

УДК 61: 617.7-007.681]-085

Применение каннабиноидов в медицине и офтальмологии

ПЕТРОВ С.Ю., к.м.н., ведущий научный сотрудник отдела глаукомы;

ВОСТРУХИН С.В., аспирант;

САФОНОВА Д.М., аспирант.

ФГБНУ «НИИ глазных болезней», 119021, Российская Федерация, Москва, ул. Россолимо, 11А.

Авторы не получали финансирование при проведении исследования и написании статьи.

Конфликт интересов: отсутствует.

Резюме

В обзоре дается описание терминологии, истории, законодательного регулирования, фармакодинамики и фармакокинетики каннабиноидов, а также результаты исследований их применения в терапии онкологических заболеваний, связанной с химиотерапией симптоматики (интенсивный болевой синдром, тошнота) и неврологических заболеваний (рассеянный склероз, болезнь Альцгеймера, шизофрения). Приведены результаты исследований системного применения каннабиноидов по снижению внутриглазного давления у здоровых лиц и пациентов с различными формами

глаукомы. Описаны данные последних исследований взаимосвязи эндоканнабиноидной системы и регуляции тока внутриглазной жидкости, а также сосудорасширяющего и нейропротекторного эффектов. Приведены официальные позиции международных офтальмологических сообществ, не рекомендующих применение каннабиноидов в терапии глаукомы по причине краткосрочного гипотензивного эффекта и низкого системного уровня безопасности.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: каннабис, каннабиноиды, рецепторы, глаукома, внутриглазное давление, нейропротекция.

ENGLISH

The use of cannabinoids in medicine and ophthalmology

PETROV S.YU., Ph.D., leading research associate of the Glaucoma Department;

VOSTRUKHIN S.V., M.D., post-graduate student;

SAFONOVA D.M., M.D., post-graduate student.

The Scientific Research Institute of Eye Diseases, 11A Rossolimo st., Moscow, Russian Federation, 119021.

Conflicts of Interest and Source of Funding: none declared.

Резюме

This article presents a review of terminology, history of appearance, legislative regulation, pharmacokinetics and pharmacodynamics of cannabinoids, as well as the research results of cannabis use in the treatment of oncologic patients, reducing chemotherapy symptoms (intensive pain syndrome, nausea) and neurologic pathology (disseminated sclerosis, Alzheimer's disease, schizophrenia). The research results of systemic cannabis administration for reducing intraocular pressure in healthy population and patients with different forms of glaucoma are discussed.

The review reports on the latest research of the interrelation of the endocannabinoid system with the intraocular fluid flow regulation, as well as its vasodilating and neuroprotective effects. It sums up with recounting the official standpoint of international ophthalmology associations, who do not recommend the use of cannabis in glaucoma treatment due to its short-term hypotensive effect and poor system safety level.

KEYWORDS: cannabis, cannabinoids, receptors, glaucoma, intraocular pressure, neuroprotection.

Для контактов:

Петров Сергей Юрьевич, e-mail: post@glaucomajournal.ru

Поступила в печать: 04.05.2015

Received for publication: May 4, 2015

Терминология

Каннабиноиды — психоактивные вещества, содержащиеся в растении семейства коноплевых (*Cannabis sativa*). В литературе — каннабис. Воздействие на организм человека связано преимущественно с наиболее активным каннабиноидом — дельта-9-тетрагидроканнабиолом (ТГК) [1]. Использование растения человеком насчитывает более 5 000 лет [2, 3]. Первые упоминания есть и у ацтеков, и в Индии, и в других странах в 3-м тысячелетии до нашей эры. Применение в медицине уходит вглубь истории Древней Индии и Ближнего Востока, где растение находило широкое применение в качестве обезболивающего, противоэпилептического, противосудорожного и противорвотного средства [4]. Ранние упоминания об использовании каннабиса в европейской медицине относятся к периоду колонизации Индии Англией в середине XIX века, когда военные хирурги стали применять ее экстракты для обезболивания, лечения мышечных спазмов, припадков эпилепсии и ревматизма [5]. Также пристальное внимание европейских медиков к психоактивным эффектам растения появилось после возвращения войск Наполеона из Египта, где оно традиционно применялось в качестве наркотического средства. Благодаря практике военных врачей, препараты получили широкое распространение в Британии и США XIX века [2].

