

קנביס: השפעות גופניות ונפשיות והטיפול בהתמכרות לסם

דניאל פיינגולד ואביב וינשטין

רקע: קנביס הוא הסם הפופולרי ביותר בעולם. צעירים רבים בעולם המערבי מתנסים בשימוש בקנביס, בעיקר בגיל ההתבגרות והבגרות הצעירה. כ-10% מהם יהפכו למשתמשים קבועים, וכ-20%-30% למשתמשים מזדמנים.

מטרת המאמר: לסקור מחקרים עכשוויים על השפעות גופניות ופסיכולוגיות של קנביס והטיפול בהתמכרות לסם.

שיטת המחקר: סקירת ספרות מ-20 השנים האחרונות באמצעות חיפוש במאגר המידע המדעי PubMed.

ממצאים: מחקרים הראו קשר בין שימוש קבוע ומתמשך בקנביס לבין פגיעה ומוות בתאונות דרכים, מחלות בדרכי הנשימה ומשקל נמוך של ילודים לאימהות שצרכו קנביס. כמו כן נמצאו עדויות לפגיעה קוגניטיבית ארוכת-טווח וסיכון מוגבר לפיתוח הפרעות נפשיות, וביניהן סכיזופרניה, הפרעה דו-קוטבית, חרדה והתמכרות לקנביס. ישנם דיווחים על עלייה ניכרת בדרישה לטיפול בהתמכרות לקנביס. מרבית המשתמשים הקבועים בקנביס שיתחילו טיפול יתקשו להימנע מחזרה לשימוש בסם. לצד טיפול תרופתי בטיפול בהתמכרות לקנביס, טיפול קוגניטיבי-התנהגותי נמצא יעיל ביותר בטיפול בהתמכרות לקנביס, והוא כולל שיטות לבירור המוטיבציה לשינוי והגברתה, לשינוי התנהגותי ומניעת חזרה לשימוש, לצד פיתוח אסטרטגיות התמודדות חלופיות. הסקירה כללה נושאים נוספים כגון קנביס סינתטי, שימושים רפואיים לקנביס וקנביס בישראל.

מסקנות והשלכות לפרקטיקה ולמדיניות: השימוש בקנביס צריך להישקל לנוכח הסכנות הטמונות בו למתבגרים ולמבוגרים צעירים, למרות התרומה החיובית של קנביס רפואי לטיפול בבעיות רפואיות.

מילות מפתח: קנביס, מחלות נפשיות, טיפול קוגניטיבי התנהגותי, טיפול תרופתי, קנביס סינתטי, קנביס רפואי

מבוא

קנביס הוא הסם הפופולרי ביותר בעולם. צעירים רבים בעולם המערבי מתנסים בשימוש בקנביס, בעיקר בגיל ההתבגרות והבגרות הצעירה, וחלקם יהפכו למשתמשים מזדמנים או קבועים. העניין בהשפעות קצרות-הטווח וארוכות-הטווח של השימוש בקנביס גבר עם העיסוק בסוגיית הליגליזציה של הסם. המאמר סוקר את הידע המחקרי על דרכי הצריכה של הסם, ההשפעות הגופניות, הנפשיות והתפקודיות על המשתמשים, דרכי הטיפול במתמכרים, והמצב בישראל.

הסם קנביס

קנביס הוא הסם הפופולרי ביותר בעולם בקרב מתבגרים ומבוגרים כאחד (Hall & Degenhardt, 2009; Volkow et al., 2016). על פי דוח של משרד האו"ם לסמים ופשע (United Nations Office on Drugs and Crime — UNODC, 2016), כ-4% מאוכלוסיית המבוגרים בעולם השתמשו בקנביס במהלך החיים. בארצות-הברית בלבד, 11% מהאוכלוסייה, שהם כ-36 מיליון מבוגרים, השתמשו בקנביס לפחות פעם אחת בעבר (UNODC, 2016).

קנביס כסם מיוצר מהצמח הנקבי של קנביס סטיבה. החומרים הפעילים בקנביס נקראים קנבינואידים. הקנבינואיד הפסיכו-אקטיבי (משנה תודעה) העיקרי בקנביס הוא Δ -9 tetra-hydro-cannabinol (THC). הוא מפעיל קולטנים מסוג CB_1 ו- CB_2 במוח, שהפעלתם גורמת להשפעה העיקרית של הסם (Ashton, 2001; Gaoni & Machoulam, 1964; Pertwee, 2005). THC נמצא בריכוז גבוה בעלים, בעלים התחתונים, בגזע ובזרעים של הצמח. קנביס בריכוז עד 5% מיוצר מהעלים ומהתפרחת העליונה. חשיש הוא מיצוי מרוכז יותר ועשוי להכיל 2%-20% THC, ואילו שמן חשיש מכיל 15%-50% THC. סיגריה טיפוסית ("ג'וינט") מכילה 0.1-0.4 גרם קנביס (van der Pol et al., 2014). מנה בת 2-3 מיליגרם THC מספיקה לגרום לאופוריה במשתמשים מזדמנים, אולם מעשנים קבועים יזדקקו ל-5 מיליגרם או יותר להשגת אותה השפעה (NIDA, 2018). המשתמשים מתארים את הפסיכו-אקטיביות של קנביס כאופוריה, רגיעה ותחושה נעימה באופן כללי (Ashton, 2001; Hall & Degenhardt, 2009).

נוסף ל-THC יש בצמח הקנביס חומרים נוספים שאינם פסיכו-אקטיביים. הידוע בהם הוא Cannabidiol (CBD) (Huffman, Bushell, Miller, Wiley, & Martin, 1997; Rhee et al., 2002; Pertwee, 2005), הממתן את ההשפעות הפסיכו-אקטיביות של THC ונחשב מסייע בתהליכי הגנה והחלמה של הגוף; אך בדרך כלל נמצא בריכוז נמוך מאוד בקנביס לשימוש למטרות פנאי, לעומת ריכוז THC בחומר

זה (Lorenzetti, Solowij, & Yücel, 2016; Mechoulam, Peters, Murillo- (Rodriguez, & Hanus, 2007).

קולטנים של קנבים במוח

הקנבינואידים פועלים על קולטנים מסוימים המפוזרים במוח וקשורים בתפקוד קוגניטיבי, זיכרון, תגמול, תפיסת כאב, קואורדינציה מוטורית וויסות התנהגויות אכילה. הקנבינואידים, ובעיקר THC, מפעילים קולטנים אלה בעוצמה ומשך גבוהים מהרגיל, מכאן ההשפעה שיש לקנבים על תפיסה, כאב, תיאבון ועוד.

דפוסי הצריכה של קנבים

צעירים רבים בעולם המערבי מדווחים על שימוש בקנבים. רובם מדווחים על שימוש זמני, ומפסיקים עד אמצע שנות העשרים שלהם. מיעוטם ממשיכים להשתמש מעבר לשנים אלה. סקר משנת 2016 שנערך בארצות-הברית הראה שכ-6.5% מהמתבגרים בגיל 12 עד 17 השתמשו בקנבים באופן קבוע; בגיל 18 עד 25 כ-20.8% דיווחו על שימוש קבוע, ובגיל 26 ומעלה כ-7.2% דיווחו על שימוש קבוע (Substance Abuse and Mental Health Services Administration — SAMHSA, 2017). רוב המשתמשים הקבועים בקנבים הם גברים בעלי רמת השכלה תיכונית. שימוש באלכוהול, בטבק, בסמי מרץ, בחומרים מרגיעים ובאופיאטים שכיח בחלק מאוכלוסייה זו. כיוון שהמינון של THC בקנבים הנצרך אינו ידוע, מציב השימוש היומי בקנבים את המשתמשים בסיכון לבעיות בריאותיות ופסיכולוגיות.

השפעות קצרות-טווח של שימוש בקנבים

בטווח הקצר, שימוש בקנבים גורם לאופוריה ולרגיעה, לשינוי במצבי תפיסה, לתחושת זמן מעוותת ולהעצמה של התנסות חושית כמו אכילה, צפייה בסרטים והאזנה למוזיקה. כאשר משתמשים בו בהקשר חברתי הוא גורם לצחוק מדבק ולפטפטת. תחת השפעת קנבים נפגעים הזיכרון לטווח קצר, היכולת המוטורית, זמן התגובה ופעילות הדורשת מיומנות. תופעות לוואי שכיחות ביותר של שימוש מזדמן בקנבים הן חרדה והתקפי פניקה. על השפעות אלו מדווחים אנשים המשתמשים לראשונה בסם, והן גורם שכיח להפסקת השימוש. משתמשים קבועים עשויים לדווח על תופעה דומה כאשר הם מגדילים את תדירות השימוש או את ריכוז החומר הפעיל. עישון או צריכת קנבים בדרכי העיכול מגבירים את קצב הלב ב-20%-50% תוך כמה דקות, והאפקט עשוי להימשך עד 3 שעות. לתופעות אלו אין השלכות משמעותיות בקרב משתמשים צעירים, מכיוון שהם מפתחים סבילות. רעילות הקנבים היא נמוכה ואין מקרים מדווחים של מוות ממנת יתר; אך יש עדויות לכך שנהיגה תחת השפעה של קנבים מגבירה את הסיכון לפציעה ומוות בתאונת דרכים (Pope, Gruber, Hudson, 2017).

(Huestis, & Yurgelun-Todd, 2001). במחקרי מעבדה נמצא כי קנבים גורם לפגיעה קצרת-טווח בכמה יכולות תפקודיות, כגון קואורדינציה מוטורית ותפקוד ביצועי, והשפעה זו גוברת עם עלייה במינון של CHT (Asmaro, Carolan, & Liotti, 2013; D'Souza et al., 2004; Gorelick et al., 2013). מחקר מטא-אנליזה עדכני הראה כי לא היו הבדלים מובהקים בין משתמשי קנבים לבין לא-משתמשים לאחר הינזרות של 72 שעות (Scott et al., 2018), מכאן שהפגיעה הקוגניטיבית הנובעת משימוש בקנבים היא ברובה חולפת. אולם במקרים מסוימים שימוש קצר-מועד או אפילו חד-פעמי בקנבים עשוי להוביל להתפרצותה של הפרעה פסיכוטית ולהחמרה של הפרעה דיכאונית עד לכדי אובדנות פעילה (Shufman & Witztum, 2000).

