

Каннабиноиды: эффективность при хронической боли

О.С. Давыдов¹, А.Е. Каратеев², М.В. Чурюканов³, В.В. Чурюканов³, М.Л. Кукушкин¹, Н.Н. Яхно³

¹ФГБНУ Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии, Москва, Россия;

²ФГБНУ Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой, Москва, Россия;

³ФГАОВ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Резюме

Хроническая боль – причина снижения качества жизни, стойкой утраты трудоспособности и социальных потерь для сотен миллионов жителей планеты. В то же время перечень препаратов для фармакотерапии, используемых сегодня, не позволяет добиться эффективного обезболивания у значительного числа пациентов с хронической болью, что обуславливает поиск новых средств. Внимание фармакологов и клиницистов привлекают вещества, которые вызывают болеутоляющий эффект, тем или иным образом влияя на функцию эндогенной каннабиноидной системы. В данном обзоре обсуждаются возможные механизмы действия каннабиноидов и теоретические предпосылки к их использованию у пациентов с хронической болью. Были проанализированы опубликованные доказательства клинической эффективности (рандомизированные клинические исследования и метаанализы) применения каннабиноидов у пациентов со скелетно-мышечной и невропатической болью, мигренью и фибромиалгией, обсуждаются их достоинства и недостатки при этих патологиях.

Ключевые слова: эндоканнабиноидные системы, каннабиноиды, хроническая боль, невропатическая боль, скелетно-мышечная боль, боль при ревматических заболеваниях, мигрень, фибромиалгия.

Для цитирования: Давыдов О.С., Каратеев А.Е., Чурюканов М.В., Чурюканов В.В., Кукушкин М.Л., Яхно Н.Н. Каннабиноиды: эффективность при хронической боли. Российский журнал боли, 2019; 17 (4): 5–12. <https://doi.org/10.25731/RASP.2019.04.35>

Информация об авторах:

Давыдов О.С. – <https://orcid.org/0000-0003-3252-4311>

Каратеев А.Е. – <https://orcid.org/0000-0002-1391-0711>

Чурюканов М.В. – <https://orcid.org/0000-0001-6542-1963>

Кукушкин М.Л. – <https://orcid.org/0000-0002-9406-5846>

Яхно Н.Н. – <https://orcid.org/0000-0002-8255-5645>

Автор, ответственный за переписку: Давыдов О.С. – e-mail: oleg35_69@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3252-4311>

Cannabinoids: effectiveness for chronic pain

O.S. Davydov¹, A.E. Karateev², M.V. Churukanov³, V.V. Churukanov³, M.L. Kukushkin¹, N.N. Yakhno³

¹Scientific Research Institute of General Pathology and Pathophysiology, Moscow, Russia;

²Scientific Research Institute of Rheumatology named after V.A. Nasonova, Moscow, Russia;

³I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Abstract

Chronic pain is the key reason for the quality of life impairment, persistent disability and social losses for millions of people worldwide. At the same time, the list of pharmacotherapy drugs widely used today does not allow effective pain relief in a significant number of patients with chronic pain, which leads to the search for new drugs. The attention of pharmacologists and clinicians is attracted by substances that cause a painkiller effect, in one way or another affecting the function of the endogenous cannabinoid system. This review discusses the possible mechanisms of action of cannabinoids and the theoretical background to their use in patients with chronic pain. The published evidence of clinical efficacy (randomized clinical trials and meta-analyses) of the use of cannabinoids in patients with musculoskeletal and neuropathic pain, migraine and fibromyalgia was analyzed, their advantages and disadvantages in these conditions are discussed.

Keywords: endocannabinoid systems, cannabinoids, chronic pain, neuropathic pain, musculoskeletal pain, pain in rheumatic diseases, migraine, fibromyalgia.

For citation: Davydov O.S., Karateev A.E., Churukanov M.V., Churukanov V.V., Kukushkin M.L., Yakhno N.N. Cannabinoids: effectiveness for chronic pain. Russian journal of pain 2019; 17 (4): 5–12. (In Russ.) <https://doi.org/10.25731/RASP.2019.04.35>

Information about the authors:Davydov O.S. – <https://orcid.org/0000-0003-3252-4311>Karateev A.E. – <https://orcid.org/0000-0002-1391-0711>Churukanov M.V. – <https://orcid.org/0000-0001-6542-1963>Kukushkin M.L. – <https://orcid.org/0000-0002-9406-5846>Yakhno N.N. – <https://orcid.org/0000-0002-8255-5645>**Correspondence author:** Davydov O.S. – e-mail: oleg35_69@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3252-4311>

Боль – частое, мучительное проявление заболеваний человека, причина снижения качества жизни, стойкой утраты трудоспособности и социальных потерь для сотен миллионов жителей планеты. Значительные финансовые затраты, связанные с необходимостью лечения и социальной поддержки людей, испытывающих боль, становятся все более серьезной проблемой для государства и общества. По данным Исследования глобального бремени болезней 2013, проводившегося в 188 странах мира, скелетно-мышечная боль (СМБ) лидирует среди 10 ведущих медицинских причин, обуславливающих низкое качество жизни населения, в том числе в России [1, 2]. Согласно результатам исследования, проведенного Российским обществом по изучению боли в 60 городах РФ, около 46% пациентов на амбулаторном приеме в первичном звене здравоохранения – с жалобами на боль различной локализации [3].

Среди хронических болей преобладают боли при заболеваниях суставов и позвоночника, невропатическая боль (НБ) и фибромиалгия, головная боль и мигрень. НБ встречается в популяциях разных стран в среднем в 6–7% случаев [4]. Среди населения Москвы, согласно данным пилотного скринингового исследования, распространенность НБ составила 3,9% [5]. Мигрень в России, по данным популяционного эпидемиологического исследования, выявлена у 20,8% популяции [6]. По сведениям Росстата, на 2017 г. в России зарегистрировано 19,2 млн больных с патологией костно-мышечной системы [7]. Фибромиалгия, по разным источникам, встречается у 1–2% популяции [8].

