

PSYCHICKÉ A SOMATICKÉ KOMPLIKACE ZÁVISLOSTI NA KANABINOIDECH

souborný článek

Jana Vyskočilová¹
Ján Praško²

¹Fakulta humanitních studií,
Univerzita Karlova v Praze

²Klinika psychiatrie, Lékařská fakulta
University Palackého v Olomouci,
Fakultní nemocnice Olomouc

Kontaktní adresa:

Mgr. Jana Vyskočilová
Institut doktorandských studií
Fakulta humanitních studií UK
U Kříže 8
158 00 Praha 5-Jinonice
e-mail: vyskocilovajana@seznam.cz

SOUHRN

Vyskočilová J, Praško J. Psychické a somatické komplikace závislosti na kanabinoidech

Konopné přípravky se získávají z rostlin *Cannabis indica* nebo *sativa*. Konopí je nejrozšířenější nelegální drogou na světě. Užívání konopí je nezákonné ve většině vyspělých společností, ale stalo se společným rysem kultury mládeže, s postupně klesajícím věkem prvního užití. Účinná látka v konopí je delta-9-tetrahydrocannabinol (THC), který se váže na receptory CB1, které se nacházejí v CNS. CB1 receptory jsou nejvíce zastoupeny v bazálních gangliích, mozečku, hipokampu a neokortexu. Hlavním důvodem, proč většina mladých lidí konopí zneužívá, je touha zažít „high“, stav mírné euforie, uvolnění a vnímání změn, včetně časového posunu a intenzifikace běžných zážitků při poslechu hudby, při jídle, sledování filmů či prožívání sexu. Psychotické příznaky, jako jsou halucinace nebo bludy, jsou velmi vzácnou zkušeností, ale mohou se objevit při velmi vysokých dávkách THC, a snad u více vnímavých jedinců i při dávkách nižších. U vysokých dávek THC jsou u zdravých dobrovolníků popisovány vizuální a sluchové halucinace, bludná přesvědčení a poruchy myšlení. Klasifikační systémy definují závislost na konopí, která se vyznačuje výraznou nepohodou, která vyplývá z opakujících se nahromaděných problémů souvisejících s užíváním konopí. Ty jsou důsledkem zhoršené kontroly nad užíváním konopí přesto, že přináší poškození. Studium klinických a neklinických vzorků dlouhodobých uživatelů konopných drog ukazuje exi-

SUMMARY

Vyskočilová J, Praško J. Psychic and somatic complications of cannabinoid dependence

Cannabis preparations are obtained from the plant *Cannabis indica* or *sativa*. Cannabis is the most widely used illicit drug in the world. Cannabis use is illegal in most developed societies, but it has become a common feature of youth culture, with a declining age of first use among more recent birth cohorts. The active ingredient in cannabis is delta-9-tetrahydrocannabinol (THC), which binds to CB1 receptors located in the CNS. CB1 receptors are most prominent in the basal ganglia, cerebellum, hippocampus, and neocortex. The main reason why most young people use cannabis is to experience a “high”: mild euphoria; relaxation and perceptual alterations, including time distortion; and the intensification of ordinary experiences such as listening to music, eating, watching films, and engaging in sex. Psychotic symptoms, such as hallucinations or delusions, are very rare experiences, that may occur at very high doses of THC and perhaps in susceptible individuals at lower doses. High doses of THC have been reported to produce visual and auditory hallucinations, delusional ideas, and thought disorder in normal volunteers. Classification systems have a definition of cannabis dependence, which is characterized by marked distress resulting by a recurring cluster of problems related to cannabis use that reflect impaired control over cannabis use despite the harms such use may be causing. Studies in clinical and nonclinical samples

stenci příznaků z vysazení, jako je úzkost, nespavost, poruchy chuti k jídlu a deprese. Změny ve fungování mozku a motorického chování byly zjištěny u chronických uživatelů konopí, nicméně výsledky jsou různorodé. Objevily se klinické a epidemiologické důkazy o souvislosti mezi schizofrenií a užíváním konopí, které naznačují, že užívání konopí může být spouštěčem schizofrenie nebo zhoršovat její příznaky. Někteří uživatelé uvádějí po použití konopí nepříjemné zážitky. Mezi ně patří úzkost, panika, strach ze zešílení a deprese.

Klíčová slova: konopí, závislost, syndrom z vysazení, komplikace, psychotické příznaky, schizofrenie, úzkostné poruchy, kognitivní poruchy.

of long-term cannabis users have reported withdrawal symptoms such as anxiety, insomnia, appetite disturbance, and depression. Alterations in brain function and motor behavior have been reported in chronic cannabis users, but the results have been variable. There is clinical and epidemiological evidence of an association between schizophrenia and cannabis use that suggests that cannabis use can precipitate schizophrenia or exacerbate its symptoms. Some users report unpleasant experiences after using cannabis. These include anxiety, panic, a fear of going mad, and depression.

Key words: cannabis, dependence, withdrawal syndrome, complications, psychotic symptoms, schizophrenia, anxiety disorders, cognitive impairment.

ÚVOD

Kanabinoidy jsou soubor látek obsažených v částech a extraktech rostliny *cannabis indica* nebo *sativa* (marihuana, hašiš, hašišový olej, skunk, superskunk aj.), která je pěstována speciálně pro její psychoaktivní vlastnosti. V konopí je obsaženo velké množství psychicky aktivních látek, nejvíce účinnou je THC (delta-9-trans-tetrahydrokanabinol). Do těla jsou konopné drogy nejčastěji vpraveny kouřením, méně často v pokrmech či nápojích, vykazují výraznou lipofilii. Dávkování je špatně predikovatelné a proměnlivé, závislé na druhu a části rostliny, podmínkách jejího růstu a mnoha dalších. Nejoblíbenější ilegální látkou se v poslední době stala marihuana. Nově se na drogové scéně začínají objevovat také syntetické kanabinoidy.

Celoživotní prevalence zneužívání marihuany dle studie ESPAD v roce 2003 byla 43,6 % mezi dospívajícími ve věku 15–19 let. Počet problémových uživatelů věkového rozmezí 15–64 let v témže roce byl 3,6 na 1000 obyvatel.¹ Zneužívání marihuany se netýká pouze rizikových skupin populace, pro ilustraci lze uvést data z pětileté studie Farmaceutické fakulty UK, ve které bylo dotázáno celkem 3 484 studentů z prvních až pátých ročníků ze 13 fakult osmi českých vysokých škol, přičemž bylo zjištěno, že zkušenosti s užitím marihuany mělo 49,6 % studentů.² V Evropské unii (EU) je nejrozšířenější ilegální psychotropní drogou bezpochyby kanabis a jeho produkty, celoživotní prevalence v populaci 15–64letých byla v roce 2007 odhadována na 22 %, roční prevalence pak na 7 %. Prevalence v posledním měsíci v populaci mladých dospělých v EU (15–34 let) se v EU pohybuje od 1,5 do 15,5 %, přičemž ČR se drží na předních místech.³ V roce 1990 byl objeven specifický receptor pro kanabinoidy.