השפעות ארוכות-טווח של שימוש בקנבים

השפעת קנבים על פעילות קוגניטיבית והמוח

מחקרים הראו קשר בין שימוש קבוע ומתמשך בקנבים לבין פגיעה קוגניטיבית ארוכת-טווח (Bossong, Jager, Bhattacharyya, & Allen, 2014; Broyd, van Hell, Beale, Yücel, & Solowij, 2016; Solowij & Battisti, 2008; Volkow et al., 2016), עם זאת יש עדויות כי השפעה זו עשויה להיעלם עם הפסקת השימוש בקנבים (Pope et al., 2001). שימוש קבוע בקנבים עלול לגרום גם לפגיעה בלתי הפיכה ביכולות של קשב, זיכרון לטווח קצר ולמידה, במיוחד כאשר השימוש החל בגיל צעיר. צרכני קנבים שהתחילו להשתמש לפני גיל 17 הראו גם ירידה בגודל המוח ובאחוז התאים האפורים. מחקר העוסק בקשר בין שימוש בקנבים ליכולת קוגניטיבית של צעירים הוא חשוב, מכיוון שחלק מיכולות אלה, כמו סריקה חזותית וקבלת החלטות, ממשיכות להתפתח גם בגיל 12-15 והן רגישות לשימוש בקנבים. מחקר שנערך ב-1999 מצא כי גיל תחילת השימוש בקנבים ניבא במדויק פגיעה ביכולת של סריקה חזותית. במחקר נמצא כי תחילת השימוש לפני גיל 16, אולם לא אחרי גיל 16, ניבאה פגיעה ניכרת בזמן התגובה במטלה זו. על פי ממצאים אלה שימוש בקנבים לפני גיל 16 עלול להוליך לפגיעה ניכרת ביכולת הקשב, והיא תימשך בגיל מבוגר. כנראה מדובר בתקופה של בשילה מוחית שבמהלכה המוח חשוף יותר לשינויים בעקבות שימוש בקנבים (Ehrenreich et al., 1999).

השפעות ארוכות-טווח נוספות

נמצא קשר חזק בין שימוש בקנבים ובין עלייה בסיכון להפרעות בדרכי הנשימה. נמצא סיכון למשקל ירוד של ילודים לאימהות שהשתמשו בקנבים (National Academies of Sciences, Engineering and Medicine, 2017). כמו כן נמצא קשר בין שימוש כבד בקנבים בבני נוער ומבוגרים צעירים לבין סיכון מוגבר לנשימה מלימודים

ואי-יציבות בעבודה. משתמשים קבועים בקנבים (בני 25) הראו תגובה מופחתת של המערכת הלימבית (אמיגדלה-אנטריור סינגולייט) לפרצופים המראים שמחה וחרדה — ממצא המעיד על בעיות בעיבוד רגשות, וייתכן על בעיות בתקשורת רגשית. עם זאת האפקט נחלש אם מתחשבים בהישגים נמוכים לפני השימוש בקנבים (Gruber, Rogowska, & Yurgelun-Todd, 2009).

אומנם יש ראיות לקשר בין שימוש בקנבים ובין פגיעה ביכולת להקים משפחה, קשיים נפשיים ובעיות עם החוק, אך יש הטוענים כי תופעות אלו קשורות לגורמים אחרים, ללא קשר לקנבים. יש לשים לב אם בעיות אלה היו קיימות עוד לפני השימוש. יש גם ראיות שהשימוש בקנבים מוליך לשימוש בסמים קשים אחרים, אבל ממצאים אלו שנויים במחלוקת.

יש עדויות לכך ששימוש בקנבים גורם לסיכון מוגבר לפיתוח או להחמרה של הפרעות נפשיות, וביניהן חרדה (Crippa et al., 2009; Hill, 2017), הפרעה דו-קוטבית (Weinstock, Gaudiano, Wenzel, Epstein-Lubow, & Miller, 2016), סכיזופרניה (Di Forti et al., 2015; Lorenzetti et al., 2016; Volkow et al., 2016) והתמכרות לקנבים. הממצאים על הקשר בין שימוש בקנבים ובין הסיכון לפתח דיכאון סותרים זה את זה (Degenhardt, Hall, & Lynskey, 2003; Feingold, Weiser, Rehm, & Lev-Ran, 2015).

קנבים ופסיכוזה

בטווח הקצר, מינון גבוה של THC עלול לגרום לבלבול, אמוג'יה, הזיות, פרנויה, חרדה ואי-שקט. בדרך כלל נעלמות תופעות אלה עם חלוף ההשפעה של הסם. עם זאת, יש עדויות רבות ששימוש בקנבים מגביר את הסיכון להתפרצות הפרעות פסיכוטיות קצרות מועד, כגון Cannabis induced psychosis, הפרעה פסיכוטית קצרה, הפרעה סכיזו-פרניפורמית, פסיכוזה לא מוגדרת, ובמקרים חריפים אף התפרצות של מחלת סכיזופרניה (Shufman & Witztum, 2000). הפרעות אלה נמשכות גם לאחר שהשפעת הסם פגה. מחקרי חתך מצאו שיעור גבוה (40%-50%) של שימוש בקנבים אצל אנשים הלוקים בהפרעות פסיכוטיות. בקרב צעירים שכיחות השימוש עשויה להגיע ל-70% (Linszen & van Amelsvoort, 2007; Solowij & Michie, 2007). מחקרי אורך רבים הראו כי שימוש בקנבים מגדיל פי שניים את הסיכון ללקות בהפרעה פסיכוטית ובסכיזופרניה (Barkus, Stirling, Hopkins, & Lewis, 2006; Ferdinand et al., 2005; Henquet et al., 2005; Stefanis, Delespaul, Henquet, & Bakoula, 2004).

כמה מחקרים אפידמיולוגיים טוענים שקנבים אחראי לכ-10% מהמקרים של פסיכוזה, אך הקשר בין קנבים ופסיכוזה שנוי במחלוקת בשל בעיות מתודולוגיות

בפירוש המחקרים האפידמיולוגיים. לדוגמה: יש הטוענים כי העלייה המסיבית בשכיחות השימוש בקנבים בשנים האחרונות ללא עלייה מקבילה במספר האנשים הסובלים מסכיזופרניה מעידה על כך שקנבים אינו גורם להתפרצות של סכיזופרניה. הראיות לכך שהשימוש בקנבים הוא גורם סיכון להתפתחות סכיזופרניה עברו בדיקה מדוקדקת (Hall, Degenhardt, & Teeson, 2004; Smit, Bolier, & Cujpers, 2004), והוויכוח קיבל תהודה מוגברת בשנים האחרונות עם הדיון הציבורי בלגליזציה של קנבים והסיכונים הכרוכים בה (Fergusson, Poulton, Smith, & Boden, 2006; Hall, 2006; Henquet & Van Os, 2008; Macleod, Davey Smith, Hickman, & Egger, 2007). אחת המסקנות שעלו מדיון זה היא שיש צורך במחקרים ביולוגיים כדי להבהיר את הקשר בין קנבים לפסיכוזה.

קנבים סינתטי

קנבים סינתטי הוא בדרך כלל תערובות צמחיות ניטרליות המרוססות בקנבינואידים סינטיים וניתנות לעישון. הן נמכרות בשמות שונים, כגון 'מיסטר נייס גיי' ו'ספייס' באירופה ובישראל מאז שנת 2006 (EMCDDA, 2017). אף שהן משווקות כקטורת ארומטית ולא לשימוש ישיר של בני אדם, משתמשים בקנבים סינתטי מדווחים על השפעה הדומה לקנבים, אך בעוצמה חזקה מזו של קנבים. לפיכך אפילו שימוש חד-פעמי או זמני בקנבים סינתטי יכול לגרום להתמכרות, לפסיכוזה ולתופעות כגון חוסר שינה (אינסומניה), פגיעה בזיכרון, כאבי ראש, חולשה ומחשבות שווא. קנבינואידים הם פיתוח חדש יחסית, ויש יותר מ-100 תרכובות ידועות וחומרים הפועלים על קולטן הקנבים. קנבים סינתטי נבדק באירופה ונמצא שהוא מכיל לפחות תשעה חומרים קנבינואידים, ומתוכם שלושה קנבינואידים סינטיים ידועים (JWH, CP, HU) וחומצה שומנית (oleamide) (Weinstein, Rosca, Fattore, & London, 2017).

