

Σειρά μονογραφιών έρευνας του NIDA για την κάνναβη

NIDA

NATIONAL INSTITUTE

ON DRUG ABUSE

Εισαγωγή

(από την μετάφραση)

Αυτή την στιγμή, Ιούλιος του 2019, οι ΗΠΑ αποτελούν το μεγαλύτερο κομμάτι, πληθυσμιακά και σε αριθμό κρατών/πολιτειών του πλανήτη, που έχουν νομιμοποιήσει την χρήση της κάνναβης τόσο για ιατρικούς σκοπούς (κυρίως) όσο και για ψυχαγωγικούς σκοπούς(*). Αυτό συμβαίνει όχι τόσο γιατί οι ΗΠΑ αποτελούν μια προοδευτική κοινωνία, άλλωστε από εκεί ξεκίνησε και μετέπειτα καθιερώθηκε σε όλον τον υπόλοιπο κόσμο η απαγόρευση της κάνναβης, αλλά γιατί έχουν ένα σύστημα που αργά μεν αλλά σταθερά επιτρέπει στην ιατρική και την αντίστοιχη ερευνητική κοινότητα να ερευνά και να βρίσκει τι είναι θετικό και αρνητικό για την υγεία των ανθρώπων. Στις ΗΠΑ υπάρχουν οργανισμοί που πραγματικά κάνουν την δουλειά τους και δεν επαφίενται σε τετριμμένα στερεότυπα και αναπόδεικτες εικασίες και έτσι καταφέρνουν να παράγουν αποτελέσματα. Η κάνναβη μέχρι το 1937 αποτελούσε το μεγαλύτερο όπλο στην φαρέτρα της ιατρικής με δεκάδες μοναδικά σκευάσματα αντιμετώπισης ασθενειών στην φαρμακοποιία και με καθολική χρήση σε πολλές και διαφορετικές μεταξύ τους παθήσεις.

(*) "**Legality of cannabis by U.S. jurisdiction**" (Νομιμότητα της κάνναβης ανά πολιτεία στις ΗΠΑ)
https://en.wikipedia.org/wiki/Legality_of_cannabis_by_U.S._jurisdiction

Και παρ' όλη την λανθασμένη απαγόρευση της (και την επίσης λανθασμένη συνέχιση της απαγόρευσης της σε ομοσπονδιακό επίπεδο στις ΗΠΑ μέχρι και σήμερα), ελάχιστες πλέον πολιτείες έχουν απομείνει που δεν έχουν κάποιου είδους νομοθεσία που να επιτρέπει την ιατρική χρήση της κάνναβης σε/από ασθενείς.

Ένας από του οργανισμούς που είναι σχετικός με τις ουσίες (παράνομες και νόμιμες) και την κατάχρησή τους είναι το NIDA (National Institute on Drug Abuse / Εθνικό Ινστιτούτο για την Κατάχρηση των Ουσιών). Το NIDA εκτός από όλα τα άλλα που κάνει, χρηματοδοτεί και την σύνταξη μονογραφιών σχετικά με την έρευνα σε διάφορους τομείς, ένας από αυτούς είναι και ο τομέας της κάνναβης (παρόλο που εκεί χρησιμοποιούν τον λανθασμένο όρο μαριχουάνα).

Εδώ παρουσιάζουμε όλες τις μονογραφίες που έχουν εκδοθεί κατά καιρούς από το NIDA σχετικά με την κάνναβη και τα κανναβινοειδή, αρχής γενομένης από το 1976 με την μονογραφία No 7.

Για κάθε μονογραφία παρουσιάζουμε τον πρόλογο της, τα περιεχόμενα και αν υπάρχει και την εισαγωγή. Για όλες τις μονογραφίες το πλήρες κείμενο υπάρχει σε μορφή pdf στα αγγλικά.

Σειρά μονογραφιών έρευνας του NIDA

(Αναδημοσίευση με μετάφραση από: **National Institute on Drug Abuse (NIDA)**, "Research Monograph series" <https://archives.drugabuse.gov/nida-research-monograph-index>)

National Institute on Drug Abuse

RESEARCH

Monograph Series



National Institutes of Health • U.S. Department of Health and Human Services

Η σειρά μονογραφιών έρευνας του Εθνικού Ινστιτούτου για την Κατάχρηση των Ουσιών (National Institute on Drug Abuse, NIDA) εκπονείται από την Διεύθυνση Έρευνας (Research Division) του NIDA. Πρωταρχικός στόχος τους είναι να παρέχουν κριτική επισκόπηση των ερευνητικών περιοχών και τεχνικών, το περιεχόμενο των σύγχρονων συνεδρίων, ολοκληρωμένες ανασκοπήσεις της έρευνας και την σημαντική πρωτότυπη έρευνα. Η διπλή

δημοσίευση του δίνει έμφαση στη γρήγορη και στοχοθετημένη διάδοση στην επιστημονική και επαγγελματική κοινότητα.

