



*Εθνικόν και Καποδιστριακόν  
Πανεπιστήμιον Αθηνών*

Σχολή Επιστημών Υγείας, Ιατρική Σχολή

Πρόγραμμα Μεταπτυχιακών Σπουδών

«Έγκαιρη Παρέμβαση στη Ψύχωση»

**ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ**

**“Η χρήση φαρμακευτικής κάνναβης στην  
ψύχωση: εφαρμογές και πιθανές παγίδες”**

**ΣΠΥΡΟΠΟΥΛΟΥ ΧΑΡΙΚΛΕΙΑ**

**ΑΜ: 74502822000043**

Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή:

**Στεφανής Νίκος**, Καθηγητής Ψυχιατρικής, Διευθυντής της Α΄  
Ψυχιατρικής Κλινικής του Πανεπιστημίου Αθηνών

**Λέκκος Πέτρος**, Ψυχίατρος Συνεργάτης Ιατρικής Σχολής, ΕΚΠΑ

**Ξενάκη Λήδα-Άλκηστις** Ψυχίατρος Συνεργάτης Ιατρικής Σχολής, ΕΚΠΑ

**ΑΘΗΝΑ, ΝΟΕΜΒΡΙΟΣ 2024**

# Περιεχόμενα

Ευχαριστίες.....	4
Περίληψη.....	5
Abstract.....	5
Εισαγωγή.....	6
Μέθοδος.....	7
<i>Βάσεις δεδομένων</i> .....	7
<i>Κριτήρια ένταξης και αποκλεισμού</i> .....	8
<i>Ερευνητικά ερωτήματα</i> .....	8
<i>Prisma Flow Diagram</i> .....	10
Αποτελέσματα.....	13
<i>Οι αντιψυχωτικές ιδιότητες και τα οφέλη της CBD στην πρώιμη ψύχωση</i> .....	13
<i>Η ενσωμάτωση της CBD σε θεραπευτικά πρωτόκολλα για την πρώιμη ψύχωση</i> .....	16
<i>Παρενέργειες και κίνδυνοι της CBD στην πρώιμη ψύχωση</i> .....	19
Συζήτηση.....	27
<i>Τα δυνατά σημεία της βιβλιογραφικής επισκόπησης</i> .....	29
<i>Περιορισμοί έρευνας</i> .....	30
<i>Προτάσεις για μελλοντική έρευνα</i> .....	32
Συμπεράσματα.....	33
Figure 1: PRISMA 2020 Flow Diagram for Systematic Review Process.....	12
Figure 2: Επισκόπηση βιβλιογραφικών αναφορών.....	27

**"Η επιστήμη δεν είναι τίποτα περισσότερο από την αγάπη για τη σοφία και τη γνώση. Όσο περισσότερο μαθαίνουμε, τόσο περισσότερο κατανοούμε πόσα ακόμα μένουν να ανακαλύψουμε."**

**— Μαρί Κιουρί**

## Ευχαριστίες

Θα ήθελα να εκφράσω αρχικά τις θερμότερες ευχαριστίες μου στον επιβλέποντα Ψυχίατρο και Επιστημονικό Συνεργάτη του προγράμματος μεταπτυχιακών σπουδών, Δρ. Πέτρο Λέκκο, για την αμέριστη υποστήριξη, καθοδήγηση και τις πολύτιμες γνώσεις που μοιράστηκε μαζί μου κατά τη διάρκεια αυτής της εργασίας.

Επίσης, ευχαριστώ θερμά τον κ. Νίκο Στεφανή που μέσα από το όραμά του ενισχύει την επιστημονική κοινότητα με καινοτόμα προγράμματα σπουδών και ερευνητικά εργαλεία, για τα οποία έχουμε τη χαρά και την τιμή να συμμετέχουμε ενεργά με καθαρό επιστημονικό ενδιαφέρον.

Φυσικά, όλη την ομάδα του Μεταπτυχιακού Προγράμματος Σπουδών στην Έγκαιρη Παρέμβαση στην Ψύχωση, για την υποστήριξη και την πολύτιμη συμβολή τους, καθώς και τους συμφοιτητές μου γι' αυτό το υπέροχο ακαδημαϊκό ταξίδι.

Τέλος, αφήνω για το κλείσιμο ένα τεράστιο ευχαριστώ στην οικογένειά μου, το σύντροφο και τους φίλους μου για την αδιάλειπτη υποστήριξη και κατανόηση, και την εταιρεία μου, την ΙΑΣΙΣ, που μου προσέφερε πολύτιμη βοήθεια και ευελιξία ώστε να μπορέσω να ολοκληρώσω αυτή τη μελέτη. Η συμβολή όλων ήταν καθοριστική και καθιστά την ολοκλήρωση αυτής της διπλωματικής εργασίας εφικτή.

## Περίληψη

Η παρούσα συστηματική ανασκόπηση εξετάζει την θεραπευτική αποτελεσματικότητα της κανναβιδιόλης (CBD) στη διαχείριση της πρώιμης ψύχωσης, ως αναδυόμενη εναλλακτική θεραπεία που αρχίζει και εξετάζεται ολοένα και περισσότερο τα τελευταία χρόνια. Συγκεκριμένα, εξετάζονται οι νευροπροστατευτικές, αγχολυτικές και αντιψυχωσικές ιδιότητες, με τις αναλύσεις να αξιολογούν την αποτελεσματικότητα της κανναβιδιόλης (CBD) στη μείωση των ψυχωτικών συμπτωμάτων και στη βελτίωση της γνωστικής λειτουργίας, αναλύοντας 28 δοκιμές, μελέτες, έρευνες ή ανασκοπήσεις που ολοκληρώθηκαν την τελευταία δεκαετία. Επιπρόσθετα, η παρούσα ανασκόπηση υποδεικνύει ότι η θεραπευτική κάνναβη μπορεί να μειώσει ορισμένες αρνητικές συνέπειες της κατανάλωσής της κάνναβης σε άτομα με ψύχωση, ιδιαίτερα σε εκείνους που κάνουν παράλληλη χρήση της. Ωστόσο, τα ευρήματα για την μακροπρόθεση αποτελεσματικότητά της είναι ασυνεπή λόγω των περιορισμένων μελετών που έχουν ξεκινήσει πιο ενεργά τα τελευταία χρόνια. Παρόλο που τα αρχικά στοιχεία είναι ενθαρρυντικά, είναι απαραίτητος ο σχεδιασμός και η υλοποίηση μεγαλύτερων και πιο τυποποιημένων κλινικών δοκιμών προκειμένου να μελετηθεί περαιτέρω και να κατανοηθεί καλύτερα η θεραπευτική της αποτελεσματικότητα στην πρώιμη ψύχωση, και συγκεκριμένα κατά το πρώτο ψυχωσικό επεισόδιο, ενθαρρύνοντας μελλοντικές κλινικές μελέτες που θα διερευνήσουν περαιτέρω τη χρήση της ως μια πιο ασφαλή και αποτελεσματική θεραπευτική προσέγγιση.

Λέξεις κλειδιά: θεραπευτική κανναβιδιόλη (CBD), πρώτο ψυχωσικό επεισόδιο (FEP), θεραπευτική κάνναβη στην πρώιμη ψύχωση (CBD in early onset psychosis)

## Abstract

This systematic review evaluates the therapeutic effectiveness of cannabidiol (CBD) in the treatment of early psychosis, an alternative therapy that has gained significant interest in recent years. It specifically examines the neuroprotective, anxiolytic, and antipsychotic characteristics of CBD, including evaluations of its efficacy in alleviating psychotic symptoms and enhancing cognitive performance. This study consolidates results from 28 trials, research, investigations, or reviews undertaken in the preceding decade since 2013 until today. Furthermore, evidence indicates that therapeutic cannabis may alleviate specific adverse effects linked to cannabis usage in patients with psychosis, especially among those who simultaneously consume cannabis. Nonetheless, the data about its long-term efficacy remain incongruous due to the scarcity of studies, which have just recently begun to proliferate. Although preliminary findings are

encouraging, larger and more standardized clinical trials are necessary to further explore and elucidate its therapeutic efficacy in early psychosis, particularly during the initial psychotic episode. This review advocates for subsequent clinical investigations to further examine CBD as a possibly safer and more efficacious medicinal option.

Keywords: therapeutic cannabidiol (CBD), first psychotic episode (FEP), therapeutic cannabis in early psychosis (CBD in early-onset psychosis)

## Εισαγωγή

Είναι αξιοσημείωτο πως τα τελευταία χρόνια, υπάρχει αυξανόμενο ενδιαφέρον για το θεραπευτικό δυναμικό της κανναβιδιόλης (CBD) στη διαχείριση της πρώιμης ψύχωσης. Στόχοι της συστηματικής ανασκόπησης είναι να αξιολογηθούν τα πιθανά πλεονεκτήματα, η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της χρήσης CBD για τη θεραπεία της πρώιμης ψύχωσης. Συγκεκριμένα, επιδιώκει να αξιολογήσει τη δυνατότητα της CBD ως ιατρική επιλογή και να εξετάσει τα διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με τη χρήση της στα πρώιμα στάδια της ψύχωσης, καθώς και να αναλύσει τους κινδύνους και τις ανεπιθύμητες ενέργειες της χρήσης της σε αυτή την περίπτωση.

Ως προς τη μέθοδο της παρούσας ανασκόπησης, διενεργήθηκε μια εκτενής αναζήτηση εστιάζοντας σε δημοσιεύσεις που κυκλοφόρησαν μεταξύ 2013 έως 2023, χρησιμοποιώντας λέξεις-κλειδιά στα Αγγλικά, όπως "θεραπευτική κανναβιδιόλη (CBD) και/ή πρώιμη ψύχωση," "θεραπευτικός ρόλος της κανναβιδιόλης και πρώτο ψυχωτικό επεισόδιο," οι οποίες ήταν από τους πιο δημοφιλείς όρους αναζήτησης. Η χρήση της CBD στην πρώιμη ψύχωση συμπεριλήφθηκε στις παρατηρητικές μελέτες, τις συστηματικές ανασκοπήσεις και τις τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές της ανασκόπησης. Μετά την αξιολόγηση και την εφαρμογή κριτηρίων, 28 σχετικές μελέτες/έρευνες/κλινικές δοκιμές θεωρήθηκαν κατάλληλες για ανάλυση. Οι μελέτες ομαδοποιήθηκαν ανάλογα με το πόσο καλά ανταποκρίθηκαν στους κύριους στόχους της ανασκόπησης και με πόση ακρίβεια σχετίζονταν με τα υπό διερεύνηση ερευνητικά ερωτήματα.

Σχετικά με τα αποτελέσματα, η έρευνα αποκαλύπτει ενθαρρυντικά αλλά αντιφατικά ευρήματα σχετικά με την ικανότητα της CBD να θεραπεύει την πρώιμη ψύχωση. Σύμφωνα με αρκετές μελέτες, η CBD έχει ανώτερο προφίλ ασφάλειας σε σύγκριση με τα συμβατικά αντιψυχωσικά και μπορεί να μειώσει τα θετικά συμπτώματα, ενώ ταυτόχρονα βελτιώνει τη γνωστική λειτουργία. Επιπλέον, η CBD φαίνεται να μετριάζει ορισμένες από τις αρνητικές

επιδράσεις της τετραϋδροκανναβινόλης (THC), ειδικά σε άτομα που καταναλώνουν ταυτόχρονα κάνναβη. Ωστόσο, δεδομένα σχετικά με την μακροχρόνια ασφάλεια και τις ανεπιθύμητες ενέργειες της CBD, είναι ασυνεπή, με τα αποτελέσματα να διαφέρουν ανάλογα με τις συννοσηρότητες των ασθενών, τη δόση και τη διάρκεια της θεραπείας. Αυτό τονίζει την αναγκαιότητα διεξαγωγής πιο λεπτομερούς και ομοιόμορφης έρευνας στο μέλλον.

Συμπερασματικά, σύμφωνα με την ανάλυση, η CBD μπορεί να είναι ένα χρήσιμο συμπλήρωμα στις υπάρχουσες θεραπείες για την πρώιμη ψύχωση, ιδιαίτερα όταν χρησιμοποιείται ως επικουρικό μέσο που έχει λιγότερες αρνητικές επιδράσεις. Ωστόσο, αν και τα προκαταρκτικά δεδομένα είναι θετικά, απαιτούνται κλινικές δοκιμές μεγαλύτερης κλίμακας για να επιβεβαιωθούν αυτά τα αποτελέσματα. Για να κατανοήσουμε πλήρως το δυναμικό της CBD σε αυτή την περίπτωση, περαιτέρω μελέτη θα πρέπει να προσπαθήσει να ρίξει φως στη βέλτιστη δοσολογία, τη διάρκεια της θεραπείας και την εμπειρία ή διάγνωση των ασθενών. Η συμπερίληψη της CBD στη θεραπεία της ψύχωσης μπορεί να αντιπροσωπεύει μια σημαντική πρόοδο στις υπηρεσίες ψυχικής υγείας, αλλά απαιτείται περαιτέρω μελέτη για να κλείσουν τα επιστημονικά κενά που υπάρχουν τη δεδομένη στιγμή.

## **Μέθοδος**

### ***Βάσεις δεδομένων***

Κατά τις αρχικές φάσεις της συστηματικής ανασκόπησης, πολλές ακαδημαϊκές βάσεις δεδομένων εξετάστηκαν διεξοδικά, όπως PubMed, Cochrane Library, Embase, Scopus, Web of Science, Medline, Google Scholar, OpenGrey, ResearchGate. Συγκεκριμένα, ήταν ιδιαίτερα κρίσιμο να εντοπιστούν έρευνες σχετικά με το θεραπευτικό δυναμικό της κανναβιδιόλης (CBD) στη διαχείριση της πρώιμης ψύχωσης.

Για να διασφαλιστεί ότι η αξιολόγηση περιλάμβανε τις πιο πρόσφατες έρευνες, επιλέχθηκαν οι έρευνες που συντάχθηκαν από το 2013 και μετά. Πιο αναλυτικά, η έρευνα περιλάμβανε μια στοχευμένη συνδυαστική χρήση όρων αναζήτησης για την μεγιστοποίηση της σχετικής έρευνας και τη μείωση των αποτελεσμάτων που δεν σχετίζονταν με τα ερευνητικά ερωτήματα. Οι λέξεις κλειδιά που αξιοποιήθηκαν κατά τη φάση διερεύνησης και βιβλιογραφικής ανασκόπησης ήταν σε αγγλικά κείμενα, όπως, "θεραπευτικές ιδιότητες της κάνναβης," "θεραπευτική κανναβιδιόλη και πρώτο ψυχωτικό επεισόδιο," "χρήση κανναβιδιόλης και πρώιμη ψύχωση," ή "θεραπεία με CBD σε ασθενείς που βρίσκονται στο πρώτο ψυχωτικό επεισόδιο" Η

προσεκτική συνδυασμένη χρήση αυτών των φράσεων, αξιοποιώντας αγγλικό λεξιλόγιο, απλοποίησε τα αποτελέσματα αναζήτησης, βελτιώνοντας την πιθανότητα ανακάλυψης δημοσιεύσεων που απευθείας αφορούσαν τα ερευνητικά ερωτήματα που θέτει η παρούσα ανασκόπηση.

