

## Πώς αλληλεπιδρά η κάνναβη με άλλα φάρμακα;



(Αναδημοσίευση με μετάφραση από: **Leafly**, “How Does Cannabis Interact With Other Drugs?” <https://www.leafly.com/news/health/cannabis-cannabinoids-drug-interactions>, Jeremy Kossen)

Ουσιαστικά όλες οι χημικές ενώσεις, από φάρμακα χωρίς ιατρική συνταγή και συνταγογραφούμενα φάρμακα έως τις παράνομες ουσίες, αλληλεπιδρούν με άλλες ενώσεις. Υπάρχουν, για παράδειγμα, 82 εντοπισμένες φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις[1] με την καφεΐνη (εκ των οποίων οι 25 ταξινομούνται από μέτριες έως πολύ σοβαρές). Ακόμη και οι φαινομενικά καλοήθειες ουσίες, όπως το γκρέιπφρουτ, είναι γνωστό ότι αλληλεπιδρούν με πολλά συνταγογραφούμενα φάρμακα. Όσον αφορά την κάνναβη, οι περισσότερες πιθανές αλληλεπιδράσεις που έχουν εντοπιστεί είναι σχετικά ήπιες. Και, στην πραγματικότητα, ορισμένα φάρμακα φαίνεται να συνεργάζονται ευνοϊκά με την κάνναβη.

[1] “25 Most Severe Caffeine and Drug Interactions” (25 από τις πιο σοβαρές αλληλεπιδράσεις καφεΐνης με φάρμακα) <https://www.caffeineinformer.com/caffeine-drug-interactions>

Αλλά, πριν δούμε ενδελεχώς μερικά από τα πιο κοινά φάρμακα που τα άτομα συνδυάζουν με την κάνναβη, είναι σημαντικό να κατανοήσουμε τη διαφορά μεταξύ ενός αποτελέσματος που είναι “προσθετικό” με ενός που είναι “συνεργατικό”. Το προσθετικό απλά σημαίνει ότι η αλληλεπίδραση μεταξύ δύο χημικών ουσιών ισούται με το άθροισμα των επιμέρους επιδράσεων τους (πχ.  $1 + 1 = 2$ ). Συνεργατικό σημαίνει ότι όταν αλληλεπιδρούν δύο χημικές ουσίες, το αποτέλεσμα είναι μεγαλύτερο από το άθροισμα των τμημάτων τους (πχ.  $1 + 1 = 3$ , ακούγεται λίγο σαν “εναλλακτικά

μαθηματικά”). Ομοίως, να έχεις κατά νου ότι οι λόγοι THC[2] προς CBD[3] και τα διαφορετικά χημικά προφίλ των ποικιλιών (με τα μεταβλητά προφίλ κανναβινοειδών[4] και τερπενίων[5]) μπορούν να επηρεάσουν τα αποτελέσματα.

[2] “**What Is THC (Tetrahydrocannabinol)?**” (Τι είναι η THC (τετραϋδροκανναβινόλη);)

<https://www.leafly.com/news/cannabis-101/what-is-tetrahydrocannabinol>

[3] “**CBD vs. THC: What’s the Difference?**” (CBD εναντίον THC: Ποια είναι η διαφορά;)

<https://www.leafly.com/news/cannabis-101/whats-the-deal-with-these-high-cbd-strains>

[4] “**Cannabinoids 101: What Makes Cannabis Medicine?**” (Κανναβινοειδή 101: Τι κάνει την κάνναβη

φάρμακο;) <https://www.leafly.com/news/cannabis-101/cannabinoids-101-what-makes-cannabis-medicine>

[5] “**What Are Cannabis Terpenes and What Do They Do?**” (Τι είναι τα τερπένια της κάνναβης και τι κάνουν;)

<https://www.leafly.com/news/cannabis-101/terpenes-the-flavors-of-cannabis-aromatherapy>

**Σημείωση:** σε ορισμένες περιπτώσεις, η κάνναβη μπορεί στην πραγματικότητα να αυξήσει την αποτελεσματικότητα ή την ισχύ άλλων φαρμάκων. Ωστόσο, ακόμη και αν η αλληλεπίδραση είναι δυνητικά επωφελής, η στενή παρακολούθηση από έναν ιατρό, μαζί με την τακτική εξέταση αίματος, είναι σημαντική καθώς ο ασθενής μπορεί να χρειαστεί να προσαρμόσει ανάλογα τη δοσολογία.

## Φάρμακα που επηρεάζουν τα επίπεδα σακχάρου στο αίμα



Είναι ενδιαφέρον ότι υπάρχουν στοιχεία[6] που δείχνουν ότι η κάνναβη μπορεί να μειώσει την αντίσταση στην ινσουλίνη, να βελτιώσει τη μεταβολική διαδικασία και να βελτιώσει τον έλεγχο του σακχάρου στο αίμα. Ωστόσο, τα περισσότερα στοιχεία προέρχονται από μεγάλες επιδημιολογικές μελέτες που αναλύουν τα γενικά πρότυπα, συμπεριλαμβανομένων των αιτιών και των επιδράσεων διαφόρων συνθηκών υγείας σε συγκεκριμένους πληθυσμούς. (Πολλές μελέτες[7] έδειξαν ότι οι χρήστες κάνναβης είχαν χαμηλότερα ποσοστά παχυσαρκίας και διαβήτη σε σύγκριση με τους μη

χρήστες). Ωστόσο, πολύ λιγότερες μελέτες εξετάζουν συγκεκριμένα το πώς η THC, η CBD ή άλλα κανναβινοειδή, αλληλεπιδρούν με άλλα φάρμακα που έχουν γνωστές επιδράσεις στο σάκχαρο του αίματος (όπως η ινσουλίνη).

[6] *“Marijuana: The Next Diabetes Drug?”* (Κάνναβη: Το επόμενο φάρμακο για τον διαβήτη;)

<http://healthland.time.com/2013/05/21/marijuana-the-next-diabetes-drug/>

[7] *“Treating Diabetes with Cannabis?”* (Θεραπεία του διαβήτη με κάνναβη;)

[https://www.healthline.com/diabetesmine/treating\\_diabet#1](https://www.healthline.com/diabetesmine/treating_diabet#1)

Παρόλο που δεν διαθέτουμε αποδεικτικά στοιχεία, είναι πιθανό η κάνναβη να μπορεί να συνεργάζεται με άλλα φάρμακα ευνοϊκά. Αλλά, με τον ίδιο τρόπο, θα μπορούσε να υπάρχει κίνδυνος η κάνναβη σε συνδυασμό με άλλα φάρμακα να μειώσει τα επίπεδα γλυκόζης πάρα πολύ. Σαφώς, οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούν συνεχώς τα αποτελέσματα (υπό ιατρική επίβλεψη) για να μετριάσουν τους πιθανούς κινδύνους και να προσαρμόσουν κατάλληλα τη φαρμακευτική τους αγωγή.

### **Φάρμακα που μειώνουν την αρτηριακή πίεση**



Ένα από τα κύρια χαρακτηριστικά της THC είναι ότι ταυτόχρονα ενεργοποιεί τους υποδοχείς κανναβινοειδών CB1 και CB2. Η ενεργοποίηση και των δύο υποδοχέων προκαλεί ανταπόκριση καρδιαγγειακού στρες που μπορεί να ανυψώσει την κατανάλωση οξυγόνου από τον καρδιακό ιστό ενώ μειώνει τη ροή αίματος στις στεφανιαίες αρτηρίες. Ενώ οι αναφορές ανεπιθύμητων ενεργειών είναι σχετικά σπάνιες, οι ασθενείς που παίρνουν φάρμακα για την αρτηριακή πίεση θα πρέπει να γνωρίζουν ότι η κάνναβη μπορεί να έχει σύνθετα αποτελέσματα σε αυτούς.

### **Φάρμακα που αυξάνουν τον κίνδυνο αιμορραγίας**





Τόσο η THC όσο και η CBD μπορούν να αυξήσουν την επίδραση των φαρμάκων που χρησιμοποιούνται για την αραιώση του αίματος (πχ. βαρφαρίνη ή ηπαρίνη) ή φάρμακα που είναι γνωστό ότι ενέχουν τον κίνδυνο να αραιώνουν το αίμα (πχ. ιβουπροφαίνη, ναπροξένη, κλπ.). Πως; Με πιθανή επιβράδυνση του μεταβολισμού αυτών των φαρμάκων. Σε μικρότερο βαθμό, η THC μπορεί να μετατοπίσει[8] τη βαρφαρίνη από θέσεις δέσμησης πρωτεϊνών.