Законодательное регулирование

Правовой статус каннабиса как наркотического вещества во многих странах основывается на законах, регулирующих выращивание, транспортировку и продажу растения. Основная причина необходимости в правовом регулировании — использование для приготовления наркотических средств. Части растения, не содержащие психоактивных веществ (например, волокна и семена), легальны во многих странах, где могут выдавать лицензию на производство. Первой и единственной страной в мире, полностью легализовавшей каннабис, стал Уругвай, сенат которого одобрил законопроект, полностью декриминализирующий выращивание, продажу, покупку и использование, введя на продажу полную государственную монополию [6]. В январе 2014 г., по результатам референдума, штат Колорадо (США) полностью легализовал каннабис как для медицинских, так и для рекреационных целей [7]. Согласно новому закону, он будет продаваться по тем же нормам, что и алкоголь, и облагаться таким же налогом. В ряде стран разрешен ограниченный оборот: Нидерланды, Канада, Северная Корея, Чехия, Испания и Португалия. В России каннабис попадает под закон «О наркотических средствах и психотропных веществах», а также статьи 228-233 Уголовного

кодекса РФ и относится к I списку запрещенных веществ (вещества, изъятые из гражданского оборота без исключений).

Медицинское употребление каннабиса разрешено в 20 штатах США и Израиле.

Фармакология

Идентификация действующих компонентов — каннабиноидов — долгое время была затруднительна в связи со сложностью технологии получения чистого вещества. Определение их химической структуры состоялось значительно позднее таких препаратов, как морфий, кокаин, атропин, никотин. В 1964 г. Р. Мешалуман выделил основное действующее вещество — дельта-9-тетрагидроканнабиол. Данный каннабиноид не единственный, поскольку существует сходные по свойствам, но различные по структуре тетрагидроканнабиноиды. Обычное высушенное растение со стеблями и листьями содержит психоактивные вещества: в среднем 2-4% тетрагидроканнабинола, 0,3% каннабинола, 0,05% других производных каннабиноловой кислоты [8]. В селекционных сортах содержание ТГК может быть выше или, наоборот, сведено к минимальным количествам, в зависимости от целей селекции.

Психоактивное действие каннабиноидов обусловлено взаимодействием с каннабиноидными рецепторами, открытыми в 1988 г. в США. Эндоканнабиноидная система считается одной из самых ранних систем регуляции физиологических процессов организма и присутствует не только у высокоорганизованных живых организмов, но и у моллюсков, гидр и морских ежей. Она регулирует нервную, иммунную системы, участвует в контроле энергетического обмена, в росте и дифференцировке клеток. Каннабиноидные рецепторы подразделяют на две группы: CB1 и CB2. Первые расположены в центральной нервной системе (в гиппокампе, коре головного мозга, подкорковых узлах, стриатуме, мозжечке и спинном мозге), их наибольшая концентрация наблюдается в участках мозга, ответственных за координацию движений, обучение и память. Данная локализация обуславливает психологические эффекты: эйфорию, обостренную смешливость, онейроидное состояние, спокойствие и дремоту или бессонницу. Каннабис повышает чувствительность к внешним стимулам, позволяет обнаружить ранее незамеченные детали, делает цвета более яркими, повышает восприятие музыки и искусства, усиливает вкус и запахи [4].

Рецепторы CB2 обнаруживаются в селезенке, поджелудочной железе, яичниках и в других железистых тканях, они хорошо связывают экзогенные каннабиноиды. Эндоканнабиноиды образуются внутри нейронов и в ряде других клеток из мембранных фосфолипидов с участием фосфодиэстераз. Процесс образования новых молекул происходит

при деполяризации мембраны и последующем увеличении уровня внутриклеточного Ca^{2+} . С учетом высокой липофильности эндоканнабиноиды не накапливаются в везикулах и после синтеза быстро высвобождаются в межклеточное пространство. Как правило, эндоканнабиноиды отдаляются от медиаторов на небольшое расстояние и связываются с рецепторами [9-12].

Применение

Пероральный — древнейший способ употребления, частично утративший свою популярность в связи с распространением курения и сохранившийся в настоящее время преимущественно в виде кондитерских изделий. При приеме *per os* пик концентрации ТГК в плазме крови достигается через 1-6 часов. При этом биодоступность вещества относительно низкая. Период полувыведения составляет 20-30 часов.

