

Синдром каннабиноидной гиперемезии у хронического потребителя каннабиса на фоне воздержания: диагностика и лечение

Cannabis hyperemesis syndrome in a recently abstinent chronic user: assessment and intervention

doi: 10.17816/CP15473

Клинический случай

Yasmine ElSherif¹, Sariah Gouher^{1,2},
Mutaz Mohsin Abualhab², Joseph El-Khoury^{3,4}

¹ American Hospital Dubai, Dubai, UAE

² University of Sharjah, Sharjah, UAE

³ The Valens Clinic, Dubai, UAE

⁴ United Arab Emirates University, Al Ain, UAE

Ясмин Эль-Шериф¹, Сария Гухер^{1,2},
Мутаз Мохсин Абульхаб², Джозеф Эль-Хури^{3,4}

¹ Американская больница в Дубае, Дубай, ОАЭ

² Университет Шарджи, Шарджа, ОАЭ

³ Клиника Валенса, Дубай, ОАЭ

⁴ Университет Объединенных Арабских Эмиратов,
Эль-Айн, ОАЭ

ABSTRACT

BACKGROUND: Cannabis Hyperemesis Syndrome (CHS) is a condition characterized by episodic bursts of vomiting and abdominal pain linked to cannabis use. The clinical picture mimics an acute abdomen and is often misdiagnosed, especially when the patient avoids reporting their cannabis use for legal reasons.

CASE REPORT: We report on the case of a 33-year-old man that was brought to the emergency room with a history of 3 days of non-bloody, non-projectile, and non-bilious brownish vomit, coupled with severe epigastric and left hypochondriac pain, and a slight fever. He was a daily cannabis user for several years and had stopped using a week or so before the onset of the symptoms, as he was traveling to a country with more restrictive cannabis laws. His condition deteriorated rapidly, followed by emergency room attendance, thorough diagnostic work-up, and unsuccessful interventions, including intravenous treatment with the anti-emetic Ondansetron. The patient was referred to a psychiatrist after a suspected psychogenic etiology by the medical team. The history was suggestive of CHS and also included anxious, depressed mood with 'brain fog'. The abdominal pain was the most severe complaint. A combination of tramadol, promethazine, and mirtazapine given on an outpatient basis led to full recovery within 10 days.

CONCLUSION: CHS can occur soon after the interruption of chronic cannabis use and overlap with withdrawal symptom. A combination of anti-histaminergic, opioid-based medication, and antidepressant mirtazapine seemed an effective treatment of CHS, which resulted in a relatively quick recovery.

АННОТАЦИЯ

ВВЕДЕНИЕ: Синдром каннабиноидной гиперемезии (СКГ) — состояние, связанное с употреблением каннабиса, характеризующееся эпизодическими приступами рвоты и болью в животе. Клиническая картина имитирует синдром острого живота. Зачастую ставят ошибочный диагноз, особенно если пациент по юридическим причинам избегает раскрытия информации об употреблении им каннабиса.

ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ: Представлен случай СКГ у 33-летнего мужчины, которого доставили в отделение неотложной помощи с жалобами на рвоту в течение 3 дней (не «фонтаном», без примеси крови, желчи, коричневатого цвета). Также отмечались сильная боль в эпигастрии и левом подреберье, небольшое повышение температуры тела. Из анамнеза известно, что пациент на протяжении нескольких лет ежедневно употреблял каннабис. Примерно за 1 нед. до появления вышеуказанных симптомов пациент прекратил употребление из-за нахождения в стране со строгими законами в отношении каннабиса. В связи с быстрым ухудшением состояния он обратился в отделение неотложной помощи, где было проведено всестороннее обследование и предприняты неудачные попытки купировать симптомы. Внутривенное назначение ондансетрона (противорвотный препарат) также не дало эффекта. Врачебная бригада заподозрила психогенную природу состояния, в связи с чем пациента направили на консультацию к психиатру. Анамнестические сведения указывали на вероятность СКГ, кроме того, у пациента наблюдались тревога, подавленность, ощущение «тумана в голове», хотя основной жалобой была выраженная боль в животе. В амбулаторных условиях назначена комбинация трамадола, прометазина и миртазапина. Спустя 10 дней лечения вся симптоматика купировалась.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: СКГ может возникнуть вскоре после прекращения длительного употребления каннабиса и совпадать с синдромом отмены. Комбинированное лечение с использованием антигистаминных, опиоидных препаратов и антидепрессанта миртазапина оказалось эффективным в отношении СКГ и привело к относительно быстрому улучшению состояния пациента.