[8] Yamreudeewong W, Wong HK, Brausch LM, Pulley KR “**Probable interaction between warfarin and marijuana smoking**” (Πιθανή αλληλεπίδραση μεταξύ της βαρφαρίνης και του καπνίσματος κάνναβης) *Ann Pharmacother.* 2009 Jul;43(7):1347-53.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19531696>

#### **Περίληψη**

“ΣΚΟΠΟΣ: Να αναφερθεί πιθανή αλληλεπίδραση μεταξύ της βαρφαρίνης και του καπνίσματος κάνναβης, με αποτέλεσμα την αύξηση των τιμών της international normalized ratio (INR) και των αιμορραγικών επιπλοκών. ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΠΕΡΙΠΤΩΣΗΣ: Ένας 56χρονος λευκός άνδρας είχε λάβει χρόνια θεραπεία με βαρφαρίνη για 11 χρόνια μετά από αντικατάσταση μηχανικής καρδιακής βαλβίδας. Είχε εισαχθεί στο νοσοκομείο με διάγνωση αιμορραγίας του ανώτερου γαστρεντερικού σωλήνα. Κατά την εισαγωγή, η τιμή INR του ήταν υπερθεραπευτική στα 10,41 και το επίπεδο της αιμοσφαιρίνης ήταν 6,6 g/dL. Έλαβε 4 μονάδες φρέσκου κατεψυγμένου πλάσματος και μία δόση 10 mg από του στόματος βιταμίνη K. Το INR ήταν 1,8 την επόμενη μέρα. Εξήλθε 7 ημέρες μετά την εισαγωγή. Δεκαπέντε ημέρες μετά το εξιτήριο από το νοσοκομείο, ξαναεισήχθη με συνεχή ρινορραγία και αυξανόμενο. Η τιμή INR του ήταν 11,55. Μετά την αγωγή, δόθηκε εξιτήριο με τιμή INR 1,14. Ο ασθενής καπνίζει κάνναβη συχνά καθ’ όλη τη διάρκεια αυτών των 2 νοσηλείων λόγω της κατάθλιψής του. Τον συμβούλευσε ο φαρμακοποιός για τη δυνητική αλληλεπίδραση της βαρφαρίνης και της κάνναβης. Ο ασθενής αποφάσισε να σταματήσει να καπνίζει κάνναβη μετά την τρίτη σύνοδο παροχής συμβουλών. Κατά τη διάρκεια των 9 μηνών που δεν καπνίζει κάνναβη, οι τιμές του INR κυμαίνονταν από 1,08 έως 4,40 χωρίς σημαντικές αιμορραγικές επιπλοκές.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ: Η κάνναβη μπορεί να αυξήσει την αντιπηκτική δράση της βαρφαρίνης, αναστέλλοντας τον μεταβολισμό της και, σε μικρότερο βαθμό, εκτοπίζοντας τη βαρφαρίνη από θέσεις δέσμησης πρωτεϊνών. Άλλες αιτίες (πχ. μη προσκόλληση) του αυξημένου INR του ασθενούς αποκλείστηκαν. Χρησιμοποιώντας τη κλίμακα Horn Drug Interaction Probability Scale, η αλληλεπίδραση του ασθενή βαρφαρίνης-κάνναβης

φαίνεται να είναι πιθανή.

**ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ:** Από γνώση μας, δεν έχουν αναφερθεί άλλες περιπτώσεις αλληλεπίδρασης βαρφαρίνης-κάνναβης. Ενώ περισσότερες κλινικές αναφορές θα ήταν χρήσιμες για την επιβεβαίωση αυτής της αλληλεπίδρασης, οι κλινικοί γιατροί θα πρέπει να γνωρίζουν την πιθανότητα έτσι ώστε να διαχειρίζονται κατάλληλα τους ασθενείς.

## Οπιοειδή



Οι περισσότερες μελέτες υποδεικνύουν ότι υπάρχει μια αμφίδρομη ρυθμιστική σχέση[9] μεταξύ του φυσικού συστήματος οπιοειδών του σώματος και του φυσικού κανναβινοειδούς συστήματος του σώματος (το ενδοκανναβινοειδές σύστημα[10]). Ωστόσο, ο χαρακτηρισμός των ειδικών μηχανισμών με τους οποίους αλληλεπιδρούν αποδεικνύεται δύσκολος. Παρ' όλα αυτά, οι ιδιότητες ανακούφισης του πόνου της κάνναβης είναι καθιερωμένες. Και πολλοί επαγγελματίες του τομέα της ιατρικής[11] έχουν προτείνει ότι η κάνναβη (ως εναλλακτικό φάρμακο για τον πόνο) θα μπορούσε να διαδραματίσει ρόλο στην εξάλειψη της υπερβολικής χρήσης οπιοειδών (και των παράνομων) συνταγογραφούμενων φαρμάκων.

[9] Trezza V, Vanderschuren LJ “**Bidirectional cannabinoid modulation of social behavior in adolescent rats**” (Αμφίδρομη διαμόρφωση κανναβινοειδών της κοινωνικής συμπεριφοράς σε έφηβους αρουραίους) *Psychopharmacology (Berl)*. 2008 Apr;197(2):217-27.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18058088>

### Περίληψη

“**ΛΟΓΙΚΗ:** Η χρήση κάνναβης στους εφήβους είναι μια εξαιρετικά κοινωνική δραστηριότητα και η αλληλεπίδραση των ενδοκανναβινοειδών και των οπιοειδών συστημάτων μπορεί να διαμορφώσει την κοινωνική ανταμοιβή. Ωστόσο, η έκθεση σε κανναβινοειδή έχει αναφερθεί ότι μειώνει την κοινωνική συμπεριφορά.

**ΣΤΟΧΟΙ:** Σκοπός αυτής της μελέτης ήταν η αποσαφήνιση των μηχανισμών που αποτελούν τη βάση της παράδοξης σχέσης μεταξύ της έκθεσης των κανναβινοειδών και της κοινωνικότητας.

**ΥΛΙΚΑ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ:** Ερευνήσαμε την επίδραση των αγωνιστών κανναβινοειδών με διαφορετικό μηχανισμό δράσης για την κοινωνική συμπεριφορά σε εφήβους αρουραίους. Επιπρόσθετα, εξετάσαμε εάν η ενδοκανναβινοειδής νευροδιαβίβαση αλληλεπιδρά με την οπιοειδή και τη ντοπαμινεργική νευροδιαβίβαση στη διαμόρφωση της συμπεριφοράς του κοινωνικού παιχνιδιού.

**ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ:** Ο άμεσος αγωνιστής υποδοχέα κανναβινοειδούς CB1 WIN55,212-2 μείωσε το κοινωνικό παιχνίδι. Ωστόσο, ο έμμεσος αγωνιστής κανναβινοειδούς URB597, ο οποίος αναστέλλει την υδρόλυση του ενδοκανναβινοειδούς ανανδαμίδιου, ενίσχυσε το κοινωνικό παιχνίδι. Αυτή η επίδραση του URB597 εξαρτάται από την διέγερση των υποδοχέων οπιοειδών και ντοπαμίνης. Το γνωστό διεγερτικό αποτέλεσμα της μορφίνης στο κοινωνικό παιχνίδι εξασθενήθηκε από τον ανταγωνιστή υποδοχέα κανναβινοειδούς CB1 SR141716A, αλλά ανεξάρτητα από διέγερση υποδοχέα ντοπαμίνης. Η συνδυασμένη θεραπεία με αναποτελεσματικές δόσεις URB597 και μορφίνης αύξησε το κοινωνικό παιχνίδι.

**ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ:** Η νευροδιαβίβαση κανναβινοειδών μπορεί αμφότερα να ενισχύσει και να αναστείλει την κοινωνική αλληλεπίδραση σε έφηβους αρουραίους ανάλογα με το πώς διεγείρεται το ενδοκανναβινοειδές σύστημα. Η ενεργοποίηση των υποδοχέων κανναβινοειδών σε όλο τον εγκέφαλο, που συμβαίνει κατά τη χρήση κάνναβης, εμποδίζει την κοινωνικότητα. Αντίθετα, η απελευθέρωση ενδοκανναβινοειδών κατά παραγγελία διευκολύνει την κοινωνική αλληλεπίδραση, η οποία μεγεθύνεται από έμμεσους αγωνιστές κανναβινοειδών μέσω αλληλεπίδρασης με οπιοειδή και ντοπαμινεργική νευροδιαβίβαση. Αυτά τα αποτελέσματα ρίχνουν φως στην παράδοξη σχέση μεταξύ της έκθεσης στην κάνναβη και της κοινωνικότητας και υποδηλώνουν ότι οι αναστολείς της αποικοδόμησης των ενδοκανναβινοειδών κατέχουν υπόσχεση για τη θεραπεία των κοινωνικών δυσλειτουργιών”.

[10] “**What Is the Endocannabinoid System and What Is Its Role?**” (Τι είναι το ενδοκανναβινοειδές σύστημα και ποιος είναι ο ρόλος του;) <https://www.leafly.com/news/science-tech/what-is-the-endocannabinoid-system>

[11] “**Can Marijuana Ease the Opioid Epidemic?**” (Μπορεί η κάνναβη να βοηθήσει στην αντιμετώπιση της επιδημίας οπιοειδών;) <https://www.pewtrusts.org/en/research-and-analysis/blogs/stateline/2017/02/21/can-marijuana-ease-the-opioid-epidemic>

Δεν υπάρχει καμία αμφιβολία. Από την προοπτική της κατάχρησης και της τοξικότητας, η κάνναβη ως υποκατάστατο των ναρκωτικών φαρμάκων θα ήταν ένα πολύ καλύτερο[12] φάρμακο πρώτης γραμμής για τη διαχείριση του χρόνιου πόνου.