Ингаляционный путь характеризуется сгоранием растительной клетчатки с выделением дыма с попутным испарением наркотических средств. Также возможно испарение содержащихся в высушенном растении каннабиноидов без горения клетчатки, для этого на субстрат подается поток горячего воздуха регулируемой температуры через т. н. вапорайзер. Ингаляция отличается более быстрым достижением пика концентрации (в течение 2-10 минут) и в то же время быстрым полувыведением (30 мин) [9].

Применение в медицине

Поиск научных статей в системе PubMed выявил более 15 тысяч работ с упоминанием термина «cannabinoid». Только в 2015 г. было опубликовано более 400 научных статей по данной тематике. Наибольшее внимание уделяется терапии онкологических заболеваний и связанной с химиотерапией симптоматики (интенсивный болевой синдром, тошнота), неврологических заболеваний (рассеянный склероз, болезнь Альцгеймера, шизофрения), а также остеоартритов, синдрома раздраженного кишечника, астмы.

Существует ряд работ, свидетельствующих о противоопухолевом эффекте каннабиноидов при раке толстой кишки [13], молочной железы [14, 15] и глиобластоме [16]. Тем не менее сегодня нет клинических исследований на человеке, подтверждающих данный эффект, что побуждает ученых к дальнейшему исследованию этих свойств [17-19]. Отмечен высокий противорвотный эффект таких каннабиноидов, как дронабинол и набилон. Национальная ассоциация онкологов США обсуждает их включение в стандарты лечения онкологических заболеваний при использовании химиотерапии [20].

Большое количество работ описывает эффективность каннабиноидов в терапии хронических нейропатических болей [21-23]. Согласно D. Abrams, их применение у пациентов с хронической болью у онкологических больных позволяет снизить боль при одновременном уменьшении дозировки опиоидных анальгетиков [24]. Вектор будущих исследований будет направлен на выявление долгосрочной эффективности, безопасности использования и поиска наиболее адекватного способа введения. Так, в настоящее время III стадию клинических испытаний проходит препарат Нибинокс. ТГК успешно используется в борьбе с тошнотой, вызванной применением химиотерапии, что одобрено в США. В Голландии и Канаде каннабис также используется как противорвотное средство для онкологических больных [25, 26]. В то же время фармакологические исследования не показали преимуществ перед другими, более традиционными противорвотными и анальгетическими средствами. Как следствие, их назначение носит характер исключения при индивидуальной непереносимости традиционных препаратов.

В 2014 г. Американская академия неврологии предоставила обзор 34 исследований, проведенных с 1948 по 2013 гг. Эти работы посвящены исследованию эффективности каннабиноидов в терапии рассеянного склероза, эпилепсии и болезни Паркинсона [27]. Считается, что каннабиноиды обеспечивают кратковременное купирование спазмов, болевого синдрома и снижают частоту мочеиспускания при рассеянном склерозе.

На сегодняшний день ведется клиническое исследование нового каннабиноидного препарата с торговым названием Эпидиолекс, призванного купировать приступы при детских формах эпилепсии [28]. Препарат Сативекс (комбинация естественных каннабиноидов), применяемый в 15 странах, вводится в виде спрея при раке дыхательных путей и пищевода, а также при рассеянном склерозе во время спазмов [29]. Согласно ряду исследований, ТГК может предотвращать потерю памяти у пациентов, страдающих болезнью Альцгеймера, тормозя деятельность клеток, вызывающих повреждение нейронов мозга. В США также разрешено применение синтетических тетрагидроканнабиноидов, таких как дронабинол (Маринол) и набилон (Цезамед).

Применение каннабиноидов при глаукоме

В 1971 г. R. Hepler впервые обнаружил снижение внутриглазного давления (ВГД) у здоровых мужчин после курения каннабиса [30]. Позже подобный эффект был обнаружен A. Lockhart у жителей Ямайки с повышенным офтальмотонусом [31], а также был отмечен еще в двух более поздних работах [32, 33].

