

А.Е. Каратеев

Учреждение Российской академии медицинских наук
Научно-исследовательский институт ревматологии РАМН, Москва

ЗАПРЕТНЫЙ ПЛОД: КАННАБИНОИДЫ В РЕВМАТОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Контакты: Андрей Евгеньевич Каратеев aekarateev@rambler.ru
Contact: Andrei Evgenyevich Karateyev aekarateev@rambler.ru

Тема, которая затрагивается в настоящем обзоре, для российских врачей может представлять лишь сугубо теоретический интерес. Каннабиноиды — психоактивные вещества, которые содержатся в растении конопли (*Cannabis sativa*), — относятся к числу наркотических средств: в России их распространение является уголовно наказуемым деянием [1]. Поэтому едва ли приходится ожидать, что в ближайшем обозримом будущем каннабиноиды смогут использоваться в нашей стране как лекарство. Учитывая чрезвычайно жесткое отношение российских властей к обороту любых наркотических средств, ситуация, когда терапевт выписывает пациенту рецепт на «косячок», представляется совершенно анекдотичной. Однако в ряде стран мира каннабиноиды — как в виде марихуаны для курения, так и в виде экстрактов или синтетических препаратов — активно используются для лечения самых разных заболеваний. При этом многие эксперты считают каннабиноиды весьма перспективным средством для ревматологической практики, применение которого способно существенно повысить эффективность лечения хронической боли и улучшить качество жизни больных [2–5].

Медицинская история препаратов конопли насчитывает не одно тысячелетие. Это одно из универсальных лекарственных средств, чрезвычайно широко применявшееся как в европейской, так и в восточной медицине. Врачи прошлого высоко ценили способность каннабиса оказывать болеутоляющее, тонизирующее, противорвотное и спазмолитическое действие [6–9].

Первые упоминания об использовании конопли как лекарственного средства встречаются в древнейшей фармакопее (пен-дзяо-чин), составленной в Китае в I в. н. э., но основанной на устных сказаниях, датируемых временем правления императора Шен Нунга (2700 лет до н. э.). Показания для использования конопли были весьма широки и включали *ревматические заболевания*, кишечную непроходимость, малярию и др. Знаменитый врач Древнего Китая Хуа То (110–207 гг.), живший в эпоху Троецарствия и прославившийся как один из основателей научной школы хирургии, широко использовал каннабис, добавленный в вино, в качестве средства для общей анестезии [7].

В известном литературном источнике Древнего Китая — романе «Троецарствие» — имеется любопытное упоминание о врачебном искусстве Хуа То. Однажды ему пришлось извлекать отравленную стрелу из руки генерала Хуан Ю, главного полководца империи Шу Хан, раненного в бою при Фанчен. Согласно источнику, смелый генерал гордо отказался от обезболивающих средств, сказав, что несколько не боится боли. И хотя врачу пришлось рассекать рану и очищать ножом пораженную ядом кость (звук, раздававшийся при этом, заставили похолодеть всех

присутствующих), раненый воин громко смеялся во время операции и развлекал себя игрою в го с одним из своих приближенных. Едва ли можно оспаривать мужество знаменитого полководца, тем не менее при описании его поведения во время крайне болезненных врачебных манипуляций трудно отделаться от мысли, что наркоз он все-таки получил, и скорее всего — «оригинальным» препаратом конопли Хуа То [10].

Начало использования каннабиса в Древней Индии относится к 1000 г. до н. э. Индусы хорошо знали психотропные и целебные свойства этого растения и применяли его как для исполнения религиозных обрядов, так и для лечения многих болезней. Каннабис упоминается в сборнике сакральных текстов Атарва-Веда как растение с магическими свойствами, способное раскрепощать волю и разум человека. Помимо Древней Индии, упоминания о медицинском использовании конопли встречаются на Тибете и в Междуречье, в частности в клинописных документах Ассирийского царства [6].

Древние римляне и греки знали о конопле, но не культивировали это растение и не использовали его в своей медицинской практике.

Каннабис занимал важное место в культуре средневекового Востока. Хорошо известно значение регулярного употребления продуктов конопли для возбуждения религиозного экстаза у ассасинов (от арабского «ашишин» — «пожиратель гашиша») — тайной исламской секты наемных убийц, терроризировавших местную арабскую знать и завоевателей-крестоносцев на протяжении XII–XIII вв. н. э. [11]. В то же время знаменитые арабские ученые, такие как Ибн Сина (Авиценна) и Ибн-Аль Бадри, неоднократно упоминают каннабис в своих медицинских трактатах.

Несомненно, что европейские врачи имели информацию о свойствах каннабиса (вероятно, начиная с эпохи Возрождения), благодаря полученным с Востока медицинским трактатам, но долгое время не рассматривали его как эффективное лекарственное средство и нередко путали его с препаратами опиума. Начало широкого использования конопли в традиционной европейской медицине относится к середине XIX в. Оно произошло во многом благодаря трудам двух ученых — ирландского доктора Вильяма Шоннесси (1808–1889) и французского психиатра Жака-Жозефа Моро (1804–1884) [12, 13].

Первый из них долгое время служил Британской короне в Индии и имел возможность досконально изучить индийский опыт использования гашиша. В дальнейшем он активно исследовал фармакологические и терапевтические свойства препаратов конопли, проводя эксперименты на животных (уделяя особое внимание вопросам токсичности), а затем на добровольцах и пациентах с различной патологией. Результатом его многолетней работы стал

фундаментальный труд «Об изготовлении индийской конопля, или ганджи», опубликованный в 1839 г. Любопытно, что существенное внимание Шоннеси в своих трудах уделил эффективности каннабиса для купирования ревматических болей.

Моро также принес свое увлечение каннабисом с Востока. Будучи ассистентом врача общей практики, он нередко сопровождал состоятельных пациентов с психическими расстройствами в длительных поездках по различным экзотическим странам. В то время употребление гашиша было чрезвычайно широко распространено среди арабского населения, и Моро, как психиатр, очень заинтересовался его психотропным действием. Свои исследования он продолжил во Франции, изучая влияние каннабиса на сознание — сначала на себе, а затем на своих студентах. Итоги своей работы он изложил в монографии «Гашиш и изменения сознания: психологические этюды», которая была издана в Париже в 1845 г.

Работы Шоннеси и Моро оказались очень популярными среди медицинской общественности и вызвали огромный интерес к медицинскому применению каннабиса. Достаточно сказать, что во второй половине XIX в. было опубликовано более 100 исследований по эффективности этого средства при различных заболеваниях. По данным на 1924 г., список нозологических форм и патологических состояний, при которых был апробирован каннабис, включал 58 различных наименований, в том числе острый ревматизм, туберкулез, гонорею, язву желудка, диабет, мигрень, нефрит, нервную анорексию и др.

