

# Применение каннабиноидов на примере эпилепсии: медицинские, социальные и юридические аспекты

Акжигитов Р.Г.<sup>1</sup>, Почигаева К.И.<sup>1</sup>, Ридер Ф.К.<sup>1</sup>, Теплышова А.М.<sup>1</sup>,  
Дедаев С.И.<sup>1</sup>, Шпак И.А.<sup>1</sup>, Пашнин Е.В.<sup>1</sup>, Гехт А.Б.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>ГБУЗ «Научно-практический психоневрологический центр им. З.П. Соловьева» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва; <sup>2</sup>ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

<sup>1</sup>Россия, 115419, Москва, ул. Донская, 43; <sup>2</sup>Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1

В обзоре приведены исторические сведения о медицинском использовании каннабиноидов от древности до наших дней. Представлены наиболее часто встречающиеся показания к их применению в неврологии, онкологии и психиатрии для лечения таких социально значимых заболеваний, как эпилепсия, болевые синдромы, спастичность, в том числе при рассеянном склерозе, болезни Паркинсона, депрессии, шизофрении, деменции и др. Отражены данные наиболее масштабных и доказательных исследований применения каннабиноидов для лечения эпилепсии. Представлены основные механизмы действия этих препаратов, сведения об эффективности и безопасности, возможных нежелательных явлениях. Обсуждаются ограничения и юридические аспекты. Как показывают данные систематических обзоров и метаанализов, на сегодняшний день в мире накоплено достаточно положительных результатов исследований, которые свидетельствуют об обоснованности медицинского применения каннабиноидов. Вместе с тем необходимы экспериментальные и клинические работы по дальнейшему изучению механизмов их действия, особенностей фармакокинетики и фармакодинамики, их эффективности и безопасности при многих тяжелых и инвалидизирующих заболеваниях

**Ключевые слова:** каннабис; каннабиноиды; эндогенная каннабиноидная система; каннабиноидные рецепторы.

**Контакты:** Ренат Гаясович Акжигитов; [barms@yandex.ru](mailto:barms@yandex.ru)

**Для ссылки:** Акжигитов РГ, Почигаева КИ, Ридер ФК и др. Применение каннабиноидов на примере эпилепсии: медицинские, социальные и юридические аспекты. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2020;12(4):125–130. DOI: 10.14412/2074-2711-2020-4-125-130

## *The use of cannabinoids in epilepsy as an example: medical, social, and legal aspects*

*Akzhigitov R.G.<sup>1</sup>, Pochigayeva K.I.<sup>1</sup>, Rider F.K.<sup>1</sup>, Teplyshova A.M.<sup>1</sup>, Dedayev S.I.<sup>1</sup>, Shpak I.A.<sup>1</sup>, Pashnin E.V.<sup>1</sup>, Gekht A.B.<sup>1,2</sup>*

<sup>1</sup>Z.P. Solovyev Research and Practical Psychoneurology Center, Moscow Healthcare Department, Moscow;

<sup>2</sup>N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow

<sup>1</sup>43, Donskaya St., Moscow 115419, Russia; <sup>2</sup>1, Ostrovityanov St., Moscow 117997, Russia

The review provides historical information on the medical use of cannabinoids from antiquity to the present day. It presents the most common indications for their use in neurology, oncology, and psychiatry for the treatment of social diseases, such as epilepsy, pain syndromes, spasticity, including multiple sclerosis, Parkinson's disease, depression, schizophrenia, dementia, etc. There are data of the largest-scale and evidence-based studies using cannabinoids to treat epilepsy. The paper depicts the main mechanisms of action of these drugs and gives information about their efficacy and safety, as well as possible adverse events. Limitations and legal aspects are discussed. Systematic reviews and meta-analyses show that today there have been sufficient positive study results worldwide, indicating the validity of the medical use of cannabinoids. At the same time, experimental and clinical studies are needed to further investigate the mechanisms of action of cannabinoids, the characteristics of their pharmacokinetics and pharmacodynamics, efficacy and safety for many severe and disabling diseases.

**Keywords:** cannabis; cannabinoids; endogenous cannabinoid system; cannabinoid receptors.

**Contact:** Renat Gayasovich Akzhigitov; [barms@yandex.ru](mailto:barms@yandex.ru)

**For reference:** Akzhigitov RG, Pochigayeva KI, Rider FK, et al. The use of cannabinoids in epilepsy as an example: medical, social, and legal aspects. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2020;12(4):125–130. DOI: 10.14412/2074-2711-2020-4-125-130

## Историческая справка

Упоминания о применении семян конопли (лат. *Cannabis*; каннабис) в лечебных целях сохранились в источниках второго тысячелетия до н. э., в том числе в древних египетских и индийских манускриптах [1, 2]. В шумерских и аккадских текстах 1800-х годов до н. э. упоминается применение каннабиса для лечения «ночных конвульсий» [3].