Предлагаемый на сегодня перечень лекарственных средств не позволяет добиться эффективного контроля ситуации у значительного числа пациентов, страдающих хронической болью. Основные недостатки проводимой фармакотерапии – невысокая эффективность, непереносимость препаратов, значительное количество побочных эффектов, ограничивающих их применение. Так, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) – хорошо изученные и доступные средства «первой линии» для лечения боли, вызванной повреждением или воспалением ткани. Однако они могут вызывать серьезные, угрожающие жизни осложнения со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и сердечно-сосудистой системы (ССС). По данным исследования КОРОНА-2 (опрос 21 185 лиц, испытывающих выраженную СМБ), высокий риск осложнений со стороны ЖКТ отмечен у 29%, кардиоваскулярных осложнений – у 23%, комбинированный риск – у 10,8% пациентов, нуждающихся в НПВП [9]. Согласно последним Российским рекомендациям по рациональному использованию НПВП, применение

этих препаратов противопоказано у больных с очень высоким риском кардиоваскулярных осложнений, в частности, перенесших инфаркт миокарда или ишемический инсульт [10].

С другой стороны, далеко не все больные с СМБ являются «респондерами» (положительно отвечающими) на терапию НПВП. Так, при остеоартрите, по данным метаанализа серии рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), при длительном приеме НПВП уменьшение выраженности боли на $\geq 50\%$ отмечается лишь у примерно половины пациентов [11].

Применяемые для лечения невропатической боли и фибромиалгии антидепрессанты и антиконвульсанты позволяют добиться существенного уровня обезболивания (снижение интенсивности боли на $\geq 30\%$), по разным данным, только у 18–30% больных. НПВП при этом виде боли практически неэффективны [12, 13].

Препаратами «второй линии» для лечения СМБ (при неэффективности НПВП или противопоказаниях для их назначения), а также невропатической боли и фибромиалгии являются опиоидные анальгетики [14]. В России опиоиды при неонкологической боли используют относительно редко в силу имеющихся юридических ограничений. В то же время опыт их широкого медицинского использования в США показывает, что эти препараты не в состоянии решить проблему хронической боли. Опиоиды вызывают выраженные побочные эффекты, такие как избыточная седация, головокружение, нарушения сна, тошнота, запоры и др. Существует высокий риск формирования зависимости, а также передозировки, особенно у пожилых пациентов с когнитивными нарушениями, которая нередко приводит к летальному исходу. «Опиоидная эпидемия» вызывает обоснованные опасения у медицинского сообщества и организаторов здравоохранения, поэтому все чаще раздаются призывы со стороны ведущих экспертов по лечению боли к сдержанному и взвешенному подходу при назначении этого вида анальгетиков [15, 16].

Приведенные выше факты определяют необходимость поиска новых, более эффективных и безопасных средств для лечения различных типов боли.

Среди препаратов, реализующих анальгетическую активность посредством разных механизмов, внимание фармакологов и клиницистов привлекают вещества, вызывающие болеутоляющий эффект, тем или иным образом влияя на функцию эндогенной каннабиноидной системы (ЭКС) [17].

История использования человеком растений рода *Cannabis* насчитывает более 4-х тысяч лет. Наибольшую известность конопля получила как сырье для получения продуктов (гашиш, марихуана и др.), вызывающих у субъекта психотропные – прежде всего психозомиметические эффекты, что при систематическом их использовании может привести к формированию зависимости. Предпринимались попытки применять продукты конопли в лечебных целях: при мигрени, судорожных состояниях, рвоте, боли разного происхождения и др. [18].

Серьезным стимулом к интенсивному изучению продуктов конопли послужило выделение и установление химической структуры основного ее психоактивного компонента – тетрагидроканнабинола (ТГК) [19]. В последующем были синтезированы соединения, сходные по структуре и ряду фармакологических свойств с ТГК. Вначале предполагали, что, благодаря высокой липофильности, каннабиноиды вызывают биологические эффекты неспецифически «встраиваясь» в клеточные мембраны. Однако уже в конце 80-х гг. в ткани мозга удалось обнаружить специфические участки связывания для ТГК. В 1990 и 1992 гг. были клонированы два типа каннабиноидных рецепторов – CB_1 и CB_2 , соответственно. В дальнейшем были идентифицированы липофильные соединения – эндогенные лиганды этих рецепторов. Основными из них считают N-арахидонил-этаноламид (анадамид) и 2-арахидоноилглицерин (2-АГ) [20].

Каннабиноидные рецепторы принадлежат к «суперсемейству» G-протеинсвязанных мембранных рецепторов. CB_1 -рецептор имеет семь трансмембранных доменов. Наиболее высокая концентрация CB_1 -рецепторов обнаружена в ЦНС. Они присутствуют также в периферической нервной системе, в том числе в симпатических ганглиях, на мембранах нервных окончаний, а также в гипофизе, надпочечниках, сердце, легких и др. внутренних органах. CB_2 -рецепторы находятся преимущественно в иммунных клетках, где они могут опосредовать иммуносупрессивный эффект. Получены доказательства присутствия CB_2 -рецепторов в микроглии мозга человека и животных. Каннабиноидные рецепторы сопряжены через $G_{i/o}$ -белки с аденилатциклазой (ингибирование фермента) и митоген-активируемой протеинкиназой (повышение активности). CB_1 -рецепторы посредством тех же белков регулируют калиевые (преимущественно активация) и кальциевые каналы (P/Q- и N-тип; инактивация). Через G_s -белки CB_1 -рецепторы могут активировать аденилатциклазу. Имеются данные, указывающие на существование в организме, помимо CB_1 - и CB_2 -, других типов каннабиноидных рецепторов [17, 21, 22].

