

КАНАБИС – ДРОГАТА С ИСТОРИЯ И БЪДЕЩЕ: МАЩАБ НА ПРОБЛЕМА, ХАРАКТЕРИСТИКИ НА ВЪЗДЕЙСТВИЕТО И ОРГАНИЧНИ УВРЕЖДЕНИЯ

Д. Любомирова¹, А. Григорян²

¹Катедра "Нефрология, хематология, гастроентерология", Медицински университет – Плевен

²Катедра „Физиология и патофизиология“, Медицински университет – Плевен

CANNABIS – THE DRUG WITH HISTORY AND FUTURE: SCOPE OF THE PROBLEM, CHARACTERISTICS OF THE ACTION AND ORGAN DAMAGES

D. Lyubomirova¹, A. Grigorian²

¹Department of Nephrology, Hematology, Gastroenterology, Medical University – Pleven

²Department of Physiology and Pathophysiology, Medical University – Pleven

Резюме. Зависимостта към различни психоактивни вещества е едно от най-големите предизвикателства пред съвременното общество. Най-употребяваната дрога в световен мащаб според последните данни е канабисът. Действието му върху различни органи и системи е многостранно проучено, но въпреки това злоупотребата с канабиноиди продължава да бъде свързвана с леки вреди за човешкото здраве. Целта на настоящия обзор е да предостави най-нови, свързани с мащабни проучвания данни за механизмите на действие на канабиноидите и уврежданията на различни органи, които те причиняват, тъй като информираността от надеждни източници е първа стъпка в разпознаването и справянето с проблема.

Ключови думи: канабис, канабиноиди, зависимост, органични увреждания от канабиноиди

Адрес за кореспонденция: Гл. ас. Десислава Любомирова, e-mail: dr_lubomirova@abv.bg

Abstract. Addiction to different psychoactive substances is one of the greatest challenges in front of the contemporary society. According to the latest data, cannabis is the most widely misused drug worldwide. Its action on different organs and systems is profoundly studied, despite which the misuse of cannabinoids is still considered to be connected with slight effects on human health. The present work has the aim to review the latest data connected with large-scale trials on the mechanism of action of cannabinoids and the organ damages caused by them, since the knowledge acquired from reliable sources is the first step in the recognition and coping with the problem.

Key words: cannabis, cannabinoids, drug addiction, organ damages from cannabis

Address for correspondence: Chief Assistant Desislava Lyubomirova, e-mail: dr_lubomirova@abv.bg

ВЪВЕДЕНИЕ

Употребата на дроги съпътства живота на човека от древни времена. Причините за това са много: любопитство, физическа и/или душевна болка, опит за доказване на личността, опит за бягство от реалността, а доста често причините са неясни. Известни и употребявани като дроги са множество природни продукти, но много са и синтезираните от човека за същата цел психоактивни вещества (ПАВ). Налице са данни за използването им отпреди две хиляди години. Първите „наркомани“ са древните гърци и турци. Те са се дрогирали с маково семе, като са го използвали, за да „общуват“ с боговете чрез специални ритуали [1-12].

Зависимостта към дроги е болестно състояние, възникващо в резултат на употребата на едно или повече психоактивни вещества. Според МКБ-Х сигурна диагноза „зависимост“ може да се постави, ако най-малко 3 от следните показатели са едновременно налице за какъвто и да е период през последните 12 месеца:

- Силно желание или чувство на вътрешна принуда да се приемат психоактивни вещества.
- Затруднен контрол върху приема на ПАВ.
- Наличие на абстиненция при прекъсване или намаляване на редовната употреба на веществото, което се проявява с комплекс от психични и физически оплаквания.
- Толеранс – повишаване на дозата, с която се постига определеният ефект.
- Прогресивно отпадане на алтернативни удоволствия или интереси поради употребата на ПАВ.
- Продължаване на употребата въпреки наличието на очевидни вредни последици като чернорочно увреждане при алкохолизъм, депресии при употреба на ПАВ и т.н.