[12] “**State Medical Marijuana Laws Linked to Lower Prescription Overdose Deaths**” (Οι πολιτειακοί νόμοι για την ιατρική χρήση της κάνναβης συνδέονται με την μείωση των θανάτων από υπερβολική δόση με συνταγογραφούμενα φάρμακα) <https://www.jhsph.edu/news/news-releases/2014/state-medical-marijuana-laws-linked-to-lower-prescription-overdose-deaths.html>

Ωστόσο, τι γίνεται στην περίπτωση που χρησιμοποιηθεί ως συμπλήρωμα στη θεραπεία με οπιοειδή; Πώς λειτουργεί η κάνναβη; Μπορεί η κάνναβη να μειώσει την εξάρτηση των ασθενών από τα οπιοειδή ή θα μπορούσε να συνδυάσει τους δύο κινδύνους ταυτόχρονα εξάρτησης ή κατάχρησης;

Εξετάζοντας τις υποκειμενικές επιδράσεις της εισπνοής με εξάτμιση/εξάχνωση της κάνναβης σε συνδυασμό με οπιοειδή, ο Dr. Donald Abrams, ένας ογκολόγος από το UC, του Σαν Φρανσίσκο και η ομάδα του δημοσίευσαν μια μικρή μελέτη[13] το 2011. Δεν διαπίστωσαν σημαντική μεταβολή στα επίπεδα συγκεντρώσεων οπιούχων μετά την έκθεση στην κάνναβη. Επιπλέον, οι ασθενείς ανέφεραν μείωση κατά 27% στον πόνο μετά τη χορήγηση κάνναβης.

[13] Abrams DI, Couey P, Shade SB, Kelly ME, Benowitz NL “**Cannabinoid-opioid interaction in chronic pain**” (Η αλληλεπίδραση κανναβινοειδών-οπιοειδών σε χρόνια πόνο) *Clin Pharmacol Ther.* 2011 Dec;90(6):844-51. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22048225>



## Περίληψη

“Τα κανναβινοειδή και τα οπιοειδή μοιράζονται πολλές φαρμακολογικές ιδιότητες και μπορούν να δράσουν συνεργατικά. Η δυνητική φαρμακοκινητική και η ασφάλεια του συνδυασμού στους ανθρώπους είναι άγνωστες. Επομένως, αναλάβαμε μια μελέτη για να απαντήσουμε σε αυτές τις ερωτήσεις. Είκοσι ένα άτομα με χρόνια πόνο, σε σχήμα δύο φορές ημερησίως δόσεων μορφίνης παρατεταμένης απελευθέρωσης ή οξυκωδόνης εγγράφηκαν στη μελέτη και έγιναν δεκτοί για 5-ημερη παραμονή σε νοσοκομείο. Οι συμμετέχοντες κλήθηκαν να εισπνεύσουν εξατμισμένη κάνναβη το βράδυ της ημέρας 1, τρεις φορές την ημέρα τις ημέρες 2-4 και το πρωί της 5ης ημέρας. Η δειγματοληψία αίματος διεξήχθη σε διαστήματα των 12 ωρών τις ημέρες 1 και 5. Η έκταση του χρόνιου πόνου αξιολογήθηκε επίσης καθημερινά. Οι φαρμακοκινητικές έρευνες δεν αποκάλυψαν σημαντική μεταβολή στην περιοχή κάτω από τις καμπύλες συγκέντρωσης πλάσματος-χρόνου είτε για τη μορφίνη είτε για την οξυκωδόνη μετά την έκθεση στην κάνναβη. Ο πόνος μειώθηκε σημαντικά (μέσος όρος 27%, διάστημα εμπιστοσύνης 95% (CI) 9,46) μετά την προσθήκη εξατμισμένης κάνναβης. Συνεπώς, καταλήξαμε στο συμπέρασμα ότι η εξατμισμένη κάνναβη αυξάνει τα αναλγητικά αποτελέσματα των οπιοειδών χωρίς να αλλοιώνει σημαντικά τα επίπεδα οπιοειδών στο πλάσμα. Ο συνδυασμός μπορεί να επιτρέψει τη θεραπεία με οπιοειδή σε χαμηλότερες δόσεις με λιγότερες παρενέργειες”.

Ο Abrams κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η κάνναβη μπορεί, στην πραγματικότητα, να αυξήσει με ασφάλεια τις επιπτώσεις ανακούφισης του πόνου από τα οπιοειδή. Η ομάδα του διαπίστωσε επίσης ότι ο συνδυασμός οπιοειδών και κάνναβης μπορεί να επιτρέψει τη θεραπεία ασθενών με χαμηλότερες δόσεις οπιοειδών, μειώνοντας παράλληλα τον κίνδυνο εξάρτησης και με λιγότερες παρενέργειες. Αρκετές άλλες μελέτες, τις οποίες θα διερευνήσουμε περαιτέρω σε μια επικείμενη σειρά, υποστηρίζουν τα ευρήματα της μελέτης του Abrams.

## Αλκοόλ



Η ανάμειξη αλκοόλ με σχεδόν οποιοδήποτε φάρμακο γενικά δεν είναι καλή ιδέα. Στην πραγματικότητα, η ανάμειξή του με κάποια φάρμακα (ιδιαίτερα τα οπιοειδή και τα κατασταλτικά του κεντρικού νευρικού συστήματος όπως οι βενζοδιαζεπίνες, τα βαρβιτουρικά και τα φάρμακα για τον ύπνο) μπορεί να αποβεί μοιραία. Αλλά τι γίνεται με το οινόπνευμα και την κάνναβη; Δεν υπάρχει αμφιβολία: η κάνναβη και το αλκοόλ είναι ένας δημοφιλής συνδυασμός. Αλλά τι λέει η έρευνα; Η ανάμειξη αυτών των δύο ουσιών είναι εντάξει;

Συνολικά, η εξαγωγή συμπερασμάτων με βάση την διαθέσιμη έρευνα υπόκειται σε ερμηνείες και προσωπικές προκαταλήψεις. Οι ίδιες μελέτες μπορούν να ερμηνευθούν θετικά ή αρνητικά, ανάλογα με την προοπτική του καθενός. Από τη μία πλευρά, οι μελέτες[14] έχουν δώσει αναμφισβήτητες αποδείξεις ότι το αλκοόλ αυξάνει τα επίπεδα THC στο αίμα[15] (αν και δεν υπάρχουν στοιχεία που να δείχνουν ότι το THC αυξάνει τα επίπεδα αλκοόλ στο αίμα). Από την άλλη πλευρά, ορισμένες έρευνες δείχνουν ότι οι άνθρωποι καταναλώνουν λιγότερο αλκοόλ όταν χρησιμοποιούν κάνναβη.

[14] Hartman RL, Brown TL, Milavetz G, Spurgin A, Gorelick DA, Gaffney G, Huestis MA “**Controlled Cannabis Vaporizer Administration: Blood and Plasma Cannabinoids with and without Alcohol**” (Ελεγχόμενη χορήγηση με εξάτμιση κάνναβης: Κανναβινοειδή αίματος και πλάσματος με ή χωρίς αλκοόλη) *Clin Chem*. 2015 Jun;61(6):850-69.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26019183>

### Περίληψη

“ΙΣΤΟΡΙΚΟ: Η αυξημένη ιατρική χρήση και νόμιμη πρόσληψη κάνναβης συνοδεύεται από μεγαλύτερη χρήση της εισπνοής με εξάχνωση της κάνναβης και περισσότερες περιπτώσεις οδήγησης υπό την επήρεια κάνναβης. Παρόλο που η ταυτόχρονη χρήση Δ(9)-τετραϋδροκανναβινόλης (THC) και αλκοόλης είναι συχνή, οι δυνητικές φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις είναι ελάχιστα κατανοητές. Εδώ μελετήσαμε την διάχυση εξατμισμένων κανναβινοειδών στο αίμα και στο πλάσμα, με και χωρίς ταυτόχρονη από του στόματος χαμηλή δόση αλκοόλης.

ΜΕΘΟΔΟΙ: Τριάντα δύο ενήλικες καπνιστές κάνναβης ( $\geq 1$  χρόνος / 3 μήνες,  $\leq 3$  ημέρες / εβδομάδα) έπιναν εικονικό φάρμακο ή αλκοόλ χαμηλής δόσης (στόχος περίπου 0,065% μέγιστη συγκέντρωση αλκοόλης στην αναπνοή) 10 λεπτά πριν από την εισπνοή 500 mg εικονικού φαρμάκου, χαμηλής δόσης (2,9%) THC ή (6,7%) εξατμισμένη κάνναβη με THC υψηλής δόσης (6 μεμονωμένοι συνδυασμοί αλκοόλ-κάνναβης). Το αίμα και το πλάσμα ελήφθησαν πριν και έως και 8,3 ώρες μετά την κατάποση.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Δεκαεννέα συμμετέχοντες ολοκλήρωσαν όλες τις συνεδρίες. Οι μέγιστες συγκεντρώσεις στο αίμα (C<sub>max</sub>) για χαμηλές και υψηλές δόσεις THC (χωρίς αλκοόλη) ήταν 32,7 (11,4-66,2) και 42,2 (15,2-137) μg/L THC αντίστοιχα και 2,8 (0-9,1) (0-14,2) μg/L 11-OH-THC. Με το αλκοόλ, οι τιμές C<sub>max</sub> χαμηλής και υψηλής δόσης ήταν 35,3 (13,0-71,4) και 67,5 (18,1-210) μg/L THC και 3,7 (1,4-6,0) και 6,0 (0-23,3) μg/L 11-OH-THC σημαντικά υψηλότερα από ότι χωρίς αλκοόλ. Με αποκοπή της ανίχνευσης THC  $\geq 1$  μg/L,  $\geq 16,7\%$  των συμμετεχόντων παρέμεινε θετική 8,3 ώρες μετά τη χορήγηση, ενώ το  $\leq 21,1\%$  ήταν θετικό κατά 2,3 ώρες με αποκοπή  $\geq 5$  μg/L.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Η εξάτμιση είναι μια αποτελεσματική οδός παράδοσης THC. Οι σημαντικά υψηλότερες τιμές C<sub>max</sub> THC και 11-OH-THC C<sub>max</sub> με το αλκοόλ εξηγούν ενδεχομένως την αυξημένη εξασθένιση της απόδοσης που παρατηρείται από τους συνδυασμούς κάνναβης-οινόπνευματος. Οι επιλεγμένες αποκοπές THC που σχετίζονται με την οδήγηση θα πρέπει να εξεταστούν προσεκτικά ώστε να αντικατοπτρίζουν καλύτερα τα παράθυρα απομείωσης της απόδοσης. Τα αποτελέσματά μας θα βοηθήσουν στη διευκόλυνση της ιατροδικαστικής ερμηνείας και θα ενημερώσουν τη συζήτηση σχετικά με τη νομοθεσία για την οδήγηση σε συνδυασμό”.