Эндогенные лиганды каннабиноидных рецепторов выполняют функции нейромодуляторов и нейромедиаторов. «Классические» медиаторы синтезируются в цитозоле нейронов и депонируются в синаптических везикулах, откуда секретируются посредством экзоцитоза при возбуждении нервного окончания под влиянием потенциала действия. В отличие от «классических» медиаторов эндоканнабиноиды образуются «по мере надобности» (on demand) за счет рецептор-стимулирующего расщепления мембранных липидных прекурсоров и высвобождаются из клеток немедленно после образования. Другая отличительная особенность эндоканнабиноидов: они действуют как «ретроградные» мессенджеры, т.е. освобождаются постсинаптически-

ми клетками в синаптическую щель и затем действуют на терминали или клетки астроглии, ингибируя выделение «классических» нейротрансмиттеров. В зависимости от типа нейронов – глутаматергических или ГАМК-ергических – стимуляция CB_1 -рецепторов может привести к активации или ингибированию передачи сигналов в нейронных сетях. В клетках анадамид гидролизует с образованием арахидоновой кислоты и этаноламина под действием гидролазы амида жирных кислот (FAAH). Этот микросомальный фермент, обнаруживаемый в нейронах и других клетках, катализирует также гидролиз 2-АГ [17, 22–24].

Таким образом, эндоканнабиноидная система является универсальным механизмом, регулирующим многие функции организма, в том числе процессы высшей нервной деятельности, восприятие и регулирование болевой чувствительности, реакции воспаления, иммунитета и др.

Получены доказательства вовлечения эндоканнабиноидной системы в механизмы анальгетического эффекта ряда лекарственных препаратов – парацетамола, опиоидных анальгетиков и др. [18].

За рубежом по определенным показаниям применяют ряд препаратов с каннабиноидной активностью. Набиксимол (Сативекс) – спрей для нанесения на слизистую ротовой полости, содержит тетрагидроканнабинол и каннабидиол натурального происхождения в приблизительно равном количестве. Дронабинол (Маринол), капсулы, содержащие тетрагидроканнабинол, полученный синтетическим путем, назначают внутрь. Аналогичен по составу набилон (Цесамет) [18].

В литературе опубликовано достаточно большое количество данных РКИ, а также метаанализов по использованию каннабиноидов при хронических болевых синдромах, таких как НБ, фибромиалгия, показана их эффективность в подавлении боли при различных ревматических заболеваниях, продолжается изучение каннабиноидов в качестве средства купирования приступов и профилактики хронической мигрени.

При НБ, как периферической, так и центральной, проведено довольно значительное количество РКИ по оценке анальгетической активности каннабиноидов. Исследовали коммерческие препараты, содержавшие дронабинол, набилон, набиксимол и др. Большинство исследований при центральной невропатической боли проведено у пациентов с рассеянным склерозом, одно – в группе с повреждением плечевого сплетения. При периферической невропатической боли исследовали в основном пациентов с болью вследствие диабетической невропатии, три исследования включали пациентов с невропатической болью различной этиологии.

Одно из первых исследований каннабиноидов при НБ поставило целью определить, насколько лекарственные экстракты каннабиса могут уменьшать выраженность боли и сенсорных симптомов в случае резистентности к стандартной терапии, а также количественно оценить побочные эффекты [25]. Дизайн исследования представлял серию двойных слепых РКИ с длительностью терапии две недели. В исследовании приняли участие 24 амбулаторных пациента: с

РС (18 больных), травмами спинного мозга (4 пациента), повреждениями плечевого сплетения (1 больной) и ампутацией конечности вследствие нейрофиброматоза (1). В домашних условиях пациенты принимали плацебо или экстракты растения, содержащие в качестве основных каннабиноидов ТГК, каннабидиол или каннабидиол и ТГК в соотношении 1:1 в форме сублингвального спрея в дозах, определяемых путем титрования до уменьшения выраженности симптома или появления нежелательных эффектов (в диапазоне 2,5–120 мг/сут). Пациенты ежедневно регистрировали выраженность боли и сенсорных симптомов, общее самочувствие и показатели токсичности с использованием визуально-аналоговой шкалы (ВАШ). По окончании терапии оценивали также степень инвалидизации (индекс Бартел), настроение и когнитивные функции, а также регистрировали побочные явления. В результате показана достоверная эффективность экстрактов каннабиса по сравнению с плацебо в отношении уменьшения выраженности болевого синдрома. У ряда пациентов на фоне терапии отмечали уменьшение выраженности таких симптомов, как нарушения мочеиспускания, мышечные спазмы, спастичность. У трёх пациентов выявлена транзиторная гипотензия и интоксикация при быстром повышении дозы препарата, содержащего ТГК. Авторы пришли к выводу – лекарственные экстракты каннабиса могут быть эффективными в случае резистентности к стандартным видам терапии, а побочные эффекты предсказуемы и, как правило, удовлетворительно переносятся, что является поводом для дальнейшего изучения каннабиноидов.

J.S. Berman и соавт. (2004) изучали эффективность лекарственных средств на основе каннабиса при лечении пациентов с хронической болью, обусловленной повреждением корешков плечевого сплетения. Это патологическое состояние является удобной «моделью» центральной невропатической боли у человека, поскольку представляет однородную группу по анатомической локализации повреждения, описанию болевых ощущений и демографическим характеристикам пациентов. В этом РКИ приняли участие 48 пациентов с повреждением, по крайней мере, одного корешка и исходной выраженностью боли, равной 4-м и более по 11-балльной шкале. Все пациенты были резистентны к терапии анальгетиками. За «отмывочным» периодом продолжительностью две недели следовали три периода терапии длительностью две недели, в течение каждого из которых пациенты получали одно из трех средств в форме спрея для орошения слизистой оболочки полости рта – плацебо или два препарата каннабиса: экстракт растения, содержащий ТГК и каннабидиол в соотношении примерно 1:1 (препарат сативекс), и GW-2000-02, содержащий в основном ТГК. Оценивали интенсивность боли на протяжении последних 7 дней лечения, а также качество жизни на фоне терапии. Уменьшение выраженности боли и улучшение сна при приеме обоих экстрактов были статистически значимыми по сравнению с плацебо. Изученные средства в целом хорошо переносились, а побочные эффекты при их применении (включая интоксикацию) были преимущественно легкими или умеренными и проходили самостоятельно. Авторы приходят к выводу о том, что в дальнейшем необходимо проведение широкомасштабных исследований препаратов каннабиса при невропатической боли для более надежного подтверждения их эффективности [26].

