

# Традиционная марихуана, высокопотентная конопля и синтетические каннабиноиды: рост риска психоза

Robin M. Murray, Harriet Quigley, Diego Quattrone, Amir Englund, Marta Di Forti

Institute of Psychiatry, Psychology and Neuroscience, King's College, De Crespigny Park, London, SE5 8AF, UK

Перевод: Пикиреня А., Пикиреня В.

Редактура: к.м.н. Федотов И.А.

## Резюме

Данные эпидемиологических исследований показывают, что употребление конопля повышает риск возникновения психотических расстройств, а также указывают на дозозависимый эффект, зависимость от длительности употребления и повышение риска возникновения психоза в будущем. Наибольший риск представляют высокоактивная конопля и синтетические каннабиноиды. Экспериментальное назначение тетрагидроканнабинола, являющегося основным действующим компонентом конопля, ведет к возникновению временного психотического расстройства, однако этот эффект может уменьшаться при одновременном использовании каннабидиола. Последний также является составляющей традиционных сортов конопля и практически отсутствует в современных высокопотентных каннабиноидах. Растет количество данных, показывающих наличие связи с генетической предрасположенностью к употреблению конопля, и возможностью предотвращения психозов при минимизировании тяжелого потребления. В то же время, все еще нет убедительных доказательств того, что употребление конопля повышает риск возникновения других психических расстройств, однако не исключается вредное воздействие на когнитивное функционирование. Все возможные негативные эффекты усиливаются при начале употребления в раннем подростковом возрасте. Независимо от того, является ли употребление конопля декриминализованным или легализованным, структуры общественного здравоохранения предупреждают, что употребление препаратов конопля является одним из факторов, увеличивающих риск появления психоза, особенно при регулярном употреблении высокопотентной конопля и синтетических каннабиноидов.

**Ключевые слова:** конопля, психоз, марихуана, синтетические каннабиноиды, когнитивные функции, структура мозга, генетическая предрасположенность, подростковый возраст.

(World Psychiatry 2016; 15: 195-200)

Начиная с 1930-х годов употребление конопля было запрещено во многих странах, однако данный факт не остановил людей от ее использования (1). В настоящее время во всем мире конопля употребляют около 180 млн. людей (2). Напряжение, возникшее в связи с такой неприятной ситуацией, привело к повышению внимания к проблеме и приданию употреблению конопля легального статуса.

Хранение данного вида наркотика в небольшом количестве официально разрешено в таких странах как Португалия и Нидерланды, и неофициально разрешено во многих других. В 2013 году Уругвай стал первой страной, где была легализована продажа, выращивание и распространение конопля (3). В четырех штатах США разрешено использование конопля в целях личного потребления «для развлечения», и еще в 25-ти штатах, также как и в Канаде, разрешено употребление марихуаны в медицинских целях. Несмотря на то, что в Уругвае есть строгие законы, ограничивающие доступ к марихуане от штата, и это связано с тем, что владельцы тех или иных компаний хотят извлечь выгоду, а законодатели ищут новые источники налогов.

Принимая во внимание все вышесказанное, потребление каннабиса скорее будет увеличиваться, чем снижаться. Поэтому становится крайне важно понять возможные негативные последствия его употребления, даже если они и коснутся меньшинства потребителей. В данной статье мы сначала рассматриваем каннабиноиды и эндоканнабиноидную систему, а далее акцентируем внимание на возникновении возможных психических расстройств, в частности, психоза, вследствие употребления конопля, не касаясь влияния на когнитивные функции и структуру головного мозга.

## Каннабиноиды и эндоканнабиноидная система

В конопля содержится более ста каннабиноидов (4), из них наиболее важными являются тетрагидроканнабинол (ТГК) и каннабидиол (КБД). Они образуются в крошечных кристаллических структурах вокруг цветочной головки. Для достижения эйфоризирующего эффекта конопля всегда использовалась в виде расте-

ния (листья, трава, семена) или смолы (гашиш и его производные). В некоторых странах, например в США, конопля курят в чистом виде, в то время как в Европе ее принято смешивать с табаком. При курении или ингаляции эффект от конопля наступает через несколько минут и длится 2-3 часа; при потреблении внутрь эффект приходит обычно в течение двух часов и длится до восьми часов.

Каннабиноиды проявляют свои свойства, воздействуя на эндоканнабиноидную систему, которая состоит из каннабиноидных рецепторов и их лиганд, а также ферментов, которые синтезируют и расщепляют лиганды (5).

Существует два основных типа каннабиноидных рецепторов: каннабиноидные рецепторы типа-1 (КБ1) и каннабиноидные рецепторы типа-2 (КБ2). Первый тип рецепторов располагается по всему мозгу, достигая наибольшей концентрации в неокортексе, базальных ганглиях и гиппокампе (6). Рецепторы первого типа в основном располагаются на пресинаптических терминалах ГАМК- и глутамат-эргических нейронов и поддерживают гомеостаз, противодействуя их гипер- и гипоактивности путем пресинаптической регуляции высвобождения нейромедиаторов (7). Рецепторы же второго типа, которые, как ранее считалось, находятся только в клетках иммунной системы и периферических тканях (8), были также недавно обнаружены в мозжечке и стволе мозга.

Наиболее известными эндогенными лигандами каннабиноидных рецепторов являются N-арахидоноилэтаноламид (анандамид, АЭА) и 2-арахидоноилглицерол (2-АГ). Они биосинтезируются в постсинаптическом окончании синапсов после их активации, после чего подвергаются обратному захвату и ферментативному гидролизу.

ТГК отвечает за возникновение эйфории и повышение общительности, а также повышенную сенсорную чувствительность, так называемый «приход», которым наслаждаются потребители. Он является частичным агонистом КБ1 рецепторов (9). В то время как эндоканнабиноидная система работает в режиме «по требова-

нию» в связи с активацией синапса (10), экзогенный ТГК перегружает эндогенную систему, что приводит к снижению уровня ее лигандов (11-15), например, уровня АЭА (16).

Назначение ТГК здоровым волонтерам вызывало дозозависимое ухудшение у них процессов обучения, ослабление внимания и памяти (17-22). Это объясняет, почему водители, которые находятся под действием конопли, вдвойне рискуют попасть в авткатастрофу (23). Данные экспериментальных исследований также показали, что высокая доза ТГК внутривенно способна вызвать преходящие психотические состояния, включая паранойю и галлюцинации (19,24,25). ТГК в высоких дозах также повышает возникновение параноидных мыслей в ситуациях моделирования виртуальной реальности (26).

КБД не обнаруживает заметной афинности к рецепторам КБ1, однако, даже в наномолярной концентрации обладает способностью вытеснять ТГК (29). КБД также может проявлять антагонистическую активность в отношении агонистов КБ1 путем присоединения к неосновному участку рецептора (30). Он также способен блокировать или смягчать действие ТГК. Например, совместное применение КБД уменьшает тахикардию, вызванную действием ТГК (31), устраняет анксиогенный эффект ТГК (32), а также уменьшает негативное действие ТГК на восприятие (33,34) и память (35).

### **Изменения в составе каннабиноидов, используемых «для развлечения»**

В 1960-х годах содержание ТГК в марихуане и ее смоллах составляло не более 3%, но позже эти пропорции начали увеличиваться. Те, кто выращивали коноплю, начали скрещивать различные ее виды для повышения эффекта. Также они пришли к выводу, что предотвращение опыления у растения повышает концентрацию ТГК благодаря тому, что растение отдает все силы на выработку каннабиноидов, а не рост семян (36). Этот вид конопли называют *sinsemilla*, что в переводе с испанского означает «без семян», существует еще одно название для этого вида «сканк» (англ. скунс), из-за едкого запаха. Растения, выведенные для увеличенного производства ТГК, не могут одновременно синтезировать много КБД, поэтому конечный продукт содержит только его остаточное количество (37).

К началу 21-го века в Англии и Голландии научились выращивать коноплю с концентрацией ТГК доходящей до 16 и 20 % соответственно и поэтому растение *sinsemilla* стало занимать главенствующую роль на рынке, тогда как ранее это место принадлежало различным видам смол (37, 38). Таким же образом, в образцах из Австрии количество ТГК увеличилось до 15% (39), а в США к 2014 году оно достигло 12% (40).

В США, где конопля «для развлечения» или «медицинская марихуана» легализованы, появился большой ассортимент товаров из конопли, такие как масла и обычные продукты питания (печенье, шоколад). С помощью инновационных технологий, таких как «выпаривание» и «обработка воском», удастся создать новые способы извлечения из растений ТГК в высоких концентрациях, что приводит к появлению продуктов (масла и смолы), содержащих до 80% ТГК.

