

## Неблагоприятные эффекты каннабиса и каннабиноидов\*

АШТОН С. (ASHTON C.H.) Отделение психиатрии, университет Ньюкасла-на-Тайне, Великобритания

*Предлагаемый вашему вниманию обзор основан на содержащихся в системе Medline статьях, посвященных фармакологии и эффектам каннабиса и каннабиноидов, опубликованных в период 1980—1998 гг., дополненных материалами из книг и печатных обзоров того же периода, а также стандартных статей и книг, опубликованных ранее. Изначально этот поиск был проведен для подготовки докладов Министерства здравоохранения [7], Британской медицинской ассоциации [17] и Министерства обороны (не публиковался), однако его результаты были дополнены для написания настоящей статьи. Цитируемые материалы являются лишь частью обширной библиографии и были отобраны, так как имеют отношение к рекреационному использованию каннабиса и медицинскому употреблению каннабиноидов в современной английской практике. Ограничения объема ссылок потребовали сокращения оригинальных данных, однако наиболее важные публикации, не упоминаемые здесь, отражены в цитируемых обзорах. Таким образом, настоящий обзор нельзя назвать исчерпывающим, однако в нем была предпринята попытка представить сбалансированный взгляд на имеющуюся информацию об известном, а также потенциально возможном негативном влиянии каннабиноидов на организм человека.*

*Ключевые слова:* фармакология, каннабис, каннабиноиды, атараксия

История каннабиса как лекарственного и рекреационного средства насчитывает многие тысячи лет [5, 91]. Лица, употребляющие каннабис в рекреационных целях, как правило, рассматривают его в качестве безопасного вещества — точка зрения, разделяемая отдельными печатными изданиями и (что не может не вызывать удивления) одним ведущим медицинским журналом [73]. Мнение, высказанное 74% врачей, опрошенных в ходе исследования, проводившегося Британской медицинской ассоциацией [92], а также комитетом Палаты Лордов [59], гласящее, что каннабис, как это было до 1971 г., должен вновь стать доступным в качестве лекарства рецептурного отпуска, также говорит в пользу этого воззрения. Возможность употребления каннабиса в лечебных целях рассматривалась Британской медицинской ассоциацией [17]; при этом был сделан вывод о том, что каннабис в растительной форме непригоден для медицинского употребления. Тем не менее, было рекомендовано продолжать исследования эффекта чистых каннабиноидов в ряде случаев, включая рассеянный склероз, повреждения спинного мозга, хронические боли, а также использование в качестве паллиативной помощи. Синтетические каннабиноиды, такие, как набион (в Великобритании) или дронабинол (в США), уже используются в качестве противорвотного средства при головокружении и рвоте, связанной с химиотерапией рака. Однако не существует лекарственных средств, не обладающих теми или иными нежелательными побочными эффектами. Настало время рассмотреть негативное воздействие каннабиса на организм, в особен-

ности принимая во внимание расширение его рекреационного использования в Великобритании, рост терапевтического воздействия современных лекарственных препаратов и существующий интерес к лечебным перспективам каннабиноидов.

### Распространенность и модели употребления каннабиса в Великобритании

В течение последнего десятилетия в Великобритании заметно вырос уровень рекреационного употребления каннабиса [1]. Исследования, проводившиеся среди школьников, показали, что свыше 40% 15—16-летних и до 59% 18-летних учащихся хотя бы раз в жизни употребляли его [10, 98, 109, 142]. Среди учащихся высших учебных заведений (всех факультетов) свыше 50% имели опыт употребления каннабиса, а 20% сообщили о еженедельном или более частом употреблении [138]. Среди студентов-медиков свыше 41% сообщили об употреблении каннабиса, а 10% употребляют его не реже раза в неделю [139]. Почти 30% обследованных молодых врачей в больницах в настоящее время употребляют каннабис, а 11% делают это еженедельно или ежемесячно [13]. Есть также немалая, хотя точно и не известная, доля населения, которая включает в себя 1% школьников и безработной молодежи, курящей каннабис ежедневно или несколько раз в день (от 5 до 15) [123] (Северо-Восточный совет по зависимостям, сообщено лично автору). Подобные пользователи курят с целью достижения высокого уровня интоксикации, и в результате медленного выведения каннабиноидов из организма могут рассматриваться как находящиеся в

\* Перевод с английского — А.Ю. Колгашкина, научная редакция перевода и реферирование — к.м.н. Е.Ю. Тетеновой

состоянии хронической интоксикации. Другими группами населения с высокой распространенностью употребления каннабиса являются алкоголики и наркоманы [88], а также психические больные [96].

Большая часть лиц в возрасте 20—30 лет, регулярно курящих каннабис, начала его употребление еще в школе и, таким образом, относится к числу длительно употребляющих. Исследования в США и Австралии [51, 52] показывают, что примерно 10% лиц, попробовавших каннабис, приходят к его ежедневному употреблению, а 20—30% употребляют его еженедельно. Исследования также заставляют предположить, что большинство пользователей прекращают употребление каннабиса в возрасте 25—30 лет. Тем не менее, чтобы подтвердить подобные результаты в нынешнем поколении употребляющих каннабис, необходимы дополнительные исследования; мы получаем все больше свидетельств, описываемых ниже, которые указывают на то, что люди, регулярно употребляющие каннабис, сталкиваются с большими трудностями при отказе от него.

### Каннабис и каннабиноиды. Фармакологический аспект

#### Источники и составные элементы каннабиса

Каннабис получают из растения *Cannabis sativa* и некоторых его подвидов. Это растение является единственным в своем роде производителем химических веществ, известных как каннабиноиды, которых к настоящему времени описано свыше 60 [87]. Фармакологический состав большинства этих субстанций неизвестен, однако их наиболее мощным химическим агентом является  $\Delta^9$ -тетрагидроканнабинол (ТГК), который, по всей вероятности, определяет использование каннабиса в рекреационных целях. Помимо каннабиноидов растение содержит приблизительно 340 иных химических

компонентов, а дым сигареты с каннабисом содержит окись углерода, смолы, раздражающие вещества и канцерогены, аналогичные содержащимся в табачном дыме, иногда в более высокой концентрации [103].

#### Степень воздействия препаратов каннабиса

В последние годы в результате применения сложных технологий культивации и селекции содержание ТГК возросло как в растениях, так и в получаемых из них препаратах [2, 51, 129]. В начале 1970-х годов среднее содержание ТГК в сигарете составляло приблизительно 10 мг; современная сигарета может содержать 60—150 мг или больше (табл. 1). В настоящее время в Великобритании популярны более мощные сорта, получаемые из Голландии или выращиваемые в домашних условиях (точные рекомендации можно найти в компьютерной сети Интернет). Таким образом, сегодняшние курильщики каннабиса подвергаются воздействию намного больших доз ТГК, нежели те, кто занимался этим в эпоху «детей-цветов» 1960—1970-х годов. Это важный момент, потому, что большинство эффектов ТГК напрямую зависит от дозы, а большая часть исследований, доказывающих незначительный негативный эффект употребления каннабиса, относится именно к 1970-м годам и сегодня может рассматриваться как утратившая свою ценность.

#### Фармакокинетика каннабиноидов

Примерно 50% ТГК и других каннабиноидов, содержащихся в сигарете, попадают в легкие вместе с дымом. Количество вещества, поглощаемого в легких, зависит от стиля курения. У опытных курильщиков, делающих глубокий вдох и в течение нескольких секунд удерживающих дым в легких, в кровь всасывается практически весь объем каннабиноидов, содержащихся в дыме [3, 20, 87]. Субъективные и объективные эффекты отмечаются через несколько секунд, а становятся полностью

Таблица 1

Препараты каннабиса (США и Великобритания) [44, 94, 126, 129]

Вещество	Форма	Содержание ТГК (варьирует в широких пределах; ниже приведены приблизительные значения)
Марижуана (США) Каннабис (Великобритания) (каннабис растительный)	Высушенные листья/стебли/цветы/семена	
	Традиционная сигарета (reefer) 1960—1970-х годов	1—3% ТГК (10 мг/сигарета)
	Современная сигарета (joint) 1980—1990-х годов — результат интенсивной культивации образцов с повышенным содержанием активного вещества (sinsemilla, skunkweed, Netherweed и др.)	6—20% ТГК (60—150 мг/сигарета, свыше 300 мг, если сочетается с гашишным маслом)
Гашиш (США)	Смола, выделяемая растением	
Смола каннабиса (Великобритания)	Плитки	10—20% ТГК
Гашишное масло	Продукт экстракции с помощью органических растворителей	15—30% ТГК (иногда до 65%)

очевидны через несколько минут после начала курения; 2,5 мг ТГК, содержащихся в сигарете, достаточны для того, чтобы вызвать у случайного потребителя каннабиса измеримые психологический и физический эффекты [9, 44, 87]. Если каннабис употребляется перорально, количество усвоенных каннабиноидов составляет 25—30% от количества, получаемого в результате курения, а наступление эффекта происходит в течение 0,5—2 ч с момента приема, хотя продолжительность воздействия может быть пролонгирована [87].

После попадания в кровь каннабиноиды быстро распространяются по всему организму, попадая в первую очередь в ткани, характеризующиеся высоким кровотоком (мозг, легкие, печень и т.д.). В мозгу каннабиноиды распределяются неравномерно, достигая высоких концентраций в неокортикальных зонах (в особенности во фронтальной коре), лимбических зонах (гиппокампе и амигдале), сенсорных зонах (зрительной и слуховой), моторных зонах (базальных ганглиях и мозжечке) и в мосте [90]. Отличаясь высокой растворимостью в жирах, каннабиноиды накапливаются в жировых тканях, откуда очень медленно высвобождаются и поступают в другие органы, включая головной мозг. Период полураспада ТГК в плазме составляет приблизительно 56 ч у лиц, нерегулярно употребляющих каннабис, и 28 ч у хроников [20]. Однако в связи с накоплением в жирах период полураспада в тканях составляет приблизительно 7 дней, а полное выведение одной дозы из организма может занять до 30 дней [27]. При повторных употреблениях каннабиноиды могут накапливаться в организме и постоянно поступать в мозг.

Метаболизм каннабиноидов происходит в печени, в результате чего образуется свыше 20 различных метаболитов, некоторые из которых являются психоактивными. Многие из этих метаболитов имеют период полураспада в плазме порядка 50 ч. Результатом дальнейшего метаболизма становятся неактивные метаболиты, 15—30% которых выводится с мочой. Активные и неактивные метаболиты также выводятся в кишечный тракт и желчь, откуда происходит их повторная абсорбция в объеме приблизительно 15%, пролонгирующая действие каннабиса, в то время как 35—65% в итоге выводятся с калом [87].

#### Фармакодинамика каннабиноидов

Каннабиноиды производят большую часть своих эффектов, взаимодействуя с рядом специфических рецепторов головного мозга и периферической нервной системы. В головном мозге присутствуют рецепторы СВ<sub>1</sub>, сосредоточенные в основном в областях, связанных с пониманием, памятью,ощущением, беспокойством, болью, сенсорным восприятием, моторной координацией и эндокринной функцией [2, 56, 100]. Рецепторы СВ<sub>2</sub> [99] располагаются в селезенке и других периферических тканях и могут играть роль в иммуносупрессивных действиях кан-

набиса. Физиологическими лигандами для этих рецепторов, очевидно, являются анандамиды [33, 114], производные арахидоновой кислоты, связанные с простагландинами. Представляется вероятным существование эндогенной системы каннабиноидных рецепторов и анандамида, в обычном состоянии модулирующих нейронную активность посредством циклических АМФ и переноса ионов Ca<sup>2+</sup> и K<sup>+</sup> [29, 60, 86, 100, 114].