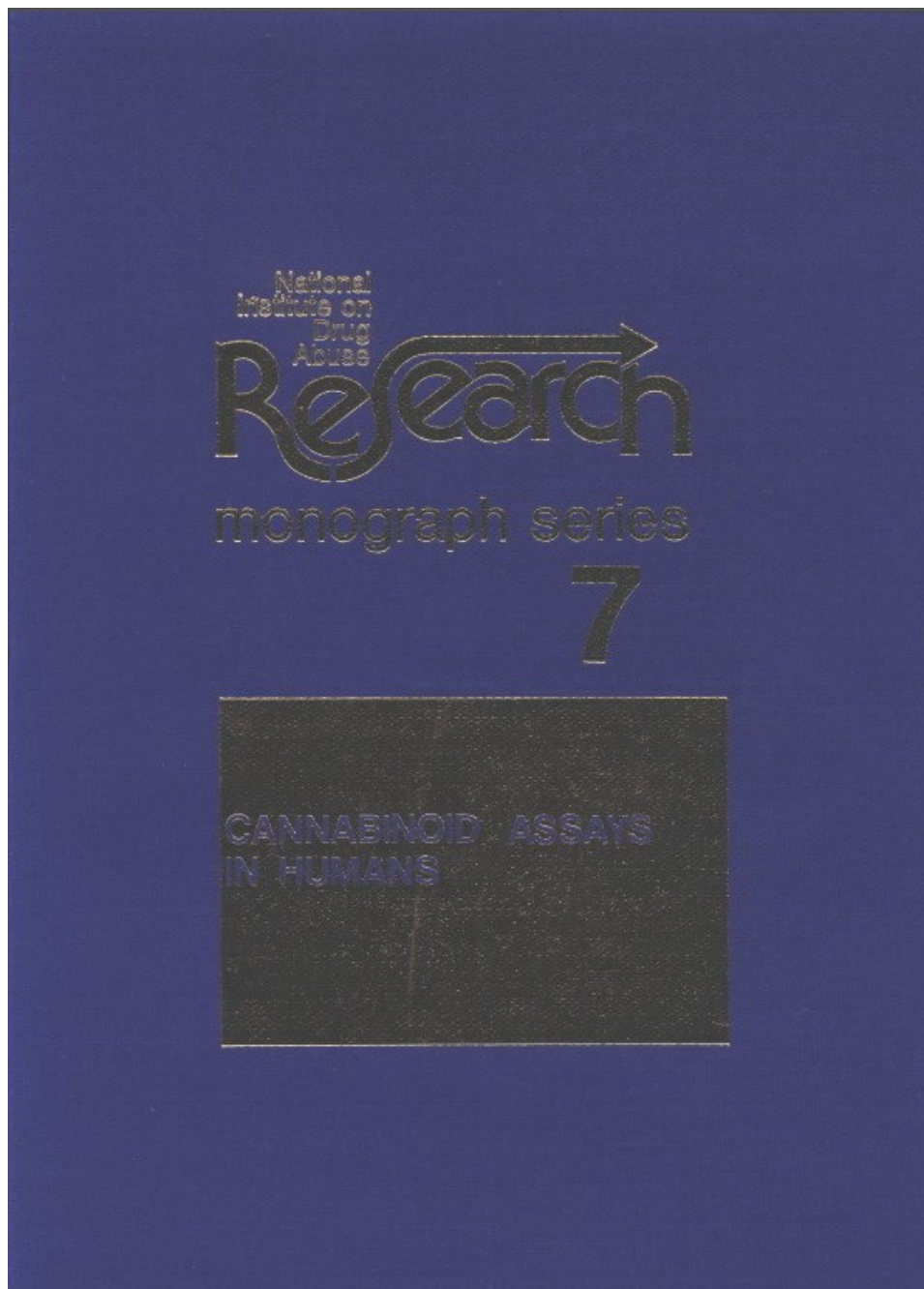
Δοκιμές κανναβινοειδών στους ανθρώπους

Μονογραφία 07

Cannabinoid Assays in Humans

<https://archives.drugabuse.gov/sites/default/files/monograph07.pdf>

Μάιος 1976



ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Αυτή η μονογραφία περιγράφει τρόπους προσδιορισμού των επιπέδων των κανναβινοειδών στο ανθρώπινο σώμα μετά από το κάπνισμα κάνναβης. Οι έρευνες για ορισμένα σοβαρά κοινωνικά και υγειονομικά προβλήματα αναγκάστηκαν να περιμένουν για τις βελτιώσεις αυτών των τεχνικών.

Το πιο βασικό μεταξύ αυτών των ανησυχιών είναι η επίδραση του καπνίσματος κάνναβης στην οδήγηση. Αυτή η έρευνα μαζί με άλλες μπορούν τώρα να αναληφθούν με την προσδοκία πολύ πιο συγκεκριμένων ευρημάτων από ότι ήταν προηγουμένως δυνατό. Τώρα έχουμε τα μέσα όχι μόνο για την ανίχνευση κανναβινοειδών, αλλά και για τον προσδιορισμό σε ποια ποσότητα βρίσκονται αυτά. Έτσι, μπορούμε να αρχίσουμε να καθορίζουμε συγκεκριμένους συσχετισμούς μεταξύ των επιπέδων των κανναβινοειδών και της πιθανής βλάβης στην οδήγηση. Αυτές οι πληροφορίες είναι απαραίτητες για την ενσωμάτωση της κάνναβης στην εκστρατεία για την ασφάλεια στην οδήγηση, η οποία τώρα περιορίζεται σε μεγάλο βαθμό μόνο στο αλκοόλ.

Αυτές οι τεχνικές ανάλυσης θα είναι χρήσιμα εργαλεία για μια σειρά άλλων προβλημάτων, όπως απλές διαδικασίες διαλογής, επιδημιολογικές μελέτες, εγκληματολογική τοξικολογία, καθώς και για πιο θεμελιώδη φαρμακοκινητική και φαρμακολογική έρευνα. Οι εξελίξεις στη μέθοδο και στην ενσωμάτωση σε εργαλεία που περιγράφονται εδώ συμβαίνουν σε μια κρίσιμη καμπή για την έρευνα για την κατάχρηση των ουσιών, καθώς προσπαθούμε να αξιολογήσουμε τον αντίκτυπο της κάνναβης στην κουλτούρα μας.

Robert L. DuPont, M.D.

Διευθυντής

Εθνικό Ινστιτούτο για την Κατάχρηση Ουσιών

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Τα τελευταία χρόνια, υπήρξε μια αυξανόμενη ζήτηση για ποιοτικές και ποσοτικές αναλύσεις για τον εντοπισμό και τη μέτρηση των συστατικών της κάνναβης στο ανθρώπινο σώμα. Αυτή η απαίτηση οφείλεται στην ανάγκη για τέτοιες εξετάσεις σε πολλές ερευνητικές έρευνες που προσπαθούν να βελτιώσουν την κατανόησή μας για το πώς αυτό το πολύπλοκο φάρμακο επηρεάζει το σώμα. Εκτός από αυτά τα πιο θεμελιώδη ζητήματα, υπάρχει μια

αυξανόμενη αίσθηση ότι θα απαιτηθούν κατάλληλες αναλυτικές μέθοδοι για τον προσδιορισμό της παρουσίας κανναβινοειδών σε οδηγούς για τους οποίους υπάρχουν υποψίες ότι είναι υπό την επήρεια του φαρμάκου.

Έχουμε φθάσει τώρα σε ένα στάδιο στην αναζήτηση και ανάπτυξη τέτοιων μεθόδων, που πολλές από αυτές μπορούν τώρα να χρησιμοποιηθούν κατά τρόπο συνηθισμένο. Καθώς κερδίζουμε εμπειρία και εμπιστοσύνη με αυτές τις μεθόδους, η εγκυρότητά τους θα καθίσταται όλο και περισσότερο καθιερωμένη και η εφαρμογή τους στις κρίσιμες αποφάσεις πιο αποδεκτή. Θα είναι προφανές μετά την ανασκόπηση των διαδικασιών που περιγράφονται στο παρόν ότι ορισμένες σχεδιάστηκαν ή είναι από την πολυπλοκότητά τους κατάλληλες μόνο για ερευνητικούς σκοπούς ή στην επικύρωση άλλων μεθόδων. Άλλες που περιγράφονται είναι περισσότερο επιδεκτικές σε εφαρμογές ρουτίνας διαλογής ή έρευνας.

Ο δρόμος προς τις αποδεκτές μεθόδους ήταν μακρύς και επίπονος. Οι πρώτες προσπάθειες συνέχιζαν να υποφέρουν από έλλειψη επαρκούς ευαισθησίας. Τελικά αποκαλύφθηκε, καθώς οι μελέτες σχετικά με τη σύνθεση της κάνναβης και τον μεταβολισμό των συστατικών της προχώρησαν, ότι το πρόβλημα της ανίχνευσης οποιουδήποτε συγκεκριμένου κανναβινοειδούς στο σώμα μετά τη χρήση θα ήταν ένα εξαιρετικά δύσκολο έργο να λυθεί. Το κύριο δραστικό συστατικό, η δέλτα-9-τετραϋδροκανναβινόλη (THC), κατανέμεται ταχέως και μεταβολίζεται στον οργανισμό, καθιστώντας τον ποσοτικό προσδιορισμό της ως μια μείζονα πρόκληση. Τώρα είναι πολύ ευχάριστο να μπορέσουμε να παρουσιάσουμε μια συλλογή μελετών που περιγράφουν την τεράστια πρόοδο που έχει σημειωθεί τα τελευταία χρόνια.

Οι μέθοδοι που περιγράφονται συγκεντρώνονται μαζί σε τρεις μεγάλες επικεφαλίδες. Οι πρώτες βασίζονται στις ολοένα και περισσότερο χρησιμοποιούμενες τεχνικές ανοσοδοκιμασίας. Γενικά, οι μέθοδοι ανοσοδοκιμασίας προσφέρουν ταχύτητα και ευαισθησία και είναι πολύ επιδεκτικές στη διαλογή μεγάλου αριθμού δειγμάτων. Συχνά υποφέρουν από έλλειψη εξειδίκευσης, αλλά αυτό είναι συχνά αποδεκτό αν αντιδρούν διασταυρωμένα μόνο με μεταβολίτες της ουσίας στόχο και όχι με άλλη ουσία.

Οι τέσσερις μέθοδοι που περιγράφονται σε αυτή την ομάδα, βρίσκονται σε διάφορα στάδια ανάπτυξης και βελτίωσης, ενώ μερικές χρησιμοποιούνται σε διάφορες ερευνητικές μελέτες.