[15] “**How Does Alcohol Affect THC Blood Concentration?**” (Πώς επηρεάζει το αλκοόλ τη συγκέντρωση αίματος THC;) <https://www.leafly.com/news/science-tech/the-medical-minute-how-does-alcohol-affect-thc-blood-concentratio>



Αυτά τα δύο ευρήματα δεν είναι αμοιβαία αποκλειόμενα. Στην πραγματικότητα, έχουν νόημα. Αν η THC αντιδρά στο αλκοόλ ενισχύοντας τις επιθυμητές επιδράσεις στη διάθεση, τότε θα χρειάζεται λιγότερο αλκοόλ.

Μετά από έρευνα πίσω στο 1985, βρήκα μια μελέτη που δημοσίευσε το National Institute on Drug Abuse (NIDA), με τίτλο “*Alcohol and Marijuana: Concordance of Use by Men and Women*”[16], που εξέτασε τις διαφορές του τρόπου κατανάλωσης σε τρία διαφορετικά περιβάλλοντα (με μόνο το αλκοόλ διαθέσιμο, με μόνο την κάνναβη διαθέσιμη, και τα δύο διαθέσιμα).

[16] Mendelson JH, Mello NK, Lex BW “*Alcohol and marijuana: concordance of use by men and women*”

(Αλκοόλ και κάνναβη: συνδυαστική χρήση από άνδρες και γυναίκες) NIDA Res Monogr. 1986;68:117-41.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3095649>

### Περίληψη

“Υπάρχουν άφθονα στοιχεία ότι πολλοί Αμερικανοί άνδρες και γυναίκες καπνίζουν κάνναβη. Σε ποιο βαθμό, όμως, η χρήση κάνναβης αυξάνει τον κίνδυνο για κατάχρηση οινόπνευματος και αυξάνει η πιθανότητα χρήσης αλκοόλ για την κατάχρηση κάνναβης; Υπάρχουν ενδείξεις ότι η χρήση ουσιών που έχουν δυνατότητες καταχρηστικής χρήσης (πχ. οπιούχα, αλκοόλ και καπνός) αυξάνει την πιθανότητα ταυτόχρονης χρήσης και κατάχρησης άλλων φαρμάκων. Για παράδειγμα, το κάπνισμα αυξάνεται όταν οι άνδρες πίνουν αλκοόλ ή αυτο-χορηγούν οπιούχα. Ενώ είναι εύλογο να υποθέσουμε ότι το κάπνισμα τσιγάρων κάνναβης μπορεί επίσης να συμβάλει στην ταυτόχρονη κατάχρηση άλλων ουσιών, δεν υπάρχουν διαθέσιμα εμπειρικά δεδομένα από ελεγχόμενες κλινικές έρευνες που να υποστηρίζουν αυτήν την έννοια. Οι μελέτες που περιγράφονται σε αυτήν την έκθεση σχεδιάστηκαν για να εξετάσουν το βαθμό συνάφειας μεταξύ της χρήσης κάνναβης και της κατανάλωσης οινόπνευματος από άνδρες και γυναίκες. Θα περιγράψουμε αρχικά τις μελέτες μας σχετικά με τη χρήση αλκοόλ και κάνναβης από άνδρες που συμμετείχαν σε ελεγχόμενες έρευνες εσωκλειστων στην έρευνα. Στη συνέχεια, θα αναθεωρήσουμε μελέτες σχετικά με τη χρήση κάνναβης και αλκοόλ από εθελόντριες οι οποίες αξιολογούνται σε ένα προοπτικό ερευνητικό υπόδειγμα που βασίζεται στην κοινότητα”.

Εδώ είναι τα ευρήματα:

\* 14 από 16 άτομα έκαναν σημαντικά λιγότερη κατανάλωση οινόπνευματος όταν ήταν διαθέσιμο τόσο το οινόπνευμα όσο και η κάνναβη (σε σύγκριση με το όταν ήταν διαθέσιμο μόνο το αλκοόλ)

\* 12 από τους 16 συμμετέχοντες κατανάλωναν λίγο περισσότερη κάνναβη όταν ήταν διαθέσιμα και τα δύο (σε σύγκριση με το όταν ήταν διαθέσιμη μόνο η κάνναβη)

Βασικά, όταν οι άνθρωποι έχουν πρόσβαση και στις δύο ουσίες, τα πρότυπα κατανάλωσης τους αλλάζουν: καπνίζουν λίγο περισσότερο, αλλά πίνουν πολύ λιγότερο! Ήταν μια μικρή μελέτη, οπότε δεν μπορούμε να γενικεύσουμε αναγκαστικά τα ευρήματα. Ωστόσο, φαίνεται ότι συμφωνούν με τις εμπειρίες των περισσότερων ανθρώπων.

Τούτου λεχθέντος, πρέπει κανείς να είναι προσεκτικός. Από την μια, το οινόπνευμα και η κάνναβη μαζί δημιουργούν ακόμα μεγαλύτερους κινδύνους από ότι όταν χρησιμοποιούμε το καθένα ανεξάρτητα. Από την άλλη, αν κάποιος έχει πει πάρα πολύ -μέχρι το σημείο που χρειάζεται να κάνει εμετό για να εκδιώξει τις τοξίνες- γνωρίζουμε

ότι η κάνναβη εμποδίζει τη ναυτία και τον εμετό. Αποτρέποντας τον εμετό, μπαίνει ο εαυτός μας σε μεγαλύτερο κίνδυνο να πάθουμε κάτι από την τοξικότητα του αλκοόλ που δεν αποβάλλουμε.

## Ηρεμιστικά



Πολλά ηρεμιστικά όπως αλκοόλ, βενζοδιαζεπίνες (Ativan, Valium, κλπ.), μερικά αντικαταθλιπτικά, βαρβιτουρικά όπως φαινοβαρβιτάλη και ναρκωτικά όπως οι νευροδιαβιβαστές GABA που επηρεάζουν την κωδεΐνη στο κεντρικό νευρικό σύστημα, προκαλούν ένα ηρεμιστικό αποτέλεσμα. Ομοίως, τα κανναβινοειδή όπως η CBD και η THC καθώς και τα τερπένια όπως το μυρσένιο και η λιναλοόλη[17], μπορούν να προκαλέσουν ηρεμιστικά/χαλαρωτικά αποτελέσματα. (Αν και, κάθε μία από αυτές τις ενώσεις παράγει αποτελέσματα διαφορετικά και μερικές φορές παράδοξα. Για παράδειγμα, υψηλότερες δόσεις THC μπορούν πραγματικά να διεγείρουν και να αυξήσουν το άγχος, ενώ η CBD μπορεί να ηρεμήσει αλλά και να προκαλέσει αφύπνιση λόγω υπερδιέγερσης).

[17] *“Myrcene, Linalool, and Bisabolol: What Are the Benefits of These Cannabis Terpenes?”* (Μυρσένιο, λιναλοόλη και βισαβολόλη: Ποια είναι τα οφέλη αυτών των τερπενίων της κάνναβης;)

<https://www.leafly.com/news/cannabis-101/myrcene-linalool-and-bisabolol-what-are-the-benefits-of-these-can>

Όταν συνδυάζεται με ηρεμιστικά, η κάνναβη παράγει ένα πρόσθετο αποτέλεσμα. Η κάνναβη δεν φαίνεται να αυξάνει τα επίπεδα στο αίμα ή να ενισχύει τις ηρεμιστικές δράσεις άλλων ηρεμιστικών (όπως θα συνέβαινε εάν επρόκειτο για συνεργατική δράση). Επομένως, αν και δεν είναι τόσο επικίνδυνο όσο η ανάμειξη του αλκοόλ με ηρεμιστικά (που μπορεί να αποβεί ακόμα και θανατηφόρα), ο συνδυασμός



εξακολουθεί να είναι επικίνδυνος. Οι χρήστες θα πρέπει να είναι εξαιρετικά προσεκτικοί ή ακόμα καλύτερα, να αποφεύγουν εντελώς τον συνδυασμό.