מאמרים רבים נכתבו על ההשפעה הסובייקטיבית של החומרים הללו על בני אדם, על הדרכים לאתר שימוש בחומרים, על הפוטנציאל הממכר שלהם ועל האתגרים החוקיים שהם מעמידים (Baumann et al., 2014; Cottencin, Rolland, & Karila, 2014; Fantegrossi, Moran, Radominska-Pandya, & Prather, 2014; Spaderna, 2014; Addy, & D'Souza, 2013; Weinstein et al., 2017). מחקרים בבעלי חיים הראו שקנבים סינתטי גורם להשפעות התנהגותיות ופרמקולוגיות הדומות להשפעות קנבים רגיל, אולם מעט ידוע על דרכי הפעולה המוחיות (פרמקולוגיה), ועל מידת הרעילות והבטיחות בשימוש בחומרים הללו בבני אדם (EMCDDA, 2017). כאמור, קנבים קשור לפסיכוזה (Wilkinson, Radhakrishnan, & D'Souza, 2014), והקנבינואידים הסינטיים מפעילים את הקולטנים הקנבינואידים בעוצמה חזקה ביותר. בנוסף לכך,

קנבים רגיל מכיל CBD המפחית את השפעת THC, אך חומר זה אינו נמצא בקנבים הסינתטי. מכאן הפוטנציאל הגבוה של הקנבים הסינתטי לגרום להתפרצות פסיכוזה במיוחד בקרב משתמשים צעירים שלא השתמשו בסם קודם לכן (van Amsterdam, Celofiga, Koprivsek, & Klavz, 2014; Weaver, Hopper, & Gunderson, 2015), וכן להתפרצות של פסיכוזה עם מחשבות אובדניות (Thomas, Bliss, & Malik, 2012) ומאניה (Ustundag, Ozhan, Ozhan, 2015), בעיקר בקרב משתמשים צעירים. יש עדויות גם על קשר בין שימוש בקנבינואידים סינתטיים לבעיות בקצב הלב, אי-שקט, עצבנות, חולשה, הזיות, אשליות שווא, לחץ דם גבוה, בחילה, בלבול, ורטיגו וכאבים בחזה (Mills, Yepes, & Nugent, 2015). מחקר שבוצע לאחרונה על מטופלים שאושפזו בבית חולים פסיכיאטרי השווה מטופלים שהשתמשו בקנבים סינתטי לעומת מטופלים שהשתמשו בקנבים רגיל. מטופלים שהשתמשו בקנבים סינתטי היו צעירים יותר והראו תסמינים פסיכותריים חמורים יותר, כפי שעולה מתשובותיהם על שאלון הבדוק תסמינים חיוביים ושלייליים של סכיזופרניה. רבים מהם אושפזו בכפייה, בצו בית משפט, ונדרשו לטיפול ממושך יותר מאשר המשתמשים בקנבים רגיל (Shalit et al., 2016). מחקר מאוחר יותר הראה שמשתמשים בקנבים סינתטי ללא שימוש בקנבים רגיל לקו בתסמינים פסיכותריים רבים יותר ממשתמשים בקנבים סינתטי וגם בקנבים רגיל, או ממשתמשים בקנבים רגיל ללא קנבים סינתטי. קבוצה זו הראתה רמה גבוהה יותר של תוקפנות ותנועות או אי-שקט, תופעות בעלות השלכות קליניות וטיפוליות ניכרות (Bassir-Nia, Medrano, Perkel, Galynker, & Hurd, 2016).

התמכרות לקנבים ותסמונת גמילה

קנבים הוא הסם הנפוץ ביותר בארצות-הברית ובאירופה (EMCDDA, 2017; SAMHSA, 2017). בארצות-הברית, מספר האנשים עם הפרעות הקשורות בשימוש בקנבים כפול ממספר המשתמשים בכל סם אחר, וההערכה היא שלמעלה מ-4 מיליון בני אדם סבלו מתלות בקנבים במהלך חייהם (Stinson, Ruan, Pickering, & Grant, 2006). בשנים האחרונות נצפתה עלייה ניכרת בדרישה לטיפול בהתמכרות לקנבים. רוב המשתמשים הקבועים בקנבים המתחילים בטיפול מתקשים להתמיד בהינזרות, ושיעור החזרה לשימוש בקנבים לאחר הטיפול דומה לזה הנצפה בסמים אחרים (Copeland, Swift, Roffman, & Stephens, 2001; Moore & Budney, 2003; Stephens, Roffman, & Curtin, 2000; Stephens, Roffman, & Simpson, 1994).

בציבור רווחת הדעה שקנבים הוא סם "קל". רבים מטילים ספק בכך שהשימוש בקנבים גורם לתלות פיזיולוגית או לתסמונת גמילה, ובכך שלתסמונת גמילה

מקנבים יש חשיבות קלינית (ראו מאמר סקירה: Budney, Hughes, Moore, & Vandrey, 2004). עם זאת, מדריך האבחון הפסיכיאטרי האמריקאי (DSM-5) מגדיר שימוש פתולוגי בקנבים כהפרעה פסיכיאטרית לכל דבר (American Psychiatric Association, 2013). כמה מחקרים חזקו את התוקף והמהימנות של תסמונת הגמילה מקנבים ותיארו את מהלכה. תסמונת זו מופיעה בדרך כלל בשבוע הראשון להינורות, וכוללת תסמיני חרדה, עצבנות, אי-שקט, מצב רוח דכאוני, כעס ותוקפנות; ותסמינים פיזיים כגון בעיות בשינה, כאב בטן, הזעה, חלומות מוזרים וירידה בתיאבון המלווה בירידה במשקל. התסמינים חוזרים לרמה הבסיסית שלפני השימוש בקנבים בסוף השבוע השני להינורות (Budney et al., 2004; Kouri & Pope, 2000). מקרים קליניים הראו שהתסמונת שכיחה בקרב המבקשים טיפול בהתמכרות לקנבים (Budney & Hughes, 2006).

טיפול בהתמכרות לקנבים ותסמונת גמילה

לעת עתה יש מעט מחקרים על דרכי הטיפול בתסמונת הגמילה מקנבים בבני אדם. מחקרים אלו מוגבלים לבדיקה אחרי מנת תרופה חד-פעמית בלבד, נערכו על מעשני קנבים שלא התחייבו להיגמל, וממצאיהם שליליים ברובם. כמו כן, בניסוי קליני מבוקר לטיפול בתלות בקנבים ודיכאון בעזרת תרופה נוגדת דיכאון (פלואוקסטין), הראו התוצאות הראשוניות אחוזי הצלחה גבוהים, אולם לאורך חמש שנים ההשפעה קטנה באופן ניכר. זאת מכיוון שהתרופות לא היו יעילות לאורך זמן. תהליכים קוגניטיביים-התנהגותיים הם מרכיב חשוב בהתמכרות ובחזרה לשימוש בסמים כמו קנבים.

טיפול פסיכולוגי בהתמכרות לקנבים

רבים מהמשתמשים הקבועים בקנבים עושים זאת כדי לטפל בתסמיני חרדה ודיכאון כגון עצבנות, מצבי רוח שליליים, תסמינים גופניים ותיאבון מופחת (Feingold et al., 2015). למרות מגוון רחב של שיטות טיפול בהתמכרות לסמים, יש רק מעט התערבויות ייעודיות להתמכרות לקנבים (Budney, Radonovich, Higgins, & Wong, 1998), ורובן התערבויות לטיפול בהתמכרות לאלכוהול שעברו התאמה לקנבים (Miller & Gold, 1989; Zweben & O'Connell, 1992). שיטת 12 הצעדים, הנפוצה בקבוצות של אלכוהוליסטים אנונימיים (AA) ומכורים אנונימיים (NA), עברה התאמה לתוכנית ייעודית לעזרה עצמית עבור מכורים לקנבים, והיא נפוצה בעיקר בארצות-הברית. יש תיעוד על טיפול בהתמכרות לקנבים בעזרת aversion therapy – גמילה באמצעות יצירת קישור אסוציאטיבי בין השימוש לגירוי לא נעים, אך התוצאות לא היו מעודדות (Smith, Schmelting, & Knowles, 1988). טיפול קוגניטיבי-התנהגותי בהתמכרויות כולל התערבויות שנמצאו יעילות

בשינוי התנהגותי (הפסקה או הפחתה של השימוש), מניעת הישנות השימוש ובניית אסטרטגיות התמודדות חלופיות עם מצוקה נפשית. מחקר הערכה של שיטות אלה מצא כי שיעור המתנזרים משימוש היה 15% לאחר תשעה חודשי מעקב (Marijuana Treatment Project Group — MTPRG, 2004). מחקרי הערכה אחרים הראו שיעורי הצלחה דומים לאורך זמן (Stephens et al., 2000). יש ראיות שתגמול כספי כגון תלושי קנייה למטופלים שהראו דגימות שתן נקיות מקנבים, שיפר את אחוזי ההצלחה בטיפול ל-27%-37% לאחר שנה של מעקב (Budney, Higgins, Radonovich, & Novy, 2000; Budney, Moore, Rocha, & Higgins, 2006; Kadden, Litt, & Petry, 2007). עם זאת, שיעורי ההישנות (חזרה מחדש לשימוש בקנבים) הגבוהים בקרב המשתתפים בתוכניות הללו מעידים על כך שמרבית המטופלים אינם עומדים במטרה הטיפולית ויש צורך לפתח ולהעריך שיטות טיפול יעילות יותר מהקיימות כיום. כמה מחקרים שילבו תגמול כספי למתנזרים משימוש יחד עם שיטות טיפול קוגניטיביות-התנהגותיות וטיפול בגישה המוטיבציונית, והראו שיפור: כמה נבדקים דבקו בטיפול ובהינזרות לאורך זמן (Budney et al., 2006). בכמה מדינות אירופיות הוקמו מסגרות ייעודיות לטיפול בהתמכרות לקנבים. בצרפת היו בשנת 2005 250 מרכזים ייעודיים. מיזמים טיפוליים רחבי היקף לטיפול בקנבים קיימים במדינות אירופיות נוספות, ביניהן בלגיה, גרמניה, הולנד ושווייץ (Rigter et al., 2010), ומיזם ייעודי לטיפול בבני נוער בשוודיה (EMCDDA, 2017).