Konopí bylo používáno už obyvateli staré Číny, Indie a na Středním východě před 8 tisíci lety pro jeho vlákna i jako léčivý prostředek. Do Evropy se dostalo na počátku 19. století s Napoleonovými vojáky vracejícími se z Egypta a zároveň do Britského království chirurzem, který sloužil v Indii. Konopí bylo většinou v Evropě užíváno pro své vlákno, jen v menší míře z terapeutických důvodů. Na konci 19. století je pak začala pro psychotropní účinek užívat pařížská bohéma a podsvětí.⁴ Do Spojených států se rekreační užívání konopí rozšířilo ve 30. letech z Mexika. Šířilo se zejména mezi jazzovými hudebníky postupně od jihu do měst na severovýchodě Spojených států. V roce 1938 bylo jeho užívání ve Spojených státech zakázáno. Ve většině ostatních zemí bylo v roce 1961 jeho užívání zakázáno mezinárodními smlouvami o kontrole drog. Rekreační zneužívání se však nadále šířilo z uměleckých kruhů mezi širší populaci mládeže zejména v průběhu 60. a 70. let. Reklamu mu dělaly filmy, média a populární kultura. I přesto, že užívání konopí je nezákonné ve většině vyspělých zemí, stalo se společným rysem kultury mladých. Věk prvního užití neustále klesá. Rovněž narůstá procento populace, která je užívá od puberty.^{5,6} Konopí je nejrozšířenější nelegální drogou po celém světě (s přibližně 150 miliony uživatelů, nebo 3,7 procenta světové populace ve věku 15 let a starší). Jedná se o čtvrtou nejčastěji používanou psychoaktivní drogu v USA po kofeinu, alkoholu a nikotinu.⁴

Konopí se obvykle kouří ve formě konopné cigarety (jointu), někdy s přidáním tabáku pro snadnější hoření. Stále populárnější je užití pomocí vodní dýmky. Hašiš se nejčastěji drtí a kouří opět ve formě cigarety nebo se takto zapije tekutinou a spolkně. Vzhledem k tomu, že hašišový

olej je velmi silný, může být aplikován v několika kapkách na cigarety nebo do dýmky nebo může být inhalován přímo.⁵ Je možné také perorální podávání. Hašiš lze zapéct do potravin. V Indii bývá konopí konzumováno ve formě „bhang“, čaje uvařeného z listů a stonků rostliny.

Psychotropně působícími látkami obsaženými v těchto rostlinných produktech jsou tzv. kanabinoidy. Hlavním aktivním konstituentem je látka $\Delta 9$ -tetrahydrocannabinol ($\Delta 9$ -THC), mezi další psychoaktivní kanabinoidy patří $\Delta 8$ -tetrahydrocannabinol ($\Delta 8$ -THC), cannabiniol (CBN) nebo $\Delta 9$ -tetrahydrocannabivarin ($\Delta 9$ -THCV) a některé další. Hlavním aktivním metabolitem $\Delta 9$ -THC je 11-hydroxy- $\Delta 9$ -THC (11-OH- $\Delta 9$ -THC), který vzniká ve větší míře při perorálním požití konopných produktů díky first pass efektu. V pryskyřici je též obsažena látka cannabidiol (CBD), která však na rozdíl od výše zmíněných má antipsychotické účinky a parciálně antagonizuje efekt $\Delta 9$ -THC.^{8,9} V roce 1990 byl objeven specifický receptor pro kanabinoidy,¹⁰ který má vysoké zastoupení v mozkové kůře, mozečku, hipokampu, v bazálních gangliích a v mezolimbickém dopaminergním systému.¹¹ Z klinického hlediska tomu odpovídají intoxikační symptomy fragmentovaného myšlení (kortex), ovlivnění paměti (hipokampus), motorické koordinace (mozeček) a emotivity (euforie zprostředkovaná receptorovou modulací v mezolimbických dopaminergních drahách).¹² Byl popsán kanabinoidní receptor CB1, odpovědný za centrální účinky, a receptor CB2, zastoupený v buňkách imunitního systému. Mechanismem účinku kanabinoidů je agonismus na receptorech CB1 a CB2. V současnosti se uvažuje i o existenci dalších typů kanabinoidních receptorů. Za centrální účinky kanabinoidů jsou zodpovědné především receptory CB1, receptory CB2 jsou naopak bohatě zastoupeny na buňkách imunitního systému. Receptory CB1 jsou lokalizovány jak postsynapticky, tak presynapticky. Presynaptickým mechanismem modulují kanabinoidy vyplavování dalších neurotransmiterů (glutamátu, GABA, dopaminu, acetylcholinu) ze synaptické štěrbin. Podobně i receptory CB1 postsynapticky regulují výdej hlavních neurotransmiterů včetně dopaminu ($\Delta 9$ -THC zvyšuje výdej dopaminu jak v prefrontálním kortexu, tak i v nucleus accumbens), regulují excitabilitu a podílejí se na synaptické plasticitě.^{9,10,13}

Psychotropní efekt zahrnuje euforii, pocit uvolnění, desinhibici, úzkost, někdy agitovanost, často pocit hluboké introspekce, ale také zhoršení úsudku, podezřívavost, paranoiditu, prodloužení reakčního času, změněné vnímání času (zpomalení), někdy zrychlení a zvýšenou nabídku asociací, pocit kvalitní introspekce, časté jsou depersonalizace a derealizace, je zostřené vnímání (barvy a hudba), větší sebedůvěra.^{14,15} Při těžší intoxikaci se mohou objevit iluze (sluchové, zrakové, hmatové), halucinace se zachovanou orientací.¹⁶ Na konci intoxikace dochází k útlumu, objevuje se ospalost a únava.

Hlavním důvodem, proč většina mladých lidí kanabinoidy užívá, je touha zažít „high“: pocity mírné euforie, relaxace a vnímání změny, včetně časového zkrácení a intenzifikace nevšedních zážitků, jako je sledování filmu, poslech hudby, sexuální zážitek.¹⁵ Ve skupině je tento pocit „high“ často doprovázen infekčním smíchem, mnohmluvností a zvýšenou družností.¹⁶ Mezi typické kognitivní změny patří zhoršená krátkodobá paměť a pozornost. Uživatel se ztrácí v příjemném snění a je těžké udržet cílenou

duševní činnost. Motorická koordinace a reakční čas jsou oslabené.^{14,17} Z tělesných příznaků můžeme jmenovat zvýšenou chuť k jídlu a zejména touhu po sladkostech, sucho v ústech, nastříknuté spojivky („červené“ oči), tachykardii, poruchu svalového tonu, porušenou koordinaci pohybů.

Závažnost příznaků z hlediska ohrožení života je zde menší než u jiných skupin návykových látek a intoxikace většinou nevyžadují speciální lékařské postupy. Intoxikace někdy může vést k závažnějším psychopatologickým stavům, kde v závislosti na dávce promínají účinky stimulační, sedativní nebo halucinogenní.¹⁵ Vedoucím znakem jsou různé typy poruch vnímání, když intoxikace zvyšuje senzitivitu k vnějším stimulům.¹⁹ Po vyšších dávkách může dojít k úzkostným až panickým reakcím (bad trips). Jako vedlejší účinky se mohou objevit deprese, úzkost, někdy vztahovčnost či plně rozvinutá psychóza, panická ataka, delirium.