В первой китайской фармакопее, написанной в I в. н. э., и в рукописях греческих врачей Педания Диоскорида

и Клавдия Галена (соответственно I и II вв. н. э.) описываются многочисленные медицинские показания к применению конопли, в том числе ревматические боли, запоры, малярия, расстройства репродуктивной системы у женщин и др. [2, 4]. Согласно арабским рукописям VIII в. н. э., конопля применялась в качестве обезболивающего, противовоспалительного, противогельминтного, мочегонного средства, при заболеваниях кожи, а также, уже в XI в. н. э., для лечения эпилепсии [5].

В Европе конопля стала применяться в медицинских целях в XIX в., когда ирландский врач Уильям Б. О'Шонесси, порабативший в Калькутте, стал использовать настой из *Cannabis indica* для обезболивания, в качестве миорелаксанта, противосудорожного средства [2, 3]. В Великобритании с 1840-х годов этот настой рекомендовали для лечения и профилактики мигрени [2]. Каннабис свободно использовался в медицине в Европе и США до начала XX в.

Однако с течением времени появилась проблема зависимости и злоупотребления каннабисом, что привело к внедрению и постепенному усилению контроля за выращиванием и оборотом конопли. В 1906 г. в США был введен законодательный акт (Pure Food and Drug Act) регулирующий производство и маркировку лекарственных средств, вызывающих зависимость. В 1941 г. препараты каннабиса были исключены из американской фармакопеи (United States Pharmacopoeia and National Formulary) из-за риска формирования зависимости и отсутствия достаточных доказательных данных об их эффективности и безопасности [2, 6, 7].

В 1961 г. применение каннабиса было ограничено на международном уровне в рамках Единой конвенции о наркотических средствах [8], подписанной в том числе правительством СССР. Сегодня в России марихуана занесена в список I запрещенных веществ (Федеральный закон «О наркотических средствах и психотропных веществах» от 08.01.1998 № 3-ФЗ).

Вместе с тем, учитывая многовековой опыт медицинского применения конопли, а также появление в медицинской литературе описаний случаев успешного лечения различных заболеваний, несмотря на введенные ограничения, в 40–60-х годах прошлого века медицинским сообществом начаты активные исследования свойств каннабиноидов и были синтезированы первые препараты [3, 9].

## Активные вещества (каннабиноиды) и лекарственные препараты

В соцветиях и семенах каннабиса содержится более 100 различных активных веществ (фитоканнабиноидов), однако в наиболее значительном количестве присутствуют каннабидиол и дельта-9-тетрагидроканнабинол (тетрагидроканнабинол) [10].

Каннабидиол был выделен первым в 1940 г. и синтезирован в 1963 г. [11, 12]. Тетрагидроканнабинол, обладающий наибольшим психотропным действием среди каннабиноидов, был впервые выделен в 1964 г. и синтезирован в 1971 г. [13, 14].

По данным исследований, эти каннабиноиды быстрее всего поступают в организм при их курении или ингаляции, при этом их действие длится несколько часов. При приеме внутрь каннабиноиды сохраняются в крови более суток [15, 16].

Помимо растительных каннабиноидов и их синтетических аналогов, существуют также выделенные в 1990-х годах из тканей животных препараты эндоканнабиноидов, которые синтезируются в самом организме и являются частью эндоканнабиноидной системы. Кроме того, с середины 1990-х годов было синтезировано множество новых веществ со свойствами каннабиноидов, которые до

сих пор остаются недостаточно изученными. Вместе с тем некоторые из них входят в состав курительных смесей (спайсов).

В настоящее время существуют следующие лекарственные препараты, зарегистрированные в некоторых странах для отдельных медицинских показаний:

### 1. Таблетированные формы для приема внутрь:

- Дронабинол (Dronabinol, Marinol®, США) – синтетический препарат, содержащий по 2,5; 5 или 10 мг тетрагидроканнабинола. Одобрен в США для лечения тошноты и рвоты при химиотерапии, а также при ВИЧ-ассоциированной анорексии и потере массы тела.
- Набилон (Nabilone, Cesamet®, США) – синтетический препарат, содержащий по 0,25; 0,5 и 1 мг аналога тетрагидроканнабинола. Препарат одобрен в США для лечения тошноты и рвоты при химиотерапии.