Психоактивные функции этой системы неясны, однако представляется, что она связана с опиоидной, ГАМКергической, дофаминергической, норадренергической, серотонергической, холинергической, глюкокортикоидной и простагландиновой системами [2, 41, 82, 133]. Многочисленные эффекты экзогенных каннабиноидов, производных каннабиса, практически наверняка — результат нарушения в этой сложной системе, однако механизмы этих нарушений остаются неизвестными.

#### Воздействие каннабиса на организм человека

##### Острые эффекты

Острая токсичность каннабиса крайне низкая. Отсутствуют сообщения о летальных исходах, вызванных токсическим воздействием этого вещества, хотя у детей отмечалось несколько случаев развития комы в результате его случайного проглатывания. Фармакологические эффекты каннабиноидов многообразны и сложны; они включают в себя уникальную комбинацию эффектов от употребления алкоголя, транквилизаторов, опиоидов и галлюциногенов, таких, как ЛСД. Воздействию подвергаются практически все системы организма [7].

##### Воздействие на психику

*Эйфория.* Способность каннабиса вызывать эйфорию является, вероятно, наиболее важным из эффектов этого вещества, поддерживающих его широко распространенное и зачастую хроническое использование в рекреационных целях. В исследовании студентов вузов [138] «получение удовольствия» в 75% случаев указывалось в качестве причины употребления наркотика, а основным эффектом, как показывает другое исследование, было «расслабление» [23]. Выраженность эйфории в большой степени зависит от дозы, способа употребления, ожидаемых эффектов, обстановки и личности употребляющего. При употреблении небольших доз в ситуации социального общения основными эффектами являются эйфория и словоохотливость, порой бессмысленный смех — реакция, весьма напоминающая результат употребления алкоголя в ситуации социального общения. Ощущение опьянения может быть вызвано небольшими дозами, такими, как 2,5 мг ТГК в одной сигарете, и включает в себя чувство отстраненности, уменьшения беспокойства, настороженности, депрессии и напряженности [9] наряду с изменениями в чувственном восприятии. Интенсивность «улета» возрастает с увеличением принятой дозы.

Недавно было продемонстрировано, что каннабиноиды действуют аналогично другим веществам «положительного подкрепления», вызывающим зависимость, таким, как никотин, алкоголь, опиаты и амфетамины. Как и перечисленные наркотические вещества, ТГК высвобождает дофамин из прилежащего ядра, что было подтверждено экспериментами на крысах [133]. По своим масштабам эффект был аналогичен воздействию героина и блокировался опиоидным антагонистом — налоксоном. Эти открытия позволяют предполагать, что каннабиноиды обладают потенциалом развития зависимости, подобным аналогичному потенциалу других наркотиков. Данное предположение подтверждается обсуждаемыми ниже свидетельствами о толерантности, зависимости и абстинентном синдроме.

**Дисфория.** Дисфорические реакции на каннабис — достаточно обычное явление, особенно у неискушенных потребителей. Подобные реакции могут включать в себя выраженное беспокойство и панику, неприятные соматические ощущения и параноидальные расстройства. Тревожно-панические реакции являются наиболее распространенным негативным психологическим эффектом от употребления каннабиса. Они могут выражаться в беспокойстве, деперсонализации, дереализации, чувстве утраты контроля над ситуацией и страхе смерти [16, 134]. У некоторых эйфория и дисфория, смех и плач могут чередоваться.

**Флэшбэки,** когда эффект употребления наркотика (обычно дисфория) повторяется через несколько недель или месяцев без употребления наркотика, отмечались достаточно часто [16]. Они аналогичны флэшбэкам, описанным в случаях употребления галлюциногенов, таких, как ЛСД. Поскольку они зачастую ассоциируются с дисфоричным или пугающим опытом употребления каннабиса, вполне вероятно, что мы имеем дело с психологической реакцией, аналогичной посттравматическому стрессовому расстройству.

**Седативный и анксиолитический эффекты.** После первоначального возбуждения, связанного с приемом дозы наркотика, каннабис действует в качестве депрессанта центральной нервной системы широкого спектра, приводя к сонливости и сну, продолжающемуся до конца периода интоксикации [112]. Наблюдаемый эффект аналогичен эффектам от употребления алкоголя и бензодиазепинов.

**Изменения ощущений и восприятия,** связанные с употреблением каннабиса и ТГК, влияют на все сенсорные модальности [112]. Возможно обострение слуха и цветовосприятия, повышена восприимчивость к музыке. Искажается восприятие времени и пространства. Эксперименты по восприятию времени [22, 34] выявили, что субъекты постоянно переоценивали ход времени даже после получения малых доз каннабиса (например, 4 затяжки сигаретой, содержащей 3,6% ТГК). описа-

ны также стойкие субъективные изменения в визуальном восприятии, продолжавшиеся в течение нескольких месяцев по окончании хронического употребления каннабиса [72]. Они могут представлять собой длительные функциональные нарушения работы зрительных путей, которые также отмечались после употребления ЛСД.

### **Влияние на моторные функции**

Начальная стадия возбуждения и повышенной моторной активности, сопровождающая употребление каннабиса, сменяется состоянием психической инертности с атаксией, дизартрией и общей утратой координации, которые могут продолжаться в течение нескольких часов, в зависимости от дозы. Нарушения в моторике демонстрировались в большом количестве исследований, проводившихся на людях, включая измерения «раскачки» тела, способности к слежению, сложные и простые сенсомоторные реакции, время реакции, физической силы и многих других аспектов [46, 102, 112]. Ухудшения могут быть продемонстрированы у опытных пользователей после приема каннабиса в количествах, обычно употребляемых в ситуации социального общения, хотя (как и в случае с алкоголем), возможна и определенная степень компенсации.

### **Воздействие на психомоторную активность**

Каннабис влияет на восприятие, память и понимание, двигательную координацию, а также общий уровень возбуждения в совокупности на различные психомоторные показатели. Лабораторные исследования показывают, что «социальные» дозы каннабиса обладают минимальным воздействием на результаты в простых моторных заданиях и простых измерениях скорости реакции [46, 52, 102, 112]. Тем не менее, даже небольшие дозы ТГК (5—15 мг) могут вызвать серьезные затруднения при реализации сложных или требующих особых усилий задач, например таких, которые требуют точной координации рука — глаз, сложного слежения, задач с разделенным вниманием, обработки визуальной информации, тестов цифровых кодов, задач на переменное сложение/вычитание и многих других. Результаты выполнения этих тестов ухудшаются по мере увеличения дозы, а эффект от употребления одной дозы сохраняется 2 ч и более [55, 71]. Эти результаты применимы при оценке действий оператора в ряде реальных жизненных ситуаций и в различных профессиях.

### **Воздействие на когнитивные функции и память**

Воздействие каннабиса на мыслительный процесс характеризуется в первую очередь ощущением увеличения скорости мышления, полета мыслей, которые представляются необычно глубокими и переполненными ощущениями [112]. Подобные же чувства могут встречаться на определенных стадиях алкогольной интоксикации и очень характерны для ЛСД. С увеличением дозы каннабиса

мыслительный процесс может выйти из под контроля, мысли становятся фрагментарными и ведут к умственному замешательству. Каннабис приводит к специфическим расстройствам краткосрочной памяти, эффект, наблюдаемый даже после употребления небольших доз вещества у опытных пользователей каннабиса [45]. Ухудшения памяти, вызванные употреблением каннабиса, исследовались в большом количестве тестов, включая сюда немедленное воспроизведение числовых последовательностей, рассказов и метод пиктограмм [46]. Как представляется, эти проблемы вызываются трудностями с управлением памятью и могут являться результатом дефицита внимания, осложненного неспособностью отфильтровывать ненужную информацию [129] и вторжением посторонних мыслей. Возникновение эффекта искажения времени [46] может отчасти объясняться провалами в памяти. Эти провалы, возможно, объясняют и плохие результаты психомоторных тестов при выполнении сложных заданий. Ниже описаны эффекты, отмечаемые у хронических пользователей [19, 64, 65, 76, 94, 101].

#### **Влияние каннабиса на навыки**

##### **управления автомобилем и пилотирования:**

- замедление времени сложных реакций;
- плохая реакция на периферийные световые раздражители;
- плохое окулomotorное слежение;
- искаженное восприятие времени и пространства;
- нарушения координации движений;
- ошибки в использовании педалей газа/тормоза, плохой контроль за скоростью движения;
- плохая оценка окружающей обстановки, рискованные обгоны;
- нарушения функции внимания, в особенности для задач с разделением внимания;
- нарушения краткосрочной памяти;
- эффект зависимости от алкоголя и наркотиков.

##### *Воздействие на способность управлять автомобилем*

Способность управлять автомобилем после употребления каннабиса проверялась на тренажере, при реальном управлении автомобилем на закрытой площадке, а также при управлении автомобилем в условиях дорожного движения [82, 94, 102, 121]. Все эти исследования продемонстрировали зависящее от дозы ухудшение целого ряда навыков (см. выше). Эффект отмечается уже после малых доз (5—10 мг ТГК на сигарету), увеличивается с увеличением дозы и может сохраняться 4—8 ч после одной дозы. Хотя алкоголь и каннабис, принятые отдельно, вызывают различные модели ухудшения показателей в тестах по вождению, их совместное употребление усиливает действие каждого отдельно взятого компонента, в результате чего итоговые нарушения оказываются больше, чем при раздельном употреблении тех же дозировок указанных веществ [102].

Существуют противоречивые оценки роли каннабиса в дорожно-транспортных происшествиях [51]. Тем не менее, есть множество свидетельств, связывающих употребление каннабиса с подобными происшествиями, а некоторые исследователи полагают, что связанные с этим риски до настоящего времени недооцениваются [19, 44, 57]. Во многих странах каннабис является наиболее популярным после алкоголя психоактивным веществом, обнаруживаемым при взятии анализов у участников дорожно-транспортных происшествий. В проведенном в 1989 г. Министерством транспорта исследовании [39] 1273 смертей, наступивших в результате дорожно-транспортных происшествий, каннабис был обнаружен в тканях 33 погибших; при этом у них в организме в 60% случаев не был обнаружен алкоголь. В исследовании Министерства транспорта в 1998 г. [31] было выявлено, что распространенность выявления каннабиса в тканях 284 водителей, погибших в автомобильных авариях, возросла до 10%, причем у 80% из них алкоголь не был обнаружен вообще или его содержание было ниже установленных законом норм. В отчете особо отмечалось, что рассматривались происшествия только с летальным исходом.

Аналогичные показатели распространенности каннабиса у погибших или получивших серьезные травмы водителей, неосторожных водителей и водителей, заподозренных в вождении автомобиля после употребления психоактивных веществ, были получены в Канаде, США, Европе, Новой Зеландии и Австралии [25, 35, 42, 66, 81, 104, 132]. Например, австралийский Комитет по безопасности дорожного движения [35] сообщил, что каннабис присутствовал в крови 23% водителей, выживших в результате столкновений, повлекших за собой смертельные исходы или тяжкие телесные повреждения (у 11% — только каннабис; 12% — каннабис в сочетании с алкоголем). В Норвегии у 56% из 425 водителей, задержанных по подозрению в вождении под воздействием психоактивных веществ при отрицательном результате анализа на алкоголь в крови был обнаружен ТГК [42]. В США каннабис был обнаружен у 38,8% из 1842 водителей, находившихся в состоянии опьянения [104].