Agitovanost postačí nechat odeznít. Pokud je agitovanost výraznější, pacienta je potřeba observovat.²⁰ Úzkostné stavy odeznívají spontánně nebo lze podat benzodiazepiny nebo nízké dávky antipsychotik. U psychotických příznaků s neklidem pomohou zklidnit incizivní antipsychotika či nízké dávky antipsychotik 2. generace. V dlouhodobé léčbě psychotických poruch jsou však preferována antipsychotika 2. generace.²¹ Ohrožení života lze očekávat jen u polymorbidních pacientů a hlavně nepřímo (nehody). Kouřením lze jen obtížně vyvolat masivní otravy, pravděpodobnější je perorální cesta.¹⁹

Studované farmakologické intervence zkoušely podávání beta-blokátorů, antiarytmik, antagonistů CB-1 a GABA-benzodiazepinových receptorů, antipsychotik a cannabidiolů.²⁰

Intoxikace kanabinoidy narušuje širokou škálu kognitivních a behaviorálních funkcí, které jsou potřebné pro řízení auta nebo obsluhu strojů. Tyto účinky jsou obecně větší, více zjevné a déle přetrvávající v těchto činnostech, které vyžadují trvalou pozornost. Rekreační dávky THC vedou k podobnému narušení výkonu v laboratorních testech a standardizovaných hodnoceních řízení automobilu jako koncentrace alkoholu v krvi mezi 0,7 a 1,0 promile.^{4,22} Je však zatím těžké odhadnout, nakolik tato souvisí s dopravními nehodami. Studie vlivu konopí na výkon při řízení na silnici zjistily jen skromné postižení, protože řidiči intoxikovaní konopím jedou pomaleji a nedovolují si tolik riskovat jako intoxikovaní alkoholem.^{14,23} Na druhé straně kanabinoidy jsou v USA zjišťovány ve vzorcích krve u 4 až 37 % havarujících.^{22–24} Je obtížné rozhodnout, zda lidé s kanabinoidy v krvi jsou zastoupeni mezi oběťmi nehod častěji než ti, kteří je neužívají, protože není známo, jak často lze kanabinoidy nalézt v krvi lidí, kteří nejsou účastníky nehod. Dále, i když kanabinoidy v krvi ukazují na nedávné použití, nemusí to nutně znamenat, že řidič byl pod vlivem kanabinoidů v době nehody. Navíc mnozí řidiči s kanabinoidy v krvi mají také vysokou hladinu alkoholu v krvi; je pak obtížné oddělit účinky konopí od alkoholu. Laboratorní studie však ukazují, že účinky alkoholu a konopí na psychomotorické funkce a jízdní výkon jsou aditivní.^{23–25} Zdá se, že to také potvrzují kontrolované epidemiologické studie, kdy uživatelé konopí jsou účastníky autonehod dvakrát častěji než lidé, kteří konopí neužívají. Tyto důkazy zatím nejsou tak evidentní jako důkazy pro souvislost autonehod s užíváním alkoholu, nicméně ukazují na vysoce pravděpodobnou souvislost.⁴

SYNDROM ZÁVISLOSTI

Po většinu 60. a 70. let minulého století nebylo konopí pokládáno za látku, na kterou by vznikala závislost, protože se nezdálo, že jeho užívání vede k rozvoji tolerance či vysazení ke vzniku výraznějšího abstinenciálního syndromu, jak tomu je u alkoholu či opiátů.^{4,26} Ovšem názory se koncem 70. let a v 80. letech významně změnila díky nové definici závislosti v DSM-III a později i v MKN-10. Nový koncept snižuje důraz na vznik tolerance a rozvoj syndromu z vysazení, ale v kritériích zdůrazňuje nutkání k užití drogy, zúžený repertoár chování díky droze, užívání v situacích, kde to může být riskantní (řízení automobilu), rychlé obnovení závislosti po porušení abstinence, a významné změny ve způsobu života závislého.²⁷ Dnes je zjevné, že závislost na kanabinoidech se rozvíjí^{16,28,29} a může být spojená s celou řadou problémů, např. s respiračními obtížemi, zhoršením kognitivních funkcí (především paměti a pozornosti), problémy s motivací, psychiatrickou komorbiditou, jako je deprese, se sociálními a interpersonálními problémy.²⁸ U většiny uživatelů se však rozvíjí škodlivé užívání THC pouze v případech, že jsou problémy s omezením užívání či vysazením látky, nebo se objevuje psychotická symptomatologie, tehdy mluvíme spíše o závislosti. Vyšší riziko rozvoje závislosti souvisí s nedostatečným akademickým úspěchem, deviantním chováním v dětství a dospívání, neshodami a vzpurností, osobní tísní a nepřízpusobivostí, špatnými vztahy s rodiči, delší dobou užívání, anamnézou závislosti v rodině.⁴ Lidé hledající pomoc při ukončení užívání konopí si nejčastěji stěžují na neschopnost přestat užívat (93 %), špatný pocit z toho, že konopí užívají (87 %), odkládání důležitých činností (86 %), ztrátu sebevědomí (76 %), ztrátu paměti (67 %) a abstinenciální příznaky (51 %). Podobné zkušenosti byly hlášeny u uživatelů v posledních amerických a australských studiích intervencí problémového užívání konopí.^{30,31}

V terapii závislosti na kanabinoidech se osvědčily psychosociální intervence, jako je KBT,^{32–34} léčba posílením motivace, contingency management, a měly by být doporučovány jako první léčebná volba.³⁵ Nicméně rozsáhlá metaanalýza ukázala na nedostatečnou průkaznost efektivity u všech psychosociálních intervencí a nutnost dalších lépe koncipovaných studií.³⁶ Velkým problémem závislosti na kanabisu jsou duální diagnózy, kdy se závislími stávají pacienti nemocní psychickými poruchami.³⁷ V léčbě závislosti na kanabisu byla také zkoušena celá řada farmakologických přístupů (nefazodon, naltrexon, bupropion, divalproex), jediným efektivním léčebným postupem byla substituce perorální formou delta-9-tetrahydrokanabinolu (THC), nicméně je třeba provést ještě další studie, než se tento způsob terapie bude moci použít v praxi.^{19,33,38} Nadějnou látkou je dronabinol, agonista THC, který je podle jediné studie dobře tolerovaný, brání příznakům z vysazení a umožňuje vysazení kanabinoidů.³⁹

SYNDROM Z VYSAZENÍ

Časně kazuistiky příznaků syndromu z vysazení u lidí užívajících konopí byly nyní podpořeny výsledky studií.⁴⁰ To vedlo k vytvoření diagnostických kritérií, která jsou navr-

hována pro klasifikaci DSM-V, kde pacient musí splňovat nejméně 4 z 11 projevů.⁴¹ Ve studiích klinických a neklinických vzorků dlouhodobých uživatelů konopných drog jsou popisovány příznaky z vysazení, jako je nespavost, craving po kanabinoidech, podrážděnost, úzkost, třes aker, pocení, bolesti svalů, nechutenství a deprese.^{28,40,42} U těch, kdo užívali kanabinoidy dlouhodobě, se může také objevit podrážděnost a někdy i agresivita, což by nemělo být zaměňováno např. s poruchou osobnosti. Typicky jsou však projevy méně bouřlivé. Mírný odvykací stav po kanabinoidech je dán tím, že se účinná látka kumuluje v tukové tkáni, odkud se uvolňuje jen zvolna.⁴³ Vzhledem k pomalému vylučování z organismu většinou nevyvolávají těžké odvykací stavy. Pravidelní uživatelé konopí, u kterých byly rychle sníženy dávky konopí po 14 dnech vysokých perorálních dávek THC, si již za 6 hodin stěžovali na stavy „vnitřního neklidu“ a po 12 hodinách referovali o „podrážděnosti, nespavosti, neklidu“.

Specifická léčba syndromu z vysazení neexistuje, většinou není potřebná, lze však využít podávání nízkých dávek antipsychotik. Jedna ze studií ukázala na efekt nefazodonu, který snížil úzkostné příznaky.⁴⁴ Kapsle s minimálním množstvím THC snížily významně abstinenciální příznaky, zatímco podávání valproátu je zhoršilo.⁴⁵ Empiricky se používá při flashbacku a psychických obtížích psychoterapie, dle potřeby případně malé dávky antipsychotik.³⁷ Vhodný je klidový režim a prostřední.