Резултатът от посочения начин на живот на зависимите са трайни патологични промени в психичното и физическото състояние на индивида, нарушения в социалното функциониране и липса на интеграция в обществото [1, 2, 9, 12, 13].

МАЩАБ НА ПРОБЛЕМА

Световният доклад по проблемите на наркотиците, разпространен през 2025 г. и показващ състоянието на проблемите от 2023 г., е с тревожни, плашещи тенденции [1].

Броят на употребяващите различни наркотични средства в световен мащаб остава много висок, като **най-използваният наркотик в света е канабисът**: канабис през 2023 г. са употребявали около 244 млн. души; опиоиди (общо опиати и предписвани опиоидни медикаменти) – около 61 млн. лица; кокаин – 25 млн. лица; амфетамини – 31 млн. лица; екстази – около 21 млн. лица.

Сходни са данните и от последния Европейски доклад по проблемите на наркотиците – канабисът е наркотикът, с който най-масово и в най-големи количества се злоупотребява в Европа, като представените резултати от националните проучвания показват, че около **8,4% от пълнолетните лица в Европа (24 млн. на възраст между 15 и 64 г.)** са използвали канабис през последната година, а **4,3 млн. души използват канабис под различни форми ежедневно** [2]. Увеличават се разнообразието и силата на продуктите от канабис – различни форми на марихуана, например златна смола във вейп писалка, хашиш и канабис или трева.

Около една трета от постъпващите за лечение на зависимост са пациенти, злоупотребяващи с канабис.

Оценката на риска от вредите в тази област се усложнява именно от нарастващия набор от продукти на основата на канабис, които са достъпни за потребителите и които могат да включват хранителни продукти, продукти с високо съдържание и различни производни.

ИСТОРИЯ НА УПОТРЕБАТА И ИЗУЧАВАНЕТО НА ВЪЗДЕЙСТВИЕТО НА КАНАБИС

Cannabis (*Cannabis sativa* L.) се отглежда и използва като лекарство отпреди повече от 4000 години в Канада. Най-ранната употреба на канабиса като лекарство се свързва с името на китайския император Shen Nung (живял около 2700 пр.Хр.) – използвал се е за овладяване на множество проблеми – от менструални проблеми до разсеяност. През XIX век William B. O'Shaughnessy донесъл *C. sativa* от Индия в Англия. Той описва способностите на канабиса да помага при овладяването на мускулни спазми при тетанус и бяс, както и при ревматизъм [15].

Описани са множество видове канабис, изолирани са над 500 съставки, около 10 от които са известни като канабиноиди. Тези с произход от растението са известни като фитоканабиноиди [15].

До 1800 г. канабисът е бил „твърда валута“ за сделки, продажби и за плащане на данъци [4].

Хексахидроканабинол (ННС) е първият полусинтетичен канабиноид, впоследствие са разграничени над двадесет такива вещества, които обикновено се предлагат на пазара като законни алтернативи на канабиса. Основните предлагани продукти са ароматизирани хранителни продукти, например желета и вейпове, както и канабис с ниско съдържание на **Δ-9-tetrahydrocannabinol (THC)**, който е бил напръскан или смесен с канабиноиди. Леснодостъпни са, включително за младежи и деца [15, 16].

Патогенетични вериги, активирани от THC и CBD. Канабиноидите са повече от 100 естествено добивани вещества, най-разпространените от които са Δ-9-tetrahydrocannabinol, **cannabidiol (CBD)**, който няма психоактивно действие, терпени и флавоноиди. **Синтетичните канабиноиди** са базирани на естествения THC. Употребяват се типично чрез пушене или като концентрирани течности.

Идентифицирането на канабиноидните рецептори води до установяването и на ендоканабиноидите [15]. Ендоканабиноидите се синтезират при нужда от мембранните фосфолипиди и се освобождават веднага, след като бъдат произведени [17]. Употребата на THC е свързана с повишена експресия на cannabinoid receptor type 1 (CB1). Cannabinoid receptor type 2 (CB2) по-късно е изолиран от човешки левкемични клетки. CBD показва директна активност върху CB2 receptor.