### 2. Настои и спреи для приема внутрь или сублингвально:

- Эпидиолекс (Epidiolex®, GW Pharmaceuticals, Великобритания) – препарат из растительного сырья, содержащий 2,7 мг тетрагидроканнабинола и 2,5 мг каннабидиола с примесью других каннабиноидов, флавоноидов и терпеноидов [2].
- Экстракт каннабиса (Cannador®, IKF, Германия), содержащий тетрагидроканнабинол и каннабидиол в соотношении 2,5:1,25 мг [17].
- Сублингвальный спрей Сативекс (Nabiximols, Sativex®, GW Pharmaceuticals, Великобритания) содержащий тетрагидроканнабинол и каннабидиол в соотношении 2,7:2,5 мг [17].

### 3. Ингалятор с термическим дозатором Syqe Inhaler Echo (Syqe Medical, Израиль) содержащий 19,9% дронабинола (тетрагидроканнабинола), 0,1% каннабидиола и 0,2% каннабинола [18].

## Механизмы действия

Действие каннабиноидов в организме опосредовано их связыванием с рецепторами эндоканнабиноидной системы. Выделено два основных вида каннабиноидных рецепторов – CB1 и CB2 [19]. В нервной системе преимущественно встречается CB1-рецептор, находящийся в коре головного мозга, гиппокампе, базальных ганглиях, мозжечке, а также в периферических сенсорных нервах и вегетативной нервной системе. Также этот рецептор присутствует в некоторых внутренних органах, сердце и кровеносных сосудах. CB2-рецепторы в большом количестве имеются в органах иммунной системы и органах кроветворения [19–22].

Каннабиноиды могут проявлять следующие свойства:

- модуляция выброса нейромедиаторов (в том числе гамма-аминомасляной кислоты, глутамата, серотонина, дофамина и др.) [19];
- противоэпилептическое действие [23, 24];
- вазодилатация [25];
- активация NO-синтазы [26];
- противовоспалительное и нейропротективное действие [27];
- влияние на регуляцию миграции стволовых клеток [28].

### Нежелательные явления

В клинических исследованиях препаратов каннабиноидов, при строгом контроле за дозой и длительностью приема, отмечена их хорошая переносимость, серьезные нежелательные явления наблюдались очень редко. Вместе с тем, как подчеркивается в литературе, злоупотребление этими веществами, особенно малоизученными синтетическими соединениями, может приводить к значительным нежелательным эффектам, в том числе требующим лечения [2, 29].

В рамках клинических испытаний отмечены следующие нежелательные явления:

- тошнота;
- повышенная слабость и сонливость;
- изменения настроения или поведения;
- суицидальные мысли или галлюцинации;
- головокружение или вазовагальные явления;
- усталость;
- психические симптомы (при высоких дозах);
- нарушение памяти;
- преходящее нарушение когнитивных функций;
- привыкание;
- формирование зависимости.

До настоящего времени активно продолжается изучение свойств каннабиноидов в экспериментальных и клинических исследованиях с целью получения убедительных данных об их эффективности и безопасности в лечении определенных заболеваний [2, 9, 10].

### Возможность применения

С учетом механизмов действия и существующих экспериментальных данных, в настоящее время идет активное изучение применения препаратов конопли при следующих заболеваниях и состояниях, имеющих высокое медико-социальное значение:

- эпилепсия;
- мигрень и хроническая головная боль;
- хронические болевые синдромы, в частности невропатическая боль;
- болевые синдромы и спастичность при рассеянном склерозе;
- болезнь Паркинсона и другие экстрапирамидные нарушения;
- болевые синдромы при онкологических заболеваниях;
- тошнота, связанная с химиотерапией при онкологических заболеваниях;
- психические расстройства: шизофрения, деменция и др.

Следует отметить, что эпилепсия, мигрень, рассеянный склероз и болезнь Паркинсона входят в число 10 наиболее значимых болезней (по данным исследования глобального бремени неврологических заболеваний) [30].

### Применение каннабиноидов при эпилепсии

Противоэпилептический эффект каннабиноидов был показан на различных экспериментальных моделях, включая модель максимального электрошока [31], пентилтетразоловую модель [31–33], пилокарпиновую [33, 34], пенициллиновую [34], аудиогенную [31, 33],

6-герцевую [35], кобальтовую [36] и каинатную [37]. Механизмы противоэпилептического эффекта каннабиноидов продолжают активно изучаться [38]. Результаты многих экспериментальных работ свидетельствуют о защитной роли эндогенной каннабиноидной системы мозга при эпилепсии.