### ***Κριτήρια ένταξης και αποκλεισμού***

Είναι σημαντικό να τονιστεί πως χρησιμοποιήθηκαν αυστηρά κριτήρια ένταξης και αποκλεισμού κατά τη διαδικασία επιλογής μελετών που έχουν διερευνήσει το υπό μελέτη ζήτημα προκειμένου να διατηρηθεί η ακεραιότητα της ανασκόπησης. Συγκεκριμένα, ως προς τα κριτήρια ένταξης, αξιοποιήθηκαν έρευνες που αξιολογούσαν τις θεραπευτικές επιδράσεις της κανναβιδιόλης περιλάμβανε πληθυσμούς που διαγνώστηκαν με ψύχωση πρώτου επεισοδίου ή βρίσκονταν στη φάση πρώιμης ψύχωσης, καθώς και την αποτελεσματικότητα, την ασφάλεια ή τις ανεπιθύμητες ενέργειες της κανναβιδιόλης στη θεραπεία της ασθένειας. Οι επικρατέστερες έρευνες που συμπεριλήφθηκαν ήταν, μελέτες παρατήρησης, μελέτες κοόρτης ή μελέτες περιπτώσεων-ελέγχου ή τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές και συστηματικές ανασκοπήσεις οι οποίες λήφθηκαν υπ όψιν και ανταποκρίνονταν στα ερευνητικά ερωτήματα που είχαν τεθεί κατά τη διάρκεια της διερευνητικής φάσης της παρούσας ανασκόπησης.

Σχετικά με τα κριτήρια αποκλεισμού, καθώς η κύρια εστίαση της ανασκόπησης ήταν στις θεραπευτικές ιδιότητες της κάνναβης στην πρώιμη ψύχωσης επομένως, θεωρητικές συζητήσεις, άρθρα που εξέφραζαν προσωπικές -χωρίς τεκμηρίωση- απόψεις ή κριτικές χωρίς πρωτογενή κλινικά ή προκλινικά δεδομένα αποκλείστηκαν, καθώς έλειπε η εμπειρική υποστήριξη που απαιτείται για μια συστηματική ανασκόπηση. Προκειμένου να επιτραπεί μια λεπτομερής αξιολόγηση όλων των συμπεριλαμβανομένων μελετών, αποκλείστηκαν οι εργασίες που αφορούσαν μη ψυχασικές ασθένειες ή επικεντρώνονταν στη χρόνια σχιζοφρένεια, οποιαδήποτε μελέτη αφορούσε μόνο έρευνα χωρίς κλινικά δεδομένα ή αφορούσαν μόνο την τετραϋδροκανναβινόλη (THC). Τέλος, αποκλείστηκαν μελέτες και άρθρα, οι οποίες δεν απαντούσαν στις τρεις (3) ερευνητικές υποθέσεις της παρούσας ανασκόπησης.

### ***Ερευνητικά ερωτήματα***

Τα επιλεγμένα άρθρα οργανώθηκαν σε τρεις (3) κύριες θεματικές περιοχές, δηλαδή σε συγκεκριμένα ερευνητικά -υπό διερεύνηση- ερωτήματα, με σκοπό να διευκολύνουν μια δομημένη ανάλυση στην ανασκόπηση της βιβλιογραφίας. Το πρώτο ερευνητικό ερώτημα σχετιζόταν με τις θεραπευτικές και αντιψυχωτικές ιδιότητες της κανναβιδιόλης, τις νευροπροστατευτικές της



ιδιότητες και την επίδρασή της στη γνωστική λειτουργία, τις θεραπευτικές της προοπτικές και την αποτελεσματικότητά της στην πρώιμη ψύχωση.

Το δεύτερο ερευνητικό ερώτημα απευθύνονταν στις κλινικές χρήσεις της θεραπευτικής κάνναβης στην πρώιμη ψύχωση, και συγκεκριμένα τη διερεύνηση της ενσωμάτωσής της σε θεραπευτικά πρωτόκολλα.

Το τρίτο ερευνητικό ερώτημα σχετίζονταν με τους κινδύνους και τις παρενέργειες της θεραπευτικής κάνναβης, τονίζοντας το ιστορικό ασφάλειάς της, τις δυσμενείς επιδράσεις και τους πιθανούς κινδύνους κατά τη θεραπεία της ψύχωσης.

Αναλύοντας περαιτέρω, σχετικά με την ταξινόμηση αυτών των άρθρων, κατέστη δυνατή η εις βάθος και εστιασμένη σύγκριση των αποτελεσμάτων αρκετών ερευνών, εντοπίζοντας επαναλαμβανόμενα θέματα και τονίζοντας τις ασυνέπειες του παρόντος -υπό διερεύνηση- θέματος. Με μια δομημένη προσέγγιση, η ανασκόπηση κατάφερε να προσφέρει μια σαφή εικόνα της διαθέσιμης έρευνας σχετικά με τις θεραπευτικές ιδιότητες της κάνναβης στην πρώιμη ψύχωση ως λεπτομερής και μεθοδολογικά ορθή. Για να βελτιωθεί η διαφάνεια και να διευκολυνθεί η αναπαραγωγή της διαδικασίας αξιολόγησης, δημιουργήθηκε ένα διάγραμμα ροής PRISMA που συνοψίζει σχεδιαγραμματικό κάθε στάδιο της διαδικασίας, από τα πρώτα αποτελέσματα αναζήτησης μέχρι την τελική επιλογή άρθρων. Τέλος, προκειμένου να διασφαλιστεί η ανθεκτικότητα της συστηματικής ανασκόπησης και να απεικονιστεί η μεθοδολογική προσέγγιση, το διάγραμμα ήταν ένα βασικό εργαλείο καταγραφής και παρακολούθησης της έρευνας.

Σχετικά με τις μελέτες στην πρώτη κατηγορία, οι οποίες επικεντρώθηκαν στο θεραπευτικό δυναμικό και την αποτελεσματικότητα της κανναβιδιόλης, προσέφεραν πληροφορίες σχετικά με το πώς αυτή μπορεί να επηρεάσει τις γνωστικές διαδικασίες, να μειώσει τόσο τα θετικά όσο και τα αρνητικά συμπτώματα της ψύχωσης, και να χρησιμοποιηθεί σε συνδυασμό με τις υπάρχουσες θεραπείες. Αυτή η κατηγορία, ήταν καθοριστική για να διαπιστωθεί αν η θεραπευτική κάνναβη προσέφερε πλεονεκτήματα σε σχέση με τα συμβατικά αντιψυχωσικά, ειδικά όσον αφορά την ασφάλεια και τα προφίλ παρενεργειών, καθώς και αν θα μπορούσε να ενσωματωθεί σε πρωτόκολλα θεραπείας για πρώιμους ψυχωσικούς ασθενείς.

Στη δεύτερη κατηγορία, σχετικά με τις θεραπευτικές χρήσεις της κάνναβης, οι έρευνες περιλάμβαναν μια λεπτομερή ανάλυση των τρόπων με τους οποίους έχει μελετηθεί οι θεραπευτικές της ιδιότητες σε πραγματικά κλινικά περιβάλλοντα. Μεταξύ άλλων, εξετάζεται και η ταυτόχρονη χρήση κάνναβης, καθώς και δοκιμές που συγκρίνουν την αποτελεσματικότητά της με παραδοσιακές αντιψυχωσικές θεραπείες. Αυτές οι δοκιμές, οι οποίες έλαβαν υπόψη τα

χρονοδιαγράμματα δοσολογίας, τη διάρκεια της θεραπείας και τα δημογραφικά στοιχεία των ασθενών, ήταν ουσιώδεις για την αξιολόγηση της χρησιμότητας της κανναβιδιόλης στη θεραπεία της πρώιμης ψύχωσης.

Η τρίτη κατηγορία παρείχε μια εις βάθος κατανόηση των ασυνεπειών των ερευνών σχετικές με την ασφάλεια, εστιάζοντας στους κινδύνους και τις αρνητικές επιπτώσεις της κανναβιδιόλης στη θεραπεία της ψύχωσης. Αυτή η ομάδα επικεντρώθηκε σε συγκρίσεις με τα συμβατικά αντιψυχωσικά, εξετάζοντας παρενέργειες, όπως μεταβολικούς, νευρολογικούς και ψυχικούς κινδύνους. Επιπρόσθετα, η ανάλυση έλαβε επίσης υπόψη της, παραλλαγές στα αποτελέσματα λόγω μεταβλητών όπως οι συννοσηρότητες των ασθενών, η χρήση επιπλέον φαρμάκων και οι παραλλαγές στις ερευνητικές μεθοδολογίες που ακολουθήθηκαν. Αυτή η κατηγορία ανέδειξε την ανάγκη για περισσότερη έρευνα σχετικά με την μακροχρόνια ασφάλεια της κανναβιδιόλης, ειδικά σε ορισμένες υποομάδες ασθενών.

Λαμβάνοντας υπόψη όλα τα παραπάνω, η συστηματική ανασκόπηση προσέφερε μια λεπτομερή σύνοψη πρόσφατων μελετών σχετικά με τις θεραπευτικές ιδιότητες της κάνναβης στα πρώτα στάδια της ψύχωσης. Τα αποτελέσματα τόνισαν την αποτελεσματικότητα της CBD ως επιλογή προτεινόμενης θεραπείας, Παρόλαυτά, τόνισαν επίσης την ανάγκη για μελλοντικές κλινικές δοκιμές προκειμένου να αναδυθούν και διελευκανθούν και άλλα σχετικά δεδομένα. Μια μεθοδολογικά ορθή προσέγγιση διασφαλίστηκε από το διάγραμμα ροής PRISMA, με σκοπό την οργανωμένη κατηγοριοποίηση των ερευνών, η οποία επίσης παρείχε μια σαφή κατεύθυνση για μελλοντική έρευνα σε αυτό το αναπτυσσόμενο θέμα.

Ταυτοχρόνως της κατηγοριοποίησης των ερευνητικών ερωτημάτων, μια εκτενής εξέταση κάθε επιλεγμένης μελέτης ενίσχυσε την κατανόησή για τις διάφορες απόψεις και ανακαλύψεις που υπάρχουν στη διαθέσιμη βιβλιογραφία.

### ***Prisma Flow Diagram***

Σύμφωνα με το PRISMA Diagram, το οποίο αναφέρεται παραάτω ως Figure 1 PRISMA 2020 Flow Diagram for Systematic Review Process (Page et al., 2021), κατά την πρώτη φάση αναζήτησης χρησιμοποιώντας αρκετές βάσεις δεδομένων, κάποιες εκ των οποίων ορίζονται παραπάνω, έφεραν στο φως εκατόν πενήντα έξι (156) μελέτες. Αφού αφαιρέθηκαν τα διπλότυπα, έμειναν μόνο εκατόν είκοσι (120) μοναδικές έρευνες. Μετά από αυτό, αυτά τα έγγραφα υποβλήθηκαν σε μια πρώτη διαδικασία αξιολόγησης, στην οποία εξετάστηκαν τα ερευνητικά θέματα σε σχέση με τους τίτλους και τις περιλήψεις και με αφορμή τη βασική υπό θεματολογία ανάπτυξη. Εξ'αυτών τα εξήντα-οχτώ (68) άρθρα αποκλείστηκαν κατά αυτή τη φάση λόγω της

αποτυχίας τους να πληρούν τα κριτήρια ένταξης. Η εστίαση σε κανναβινοειδή εκτός από την κανναβιδιόλη, η έλλειψη συσχέτισης με την πρώιμη ψύχωση ή η απουσία εμπειρικών δεδομένων, ήταν κάποιοι από τους κοινούς λόγους απόρριψης.

Από τα εξήντα-οχτώ (68) τα πενήντα-δύο (52) άρθρα πέρασαν την πρώτη αξιολόγηση και επιλέχθηκαν για πλήρη ανασκόπηση. Η μεθοδολογική ποιότητα και η σχετικότητα κάθε άρθρου με τα ζητήματα της μελέτης εξετάστηκαν προσεκτικά κατά τη διάρκεια της διαδικασίας αξιολόγησης. Κατά τη διάρκεια της φάσης πλήρους ανασκόπησης του κειμένου, αφαιρέθηκαν επιπλέον είκοσι-τέσσερις (24) δημοσιεύσεις λόγω ανεπαρκούς σχετικότητας, μεθοδολογικών ελλείψεων ή έμφασης σε δευτερεύοντα αποτελέσματα που δεν ήταν σύμφωνη με τους κύριους στόχους της μελέτης. Ακολουθώντας αυτή τη αυστηρή διαδικασία επιλογής, είκοσι οχτώ (28) άρθρα, μελέτες θεωρήθηκαν άξια συμπερίληψης και υποβλήθηκαν σε λεπτομερή εξέταση.