Эти исследования показывают, что каннабис как в сочетании с алкоголем, так и самостоятельно (а, возможно, и в сочетании с другими депрессантами центральной нервной системы, например бензодиазепинами) способствует возникновению дорожно-транспортных происшествий. Тем не менее, точных доказательств этого утверждения нет ввиду отсутствия простых мгновенных тестов для измерения на месте происшествия уровня интоксикации каннабисом в крови, слюне или моче. Каннабиноиды обнаруживаются в биологических жидкостях в течение дней или недель с момента последнего употребления, однако проведение прямых параллелей между концентрацией ТГК и степенью интоксикации невозможно.

*Воздействие на способность пилотировать самолет*

Пилотирование самолета — намного более сложная задача по сравнению с управлением автомобилем, поэтому неудивительно, что исследователям удалось отметить негативное влияние каннабиса на соответствующие навыки. В двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях существенные ухудшения показателей были отмечены у 10 курсантов-летчиков после употребления сигареты с каннабисом (2,1% ТГК) [64, 65] и у 10 профессиональных летчиков после употребления сигареты с 19—20 мг ТГК [76, 145]. Воздействие наркотика проявлялось в увеличении количества ошибок, отклонениях по высоте полета, плохом выравнивании самолета при посадке, проблемах с запоминанием последовательности полета и искаженном восприятии времени: значительные ухудшения показателей отмечались в течение 24 ч и более после употребления одной сигареты с марихуаной [76] (рис. 1), а к этому времени пилоты уже не осознавали, что находятся не в оптимальной полетной форме. Исследование мультитозы (содержание ТГК 0,10 и 20 мг на сигарету) с двумя уровнями сложности (полет на тренажере в спокойной атмосфере и в условиях турбулентности) проводилось в группе из девяти «старых» и девяти «молодых» пилотов [75]. Было установлено, что «старые» пилоты (30—48 лет) совершали больше ошибок, чем «молодые» (18—29 лет) и что эффект величины дозы ТГК, возраста и сложности задачи имел кумулятивный характер. Сообщалось, по крайней мере, об одной авиакатастрофе, когда было известно, что пилот употреблял каннабис за несколько часов до вылета [76]. При посадке им была допущена ошибка в выравнивании самолета, аналогичная отмечавшимся в ходе экспериментов.

*Железнодорожные и прочие происшествия*

Nahas [101] сообщил о том, что следствиями употребления каннабиса, возможно, были несколько крупных катастроф на железной дороге. В одном случае товарный поезд протаранил шедший на полном ходу пассажирский, что привело к гибели 16 и ранениям 43 пассажиров. Машинист товарного поезда перед столкновением проигнорировал три красных сигнала семафора; в его биологических жидкостях был обнаружен каннабис. В другом случае каннабис был обнаружен в организме стрелочника после того, как по его вине пострадало 25 чел. в сошедшем с рельсов поезде. Представляется вероятным, что связанные с приемом каннабиса ухудшения состояния, выявленные у водителей и пилотов, столь же применимы и к машинистам поездов, стрелочникам, авиадиспетчерам и другим операторам сложных механизмов, включая и анестезиологов!

**Психоз**

Несмотря на то, что распространенным неблагоприятным психологическим эффектом употребления каннабиса является беспокойство, он может также вызывать острый токсический психоз, неспецифический острый мозговой синдром, также отмечаемый при употреблении и других интоксикантов. Клиническая картина характеризуется делирием, сопровождаемым спутанностью сознания, прострацией, дезориентировкой, дереализацией, а также слуховыми и зрительными галлюцинациями [102]. Также возможно возникновение острых параноидных состояний, мании, гипомании с персекуторным и религиозным бредом, шизофреноподобных психозов [57]. Эти реакции сравнительно редки и обычно зависят от дозы препарата, однако существует тенденция их распространения с появлением более сильных веществ, как, например, *Skunkweed* (*Croton texensis*) [144]. Обычно их длительность не превышает нескольких дней, однако шизофреноподобный психоз в сочетании с депрессией и деперсонализацией может продолжаться до нескольких недель и зачастую, но не всегда, связан с отягощенной психозом наследственностью [85, 89, 134].

Пациенты, страдающие психическими расстройствами или имеющие в роду случаи заболевания шизофренией, представляются особо уязвимыми для негативного воздействия каннабиса на психику. Имеются многочисленные сообщения о шизофренических заболеваниях, усугубленных или ускоренных употреблением каннабиса [58, 78, 83, 134], и эти сообщения также предполагают, что каннабис может выступать в качестве антагониста антипсихотических лекарств в тех случаях, когда шизофрения у пациентов успешно контролировалась. Менее ясным представляется вопрос о том, может ли каннабис вызвать шизофрению у тех, у кого в противном случае это заболевание не развилось бы [5, 135]. Более вероятным представляется, что каннабис служит скорее дополнительным фактором риска, нежели причиной, а показатель употребления каннабиса пациентами, страдающими шизофренией, может превышать 40% [96].

**Агрессивность и насилие**

Хотя каннабис и связан исторически с агрессивными актами движения ассасинов (от имени которых и произошел термин *гашиши*), в большинстве рекреационных ситуаций его употребление ведет к уменьшению агрессивных позывов в человеке и увеличивает его коммуникативность. Однако отдельные предрасположенные личности, особенно находящиеся в стрессовом состоянии, становятся в результате приема каннабиса агрессивными [102]. Агрессивное поведение может также ассоциироваться с острым параноидальным или маниакальным психозом, спровоцированным интоксикацией каннабисом, а полинаркомания главным образом с гашишем, по-видимому, увеличивает риск агрессивного поведения и наси-

лия в условиях аффективных расстройств и шизофрении [37, 48]. Исследование противоправного поведения [130] выявило, что 30% из 73 лиц, употребляющих каннабис, арестованных за убийство, принимали наркотик менее чем за 24 ч до преступления. Хотя обычно преступники употребляли также алкоголь или другие наркотики, 18 чел. заявили, что на совершение ими преступления повлиял именно каннабис. Таким образом, каннабис, подобно алкоголю, представляется потенциально способствующим актам насилия и преступному поведению.

### Хронические эффекты каннабиноидов

Как уже говорилось выше, влияние одной умеренной дозы каннабиса (20 мг ТГК) на успешность выполнения сложных задач может сказываться в период, превышающий 24 ч. Медленное удаление каннабиноидов из тканей и его последовательное накопление при условии повторяющихся доз заставляют предположить, что эффект больших доз и хронического употребления будет более продолжительным и выраженным. Это привело к появлению большого количества исследований, сравнивавших показатели лиц, в течение длительного времени употреблявших большие дозы каннабиса, и лиц, не употреблявших наркотик. Демонстрируют ли лица, в течение длительного времени употреблявшие каннабис, какие-либо долговременные ухудшения в состоянии? Если да, то являются ли эти ухудшения обратимыми и может ли каннабис производить постоянные изменения в функциях головного мозга? Каково долгосрочное влияние каннабиса на другие системы организма (например, иммунную), а также влияние других, кроме каннабиса, составляющих дыма (например, на дыхательную систему)?

*Толерантность.* Одним из механизмов, склонных ограничивать эффект от регулярного употребления каннабиса, является развитие толерантности. Повторное употребление приводит к значительной толерантности, развивающейся в течение дней или недель, к поведенческим и фармакологическим эффектам. Обзоры ряда исследований [57, 68, 69, 102, 113] отметили развитие толерантности к воздействию каннабиса на настроение, память, психомоторные показатели, сон, ЭЭГ, пульс, артериальное давление, температуру тела и противорвотный эффект. Тем не менее, толерантность не является полной; темпы ее появления и степень зависят от дозы и частоты употребления, а также различаются в отношении различных эффектов. В связи с этим трудно прогнозировать уровень толерантности конкретного индивида или то, насколько выполнение того или иного задания будет осложнено конкретной дозой каннабиса или ТГК. Тем не менее, случайные курильщики конопли, как правило, демонстрируют более сильное ухудшение психомоторных и когнитивных показателей в ответ на определенную дозу наркотика, нежели регулярные пользователи [46]. Наблюдались случаи перекрестной толерантности каннабиса

и алкоголя, барбитуратов, опиоидов, простагландинов и хлорпромазина [102, 113], что указывает на то, что все эти психоактивные вещества имеют некоторое сходство в механизмах их эффектов.

Толерантность к «улету», достигаемому в рекреационных целях, отмечалась в нескольких исследованиях, причем это вело к увеличению дозы в течение 2—3 недель, выявлявшемуся в ходе экспериментов со свободным выбором [93, 94]. Это заставило некоторых исследователей предположить, что каннабис может действовать в качестве своего рода «входных ворот», знакомящих пользователей с более сильными ощущениями, даваемыми другими запрещенными наркотическими веществами [43, 113], хотя этот вопрос до сих пор вызывает полярные суждения [52]. Совершенно очевидно существует высокий уровень корреляции между употреблением каннабиса и употреблением других запрещенных наркотических средств, а также алкоголя [43, 116, 138]. Действует ли каннабис в качестве «входных ворот» или нет, несомненным остается тот факт, что увеличение его употребления вследствие развивающейся толерантности, повышает вероятность негативных последствий, как физических, так и психических, ассоциируемых с большими дозами [102].

*Зависимость, синдром отмены.* То, что каннабис в определенной степени вызывает физическую и психологическую зависимость, демонстрируется тем фактом, что прекращение его употребления у хронических пользователей приводит к появлению синдрома отмены. Возникновение этого синдрома как у животных [30, 113], так и у людей [94, 95, 102] было продемонстрировано рядом лабораторных исследований. У крыс отмена синтетического агониста СВ1, предципитированного специфическим антагонистом, сопровождается заметным выбросом кортикотропин рилизинг-фактора (CRF) и характерным паттерном активации (иммунореактивность Fos) в амигдале (ключевом ядре системы «вознаграждения» мозга) [30]. Эти изменения у крыс аналогичны наблюдаемым при синдроме отмены опиоидов, кокаина и алкоголя. У людей они не наблюдались, однако синдром отмены каннабиса у людей сходен с состояниями синдрома отмены алкоголя и опиоидов и включает в себя беспокойство, тревогу, дисфорию, раздражительность, бессонницу, анорексию, мышечный тремор, усиление рефлексов и некоторых вегетативных эффектов (табл. 3). Ежедневная пероральная доза в 180 мг ТГК (эквивалентно двум «качественным» сигаретам с каннабисом) в течение 11—21 дня оказалась достаточной для того, чтобы привести к возникновению четко выраженного синдрома отмены в плацебо-контролируемом исследовании [68]. Реакция проявилась приблизительно через 10 ч после прекращения приема ТГК, достигла максимальной интенсивности через 48 ч, а затем постепенно снизилась.

Обычно утверждается, что синдром отмены в случае каннабиса протекает мягко и непродолжительно [157]. Тем не менее, некоторые симптомы могут сохраняться длительное время [128]. Также возрастает число случаев обращения за профессиональной помощью для преодоления синдрома отмены [124, 125, 131]. Исследования показывают, что многие лица, испытывают проблемы с прекращением употребления каннабиса, включая возникновение нарушений сна, повышение тревоги, колебания настроения, депрессию, раздражительность и проблемы с контролем за эмоциями. Уровень распространенности синдрома отмены у хронических потребителей каннабиса оценивается в 16—29% [134, 141], также утверждается, что в США ежегодно обращаются за медицинской помощью 10 тыс. чел., страдающих зависимостью от марихуаны.