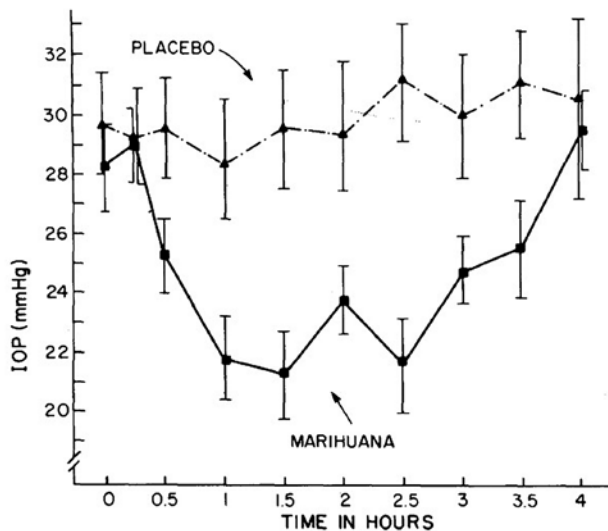


Рис. 1. Динамика офтальмотонуса после ингаляции каннабиса и плацебо по J. Merritt (1980)

В 1980 г. сотрудниками Говардского университетского госпиталя (Вашингтон, США) было проведено плацебоконтролируемое исследование 18 пациентов (31 глаз) с первичной открытоугольной и вторичной глаукомой [34]. Все больные прекратили инстилляцию гипотензивных препаратов за 48 часов до исследования. Пациенты опытной группы выкурили по одной стандартизированной сигарете с каннабисом в течение 10-20 минут. Каждая сигарета весом в 900 мг, изготовленная по утвержденному стандарту НИИ Наркологии США для исследований, содержала 2% ТГК. Пациенты группы плацебо выкуривали лишенные каннабиноидов сигареты. Уровень артериального давления (АД), частоту сердечных сокращений (ЧСС) и ВГД измеряли спустя 15, 30, 60, 90, 120, 150, 180 и 240 мин.

Курение сопровождалось тахикардией, начавшейся с 2-3 мин и достигавшей максимума к 15 минуте ($123,0 \pm 3,4$ уд/мин). К 90-120 мин. ЧСС нормализовалась. В группе плацебо тахикардия была незначительна. Спустя 60 минут после ингаляции было отмечено снижение систолического АД на $11,4 \pm 3,0$ и диастолического — на $5,1 \pm 1,0$ мм рт.ст., чего не наблюдалось в группе плацебо.

ВГД после ингаляции снизилось спустя 30 мин. на $4,1 \pm 1,5$ мм рт.ст. Максимальное снижение на $6,6 \pm 1,5$ мм рт.ст. было отмечено к 90 мин. (рис. 1). Гипотензивный эффект отмечался в течение 4 часов, в единичных случаях — несколько дольше. В группе плацебо также было отмечено незначительное снижение офтальмотонуса. Характерно отсутствие отличий гипотензивного эффекта у пациентов с открытым углом передней камеры и при вторичной глаукоме с наличием угловых синехий.

Отметив корреляцию между системным и внутриглазным гипотензивными эффектами, исследователи предположили влияние на офтальмотонус снижения хориоидальной перфузии как следствия периферического вазодилаторного эффекта каннабиноидов [34].

В 1998 г. К. Green зафиксировал значимое снижение ВГД у 60-65% больных глаукомой, принимавших ТГК ингаляционно. Однако длительное применение каннабиса вызывало ряд общих побочных эффектов (изменения в легких эмфиземоподобного характера), делающих использование каннабиса в терапии глаукомы «необдуманным» [35]. Годом ранее Национальный институт здоровья (США) опубликовал отчет о побочных явлениях применения каннабиноидов, куда также вошли конъюнктивальная гиперемия, нарушение иммунной системы, нарушение памяти на недавние события, трудности с концентрацией внимания, нарушение координации движений, снижение тестостерона у мужчин [36].

По ряду причин каннабис привлекает внимание пациентов и их лечащих врачей. Этот факт стимулировал исследование, в котором 20 региональным офтальмологам было предложено наблюдать за динамикой ВГД и зрительных функций у пациентов с глаукомой, желающих начать терапию таблетированными или ингаляционными формами ТГК. Спустя 1-9 мес. все больные предпочли выйти из исследования под различными предложениями (преимущественно системные побочные эффекты) [37].