В исследовании С. Toth и соавт. (2012) оценивали эффективность набилон (внутри) у пациентов с хронической невропатической болью вследствие диабетической полиневропатии. Пациентам с интенсивностью боли ≥ 4 по шкале ВАШ, продолжавшим принимать стандартную анальгетическую терапию, был назначен набилон в течение 4-х недель. В дальнейшем, «респондеры» были включены в двойную слепую фазу исследования длительностью 5 недель. По окончании исследования у пациентов, получавших набилон, по сравнению с плацебо отмечено снижение интенсивности боли, уменьшение тревоги, выраженности нарушений сна и улучшение качества жизни. При этом препарат хорошо переносился [27].

В другом, 15-недельном РКИ анализировали эффективность препарата, содержащего ТГК и каннабидиол, в виде спрея у пациентов с периферической невропатической болью с наличием аллодинии. В исследование было включено 246 пациентов, 128 получали препарат, 118 – плацебо в виде спрея в дополнение к проводимой анальгетической терапии. Отмечена достоверная эффективность комбинации ТГК и каннабидиола в отношении интенсивности боли ($p=0,034$; 95% ДИ: 1,05–3,70). Кроме того, данная комбинация улучшала сон и общее самочувствие пациентов при хорошей переносимости [28].

В недавнем РКИ у 15 пациентов с невропатической болью при ремиттирующей форме рассеянного склероза оценивали эффективность набилон и плацебо при их добавлении к стандартной терапии габапентином (≥ 1800 мг/сут). После окончания четырёхнедельного периода титрации (по 0,5 мг/нед) в течение 5 недель проводили терапию набилон (1 мг) или плацебо. Отмечено статистически значимое уменьшение боли и улучшение повседневной активности в группе пациентов, получавших набилон ($p<0,01$). Препарат хорошо переносился, наиболее частые побочные явления – головокружение и сонливость – были легкими [29].

На основании имеющихся в литературе за период с 1946 по 2016 гг. данных клинических исследований каннабиноидов при невропатической боли выполнен систематический обзор и метаанализ с применением методологии GRADE. В обзор вошли 11 исследований с участием 1219 пациентов (614 получали каннабиноид, 605 – препарат сравнения или плацебо). На основе 10 исследований был проведен метаанализ. Проанализированы исследования как при центральной, так и периферической невропатической боли вследствие диабетической полиневропатии, плексопатии плечевого сплетения, рассеянного склероза. Анализировали препараты на основе каннабиноидов: набилон, набиксимол, дронабинол. Из 11 исследований, включенных в обзор, в 6 было продемонстрировано преимущество каннабиноидов по сравнению с плацебо в отношении интенсивности боли, оцененной по ВАШ. В метаанализе 10 исследований получены небольшие, но достоверные отличия в сравнении с плацебо и дигидрокодеином в баллах уменьшения боли (средняя разница – 0,65 балла; 95% ДИ от 1,06 до 0,23 баллов; $p=0,002$). Согласно полученным данным применение каннабиноидов приводило к улучшению сна и качества жизни при отсутствии серьезных нежелательных явлений. Оценка с применением методологии GRADE показала слабую силу рекомендаций и умеренный уровень доказательности,

что связано с неоднородностью групп, как по качеству исследований, так и по этиологии боли, типу и дозе каннабиноида. По мнению авторов обзора, для всеобъемлющей оценки данного класса препаратов необходимо большее количество широкомасштабных исследований с различными дозами, длительностью лечения и оценкой физических и психических функций [30].

Известно, что нарушение центральной регуляции синтеза и утилизации ряда нейротрансмиттеров и недостаточная эффективность естественной ноцицептивной системы – процессы, подконтрольные эндоканнабиноидной системе, – лежат в основе формирования боли при таких заболеваниях, как мигрень и фибромиалгия, что, по мнению ряда авторов, является обоснованием для терапевтического использования каннабиноидов при этой патологии [31].

Несмотря на значительную теоретическую базу, предполагающую влияние каннабиноидов на различные механизмы возникновения мигрени с целью облегчения боли и профилактики приступов, доказательных клинических исследований в этой области мало. В 2016 г. изучено влияние медицинского применения марихуаны на частоту приступов мигрени (121 пациент). Они ежедневно получали марихуану в виде курительной или ингаляционной смеси по назначению врача. У 39% больных на фоне указанной терапии значительно уменьшилось количество приступов (с 10,4 до 4,6 в месяц). У 11,6% пациентов отмечено прерывание приступа головной боли приемом марихуаны непосредственно в момент его начала. Из побочных эффектов наиболее часто встречались головокружение и сонливость. Авторы исследования подчеркивают необходимость в дальнейшем изучении каннабиноидов при мигрени с позиций режима дозирования, влияния на острый приступ головной боли и профилактического лечения [32].

Представляет интерес опыт применения препаратов каннабиса при фибромиалгии – заболевании, характеризующемся стойкими распространенными болями в сочетании с депрессией, тревожностью и утомляемостью, а также нарушением сна. Патогенез заболевания связан с нарушением центральных механизмов ноцицепции и дисбалансом нейромедиаторов и, соответственно, является объектом для терапевтического воздействия с использованием каннабиноидов [33].