*Синдром отмены каннабиса [68, 94, 95, 101]:*

- изменения настроения;
- гиперактивность;
- нарушения сна;
- потеря веса;
- ухудшение аппетита;
- гемоконцентрация;
- нетерпеливость;
- слюнотечение;
- раздражительность;
- тремор;
- потливость;
- жидкий стул;
- озноб;
- повышение температуры тела;
- лихорадочное ощущение;
- увеличение периодов быстрого сна;
- тошнота;
- изменения ЭЭГ в период бодрствования;
- дрожь;
- повышение внутриглазного давления.

*Долгосрочное расстройство когнитивных функций.*

Недавно была рассмотрена [118] и достаточно глубоко исследована [129] возможность того, что хроническое употребление каннабиса в больших количествах может привести к долговременному или постоянному расстройству когнитивных функций. Старая идея о вызываемом каннабисом «амотивационном синдроме» может найти свое объяснение как состояние хронической интоксикации у лиц, часто употребляющих этот наркотик. Исследования человеческого организма, проведенные методом компьютерной томографии, не выявили каких-либо значимых структурных изменений мозга, таких, как, например, церебральная атрофия. Однако у макак-резусов, в течение 2—3 мес. подвергавшихся воздействию дыма марихуаны в количествах, сопоставимых с употреблени-

ем этого вещества человеком, отмечались ультраструктурные изменения мозга, включая синаптические отклонения, в особенности в гиппокампе, септальном регионе и амигдале [54]. Подобные изменения не были выявлены при патологоанатомическом исследовании мозга курильщиков каннабиса.

Тем не менее, в настоящее время накапливаются свидетельства того, что хроническое употребление каннабиса может быть связано с функциональными изменениями головного мозга, проявляющимися в виде тонких нарушений когнитивной функции, и того, что подобные изменения зависят от дозы и продолжительности употребления. Сравнительное обследование студентов американских колледжей [119] выявило, что после 19 ч воздержания от курения 65 чел., ежедневно употреблявших каннабис в течение длительного времени, в когнитивных тестах на внимание и исполнение обнаружили худшие показатели, нежели 64 чел., в течение длительного времени употреблявшие каннабис нерегулярно. В исследовании, проводившемся среди американских школьников 12-го класса [14], в котором участвовали 144 подростка, хронически употреблявшие каннабис в больших количествах (7 раз в день и более) после воздержания от наркотика в течение 24 ч, и 72 чел., не употреблявшие каннабис, причем все они в 4-м классе имели одинаковый уровень IQ. Потребители каннабиса обнаружили нехватку математических навыков, сложности с выражением мыслей и воспроизведением информации из памяти. Лица, хотя и употребляющие каннабис, но в меньших количествах, не менее одного раза в неделю, не обнаружили значимых ухудшений показателей. Еще одно исследование [126] выявило сохранявшиеся в течение 6 недель после прекращения приема каннабиса ухудшения краткосрочной зрительной и вербальной памяти у 10 взрослых, употреблявших наркотик ежедневно, в сравнении с контрольной группой из 9 чел., не употреблявших каннабис и имевших аналогичные возраст и уровень IQ. Автор исследования подчеркивает потенциально негативное воздействие, выражающееся в дефиците памяти, влияющее на успеваемость школьников и студентов колледжей, а также предполагает, что особенно подверженными риску могут оказаться подростки и лица с низким или пограничным уровнем IQ [126].

В серии исследований, проведенных Solowij, рассматривался вопрос о когнитивных показателях лиц, интенсивно употреблявших каннабис, однако находящихся в условиях достаточно длительного воздержания [126]. Способность бывших потребителей каннабиса к фокусировке внимания и отсеиванию малозначимой информации проверялась в ходе сложного задания на избирательное внимание, что фиксировалось с помощью электроэнцефалограммы. В одном из подобных исследований замерялись показатели группы из 218 лиц, ранее регу-

лярно употреблявших каннабис в среднем в течение 9 лет и прекративших употребление от 3 мес. до 6 лет назад, 16 лиц, продолжавших употребление к моменту эксперимента (средний срок употребления 10,1 года), 16 лиц, употребляющих каннабис недавно (в среднем 3,3 года) и контрольной группы из 16 лиц, не употреблявших каннабис. Частота употребления (10—19 дней в месяц) была одинаковой для всех групп. Результаты продемонстрировали нарушения функции внимания в сравнении с контрольной группой у обеих групп лиц, употреблявших каннабис. Лица, прекратившие употребление, продемонстрировали частичное улучшение показателей в сравнении с лицами, продолжающими употребление, однако их результаты все еще значительно отставали от показателей контрольной группы, даже принимая во внимание употребление алкоголя и другие возможные воздействия, негативно влияющие на чистоту эксперимента. Степень нарушений находилась в соответствии со сроком употребления каннабиса и не изменялась к лучшему вне зависимости от увеличения срока абстиненции. Полученные результаты позволили сделать вывод о том, что после прекращения хронического употребления каннабиса происходит лишь частичное восстановление функции внимания, а длительное воздействие каннабиса приводит к частично обратимым изменениям в головном мозге. Подобные изменения, хотя и тонкие, могут оказывать влияние на повседневную деятельность, особенно у лиц, занятых в профессиях, требующих высокого уровня когнитивного потенциала [129].

#### *Психопатология*

Эта проблема, вызванная хроническим употреблением каннабиса, изучалась менее систематически, нежели когнитивная деятельность. Однако, у достаточно большого количества лиц, употреблявших каннабис в течение длительного периода времени и вошедших в исследования, проводившиеся как в психиатрических лечебницах, так и вне их, отмечались развитие параноидального мышления, бредовые идеи и галлюцинации [48, 129]. Эти симптомы становились все более ярко выраженными с увеличением срока употребления каннабиса и сохранялись после прекращения его употребления.

#### **Соматические эффекты и сопутствующие факторы риска для здоровья**

Помимо влияния на центральную нервную систему каннабис оказывает воздействие на многие другие системы организма, включая сердечно-сосудистую, дыхательную, иммунную, эндокринную и репродуктивную, что может представлять угрозу здоровью, особенно при хроническом использовании. Некоторые из этих эффектов вызваны каннабиноидами; некоторые, особенно касающиеся дыхательной системы, вызываются в основ-

ном прочими составляющими дыма, некоторые могут быть результатом сочетания этих двух факторов.

*Сердечно-сосудистая система.* Прием каннабиса вызывает заметную тахикардию с периферийной дилатацией сосудов, иногда приводящей к постуральной гипотензии и легкому понижению температуры тела. Сердечный выброс может вырасти на 30%, что будет сопровождаться усилением работы сердца и потребности в кислороде. Эти изменения не играют большой роли для молодого и здорового потребителя каннабиса, при этом быстро развивается толерантность. Однако у лиц с ранее существовавшим заболеванием сердца состояние может ухудшиться. У ранее здоровых лиц в возрасте 20—29 лет отмечались ишемия миокарда, инфаркт миокарда, приступы ишемической болезни [74, 79, 94, 102].

Дополнительным фактором, увеличивающим долговременный риск возникновения сердечно-сосудистых заболеваний, может быть большое количество окиси углерода, усваивающейся при курении каннабиса. Дым каннабиса содержит количество окиси углерода, аналогичное табачному дыму, однако вследствие того, что курильщики каннабиса, как правило, делают более глубокие вдохи и дольше удерживают дым в легких, рост концентрации карбоксигемоглобина в расчете на одну сигарету примерно в 5 раз превышает аналогичный показатель для сигареты с табаком [12, 143].

Считается, что повышенные концентрации карбоксигемоглобина являются основным фактором возникновения атероматозных заболеваний, связываемых с курением табака, что может представлять угрозу здоровью хронических курильщиков каннабиса.

*Дыхательная система.* Дым сигареты или трубки с каннабисом содержит те же составные элементы (за исключением никотина), что и табачный дым, включая бронхоирританты — вещества, инициирующие новообразования (мутагены), стимулирующие развитие опухолей, канцерогены. Смола каннабисного дыма также содержит большие концентрации бензантраценов и бензопиринов (как первый, так и второй являются канцерогенами), нежели смола табачного дыма [62, 103]. Помимо этого, выкуривание сигареты с каннабисом приводит к трехкратному увеличению количества вдыхаемой смолы и ретенции в дыхательных путях на треть большего количества смолы, чем от сигареты с табаком [143]. Хроническое курение каннабиса сопровождается бронхитом, эмфиземой и плоскоклеточной метаплазией (предраковым изменением) трахеобронхиального эпителия. Эти изменения чаще встречаются у лиц, куривших исключительно каннабис, нежели у лиц, куривших исключительно табак [50]. Помимо этого, хронические курильщики каннабиса, также курящие табак, в большей степени подвержены возникновению респираторных синдромов и гистопатологических изменений в бронхо-

легочной системе, нежели те, кто курит только табак или только каннабис [50]. Предполагается, что выкуривание в день 3—4 сигарет с каннабисом по риску возникновения острого и хронического бронхита и степени повреждения бронхиального эпителия эквивалентно употреблению 20 или более сигарет с табаком [143].

Описан ряд случаев, убедительно свидетельствующих о возможной связи между курением каннабиса и раком носоглотки (ротовой части глотки и языка, носа и эпителия синуса и гортани) [51, 101]. Некоторые из этих случаев описывают молодых пациентов, не употреблявших табак или алкоголь, однако в больших количествах куривших каннабис. Этот тип рака редок у лиц младше 40 лет, даже если они пьют и курят. Влияние курения каннабиса на респираторную систему и носоглотку до сих пор неясно ввиду отсутствия эпидемиологических исследований, четко разграничивающих воздействие каннабиса и табака, но, как и в случае с табаком, эффект может носить кумулятивный характер, а повышенная заболеваемость молодежи, употребляющей каннабис сегодня, проявится только после латентного периода в 10—20 лет.

*Иммуносуппрессивное воздействие.* Известно, что курение табака подавляет как гуморальную, так и клеточную иммунную системы. Можно ожидать аналогичного эффекта и от дыма каннабиса, и, действительно, некоторые исследования, проведенные *in vitro* и на животных, позволяют предположить, что каннабис может подавлять бактерицидную активность альвеолярных макрофагов, а также внутрилегочные системы иммунной защиты [44, 87]. Вместе с тем, отсутствуют ясные свидетельства того, что дым каннабиса приводит к значительным иммунологическим нарушениям у людей. У лиц с нарушениями иммунитета отмечались фатальные случаи инвазивного аспергиллеза после курения каннабиса, зараженного этим организмом, однако крупное исследование, в котором принимали участие 4954 ВИЧ-инфицированных лиц, показало, что каннабис не увеличивает риск развития СПИДа [52].

*Репродуктивная система.* Каннабис является антиандрогеном, а каннабиноиды, включая ТГК, связываются с андрогенными рецепторами [44]. Хроническое употребление каннабиса, вероятнее всего, оказывает влияние на сокращение количества спермы/сперматозоидов, вызывает снижение подвижности сперматозоидов и ненормальную морфологию спермы у животных и людей [44, 87, 102]. В то же время контролируемые исследования в этой области не проводились, и до сих пор неясно, оказывает ли употребление каннабиса какое-либо влияние на фертильность.