CB1 рецепторите се установяват във фронталния кортекс, хипокампа, базалните ганглии, хипоталамуса, церебелума, гръбначния мозък, в миелеричните и субмукозните неврони, както и в епителни клетки и в периферната нервна система [17].

CB2 се откриват в клетки на имунната система, кръвни клетки, глиални клетки, в по-малка степен в миелерични и субкозни неврони на ГИТ.

CB1 и CB2 също се откриват и в кардиоваскуларната система.

Локализирането на тези рецептори в различните органи води до разпознаване на специфичното въздействие на ендо- и синтетичните канабиноиди.

Налице са доказателства, че функцията на ендоканабиноидите е намалена при мигрена, фибромиалгия, IBS, мултипла склероза, диабетна невропатия, паркинсонова болест и други. **Фитоканабиноидите могат да имат терапевтичен ефект при някои от тези заболявания** [18, 19].

Метаболизмът на канабиса се определя от начина на приложение. Когато се инхалира, THC и метаболитите му навлизат бързо в кръвотока през белите дробове, като достигат максимални нива за 6-10 минути, стигайки до мозъка и до различни други органи. След като THC се абсорбира,

той достига до черния дроб, където голямата част от него се елиминира и метаболизира до 11-ОН-THC или 11-COOH-THC. Останалият THC и неговите метаболити навлизат в кръвообращението. Бионаличността на приетия THC е само между 4 и 12%. THC е високо мастноразтворим и поради тази причина бързо се натрупва в мастните тъкани. **Плазменият полуживот на THC е 1 до 3 дни при случайно използване и 5 до 13 дни при хронично злоупотребяващите.** Бионаличността на CBD при инхалиране е 11-45%, докато при перорален прием е 6%.

CBD също е високолипофилен. CBD се хидроксилира до 7-ОН-CBD и 7-COOH-CBD от цитохром P450 ензимите CYP3A4 и CYP2C9 в черния дроб и се екскретира основно чрез фецеса и по-малко чрез урината. Плазменият полуживот на CBD е 18 до 32 часа [15, 16].

Налице са данни за преминаване на THC в кръмата. Недобре проучено е въздействието на THC върху развитието на мозъка на кърмачето [20].

ЗАВИСИМОСТ КЪМ КАНАБИНОИДИТЕ И ОРГАНИЧНИ УВРЕЖДАНЯ

• **Острите ефекти при употреба на канабис са:** палпитации, параноя, тревожност, гадене, повръщане, нарушена координация, гърчове [16, 19]. Някои пациенти съобщават за абстинентни прояви седмица след спиране на употребата и за симптоми като главоболие, гадене и повръщане.

Метанализ, публикуван през 2020 и обхващащ наличната информация за 2019 г., обобщава, че използването на THC е свързано с много по-голяма честота на изява на психични симптоми в сравнение с плацебо група. Последното важи както за лица без известни до момента психични нарушения, така и за такива с известни. Наблюдавани са различни психични отклонения в зависимост от начина на приложение на канабиса [18]. Краткосрочните и дългосрочните ефекти върху когнитивните функции са потискане на възможностите за обучение, ограничаване на паметовите възможности, нарушения на вниманието, емоциите и вземането на решения.

• **Влияние на канабиноидите върху стомашно-чревния тракт.** Сред вредните ефекти на канабиноидите са синдромът на циклично повръщане (CVS), канабиноидният синдром на хиперемезис, cannabinoid hyperemesis syndrome (CHS), и повръщане при бременните [17].

CVS е сравнително често срещан при пациенти с интермитентни епизоди на гадене и повръщане, търсещи амбулаторна помощ в спешните отделения в САЩ (10.8%). CVS е свързан с по-млада възраст, тютюнопушене, психиатричен коморбидитет [21]. THC забавя изпразването на стомаха.