Οι μέθοδοι της δεύτερης ομάδας βασίζονται στην παλαιότερη τεχνολογία της χρωματογραφίας, αλλά εφαρμόζονται με αυστηρούς και καινοτόμους τρόπους για να παρέχουν τον βαθμό ευαισθησίας που απαιτείται για τη μέτρηση των χαμηλών επιπέδων ουσίας και μεταβολιτών. Ελήφθησαν δύο διαφορετικές προσεγγίσεις για τη μείωση της παρεμβολής υποβάθρου. Χρησιμοποιώντας συμβατικό αεριοχρωματογράφο, ο Dr. Garrett χρησιμοποίησε έναν υγρό χρωματογράφο υψηλής πίεσης (high pressure liquid chromatograph, HPLC) για να “καθαρίσει” το δείγμα. Το όργανο διπλής στήλης που σχεδιάστηκε από τον Dr. Fenimore μειώνει την ποσότητα που απαιτείται για την εξέταση, για την προετοιμασία του δείγματος. Καθώς η τεχνολογία HPLC εξελίσσεται, αυτή η μέθοδος έχει γίνει εξαιρετικά δημοφιλής, προσφέροντας την ικανότητα να διαχωρίσουν τα δύσκολα μείγματα σε χαμηλές θερμοκρασίες. Η προσπάθεια που περιγράφεται εδώ κινείται προς τα εμπρός και παραλληλίζει παρόμοιες προσπάθειες που διεξάγονται από τον Dr. Valentine, σε ραγδαία ανάπτυξη πάνω στο πρότζεκτ της μεθόδου του με την φασματοσκοπία μάζας.

Η τελευταία ομάδα μεθόδων χρησιμοποιεί το φασματόμετρο μάζας ως ανιχνευτή για την αναγνώριση και τον ποσοτικό προσδιορισμό των κανναβινοειδών. Οι γρήγορες εξελίξεις στην ανάπτυξη φασματοσκοπίας μάζας την κατέστησαν ως την μέθοδο επιλογής όσον αφορά την ευαισθησία και την εξειδίκευση. Λόγω του σημερινού μεγέθους, του κόστους και της πολυπλοκότητας της, δεν είναι ιδανική για εφαρμογές ρουτίνας σε συστηματική εξέταση. Χρησιμοποιείται, ωστόσο, για την επικύρωση ρουτίνας άλλων μεθόδων και για την επιβεβαίωση της παρουσίας κανναβινοειδών σε δείγματα που βρέθηκαν θετικά με λιγότερο συγκεκριμένες μεθόδους διαλογής, όπως οι ανοσοανάλυσεις. Οι έξι μελέτες που περιλαμβάνονται εδώ, αντιπροσωπεύουν μερικές από τις σημαντικότερες εργασίες που έγιναν στον τομέα της φασματοσκοπικής ανάλυσης μάζας. Από τότε που ο Dr. Agurell δημοσίευσε για πρώτη φορά τη μέθοδο του το 1973, έγιναν τεράστιες

προσπάθειες από αυτόν και από άλλους, οι οποίες περιλαμβάνονται σε αυτή τη μονογραφία.

Τώρα αισθανόμαστε πολύ σίγουροι για την ικανότητά μας να συνεχίσουμε με πολλές από τις κρίσιμες μελέτες που περίμεναν αυτές τις μεθόδους.

Αυτή η συλλογή μελετών δεν σηματοδοτεί το τέλος του δρόμου στην ανάπτυξη κατάλληλων μεθόδων για την ποσοτικοποίηση κανναβινοειδών στο σώμα. Καθώς η κατανόησή μας για τις επιδράσεις της κάνναβης εξελίσσεται, πρέπει να εξελίσσονται και οι μέθοδοι που χρησιμοποιούνται για τη μελέτη της. Έχουμε τώρα μεθόδους για να μελετήσουμε τις επιδράσεις της κάνναβης στην οδήγηση και εάν τα στοιχεία δείξουν ότι αποτελεί σημαντικό κίνδυνο, τότε ίσως απαιτείται και η δημιουργία μιας απλής εξέτασης/τεστ για την διεξαγωγή ελέγχων στον δρόμο. Μπορούν να αναφερθούν και άλλα παραδείγματα, αλλά αρκεί να καταλήξουμε με την αναγνώριση ενός αξιοσημείωτου επιτεύγματος σε αυτόν τον δύσκολο τομέα της έρευνας και με μια αίσθηση ικανοποίησης για το ότι η επιμονή μας αποδίδει.

Robert E. Willette, Ph.D.

Διεύθυνση Έρευνας

Εθνικό Ινστιτούτο για την Κατάχρηση Ουσιών

Απρίλιος 1976

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

ΠΟΣΟΤΗΤΑ ΤΩΝ ΚΑΝΝΑΒΙΝΟΕΙΔΩΝ ΣΕ ΒΙΟΛΟΓΙΚΑ ΛΥΜΑΤΑ ΜΕ ΤΗΝ ΜΕΘΟΔΟ ΡΑΔΙΟΑΝΟΣΟΛΟΓΙΑΣ

Arleen R. Chase, Paul R. Kelley, Alison Taunton-Rigby, Reese T. Jones, Theresa Harwood

ΞΕΧΩΡΙΣΤΕΣ ΡΑΔΙΟΑΝΑΣΟΛΟΓΙΚΕΣ ΜΕΤΡΗΣΕΙΣ ΣΕ ΣΩΜΑΤΙΚΟ ΥΓΡΟ ΤΗΣ Δ9-THC ΚΑΙ ΤΗΣ 11-NOR-9-KAPBOΞΥ-Δ9-THC

Stanley J. Gross, M.D. και James R. Soares, Ph.D.

ΜΕΘΟΔΟΣ ΡΑΔΙΟΑΝΑΣΟΛΟΓΙΑΣ ΓΙΑ ΤΗΝ Δ9-ΤΕΤΡΑΪΔΡΟΚΑΝΝΑΒΙΝΟΛΗ

Clarence E. Cook, Ph.D., Mary L. Hawes, B.A., Ellen W. Amerson, B.A., Colin G.

Pitt, Ph.D. και David Williams, B.A.

ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΜΟΣ ΤΗΣ ΤΗΣ ΚΑΙ ΤΩΝ ΜΕΤΑΒΟΛΙΤΩΝ ΤΗΣ ΜΕ ΤΗΝ ΜΕΘΟΔΟ
ΟΜΟΙΟΜΗΧΑΝΙΚΟΥ ΕΝΖΥΜΟΥ ΡΑΔΙΟΑΝΑΣΤΟΛΟΓΙΑΣ EMIT® : ΣΥΝΟΠΤΙΚΗ
ΕΚΘΕΣΗ

*G. L. Rowley, Ph.D., T.A. Armstrong, C.P. Crowl, W.M. Eimstad, W.M. Hu, Ph.D.,
J.K. Kam, R. Rodgers, Ph.D., R.C. Ronald, Ph.D., K.E. Rubenstein, Ph.D., B.O.
Skeldon και E. F. Ullman, Ph.D.*

ΔΙΑΧΩΡΙΣΜΟΣ ΚΑΙ ΑΝΑΛΥΣΗ ΕΥΑΙΣΘΗΣΙΑΣ ΤΗΣ ΤΕΤΡΑΪΔΡΟΚΑΝΝΑΒΙΝΟΛΗΣ ΣΕ
ΒΙΟΛΟΓΙΚΑ ΛΥΜΑΤΑ ΜΕ HPLC ΚΑΙ GLC

Edward R. Garrett και C. Anthony Hurt

ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΜΟΣ ΤΗΣ Δ9-ΤΕΤΡΑΪΔΡΟΚΑΝΝΑΒΙΝΟΛΗΣ ΣΕ ΟΡΡΟ ΑΝΘΡΩΠΙΝΟΥ
ΑΙΜΑΤΟΣ ΜΕ ΧΡΩΜΑΤΟΓΡΑΦΙΑ ΑΕΡΙΟΥ ΜΕΤΑΦΟΡΑΣ ΗΛΕΚΤΡΟΝΙΩΝ