На рубеже XIX—XX вв. многие крупные фармакологические фирмы, такие как Merck, Bristol-Meyers Squibb, Eli Lilly, занимались производством и распространением коммерческих препаратов на основе экстракта конопля [7].

Однако впоследствии интерес к «медицинской» конопле начал снижаться. Причиной этого — помимо признания каннабиса наркотическим средством — являлась непредсказуемость ее фармакологического действия, которое в то время в очень большой степени зависело от технологии изготовления и качества исходного растительного сырья. Кроме того, важную роль сыграло появление множества синтетических лекарственных препаратов, обладающих четкой фармакодинамикой и точно определенным терапевтическим действием. Так, в арсенале врача 10—20-х годов прошлого века для проведения анальгетической терапии уже имелись различные нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), синтетические или полусинтетические опиоиды, средства для ингаляционного наркоза и т. д.

Кроме того, официальные власти Западной Европы и США начали активную борьбу с нелегальным оборотом препаратов конопля. Следует отметить, что многие врачи в тот период выступали против запрета на использование каннабиса (разумеется, «медицинского»). Такая ситуация была, например, в США, где решение о признании препаратов конопля криминальным продуктом было принято в 1937 г. Конгрессом вопреки рекомендациям Американской медицинской ассоциации [6].

Революция в использовании каннабиса наступила во второй половине XX в. благодаря достижениям биохимиков и нейрофизиологов. Открытие эндоканнабиноидной системы (ЭКС), выделение и синтез основного действующего компонента конопля — дельта-9-тетрагидроканнабинола (Δ^9 -ТГК) — обозначили интереснейшие возможно-

сти практического медицинского применения препаратов конопля. И маятник качнулся в обратную сторону: в США крупнейшие медицинские научные центры — Национальный институт здоровья, Институт медицины — и Американская коллегия врачей призвали к дальнейшим исследованиям и более широкому применению каннабиноидов в медицинской практике [6, 8].

Установлено, что природное назначение ЭКС — тонкая регуляция важнейших витальных функций, которая достигается воздействием на другие эффекторные системы человеческого организма. На сегодняшний день доказано активное участие эндоканнабиноидов в контроле пищевого поведения, ноцицепции, сна, формировании иммунного воспаления, поддержании мышечного тонуса и др. [14, 15].

Основными и наиболее изученными эндоканнабиноидами являются *анандамид* и *2-арахидоноглицерол (2-AG)*, липофильные производные арахидоновой кислоты, синтезируемые из фосфолипидов клеточной мембраны при участии фосфолипаз. В настоящее время хорошо известна их биологическая мишень — эндоканнабиноидные рецепторы 1-го и 2-го типа (CB-1 и CB-2), широко представленные в различных тканях человеческого организма. Рецепторы CB-1 локализируются преимущественно в ткани ЦНС; эндоканнабиноиды здесь выступают в роли нейротрансмиттеров. Стимуляция CB-1-рецепторов влияет на работу иных медиаторных систем, таких как опиоидергическая, серотонинергическая, ГАМК-ергическая, глутаматергическая и др., что определяет, в частности, снижение болевой стимуляции и уменьшение спастичности. Основное место CB-2-рецепторов — клетки, ответственные за неспецифическое и иммунное воспаление; большая их часть находится в селезенке, миндалинах и тимусе, а также широко разбросана по периферическим тканям организма. CB-2-рецепторы обнаруживаются на В-лимфоцитах, ряде субпопуляций Т-лимфоцитов (в частности, на T4 и T8), естественных киллерах, тучных клетках, клетках микроглии, макрофагах и др. Соответственно, их активация влияет на механизм развития местной и общей воспалительной реакции, а также иммунного ответа [6, 14, 15]. Имеются данные о взаимодействии каннабиноидов и системы циклооксигеназы (ЦОГ). Каннабиноиды демонстрируют способность подавлять синтез простагландинов в ткани ЦНС, и наоборот, ингибиторы ЦОГ 2 и ЦОГ 3 усиливают синтез каннабиноидов, что является одним из обоснований наличия центрального анальгетического действия у НПВП и парацетамола [16].

Большой интерес представляют данные о периферическом анальгетическом и противовоспалительном действии каннабиноидов. Так, в экспериментальных работах было показано существенное повышение числа рецепторов CB-1 и CB-2 в синовиальной ткани при ревматических заболеваниях, зависящее от выраженности воспалительной реакции и силы болевых ощущений [17]. То, что эти рецепторы локализируются на клетках иммунного ответа, позволяет рассматривать их как «мишень» для терапевтического воздействия. Такие выводы, в частности, были сделаны в недавней работе D. Richardson и соавт., в которой оценивалось наличие элементов каннабиноидной системы в синовиальной ткани 45 больных остеоартрозом (ОА) и ревматоидным артритом (РА). Всем этим больным была проведена артропластика коленного сустава. В синовиальной жидкости были выявлены важнейшие медиаторы кан-

набиноидной системы — анандамид и 2-арахноидилглицерол, а в синовиальных клетках обнаружены рецепторы СВ-1 и СВ-2. При этом у здоровых добровольцев эндоканнабиноиды в синовиальной жидкости не определялись [18].

Открытие уникальной позиции ЭКС как одного из важнейших регуляторов основных физиологических и патологических процессов позволило обосновать целесообразность использования каннабиноидов для лечения многих заболеваний. Согласно теоретическим положениям и экспериментальным работам, их применение должно оказывать системное противовоспалительное и иммуномодулирующее действие, блокировать центральные механизмы формирования хронической боли. Соответственно, каннабиноиды могут выступать в роли патогенетического средства при заболеваниях, развитие которых связано с аутоиммунным воспалением, а также повреждением центральных и периферических структур нервной системы. Кроме того, весьма ценным представляется психотропное влияние препаратов конопли, способных подавлять депрессию, улучшать настроение и аппетит у лиц с тяжелыми хроническими заболеваниями, оказывать центральное противорвотное действие [2—5].

Сегодня медицинское применение марихуаны разрешено в некоторых странах мира — таких как Канада, Австралия, в 13 штатах США (причем там решение вопроса проводилось путем всенародного референдума), не говоря уже о Нидерландах. Тем не менее сохраняется серьезный конфликт между сторонниками более широкого использования этого «легкого наркотика» во врачебной практике и официальными властями, для которых каннабис был и остается серьезным социальным злом [19].