### Эффективность и безопасность применения каннабиноидов при эпилепсии

Результаты первой попытки применения каннабиноидов при эпилепсии были опубликованы Davis and Ramsey в 1949 г., почти сразу после получения первого синтетического каннабиноида тетрагидроканнабинола из семян конопли [3]. У двоих из пяти детей с эпилепсией и выраженными когнитивными нарушениями было отмечено улучшение, а у одного – ухудшение состояния [39].

В связи с ростом курения марихуаны в мире в 1960–1970-е годы появились публикации, в которых описывалось как улучшение, так и ухудшение состояния больных эпилепсией на фоне курения [40–44]. На основании Кокрейновского обзора 2012 г., в который вошли только четыре исследования, проведенных на небольшом количестве пациентов, с низким уровнем доказательности и различающиеся по дизайну, был сделан вывод о безопасности применения каннабиноидов в течение короткого периода времени, подтвердить же их эффективность при эпилепсии не удалось [45].

Тем не менее, согласно M.R. Cilio и соавт. [46], пациенты и их родители принимают решение использовать каннабиноиды по следующим причинам:

- 1) усиленный интерес к данной проблеме со стороны средств массовой информации и интернет-сообщества;
- 2) сообщения о случаях успешного использования этих веществ у детей;
- 3) вера в то, что лечение препаратами природного происхождения более безопасно и эффективно.

Наглядным примером служит случай с девочкой Шарлоттой из штата Колорадо, с фармакорезистентным синдромом Драве и значительным отставанием в развитии, ставшей героиней сюжета компании CNN, у которой применение каннабиноидов привело к снижению числа приступов более чем на 90% за 3 мес, в результате чего она вновь стала развиваться, при этом частота приступов сократилась до двух-трех ночных приступов в месяц [47]. Еще в одной публикации был описан 10-месячный мальчик с фармакорезистентными злокачественными мигрирующими парциальными приступами младенчества, родители которого самостоятельно приняли решение добавить каннабиноиды в качестве дополнительной терапии. Со слов родителей, через 2 нед после начала лечения их сын «как будто родился заново» и смог начать есть самостоятельно [48].

В результате в США в ряде случаев семьи с детьми с тяжелыми формами эпилепсии переселяются в те штаты, где разрешено использование каннабиноидов.

С.А. Press и соавт. [49] провели ретроспективный анализ амбулаторных карт и историй болезни 75 детей и подростков до 18 лет с эпилепсией, которые получали каннабиноиды внутрь для лечения эпилепсии. О положи-

тельном влиянии препарата на частоту приступов сообщили 57% родителей, в 33% случаев количество приступов снизилось более чем на 50%. У 11% детей, по мнению родителей, улучшались концентрация внимания, речевые и двигательные навыки. Наиболее часто встречающимися побочными эффектами были сонливость (12% случаев) и нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта (11%).

По данным проведенного на Facebook Стэнфордским университетом США опроса родителей детей с фармакорезистентной эпилепсией, у 16 из 19 детей (в 84% случаев) отмечалось уменьшение количества приступов на фоне применения каннабиноидов, при этом в 50% частота приступов снижалась на 80% и более [50]. Родители также отметили улучшение фона настроения, концентрации внимания и качества сна у детей. Похожие данные (снижение частоты приступов в 85% случаев) были получены при проведении аналогичного опроса на Facebook учеными Калифорнийского университета в Лос-Анжелесе [51].

Безусловно, несмотря на то что на основании подобных опросов нельзя делать научно обоснованные выводы, в целом можно говорить об убежденности большинства родителей в эффективности каннабиноидов в лечении эпилепсии у детей [51].

В 2014 г. журналом *Epilepsia* Всемирной противосудорожной лиги был проведен онлайн-опрос 776 человек, врачей (в том числе неврологов) и пациентов, который касался их информированности и отношения к возможному использованию медицинской марихуаны и каннабиноидов у людей с тяжелой эпилепсией; 34% врачей отметили, что они знакомы с достаточным количеством данных о безопасности, 28% — об эффективности, и 48% одобрили лечение фармакорезистентной эпилепсии каннабиноидами. Среди пациентов 96% опрошенных ответили, что знают достаточно о безопасности, 95% — об эффективности препаратов, а за их применение при фармакорезистентной эпилепсии высказались 98% больных [52].