## **CBD και Κυτόχρωμα P450**



Το κυτόχρωμα P450 δεν είναι φάρμακο. Είναι μια τάξη βασικών ενζύμων που είναι γνωστό ότι παίζουν σημαντικό ρόλο στις αλληλεπιδράσεις φαρμάκων - όχι μόνο με την κάνναβη, αλλά και με πολλά φάρμακα. Παρόλο που τα στοιχεία δείχνουν ότι η CBD είναι σε μεγάλο βαθμό ασφαλής, καλά ανεκτή και μη εθιστική (ακόμη και αντι-εθιστική), σε μερικούς ασθενείς μπορεί να αλληλεπιδράσει συνεργατικά (ευεργετικά ή αρνητικά) με άλλα φάρμακα. Πως και έτσι;

Πιο συγκεκριμένα, η αλληλεπίδραση μεταξύ της CBD και του κυτοχρώματος P450 φαίνεται να είναι πιο εμφανής όταν πρόκειται για την επιληψία και τα φάρμακα κατά των επιληπτικών κρίσεων. Μια μικρή μελέτη[18] που δημοσιεύτηκε το 2015 διαπίστωσε ότι η CBD αύξησε τις συγκεντρώσεις κλοβαζάμης (αντισπασμωδικό) στα παιδιά ενώ ανέβασε την νορκλοβαζάμη (ενεργός μεταβολίτης κλοβαζάμης).

[18] Geoffrey AL, Pollack SF, Bruno PL, Thiele EA “**Drug-drug interaction between clobazam and cannabidiol in children with refractory epilepsy**” (Η αλληλεπίδραση φαρμάκου με φάρμακο μεταξύ κλοβαζάμης και κανναβιδιόλης σε παιδιά με ανθεκτική επιληψία) *Epilepsia*. 2015 Aug;56(8):1246-51.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26114620>

### **Περίληψη**

“ΣΚΟΠΟΣ: Σύμφωνα με τη δοκιμή *investigational new drug* (IND), η κανναβιδιόλη (CBD) μελετάται ως πιθανή επικουρική θεραπεία της ανθεκτικής επιληψίας στα παιδιά. Από τα 25 άτομα στη δοκιμή, 13 υποβλήθηκαν σε θεραπεία με κλοβαζάμη (CLB). Επειδή τόσο η CLB όσο και η CBD μεταβολίζονται αμφότερα στο μονοπάτι του κυτοχρώματος P450 (CYP), προβλέψαμε μια αλληλεπίδραση φαρμάκου με φάρμακο, την οποία αξιολογούμε σε αυτό το άρθρο.



**ΜΕΘΟΔΟΙ:** Δεκατρία άτομα με ανθεκτική επιληψία που έλαβαν συγχρόνως CLB και CBD σύμφωνα με την IND 119876 συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη αυτή. Οι δημογραφικές πληροφορίες συλλέχθηκαν για κάθε υποκείμενο, συμπεριλαμβανομένης της ηλικίας, του φύλου και της αιτιολογίας των επιληπτικών κρίσεων, καθώς και των συγχωρηγούμενων αντιεπιληπτικών φαρμάκων (AED). Η CLB, N-δεσμεθυλοκλοβαζάμη (νορκλοβαζάμη, nCLB) και τα επίπεδα της CBD μετρήθηκαν κατά τη διάρκεια της θεραπείας με CBD. Οι δόσεις CLB καταγράφηκαν στην αρχική τιμή και στις εβδομάδες 4 και 8 της θεραπείας CBD. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρακολούθηθηκαν.

**ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ:** Αναφέρουμε αυξημένα επίπεδα CLB και nCLB σε αυτά τα υποκείμενα. Η μέση ( $\pm$  τυπική απόκλιση [SD]) αύξηση των επιπέδων CLB ήταν  $60 \pm 80\%$  (95% διάστημα εμπιστοσύνης (CI) [2-91%] στις 4 εβδομάδες). Η μέση αύξηση των επιπέδων nCLB ήταν  $500 \pm 300\%$  (95% CI [+ 90-610%] στις 4 εβδομάδες). Εννέα από τα 13 άτομα είχαν μείωση κατά  $>50\%$  στις επιληπτικές κρίσεις, που αντιστοιχούσε σε ποσοστό ανταπόκρισης 70%. Τα αυξημένα επίπεδα CLB και nCLB και μειώσεις στη συχνότητα των κρίσεων εμφανίστηκαν παρόλο που, κατά τη διάρκεια της θεραπείας με CBD, οι δόσεις CLB μειώθηκαν για 10 (77%) από τα 13 άτομα. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες αναφέρθηκαν σε 10 (77%) από τα 13 άτομα, αλλά μετριάστηκαν με τη μείωση της δόσης CLB.

**ΣΗΜΑΣΙΑ:** Η παρακολούθηση των επιπέδων CLB και nCLB είναι απαραίτητη για την κλινική φροντίδα των ασθενών ταυτόχρονα με CLB και CBD. Παρόλα αυτά, η CBD είναι μια ασφαλής και αποτελεσματική θεραπεία της ανθεκτικής επιληψίας σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία CLB”.

Τα καλά νέα είναι ότι το φάρμακο φαίνεται αρκετά απλό: η μείωση της δόσης της κλοβαζάμης μείωσε τις παρενέργειες. Επιπλέον, η μελέτη διαπίστωσε ότι σε όλους εκτός από τέσσερις συμμετέχοντες (από τους 13) τους μειώθηκαν κατά 50% οι επιληπτικές κρίσεις. Οι ερευνητές κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η CBD (σε συνδυασμό με την κλοβαζάμη) είναι μια “ασφαλής και αποτελεσματική θεραπεία της ανθεκτικής επιληψίας”.

Υπάρχουν μερικές άλλες πιθανές αλληλεπιδράσεις που θα τις δούμε εις βάθος σε μια επικείμενη σειρά άρθρων. Αλλά με λίγα λόγια, η CBD αναστέλλει τη διάσπαση της βαρφαρίνης (αραιωτικό αίματος), αυξάνοντας έτσι τη διάρκεια της δράσης και του αποτελέσματος. Οι ασθενείς που λαμβάνουν προϊόντα που είναι πλούσια σε CBD[19] πρέπει να δίνουν ιδιαίτερη προσοχή στις αλλαγές στα επίπεδα του αίματος και να προσαρμόζουν τη δοσολογία ανάλογα με τις οδηγίες του γιατρού τους. Επίσης, οι ασθενείς που υποβάλλονται σε χημειοθεραπεία και λαμβάνουν CBD πρέπει να γνωρίζουν ότι η ίδια δόση χημειοθεραπείας μπορεί να προκαλέσει υψηλότερες συγκεντρώσεις στο αίμα.

[19] “**How to Find the Best CBD Cannabis Product for You**” (Πώς να βρεις το καλύτερο προϊόν κάνναβης CBD για σένα) <https://www.leafly.com/news/strains-products/high-cbd-products-for-medical-marijuana-patients-no-access-no-pro>

## Συνοψίζοντας

Για τους περισσότερους ασθενείς, η κάνναβη είναι σχετικά ασφαλής, καλά ανεκτή και συνεπάγεται λιγότερους κινδύνους για ανεπιθύμητες αλληλεπιδράσεις φαρμάκων σε σχέση με πολλά άλλα φάρμακα που συνταγογραφούνται συνήθως. Παρ’ όλα αυτά, η κάνναβη δεν είναι ένα μονόπλευρο φάρμακο. Είναι ένα σύνθετο φυτό που αποτελείται από πολλές ενώσεις από κανναβινοειδή έως τερπένια και φλαβονοειδή. Επηρεασμένες από αυτά τα προφίλ κανναβινοειδών και τερπενίων, οι δυνητικές αλληλεπιδράσεις, τόσο οι καλές όσο και οι κακές, μπορεί να ποικίλουν από ποικιλία σε ποικιλία. Η

κατάρτιση ευρέων συμπερασμάτων σχετικά με το πώς αλληλεπιδρά αυτός ο “φαρμακολογικός θησαυρός” με άλλα φάρμακα είναι αναπόφευκτα ακόμα πολύ ασαφής.

Παρόλα αυτά, δεδομένης της θεραπευτικής ευελιξίας, ένα από τα πιο συναρπαστικά επιχειρήματα για την κάνναβη είναι ότι μπορεί να μειώσει την ανάγκη συνδυασμού πολλαπλών φαρμάκων που έχουν υψηλό κίνδυνο να δημιουργήσουν δυσμενείς αλληλεπιδράσεις. Ο Dr. Donald Abrams, επικεφαλής της κλινικής hematology-oncology του San Francisco General Hospital και καθηγητής κλινικής ιατρικής στο University of California του Σαν Φρανσίσκο, αντανακλά αυτό το σημαντικό αλλά συχνά παραβλεπόμενο θέμα: “Γιατί να γράψω έξι διαφορετικές συνταγές που όλες μπορούν να αλληλεπιδρούν μεταξύ τους, όταν θα μπορούσα απλώς να συστήσω ένα και μόνο φάρμακο;”.