На протяжении 25 лет J.W. Nuffman пытался синтезировать каннабиноиды, которые могли бы быть использованы в терапевтических целях (41). Однако, некоторые из полученных им соединений были широко распространены в конце 2000-х и стали использоваться как «легальные наркотики» и называться «Спайс». Впоследствии применение таких синтетических каннабиноидов резко увеличилось, чаще всего они использовались в виде оросителя для травяных смесей. В то время как природный ТГК является частичным агонистом и слабо связывается с КБ1 рецепторами, синтетические каннабиноиды являются их полными агонистами и

преимущественно обладают более высоким родством к КБ1 рецепторам. Неудивительно, что для здоровья они более вредны, чем конопля (42-44). Исследование, проведенное среди 80 000 наркопотребителей, выявило, что люди, употребляющие синтетические каннабиноиды, имеют в 30 раз более высокий риск оказаться в реанимации, чем потребители обыкновенной конопли (45). Они подвержены острым физиологическим реакциям, таким как тошнота и рвота, диспноэ, гипертония, тахикардия, боль в груди, а также острая почечная недостаточность.

Известно, что через интернет можно приобрести более 200 видов синтетических каннабиноидов (46). И из-за того, что каждый из таких каннабиноидов имеет различную молекулярную структуру, очень сложно предугадать возможные побочные эффекты. Более того, они не определяются обычными тестами на наркотики, и это делает их привлекательным объектом для заключенных и военных.

### **Психоз**

Беспокойство в отношении возможного развития психоза от употребления конопли не является новым. Еще в 1896 году шотландский психиатр Т. Clouston посетил психиатрическую лечебницу в Каире и выявил, что у 40 из 253-х пациентов психическое расстройство было связано с употреблением ими гашиша (47). Однако, к 1960 году это мнение было подвергнуто сомнению, высмеяно и названо «марихуанное сумасшествие». Считалось, что конопля может вызывать психозы только у тех, кто страдает психическими расстройствами, а не у всех потребителей.

В первом проспективном исследовании, посвященном выявлению возможного влияния на развитие психоза в результате употребления конопли, Andreasson et al (48) опросили 45750 молодых людей, которые были призваны в шведскую армию. У тех, кто употреблял коноплю более 50 раз, риск развития шизофрении возрастал в 6 раз по сравнению с теми, кто никогда ее не пробовал. Тем не менее, данный факт был в целом проигнорирован общественностью. Даже журнал *The Lancet*, что опубликовал исследования Andreasson et al в 1987 году, в 1995 выпустил статью, в которой утверждалось, что «даже длительное курение конопли не является вредным для здоровья» (49).

Однако, на протяжении многих лет было проведено множество проспективных исследований по данному вопросу (50, 51). В девяти из двенадцати исследований была найдена достоверная связь употребления конопли и увеличения риска развития психотических симптомов или психотического расстройства; оставшиеся три исследования обнаружили схожую тенденцию (52-64) (таблица 1). Marconi et al (65), проведя мета-анализ и подытожив все ранее проведенные исследования, пришел к выводу, что риск развития психоза возрастает вместе с повышением интенсивности употребления конопли. Частота развития психоза у активно употребляющих коноплю в 4 раза выше, чем у неупотребляющих.

Является ли употребление сильнодействующих видов конопли более опасным по сравнению с обычными формами? Di Forti et al со своими коллегами (66) обследовали 410 пациентов с впервые возникшим психотическим расстройством и 390 здоровых людей. Люди, потребляющие сильнодействующую коноплю ежедневно, в 5 раз более подвержены развитию у них психотического расстройства. Употребление гашиша не было связано с риском возникновения психоза, вероятно, в связи с тем, что в его составе находится наименьшее количество ТГК, а также присутствует некоторое количество КБД (66-68).

Также, согласно голландскому исследованию, в котором приняло участие 2000 потребителей конопли, выявлено, что потребители, выбирающие коноплю с наиболее высоким содержанием КБД, менее подверже-

<b>Таблица 1. Продольные исследования риска развития психоза в результате потребления каннабиноидов.</b>					
<b>Исследователи</b>	<b>Страна</b>	<b>Дизайн</b>	<b>Количество участников</b>	<b>Продолжительность исследования (годы)</b>	<b>Средняя величина (95% ДИ) (Возможный риск)</b>
Тьен и Энтони (Tien & Anthony)	США	Популяционное исследование	4494	1	2,4 (1,2-7,1)
Зэммит и коллеги (Zemmit et al)	Швеция	Исследование призывников	50053	27	3,1 (1,7-5,5)
Манрике-Гарсия и коллеги (Manrique-Garcia et al)	-/-	-/-	-/-	35	1,8 (1,3-2,3)
Ван Ос и коллеги (van Os et al)	Нидерланды	Популяционное исследование	4045	3	2,8 (1,2-6,5)
Вайзер и коллеги (Weiser et al)	Израиль	Популяционное исследование	9724	4-15	2,0 (1,3-3,1)
Фергюссон и коллеги (Fergusson et al)	Новая Зеландия	Возрастная группа	1265	3	1,8 (1,2-2,6)
Арсено и коллеги (Arsenault et al)	Новая Зеландия	Возрастная группа	1034	15	4,5 (1,1-18,2)
Фердинанд и коллеги (Ferdinand et al)	Нидерланды	Популяционное исследование	1580	14	2,8 (1,79-4,43)
Хэнкет и коллеги (Henquet et al)	Германия	Популяционное исследование	2437	4	1,7 (1,1-1,5)
Уайлс и коллеги (Wiles et al)	Великобритания	Популяционное исследование	8580	1,5	1,5 (0,55-3,94)
Ресслер и коллеги (Rossler et al)	Швейцария	Исследование потребителей	591	30	1,8 (0,96-3,2)
Кейдж и коллеги (Cage et al)	Великобритания	Возрастная группа	1756	2	1,1 (0,76-1,65)
Ронли и коллеги	Швеция	Исследование освобожденных из мест лишения свободы	6217	5	2,6 (1,40-5,0)

ны риску возникновения у них признаков психотических состояний (69). Morgan and Curran (70), тестируя волосы на наличие каннабиноидов, пришли к выводу, что у потребителей, в анализах которых обнаруживались как ТГК, так и КБД менее выражены признаки психоза, чем у потребителей только с выявленным ТГК. В результате исследования, в котором принимали участие 48 здоровых испытуемых, удалось выявить, что пероральное назначение КБД перед внутривенным введением ТГК значительно уменьшает проявления психотических симптомов (35).

Стали появляться отчеты, описывающие случаи психозов в результате потребления конопли с наиболее высокой концентрацией ТГК, например, сорта «вэкс дэбс» (71). Также возросло количество отчетов о развитии психиатрических симптомов в результате употребления синтетических каннабиноидов (72). Raranti et al (73) опубликовал систематический обзор, в котором говорилось, что тревожность, нервозность, паранойя и психоз могут быть результатом такого употребления. Иногда эти симптомы даже стали называть «спайсофренией». Возрастающее количество данных свидетельствует о возникновении хронических психических расстройств у постоянных потребителей синтетических каннабиноидов (74).

Возможность существования каннабиноидного психоза, отличного от шизофрении является сомнительной. Действительно, принятие высокой дозы каннабиноидов может привести к состоянию острой интоксикации, которое довольно быстро проходит. Часто отравления происходят от приема пищи, содержащей каннабиноиды, т. к. при таком способе употребления сложнее контролировать полученную дозу. Потребление растительных или синтетических канна-

биноидов непродолжительное время может вызвать у людей острый психоз, который проходит в течение нескольких дней или недель. Но чем длительнее период потребления, тем больше вероятность перетекания каннабиноидного психоза в шизофреноподобный (54, 64).

Таким образом, существует разница между пациентами с каннабиноидным психозом и пациентами с психозом, вызванным иными причинами. У потребителей конопли психозы начинаются достоверно раньше, чем у тех, кто никогда не пробовал каннабиноиды (75). В одном из исследований была показана связь с дозозависимым эффектом, при этом у хронических потребителей высокоактивных каннабиноидов первый психотический эпизод проявляется в среднем на 6 лет раньше, чем у тех, кто не пробовал каннабиноиды (68).

