულგარეთი გახდა პირველი ქვეყანა ევროკავშირში, რომელმაც დაუშვა საკვები პროდუქტებისა და CBD შემცველი დანამატების თავისუფალი ვაჭრობა (Kirilov, et al, 2020).

## **კანადა**

2018 წლიდან კანაფის ფედერალური კანონის მიხედვით კანაბიდიოლი ლეგალიზებულია სამედიცინო მიზნით (Cox, 2018). 2019 წლიდან CBD პროდუქტების გაყიდვა შესაძლებელია მხოლოდ ავტორიზებული საცალო ვაჭრობის ან ფედერალური ლიცენზირებული ჯანდაცვის კომპანიების მიერ, რომლებიც ზღუდავს მათ ხელმისაწვდომობას ფართო მომხმარებლისთვის. ამ პერიოდიდან CBD-ის წყარო, CBD და CBD შემცველი პროდუქტები, როგორცაა კანაბიდიოლის ზეთი, იყიდება მხოლოდ ლიცენზირებულ სამედიცინო სააფთიაქო ქსელში (Gunning, et al, 2022).

2020 წლის აგვისტოს მდგომარეობით, კანაფის და კანაფისგან წარმოებული ნებისმიერი პროდუქტის (მათ შორის კანაბიდიოლი) ტრანსპორტირება კანადის საზღვარზე კანონით იკრძალება. თუ ვინმე ახორციელებს რაიმე რაოდენობის კანაფის ტრანსპორტირებას რაიმე მიზნით (მათ შორის სამედიცინო), ეს უნდა გამოცხადდეს კანადის სასაზღვრო სერვისების სააგენტოში. ამის შეუტყობინებლობა არის მძიმე სისხლის სამართლის დანაშაული (Gunning& Illes , 2021).

### ევროკავშირი

კანაბიდიოლი შეყვანილი იყო ევროკავშირის კოსმეტიკური ინგრედიენტების მონაცემთა ბაზაში (<https://ec.europa.eu/growth/tools-databases/cosing/index.cfm?fuseaction=search.results>), თუმცა, ამ სიაში მოხვედრა ერთმნიშვნელოვნად არ ნიშნავდა, რომ ეს დასახელებული პროდუქტი დამტკიცებული იყო სამედიცინო გამოყენებისთვის.

2019 წელს ევროკომისიამ CBD და სხვა კანაბინოიდები აღიარა როგორც „ახალი საკვები“, რაც იმას ნიშნავდა, რომ CBD პროდუქტებს უნდა გაეწოდებინათ ავტორიზაცია ევროკავშირის ახალი საკვების რეგულაციების მიხედვით, რომელიც აცხადებს, რომ პროდუქტი გამოყენებულ უნდა იქნას საკვებ ინგრედიენტად მხოლოდ იმ შემთხვევაში, როდესაც შეფასდება მისი უსაფრთხოება სათანადო რეგულაციებით, რომელსაც ესაჭიროება გარკვეული პერიოდი. (Albin et al., 2016; Häuser et al, 2019). აღნიშნულის საფუძველზე, ამავე წელს დაიგეგმა CBD და ყველა CBD პროდუქტის, მათ შორის CBD ზეთის უსაფრთხოების საკითხების შესწავლა, რის საფუძველზეც, ევროკომისიამ უკვე 2020 წლის დეკემბერში დაადგინა, რომ CBD არ უნდა ჩაითვალოს ნარკოტიკულ საშუალებად და შეიძლება კვალიფიცირებული იყოს როგორც უსაფრთხო პროდუქტი (Cremer-Schaeffer, 2021).

კანაბიდიოლის რამდენიმე სამრეწველო ჯიში, მაგ.: „Fedora 17“, რომელიც გამოირჩევა CBD -სა და Δ9-THC-ის მუდმივი შემცველობით, კერძოდ: CBD - დაახლოებით 1%, ხოლო Δ9-THC- 0,3%-ზე ნაკლები, დღეისათვის ლეგალიზებულია ევროპაში.

### ახალი ზელანდია

2017 წელს ზელანდიის მთავრობამ კანაფის წარმოებულებთან დაკავშირებით შეცვალა შეზღუდვების წესები და ექიმებს უკვე შეუძლიათ პაციენტებისთვის კანაბიდიოლის დანიშვნა (Fischer& Daldegan-Bueno, 2020). 2018 წლის ბოლოდან კანაბიდიოლი ამოიღეს კონტროლირებადი ნარკოტიკების სიიდან და ამ პერიოდიდან გაიცემა ექიმის რეცეპტის საფუძველზე, მაგრამ იმ შეზღუდვებით, რომ „ნარკოტიკების ბოროტად გამოყენების (სამკურნალო კანაფის) აქტის“ შესაბამისად, პრეპარატებში ტეტრაჰიდროკანაბინოლისა (Δ9-THC) და სხვა მითითებული ნივთიერებების მთლიანი ოდენობა არ უნდა აღემატებოდეს კანაბიდიოლის (CBD) რაოდენობის 2%-ს (Wilkinset al, 2020)

## შვედეთი

შვედეთში კანაბიდოლი კლასიფიცირებულია, როგორც სამედიცინო პროდუქტი თუმცა, 2019 წლის ივლისში, შვედეთის უზენაესმა სასამართლომ დაადგინა, რომ CBD ზეთი, რომელიც შეიცავს THC-ს ნებისმიერი კონცენტრაციით, ექვემდებარება კანონებს ნარკოტიკების კონტროლის შესახებ (<https://www.essentiapura.com/is-cbd-legal-in-sweden>)

## შვეიცარია

მიუხედავად იმისა, რომ შვეიცარიაში THC რჩება არალეგალურ ნივთიერებად, კანაბიდოლი არ ექვემდებარება შვეიცარიის კანონს ნარკოტიკული ნივთიერებების შესახებ, რადგან ამ ნივთიერებას არ გააჩნია ფსიქოაქტიური ეფექტები (Cattacin, 2021). აქედან გამომდინარე, კანაფის პროდუქტები, რომლებიც შეიცავს 1%-ზე ნაკლებ Δ9-THC-ს, მისი გაყიდვა-შემენა ლეგალურია შვეიცარიის ტერიტორიაზე (Duchateau et al. 2020).