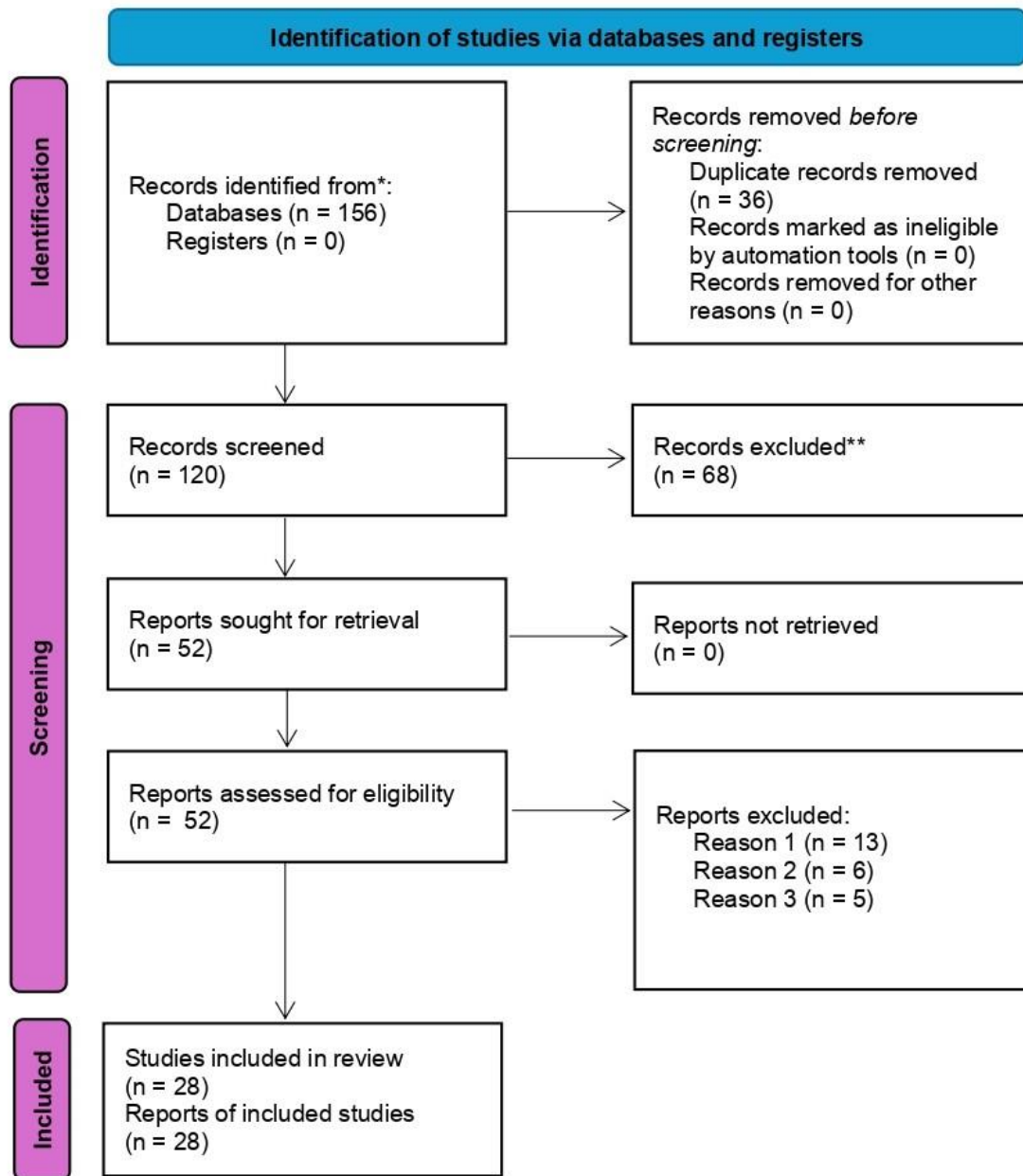


Figure 1: PRISMA 2020 Flow Diagram for Systematic Review Process

## **Αποτελέσματα**

### ***Οι αντιψυχωτικές ιδιότητες και τα οφέλη της CBD στην πρώιμη ψύχωση***

Παρέχοντας έναν αριθμό μελετών που εξετάζουν τις θεραπευτικές δυνατότητες της κανναβιδιόλης (CBD) σε πρώιμους ψυχωτικούς ασθενείς, όλες οι παρακάτω αναφερόμενες πληροφορίες συνδέονται με τις ερευνητικές ερωτήσεις όπως περιγράφηκαν παραπάνω.

Αρχικά, η μελέτη του Hahn (2018) δείχνει ότι η CBD έχει αξιοσημείωτες αντιψυχωτικές ιδιότητες, οι οποίες θα μπορούσαν ενδεχομένως να λειτουργήσουν ως μια αποτελεσματική εναλλακτική λύση για τα παραδοσιακά αντιψυχωτικά φάρμακα. Πιο συγκεκριμένα, τονίζει τη δυνατότητα της CBD να μετριάσει τα θετικά και αρνητικά συμπτώματα της ψύχωσης, αποφεύγοντας παράλληλα τις ανεπιθύμητες ενέργειες που συνήθως σχετίζονται με τα συμβατικά αντιψυχωσικά φάρμακα. Επιπλέον, αυτή η μελέτη ανέδειξε τις νευροπροστατευτικές και αγχολυτικές λειτουργίες της CBD, ενώ τα αποτελέσματα δείχνουν ότι ο συνδυασμός της με συμβατικά αντιψυχωσικά μπορεί να βελτιώσει τις γνωστικές ικανότητες και να μειώσει την ένταση των συμπτωμάτων.

Επιπλέον, η έρευνα που διεξήγαγαν οι Chesney et al. (2021), εστιάζοντας στην ικανότητα του CBD να ενισχύει τη γνωστική λειτουργία σε ασθενείς με πρώιμη ψύχωση, υποστηρίζει τη μελέτη του Hahn. Επίσης, αναφέρει τα νευροπροστατευτικά οφέλη της CBD που θα μπορούσαν ενδεχομένως να βελτιώσουν τα μακροπρόθεσμα αποτελέσματα. Διάφορες ερευνητικές δημοσιεύσεις εξετάστηκαν για να προσδιοριστεί η αποτελεσματικότητα της CBD στη θεραπεία της ψύχωσης, με συγκεκριμένη έμφαση σε περιστατικά πρώιμων σταδίων. Η έρευνά τους αποκάλυψε ότι η CBD είχε δυναμική στην ανακούφιση ψυχωτικών συμπτωμάτων και παρουσίασε λιγότερες παρενέργειες σε σύγκριση με τις συμβατικές θεραπείες. Αυτή η ανασκόπηση ήταν καθοριστική για τη βάση της έννοιας ότι η CBD μπορεί να αποτελέσει μια ασφαλέστερη εναλλακτική λύση για τους ασθενείς που διστάζουν να ξεκινήσουν συμβατική αντιψυχωτική φαρμακευτική αγωγή λόγω ανησυχιών σχετικά με τις πιθανές παρενέργειες.

Επιπλέον, το άρθρο των Borgan et al. (2020), προτείνει ότι η CBD θα μπορούσε να λειτουργήσει ως στοχευμένη παρέμβαση για τον πληθυσμό αυτό, λόγω των αντιψυχωσικών, αγχολυτικών και νευροπροστατευτικών της ιδιοτήτων, οι οποίες θα μπορούσαν να βελτιώσουν την πρόγνωση για άτομα που συνεχίζουν να χρησιμοποιούν κάνναβη μετά το πρώτο τους ψυχωσικό επεισόδιο. Η δυνατότητα της CBD να μετριάσει τις ψυχογενείς και αγχωτικές επιδράσεις της τετραϋδροκανναβινόλης (THC) είναι ιδιαίτερα ενδιαφέρουσα για τη θεραπεία αυτής της συγκεκριμένης ομάδας ασθενών.

Μια άλλη μελέτη από τους O'Neill et al. (2021) παρέχει δεδομένα σχετικά με το πώς η κανναβιδιόλη επηρεάζει τη λειτουργία του εγκεφάλου, εστιάζοντας στα επίπεδα γλουταμικού στον ιππόκαμπο, και προτείνει ότι η CBD μπορεί να ρυθμίζεται νευροχημικά. Επιπλέον, η μελέτη επισημαίνει τον ρόλο ενός συστήματος νευροδιαβιβαστών και συγκεκριμένα του γλουταμινεργικού, το οποίο παρέχει πληροφορίες σχετικά με το πώς οι νευροβιολογικοί μηχανισμοί μπορεί να ασκούν τις αντιψυχωσικές ιδιότητες της CBD, χωρίς να προκαλούν σημαντικές παρενέργειες.

Ωστόσο, ορισμένες έρευνες δεν κατάφεραν να προσφέρουν καθοριστικά αποδεικτικά στοιχεία που να επιβεβαιώνουν την αποτελεσματικότητα της CBD. Ο Rasmussen et al.(2020), ανακάλυψαν ότι η CBD έχει την ικανότητα να μειώνει τα ψυχωτικά συμπτώματα. Ωστόσο, παρουσίασε λιγότερη αποτελεσματικότητα σε σύγκριση με τα συμβατικά αντιψυχωσικά φάρμακα. Ενώ η μελέτη του Rasmussen περιλάμβανε ένα ευρύ φάσμα συμμετεχόντων, η έρευνα του Hahn επικεντρώθηκε συγκεκριμένα σε ένα πιο ομοιογενές δείγμα, γεγονός που θα μπορούσε να εξηγήσει τα διαφορετικά αποτελέσματα μεταξύ αυτών των δύο μελετών.

Μια άλλη έρευνα που διεξήχθη από τους Davies et al. (2021) αναδεικνύει τη δυνατότητα του CBD ως συμπληρωματική θεραπεία όταν χρησιμοποιείται μαζί με τις συμβατικές αντιψυχωσικές θεραπείες. Η μελέτη υποδεικνύει ότι η CBD έχει τη δυνατότητα να ενισχύσει αυτές τις θεραπείες επιλύοντας ορισμένα μεταβολικά προβλήματα και γνωστικές δυσλειτουργίες που προκαλούνται από τις παραδοσιακές φαρμακευτικές αγωγές.

Οι Khan και συνεργάτες (2019), βρήκαν επίσης στοιχεία που υποδηλώνουν ότι η CBD θα μπορούσε να μετριάσει τις ψυχογόνες επιδράσεις της τετραϋδροκανναβινόλης (THC) σε ασθενείς που κάνουν χρήση κάνναβης, ενδεχομένως βελτιώνοντας τα αποτελέσματα της θεραπείας για αυτήν την συγκεκριμένη ομάδα. Η χρήση της CBD σε άτομα με ταυτόχρονη χρήση κάνναβης και ψύχωση εξετάστηκε στη μελέτη του Khan (2019). Τα ευρήματά τους ήταν ιδιαίτερα αξιοσημείωτα, καθώς διαπίστωσαν ότι η CBD μείωσε επιτυχώς τις ψυχογενείς επιδράσεις της τετραϋδροκανναβινόλης (THC), του ψυχοτρόπου συστατικού της κάνναβης, κατά συνέπεια, βοηθώντας στη μείωση των επιδεινούμενων ψυχωτικών συμπτωμάτων σε αυτόν τον πληθυσμό.

Εκτενώς, μια μελέτη που διεξήχθη από τους Rasmussen και συνεργάτες (2021) επιβεβαίωσε αυτά τα ευρήματα, αλλά σημείωσε διαφορές στα αποτελέσματα ανάλογα με τη δόση και την ομάδα ασθενών. Ενώ η έρευνα δείχνει ότι η CBD μειώνει αποτελεσματικά τα ψυχωτικά συμπτώματα γενικά, ο Rasmussen παρατήρησε ότι η επίδρασή της διαφέρει σε διάφορες μελέτες, με κάποιες να δείχνουν μόνο ελαφρώς καλύτερα αποτελέσματα από τις συμβατικές θεραπείες.

Αυτό αποδίδεται σε ανισότητες στις ερευνητικές τεχνικές, καθώς ορισμένες μελέτες έχουν χρησιμοποιήσει υψηλότερες δόσεις CBD ή έχουν συμπεριλάβει περιστατικά σε πιο προχωρημένο στάδιο ψύχωσης.

Οι Borgan και συνεργάτες (2021), επικεντρώθηκαν στους νευροβιολογικούς μηχανισμούς που υποστηρίζουν την αποτελεσματικότητα της CBD, εξετάζοντας τη διαθεσιμότητα του υποδοχέα κανναβινοειδών 1 (CB1R) σε ασθενείς με πρώτο ψυχωσικό επεισόδιο. Τα ευρήματά τους υποδηλώνουν ότι η μείωση της διαθεσιμότητας του CB1R σε ασθενείς με ψύχωση μπορεί να ρυθμίζεται από την CBD, παρέχοντας αποδείξεις για τις πιθανές νευροπροστατευτικές της επιδράσεις. Αυτή η μελέτη υποστήριξε την άποψη ότι η CBD θα μπορούσε να βοηθήσει στην ανακούφιση ορισμένων από τις γνωστικές δυσλειτουργίες που σχετίζονται με την ψύχωση, ενισχύοντας περαιτέρω τις προοπτικές της ως συμπληρωματική θεραπεία.

Βάσει του άρθρου των Parksepp et al. (2022), οι συγγραφείς διαπίστωσαν ότι η θεραπεία μείωσε επιτυχώς τις βαθμολογίες της Κλίμακας Σύντομης Ψυχιατρικής Αξιολόγησης (BPRS), βελτιώνοντας σημαντικά τα ψυχωτικά συμπτώματα των ασθενών κατά τη διάρκεια της πενταετίας. Ωστόσο, αυτή η βελτίωση στην ψυχοπαθολογία ήρθε με το κόστος αυξημένων μεταβολικών παρενεργειών. Η αποτελεσματικότητα της θεραπείας στη διαχείριση ψυχωτικών συμπτωμάτων ήταν σαφής, αλλά οι μακροπρόθεσμες επιπτώσεις στην μεταβολική υγεία απαιτούν προσοχή και περαιτέρω διερεύνηση.

Μια άλλη κλινική δοκιμή των Guilamon et al. (2021), ανέδειξε τις νευροπροστατευτικές και γνωστικές ενισχυτικές ιδιότητες της CBD, ιδιαίτερα σε ασθενείς με πρώτο ψυχωσικό επεισόδιο (FEP). Οι ασθενείς στην ομάδα CBD παρουσίασαν σημαντικές βελτιώσεις στην γνωστική απόδοση, όπως μετρήθηκε από την κλίμακα "MATRICS Consensus Cognitive Battery" (MCCB). Επιπλέον, η CBD συνέβαλε σε μεγαλύτερη μείωση των θετικών συμπτωμάτων, όπως οι ψευδαισθήσεις και οι παραληρητικές ιδέες, όταν χρησιμοποιήθηκε σε συνδυασμό με τη ρισπεριδόνη σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Ταυτόχρονα, η αποτελεσματικότητα της CBD ως επικουρικής θεραπείας στη θεραπεία της ψύχωσης αποδείχθηκε από τη σημαντική μείωση των σκορ της Κλίμακας Θετικών και Αρνητικών Συμπτωμάτων (PANSS) κατά τη διάρκεια της εξάμηνης δοκιμής. Η μελέτη έδειξε επίσης, μια μέτρια βελτίωση στα αρνητικά συμπτώματα και στη γενική ψυχοπαθολογία, αν και αυτά τα αποτελέσματα ήταν λιγότερο έντονα (Guilamon et al., 2021).

Βάσει της μελέτης του Hahn (2018), έχει αποδειχθεί ότι η CBD μειώνει τα θετικά συμπτώματα (όπως οι παραισθήσεις και οι ψευδαισθήσεις) σε ασθενείς με διαταραχές του

φάσματος της σχιζοφρένειας που συνεχίζουν να κάνουν χρήση κάνναβης. Σε κλινικές δοκιμές, οι ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με 600–800 mg/ημέρα CBD παρουσίασαν βελτιώσεις στα ψυχωτικά συμπτώματα συγκρίσιμες με τις επιδράσεις των συμβατικών αντιψυχωσικών όπως η αμισουλπρίδη, με την CBD να παρουσιάζει λιγότερες παρενέργειες. Επιπλέον, ανέδειξε υποσχόμενα αποτελέσματα στη μείωση των ψυχωτικών υποτροπών που προκαλούνται από την κάνναβη και στη βελτίωση των γνωστικών αποτελεσμάτων για ασθενείς με πρόσφατη έναρξη ψύχωσης.

Με παρόμοια ευρήματα, οι Batalla et al. (2019) εστιάζουν στις υποσχόμενες επιδράσεις της CBD στη μείωση τόσο των θετικών όσο και των αρνητικών συμπτωμάτων της πρώιμης ψύχωσης, προτείνοντας ότι θα μπορούσε να είναι αποτελεσματική όπως η αμισουλπρίδη, αλλά με λιγότερες παρενέργειες. Επίσης, η ανασκόπηση υποστηρίζει ότι η θεραπεία με κανναβιδιόλη μπορεί να ενισχύσει τις γνωστικές λειτουργίες και να έχει νευροπροστατευτικά οφέλη, μειώνοντας την γνωστική έκπτωση που σχετίζεται με τη χρήση αντιψυχωσικών φαρμάκων.