טיפול תרופתי בהתמכרות לקנבים

כאמור, המשתמשים הקבועים בקנבים חווים תסמינים נלווים של הפרעות מצבי רוח, ובעיקר דיכאון, השכיחים בקרב 33.7%-50.1% מהמטופלים (Hasin et al., 2008; Petronis, Samuels, Moscicki, & Anthony, 1990; Rowe, Fleming, & Barry, 1995). מחקרים הראו כי משתמשים קבועים בקנבים עושים זאת כדי לטפל בדיכאון (Gruber, Pope, & Brown, 1996). עם זאת נראה כי השימוש בקנבים כטיפול עצמי בדיכאון אינו יעיל, מכיוון שתחת ההשפעה של קנבים אנשים חווים לעיתים קרובות יותר דיכאון, עצב, חרדה ופרנויה, ונוטים פחות לדווח על שמחה או אופוריה (Arendt et al., 2007; Feingold, Rehm, & Lev-Ran, 2017). גם רגשות שליליים עלולים להחמיר במהלך תסמונת הגמילה (Budney & Hughes, 2006). שכיחותם של חרדה ודיכאון באוכלוסייה זו, במיוחד במהלך תסמונת הגמילה, הובילה לניסיונות טיפול בעזרת תרופות נוגדות דיכאון כדי להקטין את התסמינים הרגשיים השליליים, ובכך לסייע להינזרות. אך רק

מחקרים מעטים חקרו את השימוש בתרופות נוגדות דיכאון לטיפול בתסמיני חרדה ודיכאון בעת תסמונת הגמילה מקנביס ומניעת חזרה לשימוש בו. יש מחקרים שהראו אי-יעילות של התרופות ואחרים הראו הצלחה (Hart, 2005; Vandrey & Haney, 2009). התרופות שנבדקו והוכחו כלא יעילות בטיפול בתסמונת הגמילה מקנביס הן: bupropion SR (Haney et al., 2001); divalproex and nefazodone (Haney, Hart, Ward, & Foltin, 2003); divalproex (Levin et al., 2004); nefazodone (Haney et al., 2003); lofexidine (Haney et al., 2008); nefazodone or bupropion-sustained release (Carpenter, McDowell, Brooks, Cheng, & Levin, 2009); baclofen or mirtazapine (Haney et al., 2010).

הטיפול היחיד שהראה יעילות יחסית בדיכוי תסמיני הגמילה מקנביס הוא מנת THC שניתנה דרך הפה. השפעתה חלשה וממושכת יותר מאשר THC הנצרך בעישון (Haney et al., 2004). שלושת הניסויים הקליניים המבוקרים לטיפול בהתמכרות לקנביס שנערכו עד עתה, לא הצליחו להראות יעילות (Carpenter et al., 2009; Cornelius et al., 2005; Levin et al., 2004; McRae, Brady, & Carter, 2006; McRae-Clark et al., 2009). שני מחקרים הראו תוצאות מעורבות בטיפול בעזרת בוספירון (Nordstrom & Levin, 2007; Vandrey & Haney, 2009). (ראו מאמרי סקירה: Weinstein & Gorelick, 2011).

במחקר קליני מבוקר כפול-סמיות שבוצע במימון הרשות למלחמה בסמים ואלכוהול במרכז הרפואי ע"ש סוראסקי בתל-אביב, נעשה שימוש בתרופה נוגדת דיכאון מסוג ציפרלקס יחד עם טיפול קבוצתי קוגניטיבי-התנהגותי. ציפרלקס לא הראה יעילות בהפחתת תסמיני חרדה ודיכאון או במידת ההצלחה בהינזרות (Weinstein et al., 2014). ממצאים אלו תואמים את ממצאיהם של קורנליוס ועמיתים (Cornelius et al., 2010), שלפיהם תרופה נוגדת דיכאון מסוג SSRI פלואוקסטיין אינה יעילה בהפחתת תסמיני דיכאון או תסמונת גמילה בצעירים המכורים לקנביס. אפשר להסביר את אי-ההצלחה של התרופות הללו ביעילות מוגבלת של התרופות, ביעילות מוגבלת של הטיפול הפסיכולוגי הנלווה או במספר המשתתפים הקטן. מחקר נוסף מצא שהתרופה נפזודון (תרופה נוגדת דיכאון) לא הוכחה כיעילה בטיפול בתסמונת הגמילה מקנביס (Carpenter et al., 2009). גריי ועמיתים (Gray, Watson, 2010) הראו הפחתה בכמיהה לקנביס בעזרת שימוש ב-N-acetylcysteine בקרב משתמשים צעירים. ממצאים אלו מראים כי חשוב להמשיך ולנסות את יעילותן של תרופות חדשות לטיפול בגמילה ובהתמכרות לקנביס. לאחרונה התפרסם מחקר שעל פיו תרופה בשם נלטרקסון, שנמצאה בעבר כיעילה בטיפול בהתמכרות להרואין ואלכוהול, הוכחה כיעילה בטיפול במשתמשים קבועים בקנביס (Haney et al., 2015).

קנבים רפואי

בעשור האחרון נפוץ השימוש בקנבים רפואי במדינות המערב, אך בצד היישומים הרפואיים ההולכים ורבים יש חשש שהשימוש בקנבים רפואי ינוצל לשימוש אישי שאינו רפואי בשעות הפנאי לצורך הנאה.

קנבינואידים, ובעיקר CBD, משמשים במגוון רחב של יישומים בטיפול בבעיות רפואיות, כגון כאב, גלאוקומה (ברקית) שהיא פגיעה בעצב הראייה, בחילה, הקאות, התכווצויות שרירים ומחלות עיכול (Iversen, 2003). ההשפעות העיקריות של הקנבינואידים כוללות הגדלה והפעלה של התיאבון (Mechoulam & Fride, 2001), אלחוש, במיוחד בכאב נירופתי, ובחילה (McCarberg & Barkin, 2007). הפוטנציאל הרפואי של השימוש בקנבינואידים לטיפול בכאבי התכווצויות שרירים ותסמינים של טרשת נפוצה נבדק ונמצא יעיל בניסויים קליניים מבוקרים (Smith, 2005; Zajicek et al., 2003). סטיבס, תרופה קנבינואידית הניתנת בתרסיס לפה, אושרה באירופה ובקנדה לטיפול בכאב והראתה תוצאות ראשוניות מבטיחות שיכון כאב אצל מטופלים עם פגיעה טראומטית בעצבים או במקרים של טרשת נפוצה (Notcutt et al., 2004; Wade, Makela, Robson, House, & Bateman, 2004). ייחודה של תרופה זו בכך שהיא מכילה ריכוז גבוה של CBD ביחס לריכוזו בצמח הקנביס, ובכך שאין בה חומרים פעילים אחרים הקיימים בצמח הקנביס. תרופות המבוססות על הפעלה של המערכת הקנבינואידית צפויות להציע יישומים רפואיים חדשניים ופורצי דרך (Borgelt, Franson, Nussbaum, & Wang, 2006; Pacher, Batkai, & Kunos, 2013). בשנים האחרונות נבדקת יעילותם של קנבינואידים גם בטיפול בהפרעות נפשיות שונות, בעיקר PTSD, אך גם בהפרעות כגון אוטיזם ודיכאון (לדוגמה: Shbiro et al., 2018). עם זאת, לעת עתה אין די עדויות לכך שקנבים הוא טיפול יעיל להפרעות אלה (Turna, Patterson, & Van Ameringen, 2017). יתר על כן, מתברר העדויות לכך שבטיפול בהפרעות גופניות ונפשיות, עולות הסכנות הכרוכות בשימוש בקנבינואידים על התועלת המופקת מהם (Stockings et al., 2018).

קנבים – הזווית הישראלית

פרופ' רפאל משולם, כימאי מהאוניברסיטה העברית, הוא הראשון מבין המדענים בישראל שחקר רבות את הקנביס והשפעותיו. הוא סנתז THC לראשונה בשנת 1964.

מבחינה חוקית, קנבים נכלל בפקודת הסמים המסוכנים בישראל והשימוש בו אסור על פי חוק, אך בשנת 2018 הורה המשרד לביטחון פנים על החלת מדיניות

של אי-הפללה על החזקת קנבים שאינו רפואי לשימוש עצמי. בשנת 2008 הותר שימוש בקנבים לצרכים רפואיים בכמה מצבים רפואיים, כגון כאב כרוני, סרטן (טיפול בתופעות לוואי של טיפול כימותרפי) ומצבי חיים סופניים (Mechoulam, 2016). ישראל נחשבת כיום למעוז חדשנות בתחום הפיתוח של קנבים לצרכים רפואיים (Sohn, 2015).

לפי סקר הרשות הלאומית למלחמה בסמים, מספר בני 18-40 שהשתמשו בשנה האחרונה בקנבים היה יציב בעשור הראשון של שנות האלפיים, ועמד על שיעור של כ-8% בקירוב (בר-המבורגר, אורחי, רוזינר ונירל, 2009). עם זאת, בסקר שערכה הרשות בשנת 2016 עלה כי שיעור המשתמשים זינק לכדי 27%, ונתון זה ממקם את ישראל בין המדינות שבהן שכיחות השימוש היא הגבוהה בעולם (הראל-פיש ואורחי, 2017). לפי סקר זה שיעורי השימוש בקנבים בקרב גילאי 12 ומטה נמצאים בעלייה בשנים האחרונות — מ-3.4% ב-1995 עד 5.1% ב-1998, 5% ב-2001, 05.8% ב-2005, 5.68% ב-2009, 7-5.9% ב-2013 (הראל-פיש, וולש, ושטיינמץ, 2014). בהעדר נתונים אפידמיולוגיים מהימנים, חסר כיום מידע על שיעור האנשים בישראל הסובלים מתלות בקנבים. ההערכה היא כי בשנת 2014 כ-2% מהאוכלוסייה בישראל סבלו מתלות בסמים כלשהם (Lev-Ran, Florentin, Feingold, & Rehm, 2014), ומחקר שנערך במרפאה לרפואת התמכרויות במרכז הרפואי ע"ש שיבא בתל-השומר העלה כי 21% מהמטופלים שפנו לטיפול במרפאה דיווחו כי קנבים הוא החומר העיקרי שהם מכורים לו. רק אלכוהול ומשככי כאבים היו שכיחים יותר אצל הפונים לטיפול (Feingold & Lev-Ran, 2017). במחקר רחב היקף שבדק מטופלי כאב כרוני בישראל נמצא כי שכיחותו של שימוש בעייתי בקנבים רפואי (שימוש שלא בהתאם למרשם, פיתוח תלות פסיכולוגית בסם ועוד) בקרב מטופלים אלו הוא לפחות 10% (Feingold, Goor-Aryeh, Bril, Delayaho, & Lev-Ran, 2017).