## დიდი ბრიტანეთი - გაერთიანებული სამეფო

2017 წლამდე, სამედიცინო მიზნებისთვის გაყიდული კანაბიდოლის შემცველი პროდუქტები გაერთიანებული სამეფოს მარეგულირებელი ორგანოს (მედიკამენტებისა და ჯანდაცვის პროდუქტების მარეგულირებელი სააგენტო) მიერ, კლასიფიცირებული იყო, როგორც მედიკამენტი და არ შეიძლებოდა სამედიცინო მარეგულირებელი ნებართვის გარეშე მათი გაყიდვა.

2017 წლიდან კანაბიდოლი, პირის ღრუს ლორწოვანის სპრეის სახით, რომელიც შეიცავს დელტა-9-ტეტრაჰიდროკანაბინოლსაც, ხელმისაწვდომი პროდუქტია დიდ ბრიტანეთში და იყიდება რეცეპტის გარეშე გაფანტული სკლეროზის მქონე პაციენტებისთვის მძიმე სპასტიურობის შესამსუბუქებლად, როდესაც სხვა ანტისპასტიური საშუალებები არაეფექტურია (Nutt et al, 2020).

2018 წლიდან, გაერთიანებულ სამეფოში, ასევე ლეგალურია კანაბიდოლის ზეთის ყიდვა და გაყიდვა, იმ პირობით, რომ პროდუქტი არ უნდა შეიცავდეს 1 მილიგრამზე მეტ Δ9-THC-ს (Schlag, 2020).

## აშშ

ამერიკის შეერთებულ შტატებში, მცენარეული კანაბიდოლი რჩებოდა ბოროტად გამოყენების მაღალი პოტენციალის მქონე პრეპარატად („I განრიგის კონტროლირებადი ნივთიერება“), არ იყო დამტკიცებული როგორც რეცეპტით გასაცემი წამალი ან საკვები დანამატი და არ იყო დამზებული სახელმწიფოთაშორისი ვაჭრობისთვის (Mead 2017; Alharbi 2020; Perlman et al, 2021).

2018 წლის სექტემბერში, როდესაც FDA-მ დამტკიცა Epidiolex-ი ს გამოყენება ბავშვებში იშვიათი ტიპის ეპილეფსიური სინდრომების სამკურნალოდ (იხ. ზემოთ), GW Pharmaceuticals-ის მიერ (ნარკოტიკების აღსრულების ადმინისტრაცია), აღნიშნული წამალი გადატანილ იქნა V განრიგის წამლების სიაში, რომელიც გულისხმობს წამლის გამოყენებას შესაბამისი რეცეპტის გამოწერის საფუძველზე. მიუხედავად ამისა, ეპიდიოლექსი, აშშ-ს ზოგიერთ შტატში ჯერ კიდევ არ არის დაშვებული შესაბამისი კანონმდებლობის არარსებობის გამო. მაგალითად, მასაჩუსეტის შტატის სოფლის მეურნეობის რესურსების დეპარტამენტის მიერ კანაფის მცენარის მოშენება ლეგალურია სახელმწიფო კანონის თანახმად, მაგრამ CBD-ის გაყიდვა აკრძალულია როგორც საკვები ისე დანამატი ინგრედიენტის სახით (Johnson et al, 2021).

### გაერთიანებული ერების ორგანიზაცია

კანაბიდიოლი არ არის შეყვანილი ფსიქოტროპული ნივთიერებების შესახებ კონვენციაში ან გაეროს ნარკოტიკების სხვა ხელშეკრულებებში (Lipnik-Štangelj & Razinger, 2020).

### პოსტსაბჭოთა სივრცე

#### უკრაინა

2021 წლიდან უკრაინის მთავრობამ დააკანონა იზოლირებული კანაბიდიოლის (CBD) გამოყენება; გარდა ამისა, დაამტკიცა Nabiximols-ი (კანაბიდიოლის შემცველი პრეპარატი) სამედიცინო გამოყენებისთვის (Aliekperova et al., 2020).

## რეზიუმე

ფაქტია, რომ პაციენტები განსაკუთრებით მიდრეკილნი არიან კანაბიდიოლის მიმართ მისი მცენარეული წარმოშობის გამო, რაც ინტერპრეტირებულია, როგორც ხელსაყრელი და გვერდითი ეფექტების არმქონე ნივთიერება. თუმცა, ეს არ შეესაბამება სიმართლეს, რადგან თვითმკურნალობის შემთხვევებში, განსაკუთრებით, სხვა მედიკამენტებთან კომბინაციაში, აღნიშნულ პრეპარატებს შეიძლება ჰქონდეთ მნიშვნელოვანი გვერდითი ეფექტები და არასახარბიელო შედეგი.

მეორეს მხრივ, კანაფის წარმოებულებზე მთელ მსოფლიოში, სულ უფრო მზარდი მოთხოვნილებაა როგორც კოსმეტიკური, ისე სამედიცინო მიმართულებით და ეს მოთხოვნილებები გამომდინარეობს სათანადო კვალიფიციური სამეცნიერო კვლევების შედეგებიდან.