Οι ιδιότητες της κανναβιδιόλης διαρκώς αποκτούν εδραιωμένο ενδιαφέρον τα τελευταία χρόνια. Στην τυχαίοποιημένη διπλά τυφλή μελέτη σε ασθενείς με σχιζοφρένεια από τον McGuire et al. (2017), οι οποίοι έλαβαν είτε CBD είτε εικονικό φάρμακο επιπροσθέτως των αντιψυχωσικών τους, τα αποτελέσματα προσδείκνυαν μείωση στα θετικά ψυχωτικά συμπτώματα και βελτίωση της γενικής κλινικής τους κατάστασης μετά από 6 εβδομάδες θεραπείας με μη στατιστικά σημαντική αποτελεσματικότητα, εστιάζοντας, ωστόσο, στο ότι η δράση της θεραπευτικής κάνναβης δεν εξαρτάται από τον αποκλεισμό των ντοπαμινεργικών υποδοχέων όπως συμβαίνει με τα περισσότερα αντιψυχωσικά φάρμακα.

### ***Η ενσωμάτωση της CBD σε θεραπευτικά πρωτόκολλα για την πρώιμη ψύχωση***

Είναι σημαντικό να αναφερθεί ότι υπάρχουν διάφορα αποτελέσματα σχετικά με την πρακτική εφαρμογή της CBD και σε κλινικά περιβάλλοντα. Για παράδειγμα, οι Ahmed et al. (2021) διαπίστωσαν ότι ενώ η CBD ήταν καλά ανεκτή και αποτελεσματική στη μείωση των συμπτωμάτων άγχους και κατάθλιψης σε άτομα με πρώιμη ψύχωση, παρόλαυτα η επίδρασή της στα κύρια συμπτώματα της ψύχωσης παρέμενε ασαφής.

Αυτό αντιτίθεται στα ευρήματα ερευνητικών μελετών, όπως αυτές που διεξήχθησαν από τους Elowe et al. (2021), οι οποίες έδειξαν σημαντικές βελτιώσεις τόσο στα θετικά όσο και στα αρνητικά συμπτώματα μετά τη χορήγηση CBD. Αυτές οι διακυμάνσεις μπορεί να προκύψουν από διαφορές στα επίπεδα δοσολογίας, τα χαρακτηριστικά των ασθενών ή τη μεθοδολογία έρευνας που αξιοποιήθηκε.



Μια άλλη μελέτη που διεξήχθη από τους Sarris et al. (2020) εξερεύνησε την ενσωμάτωση της CBD σε στρατηγικές πρώιμης παρέμβασης για την ψύχωση, προτείνοντας ότι η χρήση της θα μπορούσε να καθυστερήσει ή ενδεχομένως να αποτρέψει τη μετάβαση από μια ευάλωτη πρώιμη φάση σε πλήρη εκδήλωση ψύχωσης. Η ικανότητα της CBD να προλαμβάνει προβλήματα εκ των προτέρων την καθιστά μια ελκυστική επιλογή για ασθενείς που δεν επιθυμούν να ξεκινήσουν τη χρήση παραδοσιακών αντιψυχωτικών φαρμάκων, ιδιαίτερα όσον αφορά τις τεχνικές πρώιμης παρέμβασης.

Επιπλέον, οι O' Sullivan et al. (2023) διαπίστωσαν ότι η πρώιμη χορήγηση CBD θα μπορούσε να σταματήσει αποτελεσματικά την πρόοδο της ψύχωσης σε νέους που διατρέχουν κίνδυνο.

Επίσης, με βάση την έρευνα των Borgan et al. (2021), η μελέτη υποστηρίζει τη δυνατότητα των θεραπειών που βασίζονται σε κανναβινοειδή να αντιμετωπίσουν τις νευροχημικές ανισορροπίες σε ασθενείς που βρίσκονται στο πρώτο ψυχωσικό επεισόδιο. Αυτό υποδηλώνει ότι οι μελλοντικές θεραπείες θα μπορούσαν να επικεντρωθούν στην στόχευση του υποδοχέα κανναβινοειδών 1 (CB1R) για να ρυθμίσουν τα επίπεδα γλουταμικού και να βελτιώσουν τα γνωστικά αποτελέσματα, καθώς αυτές οι αλληλεπιδράσεις διαταράχθηκαν στην ομάδα των ψυχωσικών ασθενών. Επιπρόσθετα, η μελέτη υπογραμμίζει την ανάγκη για περαιτέρω έρευνα σχετικά με τον ρόλο του CB1R σε περιοχές του εγκεφάλου όπως ο ιππόκαμπος, όπου η αρνητική συσχέτιση μεταξύ του CB1R και των επιπέδων γλουταμίνης ήταν εμφανής σε υγιείς ανθρώπους, αλλά όχι σε ασθενείς με ψύχωση. Αυτά τα ευρήματα μπορεί να καθοδηγήσουν την ανάπτυξη νέων παρεμβάσεων που αποκαθιστούν τη λειτουργία του ενδοκανναβινοειδούς συστήματος.

Σε μια άλλη μελέτη των Bartoli et al. (2021) προτείνεται ότι η CBD θα μπορούσε να ενσωματωθεί σε θεραπευτικά πρωτόκολλα για ασθενείς με διαταραχές του φάσματος της σχιζοφρένειας που επίσης καταχρώνται κάνναβη, καθώς αντιμετωπίζει τόσο τα ψυχωτικά συμπτώματα όσο και τις γνωστικές δυσλειτουργίες που σχετίζονται με την κάνναβη. Επιπλέον, ο συνδυασμός CBD και παραδοσιακών αντιψυχωσικών θα μπορούσε να βοηθήσει στη μείωση της δόσης των αντιψυχωσικών που απαιτείται, ελαχιστοποιώντας έτσι τις παρενέργειες που σχετίζονται με τη μακροχρόνια χρήση αυτών των φαρμάκων. Η συγκεκριμένη μελέτη προτείνει ότι η CBD έχει σημαντική δυνατότητα για χρήση σε στρατηγικές πρώιμης παρέμβασης για την ψύχωση, ιδιαίτερα σε πληθυσμούς με υψηλά ποσοστά χρήσης κάνναβης.

Σε επόμενες μελέτες, οι Davies et al. (2021) πραγματοποίησαν περισσότερη διερεύνηση σχετικά με αυτό το θέμα, εξετάζοντας τη δυνατότητα του CBD να συμπληρώσει τις υπάρχουσες

θεραπευτικές προσεγγίσεις. Η έρευνά τους αποκάλυψε ότι η χρήση CBD, σε συνδυασμό με τα συμβατικά αντιψυχωσικά φάρμακα, θα μπορούσε να ενισχύσει την αποτελεσματικότητα της θεραπείας και να μειώσει τη συνολική επιβάρυνση των ανεπιθύμητων ενεργειών. Επίσης, είναι κρίσιμο σε περιπτώσεις όπου τα συμπτώματα εκδηλώνονται σε πρώιμο στάδιο, καθώς η ελαχιστοποίηση των ανεπιθύμητων ενεργειών είναι απαραίτητη για να διασφαλιστεί ότι οι ασθενείς τηρούν τη φαρμακευτική τους αγωγή. Τα ευρήματα τόνισαν την ανάγκη για εξατομικευμένη θεραπεία, υποδεικνύοντας ότι η CBD μπορεί να προσαρμοστεί ώστε να καλύψει τις συγκεκριμένες ανάγκες των ατόμων, λαμβάνοντας υπόψη κριτήρια όπως η γενετική σύνθεση, η σοβαρότητα των συμπτωμάτων και οι συνυπάρχουσες ιατρικές καταστάσεις.

Μελέτες στη βιβλιογραφία έχουν επίσης εξερευνήσει τη χρήση της CBD για τη θεραπεία της ψύχωσης που σχετίζεται με τη χρήση κάνναβης. Ο Khan και οι συνεργάτες του (2019) παρείχαν πειστικά στοιχεία που αποδεικνύουν ότι η CBD μπορεί να αντισταθμίσει τις παραισθησιογόνες επιδράσεις της τετραϋδροκανναβινόλης (THC), προσφέροντας έτσι μια πολύτιμη θεραπευτική επιλογή για άτομα που χρησιμοποιούν κάνναβη. Αυτή η ανακάλυψη έχει ιδιαίτερη σημασία σε περιπτώσεις πρώιμης ψύχωσης, καθώς η κατανάλωση κάνναβης ή και μη συμμόρφωση στη θεραπεία συχνά παίζει ρόλο στην έναρξη ή την επιδείνωση των συμπτωμάτων.

Επιπλέον, οι O' Sullivan et al. (2023) παρείχαν αποδείξεις ότι η CBD μπορεί να ενσωματωθεί σε υπάρχοντα θεραπευτικά πρωτόκολλα για την ψύχωση με ελάχιστο κίνδυνο παρενεργειών, ιδιαίτερα σε νεανικούς πληθυσμούς. Η μελέτη τους έδειξε ότι η CBD έγινε καλά αποδεκτή από άτομα διαφόρων ηλικιακών ομάδων, υποδεικνύοντας την καταλληλότητά της ως μια βιώσιμη επιλογή για την πρώιμη ψύχωση, όταν η ασφάλεια και η ανεκτικότητα των θεραπειών είναι υψίστης σημασίας. Η έρευνα τόνισε την ανάγκη για περισσότερες μελέτες προκειμένου να βελτιωθούν τα χρονοδιαγράμματα δόσολογίας και να προσδιοριστούν οι βέλτιστες μέθοδοι ενσωμάτωσης της CBD σε προγράμματα πρώιμης παρέμβασης.

Επιπλέον, μια έρευνα που παρουσιάστηκε από τους Borgan et al. (2021) προσθέτει επιστημονικά δεδομένα που υποστηρίζουν τα πιθανά οφέλη της στόχευσης του ενδοκανναβινοειδούς συστήματος στη θεραπεία της σχιζοφρένειας και της ψύχωσης. Συγκεκριμένα, η μελέτη αποκαλύπτει ότι οι υγιείς εθελοντές παρουσίασαν αρνητικές συσχετίσεις μεταξύ των επιπέδων γλουταμικού οξέος ACC και της διαθεσιμότητας CB1R στον ιππόκαμπο. Αυτό υποδεικνύει πιθανούς ρυθμιστικούς μηχανισμούς μέσω των οποίων ο CB1R μπορεί να επηρεάσει τη γλουταμινεργική σήμανση, η οποία εμπλέκεται σε γνωστικές λειτουργίες και έλεγχο συμπτωμάτων στην ψύχωση. Τα ευρήματα της μελέτης είναι ιδιαίτερα πολύτιμα, καθώς

υποδεικνύουν ότι οι αλλαγές στον υποδοχέα CB1R μπορεί να συμβάλλουν στη διατήρηση της γλουταμινεργικής ισορροπίας, κάτι που θα μπορούσε να βοηθήσει στη μείωση των γνωστικών ελλειμμάτων και της σοβαρότητας των συμπτωμάτων σε ασθενείς με ψύχωση.

Επιπροσθέτως, βασισμένοι στη μελέτη των Dixon και Cadenhead (2023), εξετάζουν ένα πρωτόκολλο που περιγράφει μια συνεχιζόμενη τυχαίοποιημένη ελεγχόμενη δοκιμή, στην οποία συμμετέχουν 120 ασθενείς στα πρώιμα στάδια ψύχωσης, οι οποίοι τυχαίοποιούνται να λάβουν είτε 1000 χιλιοστόγραμμα CBD είτε εικονικό φάρμακο ως συμπληρωματική θεραπεία στη στάνταρ αντιψυχωτική αγωγή, προκειμένου να μελετήσουν την αποτελεσματικότητα του CBD στους ασθενείς, δοκιμάζοντας πώς μειώνει τα ψυχωτικά συμπτώματα και βελτιώνει τη νευρογνωστική λειτουργία.

Μεταξύ των πρόσφατων ερευνών που έχουν γίνει, οι Boxel et al. (2023) μελέτησαν τους νευροβιολογικούς μηχανισμούς της θεραπείας με CBD, εστιάζοντας στη λειτουργία και τον μεταβολισμό του εγκεφάλου. Πιο συγκεκριμένα, πραγματοποίησαν μια κλινική δοκιμή εμπλέκοντας ψυχικά ασθενείς και για 28 ημέρες χορηγούσαν 600mg CBD ημερησίως. Τα αποτελέσματα δείχνουν ότι η CBD επηρέασε τη λειτουργική συνδεσιμότητα μέσα στο Δίκτυο Προεπιλεγμένης Λειτουργίας (DMN), όπου το πλέγμα διασυνδέσεων του εγκεφάλου ενεργοποιείται όταν τα άτομα δεν εστιάζουν σε μία συγκεκριμένη συνθήκη, αυξάνοντας τη συνδεσιμότητα με την πάροδο του χρόνου. Ωστόσο, αυτή η μελέτη δεν υποστήριξε αλλαγές στις συγκεντρώσεις μεταβολιτών, όπως η γλουταμίνη και το GABA. Επίσης, η ομάδα που έλαβε CBD παρουσίασε μείωση στις συγκεντρώσεις γλουταμινικού και N-ακετυλ-ασπαρτικού (NAA), η οποία συσχετίστηκε με μείωση της σοβαρότητας των θετικών συμπτωμάτων. Η δυνητική λειτουργία της CBD στην επιρροή της χημείας του εγκεφάλου που σχετίζεται με την ψύχωση υπογραμμίζεται περαιτέρω από αυτές τις μεταβολικές αλλαγές.

### ***Παρενέργειες και κίνδυνοι της CBD στην πρώιμη ψύχωση***

Σχετικά με τις παρενέργειες και τους κινδύνους που σχετίζονται με τη θεραπευτική χρήση CBD στη θεραπεία της ψύχωσης, υπάρχει συναίνεση ότι το CBD παρουσιάζει μείωση στον αριθμό ευεργετικών παρενεργειών σε σύγκριση με τα συμβατικά αντιψυχωσικά. Οι Emsley et al. (2020) πραγματοποίησαν μελέτες που επιβεβαίωσαν τη μείωση της εμφάνισης εξωπυραμιδικών συμπτωμάτων σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με CBD. Οι Bioque et al. (2013) διαπίστωσαν ότι όσοι έλαβαν φαρμακευτική αγωγή με CBD παρουσίασαν μείωση στις μεταβολικές παρενέργειες, όπως η αύξηση βάρους και η δυσλιπιδαιμία, σε σύγκριση με άτομα που χρησιμοποιούσαν συμβατικά αντιψυχωσικά. Επίσης, η συγκεκριμένη μελέτη επικεντρώνεται στον

υποδοχέα κανναβινοειδών 2 (CB2) και στα ένζυμα τα οποία είναι υπεύθυνα για τη σύνδεση και την αποδόμησή τους, καθώς τα αποτελέσματα δείχνουν ότι οι ασθενείς με πρώτο ψυχωσικό επεισόδιο παρουσιάζουν δυσλειτουργία στα συστατικά του ενδοκανναβινοειδούς συστήματος, ακόμα μειωμένα επίπεδα συνθετικών ενζύμων και αυξημένα επίπεδα ενζύμων αποδόμησης αποτελώντας ταυτόχρονα φαρμακολογικό στόχο για θεραπευτικούς λόγους.