U jedinců, kteří trpí schizofrenií a zároveň jsou závislí na kanabinoidech, je třeba zvýšené pozornosti vzhledem k riziku vzniku syndromu z vysazení, neboť jde o rizikový faktor relapsu psychózy.⁴⁶ Nejčastějšími příznaky u syndromu z vysazení jsou craving, úzkost, pocity nudy, smutku nebo deprese.

SOMATICKÉ KOMPLIKACE UŽÍVÁNÍ MARIHUANY

Kardiovaskulární systém

Za několik minut, maximálně čtvrt hodiny po ingesci nebo kouření konopí, zvýší THC tepovou frekvenci o 20 až 50 %. Zvýšení tepové frekvence může trvat až 3 hodiny.⁵¹ Krevní tlak se zvyšuje, když člověk sedí, a snižuje, když stojí. U mladých zdravých uživatelů nemají tyto kardiovaskulární účinky žádný klinický význam, protože tento účinek se vyvíjí u tolerance na THC a mladé zdravé srdce na tento stres reaguje jen minimálně. Tyto účinky však mohou představovat větší riziko u pacientů s onemocněním srdce. Akutní toxicita konopí, a kanabinoidů obecně, je velmi nízká. V medicínské literatuře nejsou popsány případy fatální otravy konopím.¹⁷ Studie na zvířatech ukazují, že dávka THC potřebná k 50% úmrtnosti u hlodavců je velmi vysoká ve srovnání s jinými léčebnými či rekreačními látkami. Smrtelná dávka se rovněž zvyšuje u druhů, které jsou výše na fylogenetickém stromu, což naznačuje, že u člověka je smrtelná dávka, které by bylo dosaženo kouřením nebo polknutím konopí, nedosažitelná.⁴ Změny, které konopí způsobuje na srdeční frekvenci a krevním tlaku, nemohou ublížit mladým zdravým dospělým, ale mohou působit

nepříznivě u pacientů s hypertenzí, cerebrovaskulárním onemocněním, či koronární aterosklerózou, neboť kouření konopí pro ně může představovat hrozbu, protože zvyšuje zátěž srdce. Studie o vztahu mezi užíváním konopí a infarktem myokardu naznačuje, že akutní kardiovaskulární účinky konopí mohou být život ohrožující dospělým ve středním věku s onemocněním srdce.⁵²

Dýchací soustava

Pravidelné kouření konopí poškozuje fungování velkých dýchacích cest a způsobuje příznaky chronické bronchitidy, jako je kašel, zahlnění a sípání.⁵³ Vzhledem k tomu, že tabákový kouř i konopí obsahují podobné karcinogenní látky, a že tabákový kouř má nepříznivé účinky na dýchací cesty, je pravděpodobné, že chronické užívání konopí také zvyšuje riziko rakoviny dýchacího systému. Chronické užívání konopí kouřením může produkovat histopatologické změny v plicní tkáni takového typu, který předchází rozvoji rakoviny plic.⁵⁴ Obavy z možnosti rakoviny způsobené chronickým kouřením konopí vznikly na základě kazuistik rakoviny dýchacího systému u mladých dospělých s anamnézou těžkého užívání konopí.⁵⁵

Účinky na reprodukci

Chronické podávání THC narušuje reprodukční systémy zvířat obou pohlaví. Dochází ke snížení sekrece testosteronu a produkce spermií, snížení jejich pohyblivosti a životaschopnosti u samců a narušuje se ovulační cyklus u samic. Je však nejisté, zda užívání konopí má podobné účinky i u lidí, protože literatura ani důkazy nejsou zatím dostatečné.^{14,56}

Je pravděpodobné, že užívání konopí během těhotenství má negativní vliv na plod, což vede k menší porodní hmotnosti, možná v důsledku kratšího těhotenství, což vzniká pravděpodobně stejným mechanismem jako u kouření.^{7,14}

Kanabis a dutina ústní

Abuzéři kanabisu vykazují všeobecně horší zdraví v ústní dutině než lidé, kteří kanabinoidy neužívají, a mají zvýšené riziko zubního kazu a nemocí periodontu.⁵⁷ Kouř konopí působí jako karcinogen a je spojen s dysplastickými změnami a prekancerózními změnami v orální mukóze. Abuzéři mají rovněž častější infekce dutiny ústní, pravděpodobně díky imunosupresivnímu účinku. Podávání lokálních anestetik s adrenalinem může vést k prodloužené tachykardii u pacientů, kteří užili kanabinoidy.⁵⁸

PSYCHICKÉ KOMPLIKACE DLOUHODOBÉHO UŽÍVÁNÍ MARIHUANY

Pouze malá část uživatelů konopí užívá drogu pravidelně více let. Vzorec každodenního nebo téměř každodenního užívání po dobu několika let není našťástí častý, ale nese s sebou nejvyšší riziko vzniku nepříznivých somatických a psychických následků. Denním uživatelem konopí je

nejčastěji méně vzdělaný muž, častěji také užívající alkohol a experimentující i s jinými nelegálními drogami, včetně amfetaminu a dalších psychostimulancií, halucino-genů, sedativ a opiátů.^{4,27,47}

Při dlouhodobém užívání se mohou objevit poruchy kognitivních funkcí – zhoršení krátkodobé paměti a koncentrace pozornosti. Mohou se objevit depresivní propady nálady, anxiozita. Pacienti, kteří vyhledávají léčbu závislosti na kanabisu, jsou nejčastěji dlouhodobými pravidelnými uživateli (průměrně 10 let a více) s řadou psychosociálních problémů.^{32,47–50} Nejčastěji zmiňovanými problémy jsou pocity viny/špatnosti z toho, že užívají drogu, neschopnost přestat užívat drogu, odkládání řešení věcí, snížená produktivita, nízká sebevědomost, interpersonální/rodinné problémy, problémy s pamětí či finanční problémy.^{16,35}

Kanabinoidy indukovaná úzkostná porucha

Někteří uživatelé po požití konopí zažijí nepříjemné zkušenosti.¹⁹ Mezi ně patří záchvaty paniky, silná neurčitá úzkost, strach ze zbláznění, depresivní propady, bezmoc a beznaděj.⁵⁹ Nejčasnějším okamžitým účinkem kouření konopí je rostoucí srdeční frekvence o 20 až 50 procent, k čemuž dochází během několika minut až do čtvrt hodiny po zahájení kouření konopí. Může začít také kolísat krevní tlak. To závisí na pozici: krevní tlak se zvyšuje, když člověk sedí, a snižuje, když stojí.⁵¹ Náhlá změna z lehu do stoje může vyvolat posturální hypotenzi a pocit „závratě“ a slabosti, který může vypadat jako opilost. U zdravých mladých uživatelů jsou tyto kardiovaskulární účinky zpravidla klinicky nevýznamné. U disponovaných osob však mohou zesílit obavy, zejména při bušení srdce a pocitech na omdlení, které si pak mohou vykládat jako příznaky vážného tělesného postižení.