Таким образом, большинство лабораторных и экспериментальных исследований подтверждают наличие проти-

возеиплептических свойств у каннабиноидов. Фармакокинетические и фармакодинамические свойства каннабиноидов требуют дальнейшего изучения [39, 53, 54].

В последние годы в мире проводится ряд исследований по применению каннабиноидов у пациентов с тяжелыми формами детской эпилепсии (синдром Драве, синдром Леннокса–Гасто, синдром ломкой X-хромосомы, эпилепсия с инфантильными спазмами, туберозный склероз и др.) [51, 54–62]. С учетом тяжести состояния и прогноза у таких детей, высокого уровня смертности и тяжелой инвалидизации, наличия у них фармакорезистентности даже при применении высоких доз противосудорожных препаратов, проблема поиска новых лекарств для них является высоко актуальной и наблюдаемый положительный эффект каннабиноидов имеет большое значение.

Важно подчеркнуть, что необходимы дальнейшие исследования с целью разработки препарата с оптимальным соотношением каннабидиола и тетрагидроканнабинола, определения режима введения и дозы, вероятных побочных эффектов при длительном применении, в том числе влияния на когнитивные и психические функции, двигательную активность, а также возможность формирования зависимости [63].

#### Заключение

В настоящем обзоре отражены данные наиболее масштабных и доказательных исследований применения каннабиноидов для лечения эпилепсии. Представлены основные механизмы действия этих препаратов, сведения об эффективности и безопасности, возможных нежелательных явлениях. Как показывают данные систематических обзоров и метаанализов, на сегодняшний день в мире накоплено достаточно положительных результатов исследований, которые свидетельствуют об обоснованности медицинского применения каннабиноидов. Вместе с тем необходимы экспериментальные и клинические работы по дальнейшему изучению их механизмов действия, особенностей фармакокинетики и фармакодинамики, их эффективности и безопасности при многих тяжелых и инвалидизирующих заболеваниях.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Russo EB. History of cannabis and its preparations in saga, science, and sobriquet. *Chem Biodivers*. 2007;4(8):1614-48. doi: 10.1002/cbdv.200790144
2. Baron EP. Comprehensive review of medicinal marijuana, cannabinoids, and therapeutic implications in medicine and headache: what a long strange trip it's been.... *Headache: J Head Face Pain*. 2015;55(6):885-916. doi: 10.1111/head.12570
3. Friedman D, Sirven JI. Historical perspective on the medical use of cannabis for epilepsy: Ancient times to the 1980s. *Epilepsy Behav*. 2017;70(Pt B):298-301. doi: 10.1016/j.yebeh.2016.11.033
4. Touw M. The religious and medicinal uses of Cannabis in China, India and Tibet. *J Psychoactive Drugs*. 1981;13(1):23-34. doi: 10.1080/02791072.1981.10471447
5. Lozano I. The Therapeutic use of Cannabis sativa (L.) in Arabic medicine. *J Cannabis Ther*. 2001;1(1):63-70. doi: 10.1300/J175v01n01\_05
6. Bonnie RJ, Whitebread CH. The Marijuana Conviction: A history of marijuana prohibition in the United States. Lindsmith Center; 1999.
7. Russo E. Cannabis for migraine treatment: the once and future prescription? An historical and scientific review. *Pain*. 1998;76(1-2):3-8. doi: 10.1016/S0304-3959(98)00033-5
8. United Nations Office on Drugs and Crime. Single Convention on Narcotic Drugs of 1961 as amended by the 1972 Protocol. New York: United Nations; 2013. Available at: [https://www.unodc.org/documents/commissions/CND/Int\\_Drug\\_Control\\_Conventions/Book/The\\_International\\_Drug\\_Control\\_Conventions\\_E.pdf](https://www.unodc.org/documents/commissions/CND/Int_Drug_Control_Conventions/Book/The_International_Drug_Control_Conventions_E.pdf)
9. Pertwee RG. Cannabinoid pharmacology: the first 66 years. *Br J Pharmacol*. 2006;147 Suppl 1:S163-71. doi: 10.1038/sj.bjp.0706406
10. Rosenberg EC, Tsien RW, Whalley BJ, Devinsky O. Cannabinoids and Epilepsy. *Neurotherapeutics*. 2015;12(4):747-68. doi: 10.1007/s13311-015-0375-5
11. Adams R, Pease DC, Clark JH. Isolation of Cannabinol, Cannabidiol and Quebrachitol from Red Oil of Minnesota Wild Hemp. *J Am Chem Soc*. 1940;62(8):2194-6. doi: 10.1021/ja01865a080