טיפול קוגניטיבי-התנהגותי קבוצתי למניעת הישנות שימוש בקנבים – תיאור מקרה

להלן דיווח על קבוצה טיפולית כחלק מתוכנית למניעת הישנות שימוש בקנבים. המשתתפים בתוכנית אובחנו בידי פסיכיאטר כסובלים מהפרעת דיכאון קלה או מזוירת בנוסף להתמכרות לקנבים. חלקם נטלו תרופות נוגדות דיכאון (Weinstein et al., 2010). הטיפול הקבוצתי בגישה הקוגניטיבית-התנהגותית כלל מתן כלים להימנעות ממצבי סיכון אישיים והתמודדות עם קונפליקטים רגשיים העלולים לגרום לחזרה לשימוש בסם. החברים בקבוצה למדו גם להתמודד עם הכמיהה לקנבים בעזרת טכניקות קוגניטיביות של הסחת הדעת, רגיעה ומדיטציה. הם גם

השתתפו בסדנאות פסיכו-דרמה האמורות לסייע להם להתמודד עם קונפליקטים בחיים הקשורים להתמכרות.

בקבוצה היו תשעה משתתפים. הם נפגשו במשך תשעה חודשים אחת לשבוע לפגישה שאורכה שעה וחצי. תוצאות בטיפול הקבוצתי היו מעורבות. המשתתפים חוו הצלחות בשינוי דפוסי השימוש בקנבים לצד קושי להתמיד בשינוי שעשו. התוצאות ממחישות את המורכבות שבטיפול בהתמכרות לקנבים. לדוגמה: שתי משתתפות הצליחו להינזר משימוש בקנבים ולהתמיד בכך במשך שישה חודשים, אחת מהן טופלה בתרופות נוגדות דיכאון, ולאחר שחוותה הטבה במצבה הנפשי הצליחה להינזר משימוש בקנבים, אולם לאחר זמן קצר חזרה לכך בשל תחושת ריקנות בחייה. משתתפת אחרת סבלה מדיכאון מזוירי וטופלה בתרופות נוגדות דיכאון. ולאחר שלושה חודשים הצליחה להיגמל משימוש בקנבים ולהימנע מחזרה לשימוש. היא נתקלה בתסמיני גמילה, כגון דיכאון, עצבנות ואי-יכולת להירדם, אך התמודדה איתם בהצלחה. משתתפת נוספת לא הצליחה להינזר משימוש ופרשה מהטיפול. אחד המשתתפים אובחן כסובל מהפרעה דו-קוטבית לפני הטיפול. הוא ניסה להיגמל באופן עצמאי משימוש בקנבים פעמים אחדות, אולם לא הצליח וסבל מדיכאון קשה. לאחר ביקור אצל פסיכיאטר הוחלפו התרופות שלו מליתיום לתרופות נוגדות דיכאון. אלה הועילו, הוא מצא עבודה ועשה ניסיון נוסף מוצלח להינזר משימוש בקנבים.

“עוצמת הרכות”: טיפול הוליסטי בנוסף לטיפול הקבוצתי

שישה חברים מקבוצות הגמילה השתתפו בסדנה שכללה טיפול שבועי בשיטת “עוצמת הרכות” (holistic pulsing). זו טכניקה שפיתחה טובי בראונינג, מטפלת הוליסטית (Browning, 1992). השיטה מבוססת על טלטול ונענוע קל של גוף המטופל, המביא לתחושות ולרגשות. כל טיפול ביצע מטפל אישי והוא נמשך 15-20 דקות. על פי בראונינג, הבסיס של עוצמת הרכות הוא שמחה, ההכרחית להבראה נפשית, יחד עם המודעות והמשיכה שלנו לכאב ולהתנגדות שלנו לחיים או הפחד מהאוויר. מודעות הנוצרת בתהליך הטיפולי של עוצמת הרכות פותחת בפנינו אפשרויות והתנסויות חדשות וחזקות על העצמי והעולם. המטפלים השתתפו בתוכנית אימון שבה טיפלו באנשים בחינם, וזה תרם לקהילה. החלטנו להוסיף את הטיפול לתוכנית הגמילה כדי להוסיף ממד גופני ורגשי לטיפול בכאב המלווה את ההחלמה מתסמונת הגמילה. ארבעה מתוך ששת חברי הקבוצה שהתחילו את הטיפול המשיכו בו במשך שלושה חודשים, וחוו יותר רווחה נפשית ופחות דיכאון ופחות אי-נוחות גופנית. אחד המטפלים דיווח שהטיפול שחרר אותו מן הצורך להשתמש בסם, אולם השפעה זו נמשכה ימים אחדים בלבד. מטופלת אחרת הרגישה מחוברת

לגופה ולרגשותיה וכן יכולת לקבל אהבה וחיבה מאנשים. כל הארבעה שנשארו בטיפול עד סופו נגמלו מעישון קנביס. השניים האחרים פרשו מהטיפול ההוליסטי והגמילה וחזרו להשתמש בקנביס. לדבריהם חסרה להם מוטיבציה להיגמל מקנביס. לדעתנו הטיפול ההוליסטי הוסיף לטיפול הקוגניטיבי-התנהגותי ממד גופני ורגשי, וזה עזר למטופלים להימנע משימוש בסם.

סיכום ומסקנות

משתמשים רבים בעולם אינם סובלים מהשפעות שליליות של החומר, אולם מחקרים מראים בעקביות כי שימוש בתדירות גבוהה ולאורך זמן, בעיקר בקרב אוכלוסיות פגיעות, עלול לגרום לנזקים קוגניטיביים, נפשיים ותפקודיים ניכרים, ולגרום לפיתוח תלות בחומר. המחקר בתחום הקנביס בשנים האחרונות נמצא בתנופה, ומחקרים אפידמיולוגיים, נירולוגיים וקליניים עתידים בשנים הקרובות לסייע בזיהוי אוכלוסיות וגורמי סיכון לשימוש מזיק בקנביס. לכן חשוב כי השיח בנושא יתבסס על ראיות מחקריות, ובכך יאפשר לקובעי המדיניות ולגורמי הטיפול להתייחס לנושא באופן מושכל ומעמיק. למרות השימוש הנרחב שנעשה בקנביס לצרכים רפואיים בארץ ובעולם, השונות הרבה של מרכיביו הפעילים אינה מאפשרת עדיין להתייחס לחומר כאל תרופה ככל התרופות.

נקודות מפתח



- קנביס הוא הסם הפופולרי ביותר בעולם ויש לו השפעות מידיות וארוכות-טווח על המשתמש.
- קנביס משפיע על התפתחות קוגניטיבית ורגשית, ועל התפתחות המוח במתבגרים.
- הטיפול העיקרי בהתמכרות לקנביס הוא טיפול קוגניטיבי-התנהגותי ותרופות העשויות להקל את תסמונת הגמילה.
- לאחרונה יש עניין רב בקנביס סינתטי, הידוע כרעיל במיוחד ומעורר דאגה בשלטונות הבריאות. מאידך, שימוש בקנביס רפואי עוזר בהפחתת תסמינים בכמה מחלות.
- מחקרים עדכניים יכולים לסייע לקובעי המדיניות ולמטופלים לזהות גורמי סיכון לשימוש מזיק.

מקורות

- בר-המבורגר, ר., אזרחי, י., רוזינר, א. ונירל, ר. (2009). דו"ח מחקר מסכם בנושא השימוש בחומרים פסיכו-אקטיביים בקרב תושבי מדינת ישראל. מחקר אפידמיולוגי מס' 7 — 2009. הרשות הלאומית למלחמה בסמים.
- הראל-פיש, י. ואזרחי, י. (2017). השימוש בחומרים פסיכו-אקטיביים בקרב האוכלוסייה הבוגרת בישראל: המחקר האפידמיולוגי הארצי לשנת 2016. הרשות הלאומית למלחמה בסמים.
- הראל-פיש, י., וולש, ס. ושטיינמץ, נ. (2014) נוער בישראל: דפוסי שימוש והתייחסות לחומרים ממכרים. סיכום ממצאי המחקר הארצי. בתוך: הסקר הרב-לאומי של ארגון הבריאות העולמי 2014 (WHO-HBSC).
- American Psychiatric Association (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders (5th ed.)*. Washington, D.C.: Author.
- Arendt, M., Rosenberg, R., Fjorback, L., Brandholdt, J., Foldager, L., Sher, L., & Munk-Jørgensen, P. (2007). Testing the self-medication hypothesis of depression and aggression in cannabis-dependent subjects. *Psychological Medicine*, 37, 935-945. doi: 10.1017/S0033291706009688.
- Ashton, C. H. (2001). Pharmacology and effects of cannabis: A brief review. *The British Journal of Psychiatry*, 178(2), 101-106.
- Asmaro, D., Carolan, P. L., & Liotti, M. (2014). Electrophysiological evidence of early attentional bias to drug-related pictures in chronic cannabis users. *Addictive Behaviors*, 39, 114-121. doi:10.1016/j.addbeh.2013.09.012.
- Barkus, E. J., Stirling, J., Hopkins, R. S., & Lewis, S. (2006). Cannabis-induced psychosis-like experiences are associated with high schizotypy. *Psychopathology*, 39(4), 175-178. doi: 10.1159/000092678
- Bassir Nia, A., Medrano, B., Perkel, C., Galynker, I., & Hurd, Y. L. (2016). Psychiatric comorbidity associated with synthetic cannabinoid use compared to cannabis. *Journal of Psychopharmacology*, 30, 1321-1330. doi: 10.1177/0269881116658990
- Baumann, M. H., Solis, E. Jr, Watterson, L. R., Marusich, J. A., Fantegrossi, W. E., & Wiley, J. L. (2014). Baths salts, spice, and related designer drugs: The science behind the headlines. *Journal of Neuroscience*, 34, 15150-15158. doi: 10.1177/0269881116658990
- Berman, J. S., Symonds, C., & Birch, R. (2004). Efficacy of two cannabis based medicinal extracts for relief of central neuropathic pain from brachial plexus avulsion: Results of a randomised controlled trial. *Pain*, 112, 299-306. doi:10.1016/j.pain.2004.09.013