Так, возможность успешного использования синтетического ТКК (набилон) при этом заболевании показана в ходе небольшого ($n=40$) РКИ, проведенного R. Skrabek и соавт. (2008). Через 4 недели лечения каннабиноид достоверно превосходил плацебо. По сравнению с исходным уровнем на фоне применения набилона выраженность боли снизилась на 2,04 балла (по 10-балльной ВАШ), значение FIQ (Fibromyalgia Impact Questionnaire – опросник тяжести фибромиалгии) – суммарной оценки негативного влияния этого заболевания на состояние – на 12,07 балла, 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 оказалась достаточно хорошей. Хотя побочные эффекты при его использовании возникали в 1,5 раза чаще, чем на фоне плацебо, они не были серьезными. В целом авторы оценили набилон как действенное и безопасное средство, которое можно

использовать в клинической практике в качестве дополнительного препарата для уменьшения интенсивности боли и повышения качества жизни у больных фибромиалгией [34]. M. Ware и соавт. (2010) сравнили эффективность набилон (0,5–1 мг) и amitriptилина (10–20 мг) для коррекции нарушений сна у 31 пациентки с фибромиалгией, имевших выраженные инсомнические нарушения. В ходе этого перекрестного РКИ больные получали ту или иную терапию в течение двух недель с двухнедельным «отмывочным» периодом. Авторы оценивали качество сна и наличие бессонницы с помощью специальных опросников. Оба препарата оказались эффективными – была четкая динамика в сравнении с исходным уровнем. Однако по ряду параметров набилон превосходил препарат контроля, но недостаточно [35].

Наиболее длительным исследованием эффективности и безопасности каннабиноидов при фибромиалгии является работа J. Weber и соавт. (2009). Они наблюдали 172 больных с центральной НБ (травма нервной системы, рассеянный склероз, энцефалит, последствия инсульта и др.) и фибромиалгией, которым был назначен ТКК (дронабинол). Дозу подбирали методом титрования, в среднем она составила 7,5 мг/сут; длительность приема – от 4 мес. до 3 лет (в среднем 217 дней). В целом у большинства больных отмечено существенное уменьшение боли, повышение функциональной активности и ряда психометрических параметров. Кроме того, у пациентов, принимавших опиоиды, удалось существенно снизить их дозы. Однако более 25% 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 высокой, как и у остальных пациентов. Так, суммарная выраженность боли (по 10-балльной вербальной шкале) снизилась с $7,9\pm1,5$ до $4,4\pm1,5$ балла, а максимально выраженная боль (по 10-балльной ВАШ) снизилась с $9,0\pm1,1$ до $6,1\pm2,1$ балла. Уровень тревожности и депрессии снизился почти в 2 раза. Для оценки авторы использовали шкалу госпитальной тревожности и депрессии HADS – с $10\pm6,1$ до $5,2\pm3,6$ и с $13,3\pm5,5$ до $7,3\pm4,1$ соответственно [36].

Проведенный в последующем метаанализ и Кохрейновский обзор двух из вышеописанных РКИ с использованием набилон показал слабую силу рекомендаций и низкий уровень доказательности на основании методологии GRADE, что на сегодня не позволяет давать рекомендации по применению набилон при фибромиалгии с высокой степенью надежности [37].

Большие надежды связывают с использованием каннабиноидов при ревматических заболеваниях (РЗ) [38,39,40]. Экспериментальные работы показывают тесное взаимодействие эндоканнабиноидной и иммунной систем: в частности, активное воспаление в синовиальной оболочке сопровождается экспрессией СВ- и СВ-рецепторов на поверхности синовиальных фибробластов [41] и лейкоцитов [42]. Предполагается, что применение каннабиноидов может не только снижать интенсивность боли, но и подавлять развитие аутоиммунного воспаления [43].

Хотя исследований эффективности каннабиноидов при РЗ немного и место этих препаратов при лечении

патологии суставов и позвоночника еще не определено, тем не менее они используются в клинической практике ряда западных стран. Это показало, в частности, исследование Р. Ste-Marie и соавт (2016). Проведя анализ лечения 1000 больных с достоверным диагнозом различных РЗ, они выявили медицинское или рекреационное использование препаратов марихуаны в 38 случаях (3,8%). Половину из этих пациентов составляли больные остеоартритом (ОА) [44].

В Германии проведено 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 четырехнедельных периодов пациенты получали набилон (1–4 капс/сут, дозу они могли выбирать самостоятельно) или плацебо. По всем параметрам оценки боли и качества жизни набилон оказался более эффективным. Так, число больных, которым «понравился» эффект активной терапии, было в 4 раза больше, чем при использовании пассивного контроля [45].

Выполнено двойное слепое исследование эффективности каннабиноидов при РА, в котором 58 пациентов в течение 5 недель получали сативекс или плацебо. Исследуемая группа была представлена стабильными, преимущественно пожилыми больными (средний возраст 62,8 лет), получавшими базисные противовоспалительные препараты (БПВП), НПВП и глюкокортикоиды (ГК), но испытывающими при этом выраженные суставные боли. 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 (опросник качества жизни) и DAS 28 (шкала оценки активности болезни). Для предупреждения побочных эффектов больные начинали лечение с минимальной дозы препарата – одно орошение полости рта в день, постепенно (один раз в 2 дня) повышая дозу до индивидуально эффективной. Максимальная доза составляла 6 орошений в сутки. После подбора дозы больные продолжали прием сативекса в течение 3 недель. Выявлена заметная разница между сативексом и плацебо практически по всем основным показателям, отражающим выраженность болевых ощущений. Так, утренние боль при движении снизилась с 7 до 4,8 балла (плацебо – с 6,7 до 5,3; $p=0,044$), а боль в покое – с 5,3 до 3,1 (плацебо – с 5,3 до 4,1; $p=0,018$); достоверной была разница по шкале вербальной оценки боли по SF-MPQ. Значение DAS 28 на фоне приема сативекса снизилось с 5,9 до 5, в контрольной группе – с 6 до 5,9 ($p=0,002$). Каннабиноид не повлиял на длительность утренней скованности, но существенно улучшил качество сна: динамика в баллах составила уменьшение с 5,7 до 3,4 (плацебо – с 5,8 до 4,6; $p=0,027$). При этом побочных эффектов, таких как головокружение при использовании каннабиноидного препарата, оказалось больше, но они были слабо выражены и не потребовали прерывания лечения ни в одном случае, а в контрольной группе, как ни странно, было три таких эпизода [46].