У женщин регулярное курение каннабиса может вызывать угнетение овуляции, эффект, также наблюдаемый у приматов [57, 87]. Острая интоксикация вследствие курения каннабиса уменьшает концентра-

цию пролактина, а хроническое курение может стать причиной повышения концентрации пролактина и привести к галакторее у женщин и гинекомастии у мужчин [44, 57]. Влияние на фертильность до сих пор полностью не изучено. Эндокринные изменения, вызванные употреблением каннабиса, могут играть сравнительно незначительную роль для взрослых, однако могут оказаться значительными для подростков препубертатного возраста обоего пола, у которых каннабис может тормозить процесс полового созревания наряду с общественным и личным развитием и освоением навыков контроля над стрессом [43, 57]. Во время беременности каннабиноиды проникают в эмбрион или плод. Свидетельств тератогенности в настоящее время не существует, однако некоторые, хотя и не все, исследователи замечают, что хроническое курение каннабиса матерью, так же как и курение табака, может приводить к снижению веса плода при рождении [51, 102, 110]. Этот эффект может быть связан с содержащейся в дыме окисью углерода, вызывающей гипоксию плода. Существуют свидетельства того, что курение каннабиса может повысить риск осложнений при родах [44, 58, 102], и что дети матерей, употребляющих каннабис, могут отставать в умственном развитии [51], однако клиническое значение этих фактов пока неясно.

Ретроспективное исследование 204 пар [122] выявило 10-кратное увеличение риска развития нелимфобластного лейкоза у потомства матерей, употреблявших марихуану в течение беременности или непосредственно перед ней. Еще два исследования указали на повышенный риск развития рабдомиосаркомы и астроцитомы у детей, чьи матери употребляли каннабис во время беременности. Существует необходимость проведения дополнительных исследований этой проблемы.

Очевидно, что рекреационное использование каннабиса представляет риск как для общества, так и для личности. Эти риски обобщены в табл. 2.

## Влияние каннабиса и каннабиноидов на анестетики

### Проведение анестезии

Представляется весьма вероятным, что значительную часть молодых людей, которым требуется анестезия, составляют случайные или регулярные потребители каннабиса. До 10—20% лиц в возрасте 18—25 лет могут употреблять еженедельно или чаще. В связи с тем, что каннабиноиды медленно выводятся из организма, они могут оставаться в тканях лиц, их употреблявших, в течение нескольких недель после факта употребления. Некоторые остаточные явления употребления каннабиса могут представлять особую важность для анестезиологов, хотя этот вопрос и не подвергался систематическому исследованию.

Во-первых, каннабис может усиливать седативно-гипнотический эффект других депрессантов центральной нервной системы. Эксперименты на животных показали наряду с алкоголем аддитивный эффект каннабиса и/или перекрестную толерантность каннабиса с барбитуратами, опиоидами, бензодиазепинами и фенотиазинами [102, 113]. У людей подобные эффекты практически не исследовались, однако представляются весьма вероятными [52].

Во-вторых, курение каннабиса связано с таким же ухудшением работы легких, как и курение табака. Кроме того, курение каннабиса может вызывать отек мягких тканей гортани у пациентов, получающих общую анестезию, что может привести к острой обструкции дыхательных путей [80]. Авторы данного исследования предупреждают, что пациенты, недавно вдыхавшие дым каннабиса, не должны подвергаться плановым операциям.

В-третьих, влияние, оказываемое каннабисом на сердечно-сосудистую систему, может пересекаться с воздействием других лекарств, влияющих на частоту сердечных сокращений или артериальное давление. Сообщалось, в частности, о взаимодействии с пропранололом и физостигмином [52].

В-четвертых, теоретически возможно, что неблагоприятные психические и вегетативные реакции на каннабис, включая синдром отмены, создадут помехи при проведении анестезиологических процедур и в процессе

послеоперационного выздоровления. Подобные возможности позволяют посоветовать анестезиологам знакомиться с наркологическим анамнезом молодых пациентов и осознавать потенциальное воздействие каннабиса на анестезиологические процедуры.

#### **Использование каннабиса в терапии тошноты, рвоты, хронических болей и в качестве паллиатива**

Каннабиноиды достаточно прочно входят в число лекарств, используемых для профилактики тошноты и рвоты, вызываемой употреблением противоопухолевых препаратов. Набилон и дронабинол (синтетический ТГК), а также иные синтетические каннабиноиды продемонстрировали эффективность, равную или превосходящую фенотиазины, метоклопрамид и домперидон, назначаемые по аналогичным показаниям [17], хотя они и не сравнивались с недавно появившимися в практике 5-НТЗ антагонистами, такими, как ондансетрон. Рекомендованная доза набилон в таких случаях составляет 4—8 мг в день перорально, дробными дозами, коротким курсом в несколько дней при химиотерапии рака. При таком режиме осложнения очень часты и могут носить серьезный характер. Частота встречаемости сонливости, головокружения и заторможенности составляет 50—100%. Психологические эффекты включают в себя эйфорию, дисфорию, беспо-

Таблица 2

#### **Некоторые негативные эффекты и потенциальные затраты от рекреационного употребления каннабиса**

Личные	Общественные
Краткосрочные (острые)	
Ухудшение психомоторных показателей	Происшествия на автомобильном, железнодорожном, воздушном транспорте; Несчастные случаи на производстве и в быту
Ухудшение когнитивных функций	Сложности при прохождении учебного процесса (школа, университет, профессиональная переподготовка); Ухудшение производственных показателей
Воздействие на психику: — беспокойство/паника; — острый психоз; — повышение степени тяжести шизофрении; — повышение риска насилия, совершения преступлений	Затраты для системы здравоохранения и пенитенциарной системы
Долгосрочные (хронические)	
— развитие зависимости и синдрома отмены; — долгосрочное ухудшение когнитивных функций; — связь с полинаркоманией	Ухудшение производственных показателей; Затраты для системы здравоохранения и социальной помощи, волонтерских служб
Риск развития заболеваний сердечно-сосудистой и дыхательной систем, таких, как: бронхит, эмфизема, рак легких, полости рта и глотки, ухудшение течения сердечно-сосудистых заболеваний	Затраты для системы здравоохранения
Воздействие на репродуктивную функцию: — уменьшение количества сперматозоидов; — осложнения при родах; — неонатальные риски	Затраты для системы здравоохранения и социальной помощи

койство, спутанность сознания, нарушения памяти, деперсонализацию, паранойю, галлюцинации и депрессию. Физиологические проявления выражаются в сухости во рту, атаксии (распространенность свыше 50%), нечеткости зрения, нарушении координации, мышечной слабости, треморе, сердцебиении, тахикардии и постуральной гипотензии [17]. Тем не менее, по данным многих исследований, пациенты предпочитают набилон обычно применяемым в этих случаях лекарствам [4, 11, 28, 38, 67, 70, 77, 105, 137].

### Стимуляция аппетита

Каннабиноиды также стимулируют аппетит. Предполагалось, что они могут использоваться в качестве паллиатива при лечении анорексии, тошноты и рвоты, вызываемой опиоидами, антивирусными препаратами при лечении СПИД-ассоциированных заболеваний [11, 117] или в терминальных стадиях рака [8, 17]. При таких показаниях возможно эффективным и вызывающим меньше побочных эффектов окажется применение небольших доз набилона — как самого по себе, так и в качестве дополнения к другим лекарствам, хотя клинический опыт подобного рода отсутствует.

### Болеутоляющее действие

Каннабиноиды обладают анальгетическим, расслабляющим и противовоспалительным эффектом [114]. Помимо этого, они обладают анксиолитическим, снотворным и антидепрессантным воздействием [21, 40, 61, 120], а некоторые также имеют противосудорожный эффект [26, 27]. Более того, представляется, что анальгетический эффект достигается неопиоидными механизмами, поскольку, в отличие от «эффекта вознаграждения» (выброса дофамина из прилежащего ядра) вызываемая каннабиноидами анальгезия при применении налоксона не носит обратимого характера [26, 53, 97, 127]. Подобные свойства заставляют предположить, что каннабиноиды могли бы быть идеальными кандидатами для использования в случае хронических болей, как сами по себе, так и в сочетании с другими лекарствами, включая опиоиды, антидепрессанты, миорелаксанты и противосудорожные препараты.

Невзирая на подобные теоретические перспективы, достоверных исследований, посвященных использованию каннабиноидов в качестве анальгетиков, крайне мало.

Noyes с соавторами [107, 108] выявили, что ТГК в сравнении с плацебо обеспечивает значительное облегчение болей у раковых больных, а пероральный прием 20 мг ТГК по анальгетическому эффекту был эквивалентен 120 мг кодеина. Часто встречавшимися побочными эффектами употребления ТГК были седация и затуманивание сознания.

Jain с соавторами [63] установили, что единичная доза синтетического каннабиноида левонатрадола 1,5—3 мг внутримышечно дает заметный анальгети-

ческий эффект при послеоперационных болях в сравнении с плацебо, однако общим побочным эффектом при применении этого препарата является сонливость.

Несколько исследований [24, 115, 136], в которых всего приняли участие только 20 пациентов, продемонстрировали, что принимаемые перорально 2,5—15 мг ТГК в день снижали проявления спастичности и тремора, а также улучшали общее самочувствие некоторых пациентов с рассеянным склерозом. Некоторые из них испытали чувство «улета», а некоторые — дисфорию.

Greenberg с соавторами [47] сравнили эффекты от выкуривания каннабиса (1,54% ТГК) и применения плацебо у 10 пациентов с рассеянным склерозом и 10 чел. контрольной группы и выявили, что каннабис оказывал негативное влияние на осанку и чувство равновесия у всех участников эксперимента, при этом у больных оно было выражено сильнее. Иных объективных изменений отмечено не было, хотя некоторые пациенты сообщали о субъективном улучшении состояния, а некоторые в результате употребления каннабиса испытали чувство «улета».

Martyn, Illis и Thom [84] изучали пациента, страдающего рассеянным склерозом, который через день принимал по 1 мг набилона в течение двух периодов по 4 недели, чередуя их с 4-недельными периодами приема плацебо. В период двух приемов набилона были отмечены явные изменения к лучшему, выразившиеся в сокращении боли вследствие мышечных спазмов, частоты никтурии и улучшении общего самочувствия. После приема набилона у пациента не наблюдалось никаких отрицательных симптомов за исключением легкого седативного эффекта.

Большинство остальных исследований эффекта каннабиноидов в качестве обезболивающего представляет собой открытые исследования в виде опросов и описания случаев [17, 49]. Так, например, Dunn и Davies [36] опросили 10 пациентов, куривших каннабис, о различных проблемах, возникающих в результате травмы спинного мозга. Пять из восьми пациентов сообщили об уменьшении спастичности; четверо из девяти отметили уменьшение фантомных болей в конечностях; один из девяти отметил усиление спазмов мочевого пузыря, а двое из десяти — усиление недержания мочи. Notcutt, Price и Chapman [106] описали применение индивидуально подобранных доз набилона у пациентов, страдающих хроническими болями, не поддававшимися другим видам лечения. Шесть из 13 больных с рассеянным склерозом, семь из девяти с болями в спине, трое из семи с периферической невропатией, один из пяти с центральной нейрогенной болью, трое из трех с различными видами болей, вызванных раком, и четверо из шести пациентов с психическими, психологическими и социальными проблемами получили полное или частичное

избавление от болей. Они также сообщали об улучшениях сна, аппетита, сокращении использования других лекарств, а также улучшении общего состояния. Три пациента прекратили прием набилон в связи с дисфорией, однако шестеро продолжали курить каннабис, поскольку он представлялся им более эффективным, чем набилон. Три пациента отметили, что набилон продолжал действовать после 2—3 лет употребления.