Keywords: *cannabis; cyclic vomiting; tetrahydrocannabinol; cannabis hyperemesis syndrome*

Ключевые слова: *каннабис; циклическая рвота; тетрагидроканнабинол; синдром каннабиноидной гиперемезии*

ВВЕДЕНИЕ

Синдром каннабиноидной гиперемезии (СКГ) — это редкое заболевание, которое регистрируют в основном в отделениях неотложной помощи на протяжении последних 20 лет. Синдром, который впервые был официально зарегистрирован в 2004 году, характеризуется внезапной циклической рвотой без какой-либо органической патологии на фоне употребления каннабиса в анамнезе [1]. Выделяют 3 фазы течения заболевания: продромальную, гипереметическую и фазу восстановления. По очевидным причинам большинство пациентов обращаются за медицинской помощью в гипереметической фазе. Продромальная фаза может длиться в течение нескольких месяцев, для неё характерны жалобы на тошноту в утренние часы и дискомфорт в эпигастрии. Интересно отметить, что в этой фазе люди могут увеличить объём потребления каннабиса, полагая, что эти симптомы относятся к синдрому отмены. Однако при увеличении объёма потребления симптомы не купируются. Гипереметическая фаза часто наступает внезапно, пациентов беспокоят тяжёлая стойкая тошнота, частая интенсивная рвота, приливы крови к коже лица, повышенное потоотделение и диффузная боль в области живота. Также

были зарегистрированы жалобы на потерю аппетита и снижение массы тела. Отсутствие лечения на протяжении длительного периода времени может привести к тяжёлым последствиям, связанным с обезвоживанием и кахексией. Зачастую с прекращением употребления каннабиса наблюдается полное выздоровление, однако пациенты не всегда отказываются от его употребления [2].

СКГ является редко диагностируемым состоянием, поскольку передовые методы его диагностики и лечения ограничены. Пациенты, у которых наблюдаются основные симптомы СКГ, часто не связывают их с употреблением каннабиса и не раскрывают эту информацию, если им не задать чёткий вопрос. Однако даже в этом случае страх возможных юридических последствий может привести пациента к раскрытию неточной или неполной информации. Кроме того, врачи либо не уточняют сведения об употреблении пациентом психоактивных веществ в рамках общего медицинского осмотра, направленного на выявление этиологии симптомов со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), либо не всегда видят связь между употреблением этих веществ и симптомами со стороны ЖКТ. Результаты осмотра и лабораторные

и инструментальные данные — обычно без особенностей. Иногда обнаруживают электролитные нарушения и лейкоцитоз, но они могут оказаться неспецифическими признаками, возникающими в результате циклической рвоты. Все эти трудности в дополнение к недостаточному пониманию патофизиологии СКГ означают, что большинство врачей не способны распознавать и лечить данное состояние.

Ниже приводим недавний случай подозрения на СКГ с необычными проявлениями: у пациента-хронического потребителя каннабиса (ежедневное употребление) симптомы СКГ развились через 1 нед. после резкого отказа от его приёма.

Правовой и этический контроль

Официальное разрешение у этического комитета не запрашивали, поскольку клинические исследования не проводились.

Информированное согласие

Пациенту был разъяснён характер информации, изложенной в статье, после чего он подписал информированное согласие на публикацию этого клинического случая в научном журнале в образовательных целях.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

О пациенте

33-летний неженатый мужчина без значимых данных в анамнезе, приехавший в Объединённые Арабские Эмираты, был госпитализирован в нашу больницу с жалобами на острую сильную боль в верхнем квадранте живота, приступообразно возникающие тошноту и рвоту, а также запор. Жалобы беспокоили пациента на протяжении 3 дней без улучшения состояния на фоне применения безрецептурных и рецептурных лекарственных препаратов.