Промени в активността на CB1 и CB2, както и ендоканабиноидите са асоциирани с развитие на хронични възпалителни чревни заболявания (IBD). Счита се, че **CB1 и CB2 имат протективна роля по отношение на чревните възпаления поради намаляването на чревния пермеабилитет.** Установено е, че стимулират апетита и облекчават висцералната болка.

Канабиноидни рецептори са установени върху α - и β -клетките на ендокринния панкреас, участващи в освобождаването на инсулин. Описани са случаи на остри панкреатити, свързани с употреба на канабис [21].

• **Влияние на канабиса върху сърдечно-съдовата система.** Активирането на миокардния CB1 има негативен инотропен ефект – потиска миокардния контрактилитет, а така също намалява кръвното налягане, докато активирането на тези рецептори във васкуларните ендотелни клетки води до вазодилатация и участва в процеса на пролиферация и миграция на гладкомускулни васкуларни клетки [22].

За разлика от тях, CB2 рецепторите главно се експресират върху кръвните клетки и тъканите на имунната система [23].

Използването на марихуана е свързано с повишен кардиоваскуларен риск и развитие на нарушения като аритмия, миокарден инфаркт или кардиомиопатия. За изява на тези заболявания значение има и едновременното използване на алкохол и тютюнопушенето при злоупотребяващите с канабис [22, 23]. Според повечето проучвания същите са резултат от активиране на CB1 рецепторите. Инхибирането на тези рецептори води до хипотония и тахикардия, наблюдавани при инхалирането на канабис. Счита се също, че в патогенезата са въввлечени и процесите на производство на свободни радикали от макрофагите, намаляване на миокардния контрактилитет, индуциране на възпалителен отговор в ендотелните клетки на коронарните съдове, както и активиране на апоптозата при кардиомиоцитите и ендотелните клетки. Предполага се, че CB1 медира фиброгенезата, което може да повлияе сърдечната физиология и така да доведе до клетъчна смърт, аритмии и сърдечна недостатъчност [22, 24]. Друг предложен патолофизиологичен механизъм е повишената нужда на миокарда от кислород, което води до тахикардия. Същото вероятно е резултат от формирането на карбоксихемоглобин [22].

• **Увреждания на черния дроб от канабиноидите.** CB1 и CB2 се експресират в здравия черен дроб. CB1 се експресира в ендотелните клетки и хепатоцитите, а CB2 от купферовите клетки. Ендоканабиноидите имат множество ефекти върху работата на черния дроб [25, 27]. Те се синтезират при нужда и действат локално и се разграждат

бързо от специфични ензими, инхибират възпалителния отговор, медиран от купферовите клетки, като се свързват с CB2; промотират фиброгенезата чрез активиране на стелатните клетки, като резултат на свързване със CB1 и инхибиране на свързването с CB2; индуцират апоптоични реакции [25].

Един от основните ефекти на ендоканабиноидите е свързан с регулиране на метаболизма, а именно секречия на хормони, регулиращи апетита и чувството за ситост (лептин и адипонектин), липогенезата, натрупването на мазнини, затлъстяването чрез CB1. Установено е повишаване на някои ендоканабиноиди в плазмата при чернодробни заболявания като вирусни хепатити, увреждания на жлъчните пътища, стеатоза и чернодробна цироза, като това частично корелира с тежестта на болестта [25].

Ендоканабиноидите индуцират проапоптоични ефекти в миофибробластите и възпалителните клетки при хронични чернодробни увреждания, показвайки потенциална антифибротична и антиинфламаторна активност, необходими за чернодробната регенерация.

Фармацевтичните търсения установяват, че блокирането на CB1 или активирането на CB2 при метаболитно асоциирана стеатозна болест (МАСБ), алкохолен стеатохепатит и холестаза имат положителен ефект и водят до подобрене на чернодробната фиброза, стеатоза и възпалителни промени и дори до чернодробна регенерация. Опитите за лечение на хроничните чернодробни проблеми с горепосочените средства са свързани и с нормализиране на серумното ниво на чернодробните ензими, триглицеридите, свободните мастни киселини и холестерола. При чернодробна цироза блокирането на CB1 повлиява положително хемодинамиката чрез повишаване на АН, васкуларната резистентност и намалява мезентериалния кръвен поток и порталното налягане. При чернодробна енцефалопатия, асоциирана с чернодрона цироза, субстанции, които блокират CB1, подобряват неврологичната и когнитивната функция и двигателната активност [25].