*Неблагоприятное воздействие набилон в дозах, рекомендованных для терапии тошноты и рвоты, сопутствующих химиотерапии раковых заболеваний [17, 18]:*

- седативный эффект, головокружение, вялость;
- аддитивный эффект в сочетании с другими депрессантами ЦНС;

Психологические эффекты:

- эйфория, дисфория, беспокойство, депрессия;
- затуманенность сознания, ухудшение памяти;
- деперсонализация, паранойя, галлюцинации;

Физические эффекты:

- сухость во рту, атаксия, нарушения координации, нечеткость зрения, слабость, тремор, сердцебиение, тахикардия, ортостатическая гипотензия (особая осторожность при сердечно-сосудистых заболеваниях, психозах, болезнях печени, в пожилом возрасте);
- хроническое употребление;
- толерантность, синдром отмены.

### Иные варианты клинического использования

В дополнение к отмеченным недостаткам, описанным в публикации Британской медицинской ассоциации [17] могут иметь значение иные варианты клинического использования каннабиса при хронической боли или паллиативном лечении, при которых снимается бронхоспазм, достигаются анксиолитический, снотворный и антидепрессивный эффекты, и его использование при глаукоме.

### Неблагоприятные эффекты

#### при клиническом использовании

Наиболее часто выписываемым каннабиноидом в Великобритании является набилон. Неблагоприятное воздействие набилон в дозах, рекомендованных для терапии тошноты и рвоты, сопутствующей химиотерапии раковых заболеваний, описано выше. Тем не менее, эта доза, возможно, слишком велика для описанных выше клинических случаев, особенно для престарелых и больных пациентов, и многих нежелательных эффектов можно было бы избежать, используя меньшие дозы препарата. К сожалению, набилон поставляется только в капсулах по 1 мг, хотя это лекарство в 10 раз более мощное, нежели ТГК [6]. Notcutt, Price и Charman

[106] выявили, что для некоторых пациентов с болями необходимо было, по крайней мере на первом этапе, использовать дозу набилон в размере 0,25 мг, а также давать первую дозу вечером, в связи с ее снотворным эффектом. Затем, в зависимости от клинической картины, доза постепенно увеличивалась. Малые дозы были получены путем вскрытия капсулы и делением содержимого порошка — процедуры весьма непрактичной и неточной для многих пациентов. Хочется выразить надежду, что набилон будет доступен в расфасовках с меньшими дозами.

Набилон имеет меньший период полураспада, чем ТГК; время полураспада в плазме составляет для лекарства 2—4 ч, для его метаболитов — 20 ч; 84% дозы уничтожается в течение 7 дней [6]. Величина дозы в качестве болеутоляющего и при рассеянном склерозе варьирует от 1 мг 3 раза в день до уровня менее 1 мг в день через день. Насколько развивается толерантность к различным эффектам препарата при хроническом использовании, пока неясно. Тем не менее, в результате длительного терапевтического использования наблюдался синдром отмены, порой острый (данные получены автором при личном общении со специалистами). По этой причине не рекомендуется постепенно снижать дозу (возможно, ступенчато по 0,25 мг) в случае, если набилон используется на протяжении нескольких недель или месяцев.

Принимая во внимание широкое употребление каннабиса в рекреационных целях, рекомендуется не указывать, что назначаемый набилон является каннабиноидом, и пациенты должны быть предупреждены о том, что это лекарство надо хранить в местах, недоступных для детей и подростков. Хотя предполагается, что у набилон крайне низкий потенциал для злоупотребления, некоторые исследователи делают вывод, что в больших дозах его эйфорический эффект превышает ТГК в 7 раз [6]. Таким образом, существует риск его попадания в структуру незаконного оборота наркотиков. Иные отрицательные эффекты использования каннабиноидов в медицинской практике рассматриваются в публикации Британской медицинской ассоциации [17].

### Заключение

В Великобритании за последние 10 лет значительно выросла распространенность рекреационного использования каннабиса среди молодежи, а также увеличилась сила воздействия имеющихся препаратов каннабиса. Это широкое использование таит в себе как риск для здоровья, так и другие риски для лица, вовлеченного в употребление, и для всего общества. В тот же период времени вновь пробудился интерес к использованию каннабиноидов в качестве лекарственных средств и представляется возможным, что каннабиноиды смогут стать дополнением при лечении хронических болей и паллиативной помощи.

## Список литературы

1. Abood M.E., Martin B.R. Neurobiology of marijuana abuse // *Trends Pharmacol. Sci.* — 1992. — Vol. 13. — P. 201—206.
2. Adams I.B., Martin B.R. Cannabis: pharmacology and toxicology in animals and humans // *Addiction.* — 1996. — Vol. 91. — P. 1585—1614.
3. Agurell S., Halldin M., Lindgren J.-E. et al. Pharmacokinetics and metabolism of DI-tetrahydrocannabinol and other cannabinoids with emphasis on man // *Pharmacol. Rev.* — 1986. — Vol. 38. — P. 21—43.
4. Ahmedzai S., Carlyle D.L., Calder I.T., Moiran F. Anti-emetic efficacy and toxicity of nabilone, a synthetic cannabinoid, in lung cancer chemotherapy // *Br. J. Cancer.* — 1983. — Vol. 48. — P. 657.
5. Andreasson S., Allebeck P., Engstrom A., Rydberg U. Cannabis and schizophrenia: A longitudinal study of Swedish conscripts // *Lancet.* — 1987. — Vol. 2. — P. 1483.
6. Archer R.A., Stark P., Lemberger L. Nabilone // *Mechoulam R., ed. Cannabinoids as Therapeutic Agents.* — Boca Raton: CRC Press, 1986. — P. 85—103.
7. Ashton C.H. Cannabis: Clinical and Pharmacological Aspects // *Department of Health Report for the Advisory Council on the Misuse of Drugs, 1998.*
8. Ashton C.H. Biomedical benefits of cannabinoids? // *Addict.* — 1999. — Vol. 4. — P. 111—126.
9. Ashton H., Golding J., Marsh V.R., Millman J.E., Thompson J.W. The seed and the soil: effect of dosage, personality and starting state on the response to D9 tetrahydrocannabinol in man // *Br. J. Clin. Pharmacol.* — 1981. — Vol. 12. — P. 705—720.
10. Balding J. Young People in 1993. — Exeter: Exeter School Education Unit, 1994.
11. Beal J.A., Olson R., Laubenstein L. et al. Dronabinol as a treatment for anorexia associated with weight loss in patients with AIDS // *J. Pain Symptom. Manage.* — 1995. — Vol. 10. — P. 89.
12. Benson M., Bentley A.M. Lung disease induced by drug addiction // *Thorax.* — 1995. — Vol. 50. — P. 1125—1127.
13. Birch D., Ashton H., Kamali F. Alcohol drinking, illicit drug use and stress in junior house officers in north-east England // *Lancet.* — 1998. — Vol. 352. — P. 785—786.
14. Block R.I., Ghoneim M.M. Effects of chronic marijuana use on human cognition // *Psychopharmacology.* — 1993. — Vol. 110. — P. 219—228.
15. Brecher E.M. Licit and Illicit Drugs. — Mount Vernon, New York: Consumers Union, 1972.
16. Brill H., Nahas G.G. Cannabis intoxication and mental illness // *Nahas G.G., ed. Marijuana in Science and Medicine.* — New York: Raven Press, 1984. — P. 263—306.
17. British Medical Association. Therapeutic Uses of Cannabis. — London: Harwood Academic Publishers, 1997.
18. British National Formulary. — London: British Medical Association and the Royal Pharmaceutical Society of Great Britain, 1998. — Vol. 35. — P. 192.
19. Brookoff D., Cook C.S., Williams C., Mann C.S. Testing reckless drivers for cocaine and marijuana // *N. Engl. J. Med.* — 1994. — Vol. 331. — P. 518—522.
20. Busto U., Bendayan R., Sellers E.M. Clinical pharmacokinetics of non-opiate abused drugs // *Clin. Pharmacokinet.* — 1989. — Vol. 16. — P. 1—26.
21. Carlini E.A., Cunha J.M. Hypnotic and antiepileptic effects of cannabidiol // *J. Clin. Pharmacol.* — 1981. — Vol. 21. — P. 417S.
22. Chait L.D., Perry J.L. Acute and residual effects of alcohol and marijuana, alone, and in combination, on mood and performance // *Psychopharmacology.* — 1994. — Vol. 115. — P. 340—349.
23. Chait L.D., Zacny J.P. Reinforcing and subjective effects of oral D9-THC and smoked marijuana in humans // *Psychopharmacology.* — 1992. — Vol. 107. — P. 255—262.
24. Clifford D.B. Tetrahydrocannabinol for tremor in multiple sclerosis // *Ann. Neurol.* — 1983. — Vol. 13. — P. 669.
25. Consensus Development Panel. Drug concentrations and driving impairment // *JAMA.* — 1985. — Vol. 254. — P. 2618.
26. Consroe P., Sandyk R. Potential role of cannabinoids for therapy of neurological disorders // *Murphy L., Bartke A., eds. Marijuana/Cannabinoids, Neurobiology and Neurophysiology.* — Boca Raton: CRC Press, 1992. — P. 459—524.
27. Consroe P., Snider R. Therapeutic potential of cannabinoids in neurological disorders // *Mechoulam R., ed. Cannabinoids as Therapeutic Agents.* — Boca Raton: CRC Press, 1992. — P. 21—49.
28. Dalzell A.M., Bartlett H., Lilleyman J.S. Nabilone: an alternative antiemetic for cancer chemotherapy // *Arch. Dis. Child.* — 1986. — Vol. B9. — P. 1314.
29. Deadwyler S.A., Hampson R.E., Childers S.R. Functional significance of cannabinoid receptors in brain // *Pertwee R., ed. Cannabinoid Receptors.* — New York: Academic Press, 1995. — P. 205—231.
30. de Fonseca R., Carrera M.R.A., Navarro M., Koob G.F., Weiss F. Activation of corticotrophin-releasing factor in the limbic system during cannabinoid withdrawal // *Science.* — 1997. — Vol. 276. — P. 2050—2054.
31. DETR Survey. Report on Incidence of Drugs in Road Accident Victims: Interim Results of Survey. — Department of Environment Transport and the Regions, January, 1998.
32. Devane W.A., Dysarz F.A., Johnson M.R., Melvin L.S., Howlett A.C. Determination and characterisation of a cannabinoid receptor in rat brain // *Mol. Pharmacol.* — 1988. — Vol. 34. — P. 605.
33. Devane W.A., Hanus L., Breuer A. et al. Isolation and structure of a brain constituent that binds to the cannabinoid receptor // *Science.* — 1992. — Vol. 258. — P. 1946—1949.
34. Dougherty D.M., Cherek D.R., Roache J.D. The effects of smoked marijuana on progressive-interval schedule performance in humans // *J. Exp. Anal. Behav.* — 1994. — Vol. 62. — P. 73—87.
35. Drummer O.H. A review of the contribution of drugs in drivers to road accidents // *Inquiry into the Effects of Drugs (Other than Alcohol) on Road Safety in Victoria.* — Melbourne: LV North, Government Printer, 1995. — P. 1—28.
36. Dunn M., Davis R. The perceived effects of marijuana on spinal cord injured males // *Paraplegia.* — 1974. — Vol. 12. — P. 175.
37. Dyer C. Violence may be predicted among psychiatric patients. — 1996. — Vol. 313. — P. 318.
38. Einhorn L.H., Nagy C., Furnas B., Williams S.D. Nabilone: an effective antiemetic in patients receiving cancer chemotherapy // *J. Clin. Pharmacol.* — 1981. — Vol. 21. — P. 645—649.
39. Everest J.T., Tunbridge R.J., Widdop B. The Incidence of Drugs in Road Accident Fatalities. Department of Transport and Road Research Laboratory, 1989; Research Report 202.
40. Fabre L.F., McLendon D. The efficacy and safety of nabilone (a synthetic cannabinoid) in the treatment of anxiety // *J. Clin. Pharmacol.* — 1981. — Vol. 21. — P. 377S.
41. Gardner E.L. Cannabinoid interaction with brain reward systems — The neurological basis of cannabinoid abuse // *Murphy L., Bartke A. Marijuana I Cannabinoids: Neurobiology and Neurophysiology.* — Boca Raton: CRC Press, 1992. — P. 275—336.
42. Gjerde H., Kinn G. Impairment in drivers due to cannabis in combination with other drugs // *Forensic Sci. Int.* — 1991. — Vol. 50. — P. 57—60.
43. Gold M.S. Marijuana. *Drugs of Abuse: A Comprehensive Series for Clinicians.* — London: Plenum Press, 1989.
44. Gold M.S. Marijuana // *Miller N.S. (ed.). Comprehensive Handbook of Alcohol and Drug Addiction.* — New York: Marcel Dekker Inc., 1991. — P. 353—376.
45. Gold M.S. Marijuana and hashish // *Winger G., Hofmann F.G., Woods J.H., eds. A Handbook of Drug and Alcohol Abuse. The Biological Aspects.* — Oxford: Oxford University Press, 1992. — P. 117—131.
46. Golding J.F. Cannabis // *Smith A., Jones D., eds. Handbook of Human Performance: Health and Performance, Vol. 2.* — New York: Academic Press, 1992. — P. 175.