Важным моментом на пути признания каннабиса в качестве официального лекарственного средства стала регистрация в некоторых странах коммерческих препаратов, содержащих каннабиноиды, — таких как синтетические аналоги ТГК набилон (цезамет) и дронабинол (маринол). Их создание, с одной стороны, имело целью улучшить фармакодинамику каннабиноидов, а с другой — избавиться от проблем, связанных со столь неудобным методом применения лекарства, как курение [20].

В то же время известно, что конопля содержит сотни различных биологически активных веществ, более 60 из которых уникальны для этого растения. Многие из этих субстанций обладают собственным анальгетическим, противовоспалительным и психотропным потенциалом, а также способны усиливать позитивные и ослаблять негативные фармакологические эффекты основного действующего вещества каннабиса — ТГК [21]. Поэтому, по мнению ряда экспертов, натуральный экстракт целого растения конопли может быть более интересен для клинической практики, чем синтетические препараты ТГК. Эти предположения стали основой для создания коммерческого препарата, содержащего экстракт конопли, в виде спрея для орошения полости рта (сативекс).

Есть огромное число энтузиастов, активно выступающих за более широкое (и главное, более свободное) медицинское использование препаратов конопли. Серьезные исследователи и врачи, развивающие эту своеобразную отрасль медицинской науки, формируют собственные общественные объединения, такие как MAPS — Multidisciplinary association of psychedelic studies. Предпринимались даже попытки создания массовых специализированных периодических изданий, освещающих

проблемы медицинского использования препаратов конопли. Так, в США с 2001 г. выходил — правда, ограниченным тиражом — Journal of Cannabis Therapeutics, прекративший свое существование в 2004 г. из-за финансовых проблем [22].

Энтузиасты применения каннабиса в качестве обоснования своей правоты обычно приводят описания случаев чрезвычайно успешного применения этого средства у тяжелых пациентов, которым уже не помогли никакие другие лекарственные средства. Подобный подход можно видеть в переведенной на русский язык книге Л. Гринспун и Д. Бакалар «Марихуана: запретное лекарство», включающей большое число клинических наблюдений. В качестве иллюстрации мы можем привести выдержку из «истории болезни» пациентки, страдающей, по мнению авторов книги, ОА (хотя, судя по описанию, это, скорее всего, РА) [23]:

«Последние два года мои собственные пальцы тоже начали очень беспокоить меня. Врачи сказали мне, что травма послужила толчком к развитию предрасположенности, которая у меня была. Кисть левой руки почти потеряла свою силу, а боль в обеих руках лучше всякой инструкции напоминает о необходимости совершать как можно меньше движений. Болят суставы пальцев, пясти и запястья. Боль усиливается в холодную погоду или при малейшей травме. Становится трудно поднимать предметы и открывать банки. Мои пальцы теряют подвижность как от бездействия, так и от слишком активных или неосторожных движений. У меня начались проблемы со сном.

Стоит мне покурить «нежное лекарство», как я это называю, и не позднее чем через три или четыре минуты боль начинает стихать. Она как бы отодвигается от меня на какое-то расстояние, хотя все равно присутствует. Облегчение длится на несколько часов дольше, нежели «кайф». За это время я стараюсь успеть сделать как можно больше.

Для меня идеальная доза — это половина папиросы каждые четыре часа. Поскольку я не всегда могу себе позволить покупать марихуану в таких количествах, то часто ограничиваюсь половиной папиросы два раза в день: утром, чтобы работать, и поздно вечером, чтобы заснуть. Если же марихуана заканчивается совсем, то я просто страдаю до тех пор, пока не найду достаточную сумму, а потом решаю неприятную и опасную задачу покупки марихуаны такого качества, которое необходимо для ее медицинского применения. Сначала я волновалась, что люди обратят внимание на мое порой приподнятое настроение, но поскольку никто этого не замечал, я перестала переживать».

Подобные эмоциональные описания, без сомнения, производят сильное впечатление. **Однако на самом деле реальных доказательств высокой эффективности и безопасности каннабиноидов, полученных в ходе хорошо организованных клинических исследований, как того требует сегодняшний уровень медицинской науки, относительно немного.**

Лучше всего обстоит дело с доказательствами целесообразности использования каннабиноидов для купирования выраженной тошноты и рвоты, возникающей при проведении химиотерапии онкологических заболеваний [24, 25]. В 2001 г. в British Medical Journal были представлены данные метаанализа 30 рандомизированных клинических исследований (РКИ, всего 1366 пациентов), в которых оценивалась эффективность трех синтетических каннабиноидов — набилон, дронабинола и левонантрадола (препарат для внутримышечного введения) в сравнении с пла-

цебо и другими антиэметиками. Эти препараты оказались более эффективными, чем прохлорперазин, метоклопрамид, хлорпромазин, тизетилперазин, галоперидол, домперидон и ализаприд: относительный риск достижения полного купирования тошноты составил 1,38 (1,18–1,62), рвоты — 1,28 (1,08–1,51). Для достижения такого эффекта, в отличие от препаратов сравнения, требовалось пролечить 6 и 8 больных соответственно (индекс NNT). При этом каннабиноиды чаще вызывали неблагоприятные побочные эффекты — головокружение, слабость, дисфория и др. Однако при этом на их фоне значительно чаще проявлялись и потенциально полезные для онкологических больных «побочные эффекты» — эйфория, «подъем» или, напротив, успокоение [26].

Другой достаточно хорошо обоснованной областью применения каннабиноидов стало лечение нейродегенеративных заболеваний, и прежде всего рассеянного склероза (РС). Терапия этой тяжелой, прогрессирующей болезни является сложной и во многом еще нерешенной задачей. РС нередко сопровождается выраженными и стойкими нейропатическими болями, а также спастичностью, которые вызывают жесткие страдания больных и существенно снижают качество их жизни. Препараты конопли оказались удачным средством, позволяющим контролировать эти симптомы, что позволило официально зарегистрировать РС в ряде стран мира как одно из основных показаний для назначения каннабиноидов [27–29].

Так, в 2010 г. были опубликованы данные метаанализа 3 плацебоконтролируемых РКИ (всего 666 больных), в которых изучалось влияние Сативекса на спастичность при РС. Экстракт конопли оказался достоверно эффективнее, чем плацебо (правда, ненамного). Уровень снижения спастичности по шкале ВАШ (10 баллов) в среднем составил -1,3 у принимавших Сативекс и -0,97 у принимавших плацебо ($p=0,026$). Число «ответивших» на активную терапию (лиц, у которых улучшение достигло или превышало 30% от исходного уровня) оказалось более чем в 1,5 раза больше, в сравнении с пассивным контролем. Каннабиноид при этом чаще вызывал побочные эффекты, но практически во всех случаях они были умеренно или легко выражены [30].