Konopí a psychotické příznaky

Kanabinoidy jsou rizikové pro rozvoj nejrůznějších psychotických fenoménů (halucinace, paranoidita), u vulnérabilních jedinců pak kanabinoidy provokovaná psychóza může probíhat již nezávisle na abúzu v podobě onemocnění z okruhu F20.^{60–62} Psychotické příznaky, jako jsou bludy a halucinace, jsou relativně méně časté. Mohou se objevit při vysokých dávkách THC nebo u vnímavých jedinců i po nižších dávkách.^{30,60,63} Vysoké dávky THC mohou vyvolat vizuální a sluchové halucinace, bludy, poruchy myšlení. Kanabisové psychózy jsou hlášeny v tradičních kulturách, jako je Indie, u lidí, kteří užívali konopí masivně. Tato psychóza má tendenci se vrátit poté, co jedinec přestal abstinovat. Existence kanabisové psychózy v západní kultuře je stále předmětem diskuse. V její prospěch svědčí případy psychóz po užívání konopí a malý počet kontrolovaných studií, které udávají charakteristické rozdíly mezi příznaky psychóz po kanabisu a jinými psychózami. Kritici této hypotézy zdůrazňují omylnost klinických rozhodnutí o vzniku, špatně vytvořená kritéria používaná v diagnostice těchto psychóz a nedostatek kontrolovaných studií včetně velké variability příznaků označených jako intoxikační psychóza po kanabinoidech.^{4,58}

Konopí a schizofrenie

Na souvislost mezi schizofrenií a užíváním konopí ukazují klinické i epidemiologické nálezy. Zdá se, že užívání konopních látek může vést ke spuštění schizofrenie a může zhoršovat její průběh.⁶⁴ Pro zhoršování průběhu psychózy svědčí řada prospektivních studií.⁶⁵ Zdá se, že THC může některé pacienty subjektivně krátkodobě uklidňovat a euforizovat, vede však k nárůstu relapsů. Na možné kauzální souvislosti ukazují i biologické proměnné.^{50,34,66} U psychotických poruch dochází k narušení dopaminergního systému. Léky, které zvyšují výdej dopaminu v mezolimbické oblasti, mohou spouštět psychotické příznaky, pokud jsou podávány ve vyšších dávkách, a antipsychotika, která výdej dopaminu snižují, pomáhají psychotické příznaky kontrolovat.³⁴ Kanabinoidy vedou ke zvýšenému uvolňování dopaminu. Švédská studie u branců ukazuje, že užívání konopí precipituje vzplanutí schizofrenie u osob, které vykazovaly vysoké riziko z pohledu osobní či rodinné anamnézy schizofrenie, začínaly s abúzem dříve a užívaly vyšší dávky.^{66,67} Tyto nálezy byly potvrzeny ve čtyřech dalších prospektivních studiích v Izraeli, Nizozemsku a na Novém Zélandu.^{59,68} Tyto studie poskytují silnou podporu pro hypotézu, že užívání konopí, obzvláště při časném počátku užívání, může uspišit rozvoj schizofrenie u vnímavých jedinců. Podle jedné britské studie⁶⁹ lidé s anamnézou těžkého užívání konopí, kteří onemocněli psychózou, měli 10krát vyšší pravděpodobnost, že se v rodinné anamnéze objevila schizofrenie, než lidé s psychózou, kteří neužívají konopí. Je pravděpodobné, že užívání konopí může urychlit rozvoj schizofrenie u ohrožených jedinců, ale je diskutabilní, zda užívání konopí může vyvolat schizofrenii u jedinců, u kterých by k tomu jinak nedošlo. I když tuto možnost vyloučit nejde, není příliš pravděpodobná, a pokud, tak u menšiny případů.^{4,46}

Amotivační syndrom

Po dlouhodobém užívání se může rozvinout amotivační syndrom, jedná se o poruchu kognitivních funkcí, narušenou pozornost, je přítomen apaticko-hypobulický syndrom. Důkazy, že chronické těžké užívání konopí vede k rozvoji amotivačního syndromu, jsou založeny především na případových studiích. Tento syndrom není častý, dokonce i u chronických uživatelů konopí se objevuje relativně zřídka. Je vysvětlován jako důsledek chronické intoxikace závislých uživatelů konopí.^{4,70}

Kognitivní porucha

Skutečnost, že užívání konopí akutně zhoršuje kognitivní funkce, vedla k důvodným obavám, že chronické užívání může vést k narušení kognitivních funkcí. Akutní užití kanabinoidů narušuje psychomotorické zpracování a přesnost,^{71,72} ale účinky u chronických uživatelů kanabinoidů jsou více různorodé.^{73–75} Přehledy studií pacientů s chronickým abúzem kanabisu ukazují na deficity v učení a paměti na nové informace, ne však v dalších kognitivních oblastech.^{56,76} Zdá se však, že vizuospatciální orientace a exekutivní funkce jsou také postiženy.^{56,76,77} To může souviset s narušením schopnosti řídit motorová vozidla.^{78,79}

Akutní užití THC zvyšuje hladiny kortizolu,^{80,81} zatímco chronické podávání THC vede k down-regulaci CBI receptorů⁸², podobnému down-regulaci po chronickém nepredikovatelném stresu nebo po alkoholu.⁴ Tato down-regulace je spojena při hodnocení vazomotorické reakce s narušením schopnosti subjektu párovat při testu relevantní podnět s reakcí a ignorovat podněty, na které reagovat nemá.⁸³ Tento mechanismus může být v pozadí narušeného vizuomotorického fungování u abúzerů kanabisu.⁸⁴ Dostupné důkazy však nenaznačují, že by dlouhodobé těžké užívání konopí vyvolávalo hrubě oslabující poškození kognitivních funkcí u osob, které začaly užívat konopí v dospělém věku, jsou však důkazy o významném poškození kognitivních funkcí u dlouhodobých uživatelů, kteří začali s užíváním v adolescenci.^{70,85} Pokud jde o méně závažné poškození, klinické a experimentální důkazy ukazují, že dlouhodobé užívání konopí může vyvolat jemnější formy narušení kognitivních funkcí v oblastech paměti, pozornosti, psychomotorické rychlosti, poruchy vizuomotorické integrace, a organizace a integrace komplexních informací, a to i u uživatelů, kteří začali užívat kanabinoidy až v dospělosti.⁸⁴ Čím delší je období těžkého užívání konopí, tím výraznější je kognitivní porucha. Protože postižení ve výkonu jsou jemná, není jasné, jak jsou významná pro omezení každodenního fungování. Také není jasné, zda po ukončení užívání jsou tyto změny reverzibilní či nikoliv.

Účinky na rozvoj v adolescenci

Studie provedené s dospívajícími v 70. a 80. letech ukazovaly, že chronické těžké užívání konopí může negativně ovlivnit vývoj dospívajícího v mnoha ohledech. Interpretace těchto nálezů jsou však komplikovány skutečností, že užívání konopí předcházely další nepříznivé ukazatele vývoje, a bylo obtížné určit, zda tyto vývojové a sociální problémy, které předcházely abúzu, nejsou také hlavními příčinami negativních důsledků.⁸⁶ Mezi tyto faktory patří delikvence, špatný prospěch, nonkonformita a špatné přizpůsobení. U amerických adolescentů v 70. a 80. letech abúzu kanabinoidů zpravidla předcházely zkušenosti s alkoholem a tabákem, a až pak se objevilo užívání konopí, které předcházelo použití halucinogenů, amfetaminů a později užívání heroínu a kokainu.⁵ Obecně platí, že čím dřívější je věk prvního abúzu a kratší latence k užití další drogy, tím je pravděpodobnější pokračování v řetězci k dalším drogám. Jaká je role konopí v tomto řetězci, není jasné. Důkazy, že užívání konopí má takový farmakologický účinek, že to zvýší riziko používání další drogy, nejsou v současné době přesvědčivé.^{4,87,88} Spíše jsou věrohodné hypotézy, že u deviantních dospívajících, kteří včas zahájí užívání alkoholu a tabáku, je vysoce pravděpodobné, že uijí další drogy, mezi které patří jako první v řetězci kanabinoidy, které jsou relativně snadno dostupné.⁸⁹ Tito jedinci zpravidla patří do subkultur, kde jsou nedovolené drogy dostupné, a kde je tedy příležitost i povzbuzování časté.