47. Greenberg H.S., Werness S.A.S., Pugh J.E., Andrus R.O., Anderson D.J., Domino E.A. Short-term effects of smoking marijuana on balance in patients with multiple sclerosis and normal volunteers // *Clin. Pharmacol. Ther.* — 1994. — Vol. 55. — P. 324—328.
48. Grenyer B.F.S., Solowij N., Barlow K. Cannabis Use is Associated with Greater Psychotic Symptoms and Increased Potential Risk of Aggression. Presented at Inaugural International Cannabis and Psychosis Conference, Melbourne, February 15—17, 1999.
49. Grinspoon L., Bakalar J.B. Marijuana, the Forbidden Medicine. — New Haven: Yale University Press, 1993.
50. Hall W. The respiratory risks of cannabis smoking // *Addiction.* — 1998. — Vol. 93. — P. 1461—1463.
51. Hall W., Solowij N. Adverse effects of cannabis // *Lancet.* — 1998. — Vol. 352. — P. 1611—1116.
52. Hall W., Solowij N., Lemon J. The Health Consequences of Cannabis Use. National Drug Strategy Monograph Series No.25. — Canberra: Australian Government Publishing Service, 1994.
53. Hamann W., di Vadi P.P. Analgesic effect of the cannabinoid analogue nabilone is not mediated by opioid receptors // *Lancet.* — 1999. — Vol. 353. — P. 560.
54. Heath R.G., Fitzjarrel A.T., Fiontana C.J., Garey R.E. Cannabis sativa: effects on brain function and ultrastructure in rhesus monkeys // *Biol. Psychiatry.* — 1980. — Vol. 15. — P. 657—690.
55. Heishman S.J., Arasteh K., Stitzer M.L. Comparative effects of alcohol and marijuana on mood, memory, and performance // *Pharmacol. Biochem. Behav.* — 1997. — Vol. 58. — P. 93—101.
56. Herkenham M. Localization of cannabinoid receptors in brain and periphery // *Pertwee R., ed. Cannabinoid Receptors.* — New York: Academic Press, 1995. — P. 145—166.
57. Hollister L.E. Health aspects of cannabis // *Pharmacol. Rev.* — 1986. — Vol. 38. — P. 1—20.
58. Hollister L.E. Cannabis-1988 // *Acta Psychiatr. Scand. Suppl.* — 1988. — Vol. 345. — P. 108—118.
59. House of Lords. Cannabis: The Scientific and Medical Evidence. Report of Select Committee on Science and Technology. The London Stationery Office, 1998.
60. Howlett A.C., Bidaut-Russell M., Devane W.A., Melvin L.S., Johnson M.R., Herkenham M. The cannabinoid receptor: biochemical, anatomical and behavioral characterization // *Trends Neurosci.* — 1990. — Vol. 13. — P. 420—423.
61. Maria R.L., Thornby J.J., Fann W.E. Nabilone, a cannabinal derivative, in the treatment of anxiety neurosis // *Curr. Ther. Res.* — 1981. — Vol. 29. — P. 943—949.
62. Institute of Medicine. Marijuana and Health. — Washington, DC: National Academy Press, 1982.
63. Jain A.K., Ryan J.R., McMahon F.G., Smith G. Evaluation of intramuscular levonantradol and placebo in acute postoperative pain // *J. Clin. Pharmacol.* — 1981. — Vol. 21. — P. 3205—3206.
64. Janowsky D.S., Meacham M.P., Blaine J.D., Schoor M., Bozetti L.P. Marijuana effects on simulated flying ability // *Am. J. Psychiatry.* — 1976. — Vol. 133. — P. 384—388.
65. Janowsky D.S., Meacham M.P., Blaine J.D., Schoor M., Bozetti L.P. Simulated flying performance after marijuana intoxication // *Aviat. Space Environ. Med.* — 1976. — Vol. 47. — P. 124—128.
66. Jeffery W.K., Hindmarsh K.W., Mullen P. The involvement of drugs in driving in Canada: an update to 1994 // *Can. Soc. Forensic Sci. J.* — 1996. — Vol. 29. — P. 93—98.
67. Johansson R., Kikku P., Groenroos M. A double-blind, controlled trial of nabilone vs prochlorperazine for refractory emesis induced by cancer chemotherapy // *Cancer Treat. Rev.* — 1982. — Vol. 9 (Suppl. B). — P. 25—33.
68. Jones R.T. Cannabis tolerance and dependence // *Fehr K.O., Kalant H., eds. Cannabis and Health Hazards.* — Toronto: Toronto Addiction Research Foundation, 1983.
69. Jones R.T., Benowitz N., Bachman J. Clinical studies of cannabis tolerance and dependence // *Dornbush R.L., Freedman A.M., Fink M., eds. Chronic Cannabis Use.* — New York: New York Academy of Sciences, 1976. — P. 221—239.
70. Jones S.E., Durant J.R., Greco F.A., Robertone A. A multi-institutional phase III study of nabilone vs placebo in chemotherapy-induced nausea and vomiting // *Cancer Treat. Rev.* — 1982. — Vol. 9. — P. 455—458.
71. Kelly T.H., Foltin R.W., Emurian C.S., Fischman M.W. Performance-based testing for drugs of abuse: dose and time profiles of marijuana, amphetamine, alcohol, and diazepam // *J. Anal. Toxicol.* — 1993. — Vol. 17. — P. 264—272.
72. Laffi G.L., Safran A.B. Persistent visual changes following hashish consumption // *Br. J. Ophthalmol.* — 1993. — Vol. 77. — P. 601—602.
73. *Lancet* Deglamorising cannabis // *Lancet.* — 1995. — Vol. 346. — P. 1241.
74. Lawson T.M., Rees A. Stroke and transient ischaemic attacks in association with substance abuse in a young man // *Postgrad. Med.* — 1996. — Vol. 72. — P. 692—693.
75. Leirer V.O., Yesavage J.A., Morrow D.G. Marijuana, aging, and task difficulty effects on pilot performance // *Aviat. Space Environ. Med.* — 1989. — Vol. 60. — P. 1145—1152.
76. Leirer V.O., Yesavage J.A., Morrow D.G. Marijuana carry-over effects on aircraft pilot performance // *Aviat. Space Environ. Med.* — 1991. — Vol. 62. — P. 221—227.
77. Levitt M. Nabilone vs placebo in the treatment of chemotherapy-induced nausea and vomiting in cancer patients // *Cancer Treat. Rev.* — 1982. — Vol. 9 (Suppl. B). — P. 49—53.
78. Linszman D.H., Dingemans P.M., Lenior M.E. Cannabis abuse and the course of recent-onset schizophrenic disorders // *Arch. Gen. Psychiatry.* — 1994. — Vol. 51. — P. 273—279.
79. MacInnes D.C., Miller K.M. Fatal coronary artery thrombosis associated with cannabis smoking // *J. R. Coll. Gen. Practitioners.* — 1984. — Vol. 34. — P. 575—576.
80. Mallat A.M., Roberson J., Broch-Utne J.G. Preoperative marijuana inhalation and airway concern // *Can. J. Anaesth.* — 1996. — Vol. 43. — P. 691—693.
81. Mann R.E., Anglin L., Vingiklius E.R., Larkin E. Self-reported driving risks in a clinical sample of substance users // *Utzelmann H.-D., Berghaus G., Kroj G., eds. Alcohol, Drugs and Traffic Safety-T92.* — Cologne: Verlag TUV, 1993. — P. 860—865.
82. Martin B.R. Marijuana // *Bloom F.E., Kupfer D.J., eds. Psychopharmacology: The Fourth Generation of Progress.* — New York: Raven Press, 1995. — P. 1757—1765.
83. Martinez-Arevalo M.J., Calcedo-Ordonez A., Varo-Prieto J.R. Cannabis consumption as a prognostic factor in schizophrenia // *Br. J. Psychiatry.* — 1994. — Vol. 161. — P. 648—653.
84. Martyn C.N., Iiis L.S., Thorn J. Nabilone in the treatment of multiple sclerosis // *Lancet.* — 1995. — Vol. 345. — P. 579.
85. Mathers D.C., Ghodse A.H. Cannabis and psychotic illness // *Br. J. Psychiatry.* — 1992. — Vol. 61. — P. 648—653.
86. Matsuda L.A., Lolait S.J., Brownstein M.J., Young A.C., Bonner T.I. Structure of cannabinoid receptor and functional expression of the cloned c DNA // *Nature.* — 1990. — Vol. 346. — P. 561.
87. Maykut M.O. Health consequences of acute and chronic marijuana use // *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry.* — 1985. — Vol. 9. — P. 209—238.
88. McBride A.J. Cannabis use in a drug and alcohol clinic population // *Drug Alcohol Depend.* — 1995. — Vol. 39. — P. 29—32.
89. McGuire P.K., Jones P., Harvey I. et al. Cannabis and acute psychosis // *Schizophr. Res.* — 1994. — Vol. 13. — P. 161—167.
90. McIsaac W.M., Fritchie G.E., Idanpaan-Heikkila J.E., Ho B.T., Englert L.K.F. Distribution of marijuana in monkey brain and concomitant behavioural effects // *Nature.* — 1971. — Vol. 230. — P. 593—595.
91. Mechoulam R. The pharmacology of cannabis sativa // *Mechoulam R., ed. Cannabinoids as Therapeutic Agents.* — Boca Raton, Florida: CRC Press, 1986.