Начало XXI века охарактеризовано открытием каннабиноидных рецепторов в тканях глазного яблока, что может вывести исследования их применения на новый уровень. Предположительно, ряд синтетических каннабиноидов может снизить повреждение нейронов путем подавления рецепторов N-метил-D-аспартата, стимуляции нервной микроциркуляции и подавления нейроапоптоза [38]. Исследования 2008 г. свидетельствуют о возможности каннабиноидов снижать ВГД путем регуляции синтеза и оттока жидкости, а также о наличии нейропротекторного эффекта [39, 40].

В 2010 г. были опубликованы официальные позиции Американского и Канадского обществ офтальмологов, касающиеся применения каннабиноидов в терапии глаукомы [41, 42]. Ссылаясь на приведенные выше работы J. Merritt и K. Green, авторы отмечают определенный, но краткосрочный гипотензивный эффект как у здоровых, так и у больных глаукомой, для поддержания которого было бы необходимо ингалировать каннабис каждые 3-4 часа. Кроме этого, психотропный эффект является противопоказанием для вождения автомобиля, эксплуатации тяжелой техники и работы, связанной с высоким умственным напряжением. Сигареты с каннабисом содержат ряд соединений, оказывающих токсическое системное действие.

Оральные и сублингвальные формы ТГК, лишённые побочных эффектов примесей, сопровождаются рядом системных эффектов, характерных для самого каннабинола, значимость которых подтвердил отказ всех пациентов от продолжения исследования А. Flach в 2002 г. В настоящее время в ряде стран в продаже можно найти инстилляционные формы ТГК, однако по причине низкой растворимости каннабиноидов в воде биодоступность данных препаратов в офтальмологии остается на низком уровне. Снижение систолического и диастолического АД под воздействием ТГК может рассматриваться в качестве фактора риска прогрессирования глаукомной нейропатии, поскольку снижает гемоперфузию диска зрительного нерва [43]. Несмотря на наличие перспективных исследований, свидетельствующих об эффективности инстилляционных форм каннабиноидов в регуляции продукции и оттока внутриглазной жидкости, а также о наличии нейропротекторного и сосудорасширяющего эффектов, необходимая доказательная база в настоящее время отсутствует.

Присоединение в июне 2014 г. Колумбии к 23 штатам Америки, легализовавшим медицинское применение каннабиса, способствовало публикации нового манифеста Американской академии офтальмологов о применении каннабиноидов при глаукоме, в котором еще раз были приведены результаты вышеописанных публикаций, а также поставлен перечень вопросов, на которые призваны ответить исследования будущего [44].

1. Каков возможный механизм гипотензивного действия пероральных и инстилляционных форм каннабиноидов?

2. Будут ли способны пероральные и инстилляционные формы каннабиноидов снижать офтальмотонус более эффективно и безопасно, чем препараты, доступные в настоящее время?

3. Смогут ли каннабиноиды сочетаться с местным гипотензивным или хирургическим лечением глаукомы?

4. Будут ли каннабиноиды эффективны у невосприимчивых к гипотензивной терапии пациентов?

5. Сможет ли применение каннабиноидов препятствовать прогрессии глаукомной нейропатии?

6. Каковы будут отдаленные системные и местные побочные эффекты применения каннабиноидов у пациентов с глаукомой?

Заключение

Несмотря на наличие офтальмогипотензивного эффекта каннабиноидов, их побочные эффекты и короткая продолжительность действия, в сочетании с отсутствием доказательной базы, в настоящее время не позволяют рекомендовать их для терапии глаукомы в любой лекарственной форме.