სწორედ ასეთი ხარისხიანი კვლევებზე დაყრდნობით დაუშვა FDA-მ კანაბიდიოლით მკურნალობა დამატებითი ინგრედიენტის სახით ძირითად ანტიკონვულსიურ პრეპარატებთან



ერთად ზოგიერთი ეპილეფსიური სინდრომების დროს წამლებისადმი დაუმორჩილებელი გულყრების შემთხვევაში. გაერთიანებულ სამეფოში, კანაბიდოლი ოფიციალურად შესულია გაფანტული სკლეროზის მქონე პაციენტებში სპასტიურობის მოსახსნელად. გარდა ამისა, მთელ მსოფლიოში მიმდინარეობს კვლევები კანაბიდოლის სარგებელისა და ზიანის შესახებ სხვა სამედიცინო მდგომარეობების შესასწავლად.

აღნიშნული გარემოებები იმის მიმანიშნებელია რომ საქართველოს, ახლო მომავალში აუცილებლად მოუწევს ამ საკითხებზე საერთაშორისო კონვენციების გათვალისწინება და შესაბამისი საკანონმდებლო რეგულაციების შემოღება, რომლის გადაწყვეტაც საკითხის მოუმზადებლობის შემთხვევაში განწირულია კრაზისთვის.

საქართველოში წარმოებული ეპიდემიოლოგიური კვლევების საფუძველზე, შეიძლება ვივარაუდოთ, რომ ქვეყანაში მიზანშეწონილია კანაფზე დაფუძნებული მედიკამენტების გამოყენება დაავადებულთა იმ კონტიგენტში, რომლებსაც აღნიშნებათ ფარმაკორეზისტენტული გულყრები (10 000-მდე ფიზიკრი პირი), ასევე, საქართველოში მცხოვრებ გაფანტული სკლეროზის მქონე პირებში (სავარაუდოდ, 1200-მდე ფიზიკური პირი) თუმცა, აღნიშნული საკითხი საჭიროებს სათანადო მომზადებას სამედიცინო, ჯანდაცვითი, საკანონმდებლო, პროფესიონალთა განათლების, საზოგადოების ინფორმირებულობისა და პაციენტთა უფლებების დაცვის კუთხით, რაც უნდა მომზადდეს შესაბამისი სამეცნიერო და საზოგადოებრივი კვლევების საფუძველზე.

## წინადადება

საქართველოს პარლამენტის ჯანდაცვის კომიტეტის ინიციატივით შეიქმას სამუშაო ჯგუფი სამედიცინო კანაბინოიდების საკანონმდებლო რეგულაციების შემუშავების მიზნით, რომლის შემადგენლობაშიც შევლენ:

ა) პროფესიონალი ექიმები - ქართულ პოპულაციაში კანაბინოიდების სამკურნალო თვისებების კვლევებისა და შედეგების შეფასების მიზნით, კერძოდ:

- საერთაშორისო გამოცდილების საფუძველზე ადგილობრივად გამოსაყენებელი პრეპარატების დოზებისა და მკურნალობის სქემების განსაზღვრა;
- ტიტრაციის ტემპისა და მკურნალობის ხანგრძლივობის განსაზღვრა;
- წამლის გვერდითი ეფექტების განსაზღვრა;
- მკურნალობის რეკომენდაციების მომზადება
- სამედიცინო პერსონალისთვის საგანმანათლებლო ტრენინგების მომზადება და განხორციელება

ბ) პროფესიული საზოგადოებრივი ორგანიზაციები -

- კანაბიდიოლის პრეპარატების საკითხებზე საზოგადოებრივი განწყობებისა და შეხედულებების შესაფასებელი კვლევებისთვის;
- საზოგადოების გასათვითცნობიერებლად საინფორმაციო-საგანმანათლებლო აქტივობების დაგეგმვა-განხორციელებისა და ადეკვატური საზოგადოებრივი აზრის ფორმირების მიზნით

გ) საქართველოს შრომის, ჯანმრთელობისა და სოციალური დაცვის სამინისტროს წამლის რეგულირების სააგენტო

- კანაბიდიოლის პრეპარატების მარეგულირებელი აქტების შესამუშავებლად

დ) საქართველოს პარლამენტის იურიდიული კომიტეტი

- კანაბიდიოლის სამართლებრივ საკითხებთან დაკავშირებული რეგულაციების შესამუშავებლად

ე) პაციენტთა საზოგადოებები

- კანაბიდიოლის საკითხებთან დაკავშირებით პაციენტთა შეხედულებების შესწავლისა და ანალიზის მიზნით

ვ) კანაბიდიოლის სამედიცინო საკითხებზე მომუშავე საერთაშორისო ექსპერტი/ები - კვლევების დაგეგმვისა და კანაბიდიოლის საკითხებზე მუშაობის პროცესში სუპერვიზიის მიზნით

აღნიშნული კვლევების მონაცემთა ანალიზის საფუძველზე, მულტიპროფესიული სამუშაო ჯგუფის მიერ მომზადდება საქართველოში კანაბიდიოლის მარეგულირებელი აქტები, რომელიც განხილული იქნება საკომიტეტო მოსმენებზე, შესაბამისი შენიშვნებისა და რეკომენდაციების შემდგომ კი წარედგინება საქართველოს პარლამენტს განსახილველად.