У пациентов с каннабиноидным психозом выявлена тенденция к более высокому IQ и лучшему нейрокогнитивному функционированию, чем у других психотических пациентов, не имеющих истории употребления ПАВ. Для них также характерен более высокий преморбидный уровень IQ, лучше развито социальное функционирование (78), для данных пациентов также были нехарактерны так называемые «мягкие» неврологические знаки (79). Это может поясняться тем, что у многих людей с шизофренией выявлены нарушения в развитии нервной системы, и, как результат, их познавательные процессы и социальные функции хуже. Потребители же каннабиноидов часто изначально умны и социально адаптированы, коноплю им обычно предлагают друзья, и им приходится применять смекалку и ловкость для того, чтобы скрыть свою привычку от родителей.

## Критика общепринятых взглядов

Большинство специалистов из Европы, Австралии и Азии убеждены, что потребление конопли является одним из факторов, способствующих развитию шизофрении. Тем не менее, недавно в Северной Америке были опубликованы три статьи, подвергающие критике это мнение (80-82). Ниже мы рассмотрим основные аргументы оппонентов.

Существует предположение о том, что потребители конопли являются более психологически уязвимы, чем те, кто ее не употребляют. Однако, исследование, проведенное в Данидине (Новая Зеландия) и направленное на изучение психотических симптомов начиная с одиннадцатилетнего возраста, показало только наличие связи потребления конопли с возникающими в последствие психотическими симптомами (58).

Возможно ли, что некоторые люди используют коноплю в качестве самолечения при симптомах психоза или для его предотвращения? По этому вопросу очень мало данных. Второе исследование из Новой Зеландии (город Крайстчерч), показывает, что при появлении первых психотических симптомов, потребители начинают курить меньше (83). Более того, на вопрос о том, зачем пациенты с психозом употребляют коноплю, они называют ту же причину, что и все остальные: «для получения удовольствия» (84). Несмотря на то, что множество из них в курсе, что это может привести к параноидным мыслям, они продолжают наслаждаться «приходом», и это то, на что стоит обратить внимание.

Существует предположение о том, что потребители конопли, у которых развились психотические симптомы, скорее всего, одновременно потребляют и другие наркотики. Исследования, в которых занимались этим вопросом, показали, что ни одно из веществ не может оказывать на организм такое сильное влияние, как конопля (58), в том числе и употребляемый одновременно табак (66, 67).

В следующем утверждении говорится, что в последние годы 20 века потребление конопли возросло, однако это не привело к заметному увеличению случаев шизофрении. На самом деле, очень тяжело судить о достоверности данного утверждения, т.к. нет соответствующей информации, с помощью которой можно было бы рассмотреть случаи выявления шизофрении на протяжении определенного времени. Кстати, единственный достоверный источник по данному вопросу утверждает, что количество случаев развития шизофрении стало в два раза больше между 1965 и 1999 годами, и количество потребителей каннабиноидов с диагнозом шизофрении непропорционально выросло по отношению к другим психическим расстройствам у этих пациентов (85).

## Генетическая предрасположенность, влияние гена *x* или окружающей среды?

Часто говорится о том, что потребители конопли, у которых выявлен психоз, являются генетически к нему предрасположены (80, 81, 86). Но это не значит, что у потребителей конопли с выявленным психозом есть родственники с психическими заболеваниями (87). В то время как обычно остальные члены семьи также являются потребителями.

Можно проанализировать соотношение между предрасположенностью к психозу, который рассматривается как полигенный фактор риска на пути к развитию шизофрении и потреблением конопли. Power et al (88) на большой выборке австралийцев проанализировали полигенные факторы риска потребления конопли. Они пришли к выводу, что генетические факторы слабо влияют на потребление конопли. В аналогичном исследовании Gage et al (89) предположили, что у потребителей сильнодействующей конопли есть генетическая предрасположенность к психозу. Однако, Di Forti et al (90), проанализировав полигенные факторы риска раз-

вития шизофрении у потребителей слабо- и сильнодействующей конопли, не нашли подтверждений этому мнению.

Более вероятно, что некоторые люди могут быть более чувствительными к психогенным эффектам каннабиса, чем большинство других. Не было опубликовано ни одного исследования, в котором бы изучалась связь полигенной шкалы риска развития шизофрении и психоза, вызванного потреблением каннабиса. Тем не менее, пациенты с шизофренией, у которых наблюдаются тяжелые и редкие формы хромосомных делеций, с меньшей вероятностью имеют в анамнезе каннабиноидную зависимость, чем другие пациенты при таком же стечении обстоятельств (91). Это может подтверждать идею модели порогового накопления факторов риска, когда большое количество копий генного материала снижает неблагоприятные влияния окружающей среды на развитие психоза.

В другой работе были проанализированы гены-кандидаты, отвечающие за дофаминовую систему. Caspi et al (92) предположили, что полиморфизм в гене катехол-*o*-метилтрансферазы (КОМТ) может смягчить каннабиноидный психоз, однако при повторных исследованиях данные получались противоречивыми. Недавнее экспериментальное исследование (93) не обнаружило влияния полиморфизма гена КОМТ на появление психотических симптомов, вызванных ТГК, однако, люди с val/val генотипом имеют более серьезные проблемы с кратковременной памятью.

В двух исследованиях типа случай-контроль было показано, что один из вариантов гена АКТ1 связан с повышением риска развития психического расстройства у потребителей каннабиса, а третье проведенное исследование также показало, что на людей, которые обладают данным вариантом гена, курение конопли оказывает психогенное действие (94-96). В следующем исследовании говорится о том, что вариант гена, кодирующего D2 рецепторы, также повышает риск развития психоза, и риск становится намного выше у носителей этих двух генов соответственно (97).

## Каков механизм действия?

Bianconi et al (84) в своих исследованиях показали, что потребители конопли с выраженным психозом чувствительны как к негативным, так и положительным эффектам вещества. Такие же данные были получены от пациентов, находящихся в состоянии высокого риска развития психоза (98). D'Souza et al (24) пришли к выводу, что люди с шизофренией, по сравнению со здоровыми испытуемыми, более тяжело реагируют на внутривенное введение ТГК на психогенном и когнитивном уровнях.

Исследования на животных показали, что прием ТГК стабильно увеличивает релизинг дофамина, однако в исследованиях с людьми эти данные были противоречивыми. В одном исследовании с помощью позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) было показано повышение высвобождения дофамина в стриатуме, однако при другом исследовании достоверного повышения не обнаружили. Повторный анализ обобщенных данных обоих исследований показал небольшое, но достоверное ТГК-индуцированное повышение высвобождения дофамина (99).

Некоторые исследования с применением ПЭТ показали, что у потребителей конопли, как и у других потребителей наркотиков слабо развита способность к синтезированию и высвобождению дофамина в стриатуме. Тем не менее, Volkow et al (100) пришли к выводу, что у потребителей конопли, в отличие от потребителей других наркотиков, нет повреждений в D2 и D3 рецепторах. Более того, при употреблении амфетамина, психотические пациенты-потребители каннабиса, несмотря на отсутствие заметной способности высвобождать дофамин, обнаруживают более выраженные симптомы психоза по сравне-

нию с теми, кто не употреблял коноплю вовсе. Это может объясняться тем, что потребление конопли ведет к постсинаптической сверхчувствительности к дофамину (101), что и было выявлено Ginovart et al (102) в исследовании над животными, получавших ТПК продолжительное время. Эта гипотеза подтверждается также данными генетики, о которых говорилось выше: то, что изменения в постсинаптических генах может предрасполагать к каннабиноид-индуцированному психозу.

### **Исход и лечение**

Последний мета-анализ выявил, что пациенты с выраженным психозом, которые продолжают потреблять коноплю, имеют большее количество рецидивов, дольше лечатся в стационаре и страдают от более тяжелых последствий по сравнению с теми, кто прекратил потребление или никогда не потреблял каннабис (103). К сожалению, очень сложно убедить потребителей конопли перестать это делать. Применялись различные методы лечения, такие как когнитивно-поведенческая психотерапия и мотивационное интервью, но пока они не принесли существенного успеха. Эффект от использования тестов на определение каннабиноидов в моче пока еще исследуется. Единственным успешным фарма-кологическим лечением является назначение клозапина: двойное слепое исследование показало, что данный препарат уменьшает тягу к конопле (104).

### **ДРУГИЕ ПСИХИЧЕСКИЕ РАССТРОЙСТВА**

#### ***Зависимость от каннабиноидов***

Синдром отмены в данном случае обычно является незначительным, так как каннабиноиды сохраняются в организме в течение нескольких недель. Тем не менее, для этого вида зависимости характерны сильная тяга, тревожность, раздражительность, бессонница, нарушение аппетита, дисфория и депрессия.