Литература / References

- Obembe S.B. Practical skills and clinical management of alcoholism and drug addiction. 1st ed. London; Waltham, MA: Elsevier; 2012, 104 p.
- Wikipedia: Marijuana. Available from: http://en.wikipedia.org/wiki/Cannabis_%28drug%29.
- Rudgley R. Lost civilisations of the Stone Age. London: Century; 1998.
- Grinspoon L., Bakalar J.B. Marihuana, the forbidden medicine. Rev. and exp. ed. New Haven: Yale University Press; 1997. xv, 296 p.
- Castle D.J., Murray R., D'Souza D.C. Marijuana and madness. 2nd ed. Cambridge; New York: Cambridge University Press; 2012. xi, 240 p., 248 p. of col. plates p.
- The Economist's country of the year. The Economist. Dec 21st 2013.
- The Marlboro of marijuana. The Economist. Nov 8th 2014.
- California ballot pamphlet: general election. Medical use of marijuana. Initiative statute. 1996. Available from: <http://vote96.sos.ca.gov/bp/215.htm>.
- Bradford A. What is THC? LiveScience. April 7, 2015. Available at: <http://www.livescience.com/24553-what-is-thc.html>. Accessed April 9, 2015.
- National Cancer Institute. Cannabis and cannabinoids (PDQ). Updated December 17, 2014. Available at: <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/cam/cannabis/healthprofessional>. Accessed April 9, 2015.
- National Institute on Drug Abuse. Drugfacts: is marijuana medicine? Rev December 2014. Available at: <http://www.drugabuse.gov/publications/drugfacts/marijuana-medicine>. Accessed April 6, 2015.
- Vaida B. Medical marijuana: what the research shows. WebMD. Available at: <http://www.webmd.com/news/breaking-news/marijuana-on-main-street/medical-marijuana-research-web>. Accessed April 9, 2015.
- Borrelli F., Pagano E., Romano B., Panzera S. et al. Colon carcinogenesis is inhibited by the TRPM8 antagonist cannabigerol, a Cannabis-derived non-psychotropic cannabinoid. *Carcinogenesis* 2014; 35(12):2787-2797. doi:10.1093/carcin/bgu205.
- Caffarel M.M., Andradas C., Perez-Gomez E., Guzman M., Sanchez C. Cannabinoids: a new hope for breast cancer therapy? *Cancer Treatment Reviews* 2012; 38(7):911-918. doi:10.1016/j.ctrv.2012.06.005.
- Takeda S., Okajima S., Miyoshi H., Yoshida K. et al. Cannabidiolic acid, a major cannabinoid in fiber-type cannabis, is an inhibitor of MDA-MB-231 breast cancer cell migration. *Toxicology Letters* 2012; 214(3):314-319. doi:10.1016/j.toxlet.2012.08.029.
- Nabissi M., Morelli M.B., Santoni M., Santoni G. Triggering of the TRPV2 channel by cannabidiol sensitizes glioblastoma cells to cytotoxic chemotherapeutic agents. *Carcinogenesis* 2013; 34(1): 48-57. doi:10.1093/carcin/bgs328.
- Cridge B.J., Rosengren R.J. Critical appraisal of the potential use of cannabinoids in cancer management. *Cancer Management and Research* 2013; 5:301-313. doi:10.2147/CMAR.S36105.
- Salazar M., Lorente M., Garcia-Taboada E., Perez Gomez E. et al. Loss of Tribbles pseudokinase-3 promotes Akt-driven tumorigenesis via FOXO inactivation. *Cell Death and Differentiation* 2015; 22(1):131-144. doi:10.1038/cdd.2014.133.
- Velasco G., Sanchez C., Guzman M. Towards the use of cannabinoids as antitumour agents. *Nature Reviews Cancer* 2012; 12(6): 436-444. doi:10.1038/nrc3247.
- National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology (NCCN guidelines): antiemesis. V.1.2015. Available at: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/antiemesis.pdf. Accessed April 10, 2015.
- Boychuk D.G., Goddard G., Mauro G., Orellana M.F. The effectiveness of cannabinoids in the management of chronic nonmalignant neuropathic pain: a systematic review. *J Oral Facial Pain and Headache* 2015; 29(1):7-14. doi:10.11607/ofph.1274.