12. Mechoulam R, Shvo Y, Hashish I – the structure of cannabidiol. *Tetrahedron*. 1963;19(12):2073–8. doi: 10.1016/0040-4020(63)85022-X
13. Gaoni Y, Mechoulam R. Isolation, structure, and partial synthesis of an active constituent of hashish. *J Am Chem Soc*. 1964;86(8):1646–7. doi: 10.1021/ja01062a046
14. Gaoni Y, Mechoulam R. The isolation and structure of delta-1-tetrahydrocannabinol and other neutral cannabinoids from hashish. *J Am Chem Soc*. 1971;93(1):217–24. doi: 10.1021/ja00730a036
15. Huestis MA, Henningfield JE, Cone EJ. Blood cannabinoids. II. Models for the prediction of time of marijuana exposure from plasma concentrations of Δ9-tetrahydrocannabinol (THC) and 11-nor-9-carboxy-Δ9-tetrahydrocannabinol (THCCOOH). *J Analyt Toxicol*. 1992;16(5):283–90. doi: 10.1093/jat/16.5.283
16. Goodwin RS, Gustafson RA, Barnes A, et al. Delta(9)-tetrahydrocannabinol, 11-hydroxy-delta(9)-tetrahydrocannabinol and 11-nor-9-carboxy-delta(9)-tetrahydrocannabinol in human plasma after controlled oral administration of cannabinoids. *Ther Drug Monit*. 2006;28(4):545–51. doi: 10.1097/00007691-200608000-00010
17. Koppel BS, Brust JCM, Fife T, et al. Systematic review: efficacy and safety of medical marijuana in selected neurologic disorders: report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2014;82(17):1556–63. doi: 10.1212/WNL.0000000000000363
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 Palliative Care Pharmacother*. 2014;28(3):216–25. doi: 10.3109/15360288.2014.941130
19. Lu Y, Anderson HD. Cannabinoid signaling in health and disease. *Can J Physiol Pharmacol*. 2017;95(4):311–27. doi: 10.1139/cjpp-2016-0346
20. Munro S, Thomas KL, Abu-Shaar M. Molecular characterization of a peripheral receptor for cannabinoids. *Nature*. 1993;365(6441):61–5. doi: 10.1038/365061a0
21. Howlett AC, Barth F, Bonner TI, et al. International Union of Pharmacology. XXVII. Classification of Cannabinoid Receptors. *Pharmacol Rev*. 2002;54(2):161–202. doi: 10.1124/pr.54.2.161
22. Quarta C, Bellocchio L, Mancini G, et al. CB1 signaling in forebrain and sympathetic neurons is a key determinant of endocannabinoid actions on energy balance. *Cell Metabolism*. 2010;11(4):273–85. doi: 10.1016/j.cmet.2010.02.015
23. Marsicano G, Goodenough S, Monory K, et al. CB1 cannabinoid receptors and on-demand defense against excitotoxicity. *Science*. 2003;302(5642):84–8. doi: 10.1126/science.1088208
24. Wallace MJ, Blair RE, Falenski KW, et al. The endogenous cannabinoid system regulates seizure frequency and duration in a model of temporal lobe epilepsy. *J Pharmacol Exp Ther*. 2003;307(1):129–37. doi: 10.1124/jpet.103.051920
25. Gebremedhin D, Lange AR, Campbell WB, et al. Cannabinoid CB1 receptor of cat cerebral arterial muscle functions to inhibit L-type Ca<sup>2+</sup> channel current. *Am J Physiol*. 1999;276(6):H2085–93. doi: 10.1152/ajp-heart.1999.276.6.H2085
26. Fimiani C, Mattocks D, Cavani F, et al. Morphine and anandamide stimulate intracellular calcium transients in human arterial endothelial cells: coupling to nitric oxide release. *Cell Signal*. 1999;11(3):189–93. doi: 10.1016/S0898-6568(98)00060-6
27. Guo S, Liu Y, Ma R, et al. Neuroprotective effect of endogenous cannabinoids on ischemic brain injury induced by the excess microglia-mediated inflammation. *Am J Transl Res*. 2016;8(6):2631–40.
28. Bravo-Ferrer I, Cuartero MI, Zarruk JG, et al. Cannabinoid type-2 receptor drives neurogenesis and improves functional outcome after stroke. *Stroke*. 2017;48(1):204–12. doi: 10.1161/STROKEAHA.116.014793
29. Ford BM, Tai S, Fantegrossi WE, Prather PL. Synthetic Pot: Not Your Grandfather's Marijuana. *Trends Pharmacol Sci*. 2017;38(3):257–76. doi: 10.1016/j.tips.2016.12.003