- Borgelt, L. M., Franson, K. L., Nussbaum, A. M., & Wang, G. S. (2013). The pharmacologic and clinical effects of medical cannabis. *Pharmacotherapy*, 33(2), 195-209. doi:10.1002/phar.1187
- Bosson, M., Jager, G., Bhattacharyya, S., & Allen, P. (2014). Acute and non-acute effects of cannabis on human memory function: A critical review of neuroimaging studies. *Current Pharmaceutical Design*, 20, 2114-2125.
- Browning, T. (1992). *The power of softness – holistic pulsing: The new updated manuscript of holistic pulsing, approach, and technique*. Toronto, Canada: Inanna.
- Broyd, S. J., van Hell, H. H., Beale, C., Yücel, M., & Solowij, N. (2016). Acute and chronic effects of cannabinoids on human cognition: A systematic review. *Biological Psychiatry*, 79, 557-567. doi: 10.1016/j.biopsych.2015.12.002
- Budney, A., Higgins, S. T., Radonovich, K. J., & Novy, P. L. (2000). Adding voucher based incentives to coping skills and motivational enhancement improves outcome during treatment for marijuana dependence. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 68, 1051-1061. doi: 10.1037//0022-006x.68.6.1051
- Budney, A. J., & Hughes, J. R. (2006). The cannabis withdrawal syndrome. *Current Opinion in Psychiatry*, 19, 233-238. doi:10.1097/01.yco.0000218592.00689.e5
- Budney, A. J., Hughes, J. R., Moore, B. A., & Vandrey, R. (2004). Review of the validity and significance of cannabis withdrawal syndrome. *American Journal of Psychiatry*, 161, 1967-1977. doi: 10.1176/appi.ajp.161.11.1967
- Budney, A., Moore, B., Rocha, H., & Higgins, S. (2006). Clinical trial of abstinence-based vouchers and cognitive-behavioral therapy for cannabis dependence. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 74, 307-316. doi:10.1037/0022-006x.74.2.307
- Budney, A. J., Radonovich, K. J., Higgins, S. T., & Wong, C. J. (1998). Adults seeking treatment for marijuana dependence: A comparison with cocaine dependent treatment seekers. *Experimental and Clinical Psychopharmacology*, 6, 419-426. doi: 10.1037/1064-1297.6.4.419
- Carpenter, K. M., McDowell, D., Brooks, D. J., Cheng, W. Y., & Levin, F. R. (2009). A preliminary trial: Double-blind comparison of nefazodone, bupropion-SR, and placebo in the treatment of cannabis dependence. *American Journal on Addictions*, 18, 53-64. doi: 10.1080/10550490802408936

- Celofiga, A., Koprivsek, J., & Klavz, J. (2014). Use of synthetic cannabinoids in patients with psychotic disorders: Case series. *Dual Diagnosis*, 10(3), 168-173.
- Copeland, J., Swift, W., Roffman, R., & Stephens, R. S. (2001). A randomized controlled trial of brief cognitive-behavioral interventions for cannabis use disorder. *Journal of Substance Abuse Treatment*, 21, 55-64. doi: 10.1016/S0740-5472(01)00179-9
- Cornelius, J. R., Bukstein, O. G., Douaihy, A. B., Clark, D. B., Chung, T. A., Daley, D. C., Wood, D. S., & Brown, S. J. (2010). Double-blind fluoxetine trial in comorbid MDD-CUD youth and young adults. *Drug and Alcohol Dependence*, 112, 39-45. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2010.05.010
- Cornelius, J. R., Clark, D. B., Bukstein, O. G., Bimaher, B., Salloum, I. M., & Brown, S. A. (2005). Acute phase and five year follow-up study of fluoxetine in adolescents with major depression and comorbid substance abuse disorder: A review. *Addictive Behaviors*, 30, 1824-1833. doi: 10.1016/j.addbeh.2005.07.007
- Cottencin, O., Rolland, B., & Karila, L. (2014). New designer drugs (synthetic cannabinoids and synthetic cathinones): Review of literature. *Current Pharmaceutical Design*, 20, 4106-4111. doi: 10.2174/13816128113199990622
- Crippa, J. A., Zuardi, A. W., Martín-Santos, R., Bhattacharyya, S., Atakan, Z., McGuire, P., & Fusar-Poli, P. (2009). Cannabis and anxiety: A critical review of the evidence. *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental*, 24, 515-523. doi: 10.1002/hup.1048
- Degenhardt, L., Hall, W., & Lynskey, M. (2003). Exploring the association between cannabis use and depression. *Addiction*, 98, 1493-1504.
- Di Forti, M., Marconi, A., Carra, E., Fraietta, S., Trotta, A., Bonomo, M., & Russo, M. (2015). Proportion of patients in south London with first-episode psychosis attributable to use of high potency cannabis: A case-control study. *The Lancet Psychiatry*, 2(3), 233-238. doi: 10.1016/S2215-0366(14)00117-5
- D'Souza, D. C., Perry, E., MacDougall, L., Ammerman, Y., Cooper, T., Braley, G., & Krystal, J. H. (2004). The psychotomimetic effects of intravenous delta-9-tetrahydrocannabinol in healthy individuals: Implications for psychosis. *Neuropsychopharmacology*, 29, 1558-1572. doi:10.1038/sj.npp.1300496

- Ehrenreich, H., Rinn, T., Kunert, H. J., Moeller, M. R., Poser, W., Schilling, L., & Hoehe, M. R. (1999). Specific attentional dysfunction in adults following early start of cannabis use. *Psychopharmacology*, 142, 295-301. doi: 10.1007/s002130050892
- European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA) (2017). *European drug report: Trends and developments*. Luxembourg: Publications Office of the European Union.
- Fantegrossi, W. E., Moran, J. H., Radomska-Pandya, A., & Prather, P. L. (2014). Distinct pharmacology and metabolism of K2 synthetic cannabinoids compared to Δ (9)-THC: Mechanism underlying greater toxicity? *Life Sciences*, 97, 45-54. doi: 10.1016/j.lfs.2013.09.017
- Feingold, D., Goor-Aryeh, I., Bril, S., Delayahu, Y., & Lev-Ran, S. (2017). Problematic use of prescription opioids and medicinal cannabis among patients suffering from chronic pain. *Pain Medicine*, 18, 294-306. doi: 10.1093/pm/pnw134
- Feingold, D., & Lev-Ran, S. (2017). Primary addictive substances used among patients treated in a hospital-based addiction medicine service. *The Israel Journal of Psychiatry and Related Sciences*, 54(2), 41-46.
- Feingold, D., Rehm, J., & Lev-Ran, S. (2017). Cannabis use and the course and outcome of major depressive disorder: A population based longitudinal study. *Psychiatry Research*, 251, 225-234. doi: 10.1016/j.psychres.2017.02.027
- Feingold, D., Weiser, M., Rehm, J., & Lev-Ran, S. (2015). The association between cannabis use and mood disorders: A longitudinal study. *Journal of Affective Disorders*, 172, 211-218. doi: 10.1016/j.jad.2014.10.006
- Ferdinand, R. F., van der Ende, J., Bongers, I., Selten, J. P., Huizink, A., & Verhulst, F. C. (2005). Cannabis psychosis pathway independent of other types of psychopathology. *Schizophrenia Research*, 79, 289-295. doi: 10.1016/j.schres.2005.07.027
- Fergusson, D. M., Poulton, R., Smith, P. F., & Boden, J. M. (2006). Cannabis and psychosis. *British Medical Journal*, 332, 172-175. doi: 10.1136/bmj.332.7534.172
- Gaoni, Y., & Mechoulam, R. (1964). Isolation, structure and partial synthesis of an active constituent of hashish. *Journal of the American Chemistry Society*, 86, 1646-1647.

- Gorelick, D. A., Goodwin, R. S., Schwilke, E., Schwoppe, D. M., Darwin, W. D., Kelly, D. L., & Bonnet, D. (2013). Tolerance to effects of high-dose oral Δ^9 -tetrahydrocannabinol and plasma cannabinoid concentrations in male daily cannabis smokers. *Journal of Analytical Toxicology*, 37, 11-16. doi: 10.1093/jat/bks081
- Gray, K. M., Watson, N. L., Carpenter, M. J., & LaRowe, S. D. (2010). N-Acetylcysteine (NAC) in young marijuana users: An open-label pilot study. *American Journal on Addictions*, 19, 187-189. doi: 10.1111/j.1521-0391.2009.00027.x
- Gruber, A. J., Pope, H. G., & Brown, M. E. (1996). Do patients use marijuana as an antidepressant? *Depression*, 4, 77-80. doi: 10.1002/(SICI)1522-7162(1996)4:2<77::AID-DEPR7>3.0.CO;2-C
- Gruber, S. A., Rogowska, J., & Yurgelun-Todd, D. A. (2009). Altered affective response in marijuana smokers: An FMRI study. *Drug and Alcohol Dependence*, 105(1-2), 139-153. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2009.06.019
- Hall, W. (2006). Is cannabis use psychotogenic? *The Lancet*, 367, 193-195. doi: 10.1016/S0140-6736(06)68012-4
- Hall, W., & Degenhardt, L. (2009). Adverse health effects of non-medical cannabis use. *The Lancet*, 374(9698), 1383-1391. doi: 10.1016/S0140-6736(09)61037-0
- Hall, W., Degenhardt, L., & Teeson, M. (2004). Cannabis use and psychotic disorders: An update. *Drug and Alcohol Review*, 23, 433-443. doi: 10.1080/09595230412331324554
- Haney, M., Hart, C. L., Vosburg, S. K., Comer, S. D., Collins, S., Reed, S. C., Cooper, Z., & Foltin, R. W. (2010). Effects of baclofen and mirtazapine on a laboratory model of marijuana withdrawal and relapse. *Psychopharmacology*, 211, 233-244. doi: 10.1007/s00213-010-1888-6
- Haney, M., Hart, C. L., Vosburg, S. K., Comer, S. D., Reed, S. C., & Foltin, R. W. (2008). Effects of THC and lofexidine in a human laboratory model of marijuana withdrawal and relapse. *Psychopharmacology*, 197, 157-168. doi: 10.1007/s00213-007-1020-8
- Haney, M., Hart, C. L., Vosburg, S. K., Nasser, J., Bennett, A., Zubaran, C., & Foltin, R. W. (2004). Marijuana withdrawal in humans: Effects of oral THC or divalproex. *Neuropsychopharmacology*, 29, 158-170. doi:10.1038/sj.npp.1300310