M. Fitzcharles и соавт. (2016) провели метаанализ исследований, в которых каннабиноиды применяли при РЗ. В работу были включены всего 4 РКИ ($n=203$): два двух- и четырех- недельных РКИ при фибромиалгии (набилон, $n=71$), одно пятинедельное РКИ при РА (сативекс, $n=58$), одно двухнедельное – при ОА (PF-04457845, $n=74$). Небольшие размеры выборки, кратковременность и гетерогенность данных работ не позволили сделать однозначные выводы об эффективности каннабиноидов. Единственное, что авторы метаанализа смогли отметить среди позитивных эффектов этих препаратов, – умеренное снижение интенсивности боли и улучшение сна [47].

Получены доказательства эффективности каннабиноидов у пациентов с хронической болью вследствие онкологического заболевания, что показано в РКИ, проведенном J. Johnson и соавт. (2010). В этой работе 177 больных, принимавшие «сильные» опиоиды, которые не обеспечивали должного контроля боли, в течение двух недель получали препараты, содержащий ТГК и каннабидол, только ТГК или плацебо. У больных первой группы отмечено статистически достоверное снижение боли (примерно в 2 раза больше, чем на плацебо), количество больных с улучшением $\geq 30\%$ по сравнению с исходным уровнем составило 43% для препарата и 21% для плацебо. В то же время различия между пациентами во второй группе, где больные получали изолированный ТГК, и группой плацебо не достигали уровня достоверности [48].

В США сегодня на первый план выходит проблема зависимости от опиоидов, первоначально назначенных для лечения хронической боли, а также повышение смертности, обусловленное передозировкой этих препаратов. Проведенный в США ретроспективный опрос 224 пациентов с хронической болью показал, что применение медицинской марихуаны позволило 64% пациентов снизить дозу опиоида, что уменьшило выраженность побочных эффектов и позволило улучшить качество жизни у 45% больных [49].

Таким образом, назначение каннабиноидов – относительно новое направление в лечении хронической боли, которое активно развивается за рубежом. Эти препараты могут быть удачным дополнением к традиционной анальгетической терапии при стойких, резистентных к терапии болевых синдромах, они позволяют в том числе снизить потребность в опиоидах. Каннабиноиды способны уменьшать невропатическую, в том числе центральную боль, боль при суставных заболеваниях и фибромиалгии, а также выступать в качестве средств профилактики приступов мигрени. В России ни один из синтетических каннабиноидов пока не зарегистрирован, а для медицинского применения марихуаны необходима прежде всего законодательная база. В некоторых странах «медицинская» марихуана широко используется у больных с хронической болью, но всеобъемлющих данных об эффективности такой терапии пока недостаточно. Ряд западных экспертов рассматривают каннабиноиды как перспективные средства «второй линии» для дополнительной терапии хронической боли. Однако требуются дальнейшие исследования, более масштабные, тщательно подготовленные для получения убедительных сведений по данной проблеме.