David C. Fenimore, Ph.D., Chester M. Davis, Ph.D. και ο Alec H. Horn

ΑΝΙΧΝΕΥΣΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΟΠΟΙΗΣΗ ΤΗΣ ΤΕΤΡΑΪΔΡΟΚΑΝΝΑΒΙΝΟΛΗΣ ΣΕ
ΠΛΑΣΜΑ ΑΙΜΑΤΟΣ

Agneta Ohlsson, Jan-Erik Lindgren, Kurt Leander, Stig Agurell

ΜΙΑ ΜΕΘΟΔΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΗ ΤΩΝ ΜΕΤΑΒΟΛΙΤΩΝ ΟΞΕΩΝ ΤΗΣ
ΤΕΤΡΑΪΔΡΟΚΑΝΝΑΒΙΝΟΛΗΣ (THC) ΜΕ ΦΑΣΜΑΤΟΓΡΑΦΙΑ ΜΑΖΑΣ

Marianne Nordqvist, Jan-Erik Lindgren, Stig Agurell

ΠΟΣΟΤΗΤΑ ΚΑΝΑΒΙΝΟΕΙΔΩΝ ΣΕ ΒΙΟΛΟΓΙΚΑ ΔΕΙΓΜΑΤΑ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΩΝΤΑΣ
ΧΡΩΜΑΤΟΓΡΑΦΙΑ ΑΕΡΙΟΥ/ ΦΑΣΜΑΤΟΜΕΤΡΙΑ ΜΑΖΑΣ ΒΑΣΗ ΕΞΙΣΩΣΗΣ
ΠΙΘΑΝΟΤΗΤΩΝ

Donald E. Green, Ph.D.

ΠΟΣΟΤΙΚΟΠΟΙΗΣΗ ΤΗΣ Δ9-ΤΕΤΡΑΪΔΡΟΚΑΝΝΑΒΙΝΟΛΗΣ ΣΕ ΥΓΡΑ ΣΩΜΑΤΟΣ
ΧΡΩΜΑΤΟΓΡΑΦΙΑ ΑΕΡΙΟΥ/ ΧΗΜΙΚΟ ΙΟΝΙΣΜΟ-ΦΑΣΜΑΤΟΜΕΤΡΙΑ ΜΑΖΑΣ

Ruthanne Detrick και Rodger L. Foltz

HPLC-MS ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΜΟΣ ΤΗΣ Δ9-ΤΕΤΡΑΪΔΡΟΚΑΝΝΑΒΙΝΟΛΗΣ ΣΕ ΔΕΙΓΜΑΤΑ
ΑΝΘΡΩΠΙΝΟΥ ΣΩΜΑΤΟΣ

*Jimmie L. Valentine, Ph.D., Paul J. Bryant, Ph.D., Paul L. Gutshall, M.S., Owen
H.M. Gan, B.S., Everett D. Thompson, B. S., Hsien Chi Niu, Ph.D.*

ΑΝΑΛΥΤΙΚΕΣ ΜΕΘΟΔΟΙ ΓΙΑ ΤΟΝ ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΜΟ ΤΩΝ ΚΑΝΝΑΒΙΝΟΕΙΔΩΝ ΣΕ
ΒΙΟΛΟΓΙΚΑ ΥΛΙΚΑ

*M.E. Wall, Ph.D., T.M. Harvey, Ph.D., J.T. Bursey, Ph.D., D.R. Brine, B.S., και D.
Rosenthal, Ph.D.*

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΣΥΜΒΕΒΛΗΜΕΝΩΝ
ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΜΟΝΟΓΡΑΦΙΩΝ

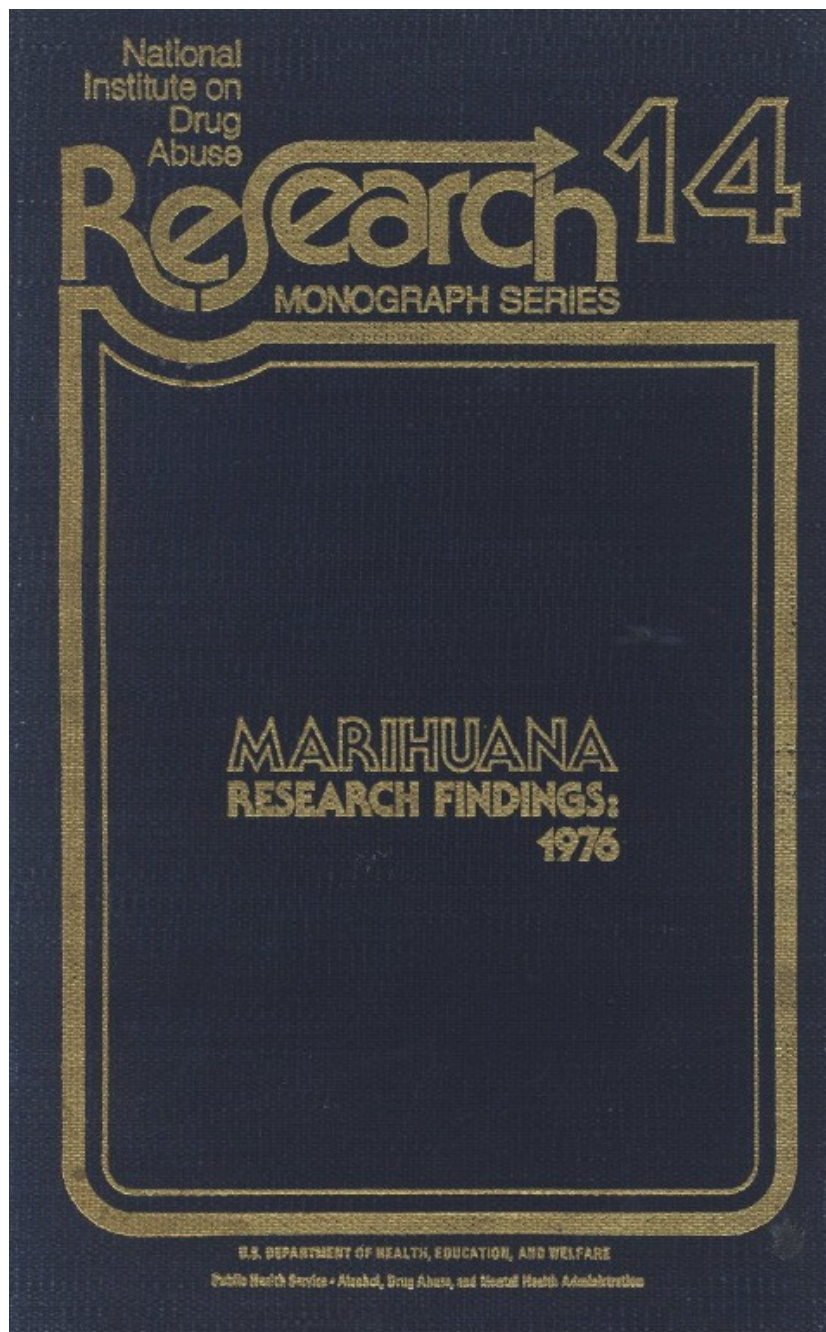
Ερευνητικά Ευρήματα για την Κάνναβη-1976

Μονογραφία 14

Marijuana Research Findings-1976

<https://archives.drugabuse.gov/sites/default/files/monograph14.pdf>

Ιούλιος 1977



ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Αυτή η έκθεση, όπως και οι πέντε προηγούμενες της, συνοψίζει την αυξανόμενη, αν και ακόμη περιορισμένη, γνώση των επιπτώσεων της χρήσης της κάνναβης στην υγεία. Για το υπερβολικά απλοποιημένο ερώτημα “Είναι η χρήση αυτής της ουσίας ασφαλής;”, μπορούμε να προσφέρουμε μια απλοϊκή, αλλά ξεκάθαρη απάντηση, “όχι”. Υπάρχουν καλά αποδεικτικά στοιχεία ότι η ύπαρξη της ευφορικότητας (της μέθης από την κάνναβη) επηρεάζει τις αποκρίσεις του ατόμου που κυμαίνονται από την οδήγηση έως την πνευματική και διαπροσωπική λειτουργία.