Ωστόσο, υπάρχουν ανησυχίες σχετικά με τους πιθανούς μακροχρόνιους κινδύνους του CBD, ειδικά μεταξύ ευάλωτων πληθυσμών. Η ανασκόπηση των Leweke et al. (2016) τονίζει την ανάγκη για επιπλέον μελέτη προκειμένου να κατανοηθούν πλήρως οι μακροχρόνιες επιδράσεις της CBD, ειδικά σε ασθενείς που λαμβάνουν άλλες φαρμακευτικές αγωγές. Οι Gunasekera et al. (2023) ανέφεραν την ασφάλεια της βραχυπρόθεσμης χρήσης CBD, αλλά προειδοποίησαν ότι οι μακροπρόθεσμες επιπτώσεις, ιδιαίτερα στην υγεία του ήπατος και στις πιθανές αλληλεπιδράσεις με φάρμακα, παραμένουν ανεπαρκώς κατανοητές.

Οι αλλαγές στις αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν σε διάφορες δοκιμές θα μπορούσαν ενδεχομένως να αποδοθούν σε διαφορές στις χορηγούμενες δόσεις CBD. Ο Manseau και οι συνεργάτες του (2021) ανακάλυψαν μια συσχέτιση μεταξύ υψηλότερων δόσεων CBD και ήπιων γαστρεντερικών προβλημάτων, αν και οι μικρότερες δόσεις γενικά γίνονταν καλά ανεκτές, εστιάζοντας στο ότι ενώ η CBD θεωρείται γενικά ασφαλής, είναι κρίσιμο να αξιολογείται προσεκτικά η δοσολογία προκειμένου να μειωθούν τυχόν ενδεχόμενοι κίνδυνοι ή ρίσκα. Η ανασκοπημένη έρευνα επιπλέον προτεραιοποίησε την εξέταση της ασφάλειας και των ανεπιθύμητων ενεργειών της CBD. Συνολικά, υπήρξε συναίνεση ότι η CBD έχει ένα πιο ευνοϊκό προφίλ παρενεργειών σε σύγκριση με τα συμβατικά αντιψυχωσικά.

Οι Leweke et al. (2016) πραγματοποίησαν μια εκτενή έρευνα για τις διαρκείς συνέπειες της κατανάλωσης CBD, τονίζοντας τα κενά στην έρευνα σχετικά με τις παρατεταμένες επιδράσεις του, παρά τα θετικά αποτελέσματα σε βραχυπρόθεσμες δοκιμές σχετικά με την ανοχή. Το αίτημά τους ήταν για επιπλέον εκτενείς μακροχρόνιες μελέτες προκειμένου να κατανοήσουν πλήρως τους πιθανούς κινδύνους που σχετίζονται με την παρατεταμένη κατανάλωση CBD, ιδιαίτερα μεταξύ πληθυσμών που είναι ήδη ευάλωτοι σε ψυχωτικές ασθένειες.

Ο Patel et al. (2020) προειδοποίησαν επίσης, για τους πιθανούς μακροχρόνιους κινδύνους του CBD, ιδιαίτερα όσον αφορά την υγεία του ήπατος και τις πιθανές αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα. Αυτό αντιστοιχεί και στα τα ευρήματα των Manseau et al. (2015), οι οποίοι παρατήρησαν ότι ενώ οι υψηλότερες δόσεις CBD σχετίζονταν με ήπιες γαστρεντερικές

διαταραχές, οι χαμηλότερες δόσεις γενικά γίνονταν καλά ανεκτές, υποδεικνύοντας ότι η βελτιστοποίηση της δόσης είναι κρίσιμη για την ελαχιστοποίηση των πιθανών κινδύνων.

Μια ανάλυση προηγούμενης έρευνας από τον Hahn (2018) τόνισε τη δυνατότητα του CBD ως εναλλακτική θεραπευτική επιλογή, σημειώνοντας τον μοναδικό μηχανισμό δράσης της που δεν περιλαμβάνει την αποκλειστική δράση στους υποδοχείς ντοπαμίνης όπως τα τυπικά αντιψυχωσικά, τα οποία συχνά οδηγούν σε παρενέργειες. Αυτή η προσέγγιση τονίζει την ικανότητα της CBD να προσφέρει θεραπευτικά οφέλη χωρίς τους κινδύνους παρενεργειών που συνδέονται συνήθως με τη ντοπαμίνη, όπως η καθυστερημένη δυσκινησία ή άλλα προβλήματα κίνησης.

Οι Rasmussen et al. (2021) πραγματοποίησαν μια εκτενή έρευνα σχετικά με τους κινδύνους που σχετίζονται με τη θεραπεία CBD για την ψύχωση. Κατέληξαν ότι ενώ η βραχυπρόθεσμη χρήση του CBD φαίνεται να είναι ασφαλής, οι μακροπρόθεσμες επιπτώσεις παραμένουν αβέβαιες. Τα αποτελέσματά τους ανέδειξαν την ανάγκη για πιο αυστηρές κλινικές δοκιμές προκειμένου να αξιολογηθούν οι μακροχρόνιες επιδράσεις της CBD, ιδιαίτερα σε νέους που βιώνουν το πρώτο τους ψυχωτικό επεισόδιο.

Το παραπάνω ευθυγραμμίζεται με τα ευρήματα της μελέτης των Khan et al. (2019), η οποία τόνισε τη σημασία της αξιολόγησης των μακροχρόνιων επιπτώσεων της CBD, ειδικότερα όταν χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με άλλες αντιψυχωσικές φαρμακευτικές αγωγές και τις επιδράσεις της στην ωρίμανση του εγκεφάλου.

Αντίθετα, οι Elowe και συνεργάτες (2020) επικέντρωσαν τη μελέτη τους στις πιθανές νευροπροστατευτικές επιδράσεις της CBD, προτείνοντας ότι η έναρξη της θεραπείας με CBD σε πρώιμο στάδιο μπορεί να μετριάσει την εγκεφαλική επιδείνωση που σχετίζεται με χρόνιες ψυχωτικές διαταραχές. Τα ευρήματά τους υποστηρίζουν την πρώιμη ενσωμάτωση της CBD στα θεραπευτικά πρωτόκολλα, προσφέροντας ενδεχομένως τόσο ανακούφιση από τα συμπτώματα όσο και προστασία του εγκεφάλου, ιδιαίτερα ως μέτρο πρόληψης και παρέμβασης της μακροχρόνιας γνωστικής έκπτωσης που παρατηρείται συχνά σε άτομα με χρόνια ψύχωση.

Οι Chesney et al. (2018) παρατήρησαν επίσης ότι η CBD δεν οδήγησε σε σημαντικές αλλαγές στο βάρος, στα επίπεδα προλακτίνης ή στη λειτουργία του ήπατος, τα οποία είναι κοινές παρενέργειες των συμβατικών αντιψυχωσικών. Η πιο συχνή παρενέργεια που αναφέρθηκε ήταν ήπια καταστολή στο 20% των ασθενών που έλαβαν CBD σε σύγκριση με ένα 5% στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου που παρουσίασε καταστολή.

Έπειτα, βασισμένο στην πενταετή έρευνα των Parksepp et al. (2022), ανέδειξε ότι η παρατεταμένη θεραπεία με αντιψυχωσικά οδήγησε σε σημαντικές μεταβολικές παρενέργειες σε ασθενείς με ψύχωση πρώτης επεισοδίου (FEP). Κατά τη διάρκεια της πενταετούς παρακολούθησης, οι ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με αντιψυχωσικά παρουσίασαν σημαντικές αυξήσεις στον δείκτη μάζας σώματος (ΔΜΣ), οι οποίες σχετίζονταν με αλλαγές στο ενδοκανναβινοειδές σύστημα (eECS). Οι συγγραφείς παρατήρησαν ότι τα αυξημένα επίπεδα 2-αραχιδονυλογλυκερόλης (2-AG), ενός σημαντικού ενδοκανναβινοειδούς, συνέβαλαν στην ενεργοποίηση των υποδοχέων CB1, γεγονός που οδήγησε στην παχυσαρκία σε ασθενείς που λάμβαναν μακροχρόνια θεραπεία με αντιψυχωσικά. Αυτά τα ευρήματα υποδηλώνουν ότι τα αντιψυχωσικά, ενώ είναι αποτελεσματικά στη διαχείριση ψυχωτικών συμπτωμάτων, μπορεί να επιδεινώνουν τη μεταβολική δυσλειτουργία, οδηγώντας σε παχυσαρκία και σχετικές μεταβολικές διαταραχές.

Μια άλλη παρόμοια μελέτη των Bartoli et al. (2021) υποδεικνύει ότι η ικανότητα της CBD να αλληλεπιδρά με το ενδοκανναβινοειδές σύστημα, ιδιαίτερα μέσω της ρύθμισης των υποδοχέων CB1 και CB2, την καθιστά αποτελεσματική στην αντιμετώπιση της ψύχωσης που προκαλείται από την τετραϋδροκανναβινόλη (THC) και των μακροχρόνιων επιπτώσεων της στη μορφολογία του εγκεφάλου, ειδικά σε χρόνιους χρήστες κάνναβης.

Ένα ακόμα άρθρο των Ghabrash et al. (2020) εστιάζει στο ευνοϊκό προφίλ ασφάλειας της CBD, σημειώνοντας λιγότερα εξωπυραμιδικά συμπτώματα (διαταραχές κίνησης) και λιγότερη αύξηση βάρους. Ενώ η CBD γενικά είναι καλά ανεκτή, μπορεί να μην έχει σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες στη κινητική λειτουργία, τα επίπεδα προλακτίνης ή την μεταβολική υγεία—κοινές ανησυχίες με τα συμβατικά αντιψυχωσικά.

Συνολικά, η ανασκόπηση κατέληξε στο συμπέρασμα ότι υπάρχει συναίνεση σχετικά με την πιθανή αποτελεσματικότητα της CBD στη θεραπεία της πρώιμης ψύχωσης. Ωστόσο, είναι απαραίτητη περαιτέρω έρευνα για να διαπιστωθούν οι μακροπρόθεσοι κίνδυνοι που σχετίζονται με τη χρήση του. Οι πιθανές νευροπροστατευτικές ιδιότητες της CBD και η ασφάλειά της την καθιστούν μια υποσχόμενη επιλογή για πρώιμη παρέμβαση στην ψύχωση.

Παρακάτω, βλέπε τον Πίνακα (Figure) 2: Επισκόπηση βιβλιογραφικών αναφορών, δημιουργήθηκε ένας αναλυτικός πίνακας, ο οποίος περιλαμβάνει τις σημαντικότερες μελέτες που εξετάζουν τη χρήση της κανναβιδιόλης στην αντιμετώπιση της ψύχωσης. Ο πίνακας οργανώνεται σε 4 στήλες, το όνομα του πρώτου συγγραφέα και το έτος δημοσίευσης, τα βασικά μεθοδολογικά στοιχεία και τα κύρια ευρήματα.

Αρ.	Συγγραφέας και Έτος	Βασικά Μεθοδολογικά Στοιχεία	Ευρήματα
1	Hahn (2018)	Συστηματική ανασκόπηση κλινικών μελετών σχετικά με την CBD ως εναλλακτική αντιψυχωσική θεραπεία	Η CBD έχει αντιψυχωτικές ιδιότητες και μπορεί να μετριάσει θετικά και αρνητικά συμπτώματα χωρίς τις παρενέργειες των παραδοσιακών αντιψυχωσικών.
2	Chesney et al. (2021)	Τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή σε ψυχωτικούς ασθενείς, εστίαση στη γνωστική λειτουργία	Η CBD ενισχύει τη γνωστική λειτουργία και παρουσιάζει νευροπροστατευτικά οφέλη σε πρώιμα ψυχωτικούς ασθενείς.
3	Borgan et al. (2020)	Παρατηρητική μελέτη σε ασθενείς που χρησιμοποιούν κάνναβη μετά το πρώτο ψυχωσικό επεισόδιο	Προτείνει ότι η CBD θα μπορούσε να βελτιώσει την πρόγνωση για ασθενείς που συνεχίζουν τη χρήση κάνναβης. Δυνατότητα CBD να μειώσει τις ψυχογενείς και αγχολυτικές επιδράσεις της THC
4	O'Neill et al. (2021)	Μελέτη με μαγνητική τομογραφία για την επίδραση της CBD στα επίπεδα γλουταμινικού στον ιππόκαμπο	Η CBD επηρεάζει τη λειτουργία του εγκεφάλου, ρυθμίζοντας τα επίπεδα γλουταμινικού στον ιππόκαμπο, περιορίζοντας τις αρνητικές παρενέργειες
5	Rasmussen et al. (2020)	Σύγκριση της αποτελεσματικότητας CBD με συμβατικά αντιψυχωσικά φάρμακα	Η CBD μειώνει τα ψυχωτικά συμπτώματα αλλά είναι λιγότερο αποτελεσματική από τα παραδοσιακά φάρμακα.
6	Davies et al. (2021)	Συμπληρωματική χρήση της CBD με αντιψυχωσικά για ενίσχυση αποτελεσμάτων	Η CBD μπορεί να ενισχύσει τη συμβατική θεραπεία βελτιώνοντας μεταβολικά προβλήματα και γνωστικές δυσλειτουργίες.
7	Rasmussen et al. (2021)	Τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή για τη διαφορά αποτελεσμάτων βάσει δόσεων CBD	Επιβεβαιώνει ότι η CBD μειώνει τα ψυχωτικά συμπτώματα αλλά ποικίλλει η αποτελεσματικότητά της ανά δόση, με

Αρ.	Συγγραφέας και Έτος	Βασικά Μεθοδολογικά Στοιχεία	Ευρήματα
			υψηλότερη αποτελεσματικότητα σε συγκεκριμένα στάδια
8	Borgan et al. (2021)	Μελέτη για διαθεσιμότητα CB1R σε ασθενείς με πρώτο ψυχωσικό επεισόδιο	Η CBD μπορεί να ρυθμίζει τον CB1R, υποστηρίζοντας την ανακούφιση γνωστικών δυσλειτουργιών.
9	Parksepp et al. (2022)	Κλινική δοκιμή 5 ετών για την επίδραση της CBD στα συμπτώματα ψύχωσης	Η CBD βελτιώνει τα συμπτώματα αλλά με κόστος μεταβολικών παρενεργειών.
10	Guilamon et al. (2021)	Τυχαιοποιημένη δοκιμή με χρήση CBD σε συνδυασμό με ρισπεριδόνη	Η CBD ενισχύει τη γνωστική απόδοση και μειώνει τα θετικά συμπτώματα σε συνδυασμό με ρισπεριδόνη.
11	Batalla et al. (2019)	Συστηματική ανασκόπηση της CBD σε ασθενείς με πρώιμη ψύχωση	Βελτίωση συμπτωμάτων και μείωση παρενεργειών σε σύγκριση με την αμισουλπρίδη
12	McGuire et al. (2017)	Τυχαιοποιημένη διπλά τυφλή μελέτη CBD ως επικουρική θεραπεία στη σχιζοφρένεια	Βελτιώνει τα θετικά ψυχωτικά συμπτώματα χωρίς την εξάρτηση από ντοπαμινεργικούς υποδοχείς.
13	Ahmed et al. (2021)	Κλινική μελέτη για την ανοχή της CBD σε πρώιμη ψύχωση	Αν και μείωσε το άγχος και την κατάθλιψη, τα αποτελέσματα στη ψύχωση ήταν ασαφή. Καλή ανοχή της CBD, με αμφίβολη επίδραση στα κύρια ψυχωτικά συμπτώματα
14	Elowe et al. (2021)	Μελέτη επίδρασης της CBD σε θετικά και αρνητικά συμπτώματα ψύχωσης	Η CBD βελτιώνει τα θετικά και αρνητικά συμπτώματα μετά τη χορήγηση.