Ранее были представлены результаты метаанализа серии работ, оценивающих анальгетическое действие различных каннабиноидов при РС и нейропатической боли. Суммарное число участников этих исследований было относительно небольшим — 222 на активной терапии и 76 на плацебо. Как и в случае со спастичностью, каннабиноиды показывали умеренное, но статистически значимое улучшение: суммарно они снижали оценку боли (по ВАШ) на $0,8 \pm 0,3$ балла больше, чем плацебо ($p=0,029$). Но при этом они достоверно чаще вызывали побочные эффекты. Так, головокружение отмечалось у каждого третьего пациента, получавшего каннабиноиды [31].

Необходимо отметить, что наиболее крупное и длительное исследование эффективности каннабиноидов при РС (CAMS — Cannabinoids in multiple sclerosis) показало достаточно скромные результаты. В ходе этой работы 667 пациентов с РС в течение 15 нед получали экстракт конопли, синтетический ТГК или плацебо. Критерием оценки была выраженность спастичности, которую оценивали с помощью шкалы Эшуорта. К сожалению для ученых, динамика этого показателя в обеих группах активной терапии в сравнении с группой плацебо оказалась незначимой.

Однако, хотя объективная оценка основной «конечной точки» и показала негативный результат, нельзя сказать, что исследование оказалось полностью неудачным. Субъективная оценка больных оказалась в пользу каннабиноидов: существенное уменьшение боли, связанное со спастичностью, отметили 61% больных, получавших экстракт конопли, 60% — получавших ТГК и лишь 46% получавших плацебо ($p=0,003$) [32].

Клинические исследования подтверждают также, что курение «медицинской» марихуаны существенно улучшает состояние больных с нейропатической болью, в том числе пациентов с ВИЧ-ассоциированной периферической полинейропатией [33, 34].

Исторически каннабиноиды всегда рассматривались как действенное средство для лечения «ревматизма» (т. е. болей ревматической природы). Но неоспоримых данных по их эффективности при заболеваниях опорно-двигательного аппарата очень мало. Это представляется удивительным, ведь существенная часть пациентов, принимающих сегодня «медицинские» (а также нелегальные) каннабиноиды, лечатся с помощью них от боли, связанной с хроническими ревматическими заболеваниями [2–7].

Так, в Великобритании был проведен опрос 2669 лиц с различными хроническими заболеваниями с целью выявления факта приема марихуаны. 784 опрошенных имели ревматологическую патологию, из них 247 — диагностированный РА или ОА. Для облегчения страданий 155 из них периодически употребляли нелегальную марихуану, которую приобретали на «черном рынке». Любопытно, что все ревматологические больные, использовавшие это запрещенное средство, отмечали его эффективность, причем 72% считали, что после курения марихуаны им становится «намного лучше» [35].

S. Aggarwal и соавт. оценили структуру заболеваний, которые являлись причиной назначения «медицинской» марихуаны в штате Вашингтон, США. Всего были рассмотрены медицинские документы 139 больных. Большинство из них имели несколько конкурирующих заболеваний и патологических состояний. Тем не менее наиболее часто потребители конопли страдали от боли, связанной с ревматической патологией: миофасциальный синдром был диагностирован у 82%, дискогенная люмбагия у 51,7%, ОА у 26,6% [36].

«Уличная» марихуана становится нередкой «добавкой» к официальным сильнодействующим препаратам, назначаемым при хронических болевых синдромах. Так, G. Reisfield и соавт., проведя обзор исследований, в которых изучалось длительное применение опиоидов, показали, что от 6,2 до 39% больных, получавших эти препараты, также использовали нелегальные каннабиноиды. Это заметно выше, чем в среднем среди жителей США (5,8%) [37].

Хотя общее представление об анальгетическом потенциале каннабиноидов вполне благоприятное, имеется много нерешенных проблем, связанных с дозированием этих средств и индивидуальной реакцией, которая определяется состоянием каннабиноидной системы при различных патологических состояниях. В частности, до настоящего времени не совсем ясно, как работают каннабиноиды при острой ноцицептивной боли. Этот вопрос очень наглядно представлен в работе M. Wallace и соавт., которые изучали влияние курения каннабиса с различным содержанием ТГК (2; 4 и 8%) на развитие боли у 15 здоровых добровольцев в ходе двойного слепого пере-

крестного исследования. Острая боль провоцировалась внутрикожным введением капсаицина. Через 5 мин после курения никакого анальгетического эффекта отмечено не было. Ответ на каннабис был четко зафиксирован спустя 45 мин — но он оказался весьма странным: низкие дозы ТГК не давали никакого обезболивания, средние достоверно снижали боль, а высокие ее усиливали. Как видно, используя каннабиноиды, очень легко перейти грань, отдающую пользу от вреда [38].

Неудачной оказалась попытка применения ТГК для послеоперационной анальгезии, что было показано в исследовании P. Beaulieu. В ходе этой работы 41 пациент, перенесший различные операции (в основном гинекологические и ортопедические), в послеоперационном периоде в течение суток получал набилон 1 мг, 2 мг, кетопрофен 50 мг или плацебо каждые 8 ч. Все больные при этом получали морфин в качестве главного компонента комплексного анестезиологического пособия. Его общая суточная доза, использованная для достижения обезболивания, являлась одним из основных критериев оценки действия изучаемых препаратов. Оказалось, что синтетический ТГК в обеих дозах не превосходил плацебо; более того, у лиц, получавших набилон 2 мг, отмечалась достоверно большая выраженность боли и в покое, и при движении. Кроме того, ТГК не уменьшал потребности в морфине [39].

Кстати, «чистые» препараты ТГК не всегда оказываются более эффективными, чем лекарственные средства, содержащие смесь различных каннабиноидов, как было показано в РКИ, проведенном J. Johnson и соавт. В этой работе 177 больных с онкологическими заболеваниями, принимавшие сильные опиоиды, которые, тем не менее, не обеспечивали должного контроля боли, в течение 2 нед получали экстракт, содержащий ТГК и каннабидол, только ТГК и плацебо. У больных первой группы отмечалось статистически достоверное снижение боли (примерно в 2 раза больше, чем на плацебо). Так, число больных с улучшением $\geq 30\%$ по сравнению с исходным уровнем составило 43 и 21%. В то же время достоверного улучшения во второй группе, где больные получали изолированный ТГК, отмечено не было [40].