Канабиноидните рецептори регулират важни интрацелуларни сигнални пътища, представляващи активиране на фосфорилирането на митоген-активиращите протеинкинази и потискане на аденилил-циклазната активност и калциевите канали [26]. В допълнение към действието на CB1 и CB2, ефектите на ендоканабиноидите може да бъдат медирани и от други неklasически канабиноидни рецептори, включващи GPR18, GPR55, GPR119, един от TRPV (transient receptor potential vanilloid) channel family, TRPV субтип 1 (TRPV-1), както и изоформи на ядрените рецептори – активиращи пролифератори на пероксизомите – peroxisome proliferator-activated receptors (PPAR α и PPAR γ) [26]. CB1R се среща в ЦНС, CB2R основно в имун-

ните клетки [27]. Увеличават се студиите в посока на изясняване ролята на ендоканабиноидите в регулацията на чернодробния липиден и въгледрихратен метаболизъм, както и в модулацията на възпалителния отговор в черния дроб [26].

Фитоканабиноидите също могат да се свързват с канабиноидните рецептори и да модулират активността на ендоканабиноидите [15, 16, 26].

THC се свързва силно с CB1R и CB2R. Резултат от това са психотропните му ефекти и стимулацията на апетита.

CBD няма влияние върху психиката, но има аналгетичен, противовъзпалителен, невропротективен, антиеметичен, антиконвулсивен и спазмолитичен ефект. CBD осъществява своя противовъзпалителен ефект чрез потискане активността на NF-кара В сигнален път, като така води до потискане на активността на проинфламаторните цитокини (IL-2, TNF- α , INF- γ), активиране и пролиферация на имунни клетки [15, 17]. Освен това може да индуцира секречията на антиинфламаторни цитокини чрез повишаване нивата на STAT3 транскрипционен фактор, който е отговорен за продукцията на TGF- β – един от основните имуносупресивни цитокини. CBD също модулира активността на други рецептори. THC и CBD оказват влияние върху антиоксидантните процеси чрез елиминиране на свободните радикали и потискане на генерирането на такива [26, 27].

В проучване, обхванало над 5 млн. души – употребяващи и неупотребяващи канабис, в САЩ Adejumo et al. съобщават сигнификантно по-ниска честота на чернодробна стеатоза, която не е свързана с алкохолна злоупотреба [28]. Подобни са данните от няколко други проучвания, които показват, че злоупотребяващите с канабис са с по-нисък риск от затлъстяване и по този начин – по-ниска честота на инсулинова резистентност, инсулин на гладно и риск от развитие на чернодробна стеатоза [29].

Adejumo et al. също установяват, че сред употребяващите алкохол тези, които допълнително злоупотребяват с канабис, са с по-нисък риск от развитие на алкохолна чернодробна стеатоза, стеатохепатит, фиброза, цироза и хепатоцелуларен карцином [28]. По-скорошно проучване, търсещо връзка между затлъстяването, употребата на чай, канабис и риска от развитие на алкохолна ЧЦ, установява, че алкохолиците с ЧЦ са с по-висок риск да използват и други вещества, вкл. канабис, и са с по-висок преморбиден БМИ и диагностициран вече ЗД [30].

По отношение на инфекцията с хепатитен вирус C Hézode et al. демонстрират, че ежедневно пушене на канабис е независим предиктор за прогресията на чернодробната фиброза, както и за напредването на чернодробната стеатоза (налице са и проучвания, показващи обратното, дори при пациенти с коинфекция с HCV и HIV). Разли-

ката в резултатите може да бъде обяснена с това, че докато при първите две проучвания се касае за пациенти, които не са лекувани, то при останалите са включени много лица, които получават специфично противовирусно лечение [31].