30. Chin JH, Vora N. The global burden of neurologic diseases. *Neurology*. 2014;83(4):349–51. doi: 10.1212/WNL.0000000000000610
31. Hill AJ, Williams CM, Whalley BJ, Stephens GJ. Phytocannabinoids as novel therapeutic agents in CNS disorders. *Pharmacol Ther*. 2012;133(1):79–97. doi: 10.1016/j.pharmthera.2011.09.002
32. Jones NA, Hill AJ, Smith I, et al. Cannabidiol displays antiepileptiform and anti-seizure properties in vitro and in vivo. *J Pharmacol Exp Ther*. 2010;332(2):569–77. doi: 10.1124/jpet.109.159145
33. Hill TDM, Cascio M-G, Romano B, et al. Cannabidiol-rich cannabis extracts are anti-convulsant in mouse and rat via a CB1 receptor-independent mechanism. *Br J Pharmacol*. 2013;170(3):679–92. doi: 10.1111/bph.12321
34. Jones NA, Glyn SE, Akiyama S, et al. Cannabidiol exerts anti-convulsant effects in animal models of temporal lobe and partial seizures. *Seizure*. 2012;21(5):344–52. doi: 10.1016/j.seizure.2012.03.001
35. Jones N, Hill A, Hill T, et al. Assessment of the anticonvulsant effects and tolerability profile of cannabidiol: GW Pharmaceuticals' Preclinical Program (P4.255). *Neurology*. 2015;84(14 Suppl):P4.255.
36. Dos Santos RG, Hallak JEC, Leite JP, et al. Phytocannabinoids and epilepsy. *J Clin Pharm Ther*. 2015;40(2):135–43. doi: 10.1111/jcpt.12235
37. Shubina L, Aliev R, Kitchigina V. Endocannabinoid-dependent protection against kainic acid-induced long-term alteration of brain oscillations in guinea pigs. *Brain Res*. 2017;1661:1–14. doi: 10.1016/j.brainres.2017.02.003
38. Reddy DS, Golub VM. The pharmacological basis of cannabis therapy for epilepsy. *J Pharmacol Exp Ther*. 2016;357(1):45–55. doi: 10.1124/jpet.115.230151
39. Leo A, Russo E, Elia M. Cannabidiol and epilepsy: Rationale and therapeutic potential. *Pharmacol Res*. 2016;107:85–92. doi: 10.1016/j.phrs.2016.03.005
40. Keeler MH, Reifler CB. Grand mal convulsions subsequent to marijuana use. *Dis Nerv Syst*. 1967;28(7, Pt. 1):474–5.
41. Consroe PF, Wood GC, Buchsbaum H. Anticonvulsant nature of marijuana smoking. *JAMA*. 1975;234(3):306–7. doi: 10.1001/jama.1975.03260160054015
42. Feeney DM. The marijuana window: a theory of cannabis use. *Behav Biol*. 1976;18(4):455–71. doi: 10.1016/S0091-6773(76)92488-3
43. Gordon E, Devinsky O. Alcohol and marijuana: effects on epilepsy and use by patients with epilepsy. *Epilepsia*. 2001;42(10):1266–72. doi: 10.1046/j.1528-1157.2001.19301.x
44. Hamerle M, Ghaeni L, Kowski A, et al. Cannabis and other illicit drug use in epilepsy patients. *Eur J Neurol*. 2014;21(1):167–70. doi: 10.1111/ene.12081
45. Gloss D, Vickrey B. Cannabinoids for epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;(6):CD009270. doi: 10.1002/14651858.CD009270.pub2
46. Cilio MR, Thiele EA, Devinsky O. The case for assessing cannabidiol in epilepsy. *Epilepsia*. 2014;55(6):787–90. doi: 10.1111/epi.12635
47. Maa E, Figi P. The case for medical marijuana in epilepsy. *Epilepsia*. 2014;55(6):783–6. doi: 10.1111/epi.12610
48. Saade D, Joshi C. Pure cannabidiol in the treatment of malignant migrating partial seizures in infancy: a case report. *Pediatr Neurol*. 2015;52(5):544–7. doi: 10.1016/j.pediatrneuro.2015.02.008
49. Press CA, Knupp KG, Chapman KE. Parental reporting of response to oral cannabis extracts for treatment of refractory epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2015;45:49–52. doi: 10.1016/j.yebeh.2015.02.043
50. Porter BE, Jacobson C. Report of a parent survey of cannabidiol-enriched cannabis use in pediatric treatment-resistant epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2013;29(3):574–7. doi: 10.1016/j.yebeh.2013.08.037
51. Campbell CT, Phillips MS, Manasco K. Cannabinoids in pediatrics. *J Pediatr Pharmacol Ther*. 2017;22(3):176–85. doi: 10.5863/1551-6776-22.3.176