Список литературы / References

1. Global Burden of Disease Study 2013 Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2015 Aug 22; 386(9995): 743-800. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)60692-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)60692-4).
2. Давыдов О.С. Распространенность болевых синдромов и их влияние на качество жизни в мире и в России по данным исследования глобального бремени болезней за период с 1990 по 2013 годы. *Российский журнал боли*. 2015; 3-4: 11-18.
Davydov O.S. The prevalence of pain syndromes and their impact on quality of life in the world and Russia according to the data of the Global Burden of Disease Study in the period 1990 to 2013. *Rossiyskiy Zhurnal Boli*. 2015; 40(3-4):11-18 (in Russ.).
3. Яхно Н.Н., Кукушкин М.Л., Чурюканов М.В., Сыровегин А.В. Результаты открытого мультицентрового исследования «МЕРИДИАН» по оценке распространенности болевых синдромов в амбулаторной практике и терапевтических предпочтений врачей. *Российский журнал боли*. 2012; 3(36-37): 10-14.
Yahno N.N., Kukushkin M.L., Churyukanov M.V., Syrovegin A.V. The results of open multicenter study «Meridian» for assessment of pain syndromes prevalence in ambulatory and therapeutic preferences of physicians. *Rossiyskiy Zhurnal Boli*. 2012; 3(36-37): 10-14 (in Russ.).
4. Van Hecke O, Austin SK, Khan RA, Smith BH, Torrance N. Neuropathic pain in the general population: A systematic review of epidemiological studies. *Pain*. 2014 Apr; 155(4): 654-62. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2013.11.013>.
5. Данилов А.Б., Давыдов О.С. Эпидемиология нейропатической боли. *Боль*. 2007; 4(17): 12-16.
Danilov A.B., Davydov O.S. Neuropathic pain epidemiology. 2007; 4(17): 12-16. (in Russ.).
6. Ayzenberg I, Katsarava Z, Sborowski A., et al. Lifting the Burden. The prevalence of primary headache disorders in Russia: a countrywide survey. *Cephalalgia*. 2012 Apr; 32(5): 373-81. <https://doi.org/10.1177/0333102412438977>.
7. Здравоохранение в России. 2017: Стат.сб./Росстат. М., 2017, 170 с. ISBN 978-5-89476-448-1. <http://www.gks.ru>
Zdravooxranenie v Rossii. 2017: Stat.sb./Rosstat. M., 2017, 170 s. ISBN 978-5-89476-448-1 <http://www.gks.ru>
8. Heidari F, Afshari M, Moosazadeh M. Prevalence of fibromyalgia in general population and patients, a systematic review and meta-analysis. *Rheumatol Int*. 2017 Sep; 37(9): 1527-1539. <https://doi.org/10.1007/s00296-017-3725-2>.
9. Каратеев А.Е., Попкова Т.В., Новикова Д.С. и соавт. Оценка риска желудочно-кишечных и сердечно-сосудистых осложнений, ассоциированных с приемом нестероидных противовоспалительных препаратов в популяции СНГ: предварительные данные эпидемиологического исследования КОРОНА-2. *Научно-практическая ревматология*. 2014; 52(6): 600-606.
Karateev A.E., Popkova T.V., Novikova D.S., et al. Assessment of risk for gastrointestinal and cardiovascular complications associated with the use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the cis population: preliminary data of the corona-2 epidemiological survey. *Rheumatology Science and Practice*. 2014; 52(6): 600-606. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2014-600-606>
10. Каратеев А.Е., Насонов Е.Л., Ивашкин В.Т. и др. Рациональное использование нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации. *Научно-практическая ревматология*. 2018; 56: 1-29.
Karateev A.E., Nasonov E.L., Ivashkin V.T., et al; Rational use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Clinical guidelines. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2018; 56(Suppl. 1): 1-29 (In Russ.). <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2018-1-29>.
11. Moore R.A., Moore O.A., Derry S., et al. Responder analysis for pain relief and numbers needed to treat in a meta-analysis of etoricoxib osteoarthritis trials: bridging a gap between clinical trials and clinical practice. *Ann Rheum Dis*. 2010 Feb; 69(2): 374-9. <https://doi.org/10.1136/ard.2009.107805>.
12. Moulin D.E., Clark A.J., Gordon A., et al. Long-Term Outcome of the Management of Chronic Neuropathic Pain: A Prospective Observational Study. *J Pain*. 2015 Sep; 16(9): 852-61. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2015.05.011>.
13. Schaefer C., Mann R., Sadosky A., et al. Burden of illness associated with peripheral and central neuropathic pain among adults seeking treatment in the United States: a patient-centered evaluation. *PainMed*. 2014 Dec; 15(12): 2105-19. <https://doi.org/10.1111/pme.12502>.
14. Насонов Е.Л., Яхно Н.Н., Каратеев А.Е. и др. Общие принципы лечения скелетно-мышечной боли: междисциплинарный консенсус. *Научно-практическая ревматология*. 2016; 54(3): 247-265.
Nasonov E.L., Yakhno N.N., Karateev A.E. et al. General principles of treatment for musculoskeletal pain: interdisciplinary consensus. *Rheumatology Science and Practice*. 2016; 54(3): 247-265. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2016-247-265>
15. Bachhuber M.A., Saloner B., Cunningham C.O., Barry C.L. Medical cannabis laws and opioid analgesic overdose mortality in the United States, 1999-2010. *JAMA Intern Med*. 2014; 174(10): 1668-73. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2014.4005>.
16. Wilson M.N., Hayden J.A., Rhodes E., Robinson A., et al. Effectiveness of Prescription Monitoring Programs in Reducing Opioid Prescribing, Dispensing, and Use Outcomes: A Systematic Review. *J Pain*. 2019 Dec; 20(12): 1383-1393. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2019.04.007>.
17. Burston J.J., Woodhams S.G. Endocannabinoid system and pain: an introduction. *Proc Nutr Soc*. 2014 Feb; 73(1): 106-17. <https://doi.org/10.1017/S0029665113003650>.
18. Pertwee R.G. Elevating endocannabinoid levels: pharmacological strategies and potential therapeutic applications. *Proc Nutr Soc*. 2014 Feb; 73(1): 96-105. <https://doi.org/10.1017/S0029665113003649>.
19. Mechoulam R., Gaoni Y. A total synthesis of dl-delta-1-tetrahydrocannabinol, the active constituent of hashish. *J Am Chem Soc*. 1965 Jul 20; 87: 3273-5. <https://doi.org/10.1021/ja01092a065>.
20. Zou S., Kumar U. Cannabinoid Receptors and the Endocannabinoid System: Signaling and Function in the Central Nervous System. *Int J Mol Sci*. 2018 Mar 13; 19(3). pii: E833. <https://doi.org/10.3390/ijms19030833>.
21. Sagar D.R., Kelly S., Millns P.J., et al. Inhibitory effects of CB1 and CB2 receptor agonists on responses of DRG neurons and dorsal horn neurons in neuropathic rats. *Eur J Neurosci*. 2005 Jul; 22(2): 371-9. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2005.04206.x>
22. Чурюканов М.В., Чурюканов В.В. Функциональная организация и терапевтический потенциал эндогенной каннабиноидной системы. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2004; 67(2): 70-78.
Churyukanov M. V., Churyukanov V. V. Functional organization and therapeutic potential of endogenous cannabinoid system. *Ekspperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya* 2004; 67(2): 70-78. (in Russ.) <https://doi.org/10.30906/0869-2092-2004-67-2-70-78>.
23. Игонькина С.И., Кукушкин М.Л., Чурюканов В.В. и др. Болеутоляющий эффект каннабиноидов. Матер. III съезда фармакологов России. *Психофармакологический сборник 2007 Спец Вып; 7 (Ч 1, А-Л): 1-1711-1-1711 (Тез 265)*.
Igon'kina S.I., Kukushkin M.L., Churyukanov V.V. et al. Psychopharmacology and Biological Narcology 2007; 1-1711-1711 (Abstract 265) (in Russ.).
24. Игонькина С.И., Кукушкин М.Л., Чурюканов В.В. и др. Анальгетическое влияние агониста каннабиноидных рецепторов HU210 на экспериментальный центральный болевой синдром. *Российский журнал боли*. 2010; 3-4(28-29): 25-28.
Igonkina S.I., Kukushkin M.L., Churyukanov V.V., et al. Analgesic effects of cannabinoid-receptor agonist HU210 on experimental central pain syndrome. *Rossiyskiy Zhurnal Boli*. 2010; 3-4(28-29): 25-28 (in Russ.).
25. Wade D.T., Robson P., House H., et al. A preliminary controlled study to determine whether whole-plant cannabis extracts can improve intractable neurogenic symptoms. *Clin Rehabil*. 2003 Feb; 17(1): 21-9. <https://doi.org/10.1191/0269215503cr5810a>.
26. Berman J.S., Symonds C., Birch R. Efficacy of two cannabis based medicinal extracts for relief of central neuropathic pain from brachial plexus avulsion: results of a randomized controlled trial. *Pain*. 2004 Dec; 112(3): 299-306. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2004.09.013>.
27. Toth C., Mawani S., Brady S., et al. An enriched-enrolment, randomized withdrawal, flexible-dose, double-blind, placebo-controlled, parallel assignment efficacy study of nabilone as adjuvant in the treatment of diabetic peripheral neuropathic pain. *Pain*. 2012 Oct; 153(10): 2073-82. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2012.06.024>.
28. Serpell M., Ratcliffe S., Hovorka J., et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel group study of THC/CBD spray in peripheral neuropathic pain treatment. *Eur J Pain*. 2014 Aug; 18(7): 999-1012. <https://doi.org/10.1002/j.1532-2149.2013.00445.x>.
29. Turcotte D., Doupe M., Torabi M., et al. Nabilone as an adjunctive to gabapentin for multiple sclerosis-induced neuropathic pain: a randomized controlled trial. *Pain Med*. 2015; 16: 149-159. <https://doi.org/10.1111/pme.12569>.
30. Meng H., Johnston B., Englesakis M., et al. Selective Cannabinoids for Chronic Neuropathic Pain: A Systematic Review and Meta-analysis. *Anesth Analg*. 2017 Nov; 125(5): 1638-1652. <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000002110>.
31. 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.
32. Rhine D.N., Anderson S.L., Gedde M., et al. Effects of Medical Marijuana on Migraine Headache Frequency in an Adult Population. *Pharmacotherapy*. 2016 May; 36(5): 505-10. <https://doi.org/10.1002/phar.1673>.
33. 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. <https://doi.org/10.1185/030079906x112651>.