- Haney, M., Hart, C. L., Ward, A. S., & Foltin, R. W. (2003). Nefazodone decreased anxiety during marijuana withdrawal in humans. *Psychopharmacology (Berl)*, 65, 157-165. doi: 10.1007/s00213-002-1210-3
- Haney, M., Ramesh, D., Glass, A., Pavlicova, M., Bedi, G., & Cooper, Z. D. (2015). Naltrexone maintenance decreases cannabis self-administration and subjective effects in daily cannabis smokers. *Neuropsychopharmacology*, 40, 2489-2498. doi: 10.1038/npp.2015.108
- Haney, M., Ward, A. S., Comer, S. D., Hart, C. L., Foltin, R. W., & Fischman, M. W. (2001). Bupropion SR worsens mood during marijuana withdrawal in humans. *Psychopharmacology*, 155, 171-179. doi: 10.1007/s002130000657
- Hart, C. L. (2005). Increasing treatment options for cannabis dependence: A review of potential pharmacotherapies. *Drug and Alcohol Dependence*, 80, 147-159. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2005.03.027
- Hasin, D. S., Keyes, K. M., Alderson, D., Wang, S., Aharonovich, E., & Grant, B. F. (2008). Cannabis withdrawal in the United States: Results from NESARC. *Journal of Clinical Psychiatry*, 69, 1354-1363.
- Henquet, C., Krabbendam, L., Spauwen, J., Kaplan, C., Lieb, R., Wittchen, H-U., & van Os, J. (2005). Prospective cohort study of cannabis use, predisposition for psychosis, and psychotic symptoms in young people. *British Medical Journal*, 330(7481), 11. doi: 10.1136/bmj.38267.664086.63
- Henquet, C., & Van Os, J. (2008). The coherence of the evidence linking cannabis with psychosis. *Psychological Medicine*, 38, 461-462. doi: 10.1017/S0033291707002279
- Hill, K. P. (2017). Cannabis use and risk for substance use disorders and mood or anxiety disorders. *Journal of the American Medical Association*, 317, 1070-1071. doi: 10.1001/jama.2016.19706
- Huffman, J. W., Bushell, S. M., Miller, J. R. A., Wiley, J. L., & Martin, B. R. (2002). 1-Methoxy-, 1-deoxy-11-hydroxy and 11-hydroxy-1-methoxy- Δ 8-tetrahydrocannabinols: New selective ligands for the CB 2 receptor. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 10, 4119-4129. doi: 10.1016/j.bmc.2010.09.061
- Iversen, L. (2003). Cannabis and the brain. *Brain*, 126, 1252-1270. doi: 10.1196/annals.1316.036
- Kadden, R. K., Litt, M. D., Kabela-Cormier, E., & Petry, N. M. (2007). Abstinence rates following behavioral treatments for marijuana dependence. *Addictive Behaviors*, 32, 1220-1236. doi: 10.1016/j.addbeh.2006.08.009

- Kouri, E. M., & Pope, H. G. (2000). Abstinence symptoms during withdrawal from chronic marijuana use. *Experimental and Clinical Psychopharmacology*, 8, 483-492. doi: 10.1037/1064-1297.8.4.483
- Lev-Ran, S., Florentin, I., Feingold, D., & Rehm, J. (2014). Individuals receiving specialized treatment for drug and alcohol dependence and gambling disorder in Israel: Characteristics and implications for prevalence estimates. *Substance Abuse*, 35(3), 268-275. doi: 10.1080/08897077.2014.907860
- Levin, F. R., McDowell, D., Evans, S. M., Nunes, E., Akerele, E., Donovan, S., & Vosburg, S. K. (2004). Pharmacotherapy for marijuana dependence: A double-blind, placebo-controlled pilot study of divalproex sodium. *The American Journal on Addiction*, 13, 21-32. doi: 10.1080/10550490490265280
- Linszen, D., & van Amelsvoort, T. (2007). Cannabis and psychosis: An update on course and biological plausible mechanisms. *Current Opinion in Psychiatry*, 20(2), 116-120. doi: 10.1097/YCO.0b013e32803577fb
- Lorenzetti, V., Solowij, N., & Yücel, M. (2016). The role of cannabinoids on neuroanatomical alterations in cannabis users. *Biological Psychiatry*, 79(7), 17-31. doi: 10.1016/j.biopsych.2015.11.013
- Macleod, J., Davey Smith, G., Hickman, M., & Egger, M. (2007). Cannabis and psychosis. *Lancet*, 370 (9598), 1539-1540. doi: 10.1016/S0140-6736(07)61651-1
- Marijuana Treatment Project Research Group [MTPRG] (2004). Brief treatments for cannabis dependence: Findings from randomized multisite trials. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 72, 455-466. doi: 10.1037/0022-006X.72.3.455
- McCarberg, B. H., & Barkin, R. L. (2007). The future of cannabinoids as analgesic agents: A pharmacologic, pharmacokinetic, and pharmacodynamic overview. *American Journal of Therapeutics*, 14, 475-483. doi: 10.1097/MJT.0b013e3180a5e581
- McRae, A. L., Brady, K. T., & Carter, R. E. (2006). Buspirone for treatment of marijuana dependence: A pilot study. *The American Journal on Addictions*, 15, 404. doi: 10.1080/10550490600860635
- McRae-Clark, A. L., Carter, R. E., Killeen, T. K., Carpenter, M. J., Wahlquist, A. E., Simpson, S. A., & Brady, K. T. (2009). A placebo-controlled trial of buspirone for the treatment of marijuana dependence. *Drug and Alcohol Dependence*, 10, 132-138. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2009.06.022

- Mechoulam, R. (2016). Cannabis: The Israeli perspective. *Journal of Basic and Clinical Physiology and Pharmacology*, 27(3), 181-187. doi: 10.1515/jbcpp-2015-0091
- Mechoulam, R., & Fride, E. (2001). Physiology: A hunger for cannabinoids. *Nature*, 410, 763-765. doi: 10.1002/cbdv.200790147
- Mechoulam, R., Peters, M., Murillo-Rodriguez, E., & Hanus, L. O. (2007). Cannabidiol: Recent advances. *Chemistry & Biodiversity*, 4, 1678-1692. doi: 10.1002/cbdv.200790147
- Miller, N. S., & Gold, M. S. (1989). The diagnosis of marijuana (cannabis) dependence. *Journal of Substance Abuse Treatment*, 6, 183-192. doi: 10.1016/0740-5472(89)90005-6
- Mills, B., Yepes, A., & Nugent, K. (2015). Synthetic cannabinoids. *The American Journal of the Medical Sciences*, 350, 59-62. doi: 10.1097/MAJ.0000000000000466
- Moore, B. A., & Budney, A. J. (2003). Relapse in outpatient treatment for marijuana dependence. *Journal of Substance Abuse Treatment*, 25, 85-89. doi: 10.1016/S0740-5472(03)00083-7
- National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine (2017). *The health effects of cannabis and cannabinoids: The current state of evidence and recommendations for research*. Washington, D.C.: National Academies Press.
- Nordstrom, B. R., & Levin, F. R. (2007). Treatment of cannabis use disorders: A review of the literature. *The American Journal on Addictions*, 16, 331-342. doi: 10.1080/10550490701525665
- NIDA (2018, February 9). Marijuana. Retrieved from <https://www.drugabuse.gov/publications/drugfacts/marijuana>
- Notcutt, W., Price, M., Miller, R., Newport, S., Phillips, C., Simmons, S., & Sansom, C. (2004). Initial experiences with medicinal extracts of cannabis for chronic pain: Results from 34'N of 1' studies. *Anaesthesia*, 59, 440-452. doi: 10.1111/j.1365-2044.2004.03674.x
- Pacher, P., Batkai, S., & Kunos, G. (2006). The endocannabinoid system as an emerging target of pharmacotherapy. *Pharmacological Reviews*, 58, 389-462. doi: 10.1124/pr.58.3.2
- Perez, J., & Ribera, M. V. (2008). Managing neuropathic pain with Sativex: A review of its pros and cons. *Expert Opinion in Pharmacotherapy*, 9, 1189-1195. doi: 10.1517/14656566.9.7.1189