Δεν προκαλεί έκπληξη το γεγονός ότι η κάνναβη δεν είναι “ασφαλής” σε καμία απόλυτη έννοια, επειδή απλά και κανένα φάρμακο δεν είναι ή δεν μπορεί να είναι υπό όλες τις συνθήκες χρήσης του. Πολλές ουσίες τόσο διαφορετικές όσο το οινόπνευμα, ο καπνός, τα κυκλαμικά και η red dye No. 2, δεν βλάπτουν όλους τους χρήστες, αλλά μπορεί να παρουσιάζουν αρνητικές επιπτώσεις στην υγεία για σημαντικό αριθμό από αυτούς. Η κάνναβη, επίσης, μπορεί να είναι επικίνδυνη ακόμη και όταν χρησιμοποιείται περιστασιακά.

Τώρα γνωρίζουμε ότι η τοξίκωση από κάνναβη αποτελεί σημαντική απειλή για την ασφάλεια στους αυτοκινητόδρομους με τον ίδιο τρόπο που είναι και το οινόπνευμα. Το ακριβές μέγεθος αυτής της απειλής παραμένει ένα ζήτημα εικασίας. Πολλοί χρήστες κάνναβης αναφέρουν ότι οδηγούν ενώ είναι σε κατάσταση μέθης και δεδομένου ότι γνωρίζουμε ότι οι ικανότητες οδήγησης επηρεάζονται από αυτές τις συνθήκες, το πρόβλημα είναι πραγματικό.

Μια σχετική πηγή ανησυχίας είναι ο αυξανόμενος αριθμός Αμερικανών που χρησιμοποιούν κάνναβη καθημερινά ή σχεδόν καθημερινά. Λίγο πάνω από το 8% των μαθητών high school του 1976 σε όλο το έθνος, ανέφεραν σχεδόν καθημερινή χρήση κάνναβης. Ο αριθμός των αποφοίτων του 1976 που χρησιμοποιούν κάνναβη σε αυτή τη βάση ήταν 40% μεγαλύτερος από τον αριθμό που κάνει εξίσου και συχνή χρήση αλκοόλ.

Μέχρι σήμερα, οι περισσότεροι Αμερικανοί χρήστες κάνναβης καπνίζουν σχετικά χαμηλής περιεκτικότητας υλικό και μόνο περιστασιακά. Η φαινομενικά

καλοήθης εικόνα που παρουσιάζεται από αυτόν τον τύπο χρήσης, εκτός από τους πιθανούς κινδύνους που σχετίζονται με τη λειτουργία ενώ είναι σε κατάσταση μέθης, λίγοι άλλοι ειδικοί κίνδυνοι για την υγεία έχουν προσδιοριστεί οριστικά, ενδέχεται να αλλάξουν εάν η συχνότερη χρήση μεγαλύτερης περιεκτικότητας (σε THC) υλικού γίνει πιο συνηθισμένη. Εάν τα εργαστηριακά ευρήματα πιθανών επιπτώσεων στην ανοσολογική απόκριση του οργανισμού, την ενδοκρινολογική λειτουργία και τον μεταβολισμό των κυττάρων αποδειχθούν ότι έχουν σοβαρές κλινικές επιπτώσεις, η παραμονή της κάνναβης στο σώμα μπορεί να κάνει επικίνδυνη ακόμη και την περιοδική χρήση.

Πιο ρεαλιστικά από το ζήτημα της απόλυτης ασφάλειας της κάνναβης υπό όλες τις συνθήκες χρήσης είναι δύο ερωτήματα:

1. Ποιος είναι ο κίνδυνος για την υγεία σήμερα και τα αναμενόμενα επίπεδα χρήσης στις Ηνωμένες Πολιτείες;
2. Ποιοι είναι οι ειδικοί τομείς κινδύνου για την υγεία και ποιος βρίσκεται σε κίνδυνο;

Κανένα από αυτά τα ερωτήματα δεν μπορεί να απαντηθεί ικανοποιητικά προς το παρόν. Η αυξανόμενη διαθεσιμότητα στις Ηνωμένες Πολιτείες μεγάλου αριθμού ατόμων που χρησιμοποίησαν κάνναβη σε μια περίοδο αρκετών ετών καθιστά όλο και περισσότερο δυνατό να γίνει εκείνο το είδος της μεγάλης κλίμακας μελέτης που θα μπορούσε να γίνει στο εξωτερικό μόνο υπό διαφορετικές πολιτιστικές συνθήκες. Τέτοιες μελέτες σχεδιάζονται. Άλλες, πιο συγκεκριμένες έρευνες σχεδιάζονται για την επίλυση των ερωτήσεων που τίθενται από τα εργαστηριακά ευρήματα σε ένα ευρύ φάσμα.

Αυτή η έκθεση τονίζει τον μεγάλο και προφανώς αυξανόμενο αριθμό Αμερικανών που έχουν χρησιμοποιήσει την κάνναβη. Ενώ αυτό το εύρημα αξίζει να τονιστεί, είναι εξίσου σημαντικό να αναγνωρίσουμε ότι περισσότεροι από τους μισούς Αμερικανούς που έχουν χρησιμοποιήσει κάνναβη έχουν εγκαταλείψει τη χρήση της. Ακόμη μεγαλύτερος είναι ο αριθμός των ανθρώπων που λένε ότι δεν έχουν χρησιμοποιήσει και δεν έχουν καμία πρόθεση να χρησιμοποιήσουν κάνναβη ανεξάρτητα από το νομικό καθεστώς

της ουσίας.

Τα τελευταία χρόνια όσοι αντιμετώπισαν διαφορετικές νόμιμες ουσίες όπως το αλκοόλ και την red dye No. 2 είχαν να αντιμετωπίσουν το γεγονός ότι οι παράγοντες αυτοί δεν είναι “ασφαλείς” υπό οποιεσδήποτε συνθήκες και ότι οποιαδήποτε κοινωνική πολιτική υιοθετείται όσον αφορά τη διαθεσιμότητά τους πρέπει να λάβει υπόψη αυτό το ανησυχητικό γεγονός. Παρομοίως, στον τομέα των παράνομων ουσιών, αναγνωρίζουμε τώρα ότι πολλοί χρήστες δεν υποφέρουν από εμφανείς αρνητικές επιπτώσεις. Η συνειδητοποίηση ότι σημαντικός αριθμός χρηστών νόμιμων ουσιών μπορεί να υποφέρει από ασθένειες ταυτόχρονα με το γεγονός ότι πολλοί χρήστες απαγορευμένων ουσιών δεν αντιμετωπίζουν προβλήματα με τη χρήση τους, έτεινε την εθνική μας ικανότητα να αντιμετωπίζει λογικά τα θεμελιώδη ζητήματα κοινωνικής πολιτικής. Ελπίζουμε ότι αυτή η έκθεση που θα περιγράφει την τρέχουσα κατάσταση των γνώσεών μας σχετικά με τις συνέπειες για την υγεία της κάνναβης, εξακολουθεί να συμβάλλει στην καλύτερη κατανόηση της πολυπλοκότητας αυτού του σημαντικού κοινωνικού ζητήματος.

Robert L. DuPont, M.D.

Διευθυντής

Εθνικό Ινστιτούτο για την Κατάχρηση Ουσιών

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Robert L. DuPont, M.D.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ, ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΕΡΕΥΝΑΣ ΣΤΗΝ KANNABH: 1976

Robert C. Petersen, Ph.D.