От друга страна, задълбочаването на чернодробните промени при нелекуваните болни се свързва от някои автори с увеличаване на дозата на приемания канабис [26].

Като цяло тези проучвания поставят въпроса за използването на канабиса при лечението на хронични чернодробни заболявания.

Трябва да се вземе предвид и фактът, че използваните нелегални канабисови продукти са с нерегламентиран състав, което прави невъзможно определянето на оптималното количество за постигане на терапевтичен ефект в горния контекст.

Не бива да се пропускат и вредите от пушенето на канабис за други органи.

Уместно е да се вземат предвид и **генетичната предиспозиция** за обяснение на различните ефекти и наличието на SNPs (single nucleotide polymorphisms) в кодиращите гени, които водят до дисфункция на канабиноидните рецептори.

Пациенти с хепатит С, които употребяват канабис ежедневно, се оказват с по-тежка фиброза и стеатоза в сравнение с такива, които не употребяват или употребяват рядко [25].

Скорошно плацебо-контролирано проучване установява чернодробни ензими 3 пъти над горната референтна граница след 28-дневен период на наблюдение при 5,6% от лицата, получавали канабидиол – в доза до 150 mg дневно. Пациентите не са имали оплаквания през този период. Чернодробните ензими са нормализирани 2 седмици след преустановяване на приема на канабидиол. В същото проучване 7% от участниците са покрили критериите за лекарствено свързана хепатотоксичност. Отчетено е също, че завишаването на ЧЕ се случва след около 3 седмици ежедневна употреба, засегнати са изключително жените. Това проучване посочва, че е необходим мониторинг по отношение на чернодробните увреждания при хроничната употреба на канабис.

Същото се потвърждава и от проучване, обхванало над 2700 лица с МАСБ, като тук се отбелязва и връзката на женския пол с по-високата честота на клинично значима фиброза, определена с фиброскан [17].

Експериментални проучвания показват, че канабиноидите и техни рецептори имат роля в различни хронични чернодробни заболявания, включително при чернодробна фиброза, МАСБ, циротична кардиомиопатия.

Активирането на ендоканабиноидната система може да доведе до преминаването на чернодробната фиброза в цироза, особено при на-

личието на хепатит С [25, 26]. В същото време, не са ясни точните механизми, по които това се случва. Индивидуалните различия при прогресията на MASLD са повлияни от наличието на затлъстяване, инсулинова резистентност и от естрогените. Оказва се, че възрастта и полът са сигнификантни рискови фактори с по-висока честота при постменопаузалните жени, предполагайки протективна роля на естрогените. Половите различия се обясняват с по-високо ниво на експресия на CB1R и се адаптират по-бързо към действието на канабиса.

Нужни са внимателно планирани по-нататъшни проучвания за уточняване на специфични различия, като отчитане на чернодробните увреждания според възрастта, особено имайки предвид възможностите за използване за медицински цели на канабисовите продукти.

Проучвания, търсещи положителните ефекти, с потенциал за използване за медицински цели, показват, че CBD не повлиява термичния ефект на храната, но намалява нивото на циркулиращия инсулин и концентрацията на триглицериди 30 min след пероралния прием [32]. Единична доза от 30 mg CBD не повлиява повечето от маркерите за оценка на чернодробната и бъбречната функция. На CBD се отдават противовъзпалителни и антиоксидантни ефекти, които предполагат ефект при лечение на обезитет, особено при заседнал начин на живот.

CBD може да има негативен ефект върху репродуктивните способности на мъжа. Тези ефекти се отдават на ендоканабиноиди-модулираната стероидна генеза и/или дисрегулация на хормоналния фийдбек, които първично включват тестостерона. Предполага се вредно въздействие и за бременните жени. Наблюдавани са токсични реакции, касаещи гестацията, загуба преди имплантация, промени в мозъчния епигеном, които могат да бъдат предавани в колонията напред [32].