## ლიტერატურა

1. Ablin J, Ste-Marie PA, Schäfer M, Häuser W, Fitzcharles MA. Medical use of cannabis products: Lessons to be learned from Israel and Canada. *Schmerz*. 2016 Feb;30(1):3-13. doi: 10.1007/s00482-015-0083-4. PMID: 26767992.
2. Alharbi YN. Current legal status of medical marijuana and cannabidiol in the United States. *Epilepsy Behav*. 2020 Nov;112:107452. doi: 10.1016/j.yebeh.2020.107452. Epub 2020 Sep 18. PMID: 32956945.
3. Aliekperova N, Kosyachenko K, Kaniura O. Perspectives on formation of medical cannabis market in Ukraine based on holistic approach. *J Cannabis Res*. 2020 Oct 2;2(1):33. doi: 10.1186/s42238-020-00044-y. PMID: 33526139; PMCID: PMC7819340.
4. Allan GM, Ramji J, Perry D, Ton J, Beahm NP, Crisp N, Dockrill B, Dubin RE, Findlay T, Kirkwood J, Fleming M, Makus K, Zhu X, Korownyk C, Kolber MR, McCormack J, Nickel S, Noël G, Lindblad AJ. Simplified guideline for prescribing medical cannabinoids in primary care. *Can Fam Physician*. 2018 Feb;64(2):111-120. PMID: 29449241; PMCID: PMC5964385.
5. Auvin S. Lennox-Gastaut syndrome: New treatments and treatments under investigation. *Rev Neurol (Paris)*. 2020 Jun;176(6):444-447. doi: 10.1016/j.neurol.2020.01.364. Epub 2020 May 11. PMID: 32409177.
6. Baron EP, Lucas P, Eades J, Hogue O. Patterns of medicinal cannabis use, strain analysis, and substitution effect among patients with migraine, headache, arthritis, and chronic pain in a medicinal cannabis cohort. *J Headache Pain*. 2018 May 24;19(1):37. doi: 10.1186/s10194-018-0862-2. PMID: 29797104; PMCID: PMC5968020.
7. Bialer M, Johannessen SI, Koepp MJ, Levy RH, Perucca E, Tomson T, White HS. Progress report on new antiepileptic drugs: A summary of the Fourteenth Eilat Conference on New Antiepileptic Drugs and Devices (EILAT XIV). II. Drugs in more advanced clinical development. *Epilepsia*. 2018 Oct;59(10):1842-1866. doi: 10.1111/epi.14555. Erratum in: *Epilepsia*. 2019 Jan;60(1):187. PMID: 30368788.
8. Billakota S, Devinsky O, Marsh E. Cannabinoid therapy in epilepsy. *Current Opinion in Neurology*: [April 2019 - Volume 32 - Issue 2 - p 220-226](#). doi: 10.1097/WCO.0000000000000660
9. Bureau, M., Genton, P., Dravet, C. (2010). Dravet Syndrome. In: Panayiotopoulos, C.P. (eds) *Atlas of Epilepsies*. Springer, London. [https://doi.org/10.1007/978-1-84882-128-6\\_128](https://doi.org/10.1007/978-1-84882-128-6_128)
10. Camfield PR. Definition and natural history of Lennox-Gastaut syndrome. *Epilepsia* 2011;52:Suppl 5:3-9.
11. Cattacin S. L'accès légal au cannabis et les projets pilotes en Suisse [Legal access to cannabis and pilot projects in Switzerland]. *Rev Med Suisse*. 2021 Jun 9;17(742):1106-1107. French. PMID: 34106533.
12. Contin M, Mohamed S, Santucci M, Lodi MAM, Russo E, Mecarelli O, Cbd Lice Italy Study Group. Cannabidiol in Pharmacoresistant Epilepsy: Clinical Pharmacokinetic Data From an

- Expanded Access Program. *Front Pharmacol.* 2021 Mar 3;12:637801. doi: 10.3389/fphar.2021.637801. PMID: 33746760; PMCID: PMC7966506.
13. Cox C. The Canadian Cannabis Act legalizes and regulates recreational cannabis use in 2018. *Health Policy.* 2018 Mar;122(3):205-209. doi: 10.1016/j.healthpol.2018.01.009. Epub 2018 Jan 31. PMID: 29429644.
  14. Cremer-Schaeffer P. Cannabis als Medizin: Sonderregelungen sicher anwenden [Cannabis as Medicine: Safe Use of Special Regulations]. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther.* 2021 Apr;56(4):297-302. German. doi: 10.1055/a-1215-4054. Epub 2021 Apr 22. PMID: 33890261.
  15. DeGiorgio CM, Curtis A, Hertling D, Moseley BD. Sudden unexpected death in epilepsy: Risk factors, biomarkers, and prevention. *Acta Neurol Scand.* 2019 Mar;139(3):220-230. doi: 10.1111/ane.13049. Epub 2018 Dec 11. PMID: 30443951.
  16. Devinsky O, Cross JH, Laux L, Marsh E, Miller I, Nabbout R, Scheffer IE, Thiele EA, Wright S; Cannabidiol in Dravet Syndrome Study Group. Trial of Cannabidiol for Drug-Resistant Seizures in the Dravet Syndrome. *N Engl J Med.* 2017 May 25;376(21):2011-2020. doi: 10.1056/NEJMoa1611618. PMID: 28538134.
  17. Devinsky O, Marsh E, Friedman D, et al. Cannabidiol in patients with treatment-resistant epilepsy: an open-label interventional trial. *Lancet Neurol* 2016; 15: 270-8.
  18. Devinsky O, Patel AD, Cross JH, Villanueva V, Wirrell EC, Privitera M, Greenwood SM, Roberts C, Checketts D, VanLandingham KE, Zuberi SM; GWPCARE3 Study Group. Effect of Cannabidiol on Drop Seizures in the Lennox-Gastaut Syndrome. *N Engl J Med.* 2018 May 17;378(20):1888-1897. doi: 10.1056/NEJMoa1714631. PMID: 29768152.
  19. Devinsky O, Patel AD, Thiele EA, Wong MH, Appleton R, Harden CL, Greenwood S, Morrison G, Sommerville K; GWPCARE1 Part A Study Group. Randomized, dose-ranging safety trial of cannabidiol in Dravet syndrome. *Neurology.* 2018 Apr 3;90(14):e1204-e1211. doi: 10.1212/WNL.0000000000005254. Epub 2018 Mar 14. PMID: 29540584; PMCID: PMC5890607.
  20. Duchateau C, Kauffmann JM, Canfyn M, Stévigny C, De Braekeleer K, Deconinck E. Discrimination of legal and illegal Cannabis spp. according to European legislation using near infrared spectroscopy and chemometrics. *Drug Test Anal.* 2020 Sep;12(9):1309-1319. doi: 10.1002/dta.2865. Epub 2020 Jul 6. PMID: 32453873.
  21. Filippini\_G, Minozzi\_S, Borrelli\_F, Cinquini\_M, Dwan\_K. Cannabis and cannabinoids for symptomatic treatment for people with multiple sclerosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2022, Issue 5. Art. No.: CD013444. DOI:[10.1002/14651858.CD013444.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.CD013444.pub2).
  22. Fischer B, Daldegan-Bueno D. New Zealand's 'Cannabis Legalisation and Regulation Bill': an evidence-based assessment and critique of essential regulatory components towards policy outcomes. *N Z Med J.* 2020 Jul 31;133(1519):103-111. PMID: 32777801.
  23. Follow-up to the political declaration of the third high-level meeting of the General Assembly on the prevention and control of non-communicable diseases. 75<sup>th</sup> World Health Assembly;