Βιβλιογραφικές αναφορές

1 ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΧΡΗΣΗΣ ΤΗΣ KANNABΗΣ

William McGlothlin, Ph.D.

Παρόντα μοτίβα και αλλαγές στη χρήση

Κοινωνικές και ψυχολογικές σχέσεις

Βιβλιογραφικές αναφορές

2 ΧΗΜΕΙΑ ΚΑΙ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΣ

Ralph Karler, Ph.D.

Περίληψη

Πηγές ουσιών

Αναλυτικές τεχνικές: Ανίχνευση

Μεταβολισμός

Βιβλιογραφικές αναφορές

3 ΤΟΞΙΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΚΑΙ ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ

Ralph Karler, Ph.D.

Τοξικολογικές επιδράσεις

Φαρμακολογικές επιδράσεις

Βιβλιογραφικές αναφορές

4 ΠΡΟΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ: ΣΥΜΠΕΡΙΦΟΡΑ ΜΗ-ΜΑΘΗΣΗΣ

Douglas Peter Ferraro, Ph.D.

Ακαθόριστη συμπεριφορά

Δραστηριότητα και εξερεύνηση

Καταναλωτική συμπεριφορά

Επιθετική συμπεριφορά

Βιβλιογραφικές αναφορές

5 ΠΡΟΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ: ΣΥΜΠΕΡΙΦΟΡΑ ΕΚΜΑΘΗΣΗΣ

Douglas Peter Ferraro, Ph.D.

Αποφυγή μάθησης και έλεγχος αποτροπής

Χρονοδιαγράμματα ενίσχυσης και μάθηση λαβύρινθου

Μάθηση διάκρισης

Βιβλιογραφικές αναφορές

6 ΠΡΟΚΛΙΝΙΚΕΣ ΧΡΟΝΙΚΕΣ ΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ: ΣΥΜΠΕΡΙΦΟΡΑ ΜΗ-ΜΑΘΗΣΗ ΚΑΙ ΕΚΜΑΘΗΣΗ

Douglas Peter Ferraro, Ph.D.

Βιβλιογραφικές αναφορές

7 ΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ ΣΕ ΑΝΘΡΩΠΟΥΣ

Reese Jones, M.D.

Οξείες Επιδράσεις

Κάνναβη και ψυχοπαθολογία

Χρόνιες επιδράσεις

Βιβλιογραφικές αναφορές

8 ΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ ΤΗΣ ΚΑΝΝΑΒΗΣ ΣΤΑ ΓΕΝΕΤΙΚΑ ΚΑΙ ΑΝΟΣΟΠΟΙΗΤΙΚΑ ΣΥΣΤΗΜΑΤΑ

Steven Matsuyama, Ph.D. και Lissy Jarvik, M.D., Ph.D.

Μελέτες σε ζώα

Μελέτες σε ανθρώπους

Περίληψη και συμπέρασμα

Βιβλιογραφικές αναφορές

9 ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΕΣ ΠΤΥΧΕΣ

Sidney Cohen, M.D., D.Sc.

Η αρχαία γνώση

Η μέση περίοδος

Η τρέχουσα περίοδος

Συμπέρασμα

Βιβλιογραφικές αναφορές

ΕΥΡΕΤΗΡΙΑ

Ευρετήριο συντάκτη

Ευρετήριο θεμάτων

Η μονογραφία “*MARIHUANA RESEARCH FINDINGS: 1976*” είναι η λεπτομερέστερη έκθεση αναφοράς που παρείχε την βάση για τη συντομότερη έκτη έκδοση της *Marihuana and Health Report* (Έκθεσης για την Κάνναβη και την Υγεία). Παρόλο που η τελευταία προοριζόταν για ένα γενικό κοινό, αυτή η λεπτομερέστερη ανασκόπηση για κάθε έναν από τους τομείς που συζητήθηκαν είναι πιο πιθανό να ενδιαφέρει τον τεχνικά εκπαιδευμένο αναγνώστη. Προκειμένου να είναι απόλυτα χρήσιμη, αυτή η μονογραφία περιλαμβάνει επίσης ως περίληψη το κείμενο της έκτης έκθεσης. Ο όγκος αυτός παρέχεται ως μέρος της Σειράς Μονογραφιών Έρευνας για να διασφαλιστεί ότι οι πλήρεις αναφορές ιστορικού που αποτέλεσαν τη βάση για την πιο σύντομη αναφορά είναι διαθέσιμες σε όσους έχουν ιδιαίτερη ανάγκη για ακόμα πιο εξειδικευμένα υλικά.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Robert C. Petersen Ph.D.

Η χρήση της κάνναβης, η οποία ξεκίνησε αρχικά να περιλαμβάνει σημαντικό αριθμό νέων Αμερικανών στη δεκαετία του 1960, συνεχίζει να αυξάνεται. Οι περισσότεροι χρήστες ανέφεραν περιστασιακή χρήση υλικού χαμηλής

περιεκτικότητας (σε THC). Ωστόσο, η τακτική χρήση μεγαλύτερης περιεκτικότητας υλικών έχει αυξηθεί. Πέρυσι ένας στους 12 τελειόφοιτους του high school σε εθνικό επίπεδο ανέφεραν ότι χρησιμοποιούν κάνναβη 20 ή περισσότερες φορές τον μήνα. Στην κορυφαίες ομάδες χρήσης, οι αριθμοί είναι ακόμα υψηλότεροι. Μεταξύ των ανδρών ηλικίας 20-24 ετών, κάνουν περίπου μια με 10 χρήσεις σε καθημερινή βάση. Εάν περιορίσουμε την ανάλυσή μας σε εκείνους της ηλικιακής ομάδας που έχουν χρησιμοποιήσει κάποτε, σχεδόν ένας στους πέντε (17%) κάνει χρήση καθημερινά.

Η ποσότητα της έρευνας σχετικά με τη χρόνια χρήση παραμένει περιορισμένη. Αυτό ισχύει ιδιαίτερα όταν εξετάζεται υπό το φως της εκτίμησης ότι 36 εκατομμύρια Αμερικανών έχουν δοκιμάσει την ουσία και σχεδόν 15 εκατομμύρια την χρησιμοποίησαν εντός του μήνα που προηγείται της τελευταίας εθνικής έρευνας. Ενώ τρεις προσεκτικά ελεγχόμενες υπερπόντιες μελέτες έχουν συγκρίνει πληθυσμούς μακροχρόνιων χρηστών με πληθυσμούς που δεν χρησιμοποιούν, ο πραγματικός αριθμός ζευγών αντιστοιχούμενων χρηστών / μη χρηστών ήταν μικρός (συνολικά 117 χρήστες) λόγω της πολυπλοκότητας του ερευνητικού σχεδιασμού. Υπάρχουν σημαντικά στοιχεία από την εμπειρία με άλλες ουσίες που απαιτούνται πολλά χρόνια χρήσης από σημαντικούς αριθμούς για τις επιπτώσεις της εκτεταμένης χρήσης ουσιών να έρθουν στην επιφάνεια. Επιπλέον, τα μικρά δείγματα που έχουν μελετηθεί μέχρι στιγμής δεν θα είχαν αποκαλύψει μερικές από τις πιο σοβαρές αρνητικές συνέπειες οποιασδήποτε συνήθειας, όπως φαίνεται από το κάπνισμα τσιγάρων. Η εργαστηριακή έρευνα στις Ηνωμένες Πολιτείες περιορίστηκε σε μεγάλο βαθμό στους νέους άνδρες με καλή υγεία καθώς και σε μεγαλύτερες μελέτες στις ΗΠΑ σχετικά με τις ψυχοκοινωνικές πτυχές της χρήσης. Οι επιδράσεις της κάνναβης σε άτομα με κακή υγεία ή σε ηλικιωμένους και σε γυναίκες δεν έχουν εξεταστεί επαρκώς. Παρά τους προφανείς περιορισμούς που γνωρίζουμε, πολλοί έχουν ερμηνεύσει τα προκαταρκτικά ευρήματα ως ενδεικτικά ότι η “κάνναβη είναι ασφαλής”.