Пациент отметил появление симптомов в пятницу утром после тренировки. В течение суток самостоятельно лечился дома. На 2-й день боль усилилась, а также стала больше беспокоить тошнота, что привело к позывам на рвоту и эпизодам рвоты до 10 раз в течение 24 ч. Горячий душ и короткие прогулки принесли лишь небольшое облегчение состояния. По настоянию членов семьи пациент согласился обратиться в отделение неотложной помощи. Сначала ему выполнили ультразвуковое и рентгенологическое исследование органов брюшной полости — результаты

оказались в пределах нормы. В связи с отсутствием улучшения состояния в процессе госпитализации в первой больнице пациент выписался по собственному желанию в течение 48 ч. и обратился в отделение неотложной помощи Американского госпиталя в Дубае — учреждения, в котором оказывают вторичную и третичную медицинскую помощь.

Пациент признал, что ежедневно употребляет каннабис, только при повторном поступлении в стационар. Он рассказал, что начал курить каннабис в возрасте 19 лет, постепенно перейдя к ежедневному активному употреблению (8 «косяков» в день, то есть 1–1,5 г каннабиса ежедневно). Частота употребления оставалась стабильной на протяжении последних 7 лет с перерывами в 2–3 нед. ввиду поездок или по иным причинам. Пациент отрицал наличие каких-либо значимых симптомов отмены при прекращении употребления каннабиса в прошлом, за исключением лёгкой бессонницы и раздражительности, продолжавшихся по нескольку дней. Он представил себя как профессионала в своей сфере деятельности, а также описал свой образ жизни. Он отрицал употребление каких-либо психоактивных веществ, за исключением никотина (4 сигареты в день). Пациент также отрицал употребление алкоголя. Он сообщил, что в последний раз употреблял каннабис в стране проживания за 6 дней до возникновения болевого синдрома.

Оценка физического и психического состояния

Пациент — высокий мужчина среднего телосложения. Рассказывал о своих жалобах, обхватив голову руками, положив локоть на верхнюю часть бедра и наклонившись вперед. «У меня кружится голова», — сказал он перед эпизодом рвоты в полиэтиленовый пакет. Его речь стала медленной, односложной и монотонной. Он использовал уместные и связные предложения, но не поддерживал глазной контакт. Пациент был полностью ориентирован во времени, месте и дате. У него отмечена хорошая кратковременная память и не имелось объективных когнитивных нарушений. Тем не менее пациент жаловался на то, что у него «тяжёлая» голова, и он не способен чётко мыслить и оставаться сосредоточенным. Признаков формальных расстройств мышления, паранойи или скачки идей не обнаружено. Он отрицал наличие каких-либо мыслей о самоубийстве или убийстве. Критика к состоянию сохранена. Субъективно пациент описывал

настроение как «хорошее», и он казался искренним, несмотря на физическое недомогание.

Диагностика

Несмотря на то, что пациент уже был осмотрен в другом медицинском учреждении, ему провели полное медицинское обследование. При оценке основных показателей жизнедеятельности отмечено, что у пациента имеется лёгкая лихорадка (температура тела *per os* — 37,9 °C), частота пульса составляет 66 уд./мин., артериальное давление при регулярном измерении — 133/66 мм рт.ст., частота дыхания — 20 в минуту, SpO₂ — 98%. Рост пациента — 190 см, индекс массы тела — 23,27 кг/м². Иных примечательных результатов по итогам расширенного обследования не выявлено. В анализе крови наблюдали увеличение числа лейкоцитов до 14,4*10⁹ л и повышение концентрации гемоглобина до 172,0 г/л. Общий белок — 74 г/л. Уровень общего билирубина также был увеличен до 27,0 мкмоль/л при содержании прямого билирубина 8,0 мкмоль/л. Креатинин — 70 мкмоль/л. Другие функциональные пробы печени находились в пределах нормы. Посев крови отрицательный. При компьютерной томографии органов брюшной полости и малого таза с внутривенным контрастированием также не установили никаких патологических изменений.

Тактика ведения и течение заболевания

В отделении неотложной помощи пациенту первоначально проводили терапию обезвоживания путём внутривенного введения жидкости (физиологический раствор 1000 мл, гидроксид алюминия / карбонат магния / альгиновая кислота 10 мл, Soln-Oral 3 раза/сут.). Также были назначены противорвотные средства, включая метоклопрамид (10 мг) внутривенно инъекционно каждые 8 ч. (по мере необходимости). Ввиду отсутствия установленной причины плохого самочувствия пациента и безрезультатной госпитализации, несмотря на расширенное обследование, было принято решение о консультации с дежурным психиатром, поскольку мы предполагали, что жалобы пациента могут быть вызваны психосоматической проблемой. При сборе психосоциального