V průřezových studiích u mladých lidí je užívání konopí spojeno s neschopností dokončit středoškolské vzdělání a s významnou pracovní nestabilitou v mladém věku.⁶ Komplikací je, že ti, kteří konopí užívají, mívají menší aspirace ve vzdělání a horší výkony ve škole již před za-

hájením užívání konopí než ti, kteří je neužívají. Pokud jsou tyto rozdíly zohledněny, vztah mezi užíváním konopí a výkonem ve škole či profesí je skromnější. Přesto se však zdá, že nežádoucí účinky pravidelného užívání konopí na vzdělávací činnost jsou důležité, a negativně ovlivňují také výkon ve škole, úroveň dosaženého vzdělání, výběr povolání, úroveň příjmů, výběr partnera a kvalitu života. Zdá se také, že závažné užívání konopí může mít negativní účinky na založení rodiny a celkové duševní zdraví.^{6,16,61}

Flashbacky

O flashbackích jako problému, který následuje po užití či užívání kanabisu, existují případové studie. Vzhledem k tomu, že jde o relativně méně frekventovaný fenomén a často bývá spojen také s dalšími intoxikacemi (alkohol, benzodiazepiny) nebo komplikujícími skutečnostmi (např. doba po rozchodu s partnerem), je obtížné vyvodit jasnější závěry o vztahu mezi těmito příznaky a užíváním konopí. Je také těžké říci, zda nesouvisí s předávkováním, interakcí s dalšími drogami nebo zda k nim nedošlo u vulnerabilních jedinců (nesoucích si např. zážitky zneužívání a disociace od dětství).

TERAPEUTICKÉ ÚČINKY KANABINOIDŮ

Pokud mají kanabinoidy a konopí místo v léčbě, tak je to v první řadě z důvodu úlevy od příznaků, nikoliv kauzální

léčby základních onemocnění. Nejčastější potíže, pro které by mohly být podávány, jsou pro symptomatickou úlevu od nevolnosti a zvracení způsobeného protinádorovou chemoterapií, ztrátě chuti k jídlu u AIDS, u svalových křečí, poruch hybnosti a chronické bolesti u neurologických poruch. Nejčastěji zmiňovanými kandidáty na lékařské užívání konopí jsou dystonie, Huntingtonova choroba, Parkinsonova choroba a Touretteův syndrom. Existují důkazy, že konopí je užitečné při léčbě těchto pohybových poruch.⁹⁰ Objev kanabinoidních receptorů dává příležitost vytvářet nové syntetické molekuly působící na kanabinoidní receptory a tím i nová nadějná léčiva pro léčbu těchto závažných onemocnění mozku.

ZÁVĚR

Přestože v poslední době byla popsána řada účinků konopí v léčbě některých závažných tělesných onemocnění, je důležité mít stále na mysli, že užívání konopí může mít negativní zdravotní účinky. Akutní psychotické příznaky vyvolává užití konopí jen velmi vzácně, nicméně u citlivých jedinců se mohou objevit, zejména pak po vysokých dávkách. Na konopí může vzniknout závislost, mohou se objevit příznaky z vysazení, kam patří úzkostnost, insomnie, poruchy chuti k jídlu i depresivní stavy. U chronických uživatelů konopí byly zjištěny změny ve fungování mozku, zejména pokud užívání začalo v časném věku, je chronické a trvá dlouhodobě. Užívání konopí může spustit psychotickou epizodu nebo zhoršovat její příznaky.

LITERATURA

- Csémy L, Sadílek P, Sovinová H, Lejčková P. ESPAD 03 – „Evropská školní studie o alkoholu a jiných drogách. Česká republika, 2003 – přehled hlavních výsledků“ (ESPAD 03 – The European School Survey on Alcohol and Other Drugs); 2003.
- Trojáčková A: Návykové látky – postoje a zkušenosti studentů vysokých škol – disertační práce, obhájeno 26. 6. 2007.
- EMCDDA. Komorbidita: užívání drog a duševní poruchy. Drugs in Focus, 14. Lisabon, EMCDDA 2004.
- Hall W a Degenhardt L. Cannabis-related disorders. In: Sadock BJ, Sadock VA (eds.). Kaplan & Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry, 8th edition, Lippincott Williams & Wilkins 2005; 1212–1221.
- Bachman JG, Wadsworth KN, O'Malley PM, Johnston L, Schulenburg J. Smoking, Drinking and Drug Use in Young Adulthood. Mahwah, New Jersey: Lawrence Erlbaum Associates; 1997.
- Lynskey M, Hall W. The effects of adolescent cannabis use on educational attainment: a review. Addiction 2000; 95 (11): 1621–1630.
- Hall W, Johnston L, Donnelly N. The epidemiology of cannabis use and its consequences. In: Kalant H, Corrigal W, Hall W, Smart R (eds.). The Health Effects of Cannabis. Toronto: Addiction Research Foundation; 1999.
- Ashton CH. Pharmacology and effects of cannabis: a brief review. Br J Psychiatry 2001; 178: 101–106.
- Grotenhermen F. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of cannabinoids. Clin Pharmacokinet 2003; 42 (4): 327–360.
- Bidaut-Russell M, Devane WA, Howlett AC. Cannabinoid receptors and modulation of cyclic AMP accumulation in the rat brain. Journal of Neurochemistry 1990; 55 (1): 21–55.
- Jager G, Kahn RS, Van Den Brink W, Van Ree JM, Ramsey NF: Longterm effects of frequent cannabis use on working memory and attention: an fMRI study. Psychopharmacology (Berl) 2006; 185 (3): 358–368.
- Gardner EL. Cannabinoid interactions with brain reward systems – the neurobiological basis of cannabinoid abuse. In: Murphy L, Bartke A (eds.): Marijuana/cannabinoids neurology and neurophysiology. Boca Raton, FL. CRC Press, 1992; 275–336.
- Rodríguez de Fonseca F, Del Arco I, Bermudez-Silva FJ, Bilbao A, Cippitelli A, Navarro M. The endocannabinoid system: physiology and pharmacology. Alcohol Alcohol 2005; 40 (1): 2–14.
- 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 May; 36 (5): 219–227.