В 2009 г. были представлены данные метаанализа 18 РКИ, в которых оценивалась эффективность каннабиноидов при хронической боли различной природы. Суммарное снижение боли, в отличие от плацебо, оказалось не слишком большим: $-0,61$ (от $-0,84$ до $-0,37$) балла по ВАШ. По мнению авторов, такой уровень эффективности не компенсирует риск побочных эффектов, ведь они возникали у каждого 4–8-го больного [41].

Тем не менее единичные клинические исследования подтверждают наличие анальгетического потенциала каннабиноидов при ревматических заболеваниях. Например, проведенное в Германии небольшое перекрестное РКИ, участниками которого стали 30 больных с хронической болью, связанной с патологией опорно-двигательного аппарата. Критерием отбора являлось отсутствие успеха при использовании традиционных анальгетических средств. В течение двух 4-недельных периодов пациенты получали набилон от 1 до 4 капсул в сутки (дозу они могли выбирать самостоятельно) или плацебо. По всем параметрам оценки боли и качества жизни набилон оказался более эффективным; так, число больных, которым больше понравился эффект активной терапии, было в 4 раза больше, чем при использовании пассивного контроля [42].

Имеется удачное, но, вероятно, единственное в своем роде двойное слепое исследование эффективности каннабиноидов при РА — работа D. Blake и соавт., в которой 58 пациентов с этим заболеванием в течение 5 нед получали Сативекс или плацебо. Исследуемая группа была представлена стабильными, преимущественно пожилыми больными (средний возраст 62,8 года) получавшими базисные противовоспалительные препараты (БПВП), НПВП и глюкокортикоиды (ГК), но испытывающими при этом выраженные суставные боли. Вся прежняя терапия на фоне приема изучаемого препарата и плацебо в период проведения исследования была продолжена. Критериями оценки эффективности были динамика боли по ВАШ (шкала от 0 до 10), оценка качества сна, длительности утренней скованности, SF-MPQ и DAS 28.

Для предупреждения побочных эффектов больные начинали лечение с минимальной дозы препарата — одно орошение полости рта в день, постепенно (раз в 2 дня) повышая дозу до индивидуально эффективной. Максимальная доза составляла 6 орошений в сутки. После подбора дозы (на что уходило примерно 2 нед) больные продолжали прием Сативекса в течение еще 3 нед.

Последовательная оценка состояния пациентов показала умеренное, но статистически значимое улучшение в группе, получавшей активную терапию. Была выявлена заметная разница практически по всем основным показателям, отражающим выраженность болевых ощущений. Так, утренняя боль при движении снизилась с 7,0 до 4,8 балла (на плацебо — с 6,7 до 5,3; $p=0,044$), а боль в покое — с 5,3 до 3,1 (на плацебо — с 5,3 до 4,1; $p=0,018$); также была достоверная разница по вербальной оценке боли по SF-MPQ. Значение DAS 28 на фоне приема Сативекса снизилось с 5,9 до 5,0, а в контрольной группе — с 6,0 до 5,9 ($p=0,002$). Правда, каннабиноид никак не повлиял на длительность утренней скованности, зато существенно улучшил качество сна: динамика в баллах составила уменьшение с 5,7 до 3,4 (на плацебо — с 5,8 до 4,6; $p=0,027$).

При этом, хотя побочных эффектов (таких, как головокружение) при использовании каннабиноидного препарата оказалось явно больше, они были слабо выражены и не потребовали прерывания лечения ни в одном случае, а в контрольной группе, как ни странно, было три таких эпизода [43].

Нарушение центральной регуляции синтеза и утилизации ряда нейротрансмиттеров и недостаточная эффективность естественной ноцицептивной системы — процессы, подконтрольные ЭКС, — лежат в основе формирования таких состояний, как фибромиалгия, мигрень и синдром раздраженной кишки. «Клиническая недостаточность» функции ЭКС, по мнению ряда авторов, является обоснованием для терапевтического использования каннабиноидов при этой патологии [44].

Для ревматологов в этом плане представляет большой интерес опыт применения препаратов каннабиса при фибромиалгии — заболевании, характеризующемся стойкими распространенными болями, сочетанием депрессии, тревожности и утомляемости, а также нарушением сна. Эти расстройства связаны с нарушением центральных механизмов ноцицепции и дисбалансом нейромедиаторов и, соответственно, теоретически являются объектом для терапевтического воздействия с использованием каннабиноидов [45, 46].

Так, возможность успешного использования синтетического ТГК набилон при этом заболевании была показана в ходе небольшого ($n=40$) РКИ, проведенного R. Skrabek и соавт. Через 4 нед лечения синтетический каннабиноид достоверно превосходил плацебо. Так, в сравнении с исходным уровнем, на фоне применения набилон выраженность боли снизилась на 2,04 балла (по 10-балльной ВАШ), значение FIQ — суммарной оценки негативно-го влияния этого заболевания на состояние — на 12,07 балла, а уровень тревожности — на 1,67 балла ($p<0,02$ по всем указанным показателям). В группе плацебо какой-либо значимой динамики аналогичных показателей отмечено не было. Переносимость набилон также оказалась достаточно хорошей — хотя побочные эффекты при его использовании возникали в 1,5 раза чаще, чем на плацебо, они не были серьезными. В целом, авторы оценили набилон как достаточно действенное и безопасное лекарство, которое может использоваться в клинической практике как дополнительное средство для уменьшения боли и повышения качества жизни у больных фибромиалгией [47].

Удачной оказалась и работа M. Ware и соавт., которые провели сравнение эффективности набилон (0,5—1,0 мг) и amitriptилина (10—20 мг) для коррекции нарушений сна у 31 пациентки с фибромиалгией, имевшей выраженные инсомнические нарушения. В ходе этого перекрестного РКИ больные получали ту или иную терапию в течение 2 нед с 2-недельным периодом «отмывки». Авторы оценивали качество сна и наличие бессонницы с помощью специальных опросников. Оба препарата оказались эффективны (была четкая динамика в сравнении с исходным уровнем), однако по ряду параметров набилон недостоверно превосходил препарат контроля [48].

Наиболее длительным исследованием эффективностью и безопасностью каннабиноидов при фибромиалгии является работа швейцарских и немецких ученых J. Weber и соавт. Они наблюдали группу из 172 больных с центральной нейропатической болью (нейротравма, РС, энцефалит, последствия инсульта и т. д.) и фибромиалгией, которым был назначен ТГК (дронабидол). Доза подбиралась методом титрования и в среднем составляла 7,5 мг/сут; длительность приема составляла от 4 мес до 3 лет (в среднем 217 дней).