Предполагат се няколко механизма на токсичност: инхибиране на или конкуренция за няколко метаболизиращи ензимни системи; активност към рецептори; нарушаване на тестостероновата стероидогенеза; инхибиране на риъптейка и разрушаване на ендоканабиноидите; оксидативен стрес чрез намаляване на клетъчния глутатион в черния дроб и инхибиране на тестикуларната ензимна активност.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Най-често първата употреба на наркотично вещество се е случва в дискотека, на парти, в домашна обстановка с познати хора и приятели. Употребяваните нови психоактивни вещества най-често се снабдяват с тях от приятели и дилъри и по-рядко от интернет сайтове [14].

Зависимото поведение в основната част от случаите е провокирано от липса – на внимание и

обич в семейството, а така също от израстването в рискова среда – зависим или друг тип сериозно болен родител, израстване в институция. Употребата на различните ПАВ е бягство от реалността и начин за „справяне“ с всеки проблем. Впоследствие за продължаване на приема на ПАВ се наслагват като причина и симптомите на физическа абстиненция, откъдето зависимият трябва да извърви много дълъг път, за да се върне към живот със смисъл. Липсата на емоционална, социална и финансова подкрепа поражда нервно-психично напрежение и повлиява въвличането на индивида в девиантни действия, включително в използването на наркотични средства [4, 5, 6, 8, 11].

Най-употребяваната нелегална droga в световен мащаб остава канабисът. Безспорно водещи са засягането на социалното функциониране и повлияването на психичното здраве. Проучени и подробно описани са множество вредни ефекти върху различни органи и системи. Първа стъпка в борбата с проблема са информираност от сигурни източници и развиване за умения за долавяне на първи симптоми на зависимостта и на увреждания на други органи.

С най-добри резултати при зависимите към канабис лица са когнитивно-поведенческата терапия и мотивационните интервюта. Към момента липсва одобрено фармакологично лечение.