15. Stephens RS. Cannabis and hallucinogenes. In: McCrady BS, Epstein EE (eds.): Addictions: A comprehensive guidebook. New York – Oxford, Oxford University Press, 1999; 121–140.
16. Swift W, Hall W, Didcott P, Reilly D. Patterns and correlates of cannabis dependence among long-term users in an Australian rural area. *Addiction* 1998; 93 (8): 1149–1160.
17. Kalant H, Corrigal W, Hall W, Smart R (eds.). *The health effects of cannabis*. Toronto: Addiction Research Foundation; 1999.
18. Mezinárodní klasifikace nemocí. 10. revize. Duševní poruchy a poruchy chování: Diagnostická kritéria pro výzkum. Přeloženo z anglického originálu. Praha, Psychiatrické centrum 1996; Zprávy č. 134.
19. Jeřábek P. Duševní poruchy vyvolané účinkem psychoaktivních látek. In: Praško J, Látalová K, Ticháčková A, Stárková L (eds.). *Klinická psychiatrie*. Praha: Tegis; 2011: 152–191.
20. Crippa JA, Derenusson GN, Chagas MH, Atakan Z, Martín-Santos R, Zuardi AW, Hallak JE. Pharmacological interventions in the treatment of the acute effects of cannabis: a systematic review of literature. *Harm Reduct J* 2012; 9 (1): 7. doi: 10.1186/1477-7517-9-7.
21. Mainerová B, Šmoldasová J, Praško J. Duševní poruchy a poruchy chování vyvolané účinkem psychoaktivních látek. In: Praško J, Látalová K (eds.). *Psychiatrie pro primární péči*. Mladá fronta; 2013: 302–340.
22. Hall W, Babor T. Cannabis and public health: assessing the burden. *Addiction* 2000; 95 (4): 485–490.
23. Mura P, Kintz P, Ludes B, Gaulier JM, Marquet P, Martin-Dupont S, Vincent F, Kaddour A, Gouille JP, Nouveau J, Moulisma M, Tilhet-Coartet S, Pourrat O. Comparison of the prevalence of alcohol, cannabis, and other drugs between 900 injured drivers and 900 control subjects: results of a French collaborative study. *Forensic Sci Int* 2003; 133 (1–2): 79–85.
24. Gerberich SG, Sidney S, Braun BL, Tekawa IS, Tolan KK, Quesenberry CP. Marijuana use and injury events resulting in hospitalization. *Ann Epidemiol* 2003; 13 (4): 230–237.
25. Smiley A. Marijuana. On road and driving simulator studies. In: Kalant H, Corrigal W, Hall W, Smart R (eds.). *The Health Effects of Cannabis*. Toronto: Addiction Research Foundation; 1999.
26. Anthony JC, Helzer JE. Syndromes of drug abuse and dependence. In: Robins LN, Regier DA (eds.). *Psychiatric Disorders in America*. New York: Free Press, MacMillan; 1991.
27. Warner LA, Kessler RC, Hughes M, Anthony JC, Nelson CB. Prevalence and correlates of drug use and dependence in the United States. Results from the National Comorbidity Survey. *Arch Gen Psychiatry*. 1995 Mar; 52 (3): 219–229.
28. Budney AJ, Moore BA. Development and consequences of cannabis dependence. *J Clin Pharmacol* 2002; 42 (11suppl): 28S–33S.
30. Hall W. The public health implications of cannabis use. *Aust N Z J Pub Health* 1995; 19 (3): 235–242.
31. Degenhardt L, Hall W. The association between psychosis and problematic drug use among Australian adults: findings from the National Survey of Mental Health and Well-being. *Psychol Med* 2001; 31 (4): 659–668.
32. Copeland J, Swift W, Roffman R, Stephens R. A randomized controlled trial of brief cognitive-behavioral interventions for cannabis use disorder. *J Subst Abuse Treat* 2001; 21 (2): 55–64.
33. Benyamina A, Lecacheux M, Blecha L, Reynaud M, Lukasiewicz M. Pharmacotherapy and psychotherapy in cannabis withdrawal and dependence. *Expert Rev Neurother* 2008; 8 (3): 479–491.
34. Baker AL, Hides L, Lubman DI. Treatment of cannabis use among people with psychotic or depressive disorders: a systematic review. *J Clin Psychiatry* 2010; 71 (3): 247–254.
35. Moore BA, Bowden-Jones H, Budney AJ, Velleman RD. Treatment of cannabis dependence. In: Tyrer P, Silk KR (eds.). *Cambridge Textbook of Effective treatments in Psychiatry*. Cambridge: Cambridge University Press 2008; 413–421.
36. Cleary M, Hunt G, Matheson S, Siegfried N, Walter G. Psychosocial interventions for people with both severe mental illness and substance misuse. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; (1): CD001088.
37. Popov P, Nešpor K. Závislost na návykových látkách. In: Raboch J, Anders M, Praško J, Hellerová P (eds.). *Psychiatrie. Doporučené postupy psychiatrické péče II*. Česká psychiatrická společnost 2006; 38–53.
38. Paleníček T, Janů L, Duška F, Nešpor K. Návykové nemoci. In: Seifertová D, Praško J, Horáček J, Hoschl C (eds.). *Postupy v léčbě psychických poruch*. Praha: Medical Tribune; 2008: 41–78.
39. Levin FR, Mariani JJ, Brooks DJ, Pavlicova M, Cheng W, Nunes EV. Dronabinol for the treatment of cannabis dependence: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Drug Alcohol Depend* 2011; 116 (1–3): 142–150.
40. Chung T, Martin CS, Cornelius JR, Clark DB. Cannabis withdrawal predicts severity of cannabis involvement at 1-year follow-up among treated adolescents. *Addiction* 2008; 103 (5): 787–799.
41. Gorelick DA, Levin KH, Copersino ML, Heishman SJ, Liu F, Boggs DL, Kelly DL. Diagnostic criteria for cannabis withdrawal syndrome. *Drug Alcohol Depend* 2012; 123 (1–3): 141–147.
42. Haney M. The marijuana withdrawal syndrome: diagnosis and treatment. *Curr Psychiatry Rep* 2005; 7 (5): 360–366.
43. Nešpor K. Závislost na návykových látkách. In: Seifertová D, Praško J, Hoschl C (eds.). *Postupy v léčbě psychických poruch*. Medical Tribune, Anepra 2004: 20–44.
44. Haney M, Hart CL, Ward AS, Foltin RW. Nefazodone decreases anxiety during marijuana withdrawal in humans. *Psychopharmacology (Berl)* 2003; 165 (2): 157–165.
45. Haney M, Hart CL, Vosburg SK, Nassar J, Bennett A, Zubarán C, Foltin RW. Marijuana withdrawal in humans: effects of oral THC or divalproex. *Neuropsychopharmacology* 2004; 29 (1): 158–170.
46. Boggs DL, Kelly DL, Liu F, Linthicum JA, Turner H, Schroeder JR, McMahon RP, Gorelick DA. Cannabis withdrawal in chronic cannabis users with schizophrenia. *J Psychiatr Res* 2013 Feb; 47 (2): 240–245.
47. Budney AJ, Radonovich KJ, Higgins ST, Wong CJ. Adults seeking treatment for marijuana dependence: a comparison with cocaine-dependent treatment seekers. *Exp Clin Psychopharmacol* 1998; 6 (4): 419–426.
49. Stephens RS, Roffman RA, Simpson EE. Adult marijuana users seeking treatment. *J Consult Clin Psychol* 1993; 61 (6): 1100–1104.
50. Fernández-Artamendi S, Fernández-Hermida JR, Secades-Villa R, Garcia-Portilla P. Cannabis and mental health. *Actas Esp Psiquiatr* 2011; 39 (3): 180–190.
51. Cheshier G, Hall W. Effects of cannabis on the cardiovascular and gastrointestinal systems. In: Kalant H, Corrigal W, Hall W, Smart R (eds.). *The Health Effects of Cannabis*. Toronto: Centre for Addiction and Mental Health; 1999: 435–458.
52. Mittleman MA, Lewis RA, Maclure M, Sherwood JB, Muller JE. Triggering myocardial infarction by marijuana. *Circulation* 2001; 103 (23): 2805–2809.
53. Tashkin D. Effects of cannabis on the respiratory system. In: Kalant H, Corrigal W, Hall W, Smart R (eds.).