В целом, у большинства больных отмечалось существенное уменьшение боли, функциональной активности и ряда психометрических параметров. Кроме того, у пациентов, которые были вынуждены принимать опиоиды, удалось существенно снизить их дозы. Однако более 25% из участников исследования (48 человек) были вынуждены прервать лечение из-за побочных эффектов, слабого обезболивания или высокой стоимости терапии.

В подгруппе больных, страдавших фибромиалгией ($n=32$), эффективность терапии оказалась столь же высока, как и у остальных пациентов. Так, суммарная выраженность боли (по 10-балльной вербальной шкале) снизилась с $7,9\pm 1,5$ до $4,4\pm 1,5$ балла, а максимально выраженная боль (по 10-балльной ВАШ) снизилась с $9, \pm 1,1$ до $6,1 \pm 2,1$ балла. Уровень тревожности и депрессии снизился почти в 2 раза (для его оценки авторы использовали шкалу госпитальной тревожности и депрессии — HADS) — с $10 \pm 6,1$ до $5,2 \pm 3,6$ и с $13,3 \pm 5,5$ до $7,3 \pm 4,1$ соответственно [49].

Важным достоинством каннабиноидов является хорошая переносимость. Хотя препараты конопли часто вызывают различные побочные эффекты, последние редко

требуют прерывания терапии или какого-либо лечения. Такие выводы делают T. Wang и соавт., изучив результаты 23 РКИ эффективности и безопасности каннабиноидов при различных заболеваниях. Всего на фоне приема каннабиноидов было зафиксировано 4779 различных побочных эффектов, из которых подавляющее большинство (96,6%) были расценены как «несерьезные». Обычно это было умеренно выраженное головокружение. А серьезные осложнения, которых оказалось всего 3,4%, возникали не чаще, чем при использовании плацебо или препаратов контроля — ОР 1,04 (0,78—1,39) [50].

С другой стороны, в реальной практике применение каннабиноидов оказывается не столь безвредным. Хорошо известны индивидуальная чувствительность к этим препаратам и широкий спектр психических нарушений, возникающих при их использовании. Так, чрезвычайно опасным осложнением может стать развитие острого психоза и обострение психических заболеваний, таких как шизофрения, которые могут быть до этого не диагностированы. Кроме того, прием каннабиса способен вызывать тахикардию, что у лиц с сердечно-сосудистой патологией может приводить к нарушениям сердечного ритма и ишемии миокарда [51—53].

Главным же вопросом, который беспокоит врачей и организаторов медицины в отношении медицинского использования каннабиса, является риск привыкания и опасность различных злоупотреблений. Ведь что бы ни говорили защитники этого средства, марихуана является наркотиком, вызывающим зависимость — пусть и не столь тяжелую, в сравнении с опиоидами, амфетаминами и кокаином. При этом препараты конопли были и остаются объектом криминальной активности [19].

Доверие к использованию «медицинской марихуаны» подрывает тот факт, что часть больных с хронической болью, которым было разрешено использование этого средства, считают возможным применять другие психотропные препараты, которые относятся к числу строго запрещенных. Так, в недавно опубликованной работе A. Pesse и соавт. оценивалось использование подобных «лекарств» у 21 746 жителей США, страдающих различными хроническими болевыми синдромами. Предметом анализа были результаты теста мочи. Ученые обнаружили положительный результат на наличие ТГК (использование марихуаны) у 13,0% обследованных лиц. При этом у 4,6% также был положителен тест на прием кокаина, а у 1,06% — метамfetамина. Становится очевидным, что разрешение использовать марихуану для лечения боли открывает возможности для серьезных нарушений закона. В частности, некоторые больные могут продавать рецепты на марихуану с целью получить дополнительный заработок и средства на покупку иных запрещенных средств на «черном рынке» [54].

Синтетические каннабиноиды, по всей видимости, гораздо менее опасны в отношении риска развития привыкания или злоупотреблений, чем натуральные продукты конопли. Хотя в настоящее время накоплен достаточно большой опыт клинического использования этих средств, подобные осложнения отмечались очень редко. При этом незаконное использование синтетических каннабиноидов едва ли станет серьезной проблемой. Правда, в некоторых странах (в частности, в Канаде) отмечались эпизоды воровства набилон. Но следует учесть, что с точки зрения наркоманов официальные каннабиноиды гораздо менее

интересны, чем обычная «уличная» марихуана, поскольку их психотропное действие выражено слабо, а цена намного выше [55]. Тем не менее вопросы остаются, ведь синтетические каннабиноиды — это ТГК, основная психотропная субстанция конопли, ответственная, помимо прочего, и за развитие зависимости [56].

Таким образом, использование каннабиноидов — относительно новое и интересное направление в лечении хронической боли, которое активно развивается зарубежными учеными. Эти препараты могут быть удачным дополнением к традиционной анальгетической терапии при стойких болевых синдромах, возникающих на фоне нейродегенеративных и онкологических заболеваний. Каннабиноиды способны уменьшать нейропатическую и центральную боль, а также повышать эффективность и безопасность (за счет уменьшения необходимой дозы) опиоидных анальгетиков. В некоторых странах «медицинская» марихуана достаточно широко используется больными с ревматической патологией, но определенных данных об эффективности такой терапии очень мало. Имеется лишь несколько хорошо организованных, но небольших исследований, демонстрирующих благоприятный терапевтический потенциал каннабиноидов при РА и фибромиалгии. По итогам этих работ, ряд западных экспертов рассматривают каннабиноиды как перспективное средство «второй линии» для дополнительной терапии хронической боли при ревматических заболеваниях. Однако требуются дальнейшие исследования, более масштабные и продолжительные, для уточнения этого вопроса.

NB! Следует предостеречь российских врачей от каких-либо попыток рекомендовать своим пациентам прием любых препаратов конопли в нашей стране, даже с самой благой целью облегчения страдания при тяжелых прогрессирующих заболеваниях с пессимистичным прогнозом. Это нельзя делать по трем причинам. Первая из них достаточно очевидна и была указана в начале нашего обзора — такая рекомендация может быть расценена юридическими органами как пропаганда наркотиков или даже попытка их распространения. Однако, поскольку эта причина может не остановить некоторых альтруистов, готовых рискнуть своим благополучием ради помощи пациентам, следует привести еще две. Они связаны с тем, что такая рекомендация может представлять серьезную опасность как для пациента, так и для его родных и близких. Ведь неопытный человек, пытающийся приобрести запрещенное средство на «черном рынке», неизбежно становится объектом серьезной криминальной угрозы — в лучшем случае мошенничества (ему продадут низкокачественный препарат за чрезмерно большую цену), а в худшем — прямого грабежа. Третья причина — непредсказуемость действия нелегальных каннабиноидов. Ведь даже

единственная попытка приема марихуаны здоровыми людьми может приводить к развитию тяжелой дисфории или панической атаки [57, 58]. А для ослабленных пациентов с коморбидной кардиоваскулярной патологией имеется угроза развития угрожающих жизни осложнений. В тех странах мира, где препараты конопли разрешены, эта проблема решается точным подбором дозы опытным специалистом и адекватным контролем состояния пациента. В России таких специалистов нет — по крайней мере, официально.