Около 10% потребителей становятся зависимыми (105, 106), а некоторые утверждают, что эта доля может возрастать до 17%, если потребление началось еще в подростковом возрасте (107). В Австралии, Великобритании, континентальной Европе и Северной Америке люди с каннабиноидной зависимостью стали чаще обращаться за помощью (23, 108). Исследование, проведенное в интернете (109) показало, что употребление сильнодействующих каннабиноидов было связано с повышением вероятности развития зависимости.

#### ***Депрессия и тревожные расстройства***

Поперечное исследование показало, что для потребителей конопли характерны депрессия и тревожные расстройства (110-113), однако направление связи пока неясно (112, 114-116).

Шведское исследование призывников не выявило у потребителей конопли повышение риска развития депрессии (117), а систематические обзоры показали лишь слабую вероятность того, что употребление конопли может привести к развитию аффективного расстройства (118,119). Однако, в одном из таких обзоров пришли к выводу, что употребление каннабиса было связано со средним риском развития депрессии, а также то, что при интенсивном потреблении риск значительно увеличивается (120).

С другой стороны, проспективное исследование большой группы потребителей в США показало, что употребление конопли было связано с повышением частоты употребления алкоголя, никотина или других психоактивных веществ, но не с тревожными расстройствами или расстройствами настроения (121).

#### ***Посттравматическое стрессовое расстройство***

Люди с посттравматическим стрессовым расстройством (ПТСР) чаще других употребляют каннабис (122-

124), однако природа и направление связи в данном случае не выяснены. Некоторые исследования показывают, что люди с психотравмирующим опытом и развившимся впоследствии ПТСР имеют повышенный риск развития зависимости от психоактивных веществ (125, 126).

Применение конопли стало очень распространено среди американских военных ветеранов, страдающих от ПТСР, и в некоторых штатах США разрешили использование каннабиса в медицинских целях для облегчения симптомов расстройства. Однако, на данный момент нет данных подтверждающих эффективность и безопасность данного метода.

#### ***Синдром дефицита внимания и гиперактивности***

У взрослых потребителей каннабиса, обратившихся за лечением, высока распространенность синдрома дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ) (127). Проспективные исследования показывают, что употребление каннабиноидов повышает риск развития СДВГ у взрослых, в то время как СДВГ у детей может быть предиктором раннего начала употребления психоактивных веществ (129).

Остается спорным вопрос о том, уменьшает ли медицинское применение каннабиса необходимость в применении психостимулирующих препаратов. На данный момент проходит небольшое плацебо-контролируемое исследование пациентов с СДВГ (130).

#### ***Резюме***

Данные о том, что потребление каннабиноидов может вызвать депрессию, тревожные расстройства, ПТСР или СДВГ являются значительно менее убедительными, чем вероятность развития психоза у потребителей. Также выглядит возможным, но не достоверным, что использование каннабиса может помочь людям с ПТСР и СДВГ.

#### ***Другие психические расстройства***

Опубликовано много исследований с данными, что употребление конопли может повреждать мозговые структуры. Однако, значительная часть этих исследований была проведена на малой выборке, а контрольные группы не соответствовали необходимым требованиям, при этом большинство исследований не обеспечивало полный контроль влияния потребления алкоголя (активные потребители каннабиса также склонны к тяжелому употреблению алкоголя) (131).

Два недавних крупных исследования не обнаружили воздействия каннабиса на мозговую структуру (132, 133). Однако, в первом исследовании (132) было выделено, что употребление конопли имеет связь с полигенной шкалой риска развития шизофрении, так, у людей, имеющих высокие баллы по этой шкале и употребляющих коноплю наблюдалось снижение толщины коркового слоя. Таким образом, люди, имеющие риск развития шизофрении более чувствительны к негативному влиянию на мозг каннабиноидов.

В описанных исследованиях, как правило, не принималось во внимание сила (активность) каннабиноидов. Однако, Yucel et al (134) обнаружил, что у потребителей сильнодействующих каннабиноидов наблюдалось уменьшение объема гиппокампа, в то же время, если потребитель конопли использовал препарат, в котором содержался КБД, то таких изменений не происходило. Сходные данные получились в другом исследовании, где у потребителей конопли с более высоким содержанием КБД в образцах волос, снижение объема правого гиппокампа было меньшим, чем у потребителей с более низким содержанием КБД (135). Дальнейшее магнитно-резонансное исследование выявило, что употребление высокоактивных каннабиноидов вызывает нарушения связей белого вещества в мозолистом теле, чего не наблюдалось у потребляющих гашиш (136).

У употребляющих каннабиноиды, по сравнению с теми, кто не употреблял, хуже результаты выполнения заданий на исполнительские функции, внимание, речевые возможности и память (137,138). Катанестическое когортное исследование в Данидине показало снижение IQ на шесть баллов за время с 13 до 38 лет среди тех, у кого перед включением были диагностированы расстройства, связанные с употреблением каннабиноидов (139). Однако, в других, более коротких исследованиях, этот результат не смогли повторить (140,141). Еще одно недавнее исследование, проводившееся на протяжении 25 лет и в котором участвовало 5115 юношей и девушек показало, что их прошлый опыт употребления марихуаны был связан со снижением, но не выявило влияния на исполнительские функции и скорость обработки информации (142).

Как недавно подытожили Hall and Lynskey (143), «исследования типа случай-контроль преимущественно находят снижение вербального научения, памяти и внимания у регулярных потребителей марихуаны по сравнению с группой контроля; величина данных различий зависит от длительности и интенсивности употребления марихуаны». Некоторые исследования утверждают, что исполнительские функции полностью восстанавливаются после прекращения потребления (144), в то время как другие настаивают на том, что возможно только частичное восстановление (142).

Напомним, что КБД может смягчать неблагоприятное влияние ТПК. Натуралистическое исследование, включавшее 134 потребителя конопли, выявило, что у тех, кто потреблял каннабис с более высоким содержанием КБД, не было когнитивного снижения. (145). Те же исследователи, изучали память в аналогичной группе количеством 120 участников: участники в чьих волосах при тестировании был выявлен как ТПК, так и КБД демонстрировали достоверно лучшие результаты по сравнению с теми, у кого был обнаружен только ТПК (146).

### **Являются ли подростки более уязвимыми?**

Исследования мозга с помощью визуализации показали большие изменения в мозге у тех, кто начинает интенсивно употреблять коноплю в подростковом возрасте по сравнению со взрослыми потребителями. Изменения включают в себя снижение объема некоторых корковых и подкорковых отделов головного мозга, включая признаки нарушения белого вещества и аномальную активность мозга при выполнении когнитивных заданий (138). Эти данные ожидают подтверждения.

Pore et al (147), исследуя интенсивно употребляющих коноплю в течение долгого времени, пришли к выводу, что у тех, кто начинает принимать каннабис в возрасте до 17 лет, уровень вербального коэффициента IQ ниже, чем у других. В группе потребителей, участвовавших в данидинском исследовании, уровень вербального IQ также был снижен у тех, кто начал употребление конопли в подростковом возрасте (148), однако, социальное снижение не было связано с возрастом начала потребления каннабиса (149).

Silins et al (150) обследовали 2500 молодых людей в Австралии и Азии и пришли к выводу, что ежедневное употребление конопли в возрасте до 17 лет ведет к «полному исчезновению» возможности окончания средней школы и получения университетского диплома. Схожее исследование, продлившееся один год, показало, что подростки, употребляющие коноплю ежедневно, хуже справляются с заданиями по математике и английскому языку (151).

В первичном отчете по когорте исследуемых из Данидина относительно возникновения психоза приводятся данные о том, что люди, начинающие употреблять коноплю в 18 лет и позже, показали лишь небольшое недостоверное увеличение вероятности возник-

новения шизофреноподобного психоза к 26 годам, однако у тех, кто начал употреблять коноплю в 15 лет и ранее, риск вырос в четыре раза (58).

Вышперечисленные данные можно объяснить тем, что в подростковом возрасте мозг находится на стадии развития. Воздействие вещества на незрелый мозг подростка может привести к необратимым повреждениям в эндоканнабиноидной системе мозга и сбоям нейротрансмиттерной функции (138).

### **Использование каннабиноидов и их составляющих в медицинских целях**

Негативные последствия употребления каннабиноидов в целях получения удовольствия не должны мешать нам увидеть, что некоторые их компоненты могут иметь полезные лечебные свойства, как, например, это происходит у опиоидов.

Клинические исследования группы людей с шизофренией, проведенные в Германии (152) выявили, что КБД обладает антипсихотическим действием, сопоставимым с эффектом от такого антипсихотического препарата как амисульприд. Более того, исследование пациентов в психозе, на которых антипсихотики действуют только частично, показали, что дополнительное назначение КБД чаще чем плацебо достоверно улучшало показатели по шкале психоза (153).