### Αλληλεπιδρά η κάνναβη με τα αντικαταθλιπτικά;



(Αναδημοσίευση με μετάφραση από: **Leafly**, “Does Cannabis Interact With Antidepressants?” <https://www.leafly.com/news/health/cannabis-interact-antidepressants>, Jeremy Kossen)

Η κάνναβη μπορεί να κάνει τους ανθρώπους να αισθάνονται πιο χαλαροί, με λιγότερο άγχος και, φυσικά, πιο ευτυχισμένοι. Έτσι, προβλέψιμα, οι άνθρωποι που βιώνουν κατάθλιψη ή άγχος είναι πολύ πιο πιθανό να χρησιμοποιούν κάνναβη -και

περισσότερη από αυτήν- από τους ανθρώπους που δεν υποφέρουν από αυτές τις καταστάσεις.

Φυσικά, πολλοί άνθρωποι με αυτές τις συνθήκες λαμβάνουν επίσης συνταγογραφούμενα αντικαταθλιπτικά. Συνεπώς, είναι σημαντικό οι επαγγελματίες του ιατρικού τομέα και οι ασθενείς να εκπαιδεύονται σε πιθανές αλληλεπιδράσεις που θα μπορούσαν να προκύψουν συνδυάζοντας αυτά τα δύο.

Είναι αξιοσημείωτο ότι, παρά τα χρόνια έρευνας που διερευνά τους δεσμούς μεταξύ της χρήσης κάνναβης και των ψυχιατρικών διαταραχών, έχουν δημοσιευθεί λίγες αυστηρές μελέτες που να εξετάζουν στενά τον τρόπο αλληλεπίδρασης της κάνναβης και των αντικαταθλιπτικών. Οι έντονες αναζητήσεις στο Google Scholar και στον ιστότοπο του National Institutes of Health, το PubMed, παρουσίασαν λίγες σχετικές μελέτες. Ακόμη και ο ιστότοπος του National Institute on Drug Abuse (NIDA) φέρει πολύ λίγες πληροφορίες σχετικά με αυτό το θέμα.

Οι ερευνητές του τμήματος Division of Child and Adolescent Psychiatry στο University of Connecticut Health Center διεξήγαγαν εκτενή ανασκόπηση της περιορισμένης επιστημονικής βιβλιογραφίας και δημοσίευσαν μια έκθεση με τίτλο "*Psychotropic Medications and Substances of Abuse Interactions in Youth*"[1]. Παρατήρησαν -και παραφράζω- ότι ενώ θα μπορούσαμε να υποθέσουμε ότι ο συνδυασμός ψυχοδραστικών φαρμάκων και ψυχοτρόπων φαρμάκων θα αυξήσει τις πιθανότητες ασθενών που παρουσιάζουν δυσμενείς επιπτώσεις, υπήρξαν (εκπληκτικά) λίγες αναφορές που καταγράφουν τις δυσμενείς επιδράσεις που προκύπτουν από τις αλληλεπιδράσεις μεταξύ των δύο.

[1] Yifrah Kammerer, Pablo Goldberg, Daniel F. Connor "**Psychotropic Medications and Substances of Abuse Interactions in Youth**" (Αλληλεπιδράσεις ψυχοτρόπων φαρμακευτικών αγωγών και ουσιών κατάχρησης στη νεολαία) *Subst Abus.* 2010 Jan;31(1):53-57.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3145318/>

### **Περίληψη**

"Η πλειοψηφία των νέων με διαταραχές της χρήσης ουσιών (*substance use disorders, SUD*) εμφανίζουν μία ή περισσότερες συνυπάρχουσες ψυχιατρικές διαταραχές. Κατά συνέπεια, πολλοί από αυτούς τους νέους συνταγογραφούνται με ψυχοτρόπα φάρμακα. Καθώς οι ρυθμοί συνταγογράφησης συνεχίζουν να αυξάνονται για τις ψυχιατρικές διαταραχές με πρώιμη έναρξη, μπορεί να ενισχυθεί ο δυνητικός κίνδυνος αλληλεπιδράσεων ουσίας κατάχρησης - ψυχιατρικής φαρμακευτικής αγωγής. Επειδή αυτός ο τύπος αλληλεπίδρασης φαρμάκου με φάρμακο έλαβε λίγη προσοχή στην επιστημονική βιβλιογραφία, διεξήγαμε μια συστηματική αναζήτηση βιβλιογραφίας εξετάζοντας τις πιθανές αλληλεπιδραστικές αρνητικές επιδράσεις μεταξύ των ψυχοτρόπων φαρμάκων και των ουσιών κατάχρησης στη νεολαία. Ανεξάρτητα από την έλλειψη ψυχοτρόπων φαρμάκων - η ουσία των αλληλεπιδράσεων κατάχρησης που βρέθηκαν, είναι σημαντικό να μείνουμε σε επαγρύπνηση λόγω της συνεχούς εισαγωγής νέων κατηγοριών φαρμάκων καθώς και του διαρκώς μεταβαλλόμενου χάρτη των φαρμάκων που κυκλοφορούν στον δρόμο".

Οι ερευνητές του University of Connecticut εξηγούν το γιατί μπορεί να υπάρχουν τόσο λίγες αναφορές: οι πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες είναι "σχετικά σπάνιες" ή "δεν συμβαίνουν". Επιπλέον, τα "νεότερα ψυχοτρόπα φάρμακα έχουν σχετικά υψηλό θεραπευτικό δείκτη" - ως κατηγορία φαρμάκων, είναι λιγότερο πιθανό να



προκαλέσουν δυσμενείς αλληλεπιδράσεις. Ωστόσο, σημείωσαν επίσης ότι η έλλειψη αναγνώρισης ή ευαισθητοποίησης θα μπορούσε να φταίει και οι ασθενείς που βιώνουν ανεπιθύμητες παρενέργειες ενδέχεται να μην ανταποκριθούν στην αποκάλυψη της χρήσης κάνναβης από φόβο για στιγματισμό.

Ωστόσο, είναι πιθανό τα νεότερα αντικαταθλιπτικά να έχουν χαμηλό έως μέτριο κίνδυνο για αλληλεπιδράσεις, ενώ τα παλαιότερα αντικαταθλιπτικά να φέρουν υψηλότερο κίνδυνο. Χαρακτηρίζοντας τον κίνδυνο ως “μέτριο”, το RxList, ένας ηλεκτρονικός δείκτης φαρμάκων που δημοσιεύεται από το WebMD, συμβουλεύει τους ασθενείς[2] που χρησιμοποιούν κάνναβη να “είναι προσεκτικοί” και “να μιλούν με τον πάροχο υγείας”.

[2] “*Marijuana: Are there any interactions with medications?*” (Μαριχουάνα: Υπάρχουν αλληλεπιδράσεις με τα φάρμακα;) <https://www.rxlist.com/marijuana/supplements.htm#Interactions>

### **Κίνδυνοι αλληλεπιδράσεων φαρμάκων**



Μια από τις προκλήσεις που αντιμετωπίζουν οι γιατροί που συνταγογραφούν αντικαταθλιπτικά φάρμακα σε ασθενείς που χρησιμοποιούν επίσης κάνναβη (ή οποιαδήποτε άλλη ουσία, για το θέμα αυτό) είναι ότι καθιστά πιο δύσκολη τη συνταγογράφηση του καταλληλότερου φαρμάκου στη σωστή δόση και η συνυπάρχουσα χρήση κάνναβης μπορεί να εμποδίσει την ικανότητά τους να αξιολογούν με ακρίβεια την αποτελεσματικότητα των συνταγογραφούμενων φαρμάκων.

Οι γιατροί σημειώνουν ότι μία από τις πιο σημαντικές μεταβλητές όταν οι ασθενείς

συνδυάζουν οποιοδήποτε είδος φαρμάκου -χωρίς συνταγή, συνταγογραφούμενο ή παράνομο- είναι η ικανότητα να μετράται σε ποιο βαθμό παράγει το καθένα παρενέργειες και πώς επηρεάζουν τη συμπεριφορά και τη διάθεση. Προφανώς, όσο περισσότερες ουσίες χρησιμοποιεί ένας ασθενής, τόσο πιο δύσκολο είναι να απομονώσει τα αποτελέσματα της καθεμιάς από αυτές. Αυτός είναι ο λόγος για τον οποίο οι γιατροί θα ξεκινήσουν συχνά έναν ασθενή σε ένα φάρμακο και θα προσθέσουν και άλλα φάρμακα αργότερα.

Οι χρήστες κάνναβης που σκέφτονται ένα νέο συνταγογραφούμενο φάρμακο για τη θεραπεία της κατάθλιψης[3] ή του άγχους μπορεί να θελήσουν να εξετάσουν -τουλάχιστον προσωρινά- την αποχή από τη χρήση και την αποδοχή των αντικαταθλιπτικών. Ο Allan Schwartz, LCSW, Ph.D. ένας ψυχοθεραπευτής και εξουσιοδοτημένος κλινικός κοινωνικός λειτουργός στο Κολοράντο και τη Νέα Υόρκη διαπίστωσε ότι (ειδικά σε σοβαρές περιπτώσεις) οι ασθενείς πρέπει να απέχουν από την κάνναβη και άλλες ουσίες κατά τη διάρκεια της θεραπείας. “Ήμουν, κατά καιρούς, σε θέση να ζητήσω από τους ασθενείς να συμφωνήσουν να σταματήσουν τη χρήση της κάνναβης για μερικές εβδομάδες, έτσι ώστε να μπορέσουν να προσδιορίσουν εάν υπήρξε ή όχι βελτίωση στη διάθεση”, λέει ο Schwartz. “Αυτά τα άτομα αντιδρούσαν με έκπληξη, αλλά ήταν πρόθυμοι να παραδεχτούν ότι αισθάνονταν πραγματική βελτίωση στη διάθεση και τη λειτουργία”.