анамнеза установили, что пациент является хроническим потребителем каннабиса (ежедневно), а за 1 нед. до появления симптомов, соответствующих диагнозу Международной классификации болезней 11-го пересмотра (МКБ-11) «6C41.Z. Расстройства вследствие употребления каннабиса, неуточнённые», он прекратил употребление каннабиса в связи с планируемой поездкой за границу¹. Эта остаточная категория была выбрана в связи с зарегистрированным анамнезом пациента в декриминализованном социальном контексте; отсутствие каких-либо психических или соматических сопутствующих заболеваний не оправдывало неблагоприятную классификацию его состояния. СКГ был предложен в качестве основного дифференциального диагноза в связи с наличием явных признаков заболевания. Это привело к добавлению к проводящейся терапии диазепам (5 мг), димедрола (25 мг), оланзапина (диспергируемого в полости рта; 5 мг). Через 24 ч. пациент отметил незначительное улучшение состояния в отношении тошноты и психологического стресса, но жалобы на изнурительную острую боль сохранялись. Было принято решение изменить схему лечения и включить в неё опиоидный анальгетик и более мощный антигистаминный препарат с противорвотным действием. Другие лекарственные средства были отменены.

Ещё через 24 ч. пациент попросил разрешения выписаться по собственному желанию, в основном по финансовым причинам, и его выписали на домашний режим под наблюдение психиатра. Был разработан план интенсивного амбулаторного наблюдения, начиная с осмотра пациента через 2 дня после выписки, а затем, с меньшей частотой — на протяжении последующих 2 нед. При выписке протокол лечения включал трамадол (по 100 мг 3 раза/сут.) по мере необходимости в дополнение к прометазину (по 50 мг 3 раза/сут.). Когда состояние пациента улучшилось, врач перешёл к подробному сбору анамнеза жизни. Пациент рассказал, что всегда был «тревожным» человеком, но никогда не обращался за медицинской помощью и не нуждался в ней. В связи с вновь выясненными данными врач добавил к терапии миртазапин в дозе 30 мг, учитывая, что при отсутствии употребления каннабиса после завершения начальной

¹ ВОЗ, Всемирная организация здравоохранения [Интернет]. Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем (МКБ-11); 2021 [дата обращения: 16.03.2024]. Доступ по ссылке: <https://www.who.int/standards/classifications/classification-of-diseases>

фазы лечения проблемой могут стать нарушения сна и тревога.

При 2-м посещении на следующей неделе пациент отметил улучшение состояния в отношении боли и тошноты, но предъявлял жалобы на сонливость. Он также отметил появление чувства, похожего на диссоциацию личности. Доза трамадола была снижена до 50 мг 3 раза/сут., а прометазина — до 25 мг 3 раза/сут. Пациенту назначили повторный приём через 5 дней. Его состояние значительно улучшилось, и ему рекомендовали постепенно прекратить приём трамадола в течение 4 дней, сохраняя при этом дозу прометазина по 25 мг 3 раза/сут., а мirtазапина — по 30 мг на ночь.

На последнем визите (через 3 нед. после 1-го обращения в нашу больницу) пациент не предъявлял никаких жалоб и был благодарен за оказанную помощь. Он планировал улететь обратно в страну проживания, и врач дал ему план, которому он должен был следовать до следующего осмотра. Пациенту рекомендовали снижать дозу прометазина на протяжении 2 нед., а затем полностью прекратить его приём. Также ему предложили продолжать применение мirtазапина до дальнейших указаний. Кроме того, была дана рекомендация о полном воздержании от употребления каннабиса. Пациент выглядел замотивированным и убеждённым в наличии связи между употреблением им психоактивных веществ и внезапным развитием заболевания.

ОБСУЖДЕНИЕ

Мы представили случай СКГ, развившегося после резкого прекращения регулярного употребления каннабиноидов. Возможные механизмы, лежащие в основе этого состояния, можно объяснить особенностями метаболизма каннабиса и его взаимодействия с рецепторами. Каннабис состоит из липофильных молекул, которые проникают через гематоэнцефалический барьер и накапливаются в жировой ткани внутренних структур головного мозга, что приводит к угнетению гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси и реакции симпатической нервной системы на стрессовые стимулы, вызывая успокаивающий эффект, наблюдаемый при его использовании. Действующее вещество — дельта-9-тетрагидроканнабинол — связывается с рецепторами CB1 (центральная нервная система, ЖКТ), CB2 (центральная нервная система) и CB3 (центральная

нервная система, ЖКТ). Интересно отметить, что влияние вещества на органы ЖКТ включает в себя воздействие на сфинктер пищевода, что приводит к противорвотному эффекту и опорожнению желудка. Препараты на основе каннабиса представляют интерес в контексте лечения ряда заболеваний органов ЖКТ и печени [3].