- Pertwee, R. G. (2005). Pharmacological actions of cannabinoids. In R. G. Pertwee (Ed.), *Handbook of experimental pharmacology* (Vol. 168, pp. 1-51). New York, NY: Springer.
- Petronis, K. R., Samuels, J. F., Moscicki, E. K., & Anthony, J. C. (1990). An epidemiologic investigation of potential risk factors for suicide attempts. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*, 25, 193-199.
- Pope, H. G., Gruber, A. J., Hudson, J. I., Huestis, M. A., & Yurgelun-Todd, D. (2001). Neuropsychological performance in long-term cannabis users. *Archives of General Psychiatry*, 58, 909-915. doi:10.1001/archpsyc.58.10.909
- Rhee, M.-H., Vogel, Z., Barg, J., Bayewitch, M., Levy, R., Hanuš, L., & Mechoulam, R. (1997). Cannabinol derivatives: Binding to cannabinoid receptors and inhibition of adenylylcyclase. *Journal of Medicinal Chemistry*, 40, 3228-3233. doi: 10.1021/jm970126f
- Rigter, H., Pelc, I., Tossmann, P., Phan, O., Grichting, E., Hendriks, V., & Rowe, C. (2010). INCANT: A transnational randomized trial of multidimensional family therapy versus treatment as usual for adolescents with cannabis use disorder. *BMC Psychiatry*, 10: Article no. 28. doi: 10.1186/1471-244X-10-28
- Rowe, M. G., Fleming, M. F., Barry, K. L., Manwell, L. B., & Kropp, S. (1995). Correlates of depression in primary care. *Journal of Family Practice*, 41, 551-558.
- Scott, J. C., Slomiak, S. T., Jones, J. D., Rosen, A. F., Moore, T. M., & Gur, R. C. (2018). Association of cannabis with cognitive functioning in adolescents and young adults: A systematic review and meta-analysis. *JAMA Psychiatry*, 75, 585-595. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2018.0335
- Shalit, N., Barzilay, R., Shoval, G., Shlosberg, D., Mor, N., Zweigenhaft, N., Weizman, A., & Krivoy, A. (2016). Characteristics of synthetic cannabinoid and cannabis users admitted to a psychiatric hospital: A comparative study. *Journal of Clinical Psychiatry*, 77, 989-995. doi: 10.4088/JCP.15m09938
- Shbiro, L., Hen-Shoval, D., Hazut, N., Rapps, K., Dar, S., Zalsman, G., & Shoval, G. (2018). Effects of cannabidiol in males and females in two different rat models of depression. *Physiology & Behavior*, 201, 59-63. doi: 10.1016/j.physbeh.2018.12.019
- Shufman, E. & Witztum, E. (2000). Cannabis: A drug with dangerous implications in mental health. *Harefuah*, 138, 410-413.

- Smit, F., Bolier, L., & Cuijpers, P. (2004). Cannabis use and the risk of later schizophrenia: A review. *Addiction*, 99, 425-430. doi: 10.1111/j.1360-0443.2004.00683.x
- Smith, J. W., Schmeling, G., & Knowles, P. L. (1988). A marijuana cessation clinical trial utilizing THC-free marijuana, aversion therapy, and self-management counselling. *Journal of Substance Abuse Treatment*, 5, 89-98.
- Smith, P. F. (2005). The safety of cannabinoids for the treatment of multiple sclerosis. *Expert Opinion in Drug Safety*, 4, 443-456. doi: 10.1517/14740338.4.3.443
- Sohn, E. (2015). Research without prejudice. *Nature*, 525(7570), S12-S13.
- Solowij, N., & Battisti, R. (2008). The chronic effects of cannabis on memory in humans: A review. *Current Drug Abuse Reviews*, 1, 81-98. doi: 10.2174/1874473710801010081
- Solowij, N., & Michie, P. T. (2007). Cannabis and cognitive dysfunction: Parallels with endophenotypes of schizophrenia? *Journal of Psychiatry Neuroscience*, 32, 30-52.
- Spaderna, M., Addy, P. H., & D'Souza, D. C. (2013). Spicing things up: Synthetic cannabinoids. *Psychopharmacology (Berl)*, 228, 525-540. doi: 10.1007/s00213-013-3188-4
- Stefanis, N. C., Delespaul, P., Henquet, C., & Bakoula, C. (2004). Early adolescent cannabis exposure and positive and negative dimensions of psychosis. *Addiction*, 99, 1333-1341. doi: 10.1111/j.1360-0443.2004.00806.x
- Stephens, R. S., Roffman, R. A., & Simpson, E. E. (1994). Treating adult marijuana dependence: A test of the relapse prevention model. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 62, 92-99. doi: 10.1037//0022-006x.62.1.92
- Stephens, R. S., Roffman, R. A., & Curtin, L. (2000). Extended versus brief treatment for marijuana use. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 68, 898-908. doi: 10.1111/j.1360-0443.2010.03047.x
- Stinson, F. S., Ruan, W. J., Pickering, R., & Grant, B. F. (2006). Cannabis use disorders in the USA: Prevalence, correlates and comorbidity. *Psychological Medicine*, 36, 1447-1460. doi: 10.1017/S0033291706008361
- Stockings, E., Campbell, G., Hall, W. D., Nielsen, S., Zagic, D., Rahman, R., & Degenhardt, L. (2018). Cannabis and cannabinoids for the treatment of people with chronic noncancer pain conditions: A systematic review

- and meta-analysis of controlled and observational studies. *Pain*, 159, 1932-1954. doi: 10.1097/j.pain.0000000000001293
- Substance Abuse and Mental Health Services Administration (SAMHSA) (2017). Key substance use and mental health indicators in the United States: Results from the 2016 national survey on drug use and health (HHS Publication No. SMA 17-5044, NSDUH Series H-52). Rockville, MD: Center for Behavioral Health Statistics and Quality, Substance Abuse and Mental Health Services Administration. Retrieved from <https://www.samhsa.gov/data/>
- Thomas, S., Bliss, S., & Malik, M. (2012). Suicidal ideation and self-harm following K2 use. *Journal of the Oklahoma State Medical Association*, 105, 430-433.
- Turna, J., Patterson, B., & Van Ameringen, M. (2017). Is cannabis treatment for anxiety, mood, and related disorders ready for prime time?. *Depression and Anxiety*, 34, 1006-1017. doi: 10.1002/da.22664
- United Nations Office on Drugs and Crime (UNODC). (2016). *World drug report 2016*. Vienna, Austria: Author.
- Ustundag, M. F., Ozhan Ibis, E., Yucel, A., & Ozcan, H. (2015). Synthetic cannabis-induced mania. *Case Reports in Psychiatry*, 310930. doi: 10.1155/2015/310930
- van Amsterdam, J., Brunt, T., & van den Brink, W. (2015). The adverse health effects of synthetic cannabinoids with emphasis on psychosis-like effects. *Journal of Psychopharmacology*, 29(3), 254-263. doi: 10.1177/0269881114565142
- van der Pol, P., Liebrechts, N., Brunt, T., van Amsterdam, J., de Graaf, R., Korf, D. J., & van Laar, M. (2014). Cross-sectional and prospective relation of cannabis potency, dosing and smoking behaviour with cannabis dependence: An ecological study. *Addiction*, 109, 1101-1109. doi: 10.1111/add.12508
- Vandrey, R., & Haney, M. (2009). Pharmacotherapy for cannabis dependence: how close are we? *CNS Drugs*, 23, 543-553. doi: 10.2165/00023210-200923070-00001
- Volkow, N. D., Swanson, J. M., Evins, A. E., DeLisi, L. E., Meier, M. H., Gonzalez, R., & Baler, R. (2016). Effects of cannabis use on human behavior, including cognition, motivation, and psychosis: A review. *JAMA Psychiatry*, 73, 292-297. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2015.3278

- Wade, D. T., Makela, P., Robson, P., House, H., & Bateman, C. (2004). Do cannabis-based medicinal extracts have general or specific effects on symptoms in multiple sclerosis? A double-blind, randomized, placebo controlled study on 160 patients. *Multiple Sclerosis*, 10, 434-441. doi: 10.1191/1352458504ms1082oa
- Weaver, M. F., Hopper, J. A., & Gunderson, E. W. (2015). Designer drugs 2015: Assessment and management. *Addiction Science and Clinical Practice*, 25, 10: Article no. 8. doi: 10.1186/s13722-015-0024-7
- Weinstein, A., Rosca, P., Fattore, L., & London, E. (2017). Synthetic cathinone and cannabinoid designer drugs. *Frontiers in Psychiatry*, 8: Article no. 156. doi: 10.3389/fpsy.2017.00156.
- Weinstein, A. M., & Gorelick, D. A. (2011). Pharmacological treatment of cannabis dependence. *Current Pharmaceutical Design*, 17, 1351-1358. doi: 10.2174/138161211796150846
- Weinstein, A., Miller, H., Tal, E., Ben Avi, I., Herman, I., Bar-Hamburger, R., & Bloch, M. (2010). Treatment of cannabis withdrawal syndrome using cognitive-behavior therapy and relapse prevention for cannabis dependence. *Journal of Groups in Addiction and Recovery*, 5(3-4), 240-264. doi: 10.1080/1556035X.2010.523358
- Weinstein, A. M., Miller, H., Bluvstein, I., Tal, E., Rapaport, Y., Schreiber, S., Bar-Hamburger, R., & Bloch, M. (2014). Treatment of cannabis dependence using Escitalopram in combination with cognitive-behavior therapy: A double-blind placebo-controlled study. *The American Journal of Drug and Alcohol Abuse*, 40, 16-22. doi: 10.3109/00952990.2013.819362.
- Weinstock, L. M., Gaudio, B. A., Wenzel, S. J., Epstein-Lubow, G., & Miller, I. W. (2016). Demographic and clinical characteristics associated with comorbid cannabis use disorders (CUDs) in hospitalized patients with bipolar I disorder. *Comprehensive Psychiatry*, 65, 57-62. doi: 10.1016/j.compsych.2015.10.003
- Wilkinson, S. T., Radhakrishnan, R., & D'Souza, D. C. (2014). Impact of cannabis use on the development of psychotic disorders. *Current Addiction Reports*, 1, 115-128. doi: 10.1007/s40429-014-0018-7
- Zajicek, J., Fox, P., Sanders, H., Wright, D., Vickery, J., Nunn, A., Thompson, A., UK MS Research Group (2003). Cannabinoids for treatment of spasticity and other symptoms related to multiple sclerosis (CAMS study): Multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet*, 362(9395), 1517-1526. doi: 10.1016/S0140-6736(03)14738-1
- Zweben, J. E., & O'Connell, K. (1992). Strategies for breaking marijuana dependence. *Journal of Psychoactive Drugs*, 24, 165-171. doi: 10.1080/02791072.1988.10524381