[3] “*Cannabis and Depression*” (Η κάνναβη και η κατάθλιψη) <https://www.leafly.com/news/health/cannabis-and-depression/>

Υπάρχουν επίσης στοιχεία που υποδεικνύουν ότι οι ασθενείς είναι πιο πιθανό να κάνουν κατάχρηση της κάνναβης ή να μεταβαίνουν από περιστασιακή σε χρόνια χρήση όταν είναι καταθλιπτικοί. Στην πραγματικότητα, εκείνοι που υποφέρουν από άγχος ή κατάθλιψη χρησιμοποιούν κάνναβη σε ποσοστά μεταξύ δύο και οκτώ φορές[4] μεγαλύτερα από εκείνους που δεν έχουν αυτές τις συνθήκες.

[4] Bricker JB, Russo J, Stein MB, Sherbourne C, Craske M, Schraufnagel TJ, Roy-Byrne

P “*Does occasional cannabis use impact anxiety and depression treatment outcomes?:*

*Results from a randomized effectiveness trial*” (Η περιστασιακή χρήση κάνναβης επηρεάζει τα αποτελέσματα του άγχους και της κατάθλιψης;: Αποτελέσματα από μια τυχαιοποιημένη δοκιμή αποτελεσματικότητας) *Depress Anxiety*. 2007;24(6):392-8.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17096386>

### Περίληψη

“Αυτή η μελέτη διερεύνησε το βαθμό στον οποίο η περιστασιακή χρήση κάνναβης μείωσε τα αποτελέσματα άγχους και κατάθλιψης στη μελέτη *Collaborative Care for Anxiety and Panic (CCAP)*, μια συνδυασμένη θεραπεία γνωστικής συμπεριφοράς (*combined cognitive-behavioral therapy, CBT*) και τυχαιοποιημένη δοκιμασία αποτελεσματικότητας φαρμακοθεραπείας. Οι συμμετέχοντες ήταν 232 ενήλικες από έξι πανεπιστημιακές κλινικές εξωτερικής παραμονής σε τρεις πόλεις της Δυτικής Ακτής που τυχαιοποιήθηκαν για να λάβουν είτε την επέμβαση CCAP είτε τη συνήθη κατάσταση περίθαλψης. Τα αποτελέσματα έδειξαν σημαντική ( $P < 0,01$ ) ένδειξη αλληλεπίδρασης μεταξύ των ομάδων θεραπείας (CCAP έναντι συνήθους περίθαλψης) και της κατάστασης χρήσης κάνναβης (μηνιαίως έναντι λιγότερο από μηνιαίας) για συμπτώματα κατάθλιψης, αλλά όχι για διαταραχή πανικού ή συμπτώματα κοινωνικής φοβίας ( $P > 0,05$ ). Τα μηνιαία συμπτώματα κατάθλιψης των χρηστών κάνναβης βελτιώθηκαν στην παρέμβαση CCAP εξίσου με εκείνων που χρησιμοποίησαν κάνναβη λιγότερο από κάθε μήνα, ενώ οι μηνιαίοι χρήστες που έλαβαν συνήθη περίθαλψη είχαν σημαντικά πιο καταθλιπτικά συμπτώματα από εκείνους που χρησιμοποιούν λιγότερο από μηνιαία. Μια

συνδυασμένη παρέμβαση CBT και φαρμακευτικής αγωγής μπορεί να είναι μια πολλά υποσχόμενη προσέγγιση για τη θεραπεία της κατάθλιψης μεταξύ περιστασιακών χρηστών κάνναβης”.

Ανεκδοτικά, πολλοί γιατροί αναφέρουν ότι μερικοί ασθενείς που χρησιμοποιούν κάνναβη, αλκοόλ ή άλλες ουσίες κατά τη διάρκεια της θεραπείας -ιδιαίτερα εκείνοι που πάσχουν από σοβαρή κατάθλιψη ή διπολική διαταραχή- είναι λιγότερο πιθανό να ακολουθήσουν τα πρωτόκολλα θεραπείας, συμπεριλαμβανομένων των συνταγογραφούμενων φαρμάκων και των συμπεριφορικών παρεμβάσεων, της ψυχοθεραπείας, κλπ.).

Ο Schwartz λέει ότι έχει δει τους ασθενείς να συνεχίζουν και να αποβάλλουν τα φάρμακά τους, συχνά με καταστροφικά αποτελέσματα. “Έχω παρακολουθήσει άμεσα την τραγωδία των ασθενών που απορρίπτουν τα φάρμακά τους για την διπολική διαταραχή, χρησιμοποιώντας κάνναβη και καταλήγουν να ξανά εισαχθούν σε νοσοκομείο σε χειρότερη μορφή από οποιαδήποτε στιγμή πριν από την υποτροπή”, ισχυρίζεται ο Schwartz. “Στην πραγματικότητα, είναι η εμπειρία μου ότι πολλοί από αυτούς τους ατυχείς ασθενείς εμφάνισαν πολλαπλές υποτροπές και είχαν πιαστεί σε έναν ατελείωτο κύκλο νοσηλείας που χαρακτηρίστηκε από περιόδους αστάθειας ανάμεσα”.

Πέρα από αυτούς τους γενικευμένους κινδύνους, κάθε κατηγορία αντικαταθλιπτικών είναι μοναδική και συνδέεται με ποικίλες παρενέργειες και πιθανές αλληλεπιδράσεις. Με βάση την επισκόπηση της επιστημονικής βιβλιογραφίας, ακολουθεί μια περίληψη των πιο κοινών κατηγοριών αντικαταθλιπτικών και των συναφών κινδύνων:

### **Εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης (Selective serotonin reuptake inhibitors, SSRIs)**

Οι SSRIs -όπως το Prozac, το Paxil, το Zoloft, το Celexa και το Lexapro- είναι τα πιο συχνά συνταγογραφούμενα φάρμακα για τη θεραπεία της κατάθλιψης. Οι ασθενείς αναφέρουν λιγότερες παρενέργειες και αλληλεπιδράσεις φαρμάκων με τους SSRIs από πολλούς άλλους τύπους αντικαταθλιπτικών.

**Δυνητικός κίνδυνος αλληλεπίδρασης με την κάνναβη: Χαμηλός έως μέτριος**

Οι ανεπιθύμητες αλληλεπιδράσεις με την κάνναβη φαίνονται σπάνιες. Ωστόσο, υπήρξαν κάποιες εικασίες που τροφοδοτήθηκαν με μεμονωμένες αναφορές περιπτώσεων ότι ο συνδυασμός κάνναβης και SSRIs μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο υπομανίας[5] -ήπιας μορφής μανίας- σε ευάλωτους πληθυσμούς (πχ. άτομα με διπολική διαταραχή). Γενικά, ωστόσο, πολλοί γιατροί προτιμούν τους SSRI επειδή η εμφάνιση των ανεπιθύμητων αλληλεπιδράσεων με άλλα φάρμακα είναι σχετικά σπάνια.

[5] “*Hypomania*” (Υπομανία) <https://en.wikipedia.org/wiki/Hypomania>



### **Οι αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης και νορεπινεφρίνης (Serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors, SNRIs)**

Παραδείγματα SNRIs περιλαμβάνουν, ντουλοξετίνη (Cymbalta) και βενλαφαξίνη (Effexor XR).

Δυνητικός κίνδυνος αλληλεπίδρασης με την κάνναβη: **Χαμηλός έως μέτριος**

Μία νεώτερη κατηγορία αντικαταθλιπτικών, οι δυσμενείς αλληλεπιδράσεις μεταξύ SNRIs και κάνναβης ή άλλων φαρμάκων είναι σπάνιες.

### **Οι αναστολείς επαναπρόσληψης νορεπινεφρίνης και ντοπαμίνης (Norepinephrine and dopamine reuptake inhibitors, NDRIs)**

Παραδείγματα NDRIs περιλαμβάνουν, βουπροπιόνη (Wellbutrin, Aplenzin, Forfivo XL). Αξιοσημείωτο είναι ότι τα NDRIs είναι ένα από τα λίγα αντικαταθλιπτικά που δεν έχουν σε μεγάλο βαθμό σεξουαλικές παρενέργειες. Επίσης, μερικές φορές, συνταγογραφούνται για ΔΕΠΥ (ADHD) και για διακοπή του καπνίσματος.

Δυνητικός κίνδυνος αλληλεπίδρασης με την κάνναβη: **Χαμηλός έως μέτριος**

Έχουν αναφερθεί πολύ λίγες δυσμενείς αλληλεπιδράσεις.

### **Οι αναστολείς μονοαμινοξειδάσης (Monoamine oxidase inhibitors, MAOIs)**

Παραδείγματα MAOIs περιλαμβάνουν, τρανυλοκυπρομίνη (Parnate), φαινελζίνη (Nardil) και ισοκαρβοξαζιδιο (Marplan). Οι MAOIs έχουν χάσει τη χάρη τους για θεραπεία λόγω των ανεπιθύμητων παρενεργειών και των επικίνδυνων αλληλεπιδράσεων (που μπορεί να είναι θανατηφόρες) με πολυάριθμα τρόφιμα και φάρμακα.