A75/10 Add.4/Provisional agenda item 14.1/ 27 April 2022. 2.

[https://apps.who.int/gb/ebwha/pdf\\_files/WHA75/A75\\_10Add4-en.pdf](https://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA75/A75_10Add4-en.pdf)

24. Freckelton Ao Qc I. Children as voices and images for medicinal cannabis law reform. *Monash Bioeth Rev.* 2021 Dec;39(Suppl 1):4-25. doi: 10.1007/s40592-021-00139-z. Epub 2021 Oct 31. PMID: 34719005; PMCID: PMC8557259.
25. Freckelton I. MEDICINAL CANNABIS LAW REFORM IN AUSTRALIA. *J Law Med.* 2016 Mar;23(3):497-515. PMID: 27323630.
26. Friedman D, Sirven JI. Historical perspective on the medical use of cannabis for epilepsy: Ancient times to the 1980s. *Epilepsy Behav.* 2017 May;70(Pt B):298-301. doi: 10.1016/j.yebeh.2016.11.033. Epub 2017 Jan 12. PMID: 28089286.
27. Furguele A, Cosentino M, Ferrari M, Marino F. Immunomodulatory Potential of Cannabidiol in Multiple Sclerosis: a Systematic Review. *J Neuroimmune Pharmacol.* 2021 Jun;16(2):251-269. doi: 10.1007/s11481-021-09982-7. Epub 2021 Jan 25. PMID: 33492630; PMCID: PMC7829325.
28. Furguele A, Cosentino M, Ferrari M, Marino F. Immunomodulatory Potential of Cannabidiol in Multiple Sclerosis: a Systematic Review. *J Neuroimmune Pharmacol.* 2021 Jun;16(2):251-269. doi: 10.1007/s11481-021-09982-7. Epub 2021 Jan 25. PMID: 33492630; PMCID: PMC7829325.
29. Gaston TE, Ampah SB, Martina Bebin E, Grayson LP, Cutter GR, Hernando K, Szaflarski JP; UAB CBD Program. Long-term safety and efficacy of highly purified cannabidiol for treatment refractory epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2021 Apr;117:107862. doi: 10.1016/j.yebeh.2021.107862. Epub 2021 Mar 2. PMID: 33667843.
30. Global, regional, and national burden of neurological disorders, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol.* 2019;18(5):459–480. doi: 10.1016/S1474-4422(18)30499-X. See also Global health estimates 2020: Disease burden by cause, age, sex by country and by region, 2000–2019. Geneva: World Health Organization; 2020.
31. Graczyk M, Lewandowska AA, Dzierżanowski T. The Therapeutic Potential of Cannabis in Counteracting Oxidative Stress and Inflammation. *Molecules.* 2021 Jul 28;26(15):4551. doi: 10.3390/molecules26154551. PMID: 34361704; PMCID: PMC8347461.
32. Gunning M, Illes J. Coverage of medical cannabis by Canadian news media: Ethics, access, and policy. *Int J Drug Policy.* 2021 Nov;97:103361. doi: 10.1016/j.drugpo.2021.103361. Epub 2021 Jul 10. PMID: 34252784.
33. Gunning M, Rotenberg AD, Kelly LE, Crooks B, Oberoi S, Rapoport AL, Rassekh SR, Illes J. Clinician views on and ethics priorities for authorizing medical cannabis in the care of children and youth in Canada: a qualitative study. *CMAJ Open.* 2022 Mar 15;10(1):E196-E202. doi: 10.9778/cmajo.20210239. PMID: 35292477; PMCID: PMC8929429.)
34. Häuser W, Hoch E, Petzke F, Thomasius R, Radbruch L, Batra A, Sommer C, Havemann-Reinecke U. Medizinalcannabis und cannabisbasierte Arzneimittel: ein Appell an Ärzte, Journalisten, Krankenkassen und Politiker für einen verantwortungsvollen Umgang [Medicinal cannabis and cannabis-based medication: an appeal to physicians, journalists, health insurances,