Выводы

- Каннабиноиды — вещества, содержащиеся в конопле (*Cannabis sativa*), основным из которых является дельта-9-тетрагидроканнабинол (Δ9-ТГК).
- Психотропные и иные эффекты каннабиноидов связаны с действием на СВ-1- и СВ-2-рецепторы эндоканнабиноидной системы — одного из важнейших регуляторов многих физиологических процессов в человеческом организме.
- Каннабиноиды способны оказывать обезболивающее, противовоспалительное, противорвотное, антиспастическое, антидепрессивное, анксиолитическое и другое полезное действие.
- Каннабиноиды в виде так называемой медицинской марихуаны, а также коммерческих препаратов, содержащих экстракт конопли или синтетический ТГК, применяются в медицинской практике некоторых стран мира. Основными зарегистрированными показаниями для них являются купирование тошноты и рвоты при химиотерапии у онкологических и ВИЧ-инфицированных больных, а также купирование боли и спазмов при рассеянном склерозе.
- Каннабиноиды представляют перспективным средством для лечения хронических болевых синдромов, особенно если боль носит нейропатический или центральный характер. Они также могут усиливать эффективность и повышать безопасность (за счет уменьшения требуемой дозы) опиоидных анальгетиков.
- Имеются отдельные небольшие и кратковременные исследования, демонстрирующие хороший терапевтический потенциал каннабиноидов при ревматоидном артрите и фибромиалгии. «Медицинская» марихуана достаточно широко используется в ряде стран для купирования боли при различных хронических ревматических заболеваниях, однако четких доказательств эффективности такой терапии нет.
- Препараты конопли являются наркотиком: они могут вызывать привыкание и разнообразные психические нарушения. В России применение любых препаратов конопли, в том числе с медицинскими целями, строго запрещено.

ЛИТЕРАТУРА

1. Перечень наркотических средств, психотропных веществ и их прекурсоров, подлежащих контролю в Российской Федерации (утв. постановлением Правительства РФ от 30 июня 1998 г. № 681) (с изменениями от 8 июля 2006 г., 4 июля 2007 г., 22 июня 2009 г.).
2. Turcotte D., Le Dorze J., Esfahani F. et al. Examining the roles of cannabinoids in pain and other therapeutic indications: a review. *Expert Opin Pharmacother* 2010;11(1):17–31.
3. Elikkottil J., Gupta P., Gupta K. The analgesic potential of cannabinoids. *J Opioid Manag* 2009, 5(6):341–57.
4. Shaladi A., Crestani F., Tartari S., Piva B. Cannabinoids in the control of pain. *Recent Prog Med* 2008;99(12):616–24.
5. Dray A., Read S. Arthritis and pain. Future targets to control osteoarthritis pain. *Arthr Res Ther* 2007;9(3):212.
6. Aggarwal S., Carter G., Sullivan M. et al. Medicinal use of cannabis in the United States: historical perspectives, current trends, and future directions. *J Opioid Manag* 2009;5(3):153–68.
7. Zuardi A. History of cannabis as a medicine: a review. *Rev Bras Psiquiatr* 2006;28(2):153–7.
8. Pertwee R. Cannabinoid pharmacology: the first 66 years. *Br J Pharmacol* 2006;147(S1):163–71.
9. Robson P. Therapeutic aspects of cannabis and cannabinoids. *Br J Psychiatry* 2001;178:107–15.
10. http://en.wikipedia.org/wiki/Hua_Tuo