Αρ.	Συγγραφέας και Έτος	Βασικά Μεθοδολογικά Στοιχεία	Ευρήματα
15	Sarris et al. (2020)	Ανασκόπηση της χρήσης CBD σε στρατηγικές πρώιμης παρέμβασης στην ψύχωση	Προτείνει τη χρήση της CBD για καθυστέρηση ή πρόληψη μετάβασης στην πλήρη ψύχωση.
16	O' Sullivan et al. (2023)	Προληπτική χορήγηση CBD σε νέους με κίνδυνο ψύχωσης	Η πρώιμη χορήγηση της CBD μπορεί να ανακόψει την πρόοδο της ψύχωσης.
17	Bartoli et al. (2021)	Μελέτη CBD σε ασθενείς με σχιζοφρένεια και κατάχρηση κάνναβης	Η CBD μπορεί να ενσωματωθεί σε θεραπεία για ψυχωτικούς ασθενείς που καταχρώνται κάνναβη.
18	Khan et al. (2019)	Μελέτη σε ασθενείς με κάνναβη και ψύχωση για αντίμετρο στις ψυχογενείς επιδράσεις της THC	Η CBD αντισταθμίζει την ψυχοδραστική επίδραση της THC σε περιπτώσεις πρώιμης ψύχωσης. Αντιμετώπιση παραισθησιογόνων επιδράσεων της THC.
19	Boxel et al. (2023)	Κλινική δοκιμή για επίδραση CBD στο Δίκτυο Προεπιλεγμένης Λειτουργίας	Η CBD αυξάνει τη συνδεσιμότητα στο Δίκτυο Προεπιλεγμένης Λειτουργίας (DMN) του εγκεφάλου.
20	Emsley et al. (2020)	Παρατηρητική μελέτη για εξωπυραμιδικά συμπτώματα με χρήση CBD	Επιβεβαιώνει μείωση εξωπυραμιδικών συμπτωμάτων σε ασθενείς με CBD.
21	Bioque et al. (2013)	Μελέτη για μεταβολικές παρενέργειες σε CBD έναντι συμβατικών αντιψυχωσικών	Παρατήρησε μείωση μεταβολικών παρενεργειών, όπως η αύξηση βάρους. Μειωμένες μεταβολικές παρενέργειες και επίδραση σε CB2 υποδοχείς
22	Leweke et al. (2016)	Ανασκόπηση μακροχρόνιων επιδράσεων CBD	Τονίζει την ανάγκη για έρευνα στις μακροχρόνιες επιπτώσεις της CBD.

Αρ.	Συγγραφείς και Έτος	Βασικά Μεθοδολογικά Στοιχεία	Ευρήματα
23	Manseau et al. (2021)	Παρατηρητική μελέτη για τη σύνδεση της δόσης της CBD με την εμφάνιση γαστρεντερικών παρενεργειών	Η χρήση υψηλότερων δόσεων CBD σχετίζεται με γαστρεντερικές παρενέργειες.
24	Patel et al. (2020)	Επικεντρώνεται σε ανασκόπηση πιθανών κινδύνων της CBD, ιδιαίτερα στην ηπατική λειτουργία	Επικεντρώνεται στους πιθανούς κινδύνους στην υγεία του ήπατος λόγω CBD, , κυρίως σε παρατεταμένη χρήση και υψηλές δόσεις.
25	Dixon και Cadanhead (2023)	Τυχαίοποιημένη δοκιμή 1000 mg CBD για νευρογνωστική λειτουργία σε πρόωμη ψύχωση	Μείωση ψυχωτικών συμπτωμάτων και βελτίωση γνωστικής λειτουργίας
26	Gunasekera et al. (2023)	Ανασκόπηση και παρατήρηση μακροπρόθεσμων επιδράσεων της CBD σε ζωτικές λειτουργίες, ειδικά για το ήπαρ και την υγεία. Αναδεικνύει την ανάγκη περαιτέρω μακροπρόθεσμης έρευνας	Αυτή η μελέτη επικεντρώνεται στους μακροπρόθεσμους κινδύνους της CBD, ειδικά για το ήπαρ και την υγεία, και τονίζει την ανάγκη περαιτέρω έρευνας για τις μακροπρόθεσμες επιπτώσεις.
27	Ghabrash et al. (2020)	Συγκριτική μελέτη με εστίαση στην ασφάλεια της CBD σε σχέση με παραδοσιακά αντιψυχωσικά, αναλύοντας παρενέργειες, συμπεριλαμβανομένων εξωπυραμιδικών συμπτωμάτων και αύξησης βάρους	Μελέτη που εστιάζει στο προφίλ ασφάλειας της CBD, σημειώνοντας λιγότερα εξωπυραμιδικά συμπτώματα και περιορισμένη αύξηση βάρους, συγκριτικά με τα συμβατικά αντιψυχωσικά.

Αρ.	Συγγραφέας και Έτος	Βασικά Μεθοδολογικά Στοιχεία	Ευρήματα
28	O'Neill, A., & Bhattacharyya, S. (2017)	Μελέτη για το ρόλο του ενδοκανναβινοειδούς συστήματος στην πρώιμη ψύχωση	Προτείνει ότι το ενδοκανναβινοειδές σύστημα μπορεί να επηρεάσει την πρώιμη ψύχωση, υποδεικνύοντας τη δυνατότητα της CBD στη ρύθμιση της νευροχημικής ισορροπίας

Figure 2: Επισκόπηση βιβλιογραφικών αναφορών

## Συζήτηση

Η παρούσα βιβλιογραφική ανασκόπηση αναδεικνύει τις θεραπευτικές ιδιότητες της κανναβιδιόλης, (CBD) στην αντιμετώπιση της πρώιμης ψύχωσης επιδεικνύοντας ενθαρρυντικά αλλά, ταυτοχρόνως, ασυνεπή αποτελέσματα. Πολλές μελέτες δείχνουν ότι η κανναβιδιόλη (CBD) μπορεί να μειώσει τα θετικά συμπτώματα (παραισθήσεις και ψευδαισθήσεις), να βελτιώσει την γνωστική απόδοση και να ανακουφίσει τα ψυχοτρόπα αποτελέσματα της τετραϋδροκανναβινόλης (THC) σε ασθενείς που κάνουν ταυτόχρονη χρήση κάνναβης. Επιπρόσθετα, αυτά τα πλεονεκτήματα επιτυγχάνονται χωρίς τις εξωπυραμιδικές ανεπιθύμητες ενέργειες που συνήθως σχετίζονται με τους ανταγωνιστές της ντοπαμίνης, συμπεριλαμβανομένης της καθυστερημένης δυσκινησίας και των μεταβολικών προβλημάτων.

Οι Hahn (2018) και Chesney et al. (2021) ανακάλυψαν ότι η κανναβιδιόλη μπορεί να μετριάσει τα ψυχωτικά συμπτώματα και να επιδείξει νευροπροστατευτικές και αγχολυτικές επιδράσεις, τοποθετώντας την ως μια ασφαλέστερη εναλλακτική λύση σε σχέση με τα παραδοσιακά αντιψυχωσικά. Οι Rasmussen et al. (2020) και Davies et al. (2021) παρατήρησαν βελτιώσεις στην γνωστική απόδοση και μείωση των συμπτωμάτων. Ωστόσο, τόνισαν επίσης την ποικιλία στην αποτελεσματικότητα της κανναβιδιόλης και στα επίπεδα δοσολογίας της ανάμεσα σε διαφορετικές δημογραφικές ομάδες ασθενών. Ορισμένες έρευνες έδειξαν ότι αν και η κανναβιδιόλη ήταν βοηθητική στη μείωση των ψυχωτικών συμπτωμάτων, δεν υπερέβαινε σταθερά τα τυπικά αντιψυχωσικά όπως η αμισουλπρίδης όσον αφορά την αποτελεσματικότητά της.

Επιπλέον, οι Parksepp et al. (2022) εξέφρασαν ανησυχίες σχετικά με τις μεταβολικές ανεπιθύμητες ενέργειες της κανναβιδιόλης, ιδιαίτερα ύστερα από μακροχρόνια χρήση, τονίζοντας

την ανάγκη για επιπλέον έρευνα ώστε να αξιολογηθεί η μακροχρόνια και διατηρητέα στο χρόνο ασφάλειά της. Συμπερασματικά, παρά τα ευνοϊκά ευρήματα, η ετερογένεια των αποτελεσμάτων μεταξύ των μελετών –ειδικά όσον αφορά τη δοσολογία, τα δημογραφικά στοιχεία των ασθενών και τις μετρήσεις των εξελίξεων– υπογραμμίζει την ανάγκη για πρόσθετη μελέτη. Η κανναβιδιόλη δείχνει δυναμική τόσο ως κύρια θεραπεία όσο και ως συμπληρωματική αγωγή στα παραδοσιακά αντιψυχωσικά, προσφέροντας μια πιθανή εναλλακτική για άτομα που επιθυμούν μειωμένες παρενέργειες.

Οι συμπερασματικές παρατηρήσεις της παρούσας ανασκόπησης είναι συνακόλουθες με τη σημερινή βιβλιογραφία και τις υπάρχουσες αποδείξεις σχετικά με την αντιψυχωτική αποτελεσματικότητα της κανναβιδιόλης. Σχετικά με παλιότερες έρευνες, οι Leweke et al. (2016) και McGuire et al. (2018) έδειξαν ότι η κανναβιδιόλη διαχειρίστηκε αποτελεσματικά τόσο τα θετικά όσο και τα αρνητικά συμπτώματα της ψύχωσης, παρουσιάζοντας πολύ λιγότερες παρενέργειες σε σύγκριση με τα αντιψυχωσικά όπως η αμισουλπρίδη. Και οι δύο έρευνες τόνισαν τη νευροπροστατευτική λειτουργία της κανναβιδιόλης, δηλαδή την ικανότητά της να ρυθμίζει τη γλουταματεργική δραστηριότητα, έναν κρίσιμο μηχανισμό στη νευροβιολογία της ψύχωσης.

Επιπλέον, αυτή η διαδικασία επιβεβαιώνεται από τους O'Neill και συνεργάτες (2021), οι οποίοι πρότειναν ότι η CBD ρυθμίζει τη χημεία του εγκεφάλου ελέγχοντας τα επίπεδα γλουταμικού, ίσως διευκρινίζοντας τις γνωστικές ενισχυτικές και αντιψυχωσικές της επιδράσεις. Σε μία άλλη μελέτη των O'Neill et al. (2017) διερευνούν τις επιπτώσεις των βασικών συστατικών της κάνναβης, από τη μία μεριά τη δέλτα-9-THC, από την άλλη μεριά την κανναβιδιόλη, καθώς και τις λειτουργικές αλληλεπιδράσεις τους σε εγκεφαλικά δίκτυα όπως αυτό του δικτύου προεπιλεγμένης λειτουργίας ή του δικτύου εκτελεστικής λειτουργίας οι οποίες μπορούν να εξηγούν ένα μεγάλο μέρος των γνωστικών και συμπτωματικών διαταραχών που παρατηρούνται στην ψύχωση. Παρόλα αυτά, τα αποτελέσματα δεν είναι ομοιόμορφα ευθυγραμμισμένα με όλες τις προηγούμενες μελέτες.

Οι Boggs και συνεργάτες (2018) δεν βρήκαν καμία σημαντική βελτίωση στα θετικά συμπτώματα ή στην γνωστική απόδοση με τη θεραπεία CBD σε άτομα με χρόνια σχιζοφρένεια, υπογραμμίζοντας μια πιθανή ανεπάρκεια στην αποτελεσματικότητα της κανναβιδιόλης σε διάφορες φάσεις της ψύχωσης. Ομοίως, οι Rasmussen και συνεργάτες (2020), ή και οι Hahn et al. (2018) ανακάλυψαν ότι η CBD ανακούφισε τα συμπτώματα, αν και δεν υπερέβη σταθερά τα τυπικά αντιψυχωσικά, αμφισβητώντας την αισιοδοξία που παρουσιάζεται σε άλλες έρευνες. Παρόλαυτα, η θεραπευτική αποτελεσματικότητα της κανναβιδιόλης συμφωνείται από την

πλειοψηφία των ερευνών, ως μια ασφαλής εναλλακτική για τα παραδοσιακά φάρμακα στα πρώτα στάδια της ψύχωσης. Η τρέχουσα βιβλιογραφία αναδεικνύει την ικανότητα της κανναβιδιόλης να μετριάξει την ψύχωση που προκαλείται από την τετραϋδροκανναβινόλη (THC), μια σημαντική ανακάλυψη σε δημογραφικές ομάδες με αυξημένη την κατανάλωση κάνναβης.

### ***Τα δυνατά σημεία της βιβλιογραφικής επισκόπησης***

Ως προς τα δυνατά σημεία της βιβλιογραφικής ανασκόπησης, είναι σημαντικό να τονιστεί, η ποικιλομορφία των συμπεριλαμβανομένων ερευνών που συμπεριλήφθηκαν στο παρακάτω άρθρο, περιλαμβάνοντας τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές (RCTs) όσο και παρατηρητικές μελέτες, καλύπτοντας έτσι ένα φάσμα πληροφοριών σχετικά με τις επιδράσεις της κανναβιδιόλης σε διαφορετικές πληθυσμιακές ομάδες, διευκολύνοντας ως προς μια πιο εξελιγμένη κατανόηση της θεραπευτικής της ιδιότητας για την πρώιμη ψύχωση. Επιπρόσθετα, η ανασκόπηση κατηγοριοποίησε συστηματικά την έρευνα σε τρεις κύριες θεματικές περιοχές, αυτές της αποτελεσματικότητας, της ασφάλειας και της κλινικής της εφαρμογής, προσφέροντας ένα δομημένο πλαίσιο για περαιτέρω έρευνα και ανάπτυξη. Πιο πρόσφατες μελέτες, παρέχουν σημαντικά ευρήματα σχετικά με την ενσωμάτωση της θεραπευτικής κανναβιδιόλης με τα τρέχοντα αντιψυχωσικά φάρμακα, μειώνοντας τις παρενέργειες και ενισχύοντας την προσήλωση στη θεραπεία, ειδικά για τους ασθενείς που βρίσκονται σε πρώιμη φάση της ψύχωσής τους.