- and politicians for their responsible handling]. *Schmerz*. 2019 Oct;33(5):466-470. German. doi: 10.1007/s00482-019-00409-0. PMID: 31478143.
35. Heifets, B. D., and Castillo, P. E. (2009). Endocannabinoid signaling and long-term synaptic plasticity. *Annu. Rev. Physiol.* 71, 283–306. doi: 10.1146/annurev.physiol.010908.163149
  36. Heiskala H. Community-based study of Lennox-Gastaut syndrome. *Epilepsia* 1997;38:526-31.
  37. Herkenham, M., Lynn, A. B., Johnson, M. R., Melvin, L. S., de Costa, B. R., and Rice, K. C. (1991). Characterization and localization of cannabinoid receptors in rat brain: a quantitative *in vitro* autoradiographic study. *J. Neurosci.* 11, 563–583.
  38. Jeong A, Wong M. Systemic disease manifestations associated with epilepsy in tuberous sclerosis complex. *Epilepsia*. 2016;57(9):1443-1449. doi:10.1111/epi.13467.
  39. Johnson JK, Johnson RM, Hodgkin D, Jones AA, Kritikos A, Doonan SM, Harris SK. Medical marijuana laws (MMLs) and dispensary provisions not associated with higher odds of adolescent marijuana or heavy marijuana use: A 46 State Analysis, 1991-2015. *Subst Abus*. 2021;42(4):471-475. doi: 10.1080/08897077.2021.1900986. Epub 2021 Mar 22. PMID: 33750275; PMCID: PMC8455699.
  40. Kasradze S, Alkhidze M, Lomidze G, Japaridze G, Tsiskaridze A, Zangaladze A. Perspectives of epilepsy surgery in resource-poor countries: a study in Georgia. *Acta Neurochir (Wien)*. 2015 Sep;157(9):1533-40; discussion 1540. doi: 10.1007/s00701-015-2496-3. Epub 2015 Jul 11. PMID: 26163257.
  41. Katona S, Kaminski E, Sanders H, Zajicek J. Cannabinoid influence on cytokine profile in multiple sclerosis. *Clin Exp Immunol*. 2005 Jun;140(3):580-5. doi: 10.1111/j.1365-2249.2005.02803.x. PMID: 15932522; PMCID: PMC1809378.
  42. Kim JH, Kwon SS, Kong TY, Cheong JC, Kim HS, In MK, Lee HS. AM-2201 Inhibits Multiple Cytochrome P450 and Uridine 5'-Diphospho-Glucuronosyltransferase Enzyme Activities in Human Liver Microsomes. *Molecules*. 2017 Mar 10;22(3):443. doi: 10.3390/molecules22030443. PMID: 28287454; PMCID: PMC6155437.
  43. Kirilov B, Zhelyazkova M, Petkova-Gueorguieva E, Momekov G. Regulation and marketing of cannabidiol-containing products in European countries. Pharmacists' knowledge in Bulgaria. *Biotechnology & Biotechnological Equipment* 2020;34(1):1158-1165. DOI: 10.1080/13102818.2020.1824620.
  44. Klein, T. W. (2005). Cannabinoid-based drugs as anti-inflammatory therapeutics. *Nat. Rev. Immunol.* 5, 400–411. doi: 10.1038/nri1602
  45. Kobulashvili T, Lomidze G, Kasradze S, Sander JW. Premature mortality in a Georgian cohort of people with epilepsy. *Epilepsy Res*. 2013 Dec;107(3):318-22. doi: 10.1016/j.epilepsyres.2013.09.005. Epub 2013 Sep 30. PMID: 24135195.
  46. Ladha KS, Ajrawat P, Yang Y, Clarke H. Understanding the Medical Chemistry of the Cannabis Plant is Critical to Guiding Real World Clinical Evidence. *Molecules*. 2020 Sep 4;25(18):4042. doi: 10.3390/molecules25184042. PMID: 32899678; PMCID: PMC7570835.



47. Lewis-Bakker, M.M.; Yang, Y.; Vyawahare, R.; Kotra, L.P. Extractions of Medical Cannabis Cultivars and the Role of Decarboxylation in Optimal Receptor Responses. *Cannabis Cannabinoid Res.* **2019**, *4*, 183–194.
48. Lipnik-Štangelj M, Razinger B. A regulatory take on cannabis and cannabinoids for medicinal use in the European Union. *Arh Hig Rada Toksikol.* 2020 Mar 1;71(1):12-18. doi: 10.2478/aiht-2020-71-3302. PMID: 32597142; PMCID: PMC7837236.
49. Lomidze G, Kasradze S, Kvernadze D, Okujava N, Toidze O, de Boer HM, Dua T, Sander JW. The prevalence and treatment gap of epilepsy in Tbilisi, Georgia. *Epilepsy Res.* 2012 Feb;98(2-3):123-9. doi: 10.1016/j.eplesyres.2011.08.021. Epub 2011 Sep 29. PMID: 21959334.
50. Lu HC, Mackie K. An Introduction to the Endogenous Cannabinoid System. *Biol Psychiatry.* 2016 Apr 1;79(7):516-25. doi: 10.1016/j.biopsych.2015.07.028. Epub 2015 Oct 30. PMID: 26698193; PMCID: PMC4789136.
51. Marsicano, G., and Kuner, R. (2008). "Anatomical distribution of receptors, ligands and enzymes in the brain and in the spinal cord: circuitries and neurochemistry," in *Cannabinoids and The Brain*, ed. A. Köfalvi (Boston, MA: Springer US), 161–201.
52. Mead A. The legal status of cannabis (marijuana) and cannabidiol (CBD) under U.S. law. *Epilepsy Behav.* 2017 May;70(Pt B):288-291. doi: 10.1016/j.yebeh.2016.11.021. Epub 2017 Feb 4. PMID: 28169144.
53. Meccariello R, Santoro A, D'Angelo S, Morrone R, Fasano S, Viggiano A, Pierantoni R. The Epigenetics of the Endocannabinoid System. *Int J Mol Sci.* 2020 Feb 7;21(3):1113. doi: 10.3390/ijms21031113. PMID: 32046164; PMCID: PMC7037698.
54. Mechoulam R, Peters M, Murillo-Rodriguez E, Hanus LO. Cannabidiol--recent advances. *Chem Biodivers.* 2007 Aug;4(8):1678-92. doi: 10.1002/cbdv.200790147. PMID: 17712814; Silvestro S, Schepici G, Bramanti P, Mazzon E. Molecular Targets of Cannabidiol in Experimental Models of Neurological Disease. *Molecules.* 2020 Nov 7;25(21):5186. doi: 10.3390/molecules25215186. PMID: 33171772; PMCID: PMC7664437.
55. Miller I, Scheffer IE, Gunning B, Sanchez-Carpintero R, Gil-Nagel A, Perry MS, Saneto RP, Checketts D, Dunayevich E, Knappertz V; GWPCARE2 Study Group. Dose-Ranging Effect of Adjunctive Oral Cannabidiol vs Placebo on Convulsive Seizure Frequency in Dravet Syndrome: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol.* 2020 May 1;77(5):613-621. doi: 10.1001/jamaneurol.2020.0073. Erratum in: *JAMA Neurol.* 2020 May 1;77(5):655. PMID: 32119035; PMCID: PMC7052786.
56. Mlost J, Bryk M, Starowicz K. Cannabidiol for Pain Treatment: Focus on Pharmacology and Mechanism of Action. *Int J Mol Sci.* 2020 Nov 23;21(22):8870. doi: 10.3390/ijms21228870. PMID: 33238607; PMCID: PMC7700528.
57. Nichols JM, Kaplan BLF. Immune Responses Regulated by Cannabidiol. *Cannabis Cannabinoid Res.* 2020 Feb 27;5(1):12-31. doi: 10.1089/can.2018.0073. PMID: 32322673; PMCID: PMC7173676.