В ходе комплексного обзора данных литературы было обнаружено лишь несколько подходов, используемых врачами для лечения СКГ. К ним относится назначение таких малых и сильнодействующих транквилизаторов, как бензодиазепины и нейролептики, в сочетании с такими противорвотными средствами, как метоклопрамид и ондансетрон. Опиоидные анальгетики (например, морфин) и нестероидные противовоспалительные препараты также оказались эффективными в начальной фазе терапии, а трициклические антидепрессанты показали свою эффективность в фазе поддерживающей терапии, которая длится на протяжении нескольких месяцев [4]. В ходе исследования клинического случая из Туниса была продемонстрирована эффективность антидепрессантов и анксиолитиков наряду с когнитивно-поведенческой терапией [5]. В другом клиническом случае при использовании лоразепама (бензодиазепина короткого действия), первоначально введённого внутривенно в стационаре с последующим назначением препарата в течение 6 дней, наблюдали облегчение тошноты и рвоты [6]. В ряде сообщений подчёркивается роль горячего душа в наступлении временного облегчения симптомов. Эта стратегия была предпринята нашим пациентом и дала хороший, но ограниченный во времени эффект. Чёткое представление о механизме действия горячего душа отсутствует [7], но одна из гипотез заключается в том, что повышение температуры тела корректирует расстройство системы терморегуляции в гипоталамусе, способствуя высвобождению гистамина и вызывая расширение сосудов [8].

В более позднем обзоре описана эффективность капсаицина при местном применении и галоперидола, хотя и с низким уровнем доказательности [2]. Выбор нашей тактики лечения был основан на доступности методов терапии, нашем собственном предыдущем опыте лечения подобных случаев, а также на подходе, основанном на имеющихся у пациента симптомах. К наиболее серьёзным симптомам, возникающим у пациентов, можно отнести боль,

бессонницу, эмоциональную лабильность, сенсорные нарушения и выраженный дискомфорт. В клинических наблюдениях установлены преимущества применения комбинации миртазапина и оланзапина при лечении рефрактерного гиперемезиса беременных [9]. Это заболевание имеет некоторые общие клинические признаки с каннабиноидной гиперемезией, несмотря на разные причины возникновения. Вероятно, миртазапин влияет на центральные нервно-рефлекторные пути тошноты и рвоты посредством блокады 5-HT₃- и H₁-рецепторов, и этот препарат использовали при гастропарезе с существенным облегчением симптомов тошноты и рвоты [10].

С диагностической точки зрения описанный случай каннабиноидной гиперемезии необычен по 2 причинам. Во-первых, за неделю до возникновения симптомов пациент полностью прекратил употребление каннабиса. Во-вторых, обратило на себя внимание отсутствие каких-либо симптомов, характерных для продромального периода. По данным литературы, СКГ обычно развивается, когда пациент фактически употребляет каннабис, независимо от его количества или способа употребления. Состояние нашего пациента не было типичным для синдрома отмены каннабиса в связи с отсутствием жалоб на раздражительность или беспокойство. Тем не менее он жаловался на «туман в голове», напряжение мышц головы, а также смутно описывал диссоциативные симптомы, что характерно для психических заболеваний.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

СКГ остаётся плохо изученным состоянием, которое часто пропускают, неправильно диагностируют, и для него отсутствует чёткий протокол лечения. Учитывая рост распространённости употребления каннабиса во всём мире, крайне важно, чтобы врачи различных специальностей ознакомились с проявлениями СКГ и лечебными мероприятиями, эффективность которых была в отдельных случаях доказана. В нашем случае раннее обнаружение факта употребления каннабиса в прошлом, установление доверительных терапевтических отношений и рациональное использование комбинации лекарственных препаратов, направленных на облегчение отдельных физических и психических симптомов, позволило осуществить эффективное амбулаторное лечение и привести к полному выздоровлению пациента. Врачи неотложной помощи,