22. Kahan M., Srivastava A., Spithoff S., Bromley L. Prescribing smoked cannabis for chronic noncancer pain: preliminary recommendations. *Canadian Family Physician. Medecin De Famille Canadien* 2014; 60(12):1083-1090.
23. Moulin D., Boulanger A., Clark A.J., Clarke H. et al. Pharmacological management of chronic neuropathic pain: revised consensus statement from the Canadian Pain Society. *Pain Research & Management: the journal of the Canadian Pain Society = Journal de la societe canadienne pour le traitement de la douleur* 2014; 19(6):328-335.
24. Abrams D.I., Couey P., Shade S.B., Kelly M.E., Benowitz N.L. Cannabinoid-opioid interaction in chronic pain. *Clin Pharmacol Ther* 2011; 90(6):844-851. doi:10.1038/clpt.2011.188.
25. Abrams D.I., Guzman M. Cannabis in cancer care. *Clin Pharmacol Ther* 2015. doi:10.1002/cpt.108.
26. Bar-Sela G., Vorobeichik M., Drawshesh S., Omer A., Goldberg V., Muller E. The medical necessity for medicinal cannabis: prospective, observational study evaluating the treatment in cancer patients on supportive or palliative care. Evidence-based complementary and alternative medicine: eCAM 2013; 510392. doi:10.1155/2013/510392.
27. Koppel B.S., Brust J.C., Fife T., Bronstein J. et al. Systematic review: efficacy and safety of medical marijuana in selected neurologic disorders: report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2014; 82(17):1556-1563. doi:10.1212/WNL.0000000000000363.
28. GW Pharmaceuticals. Epidiolex. Available at: <http://www.gwpharm.com/Epidiolex.aspx>. Accessed April 9, 2015.
29. GW Pharmaceuticals. Sativex. Available at: <http://www.gwpharm.com/sativex.aspx>. Accessed April 9, 2015.
30. Hepler R.S., Frank I.R. Marijuana smoking and intraocular pressure. *JAMA* 1971; 217(10):1392.
31. Lockhart A.B., West M.E., Lowe H.I. The potential use of Cannabis sativa in ophthalmology. *The West Indian Medical J* 1977; 26(2):66-70.
32. Cuendet J.F., Shapiro D., Calanca A., Faggioni R., Ducrey N. Action of delta-9-tetrahydrocannabinol on ophthalmotonus. *Ophthalmologica Journal international d'ophtalmologie International journal of ophthalmology Zeitschrift fur Augenheilkunde*. 1975; 172(2-3):122-127.
33. Flom M.C., Adams A.J., Jones R.T. Marijuana smoking and reduced pressure in human eyes: drug action or epiphenomenon? *Invest Ophthalmol* 1975; 14(1):52-55.
34. Merritt J.C., Crawford W.J., Alexander P.C., Anduze A.L., Gelbart S.S. Effect of marihuana on intraocular and blood pressure in glaucoma. *Ophthalmology* 1980; 87(3):222-228.
35. Green K. Marijuana smoking vs cannabinoids for glaucoma therapy. *Arch Ophthalmol* 1998; 116(11):1433-1437.
36. National Institutes of Health. Report on the Workshop on the Medical Utility of Marijuana. Rockville, MD: PHS; 1997.
37. Flach A.J. Delta-9-tetrahydrocannabinol (THC) in the treatment of end-stage open-angle glaucoma. *Transactions of the American Ophthalmological Society* 2002; 100:215-222; discussion 222-214.
38. Jarvinen T., Pate D.W., Laine K. Cannabinoids in the treatment of glaucoma. *Pharmacology & Therapeutics* 2002; 95(2):203-220.
39. Nadolska K., Gos R. [Possibilities of applying cannabinoids' in the treatment of glaucoma]. *Klinika Oczna* 2008; 110(7-9):314-317.
40. Nucci C., Bari M., Spano A., Corasaniti M. et al. Potential roles of (endo)cannabinoids in the treatment of glaucoma: from intraocular pressure control to neuroprotection. *Prog Brain Res* 2008; 173:451-464. doi:10.1016/S0079-6123(08)01131-X.
41. Buys Y.M., Rafuse P.E. Canadian Ophthalmological Society policy statement on the medical use of marijuana for glaucoma. *Can J Ophthalmol Journal canadien d'ophtalmologie* 2010; 45(4):324-326. doi:10.3129/i10-069.
42. Jampel H. American glaucoma society position statement: marijuana and the treatment of glaucoma. *J Glaucoma* 2010; 19(2):75-76. doi:10.1097/IJG.0b013e3181d12e39.
43. Kaufman P.L. Marijuana and glaucoma. *Arch Ophthalmol* 1998; 116(11):1512-1513.
44. Complementary therapy assessment marijuana in the treatment of glaucoma, American Academy of Ophthalmology, June 2014.

Поступила: 04.05.2015



Уважаемые читатели!

Вы можете оформить подписку на журнал
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ ЖУРНАЛ ГЛАУКОМА»
 по каталогу «Газеты и журналы» агентства
 Роспечать в любом отделении связи.

Подписной индекс:

37353