52. Mathern GW, Beninsig L, Nehlig A. Fewer specialists support using medical marijuana and CBD in treating epilepsy patients compared with other medical professionals and patients: result of Epilepsia's survey. *Epilepsia*. 2015;56(1):1-6. doi: 10.1111/epi.12843
53. Devinsky O, Cilio MR, Cross H, et al. Cannabidiol: pharmacology and potential therapeutic role in epilepsy and other neuropsychiatric disorders. *Epilepsia*. 2014;55(6):791-802. doi: 10.1111/epi.12631
54. Devinsky O, Patel A, Cross J, et al. Effect of cannabidiol on drop seizures in the Lennox-Gastaut syndrome. *N Engl J Med*. 2018;378:1888-97. doi: 10.1056/NEJMoa1714631
55. Devinsky O, Cross JH, Laux L, et al. Trial of cannabidiol for drug-resistant seizures in the dravet syndrome. *N Engl J Med*. 2017;376(21):2011-20. doi: 10.1056/NEJMoa1611618
56. Devinsky O, Patel AD, Thiele EA, et al. Randomized, dose-ranging safety trial of cannabidiol in Dravet syndrome. *Neurology*. 2018;90(14):e1204-e1211. doi: 10.1212/WNL.0000000000005254
57. Devinsky O, Nababout R, Miller I, et al. Long-term cannabidiol treatment in patients with Dravet syndrome: An open-label extension trial. *Epilepsia*. 2019;60(2):294-302. doi: 10.1111/epi.14628
58. Szaflarski JP, Bebin EM, Comi AM, et al. Long-term safety and treatment effects of cannabidiol in children and adults with treatment-resistant epilepsies: Expanded access program results. *Epilepsia*. 2018;59(8):1540-8. doi: 10.1111/epi.14477
59. Thiele E, Marsh E, Mazurkiewicz-Beldzinska M, et al. Cannabidiol in patients with Lennox-Gastaut syndrome: Interim analysis of an open-label extension study. *Epilepsia*. 2019;60(3):419-28. doi: 10.1111/epi.14670
60. Silvestro S, Mammanna S, Cavalli E, et al. Use of cannabidiol in the treatment of epilepsy: efficacy and security in clinical trials. *Molecules*. 2019;24(8):1459. doi: 10.3390/molecules24081459
61. Sekar K, Pack A. Epidiolex as adjunct therapy for treatment of refractory epilepsy: a comprehensive review with a focus on adverse effects. *F1000Research*. 2019;8(F1000 Faculty Rev):234. doi: 10.12688/f1000research.16515.1
62. Ali S, Scheffer IE, Sadleir LG. Efficacy of cannabinoids in paediatric epilepsy. *Dev Med Child Neurol*. 2019;61(1):13-8. doi: 10.1111/dmcn.14087
63. Friedman D, Devinsky O. Cannabinoids in the treatment of epilepsy. Longo DL, ed. *N Engl J Med*. 2015;373(11):1048-58. doi: 10.1056/NEJMra1407304

*Поступила/отрецензирована/принята к печати*  
*Received/Reviewed/Accepted*  
 29.04.2020/10.06.2020/18.06.2020

#### **Заявление о конфликте интересов**

*Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.*

**Акжигитов Р.Г.** <https://orcid.org/0000-0001-7777-2920>  
**Почигаева К.И.** <https://orcid.org/0000-0002-9803-6807>  
**Ридер Ф.К.** <https://orcid.org/0000-0003-1180-0700>  
**Теплышова А.М.** <https://orcid.org/0000-0002-4449-8651>

#### **Conflict of Interest Statement**

*The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.*

**Дедаев С.И.** <https://orcid.org/0000-0002-6136-9763>  
**Шпак И.А.** <https://orcid.org/0000-0001-5278-2604>  
**Пашнин Е.В.** <https://orcid.org/0000-0002-2387-3782>  
**Гехт А.Б.** <https://orcid.org/0000-0002-1170-6127>