гастроэнтерологи, неврологи и психиатры должны исключать СКГ у любого человека, который предъявляет жалобы на рвоту, боль и общее недомогание без установленной органической этиологии. Использование обезболивающих препаратов, бензодиазепинов, антигистаминных средств и антидепрессанта миртазапина способствует выздоровлению. В связи с отсутствием международных руководств или экспертного консенсуса врачам приходится импровизировать, полагаясь на своё клиническое суждение. Следует серьёзно задуматься о необходимости включения этого расстройства в последующие версии Диагностического и статистического руководства по психическим расстройствам (Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders, DSM) и МКБ, чтобы обеспечить более точное определение особенностей заболевания и разработать стандартизированный протокол лечения.

История публикации

Рукопись поступила: 19.11.2023

Рукопись принята: 22.01.2024

Опубликована онлайн: 16.02.2024

Вклад авторов: Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации.

Финансирование: Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Цитировать:

Эль-Шериф Я., Гухер С., Абульхаб М.М., Эль-Хури Д. Синдром каннабиноидной гиперемезии у хронического потребителя каннабиса на фоне воздержания: диагностика и лечение // Consortium Psychiatricum. 2024. Т. 5, № 1. CP15473. doi: 10.17816/CP15473

Сведения об авторах

Ясмин Эль-Шериф, врач, ординатор-интернист, Американская больница в Дубае; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4933-3354>

Сария Гухер, врач, консультант-интернист, Американская больница в Дубае

Мутааз Мохсин Абульхаб, студент медицинского факультета, Университет Шарджи

***Джозеф Эль-Хури**, врач, Член Королевского колледжа психиатров, консультант-психиатр; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4529-6840>
E-mail: jkhoury@thevalensclinic.ae

*автор, ответственный за переписку

Список литературы

1. Allen JH, de Moore GM, Heddle R, Twartz JC. Cannabinoid hyperemesis: cyclical hyperemesis in association with chronic cannabis abuse. *Gut*. 2004;53(11):1566–70. doi: 10.1136/gut.2003.036350
2. Senderovich H, Patel P, Jimenez Lopez B, Waicus S. A systematic review on cannabis hyperemesis syndrome and its management options. *Med Princ Pract*. 2022;31(1):29–38. doi: 10.1159/000520417
3. Izzo AA, Camilleri M. Emerging role of cannabinoids in gastrointestinal and liver diseases: basic and clinical aspects. *Gut*. 2008;57(8):1140–55. doi: 10.1136/gut.2008.148791
4. Gajendran M, Sifuentes J, Bashashati M, McCallum R. Cannabinoid hyperemesis syndrome: definition, pathophysiology, clinical spectrum, insights into acute and long-term management. *J Investig Med*. 2020;68(8):1309–16. doi: 10.1136/jim-2020-001564
5. Yacoub H, Hassine H, Kchir H, Maamouri N. Cannabinoid hyperemesis syndrome: A case study in a tunisian young man. *Case Rep Med*. 2021;2021:6617148. doi: 10.1155/2021/6617148
6. Sun S, Zimmermann AE. Cannabinoid hyperemesis syndrome. *Hosp Pharm*. 2013;48(8):650–5. doi: 10.1310/hpj4808-650
7. Sorensen CJ, DeSanto K, Borgelt L, et al. Cannabinoid hyperemesis syndrome: diagnosis, pathophysiology, and treatment – a systematic review. *J Med Toxicol*. 2017;13(1):71–87. doi: 10.1007/s13181-016-0595-z
8. Chang YH, Windish DM. Cannabinoid hyperemesis relieved by compulsive bathing. *Mayo Clin Proc*. 2009;84(1):76–8. doi: 10.4065/84.1.76
9. Galletta MAK, Tess VLC, Pasotti IM, et al. Use of mirtazapine and olanzapine in the treatment of refractory hyperemesis gravidarum: A case report and systematic review. *Case Rep Obstet Gynecol*. 2022;2022:7324627. doi: 10.1155/2022/7324627
10. Malamood M, Roberts A, Kataria R, et al. Mirtazapine for symptom control in refractory gastroparesis. *Drug Des Devel Ther*. 2017;11:1035–41. doi: 10.2147/DDDT.S125743