34. Skrabek R., Galimova L., Ethans K., et al. Nabilone for the treatment of pain in fibromyalgia. *J Pain* 2008 ;9(2): 164–173. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2007.09.002>.

35. Ware M.A., Fitzcharles M.A., Joseph L., Shir Y. The effects of nabilone on sleep in fibromyalgia: results of a randomized controlled trial. *Anesth Analg*. 2010 Feb 1; 110(2): 604–10. <https://doi.org/10.1213/ANE.0b013e3181c76f70>.

36. 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. <https://doi.org/10.1155/2009/827290>.

37. Walitt B., Klose P., Fitzcharles M.A., et al. Cannabinoids for fibromyalgia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Jul 18; 7: CD011694. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011694.pub2>.

38. O'Brien M., McDougall J.J. Cannabis and joints: scientific evidence for the alleviation of osteoarthritis pain by cannabinoids. *Curr Opin Pharmacol*. 2018 Jun; 40: 104–109. <https://doi.org/10.1016/j.coph.2018.03.012>.

39. Staunton C.A., Mobasheri A., Barrett-Jolley R. High hopes for cannabinoid agonists in the treatment of rheumatic diseases. *BMC Musculoskel-etDisord*. 2014 Dec 4; 15: 410. <https://doi.org/10.1186/1471-2474-15-410>.

40. Каратеев А.Е. Запретный плод: каннабиноиды в ревматологической практике. Научно-практическая ревматология. 2010; 48(6): 72–79. Karateyev A.E. Forbidden fruit: cannabinoids in rheumatological care. *Rheumatology Science and Practice*. 2010; 48(6): 72–79. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2010-827>.

41. Richardson D., Pearson R.G., Kurian N., et al. Characterisation of the cannabinoid receptor system in synovial tissue and fluid in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2008; 10(2): R43. <https://doi.org/10.1186/ar2401>.

42. Krustev E., Reid A., McDougall J.J. Tapping into the endocannabinoid system to ameliorate acute inflammatory flares and associated pain in mouse knee joints. *Arthritis Res Ther*. 2014 Sep 27; 16(5): 437. <https://doi.org/10.1186/s13075-014-0437-9>.

43. Katz-Talor D., Katz I., Porat-Katz B.S., Shoenfeld Y. Cannabinoids for the treatment of rheumatic diseases - where do we stand? *Nat Rev Rheumatol*. 2018 Aug; 14(8): 488–498. <https://doi.org/10.1038/s41584-018-0025-5>.

44. Ste-Marie P.A., Shir Y., Rampakakis E., et al. Survey of herbal cannabis (marijuana) use in rheumatology clinic attenders with a rheumatologist confirmed diagnosis. *Pain*. 2016 Dec; 157(12): 2792–2797. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000000706>.

45. Pinsger M., Schimetta W., Volc 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. <https://doi.org/10.1007/s00508-006-0611-4>.

46. 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. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kei183>.

47. Fitzcharles M.A., Ste-Marie P.A., Häuser W., et al. Efficacy, Tolerability, and Safety of Cannabinoid Treatments in the Rheumatic Diseases: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2016 May; 68(5): 681–8. <https://doi.org/10.1002/acr.22727>.

48. 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. <https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2009.06.008>.

49. Boehnke K.F., Litinas E., Clauw D.J. Medical cannabis use is associated with decreased opiate medication use in a retrospective cross sectional survey of patients with chronic pain. *J Pain*. 2016; 17(6): 739–44. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2016.03.002>.

Поступила: 30.09.19

Принята в печать: 14.10.19

Received: 30.09.19

Accepted: 14.10.19