92. Meek C. Doctors want cannabis prescriptions allowed // *BMA News Review*. — February. — 1994. — Vol. 15. — P. 1—19.
93. Mello N.K., Mendelson J.H. Operant acquisition of marijuana by women // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* — 1985. — Vol. 235. — P. 162—171.
94. Mendelson J.H. Marijuana // Meltzer H.Y., ed. *Psychopharmacology: The Third Generation of Progress*. — New York: Raven Press, 1987. — P. 1565—1571.
95. Mendelson J.H., Mello N.K., Lex B.W., Bavli S. Marijuana withdrawal syndrome in a woman // *Am. J. Psychiatry*. — 1984. — Vol. 141. — P. 1289—1290.
96. Menezes P.R., Johnson S., Thornicroft G. Drug and alcohol problems among individuals with severe mental illness in South London // *Br. J. Psychiatry*. — 1996. — Vol. 168. — P. 612.
97. Meng I.D., Manning B.H., Martin W.J., Fields H.L. An analgesia circuit activated by cannabinoids // *Nature*. — 1998. — Vol. 395. — P. 381—383.
98. Miller P.McC., Plant M. Drinking, smoking and illicit drug use among 15 and 16 year olds in the United Kingdom // *BMJ*. — 1996. — Vol. 313. — P. 394—397.
99. Munro S., Thomas K.L., Abu-Shaar M. Molecular characterization of peripheral receptor for cannabinoids // *Nature*. — 1993. — Vol. 365. — P. 61—65.
100. Musty R.E., Reggio P., Consroe P. A review of recent advances in cannabinoid research and the 1994 international symposium on cannabis and the cannabinoids // *Life Sci*. — 1995. — Vol. 56. — P. 1933—1940.
101. Nahas G. General toxicity of cannabis // Nahas G.G., Latour C., eds. *Cannabis: Physiopathology, Epidemiology, Detection*. — Boca Raton, Florida: CRC Press, 1993. — P. 5—17.
102. Nahas G.G. Toxicology and pharmacology // Nahas G.G., ed. *Marijuana in Science and Medicine*. — New York: Raven Press, 1984. — P. 109—246.
103. National Academy of Sciences. *Marijuana and Health*. — Washington DC: National Academy of Sciences, 1982.
104. National Highway Traffic Safety Administration. *Evaluation of the Impact of the Drug Evaluation and Classification Program on Enforcement and Adjudication*. Report No. DOT HS 808 058, 1992.
105. Niiranen A., Mattson K. A cross-over comparison of nabilone and prochlorperazine for emesis induced by cancer chemotherapy // *Am. J. Clin. Oncol.* — 1985. — Vol. 8. — P. 336—340.
106. Notcutt W., Price M., Chapman G. Clinical experience with nabilone for chronic pain // *Pharm. Sci.* — 1997. — Vol. 3. — P. 551—555.
107. Noyes R., Brunk S.F., Baram D.A., Baram A. The analgesic properties of delta-9-tetrahydrocannabinol // *J. Clin. Pharmacol.* — 1975. — Vol. 15. — P. 139—143.
108. Noyes R., Brunk S.F., Baram D.A., Canter A. The analgesic properties of delta-9-THC and codeine // *Clin. Pharmacol. Ther.* — 1975. — Vol. 18. — P. 84—89.
109. Parker H., Aldridge J., Measham F. *Illegal Leisure: the Normalization of Adolescent Recreational Drug Use*. — London: Routledge, 1998.
110. Parker S.J., Zuckerman B.S. The effects of maternal marijuana use during pregnancy on fetal growth // Nahas G.G., Latour C., eds. *Physiology of Illicit Drugs: Cannabis, Cocaine, Opiates*. Advances in the Biosciences. Vol. 80. — London: Pergamon Press, 1991. — P. 55—66.
111. Parliamentary Office of Science and Technology (1996). *Common Illegal Drugs and Their Effects — Cannabis, Ecstasy, Amphetamines and LSD*. — London: House of Commons, 1996.
112. Paton W.D.M., Pertwee R.G. The actions of cannabis in man // Mechoulam R., ed. *Marijuana: Chemistry, Pharmacology, Metabolism and Clinical Effects*. — New York: Academic Press, 1973. — P. 288—334.
113. Pertwee R.G. Tolerance to and dependence on psychotropic cannabinoids // Pratt J.A., ed. *The Biological Basis of Drug Tolerance and Dependence*. — New York: Academic Press, 1991. — P. 232—263.
114. Pertwee R.G. Pharmacological, physiological and clinical implications of the discovery of cannabinoid receptors: an overview // Pertwee R.G., ed. *Cannabinoid Receptors*. — New York: Academic Press, 1995. — P. 1—34.
115. Petro D.J., Ellenberger C. Treatment of human spasticity with D9-tetrahydrocannabinol // *Clin. Pharmacol.* — 1981. — Vol. 21. — P. 413—6S.
116. Plant M., Plant M. *Risk-Takers: Alcohol, Drugs, Sex and Youth*. — London: Tavistock Routledge, 1992.
117. Plasse T.F., Gorter R.W., Krasnow S.H., Lane M., Shepard K.V., Wadleigh R.G. Recent clinical experience with dronabinol // *Pharmacol. Biochem. Behav.* — 1991. — Vol. 40. — P. 695—700.
118. Pope H.G., Gruber A.J., Yurgelun-Todd D. The residual neuropsychological effects of cannabis: the current status of research // *Drug Alcohol Depend.* — 1995. — Vol. 38. — P. 25—34.
119. Pope H.G., Yurgelun-Todd D. The residual cognitive effects of heavy marijuana use in college students // *JAMA*. — 1996. — Vol. 275. — P. 521—527.
120. Regelson W., Butler J.R., Schulz J. et al. Delta-9-THC as an effective antidepressant and appetite-stimulating agent in advanced cancer patients // Braude M.C., Szara S., eds. *The Pharmacology of Marijuana*. — New York: Raven Press, 1976. — P. 763—776.
121. Robb H.W.J., O'Hanlon J.F. Marijuana's effect on actual driving: summary of a 3-year experimental program // Utzelmann H.-D., Berghaus G., Kroj G., eds. *Alcohol, Drugs and Traffic Safety-192*. — Cologne: Venag TUV, 1993. — P. 603—611.
122. Robison L.I., Buckley J.D., Daigie A.E. Maternal drug use and the risk of childhood nonlymphoblastic leukemia among offspring: an epidemiologic investigation implicating marijuana // *Cancer*. — 1989. — Vol. 63. — P. 1904—1911.
123. Robertson J.R., Miller P., Anderson R. Cannabis use in the community // *Br. J. Gen. Pract.* — 1996. — Vol. 46. — P. 61—64.
124. Roffman R.A., Barnhart R. Assessing need for marijuana dependence treatment through an anonymous telephone interview // *Int. J. Addict.* — 1987. — Vol. 22. — P. 639—651.
125. Roffman R.A., Stephens R.S., Simpson E.E., Whitaker D.L. Treatment of marijuana dependence: Preliminary results // *Psychoactive Drugs*. — 1988. — Vol. 20. — P. 129—137.
126. Schwartz R.H. Heavy marijuana use and recent memory impairment // Nahas G.G., Latour C., eds. *Physiopathology of Illicit Drugs: Cannabis, Cocaine, Opiates*. Advances in the Biosciences, Vol. 80. — London: Pergamon Press, 1991. — P. 13—21.
127. Segal M. Cannabis and analgesia // Mechoulam R., ed. *Cannabinoids as Therapeutic Agents*. — Boca Raton, Florida: CRC Press, 1986. — P. 105—120.
128. Smith D.E., Seymour R.B. Cannabis and cannabis withdrawal // *J. Subst. Misuse*. — 1996. — Vol. 2. — P. 49—53.
129. Solowij N. *Cannabis and Cognitive Functioning*. — Cambridge: Cambridge University Press, 1998.
130. Spunt B., Goldstein P., Brownstein H., Fendrich M. The role of marijuana in homicide // *Int. J. Addict.* — 1994. — Vol. 29. — P. 195—213.
131. Stephens R.S., Roffman R.A., Simpson E.E. Adult marijuana users seeking treatment // *J. Consult. Clin. Psychol.* — 1993. — Vol. 61. — P. 100—104.
132. Stoduto G., Vingilis E., Kapur B.M., Sheu W.-J., McLellan B.A., Libran C.B. Alcohol and Drugs in Motor Vehicle Collision Admissions to a Regional Trauma Unit: Demographic, Injury and Crash Characteristics // 35<sup>th</sup> Annual Proceedings of Association for the Advancement of Automotive Medicine, October 1991. — P. 165—178.
133. Tanda G., Pontieri F.E., Di Chiara G. Cannabinoid and heroin activation of mesolimbic dopamine transmission by a common mu opioid receptor mechanism // *Science*. — 1997. — Vol. 276. — P. 2048—2050.

134. Thomas H. Psychiatric symptoms in cannabis users // Br. J. Psychiatry. — 1993. — Vol. 163. — P. 141—149.
135. Thornicroft G. Cannabis and psychosis: is there epidemiological evidence for association? // Br. J. Psychiatry. — 1990. — Vol. 157. — P. 25—33.
136. Ungerleider J.T., Andrysiak T., Fairbanks L., Ellison G.W., Myers L.W. Delta-9-THC in the treatment of spasticity associated with multiple sclerosis // Adv. Alcohol Subst. Abuse. — 1988. — Vol. 7. — P. 39—50.
137. Wada J.K., Bogdon D.L., Gunnell J.C., Hum G.J., Rieth T.E. Double-blind, randomized, crossover trial of nabilone vs placebo in cancer chemotherapy // Cancer Treat. Rev. — 1982. — Vol. 9 (Suppl. B). — P. 39—44.
138. Webb E., Ashton C.H., Kelly P., Kamali F. Alcohol and drug use in UK university students // Lancet. — 1996. — Vol. 348. — P. 922—925.
139. Webb E., Ashton C.H., Kelly P., Kamali F. An update on British medical students' lifestyles // Med. Educ. — 1998. — Vol. 32. — P. 325—331.
140. Wickelgren I. Marijuana: Harder than thought? // Science. — 1997. — Vol. 276. — P. 1967—1970.
141. Wiesbeck G.A., Schuckit M.A., Kalmijn J.A., Tipp J.E., Buchoiz K.K., Smith T.L. An evaluation of the history of marijuana withdrawal syndrome in a large population // Addiction. — 1996. — Vol. 91. — P. 1469—1478.
142. Wright J.D., Pearl L. Knowledge and experience of young people regarding drug misuse, 1969—94 // BMJ. — 1995. — Vol. 309. — P. 20—24.
143. Wu T.-C., Tashkin D.P., Djahed B., Rose J.E. Pulmonary hazards of smoking marijuana as compared with tobacco // N. Engl. J. Med. — 1988. — Vol. 318. — P. 347—351.
144. Wylie A.S., Scott R.T.A., Burnett S.J. Psychosis due to 'skunk' // BMJ. — 1995. — Vol. 311. — P. 125.
145. Yesavage T., Leirer V.O., Denari M., Holiister L.E. Carry-over effects of marijuana intoxication on aircraft pilot performance: a preliminary report // Am. J. Psychiatry. — 1985. — Vol. 142. — P. 1325—1329.

## ADVERSE EFFECTS OF CANNABIS AND CANNABINOIDS

**ASHTON C.H.** Royal Victoria Infirmary, Newcastle, Great Britain

*This review is based on a Medline search of articles on the pharmacology and effects of cannabis and cannabinoids 1980-1998, supplemented by comprehensive books and compendia, and standard books and articles from the older literature. Relevant books and articles were hand-searched for additional references. The search was conducted originally for reports commissioned by the Department of Health, the British Medical Association and the Ministry of Defence (unpublished), but has since been updated. The articles quoted in this review were selected from a very large bibliography as having relevance to the recreational use of cannabis and the medical use of cannabinoids in the UK today. Constraints on the number of references permitted meant further selection of original data, but most important articles omitted here are cited in the reviews mentioned. Thus the review is not claimed to be comprehensive but aims to give a balanced view of the available information on the known and potential adverse effects of cannabis and cannabinoids in humans.*

*Key words: pharmacology, cannabis, cannabinoids, ataxia*