Каннабиноидные рецепторы влияют на восприятие боли, поэтому не удивительны публикации данных о терапевтическом применении экзогенных каннабиноидов при болевом синдроме. Также был выявлен положительный эффект от курения ТПК при ВИЧ-ассоциированной нейропатической боли (154), а вдыхаемые каннабиноиды способны вызвать краткосрочное облегчение нейропатической боли, равную 5,6 баллов по болевой шкале (155).

Некоторые каннабиноидные препараты являются доступными. Например, ТПК долгое время использовался как противорвотное средство. Препараты с ТПК или комбинация ТПК и КБД, используют во многих странах в виде перорального спрея (набиксимолс) для облегчения болей и спазмов, связанных с рассеянным склерозом (156,157). КБД может быть эффективным также при лечении некоторых пациентов с эпилепсией (158-161), но этих данных недостаточно для доказательства (162).

### **Выводы**

Учитывая то, что на данный момент не существует подходящей модели психоза у животных, сложно доказать, что причиной его развития могут стать экзогенные факторы. В связи с этим остается неясным, какие изменения у животного должны вызывать каннабиноиды, чтобы доказать возможность каннабиноидного психоза. Разумно ли ожидать такого же абсолютного доказательства связи психоза и влияния экзогенных каннабиноидов, как это было продемонстрировано с окрашиванием табачной смолы у мышей?

Gage et al (163) тщательно изучили литературу по эпидемиологии с целью найти какие-либо возможные недочеты, ошибочные суждения, обратное направление причинно-следственной связи и пришли к следующему заключению: «результаты эпидемиологических исследований являются достаточно достоверными для того, чтобы общественное здравоохранение могло информировать о том, что употребление конопли может повысить риск развития психотического расстройства».

Говоря об общественном здравоохранении, очень важно не ставить свою гипотезу выше других. Например, до сих пор остается неизвестным, в какой мере употребление конопли может повлиять на развитие психоза в случае отсутствия к этому генетической предрасположенности. Опять же, остается спорным факт о том, насколько можно избежать психоза, если не

потреблять коноплю; оценки расходятся в пределах от 8 до 24% (66). Эффект влияния конопли на анатомическую структуру мозга тоже подлежит уточнению. Кроме того, нужно заниматься разъяснением представителям государственной системы образования активно обсуждаемых сейчас вопросов о декриминализации и легализации конопли (164).

С другой стороны, страны, где были внесены поправки в законодательство и легализована конопля, дают возможность оценить эффект воздействия каннабиноидов в «естественных» условиях. Значит ли это, что легализация конопли приведет к увеличению количества потребителей? Информация на этот счет является весьма противоречивой (165, 166). Приведет ли либерализация антинаркотического законодательства к употреблению более сильных видов конопли или распространению более безопасных ее вариантов? Будут ли образовательные программы касательно регулярного употребления сильнотетрагидроканнабиноидов, включая синтезированные ее виды эффективны? Приведет ли легализация конопли для взрослых к более частому ее употреблению подростками, которые больше всего подвержены ее негативному влиянию? Увеличится ли количество служб по оказанию помощи психически больным и зависимым людям? Важно, чтобы исследователи имели возможность контролировать изменения в отношении законного статуса конопли и могли анализировать ее влияние на психическое здоровье.

#### Библиография

1. Room R. Cannabis policy: moving beyond stalemate. Oxford: Oxford University Press, 2010.
2. United Nations Office on Drugs and Crime. World drug report 2015. New York: United Nations, 2015.
3. Room R. Legalizing a market for cannabis for pleasure: Colorado, Washington, Uruguay and beyond. *Addiction* 2014;109:345 51.
4. Hanus LO. Pharmacological and therapeutic secrets of plant and brain (endo)cannabinoids. *Med Res Rev* 2009;29:213 71.
5. Mechoulam R, Parker LA. The endocannabinoid system and the brain. *Annu Rev Psychol* 2013;64:21 47.
6. Howlett AC, Bidaut Russell M, Devane WA et al. The cannabinoid receptor: biochemical, anatomical and behavioral characterization. *Trends Neurosci* 1990;13:420 3.
7. Katona I, Freund TF. Multiple functions of endocannabinoid signaling in the brain. *Annu Rev Neurosci* 2012;35:529 58.
8. Piomelli D. The molecular logic of endocannabinoid signalling. *Nat Rev Neurosci* 2003;4:873 84.
9. Pertwee RG. The diverse CB1 and CB2 receptor pharmacology of three plant cannabinoids: delta9 tetrahydrocannabinol, cannabidiol and delta9 tetrahydrocannabivarin. *Br J Pharmacol* 2008;153:199 215.
10. Lutz B. On demand activation of the endocannabinoid system in the control of neuronal excitability and epileptiform seizures. *Biochem Pharmacol* 2004;68:1691 8.
11. Bocker KB, Gerritsen J, Hunault CC et al. Cannabis with high delta9 THC contents affects perception and visual selective attention acutely: an event related potential study. *Pharmacol Biochem Behav* 2010;96:67 74.
12. D'Souza DC, Fridberg DJ, Skosnik PD et al. Dose related modulation of event related potentials to novel and target stimuli by intravenous Delta(9) THC in humans. *Neuropsychopharmacology* 2012;37:1632 46.
13. Ilan AB, Gevins A, Coleman M et al. Neurophysiological and subjective profile of marijuana with varying concentrations of cannabinoids. *Behav Pharmacol* 2005;16:487 96.
14. Murray RM, Morrison PD, Henquet C et al. Cannabis, the mind and society: the hash realities. *Nat Rev Neurosci* 2007;8:885 95.
15. Morrison PD, Nottage J, Stone JM et al. Disruption of frontal theta coherence by Delta9 tetrahydrocannabinol is associated with positive psychotic symptoms. *Neuropsychopharmacology* 2011;36:827 36.
16. Morgan CJ, Page E, Schaefer C et al. Cerebrospinal fluid anandamide levels, cannabis use and psychotic like symptoms. *Br J Psychiatry* 2013;202:381 2.
17. Miller LL, Cornett TL. Marijuana: dose effects on pulse rate, subjective estimates of intoxication, free recall and recognition memory. *Pharmacol Biochem Behav* 1978;9:573 7.
18. Tinklenberg J, Melges F, Hollister L et al. Marijuana and immediate memory. *Nature* 1970;226:1171 2.
19. Morrison PD, Zois V, McKeown DA et al. The acute effects of synthetic intravenous Delta9 tetrahydrocannabinol on psychosis, mood and cognitive functioning. *Psychol Med* 2009;39:1607 16.
20. Hart CL, Ilan AB, Gevins A et al. Neurophysiological and cognitive effects of smoked marijuana in frequent users. *Pharmacol Biochem Behav* 2010;96:333 41.
21. Nordstrom BR, Hart CL. Assessing cognitive functioning in cannabis users: cannabis use history an important consideration. *Neuropsychopharmacology* 2006;31:2798 9.
22. Schoeler T, Bhattacharyya S. The effect of cannabis use on memory function: an update. *Subst Abuse Rehabil* 2013;4:11 27.
23. Hall W. What has research over the past two decades revealed about the adverse health effects of recreational cannabis use? *Addiction* 2015;110:19 35.
24. D'Souza DC, Abi Saab WM, Madonick S et al. Delta 9 tetrahydrocannabinol effects in schizophrenia: implications for cognition, psychosis, and addiction. *Biol Psychiatry* 2005;57:594 608.
25. D'Souza DC, Ranganathan M, Braley G et al. Blunted psychotomimetic and amnesic effects of delta 9 tetrahydrocannabinol in frequent users of cannabis. *Neuropsychopharmacology* 2008;33:2505 16.
26. Freeman D, Dunn G, Murray RM et al. How cannabis causes paranoia: using the intravenous administration of 9 tetrahydrocannabinol (THC) to identify key cognitive mechanisms leading to paranoia. *Schizophr Bull* 2015;41:391 9.
27. Bisogno T, Hanus L, De Petrocellis L et al. Molecular targets for cannabidiol and its synthetic analogues: effect on vanilloid VR1 receptors and on the cellular uptake and enzymatic hydrolysis of anandamide. *Br J Pharmacol* 2001;134:845 52.
28. Thomas A, Ross RA, Saha B et al. 6' Azidohex 2" yne cannabidiol: a potential neutral, competitive cannabinoid CB1 receptor antagonist. *Eur J Pharmacol* 2004;487:213 21.
29. Thomas A, Baillie GL, Phillips AM et al. Cannabidiol displays unexpectedly high potency as an antagonist of CB1 and CB2 receptor agonists in vitro. *Br J Pharmacol* 2007;150:613 23.
30. McPartland JM, Duncan M, Di Marzo V et al. Are cannabidiol and Delta(9) tetrahydrocannabinol negative modulators of the endocannabinoid system? A systematic review. *Br J Pharmacol* 2015;172:737 53.
31. Karniol IG, Shirakawa I, Kasinski N et al. Cannabidiol interferes with the effects of delta9 tetrahydrocannabinol in man. *Eur J Pharmacol* 1974;28:172 7.
32. Zuardi AW, Shirakawa I, Finkelfarb E et al. Action of cannabidiol on the anxiety and other effects produced by delta 9 THC in normal subjects. *Psychopharmacology* 1982;76:245 50.
33. Hindocha C, Freeman TP, Schafer G et al. Acute effects of delta 9 tetrahydrocannabinol, cannabidiol and their combination on facial emotion recognition: a randomised, double blind, placebo controlled study in cannabis users. *Eur Neuropsychopharmacol* 2015;25:325 34.
34. Leweke FM, Schneider U, Radwan M et al. Different effects of nabilone and cannabidiol on binocular depth inversion in man. *Pharmacol Biochem Behav* 2000;66:175 81.
35. Englund A, Morrison PD, Nottage J et al. Cannabidiol inhibits THC elicited paranoid symptoms and hippocampal dependent memory impairment. *J Psychopharmacol* 2013;27:19 27.
36. Potter DJ. A review of the cultivation and processing of cannabis (*Cannabis sativa* L.) for production of prescription medicines in the UK. *Drug Test Anal* 2014;6:31 8.
37. Hardwick S, King LA. Home Office cannabis potency study 2008. St. Albans: Home Office Scientific Development Branch, 2008.
38. Pijlman FT, Rigter SM, Hoek J et al. Strong increase in total delta THC in cannabis preparations sold in Dutch coffee shops. *Addict Biol* 2005;10:171 80.
39. Swift W, Wong A, Li KM et al. Analysis of cannabis seizures in NSW, Australia: cannabis potency and cannabinoid profile. *PLoS One* 2013;8:e70052.
40. ElSohly MA, Mehmedic Z, Foster S et al. Changes in cannabis potency over the last 2 decades (1995 2014): analysis of current data in the United States. *Biol Psychiatry* 2016;79:613 9.