Δυνητικός κίνδυνος αλληλεπίδρασης με την κάνναβη: **Υψηλή**

Μια έρευνα για αναφορές περιπτώσεων σχετικά με το PubMed που τεκμηριώνει τις δυσμενείς αλληλεπιδράσεις μεταξύ κάνναβης και MAOIs δεν παρήγαγε κανένα αποτέλεσμα. Ωστόσο, δεδομένου του προφίλ υψηλού κινδύνου των MAOIs να παράγουν σημαντικές παρενέργειες και να προκαλέσουν ανεπιθύμητες αλληλεπιδράσεις με πολυάριθμα τρόφιμα και φάρμακα, η χρήση κάνναβης δεν συνιστάται.

### **Τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά**

Παραδείγματα τρικυκλικών αντικαταθλιπτικών περιλαμβάνουν ιμιπραμίνη (Tofranil), αμιτριπυλίνη, δοξεπίνη, τριμιπραμίνη (Surmontil). Ενώ οι ανεπιθύμητες ενέργειες και οι αλληλεπιδράσεις που αναφέρθηκαν είναι λιγότερο συχνές με τα τρικυκλικά όσο τα MAOIs, περισσότεροι άνθρωποι αναφέρουν ανεπιθύμητες παρενέργειες με τρικυκλικά από τα νεότερα αντικαταθλιπτικά. Κατά συνέπεια, συνήθως συνταγογραφούνται μόνο σε ασθενείς που δεν έχουν ανταποκριθεί σε άλλες θεραπείες.

## Δυνητικός κίνδυνος αλληλεπίδρασης με την κάνναβη: **Υψηλή**

Μια αναφορά κρούσματος κατέγραψε ένα 17χρονο αγόρι με κατάθλιψη και αϋπνία, στο οποίο συνταγογραφήθηκαν 25mg αμιτριπυλίνης. Αφού μίλησαν με τους φίλους του εφήβου και έψαξαν την κρεβατοκάμαρά του, οι γονείς επιβεβαίωσαν ότι η μόνη άλλη ουσία που χρησιμοποίησε ήταν η κάνναβη. Εξετάστηκε στα επείγοντα για ταχυκαρδία. Ο θεράπων ιατρός ανέφερε ότι χωρίς παρεμβάσεις οι δυσμενείς αλληλεπιδράσεις θα μπορούσαν ενδεχομένως να είναι “απειλητικές για τη ζωή” και προειδοποίησαν τους γιατρούς να μην συνταγογραφούν τρικυκλικά για τη θεραπεία της κατάθλιψης ή της αϋπνίας σε ασθενείς που χρησιμοποιούν κάνναβη ή άλλα ουσίες. Άλλες αναφορές περιστατικών έχουν κατατεθεί αναφέροντας παρόμοιες ανησυχίες.

[6] V. Mannion “**Case report: adverse effects of taking tricyclic antidepressants and smoking marijuana**”

(Αναφορά περίπτωσης: ανεπιθύμητες παρενέργειες από τη λήψη τρικυκλικών αντικαταθλιπτικών φαρμάκων και το κάπνισμα της κάνναβης) *Can Fam Physician*. 1999 Nov;45:2683-2684.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2328650/>

[7] Wilens TE, Biederman J, Spencer TJ “**Case study: adverse effects of smoking marijuana while receiving tricyclic antidepressants**” (Μελέτη περίπτωσης: ανεπιθύμητες παρενέργειες του καπνίσματος κάνναβης κατά τη λήψη τρικυκλικών αντικαταθλιπτικών) *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1997 Jan;36(1):45-8.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9000780/>

### **Περίληψη**

“Όλο και περισσότερο, τα παιδιά και οι έφηβοι υποβάλλονται σε θεραπεία για υποκείμενη ψυχοπαθολογία που συνδέεται συνήθως με τις διαταραχές της χρήσης ψυχοδραστικών ουσιών. Παρά την προφανή αύξηση στη χρήση φαρμάκων, λίγα είναι γνωστά για την αλληλεπίδραση των ουσιών κατάχρησης με τα ψυχοτρόπα φάρμακα. Οι συγγραφείς περιγράφουν τέσσερις περιπτώσεις αρσενικών εφήβων ηλικίας 15 έως 18 ετών που υποβάλλονται σε θεραπεία με τρικυκλικό αντικαταθλιπτικό για διαταραχή υπερκινητικότητας έλλειψης προσοχής που παρουσίασε παροδικές γνωστικές αλλαγές, παραλήρημα και ταχυκαρδία μετά το κάπνισμα κάνναβης”.

### **Ηρεμιστικά**

Τα ηρεμιστικά δεν θεωρούνται τεχνικώς ως αντικαταθλιπτικά. Ωστόσο, πολλοί ασθενείς που πάσχουν από κατάθλιψη επίσης τους συνταγογραφούν ηρεμιστικά. Τόσο η κάνναβη όσο και τα ηρεμιστικά μπορούν να προκαλέσουν υπνηλία, αποτέλεσμα που συνήθως αναφέρθηκε στα συνταγογραφούμενα ηρεμιστικά φάρμακα όπως η κλοναζεπάμη (Klonopin), η λοραζεπάμη (Ativan), η φαινοβαρβιτάλη (Donnatal) και η ζολπιδέμη (Ambien). Η ανάμειξη της κάνναβης και αυτών των φαρμάκων μπορεί να ενισχύσει αυτά τα αποτελέσματα.

## Δυνητικός κίνδυνος αλληλεπίδρασης με την κάνναβη: **Υψηλή**

Από φαρμακολογική άποψη, η πιθανότητα εμφάνισης δυσμενών αλληλεπιδράσεων από το συνδυασμό κάνναβης και αντικαταθλιπτικών φαρμάκων (με μερικές αξιοσημείωτες εξαιρέσεις) φαίνεται αρκετά χαμηλή. Ωστόσο, υπάρχουν και άλλοι κίνδυνοι που πρέπει να ληφθούν υπόψη: κατά κύριο λόγο, τα αντικαταθλιπτικά θα μπορούσαν να είναι λιγότερο αποτελεσματικά ή να χρειάζονται περισσότερο χρόνο για να δουλέψουν. Οι ασθενείς ενδέχεται να διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο να

προχωρήσουν και να αποχωρήσουν από τα πρωτόκολλα θεραπείας, παρατείνοντας έτσι την ανάρρωση και, τέλος, ο κίνδυνος μετάβασης από μέτρια χρήση σε προβληματική χρήση είναι σημαντικά υψηλότερος σε άτομα που υποφέρουν από κατάθλιψη.

Για τους ασθενείς που πάσχουν από σοβαρή κατάθλιψη (ή διπολική διαταραχή), οι κίνδυνοι είναι ακόμη μεγαλύτεροι. Τα άτομα θα πρέπει να εξετάσουν προσεκτικά αυτούς τους κινδύνους και να μετριάσουν ανάλογα τη χρήση κάνναβης.

### **Υψηλής περιεκτικότητας σε CBD κάνναβη για το άγχος**



Τέλος, οι ασθενείς πρέπει να λάβουν υπόψη ότι ενώ υπάρχουν ενδείξεις ότι οι χαμηλές δόσεις THC μπορούν να προκαλέσουν επιθυμητά αποτελέσματα (όπως ευφορία και χαλάρωση), οι υψηλές δόσεις μπορούν να κάνουν το αντίθετο, πάρα πολύ THC[8] μπορεί να αυξήσει το άγχος (ή ακόμα και να προκαλέσει κρίση πανικού). Το δεύτερο σημαντικότερο κανναβινοειδές[9] στην κάνναβη, η CBD[10], εξουδετερώνει πολλές από τις δυσμενείς επιδράσεις της THC και σημαντικές προκαταρκτικές ενδείξεις υποδεικνύουν ότι η CBD μπορεί να είναι χρήσιμη για την καταπολέμηση του άγχους, της κατάθλιψης και άλλων ψυχιατρικών διαταραχών. Επομένως, εάν αντιμετωπίζεις άγχος ή κατάθλιψη και επιλέγεις να χρησιμοποιείς κάνναβη, αναζήτησε ποικιλίες που έχουν υψηλή περιεκτικότητα σε CBD[11].

[8] **“8 Ways to Counteract a Too-Intense Cannabis High”** (8 τρόποι αντιμετώπισης μιας υπερβολικά επίδρασης από κάνναβη) <https://www.leafly.com/news/cannabis-101/8-ways-to-counteract-a-too-intense-cannabis-high>

[9] **“Cannabinoids 101: What Makes Cannabis Medicine?”** (Κανναβινοειδή 101: Τι κάνει την κάνναβη



φάρμακο;) <https://www.leafly.com/news/cannabis-101/cannabinoids-101-what-makes-cannabis-medicine>

[10] “**CBD vs. THC: What’s the Difference?**” (CBD εναντίον THC: Ποια είναι η διαφορά;)

<https://www.leafly.com/news/cannabis-101/whats-the-deal-with-these-high-cbd-strains>

[11] “**Which Cannabis Strains Are High in CBD?**” (Ποιες ποικιλίες κάνναβης έχουν υψηλή περιεκτικότητα σε

CBD;) <https://www.leafly.com/news/strains-products/what-cannabis-strains-are-high-in-cbd>