Σχετικά με τα συνολικά κλινικά αποτελέσματα και τις επιπτώσεις της παρούσας βιβλιογραφικής ανασκόπησης, η κανναβιδιόλη προσφέρει μια βιώσιμη εναλλακτική λύση για τους ασθενείς που αντιστέκονται ή δεν συμμορφώνονται με τα συμβατικά αντιψυχωσικά φάρμακα λόγω των δυσμενών παρενεργειών τους.

Από την άλλη μεριά, η δυνατότητα της κανναβιδιόλης να ανακουφίζει τα θετικά συμπτώματα χωρίς να προκαλεί εξωπυραμιδικές παρενέργειες, όπως η αύξηση βάρους ή δυσλιπιδαιμία (παθολογική κατάσταση της διαταραχής των λιπιδίων στο αίμα) την καθιστά ιδιαίτερα ελκυστική για την ομάδα στόχου, ειδικά δε κατά τα πρώτα στάδια θεραπεία όπου και δηλώνουν μεγαλύτερη αντίσταση στη συμμόρφωση.

Επιπλέον, η θεραπευτική κάνναβη (CBD) μπορεί να λειτουργήσει ως ένα συμπληρωματικό θεραπευτικό μέτρο για άτομα που υποβάλλονται σε αντιψυχωσική θεραπεία, οι οποίοι αντιμετωπίζουν μεταβολικές παρενέργειες. Από τις προαναφερθείσες έρευνες υποδεικνύεται ότι η κανναβιδιόλη μπορεί να ανακουφίσει από γνωστικές δυσλειτουργίες και μεταβολικές ανωμαλίες, ενισχύοντας έτσι τη συμμόρφωση στη θεραπεία και τη συνολική ποιότητα ζωής των ασθενών.

Συνεπώς, για την επιστημονική κοινότητα, αυτό υποδηλώνει ότι η ενσωμάτωση της θεραπευτικής κάνναβης (CBD) σε θεραπευτικά σχήματα για την ψύχωση—είτε ως κύρια παρέμβαση είτε ως συμπληρωματική επιλογή—μπορεί να μειώσει την ανάγκη για υψηλές δόσεις αντιψυχωσικών, μειώνοντας έτσι τις μακροχρόνιες ανεπιθύμητες ενέργειες και βελτιώνοντας τα αποτελέσματα για τους ασθενείς, συνθήκη η οποία εξορισμού χρειάζεται περαιτέρω έρευνα και ανάλυση.

### ***Περιορισμοί έρευνας***

Από την άλλη μεριά, ως προς τους περιορισμούς της παρούσας βιβλιογραφικής ανασκόπησης, η μεταβλητότητα στο σχεδιασμό μελετών, στα δημογραφικά στοιχεία των ασθενών και στις δοσολογίες, αποτελούν κάποιους από τους βασικότερους περιορισμούς της.

Συγκεκριμένα, η διακύμανση στα δημογραφικά χαρακτηριστικά των ασθενών, όπως η ηλικία, το φύλο, η διάρκεια της νόσου και το ιστορικό χρήσης κάνναβης, δημιούργησε μια σειρά από προκλήσεις στην ανάλυση των αποτελεσμάτων. Η ετερογένεια αυτή επηρέασε την δυνατότητα εξαγωγής σαφών συμπερασμάτων, καθώς οι διαφοροποιήσεις ανάμεσα στις ομάδες ασθενών συνέβαλαν στη διαφορετική απόκριση στη θεραπεία με κανναβιδιόλη. Για παράδειγμα, οι νεότεροι ασθενείς φάνηκαν να ανταποκρίνονται διαφορετικά σε σχέση με τους μεγαλύτερης ηλικίας, πιθανόν λόγω διαφορών στην εξέλιξη της νόσου ή στον τρόπο μεταβολισμού της ουσίας.

Όσον αφορά τις σχεδιάσεις των μελετών, παρατηρήθηκαν ασυνέπειες στους τρόπους με τους οποίους ορίστηκαν τα πρωτόκολλα και οι μεθοδολογία έρευνας. Κάποιες μελέτες επικεντρώθηκαν στη χρήση της κανναβιδιόλης ως τη μοναδική θεραπεία, ενώ άλλες την εξέτασαν ως συμπληρωματική θεραπεία σε συνδυασμό με αντιψυχωσική αγωγή. Αυτό το εύρημα τονίζει ότι η απόκριση στη θεραπεία μπορεί να ποικίλει σημαντικά ανάλογα με το αν οι ασθενείς λαμβάνουν ταυτόχρονα παραδοσιακά αντιψυχωσικά, γεγονός που περιπλέκει τα αποτελέσματα και καθιστά δύσκολη τη συγκριτική ανάλυση μεταξύ μελετών.

Επιπλέον, η περιορισμένη διάρκεια θεραπείας σε αρκετές από τις μελέτες περιορίζει την κατανόηση της μακροπρόθεσμης επίδρασης της κανναβιδιόλης. Οι βραχυπρόθεσμες δοκιμές, οι οποίες διαρκούν από μερικές εβδομάδες έως λίγους μήνες, δεν επιτρέπουν την εξαγωγή ασφαλών συμπερασμάτων για το αν η κανναβιδιόλη μπορεί να διατηρήσει μακροπρόθεσμα την αποτελεσματικότητά της. Ως αποτέλεσμα, κρίνεται απαραίτητο να διεξαχθούν μελέτες με μεγαλύτερη χρονική διάρκεια και συνεπή παρακολούθηση, ώστε να επιβεβαιωθεί η ασφάλεια και η διατηρησιμότητα των θετικών επιδράσεων της κανναβιδιόλης.

Ταυτοχρόνως, η ανάγκη για συνεπείς μεθοδολογίες στις μελλοντικές έρευνες επισημαίνεται από το γεγονός ότι αυτή η ποικιλία συχνά είχε ως αποτέλεσμα διακυμάνσεις στην αναφερόμενη αποτελεσματικότητα και ασφάλεια της θεραπευτικής κάνναβης. Τα κριτήρια ένταξης της έρευνας διέφεραν, ενώ ορισμένα επικεντρώθηκαν σε ασθενείς που δεν συμμορφώνονταν στα αντιψυχωσικά, ή ασθενείς που συμμετείχαν ήδη σε θεραπεία.

Παράλληλα, η ανασκόπηση ανέδειξε επίσης την ανάγκη για εκ νέου μελέτες σχετικά με τις νευρολογικές διαδικασίες που υποκρύπτουν τις αντιψυχωσικές επιδράσεις της θεραπευτικής κάνναβης, αν και ορισμένες έρευνες έχουν δείξει πώς μπορεί να επηρεάσει τα συστήματα νευροδιαβιβαστών ή να έχει νευροπροστατευτικά οφέλη, μηχανισμοί οι οποίοι παραμένουν ασαφείς.

Επιπρόσθετα, λόγω των περιορισμένων ερευνών, δημιουργήθηκαν επίσης δυσκολίες κατά την συνδυασμένη ανάλυση των ευρημάτων. Για να διασφαλιστεί ότι τα αποτελέσματα βασίστηκαν στα πιο αξιόπιστα δεδομένα, η ανασκόπηση αξιολόγησε με προσοχή την πιθανότητα προκατάληψης κάθε μελέτης. Πολλές έρευνες διέφεραν ως προς τη μεθοδολογική τους προσέγγιση σχετικά με τη δοσολογία της κανναβιδιόλης, με κάποιες να χορηγούν μόλις 300 mg ημερησίως και άλλες να ξεπερνούν τα 1000 mg ημερησίως, περιπλέκοντας την αναγνώριση της ιδανικής δοσολογίας σε σχέση με τη θεραπευτική της διάσταση. Σχετικά με τις δοσολογίες της κανναβιδιόλης, δεν υπήρχε συμφωνία σχετικά με την ιδανική ποσότητα, η οποία θα απέφερε θεραπευτικά οφέλη, με αποτέλεσμα αυτές οι παραλλαγές να καθιστούν δύσκολη την εξαγωγή σαφών συμπερασμάτων, αλλά ταυτόχρονα ανέδειξαν περιοχές οι οποίες μπορεί να αποτελέσουν πρόσφορο έδαφος για μελλοντική μελέτη.

Ακόμη, πρόβλημα είναι οι περιορισμένες μελέτες, ειδικά σε δοκιμές με ασθενείς που βρίσκονται στο πρώτο ψυχωσικό επεισόδιο. Αυτό περιορίζει τη γενικευσιμότητα των ευρημάτων και περιπλέκει την ικανότητα να εξαχθούν έγγυρα και αξιόπιστα συμπεράσματα σχετικά με την θεραπευτική αποτελεσματικότητα της στη θεραπεία της πρώιμης ψύχωσης.

Επιπλέον, η πλειονότητα των δοκιμών είχε μικρή διάρκεια, συνήθως διαρκώντας μόνο μερικές εβδομάδες, αφήνοντας έτσι σημαντικά αναπάντητα ερωτήματα σχετικά με την μακροχρόνια ασφάλεια και χρησιμότητα της κανναβιδιόλης στη χρόνια ψύχωση. Τέλος, άλλες μελέτες, όπως αυτή των Parksepp et al. (2022), έχουν εξετάσει ανεπαρκώς τις επιβλαβείς μεταβολικές συνέπειες της παρατεταμένης χρήσης κανναβιδιόλης, ένα θέμα που παραμένει ελάχιστα διερευνημένο, και το οποίο θα μπορούσε να αποτελέσει θέμα για περαιτέρω μελέτη και έρευνα.

Συνδυαστικά με όλα τα παραπάνω, η παρούσα βιβλιογραφική ανασκόπηση τονίζει την αναγκαιότητα για ομοιόμορφες προσεγγίσεις στις επερχόμενες έρευνες. Η ποικιλία στο σχεδιασμό των μελετών, ειδικά όσον αφορά τη διάρκεια της θεραπείας, τη δοσολογία της κανναβιδιόλης, και τον περιορισμένο αριθμό ερευνών, δημιουργεί δυσκολίες στη σύνθεση πληροφοριών και στην επίτευξη καταληκτικών συμπερασμάτων ως προς τις θεραπευτικές της ιδιότητες. Επομένως, κάποιες προτάσεις για μελλοντική έρευνα ενδείκνυται να στοχεύουν σε αυξημένη ομοιομορφία στο σχεδιασμό, ενσωματώνοντας τυποποιημένες τεχνικές δοσολογίας και ομοιόμορφες αξιολογήσεις αποτελεσμάτων. Τα παραπάνω, θα μπορούσαν να διευκολύνουν ως προς μια πιο ακριβή σύγκριση μεταξύ των ερευνών, στον προσδιορισμό της κατάλληλης θεραπευτικής δόσης κανναβιδιόλης, καθώς και στη μακροχρόνια αποτελεσματικότητα και θεραπευτική της επίδραση. Σχετικά με το τελευταίο, υπάρχει μια σαφής ανάγκη για μακροχρόνιες μελέτες, καθώς πολλές τρέχουσες έρευνες επικεντρώνονται σε βραχυπρόθεσμα αποτελέσματα, έχοντας σημαντικές ελλείψεις στην κατανόησή μας για τις επιπτώσεις της χρόνιας χρήσης κανναβιδιόλης στην μεταβολική υγεία, τη γνωστική απόδοση και τη λειτουργία του ήπατος και άλλων οργάνων ή εγκεφαλικών λειτουργιών σε παρατεταμένες χρονικές περιόδους.

### ***Προτάσεις για μελλοντική έρευνα***

Συμπερασματικά των ευρημάτων και συνυπολογίζοντας τις ερευνητικές ελλείψεις για το υπό διερεύνηση ζήτημα, κάποιες προτάσεις για μελλοντική έρευνα είναι σημαντικό να εστιάσουν σε εκτενή, ελεγχόμενα τυχαιοποιημένες δειγματοληπτικές μελέτες, οι οποίες θα αξιολογούν τις μακροχρόνιες επιπτώσεις της θεραπείας με κανναβιδιόλης σε ψύχωση πρώιμης φάσης ή κατά τη διάρκεια του πρώτου ψυχωσικού επεισοδίου.

Συγκεκριμένα, οι μελλοντικές μελέτες μπορούν να καθορίσουν τη ιδανική θεραπευτική δόση κανναβιδιόλης, να αξιολογήσουν την μακροχρόνια ασφάλειά της και να διερευνήσουν τις αλληλεπιδράσεις της με άλλα αντιψυχωσικά φάρμακα.

Η έρευνα πρέπει επίσης να επικεντρωθεί και σε ένα εύρος πληθυσμιακών ομάδων, όπως αυτές που μπαίνουν στην πρώιμη φάση της ψύχωσης με ταυτόχρονη χρήση κάνναβης, εστιάζοντας στην ικανότητα της κανναβιδιόλης να μετριάξει τις ψυχοτρόπες επιδράσεις της τετραϋδροκανναβινόλης (THC), που μπορεί να έχει σημαντικές κλινικές συνέπειες για αυτές τις πληθυσμιακές ομάδες.

Επιπλέον, απαιτούνται πρόσθετες μελέτες νευροαπεικόνισης για να διευκρινιστούν οι μηχανισμοί μέσω των οποίων η θεραπευτική ιδιότητα της κάνναβης (CBD) παράγει τα αντιψυχωσικά και γνωστικά ενισχυτικά του αποτελέσματα. Η έρευνα σχετικά με το πώς η CBD



επηρεάζει το δίκτυο αυτόματης λειτουργίας (Default Mode Network), το «Διακριτικό Δίκτυο» (Salience Network) το οποίο παίζει βασικό ρόλο στην επεξεργασία ερεθισμάτων (SN), και άλλες κρίσιμες περιοχές του εγκεφάλου που σχετίζονται με την ψύχωση μπορεί να μας δώσει περισσότερα ερευνητικά ευρήματα γύρω από τις θεραπευτικές ιδιότητες της κάνναβης.

Τέλος, η έρευνα είναι σημαντικό να εστιάσει στην αξιολόγηση διαφορετικών θεραπευτικών παρεμβάσεων, συνυπολογίζοντας μεταβλητές όπως οι γενετικές προδιαθέσεις, η σοβαρότητα των συμπτωμάτων, η φάση της ψύχωσης, η πληθυσμιακή ομάδα και οι ταυτόχρονες ασθένειες, προκειμένου να βελτιστοποιηθούν τα θεραπευτικά αποτελέσματα και οι κλινικές επιπτώσεις.