41. Seely KA, Lapoint J, Moran JH et al. Spice drugs are more than harmless herbal blends: a review of the pharmacology and toxicology of synthetic cannabinoids. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2012;39:234-43.
42. Spaderna M, Addy PH, D'Souza DC. Spicing things up: synthetic cannabinoids. *Psychopharmacology* 2013;228:525-40.
43. European Monitoring Center for Drugs and Drug Addiction. European drug report 2016. Lisbon: European Monitoring Center for Drugs and Drug Addiction, 2016.
44. Tait RJ, Caldicott D, Mountain D et al. A systematic review of adverse events arising from the use of synthetic cannabinoids and their associated treatment. *Clin Toxicol* 2016;54:1-13.
45. Winstock A, Lynskey M, Borschmann R, et al. Risk of emergency medical treatment following consumption of cannabis or synthetic cannabinoids in a large global sample. *J Psychopharmacol* 2015;29:698-703.
46. Schifano F, Orsolini L, Duccio Papanti G et al. Novel psychoactive substances of interest for psychiatry. *World Psychiatry* 2015;14:15-26.
47. Clouston TS. The Cairo Asylum. Dr. Warnock on hasheesh insanity. *Br J Psychiatry* 1896;42:790-5.
48. Andr asson S, Engstr om A, Allebeck P et al. Cannabis and schizophrenia. A longitudinal study of Swedish conscripts. *Lancet* 1987;330:1483-6.
49. Anonymous. Deglamorising cannabis. *Lancet* 1995;346:1241.
50. Gage SH, Hickman M, Zammit S. Association between cannabis and psychosis: epidemiologic evidence. *Biol Psychiatry* 2016;79:549-56.
51. Murray RM, Di Forti M. Cannabis and psychosis: what degree of proof do we require? *Biol Psychiatry* 2016;79:514-5.
52. Tien AY, Anthony JC. Epidemiological analysis of alcohol and drug use as risk factors for psychotic experiences. *J Nerv Ment Dis* 1990;178:473-80.
53. Zammit S, Allebeck P, Andr asson S et al. Self reported cannabis use as a risk factor for schizophrenia in Swedish conscripts of 1969: historical cohort study. *BMJ* 2002;325:1199.
54. Manrique Garcia E, Zammit S, Dalman C et al. Cannabis, schizophrenia and other non affective psychoses: 35 years of follow up of a population based cohort. *Psychol Med* 2012;42:1321-8.
55. van Os J, Bak M, Hanssen M et al. Cannabis use and psychosis: a longitudinal population based study. *Am J Epidemiol* 2002;156:319-27.
56. Weiser M, Knobler HY, Noy S et al. Clinical characteristics of adolescents later hospitalized for schizophrenia. *Am J Med Genet* 2002;114:949-55.
57. Fergusson DM, Horwood LJ, Swain Campbell NR. Cannabis dependence and psychotic symptoms in young people. *Psychol Med* 2003;33:15-21.
58. Arseneault L, Cannon M, Poulton R et al. Cannabis use in adolescence and risk for adult psychosis: longitudinal prospective study. *BMJ* 2002;325:1212-3.
59. Ferdinand RF, Sondeijker F, van der Ende J et al. Cannabis use predicts future psychotic symptoms, and vice versa. *Addiction* 2005;100:612-8.
60. Henquet C, Krabbendam L, Spauwen J et al. Prospective cohort study of cannabis use, predisposition for psychosis, and psychotic symptoms in young people. *BMJ* 2005;330:11.
61. Wiles NJ, Zammit S, Bebbington P et al. Self reported psychotic symptoms in the general population: results from the longitudinal study of the British National Psychiatric Morbidity Survey. *Br J Psychiatry* 2006;188:519-26.
62. R essler W, Hengartner MP, Angst J et al. Linking substance use with symptoms of subclinical psychosis in a community cohort over 30 years. *Addiction* 2012;107:1174-84.
63. Gage SH, Hickman M, Heron J et al. Associations of cannabis and cigarette use with psychotic experiences at age 18: findings from the Avon Longitudinal Study of Parents and Children. *Psychol Med* 2014;44:3435-44.
64. Rognli EB, Berge J, HMKansson A et al. Long term risk factors for substance induced and primary psychosis after release from prison. A longitudinal study of substance users. *Schizophr Res* 2015;168:185-90.
65. Marconi A, Di Forti M, Lewis CM et al. Meta analysis of the association between the level of cannabis use and risk of psychosis. *Schizophr Bull* 2016;42:1262-9.
66. Di Forti M, Marconi A, Carra E et al. Proportion of patients in south London with first episode psychosis attributable to use of high potency cannabis: a case control study. *Lancet Psychiatry* 2015;2:233-8.
67. Di Forti M, Morgan C, Dazzan P et al. High potency cannabis and the risk of psychosis. *Br J Psychiatry* 2009;195:488-91.
68. Di Forti M, Sallis H, Allegri F et al. Daily use, especially of high potency cannabis, drives the earlier onset of psychosis in cannabis users. *Schizophr Bull* 2014;40:1509-17.
69. Schubart CD, Sommer IE, van Gastel WA et al. Cannabis with high cannabidiol content is associated with fewer psychotic experiences. *Schizophr Res* 2011;130:216-21.
70. Morgan CJ, Curran HV. Effects of cannabidiol on schizophrenia like symptoms in people who use cannabis. *Br J Psychiatry* 2008;192:306-7.
71. Pierre JM, Gandal M, Son M. Cannabis induced psychosis associated with high potency "wax dabs". *Schizophr Res* 2016;172:211-2.
72. Castaneto MS, Gorelick DA, Desrosiers NA et al. Synthetic cannabinoids: epidemiology, pharmacodynamics, and clinical implications. *Drug Alcohol Depend* 2014;144:12-41.
73. Papanti D, Schifano F, Botteon G et al. "Spicephrenia": a systematic overview of "spice" related psychopathological issues and a case report. *Hum Psychopharmacol* 2013;28:379-89.
74. Fattore L. Synthetic cannabinoids further evidence supporting the relationship between cannabinoids and psychosis. *Biol Psychiatry* 2016;79:539-48.
75. Large M, Sharma S, Compton MT et al. Cannabis use and earlier onset of psychosis: a systematic meta analysis. *Arch Gen Psychiatry* 2011;68:555-61.
76. Loberg EM, Helle S, Nygard M et al. The cannabis pathway to non affective psychosis may reflect less neurobiological vulnerability. *Front Psychiatry* 2014;5:159.
77. Arnold C, Allott K, Farhall J et al. Neurocognitive and social cognitive predictors of cannabis use in first episode psychosis. *Schizophr Res* 2015;168:231-7.
78. Ferraro L, Russo M, O'Connor J et al. Cannabis users have higher premorbid IQ than other patients with first onset psychosis. *Schizophr Res* 2013;150:129-35.
79. Ruiz Veguilla M, Callado LF, Ferrin M. Neurological soft signs in patients with psychosis and cannabis abuse: a systematic review and meta analysis of paradox. *Curr Pharm Des* 2012;18:5156-64.
80. Ksir C, Hart CL. Cannabis and psychosis: a critical overview of the relationship. *Curr Psychiatry Rep* 2016;18:12.
81. Hill M. Perspective: Be clear about the real risks. *Nature* 2015;525:S14.
82. Haney M, Evins AE. Does cannabis cause, exacerbate or ameliorate psychiatric disorders? An oversimplified debate discussed. *Neuropsychopharmacology* 2016;41:393-401.
83. Fergusson DM, Boden JM, Horwood LJ. Psychosocial sequelae of cannabis use and implications for policy: findings from the Christchurch Health and Development Study. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2015;50:1317-26.
84. Bianconi F, Bonomo M, Marconi A et al. Differences in cannabis related experiences between patients with a first episode of psychosis and controls. *Psychol Med* 2016;46:995-1003.
85. Boydell J, van Os J, Caspi A et al. Trends in cannabis use prior to first presentation with schizophrenia, in South East London between 1965 and 1999. *Psychol Med* 2006;36:1441-6.
86. Ksir C, Hart CL. Correlation still does not imply causation. *Lancet Psychiatry* 2016;3:401.
87. McGuire PK, Jones P, Harvey I et al. Morbid risk of schizophrenia for relatives of patients with cannabis associated psychosis. *Schizophr Res* 1995;15:277-81.
88. Power RA, Verweij KJ, Zuhair M et al. Genetic predisposition to schizophrenia associated with increased use of cannabis. *Mol Psychiatry* 2014;19:1201-4.
89. Gage SH, Munaf  MR, MacLeod J et al. Cannabis and psychosis. *Lancet Psychiatry* 2015;2:380.
90. Di Forti M, Vassos E, Lynskey M et al. Cannabis and psychosis Authors' reply. *Lancet Psychiatry* 2015;2:382.
91. Martin AK, Robinson G, Reutens D et al. Cannabis abuse and age at onset in schizophrenia patients with large, rare copy number variants. *Schizophr Res* 2014;155:21-5.