Τα προκαταρκτικά ερευνητικά στοιχεία για την κάνναβη αναζητήθηκαν με ανυπομονησία, οι περιορισμοί πολύ συχνά αγνοούνται και οι επιπτώσεις συχνά υπερεκτιμούνται για να παρέχουν υποστήριξη στην μία ή στην άλλη

πλευρά της συζήτησης για την κοινωνική πολιτική. Οι αλλαγές στην κοινωνική πολιτική που υπαγορεύονται από την αναγκαιότητα εξεύρεσης σοφότερης και πιο εφαρμόσιμης πολιτικής για τις ουσίες σχετικά με την προσωπική χρήση και κατοχή διατρέχουν τον κίνδυνο να ερμηνευθούν ως ενδείξεις ότι η κάνναβη δεν παρουσιάζει σημαντικό κίνδυνο.

Ενώ η εικόνα σχετικά με τη χρήση της κάνναβης δεν είναι καθόλου ολοκληρωμένη, πρέπει να τονιστεί ότι υπάρχουν καλά αποδεικτικά στοιχεία ότι η χρήση δεν είναι σε καμία περίπτωση αβλαβής. Τέτοιες συμπεριφορές, όπως η λειτουργία ενός μηχανοκίνητου οχήματος ή η σύνθετη ψυχοκινητική απόδοση, επηρεάζονται σαφώς από τη χρήση ουσιών με τρόπο που είναι κάπως παρόμοιος με αυτόν της χρήσης οινόπνεύματος. Μια ποικιλία κλινικών και πειραματικών παρατηρήσεων δείχνει αρκετά πιθανό ότι η βαριά χρήση κάνναβης με κάπνισμα θα βλάψει τη λειτουργία των πνευμόνων και μπορεί να έχει συνέπειες παρόμοιες με αυτές του καπνίσματος του ταμπάκου.

Η κάνναβη χρησιμοποιείται ευρύτατα από τους εφήβους και τους νέους ενήλικες κατά τη διάρκεια κρίσιμων σταδίων στην ανάπτυξη της προσωπικότητάς τους και παράλληλα με την ανάπτυξη πνευματικών και ψυχοκοινωνικών δεξιοτήτων. Σε ποιο βαθμό, εάν υπάρχει, η χρόνια τοξίκωση επηρεάζει την ανάπτυξη, είναι ακόμα άγνωστο. Ενώ το ποσοστό του πληθυσμού που χρησιμοποιεί καθημερινά, σε μεγάλο βαθμό εξακολουθεί να είναι μια μικρή μειονότητα ακόμη και σε αυτήν την ομάδα, οι σοβαρές συνέπειες της χρήσης μπορεί να αναμένεται να έχουν επιπτώσεις για παρατεταμένες περιόδους της ζωής τους.

Η αναζήτηση μιας ορθολογικής κοινωνικής πολιτικής έχει οδηγήσει σε μια συνεχιζόμενη απαίτηση για μια απλή απάντηση στο ερώτημα “Είναι η κάνναβη επιβλαβής;” δυστυχώς, η φαινομενική απλότητα τόσο της ερώτησης όσο και της επιθυμητής απάντησης είναι παραπλανητικές και τα δύο είναι σύνθετα.

Μια σειρά εργαστηριακών ευρημάτων σχετικά με τις πιθανές δυσμενείς επιπτώσεις της κάνναβης σε περιοχές όπως η ανοσολογική αντίδραση του

οργανισμού, ο βασικός κυτταρικός μεταβολισμός και σε άλλους τομείς λειτουργίας, δεν έχει ακόμη εξηγηθεί επαρκώς. Παρόλο που είναι πιθανό ότι ορισμένοι από αυτούς μπορεί τελικά να αποδειχθούν χωρίς κλινική σημασία, οι πιθανοί κίνδυνοι υπαγορεύουν κάποια προσοχή στην πρόωρη σύνοψη ότι τώρα γνωρίζουμε αρκετά για τους κινδύνους της χρήσης της κάνναβης. Σε αντίθεση με το αλκοόλ στο οποίο πολλές από τις συνέπειες της χρόνιας χρήσης είναι καλά τεκμηριωμένες (και από την άποψη της δημόσιας υγείας, σοβαρές), παρόμοιες παράμετροι κινδύνου για τη χρήση της κάνναβης δεν έχουν ακόμη διερευνηθεί επαρκώς.

Καθώς η χρήση της κάνναβης κλιμακώνεται, είναι πολύ πιθανό, για παράδειγμα, ότι η χρήση αυτή θα συμπεριληφθεί περισσότερο σε άτομα με ήδη εξασθενημένη σωματική ή ψυχολογική λειτουργία, για τους οποίους η χρήση και ιδιαίτερα η τακτική χρήση μπορεί να έχουν εντελώς διαφορετικές επιπτώσεις από την περιστασιακή χρήση από εκείνους με τη βέλτιστη υγεία. Τα αποδεικτικά στοιχεία για τους ασθενείς με θέματα υγείας στην καρδιά που αναφέρθηκαν τα τελευταία δύο χρόνια είναι ένα παράδειγμα. Ομοίως, οι συνέπειες της χρήσης για περιθωριακά “μέλη της κοινωνίας ή για όσους έχουν μεγαλύτερα προβλήματα με την αντιμετώπιση ή λιγότερες δεξιότητες για το σκοπό αυτό μπορεί να είναι αρκετά διαφορετικά από εκείνα του πιο κατάλληλου, ευνοημένου χρήστη φοιτητή”.

Η έρευνα τα τελευταία χρόνια έχει επεκτείνει σημαντικά τις γνώσεις μας για πολλές από τις επιδράσεις της κάνναβης και τα πρότυπα χρήσης της τόσο εδώ όσο και στο εξωτερικό. Παρά την ταχεία επέκταση των γνώσεών μας, πρέπει να μάθουμε ακόμα πολλά, ειδικά για τις συνέπειες της χρόνιας χρήσης. Τα περισσότερα θεραπευτικά φάρμακα χρησιμοποιούνται σε καθαρή μορφή για περιορισμένο χρονικό διάστημα, για συγκεκριμένο σκοπό, σε ελεγχόμενες δόσεις και συχνά υπό ιατρική επίβλεψη. Η κάνναβη, αντίθετα, είναι αρκετά μεταβλητή σε ισχύ (περιεκτικότητα σε THC), όχι ασυνήθιστα χρησιμοποιούμενη τακτικά για παρατεταμένες χρονικές περιόδους και χωρίς εποπτεία και ενημέρωση του χρήστη για πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες. Δεδομένου του ευρέος φάσματος των χρήσεων, είναι σημαντικό να συνεχίσουμε να ορίζουμε τις παραμέτρους του κινδύνου τόσο όταν

χρησιμοποιείται μόνη της όσο και σε συνδυασμό με άλλα φάρμακα. Τώρα που υπάρχουν σημαντικοί αριθμοί Αμερικανών που έχουν χρησιμοποιήσει για περιόδους αρκετών ετών ή και περισσότερο, είναι επιθυμητό να μελετήσουμε τη χρήση με τρόπο παράλληλο με τις μελέτες στο εξωτερικό που έχουν διεξαχθεί αλλά σε πολύ μεγαλύτερη κλίμακα.

Εάν αναμένονται σοβαροί κίνδυνοι, είναι σημαντικό να ανακαλυφθούν σύντομα. Με την τρέχουσα τάση για αυξημένη χρήση, η έγκαιρη ανίχνευση πιο σοβαρών επιπτώσεων στην υγεία μπορεί να αποθαρρύνει τη χρήση κάνναβης πριν γίνει τόσο σταθερή στις κοινωνικές συνήθειες των ΗΠΑ, όπως και η κατανάλωση αλκοόλ και καπνού.