58. Nutt D, Bazire S, Phillips LD, Schlag AK. So near yet so far: why won't the UK prescribe medical cannabis? *BMJ Open*. 2020 Sep 21;10(9):e038687. doi: 10.1136/bmjopen-2020-038687. Erratum in: *BMJ Open*. 2022 Mar 10;12(3):e038687corr1. PMID: 32958492; PMCID: PMC7507889.
59. Panayiotopoulos C. Epileptic encephalopathies in infancy and early childhood in which the epileptiform abnormalities may contribute to progressive dysfunction. In: Panayiotopoulos C, ed. *The epilepsies: seizures, syndromes and management*. Oxfordshire, United Kingdom: Bladon Medical Publishing, 2005: 137-206.
60. Perlman AI, McLeod HM, Ventresca EC, Salinas MG, Post PJ, Schuh MJ, Abu Dabrh AM. Medical Cannabis State and Federal Regulations: Implications for United States Health Care Entities. *Mayo Clin Proc*. 2021 Oct;96(10):2671-2681. doi: 10.1016/j.mayocp.2021.05.005. PMID: 34607636.
61. Perry MS. Don't Fear the Reefer-Evidence Mounts for Plant-Based Cannabidiol as Treatment for Epilepsy. *Epilepsy Curr*. 2019 Mar-Apr;19(2):93-95. doi: 10.1177/1535759719835671. PMID: 30955420; PMCID: PMC6610406.
62. Pertwee RG. Pharmacology of cannabinoid CB1 and CB2 receptors. *Pharmacol Ther*. 1997;74(2):129-80. doi: 10.1016/s0163-7258(97)82001-3. PMID: 9336020.
63. Pertwee, R.G.; Cascio, M.G. *Handbook of Cannabis*; Pertwee, R., Ed.; Oxford Scholarship Online: Oxford, UK, 2014; pp. 115–136.
64. Perucca E, Bialer M. Critical Aspects Affecting Cannabidiol Oral Bioavailability and Metabolic Elimination, and Related Clinical Implications. *CNS Drugs*. 2020 Aug;34(8):795-800. doi: 10.1007/s40263-020-00741-5. PMID: 32504461.
65. Peyravian N, Deo S, Daunert S, Jimenez JJ. Cannabidiol as a Novel Therapeutic for Immune Modulation. *Immunotargets Ther*. 2020 Aug 18;9:131-140. doi: 10.2147/ITT.S263690. PMID: 32903924; PMCID: PMC7445536.
66. Porter B, Marie BS, Milavetz G, Herr K. Cannabidiol (CBD) Use by Older Adults for Acute and Chronic Pain. *J Gerontol Nurs*. 2021 Jul;47(7):6-15. doi: 10.3928/00989134-20210610-02. Epub 2021 Jul 1. PMID: 34191653; PMCID: PMC8344100.
67. Poudel S, Quinonez J, Choudhari J, Au ZT, Paesani S, Thiess AK, Ruxmohan S, Hosameddin M, Ferrer GF, Michel J. Medical Cannabis, Headaches, and Migraines: A Review of the Current Literature. *Cureus*. 2021 Aug 24;13(8):e17407. doi: 10.7759/cureus.17407. PMID: 34589318; PMCID: PMC8459575.
68. Preuss CV, Kalava A, King KC. Prescription of Controlled Substances: Benefits and Risks. 2022 Mar 13. In: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. PMID: 30726003.
69. da Rovare VP, Magalhães GPA, Jardini GDA, Beraldo ML, Gameiro MO, Agarwal A, Luvizutto GJ, Paula-Ramos L, Camargo SEA, de Oliveira LD, Bazan R, El Dib R. Cannabinoids for spasticity due to multiple sclerosis or paraplegia: A systematic review and meta-analysis of randomized