92. Caspi A, Moffitt TE, Cannon M et al. Moderation of the effect of adolescent onset cannabis use on adult psychosis by a functional polymorphism in the catechol O methyltransferase gene: longitudinal evidence of a gene x environment interaction. *Biol Psychiatry* 2005;57:1117-27.
93. Tunbridge EM, Dunn G, Murray RM et al. Genetic moderation of the effects of cannabis: catechol O methyltransferase (COMT) affects the impact of Delta9 tetrahydrocannabinol (THC) on working memory performance but not on the occurrence of psychotic experiences. *J Psychopharmacol* 2015;29:1146-51.
94. van Winkel R, van Beveren NJ, Simons C. AKT1 moderation of cannabis induced cognitive alterations in psychotic disorder. *Neuropsychopharmacology* 2011;36:2529-37.
95. Di Forti M, Iyegbe C, Sallis H et al. Confirmation that the AKT1 (rs2494732) genotype influences the risk of psychosis in cannabis users. *Biol Psychiatry* 2012;72:811-6.
96. Morgan CJ, Freeman TP, Powell J et al. AKT1 genotype moderates the acute psychotomimetic effects of naturalistically smoked cannabis in young cannabis smokers. *Transl Psychiatry* 2016;6:e738.
97. Colizzi M, Iyegbe C, Powell J et al. Interaction between functional genetic variation of DRD2 and cannabis use on risk of psychosis. *Schizophr Bull* 2015;41:1171-82.
98. Gill KE, Poe L, Azimov N et al. Reasons for cannabis use among youths at ultra high risk for psychosis. *Early Interv Psychiatry* 2015;9:207-10.
99. Bossong MG, Mehta MA, van Berckel BN et al. Further human evidence for striatal dopamine release induced by administration of 9 tetrahydrocannabinol (THC): selectivity to limbic striatum. *Psychopharmacology* 2015;232:2723-9.
100. Volkow ND, Wang GJ, Telang F et al. Decreased dopamine brain reactivity in marijuana abusers is associated with negative emotionality and addiction severity. *Proc Natl Acad Sci USA* 2014;111:E3149-56.
101. Murray RM, Mehta M, Di Forti M. Different dopaminergic abnormalities underlie cannabis dependence and cannabis induced psychosis. *Biol Psychiatry* 2014;75:430-1.
102. Ginovart N, Tournier BB, Moulin Sallanon M, et al. Chronic Delta(9) tetrahydrocannabinol exposure induces a sensitization of dopamine D(2)/(3) receptors in the mesoaccumbens and nigrostriatal systems. *Neuropsychopharmacology* 2012;37:2355-67.
103. Schoeler T, Monk A, Sami MB et al. Continued versus discontinued cannabis use in patients with psychosis: a systematic review and meta analysis. *Lancet Psychiatry* 2016;3:215-25.
104. Brunette MF, Dawson R, O'Keefe CD et al. A randomized trial of clozapine vs. other antipsychotics for cannabis use disorder in patients with schizophrenia. *J Dual Diagn* 2011;7:50-63.
105. Budney AJ, Roffman R, Stephens RS et al. Marijuana dependence and its treatment. *Addict Sci Clin Pract* 2007;4:4-16.
106. Lopez Quintero C, Perez de los Cobos J, Hasin DS et al. Probability and predictors of transition from first use to dependence on nicotine, alcohol, cannabis, and cocaine: results of the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions (NESARC). *Drug Alcohol Depend* 2011;115:120-30.
107. Anthony J. The epidemiology of cannabis dependence. In: Roffman RA, editor; Stephens RS, editor. (eds). *Cannabis dependence: its nature, consequences and treatment*. Cambridge: Cambridge University Press, 2006:58-105.
108. Health & Social Care Information Centre. *Statistics on drug misuse*. England 2014. London: Health & Social Care Information Centre, 2014.
109. Freeman T, Winstock A. Examining the profile of high potency cannabis and its association with severity of cannabis dependence. *Psychol Med* 2015;45:3181-9.
110. Toftdahl NG, Nordentoft M, Hjorthøj C. Prevalence of substance use disorders in psychiatric patients: a nationwide Danish population based study. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2016;51:129-40.
111. Degenhardt L, Hall W, Lynskey M. The relationship between cannabis use, depression and anxiety among Australian adults: findings from the National Survey of Mental Health and Well Being. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2001;36:219-27.
112. Feingold D, Weiser M, Rehm J et al. The association between cannabis use and anxiety disorders: results from a population based representative sample. *Eur Neuropsychopharmacol* 2016;26:493-505.
113. Kedzior KK, Laeber LT. A positive association between anxiety disorders and cannabis use or cannabis use disorders in the general population: a meta analysis of 31 studies. *BMC Psychiatry* 2014;14:1-22.
114. Chen C Y, Wagner AF, Anthony CJ. Marijuana use and the risk of major depressive episode. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2002;37:199-206.
115. Feingold D, Weiser M, Rehm J et al. The association between cannabis use and mood disorders: a longitudinal study. *J Affect Disord* 2015;172:211-8.
116. Crippa JA, Zuardi AW, Martini Santos R et al. Cannabis and anxiety: a critical review of the evidence. *Hum Psychopharmacol* 2009;24:515-23.
117. Manrique Garcia E, Zammit S, Dalman C et al. Cannabis use and depression: a longitudinal study of a national cohort of Swedish conscripts. *BMC Psychiatry* 2012;12:112.
118. Degenhardt L, Hall W, Lynskey M. Exploring the association between cannabis use and depression. *Addiction* 2003;98:1493-504.
119. Moore THM, Zammit S, Lingford Hughes A et al. Cannabis use and risk of psychotic or affective mental health outcomes: a systematic review. *Lancet* 2007;370:319-28.
120. Lev Ran S, Roerecke M, Le Foll B et al. The association between cannabis use and depression: a systematic review and meta analysis of longitudinal studies. *Psychol Med* 2014;44:797-810.
121. Blanco C, Hasin DS, Wall MM et al. Cannabis use and risk of psychiatric disorders: prospective evidence from a US national longitudinal study. *JAMA Psychiatry* 2016;73:388-95.
122. Cougle JR, Bonn Miller MO, Vujanovic AA et al. Posttraumatic stress disorder and cannabis use in a nationally representative sample. *Psychol Addict Behav* 2011;25:554-8.
123. Kevorkian S, Bonn Miller MO, Belendiuk K et al. Associations among trauma, posttraumatic stress disorder, cannabis use, and cannabis use disorder in a nationally representative epidemiologic sample. *Psychol Addict Behav* 2015;29:633-8.
124. Kilpatrick DG, Acierno R, Saunders B et al. Risk factors for adolescent substance abuse and dependence: data from a national sample. *J Consult Clin Psychol* 2000;68:19-30.
125. Chilcoat HD, Breslau N. Posttraumatic stress disorder and drug disorders: testing causal pathways. *Arch Gen Psychiatry* 1998;55:913-7.
126. Vlahov D, Galea S, Resnick H et al. Increased use of cigarettes, alcohol, and marijuana among Manhattan, New York, residents after the September 11th terrorist attacks. *Am J Epidemiol* 2002;155:988-96.
127. Notzon DP, Pavlicova M, Glass A et al. ADHD is highly prevalent in patients seeking treatment for cannabis use disorders. *J Atten Disord* (in press).
128. Fergusson DM, Boden JM. Cannabis use and adult ADHD symptoms. *Drug Alcohol Depend* 2008;95:90-6.
129. Chang Z, Lichtenstein P, Larsson H. The effects of childhood ADHD symptoms on early onset substance use: a Swedish twin study. *J Abnorm Child Psychol* 2012;40:425-35.
130. Experimental Medicine in ADHD Cannabinoids (EMA C). <https://clinicaltrials.gov/>.
131. Weiland BJ, Thayer RE, Depue BE et al. Daily marijuana use is not associated with brain morphometric measures in adolescents or adults. *J Neurosci* 2015;35:1505-12.
132. French L, Gray C, Leonard G et al. Early cannabis use, polygenic risk score for schizophrenia and brain maturation in adolescence. *JAMA Psychiatry* 2015;72:1002-11.
133. Pagliaccio D, Barch DM, Bogdan R et al. Shared predisposition in the association between cannabis use and subcortical brain structure. *JAMA Psychiatry* 2015;72:994-1001.
134. Yucel M, Lorenzetti V, Suo C et al. Hippocampal harms, protection and recovery following regular cannabis use. *Transl Psychiatry* 2016;6:e710.