11. <http://ru.wikipedia.org/wiki>
12. http://en.wikipedia.org/wiki/William_Brooke_O%27Shaughnessy
13. http://en.wikipedia.org/wiki/Jacques-Joseph_Moreau
14. Guindon J., Hohmann A. The Endocannabinoid System and Pain. *CNS Neurol Disord Drug Targets* 2009;8(6):403–21.
15. Beltramo M. Cannabinoid type 2 receptor as a target for chronic pain. *Mini Rev Med Chem* 2009;9(1):11–25.
16. Telleria-Diaz A., Schmidt M., Kreuzsch S. et al. Spinal antinociceptive effects of cyclooxygenase inhibition during inflammation: Involvement of prostaglandins and endocannabinoids. *Pain* 2010;148(1):26–35.
17. Schuelert N., McDougall J. Cannabinoid-mediated antinociception is enhanced in rat osteoarthritic knees. *Arthr Rheum* 2008;58(1):145–53.
18. Richardson D., Pearson R., Kurian N. et al. Characterisation of the cannabinoid receptor system in synovial tissue and fluid in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis. *Arthr Res Ther* 2008;10(2):43.
19. Cohen P. Medical marijuana: the conflict between scientific evidence and political ideology. Part one of two. *J Pain Palliat Care Pharmacother* 2009;23(1):4–25.
20. Karst M., Wipperfmann S. Cannabinoids against pain. Efficacy and strategies to reduce psychoactivity: a clinical perspective. *Expert Opin Investig Drugs* 2009;18(2):125–33.
21. McPartland J., Russo E. Cannabis and cannabis extracts: greater than the sum of their parts? *J Cannabis Ther* 2001;1:103–32.
22. <http://www.maps.org>
23. Гринспун Л., Баклар Д., Марихуана: запретное лекарство. Пер. с англ. М.В. Кривенюк; Под ред. К.В. Жвакина. М.: Ультра. Культура, 2003;432 с.
24. Cotter J. Efficacy of Crude Marijuana and Synthetic Delta-9-Tetrahydrocannabinol as Treatment for Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting: A Systematic Literature Review. *Oncol Nurs Forum* 2009;36(3):345–52.
25. Davis M. Oral nabilone capsules in the treatment of chemotherapy-induced nausea and vomiting and pain. *Expert Opin Investig Drugs* 2008;17(1):85–95.
26. Tramer M., Carroll D., Campbell F. et al. Cannabinoids for control of chemotherapy induced nausea and vomiting: quantitative systematic review. *BMJ* 2001;323(7303):16–21.
27. Юрьев К.Л., Антоненко Г.Г. Эндогенная каннабиноидная система — новый перспективный объект фармакотерапевтического воздействия при болезнях нервной системы? *Український медичний часопис* 2005;6(50):21–9.
28. Cabral G., Griffin-Thomas L. Cannabinoids as Therapeutic Agents for Ablating Neuroinflammatory Disease. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets* 2008;8(3):159–72.
29. Romero J., Martinez-Orgado J. Cannabinoids and neurodegenerative diseases. *CNS Neurol Disord Drug Targets* 2009;8(6):440–50.
30. Wade D., Collin C., Stott C., Duncombe P. Meta-analysis of the efficacy and safety of Sativex (nabiximols), on spasticity in people with multiple sclerosis. *Mult Scler* 2010;16(6):707–14.
31. Iskedjian M., Bereza B., Gordon A. et al. Meta-analysis of cannabis based treatments for neuropathic and multiple sclerosis-related pain. *Curr Med Res Opin* 2007;23(1):17–24.
32. Zajicek J., Fox P., Sanders H. et al. Cannabinoids for treatment of spasticity and other symptoms related to multiple sclerosis (CAMS study): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2003;362(9395):1517–26.
33. Wilsey B., Marcotte T., Tsodikov A. et al. A randomized, placebo-controlled, crossover trial of cannabis cigarettes in neuropathic pain. *J Pain* 2008;9(6):506–21.
34. Ellis R., Toperoff W., Vaida F. et al. Smoked medicinal cannabis for neuropathic pain in HIV: a randomized, crossover clinical trial. *Neuropsychopharmacology* 2009;34(3):672–80.
35. Ware M., Adams H., Guy G. The medicinal use of cannabis in the UK: results of a nationwide survey. *Int J Clin Pract* 2005;59:291–5.
36. Aggarwal S., Carter G., Sullivan M. et al. Characteristics of patients with chronic pain accessing treatment with medical cannabis in Washington State. *J Opioid Manag* 2009;5(5):257–86.
37. Reisfield G., Wasan A., Jamison R. The prevalence and significance of cannabis use in patients prescribed chronic opioid therapy: a review of the extant literature. *Pain Med* 2009;10(8):1434–41.
38. Wallace M., Schulteis G., Atkinson J. et al. Dose-dependent effects of smoked cannabis on capsaicin-induced pain and hyperalgesia in healthy volunteers. *Anesthesiology* 2007;107(5):785–96.
39. Beaulieu P. Effects of nabilone, a synthetic cannabinoid, on postoperative pain. *Can J Anaesth* 2006;53(8):769–75.
40. Johnson J., Burnell-Nugent M., Lossignol D. et al. Multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel-group study of the efficacy, safety, and tolerability of THC: CBD extract and THC extract in patients with intractable cancer-related pain. *J Pain Symptom Manage* 2010;39(2):167–79.
41. Martin-Sanchez E., Furukawa T., Taylor J., Martin J. Systematic review and meta-analysis of cannabis treatment for chronic pain. *Pain Med* 2009;10(8):1353–68.
42. Pinsger M., Schimetta W., Völc D. et al. Benefits of an add-on treatment with the synthetic cannabinomimetic nabilone on patients with chronic pain — a randomized controlled trial. *Wien Klin Wschr* 2006;118(11–12):327–35.
43. Blake D., Robson P., Ho M. et al. Preliminary assessment of the efficacy, tolerability and safety of a cannabis-based medicine (Sativex) in the treatment of pain caused by rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2006;45:50–2.
44. Russo E. Clinical endocannabinoid deficiency (CECD): can this concept explain therapeutic benefits of cannabis in migraine, fibromyalgia, irritable bowel syndrome and other treatment-resistant conditions? *Neuro Endocrinol Lett* 2008;29(2):192–200.
45. Schley M., Legler A., Skopp G. et al. Delta-9-THC based monotherapy in fibromyalgia patients on experimentally induced pain, axon reflex flare, and pain relief. *Curr Med Res Opin* 2006;22(7):1269–76.
46. Ablin J., Buskila D. Emerging therapies for fibromyalgia: an update. *Expert Opin Emerg Drugs* 2010;15(3):521–33.
47. Skrabek R., Galimova L., Ethans K., Perry D. Nabilone for the treatment of pain in fibromyalgia. *J Pain* 2008;9(2):164–173.
48. Ware M., Fitzcharles M., Joseph L., Shir Y. The effects of nabilone on sleep in fibromyalgia: results of a randomized controlled trial. *Anesth Analg* 2010;110(2):604–10.
49. Weber J., Schley M., Casutt M. et al. Tetrahydrocannabinol (Delta 9-THC) Treatment in Chronic Central Neuropathic Pain and Fibromyalgia Patients: Results of a Multicenter Survey. *Anesthesiol Res Pract* 2009;2009. pii: 827290.
50. Wang T., Collet J., Shapiro S., Ware M. Adverse effects of medical cannabinoids: a systematic review. *CMAJ* 2008;178(13):1669–78.
51. Mazoncini R., Donoghue K., Hart J. et al. Illicit substance use and its correlates in first episode psychosis. *Acta Psychiatr Scand* 2010;121(5):351–8.
52. Moore T., Zammit S., Lingford-Hughes A. et al. Cannabis use and risk of psychotic or affective mental health outcomes: a systematic review. *Lancet* 2007;370(9584):319–28.
53. Radbruch L., Nauck F. A review of side effects and complications with cannabinoid treatment. *Schmerz* 2003;17(4):274–9.
54. Pesce A., West C., Rosenthal M. et al. Marijuana correlates with use of other illicit drugs in a pain patient population. *Pain Physician* 2010;13(3):283–7.
55. Ware M., St Arnaud-Trempe E. The abuse potential of the synthetic cannabinoid nabilone. *Addiction* 2010;105(3):494–503.
56. Cooper Z., Haney M. Actions of delta-9-tetrahydrocannabinol in cannabis: relation to use, abuse, dependence. *Int Rev Psychiatry* 2009;21(2):104–12.
57. Zvolensky J., Coughle J., Johnson K. et al. Marijuana use and panic psychopathology among a representative sample of adults. *Exp Clin Psychopharmacol* 2010;18(2):129–34.
58. Zeiger J., Haberstick B., Corley R. et al. Subjective effects to marijuana associated with marijuana use in community and clinical subjects. *Drug Alcohol Depend* 2010;109(1–3):161–6.