- The Health Effects of Cannabis. Toronto: Addiction Research Foundation; 1999.
54. Hall W, MacPhee D. Cannabis use and cancer. *Addiction* 2002; 97 (3): 243–247.
 55. Hall W, Solowij N. The adverse effects of cannabis use. *Lancet* 1998; 352 (9140): 1611–1616.
 56. Fattore L, Fratta W. How important are sex differences in cannabinoid action? *Br J Pharmacol* 2010; 160 (3): 544–548.
 57. Maloney WJ. Significance of cannabis use to dental practice. *NY State Dent J* 2011; 77 (3): 36–39.
 58. Cho CM, Hirsch R, Johnstone S. General and oral health implications of cannabis use. *Aust Dent J* 2005; 50 (2): 70–74.
 59. 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 (5): 219–227.
 60. Hall W, Degenhardt L. Cannabis and psychosis. *Aust N Z J Psychiatry* 2000; 34 (1): 26–34.
 61. Wu LT, Gersing K, Burchett B, Woody GE, Blazer DG. Substance use disorders and comorbid Axis I and II psychiatric disorders among young psychiatric patients: findings from a large electronic health records database. *J Psychiatr Res* 2011; 45 (11): 1453–1462.
 62. Gururajan A, Manning EE, Klug M, van den Buuse M. Drugs of abuse and increased risk of psychosis development. *Aust N Z J Psychiatry* 2012 Dec; 46 (12): 1120–1135.
 63. Iyalomhe GB. Cannabis abuse and addiction: a contemporary literature review. *Niger J Med* 2009; 18 (2): 128–133.
 64. Linszen DH, Dingemans PM, Lenior ME. Cannabis abuse and the course of recent-onset schizophrenic disorders. *Arch Gen Psychiatry* 1994; 51 (4): 273–279.
 65. Katz G, Durst R, Shufman E, Bar-Hamburger R, Grunhaus L. Cannabis abuse and severity of psychotic and affective disorders in Israeli psychiatric inpatients. *Compr Psychiatry* 2010; 51 (1): 37–41.
 66. Ben Amar M, Potvin S. Cannabis and psychosis: what is the link? *J Psychoactive Drugs* 2007; 39 (2): 131–142.
 67. Andreasson S, Allebeck P, Engstrom A, Rydberg U. Cannabis and schizophrenia: a longitudinal study of Swedish conscripts. *Lancet* 1987; 2 (8574): 1483–1486.
 68. Fergusson DM, Horwood JL, Swain-Campbell NR. Cannabis dependence and psychotic symptoms in young people. *Psychol Med* 2003; 33 (1): 15–21.
 69. Arseneault L, Cannon M, Poulton R, Murray R, Caspi A, Moffitt TE. Cannabis use in adolescence and risk for adult psychosis: longitudinal prospective study. *BMJ*. 2002; 325 (7374): 1212–1213.
 70. Bartholomew J, Holroyd S, Heffernan TM. Does cannabis use affect prospective memory in young adults? *J Psychopharmacol* 2010; 24 (2): 241–246.
 71. Hunault CC, Mensinga TT, Böcker KB, Schipper CM, Kruidenier M, Leenders ME, de Vries I, Meulenbelt J. Cognitive and psychomotor effects in males after smoking a combination of tobacco and cannabis containing up to 69 mg delta-9-tetrahydrocannabinol (THC). *Psychopharmacology* 2009; 204 (1): 85–94.
 72. Roser P, Gallinat J, Weinberg G, Juckel G, Gorynia I, Stadelmann AM. Psychomotor performance in relation to acute oral administration of Delta9-tetrahydrocannabinol and standardized cannabis extract in healthy human subjects. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2009; 259 (5): 284–292.
 73. Chang L, Chronicle EP. Functional imaging studies in cannabis users. *Neuroscientist* 2007; 13 (5): 422–432.
 74. Chang L, Yakupov R, Cloak C, Ernst T. Marijuana use is associated with a reorganized visual-attention network and cerebellar hypoactivation. *Brain* 2006; 129 (Pt 5): 1096–1112.
 75. Solowij N, Battisti R. The chronic effects of cannabis on memory in humans: a review. *Curr Drug Abuse Rev* 2008; 1 (1): 81–98.
 76. Lundqvist T. Imaging cognitive deficits in drug abuse. *Curr Top Behav Neurosci* 2010; 3: 247–275.
 77. Martín-Santos R, Fagundo AB, Crippa JA, Atakan Z, Bhattacharyya S, Allen P, Fusar-Poli P, Borgwardt S, Seal M, Busatto GF, McGuire P. Neuroimaging in cannabis use: a systematic review of the literature. *Psychol Med* 2010; 40 (3): 383–398.
 78. Ramaekers JG, Berghaus G, van Laar M, Drummer OH. Dose related risk of motor vehicle crashes after cannabis use. *Drug Alcohol Depend* 2004; 73 (2): 109–119.
 79. Weinstein A, Brickner O, Lerman H, Gremland M, Bloch M, Lester H, Chisin R, Sarne Y, Mechoulam R, Bar-Hamburger R, Freedman N, Even-Sapir E. A study investigating the acute dose-response effects of 13 mg and 17 mg delta 9-tetrahydrocannabinol on cognitive-motor skills, subjective and autonomic measures in regular users of marijuana. *J Psychopharmacol* 2008; 22 (4): 441–451.
 80. Ranganathan M, Braley G, Pittman B, Cooper T, Perry E, Krystal J, D'Souza DC. The effects of cannabinoids on serum cortisol and prolactin in humans. *Psychopharmacology (Berl)* 2009; 203 (4): 737–744.
 81. Taber KH, Hurley RA. Endocannabinoids: stress, anxiety, and fear. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2009; 21 (2): 109–113.
 82. Romero J, Garcia-Palomero E, Castro JG, Garcia-Gil L, Ramos JA, Fernandez-Ruiz JJ. Effects of chronic exposure to delta9-tetrahydrocannabinol on cannabinoid receptor binding and mRNA levels in several rat brain regions. *Brain Res Mol Brain Res* 1997; 46 (1–2): 100–108.
 83. Colzato LS a Hommel B. Cannabis, cocaine, and visuomotor integration: evidence for a role of dopamine D1 receptors in binding perception and action. *Neuropsychologia* 2008; 46 (5): 1570–1575.
 84. King RG, Ernst T, Deng W, Stenger A, Gonzales RMK, Nakama H, Chang L. Altered brain activation during visuomotor integration in chronic active cannabis users: relationship to cortisol levels. *The Journal of Neuroscience* 2011; 31 (49): 17923–17931.
 85. Lekitsos CG, Garrett E, Liang KY, Anthony JC. Cannabis use and cognitive decline in persons under 65 years of age. *Am J Epidemiol*. 1999; 149 (9): 794–800.
 86. Fergusson DM, Horwood LJ. Does cannabis use encourage other forms of illicit drug use? *Addiction* 2000; 95 (4): 505–520.
 87. Morral AR, McCaffrey DE, Paddock SM. Reassessing the marijuana gateway effect. *Addiction* 2002; 97 (12): 1493–1504.
 88. Hall W, Pacula R. Cannabis use and dependence: Public Health and Public Policy. Cambridge University Press; 2003.
 89. Lynskey MT, Heath AC, Bucholz KK, Slutske WS. Escalation of drug use in early-onset cannabis users versus co-twin controls. *JAMA*; 2003; 289 (4): 427–433.
 90. Zajicek J, Fox P, Sanders H, Wright D, Vickery J, Nunn AQ, Thompson A. Cannabinoids for treatment of spasticity and other symptoms related to multiple sclerosis (CAMS) study: multicenter randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2003; 362 (9395): 1517–1526.