135. Demirakca T, Sartorius A, Ende G et al. Diminished gray matter in the hippocampus of cannabis users: possible protective effects of cannabidiol. *Drug Alcohol Depend* 2011;114:242 5.
136. Rigucci S, Marques TR, Di Forti M et al. Effect of high potency cannabis on corpus callosum microstructure. *Psychol Med* 2016;46:841 54.
137. Schoeler T, Kambeitz J, Behlke I et al. The effects of cannabis on memory function in users with and without a psychotic disorder: findings from a combined meta analysis. *Psychol Med* 2016;46:177 88.
138. Volkow ND, Swanson JM, Evins AE et al. Effects of cannabis use on human behavior, including cognition, motivation, and psychosis: a review. *JAMA Psychiatry* 2016;73:292 7.
139. Meier MH, Caspi A, Ambler A, et al. Persistent cannabis users show neuropsychological decline from childhood to midlife. *Proc Natl Acad Sci USA* 2012;109:E2657 64.
140. Mokrysz C, Landy R, Gage SH et al. Are IQ and educational outcomes in teenagers related to their cannabis use? A prospective cohort study. *J Psychopharmacol* 2016;30:159 68.
141. Jackson NJ, Isen JD, Khoddam R et al. Impact of adolescent marijuana use on intelligence: results from two longitudinal twin studies. *Proc Natl Acad Sci USA* 2016;113:E500 8.
142. Auer R, Vittinghoff E, Yaffe K et al. association between lifetime marijuana use and cognitive function in middle age: the Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) Study. *JAMA Intern Med* 2016;176:352 61.
143. Hall W, Lynskey M. Long term marijuana use and cognitive impairment in middle age. *JAMA Intern Med* 2016;176:362 3.
144. Schreiner AM, Dunn ME. Residual effects of cannabis use on neurocognitive performance after prolonged abstinence: a meta analysis. *Exp Clin Psychopharmacol* 2012;20:420 9.
145. Morgan CJ, Schafer G, Freeman TP et al. Impact of cannabidiol on the acute memory and psychotomimetic effects of smoked cannabis: naturalistic study. *Br J Psychiatry* 2010;197:285 90.
146. Morgan CJ, Gardener C, Schafer G et al. Sub chronic impact of cannabinoids in street cannabis on cognition, psychotic like symptoms and psychological well being. *Psychol Med* 2012;42:391 400.
147. Pope HG Jr, Gruber AJ, Hudson JI et al. Early onset cannabis use and cognitive deficits: what is the nature of the association? *Drug Alcohol Depend* 2003;69:303 10.
148. Meier MH, Hill ML, Small PJ et al. Associations of adolescent cannabis use with academic performance and mental health: a longitudinal study of upper middle class youth. *Drug Alcohol Depend* 2015;156:207 12.
149. Cerda M, Moffitt TE, Meier MH et al. Persistent cannabis dependence and alcohol dependence represent risks for midlife economic and social problems: a longitudinal cohort study. *Clin Psychol Sci* (in press).
150. Silins E, Horwood LJ, Patton GC et al. Young adult sequelae of adolescent cannabis use: an integrative analysis. *Lancet Psychiatry* 2014;1:286 93.
151. Stiby AI, Hickman M, Munafo MR et al. Adolescent cannabis and tobacco use and educational outcomes at age 16: birth cohort study. *Addiction* 2015;110:658 68.
152. Leweke FM, Piomelli D, Pahlisch F et al. Cannabidiol enhances anandamide signaling and alleviates psychotic symptoms of schizophrenia. *Transl Psychiatry* 2012;2:e94.
153. McGuire P. A double blind, randomised, placebo controlled, parallel group trial of cannabidiol as adjunctive therapy in the first line treatment of schizophrenia or related psychotic disorder. Presented at the 5th Schizophrenia International Research Society Conference, Florence, April 2016.
154. Abrams DI, Jay C, Shade S et al. Cannabis in painful HIV associated sensory neuropathy. A randomized placebo controlled trial. *Neurology* 2007;68:515 21.
155. Andrae MH, Carter GM, Shaparin N et al. Inhaled cannabis for chronic neuropathic pain: a meta analysis of individual patient data. *J Pain* 2015;16:1221 32.
156. Patti F, Messina S, Solaro C et al. Efficacy and safety of cannabinoid oromucosal spray for multiple sclerosis spasticity. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2016;87:944 51.
157. Koppel BS, Brust JCM, Fife T 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;82:1556 63.
158. Brust JC, Ng SK, Hauser AW et al. Marijuana use and the risk of new onset seizures. *Transactions of the American Clinical and Climatological Association* 1992;103:176 81.
159. Gloss D, Vickrey B. Cannabinoids for epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;6.
160. Porter BE, Jacobson C. Report of a parent survey of cannabidiol enriched cannabis use in pediatric treatment resistant epilepsy. *Epilepsy Behav* 2013;29:574 7.
161. Press CA, Knupp KG, Chapman KE. Parental reporting of response to oral cannabis extracts for treatment of refractory epilepsy. *Epilepsy Behav* 2015;45:49 52.
162. Friedman D, Devinsky O. Cannabinoids in the treatment of epilepsy. *N Engl J Med* 2015;373:1048 58.
163. Gage SH, Hickman M, Zammit S. Association between cannabis and psychosis: epidemiologic evidence. *Biol Psychiatry* 2016;79:549 56.
164. Large M. The need for health warnings about cannabis and psychosis. *Lancet Psychiatry* 2016;3:188 9.
165. Hasin DS, Wall M, Keyes KM et al. Medical marijuana laws and adolescent marijuana use in the USA from 1991 to 2014: results from annual, repeated cross sectional surveys. *Lancet Psychiatry* 2015;2:601 8.
166. Shi Y, Lenzi M, An R. Cannabis liberalization and adolescent cannabis use: a cross national study in 38 countries. *PLoS One* 2015;10:e0143562.