- clinical trials. *Complement Ther Med*. 2017 Oct;34:170-185. doi: 10.1016/j.ctim.2017.08.010. Epub 2017 Aug 26. PMID: 28917371.
70. Russo EB. Cannabis and epilepsy: An ancient treatment returns to the fore. *Epilepsy Behav*. 2017 May;70(Pt B):292-297. doi: 10.1016/j.yebeh.2016.09.040. Epub 2016 Dec 15. PMID: 27989385.
  71. Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, et al.. ILAE classification of the epilepsies: position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2017;58(4):512-521. doi: 10.1111/epi.13709
  72. Schilling JM, Hughes CG, Wallace MS, Sexton M, Backonja M, Moeller-Bertram T. Cannabidiol as a Treatment for Chronic Pain: A Survey of Patients' Perspectives and Attitudes. *J Pain Res*. 2021 May 5;14:1241-1250. doi: 10.2147/JPR.S278718. PMID: 33981161; PMCID: PMC8107012.
  73. Schlag AK. An Evaluation of Regulatory Regimes of Medical Cannabis: What Lessons Can Be Learned for the UK? *Med Cannabis Cannabinoids*. 2020 Jan 15;3(1):76-83. doi: 10.1159/000505028. PMID: 34676342; PMCID: PMC8489334.
  74. Sorosina M, Clarella F, Ferre L, Osiceanu AM, Unal NT, Mascia E, Martinelli V, Comi G, Benigni F, Esposito F, Martinelli Boneschi F (2018) Clinical response to nabiximols correlates with the downregulation of immune pathways in multiple sclerosis. *Eur J Neurol* 25:e934–e970
  75. Straiker, A., Wager-Miller, J., Hutchens, J., and Mackie, K. (2012). Differential signalling in human cannabinoid CB<sub>1</sub> receptors and their splice variants in autaptic hippocampal neurones. *Br. J. Pharmacol*. 165, 2660–2671. doi: 10.1111/j.1476-5381.2011.01744.x
  76. Strzelczyk A, Schubert-Bast S. Expanding the Treatment Landscape for Lennox-Gastaut Syndrome: Current and Future Strategies. *CNS Drugs*. 2021 Jan;35(1):61-83. doi: 10.1007/s40263-020-00784-8. Epub 2021 Jan 21. PMID: 33479851; PMCID: PMC7873005.
  77. Sugiura T., Kondo S., Sukagawa A., Nakane S., Shinoda A., Itoh K., Yamashita A., Waku K. 2-Arachidonoylglycerol: A possible endogenous cannabinoid receptor ligand in brain. *Biochem. Biophys. Res. Commun*. 1995;215:89–97. doi: 10.1006/bbrc.1995.2437.
  78. Szaflarski JP, Bebin EM, Cutter G, DeWolfe J, Dure LS, Gaston TE, Kankirawatana P, Liu Y, Singh R, Standaert DG, Thomas AE, Ver Hoef LW; UAB CBD Program. Cannabidiol improves frequency and severity of seizures and reduces adverse events in an open-label add-on prospective study. *Epilepsy Behav*. 2018 Oct;87:131-136. doi: 10.1016/j.yebeh.2018.07.020. Epub 2018 Aug 9. PMID: 30100226.
  79. Thiele EA, Bebin EM, Bhathal H, Jansen FE, Kotulska K, Lawson JA, O'Callaghan FJ, Wong M, Sahebkar F, Checketts D, Knappertz V; GWPCARE6 Study Group. Add-on Cannabidiol Treatment for Drug-Resistant Seizures in Tuberous Sclerosis Complex: A Placebo-Controlled Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol*. 2021 Mar 1;78(3):285-292. doi: 10.1001/jamaneurol.2020.4607. PMID: 33346789; PMCID: PMC7754080.
  80. Tomson T, Walczak T, Sillanpaa M, Sander JW. Sudden unexpected death in epilepsy: a review of incidence and risk factors. *Epilepsia*. 2005;46 Suppl 11:54-61. doi: 10.1111/j.1528-1167.2005.00411.x. PMID: 16393182.

81. Qian WJ, Yin N, Gao F, Miao Y, Li Q, Li F, Sun XH, Yang XL, Wang Z. Cannabinoid CB1 and CB2 receptors differentially modulate L- and T-type Ca<sup>2+</sup> channels in rat retinal ganglion cells. *Neuropharmacology*. 2017 Sep 15;124:143-156. doi: 10.1016/j.neuropharm.2017.04.027. Epub 2017 Apr 18. PMID: 28431968.
82. Vasincu A, Rusu RN, Ababei DC, Larion M, Bild W, Stanciu GD, Solcan C, Bild V. Endocannabinoid Modulation in Neurodegenerative Diseases: In Pursuit of Certainty. *Biology (Basel)*. 2022 Mar 14;11(3):440. doi: 10.3390/biology11030440. PMID: 35336814; PMCID: PMC8945712.
83. WHO Epilepsy; 9 February, 2022. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/epilepsy#:~:text=Globally%2C%20an%20estimated%205%20million,as%20139%20per%20100%20000>.
84. WHO, 24 January 2019. Cannabis recommendations.. <https://www.who.int/publications/m/item/ecdd-41-cannabis-recommendations>
85. Wilkins C, Rychert M. Assessing New Zealand's Cannabis Legalization and Control Bill: prospects and challenges. *Addiction*. 2021 Feb;116(2):222-230. doi: 10.1111/add.15144. Epub 2020 Jul 4. PMID: 32621400; Kanniah G, Kumar S. Cannabis legalisation: should doctors be concerned? *N Z Med J*. 2021 Jun 25;134(1537):84-90. PMID: 34239164.
86. Wu, E., et. al. (2015). Incidence of Dravet Syndrome in a US Population. *Pediatrics* 136(5): 1310-e1315. doi: 10.1542/peds.2015-1807. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4621800/>
87. Yang, Y.; Vyawahare, R.; Lewis-Bakker, M.; Clarke, H.A.; Wong, A.H.C.; Kotra, L.P. Bioactive Chemical Composition of Cannabis Extracts and Cannabinoid Receptors.
88. Yadav V, Bever C Jr, Bowen J, Bowling A, Weinstock-Guttman B, Cameron M, Bourdette D, Gronseth GS, Narayanaswami P. Summary of evidence-based guideline: complementary and alternative medicine in multiple sclerosis: report of the guideline development subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2014 Mar 25;82(12):1083-92. doi: 10.1212/WNL.0000000000000250. PMID: 24663230; PMCID: PMC3962995.