Συνοψίζοντας, αν και η CBD δείχνει σημαντική προοπτική ως θεραπεία για την πρώιμη ψύχωση, είναι απαραίτητη μια περαιτέρω εκτενής μελέτη για να κατανοήσουμε πλήρως την θεραπευτική της αποτελεσματικότητα και τις μακροπρόθεσμες συνέπειες της.

## **Συμπεράσματα**

Η παρούσα βιβλιογραφική ανασκόπηση σχετικά με τη θεραπευτική ιδιότητα της κανναβιδιόλης (CBD) σε πρώιμες φάσεις ψυχωσικών επεισοδίων, η οποία προσφέρει σημαντικά ευρήματα σχετικά με την ολοένα και πιο εστιασμένη εφαρμογή της σε θεραπείες που απευθύνονται σε ψυχωσικούς ασθενείς που βρίσκονται στα αρχικά στάδια εκδήλωσης της ασθένειας.

Στις εξετασθείσες μελέτες, η κανναβιδιόλη μοιάζει να αποφέρει αποτέλεσμα ως συμπληρωματική θεραπεία παράλληλα με τα παραδοσιακά αντιψυχωσικά που χορηγούνται στην ομάδα στόχου. Αυτό είναι ιδιαίτερα εμφανές σε περιπτώσεις που αφορούν άτομα που κάνουν συστηματική χρήση κάνναβης, όπου οι νευροπροστατευτικές και αντιψυχωσικές ιδιότητες της κανναβιδιόλης μπορούν να μετριάσουν τις επιδράσεις της τετραϋδροκανναβινόλης, του ψυχοδραστικού συστατικού της κάνναβης που σχετίζεται με την «κακή» χρήση της μαριχουάνας.

Επιπρόσθετα, οι έρευνες δείχνουν, πως η θεραπευτική ιδιότητά της μπορεί να βοηθήσει στην ανακούφιση θετικών συμπτωμάτων όπως οι ψευδαισθήσεις και οι παραληρητικές ιδέες, ενώ ταυτόχρονα μειώνει το άγχος, την κατάθλιψη και τη γνωστική έκπτωση που συνήθως σχετίζονται με την πρώιμη ψύχωση.

Ωστόσο, παρά τις ολοένα και πιο εξελιγμένες έρευνες και δεδομένα, που αποδεικνύουν την αποτελεσματικότητά της, το σύνολο της έρευνας παραμένει ασαφές, σχετικά με μεταβλητές

όπως τον μακροχρόνιο αντίκτυπο, την κατάλληλη δοσολογία, και τη βέλτιστη διάρκεια της θεραπείας που χρειάζεται για να φαίνονται τα αποτελέσματα.

Παράλληλα, μέσω των υπό μελέτη ερευνών, κάποιες από τις μεταβλητές που επηρεάζουν την εγκυρότητα και αξιοπιστία της αποτελεσματικότητας της κανναβιδιόλης, είναι εκείνες που συνδέονται με διαφορετικά προφίλ ασθενών, οι οποίοι μπορεί να έχουνε συνοσηρότητα με άλλες διαταραχές, και να εξετάζονται με βάση διαφορετικές μεθοδολογίες παρέμβασης.

Παρά τα πολλά υποσχόμενα δεδομένα, κάποιες επιπρόσθετες μεταβλητές που πρέπει να ληφθούν υπόψιν σε μελλοντικές έρευνες, που να περιλαμβάνουν μακροχρόνιες κλινικές δοκιμές που να εξετάζουν τις πιθανές επιπλοκές στη λειτουργία του ήπατος και στον κίνδυνο εμφάνισης μεταβολικών ζητημάτων που προκύπτουν από τα χορηγούμενα φάρμακα.

Από την άλλη μεριά, οι μελέτες βραχυπρόθεσμου χαρακτήρα αποδεικνύουν την ανεκτικότητα της κανναβιδιόλης και τις λιγότερες παρενέργειες της σε σύγκριση με τα παραδοσιακά της ψυχωσικά τα οποία μπορεί να προκαλέσουμε αύξηση του βάρους ή εξωπυραμιδικά συμπτώματα.

Επιπροσθέτως, με αφορμή την παρούσα ανασκόπηση, αναδύεται η ανάγκη για εξέταση και προσδιορισμό εξειδικευμένων παρεμβάσεων και θεραπευτικών πρωτοκόλλων, ως ένα ολοκληρωμένο και συμπληρωματικό σύστημα υποστήριξης ψυχωσικών ασθενών, με την ταυτόχρονη χορήγηση θεραπευτικής κάνναβης ή αντιψυχωσικών φαρμάκων.

Ακόμη, είναι σημαντική η εξερεύνηση νευροβιολογικών μηχανισμών και κυρίως των νευροδιαβιβαστών, όπως η γλουταμίνη, μέσω των οποίων δρα η θεραπευτική κάνναβη και η οποία θα εμβαθύνει την κατανόησή μας για την ενσωμάτωση και αποτελεσματικότητά της στη θεραπεία της ψύχωσης και συγκεκριμένα σε κλινικά περιβάλλοντα, προσφέροντας ασφαλέστερες και πιο προσαρμοσμένες εναλλακτικές λύσεις συγκριτικά με τις παραδοσιακές θεραπείες.

Συνοψίζοντας όλα τα παραπάνω, η θεραπευτική κανναβιδιόλη σχετίζεται με την προοπτική θεραπείας της πρώιμης ψύχωσης, για την οποία προτείνεται περαιτέρω έρευνα προκειμένου να κατανοήσουμε τα βραχυπρόθεσμα και μακροπρόθεσμα οφέλη της. Τέλος, η θεραπευτική κάνναβη θα μπορούσε να αντιπροσωπεύει μια μετασχηματιστική πρόοδο για τη θεραπεία της ψύχωσης ειδικά στους ασθενείς που διανύουν τις πρώτες φάσεις της ασθένειάς τους και οι οποίοι αντιμετωπίζουν ιδιαίτερες προσκλήσεις προκλήσεις σχετικά με τη συμμόρφωσή τους στα υπάρχοντα αντιψυχωσικά φάρμακα ή στις ανεπιθύμητες παρενέργειες που σχετίζονται με αυτές τις θεραπείες.

## Βιβλιογραφία

Ahmed, S., Roth, R. M., Stanciu, C. N., & Brunette, M. F. (2021). The impact of THC and CBD in schizophrenia: A systematic review. *Frontiers in Psychiatry*, 12, 694394. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2021.694394>

Bartoli, F., Riboldi, I., Bachi, B., Calabrese, A., Moretti, F., Crocamo, C., & Carrà, G. (2021). Efficacy of cannabidiol for  $\Delta$ -9-tetrahydrocannabinol-induced psychotic symptoms, schizophrenia, and cannabis use disorders: A narrative review. *Journal of Clinical Medicine*, 10(6), 1303. <https://doi.org/10.3390/jcm10061303>

Batalla, A., Janssen, H., Gangadin, S. S., & Bossong, M. G. (2019). The potential of cannabidiol as a treatment for psychosis and addiction: Who benefits most? A systematic review. *Journal of Clinical Medicine*, 8(7), 1058. <https://doi.org/10.3390/jcm8071058>

Borgan, F., Laurikainen, H., Veronese, M., Reis Marques, T., Haaparanta-Solin, M., Solin, O., Dahoun, T., Rogdaki, M., Salokangas, R. K. R., Karukivi, M., Di Forti, M., Turkheimer, F., Hietala, J., & Howes, O. (2019). In vivo availability of cannabinoid 1 receptor levels in patients with first-episode psychosis. *JAMA Psychiatry*, 76(10), 1074-1084. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2019.1427>

Borgan, F., Veronese, M., Reis Marques, T., Lythgoe, D. J., & Howes, O. (2021). Association between cannabinoid 1 receptor availability and glutamate levels in healthy controls and drug-free patients with first episode psychosis: A multi-modal PET and 1H-MRS study. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 271(4), 677–687. <https://doi.org/10.1007/s00406-020-01191-2>

Batalla, A., Janssen, H., Gangadin, S. S., & Bossong, M. G. (2019). The potential of cannabidiol as a treatment for psychosis and addiction: Who benefits most? *Journal of Clinical Medicine*, 8(7), 1058. <https://doi.org/10.3390/jcm8071058>

Bioque, M., García-Bueno, B., Macdowell, K. S., Meseguer, A., Saiz, P. A., Parellada, M., Gonzalez-Pinto, A., Rodriguez-Jimenez, R., Lobo, A., Leza, J. C., & Bernardo, M. (2013). Peripheral endocannabinoid system dysregulation in first-episode psychosis. *Neuropsychopharmacology*, 38(13), 2568-2577. <https://doi.org/10.1038/npp.2013.165>

Chesney, E., Oliver, D., & McGuire, P. (2021). Cannabidiol (CBD) as a novel treatment in the early phases of psychosis. *Psychopharmacology*, 239(5), 1179–1190. <https://doi.org/10.1007/s00213-021-05905-9>

Davies, C., & Bhattacharyya, S. (2019). Cannabidiol as a potential treatment for psychosis. *Therapeutic Advances in Psychopharmacology*, 9, 204512531988191. <https://doi.org/10.1177/2045125319881916>

Dixon, T., & Cadenhead, K. S. (2023). Cannabidiol versus placebo as adjunctive treatment in early psychosis: Study protocol for randomized controlled trial. *Trials*, 24(1), 775. <https://doi.org/10.1186/s13063-023-07789-w>

Elowe, J., Golay, P., Baumann, P. S., Solida-Tozzi, A., & Conus, P. (2020). Moderating role of cannabis use between insight and depression in early psychosis. *Schizophrenia Research*, 219, 22-28. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2019.11.030>

Emsley, R., Asmal, L., Rubio, J. M., Correll, C. U., & Kane, J. M. (2020). Predictors of psychosis breakthrough during 24 months of long-acting antipsychotic maintenance treatment in first episode schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 225, 55-62. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2019.11.025>

Ghabrash, M. F., Coronado-Montoya, S., Aoun, J., Gagné, A.-A., Mansour, F., Ouellet-Plamondon, C., Trépanier, A., & Jutras-Aswad, D. (2020). Cannabidiol for the treatment of psychosis among patients with schizophrenia and other primary psychotic disorders: A systematic review with a risk of bias assessment. *Psychiatry Research*, 286, 112890. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2020.112890>

Gunasekera, B., Wilson, R., O'Neill, A., Blest-Hopley, G., O'Daly, O., & Bhattacharyya, S. (2023). Cannabidiol attenuates insular activity during motivational salience processing in patients with early psychosis. *Psychological Medicine*, 53(10), 4732-4741. <https://doi.org/10.1017/S0033291722001672>

Liria Guillamón, G. (2021). *Effects of cannabidiol as an adjunctive therapy in patients with a first episode of psychosis: A prospective randomized controlled clinical trial* (Final Degree Project). Hospital Santa Caterina, Parc Hospitalari Martí i Julià, Facultat de Medicina Universitat de Girona.

Hahn, B. (2018). The potential of cannabidiol treatment for cannabis users with recent-onset psychosis. *Schizophrenia Bulletin*, 44(1), 46–53. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbx105>

Khan, R., Naveed, S., Mian, N., Fida, A., Raafey, M. A., & Aedma, K. K. (2019). The therapeutic role of cannabidiol in mental health: A systematic review. *Journal of Cannabis Research*, 1(1), 2. <https://doi.org/10.1186/s42238-019-0012-y>

Leweke, F. M., Mueller, J. K., Lange, B., & Rohleder, C. (2016). Therapeutic potential of cannabinoids in psychosis. *Biological Psychiatry*, 79(7), 604-612. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2015.11.018>

McGuire, P., Robson, P., Cubala, W. J., Vasile, D., Morrison, P. D., Barron, R., et al. (2018). Cannabidiol (CBD) as an adjunctive therapy in schizophrenia: A multicenter randomized controlled trial. *American Journal of Psychiatry*, 175(3), 225–231. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2017.17030325>

Manseau, M. W., & Goff, D. C. (2015). Cannabinoids and schizophrenia: Risks and therapeutic potential. *Schizophrenia Research*, 12(4), 816–824. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2015.09.001>

O'Neill, A., Annibale, L., Blest-Hopley, G., Wilson, R., Giampietro, V., & Bhattacharyya, S. (2021). Cannabidiol modulation of hippocampal glutamate in early psychosis. *Journal of Psychopharmacology*, 35(8), 1140–1148. <https://doi.org/10.1177/02698811211001107>

O'Neill, A., & Bhattacharyya, S. (2017). Investigating the role of the endocannabinoid system in early psychosis. *Journal of Exploratory Research in Pharmacology*, 2(3), 85–92. <https://doi.org/10.14218/jerp.2017.00009>

O'Sullivan, S. E., Jensen, S. S., Nikolajsen, G. N., Bruun, H. Z., Bhuller, R., & Hoeng, J. (2023). The therapeutic potential of purified cannabidiol. *Journal of Cannabis Research*, 5, 21. <https://doi.org/10.1186/s42238-023-00186-9>

Page, M. J., McKenzie, J. E., Bossuyt, P. M., Boutron, I., Hoffmann, T. C., Mulrow, C. D., ... & Moher, D. (2021). The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*, 372, n71. <https://doi.org/10.1136/bmj.n71>

Parksepp, M., Haring, L., Kilk, K., Koch, K., Uppin, K., Kangro, R., Zilmer, M., & Vasar, E. (2022). The expanded endocannabinoid system contributes to metabolic and body mass shifts in First-Episode schizophrenia: a 5-Year Follow-Up study. *Biomedicines*, 10(2), 243. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10020243>

Patel, R., Wilson, R., Jackson, R., Ball, M., Shetty, H., Broadbent, M., Stewart, R., McGuire, P., & Bhattacharyya, S. (2016). Association of cannabis use with hospital admission and antipsychotic treatment failure in first episode psychosis: An observational study. *BMJ Open*, *6*(3), e009888. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2015-009888>

Rasmussen, J. O., Jennum, P., Linnet, K., Glenthøj, B. Y., & Baandrup, L. (2021). Cannabidiol versus risperidone for treatment of recent-onset psychosis with comorbid cannabis use: study protocol for a randomized controlled clinical trial. *BMC Psychiatry*, *21*(1). <https://doi.org/10.1186/s12888-021-03395-9>

Sarris, J., Sinclair, J., Karamacoska, D., Davidson, M., & Firth, J. (2020). Medicinal cannabis for psychiatric disorders: A clinically-focused systematic review. *BMC Psychiatry*, *20*, Article 24. <https://doi.org/10.1186/s12888-019-2409-8>

Van Boxel, R., Gangadin, S. S., Janssen, H., van der Steur, S., van der Vinne, L. J. C., Dortants, L., Pelgrim, T. A. D., Draisma, L. W. R., Tuura, R., van der Meer, P., Batalla, A., & Bos-song, M. G. (2023). The impact of cannabidiol treatment on resting state functional connectivity, prefrontal metabolite levels, and reward processing in recent-onset patients with a psychotic disorder. *Journal of Psychiatric Research*, *163*, 93-101. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2023.05.019>