БИБЛИОГРАФИЯ

1. World Drug Report 2025.
2. Годишен доклад по проблемите на наркоманиите в Европа, 2025.
3. Годишен доклад по проблемите на наркоманиите в Европа, 2017.
4. Даскалов Р. Дрогите. Гуфо, 2006, 26-70.
5. Devarbhavi H, Asrani SK, Arab JP et al. Global burden of liver disease: 2023 update. *J Hepatol.* 2023 Aug;79(2):516-537. doi: 10.1016/j.jhep.2023.03.017. Epub 2023 Mar 27.
6. Попов Г. Дроги и превенция. Първо издание, 2000-2002.
7. Принципи на лечението на зависимостите. Наръчник, базиран на научни изследвания. Национален център по наркомании. Национален център по здравеопазване.
8. Bevan G. Problem drug use the health imperative: what some of the literature says. *Subst Abuse Treat Prev Policy.* 2009; 4:21. Doi: 10.1186 / 1747-597X-4-21.
9. Healthcare Access and Quality Index based on mortality from causes amenable to personal health care in 195 countries and territories, 1990-2015 : a novel analysis from the Global Burden of Disease Study 2015. *The Lancet.* 2017, 390 (10091), 231-266. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)30818-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30818-8).
10. Hickmann M, Carnath Z, Madden P et al. Drug related mortality and fatal overdose risk: pilot cohort study of heroin users recruited from specialist drug treatment sites in London. *Journal of Urban Health: bulletin of the New York Academy of Medicine.* June 2003; 80:274-287.
11. Le Moal M, Koob GF. Drug addiction: Pathways to the disease and pathophysiological perspectives. *European Neuropsychopharmacology.* 2007; 17:377-393.
12. Yellow List: List of Narcotic Drugs Under International Control. International Narcotics Control Board. Annex to Forms A, B and C, 50th edition, December 2011.
13. Bevan G. Problem drug use the health imperative: what some of the literature says. *Subst Abuse Treat Prev Policy.* 2009; 4: 21. Doi: 10.1186 / 1747-597X-4-21.
14. Национален център по наркомании – официален сайт. <https://www.nfp-drugs.bg/>
15. Chayasirisobhon S. Mechanisms of Action and Pharmacokinetics of Cannabis. *Perm J.* 2020 Dec;25:1-3. doi: 10.7812/TPP/19.200.
16. Zuairi AW. History of cannabis as a medicine: A review. *Braz J Psychiatry.* 2006 Jun;28:153-7. DOI: 10.1590/s1516-44462006000200015.
17. Maselli DB et al. Pharmacology, clinical effects, and therapeutic potential of cannabinoids for gastrointestinal and liver diseases. *Clinical Gastroenterology and Hepatology.* September 2021, 19(9), 1748-1758.e2.
18. Hindley G et al. Psychiatric symptoms caused by cannabis constituents: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Psychiatry.* 7(4), 344-353.
19. Kroon E, Kuhns L, Cousijn J. The short-term and long-term effects of cannabis on cognition: recent advances in the field. *Current Opinion in Psychology.* April 2021, 38, 49-55.
20. Garry A, Rigourd V, Amirouche A et al. Cannabis and breastfeeding. *J Toxicol.* 2009;2009:596149. DOI: 10.1155/2009/596149.
21. Camilleri M, Zheng T. Cannabinoids and the Gastrointestinal Tract. *Clinical Gastroenterology and Hepatology.* December 2023, 21, (13), 3217-3229. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2023.07.031>
22. Dziemtko S, Harasim-Symbor E, Chabowski A. How do phytocannabinoids affect cardiovascular health? An update on the most common cardiovascular diseases. *Therapeutic Advances in Chronic Disease.* 2023;14. doi:10.1177/20406223221143239.
23. Joshi N, Onaivi ES. Endocannabinoid system components: overview and tissue distribution. *Adv Exp Med Biol.* 2019; 1162: 1-12.
24. Rajesh M, Bátkai S, Kechrid M et al. Cannabinoid 1 receptor promotes cardiac dysfunction, oxidative stress, inflammation, and fibrosis in diabetic cardiomyopathy. *Diabetes* 2012; 61: 716-727.
25. Patsenker, Stickel E, Felix MD. Cannabinoids in liver diseases. *Clinical Liver Disease.* February 2016. 7(2):p 21-25. DOI: 10.1002/cld.527.
26. Mboumba Bouassa R-S, Sebastiani G, Di Marzo V et al. Cannabinoids and Chronic Liver Diseases. *International Journal of Molecular Sciences.* 2022; 23(16):9423. <https://doi.org/10.3390/ijms23169423>
27. Avraham Y, Ilan Y, Israeli E, Berry EM. Endocannabinoids and liver disease-Review. *Liver Int.* 2005, 25, 921-926.
28. Adejumo AC, Alliu S, Ajayi TO et al. Cannabis use is associated with reduced prevalence of non-alcoholic fatty liver disease: A cross-sectional study. *PLoS ONE.* 2017;12:e0176416. doi: 10.1371/journal.pone.0176416.
29. Rajavashisth TB, Shaheen M, Norris KC et al. Decreased prevalence of diabetes in marijuana users: Cross-sectional data from the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) III. *BMJ Open.* 2012;2:e000494. doi: 10.1136/bmjopen-2011-000494.
30. Whitfield JB, Masson S, Liangpunsakul S et al. Obesity, Diabetes, Coffee, Tea, and Cannabis Use Alter Risk for Alcohol-Related Cirrhosis in 2 Large Cohorts of High-Risk Drinkers. *Am J Gastroenterol.* 2021;116:106-115. doi: 10.14309/ajg.0000000000000833.
31. Hézode C, Roudot-Thoraval F, Nguyen S et al. Daily cannabis smoking as a risk factor for progression of fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology.* 2005 Jul;42(1):63-71. doi: 10.1002/hep.20733. Erratum in: *Hepatology.* 2005 Aug;42(2):506. Pawlostky, Jean-Michel [corrected to Pawlotsky, Jean-Michel].
32. Gingrich J, Choudhuri S, Courmoyer P et al. Review of the oral toxicity of cannabidiol (CBD). *Food and Chemical Toxicology.* June 2023, 176, 113799.