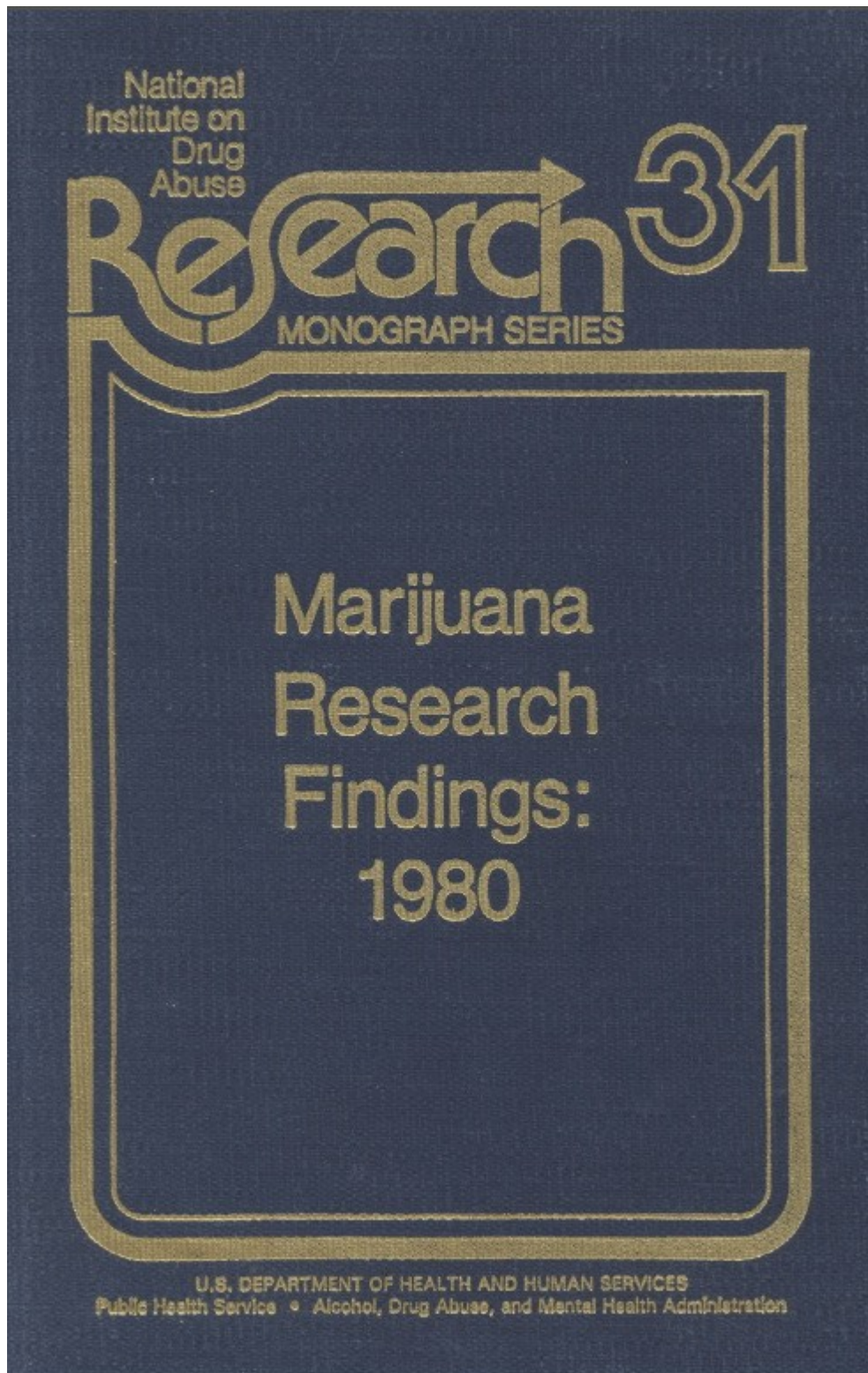
Ερευνητικά Ευρήματα για την Κάνναβη-1980

Μονογραφία 31

Marijuana Research Findings-1980

<https://archives.drugabuse.gov/sites/default/files/monograph31.pdf>

Ιουνίου 1980



Πρόλογος

Το 1980 σηματοδοτεί την 10η επέτειο του νόμου Marijuana and Health Reporting Act, ο οποίος ζητούσε ετήσιες εκθέσεις στο Κογκρέσο σχετικά με τις

συνέπειες της χρήσης κάνναβης στην υγεία. Η επιστολή διαβίβασης που συνοδεύει την πρώτη έκθεση Marijuana and Health report εξέφρασε την πεποίθηση ότι οι εκθέσεις θα αποδειχθούν πολύτιμα εργαλεία στην δημόσια εκπαίδευση και τη συζήτηση σχετικά με τις επιπτώσεις στην υγεία αυτής της ουσίας, που συζητήθηκε ευρέως και ότι θα “διεγείρουν πρόσθετη έρευνα σχετικά με την κάνναβη στους τομείς που χρήζουν περαιτέρω προσοχής”. Η ευρεία χρήση των εκθέσεων που εκδόθηκαν τα επόμενα έτη υποδηλώνει ότι έχουν εκπληρώσει αυτές τις προσδοκίες.

Το 1976, εκτός από την εντολή για το Κογκρέσο και το κοινό, το NIDA δημοσίευσε μια μονογραφία που απευθύνεται σε αναγνώστες που ήθελαν να ασχοληθούν με το θέμα εις βάθος. Η μονογραφία NIDA Research Monograph 14, Marijuana Research, στην οποία βασίστηκαν οι εκθέσεις Marijuana and Health αυτού του έτους. Περισσότερα ευρήματα: το 1976 παρουσίασε τις επιστημονικές μελέτες πάνω στις πρόσφατες εξελίξεις και τώρα απαιτεί τη δημοσίευση μιας άλλης μονογραφίας για να ενημερωθεί το αρχείο για όσους έχουν σοβαρό ενδιαφέρον να ανακαλύψουν την παρούσα έκταση και τα όρια της γνώσης της χημείας και του μεταβολισμού της κάνναβης, στις επιπτώσεις της στην ανθρώπινη υγεία. Τώρα, όπως και τότε, εκτεταμένες λίστες αναφοράς καθιστούν τις αρχικές πηγές προσβάσιμες στον αναγνώστη.

Για την μονογραφία Marijuana Research Findings: 1980, οι ερευνητικές αναφορές μέχρι το τέλος του 1979 εξετάστηκαν από οκτώ επιστήμονες/συγγραφείς και ελήφθη η προσοχή η αναφορά και η ερμηνεία των δεδομένων να είναι ισορροπημένες και αμερόληπτες. Η νέα μονογραφία εμφανίζεται σε μια εποχή που παρατηρούνται σημαντικές αλλαγές στη χρήση της κάνναβης. Σήμερα, η κάνναβη που πωλείται στον δρόμο χρησιμοποιείται από περισσότερους νέους ανθρώπους, οι οποίοι ξεκινούν σε μικρότερες ηλικίες, συχνότερα και συχνά με πολύ μεγαλύτερη περιεκτικότητα (σε THC) από ότι πριν από 10 ή ακόμα και πριν από 5 χρόνια. Υπάρχει ευρεία και δικαιολογημένη ανησυχία για τις συνέπειες αυτής της χρήσης στην κοινή γνώμη, η οποία στις αρχές και στα μέσα της δεκαετίας του '70 φαίνεται να κινείται υπέρ της μείωσης των κυρώσεων για την κατοχή και την χρήση της κάνναβης, να έχει αντιστρέψει την κατεύθυνσή της. Το σημάδι αυτό είναι ο

αυξανόμενος αριθμός γονέων που συγκροτούνται μαζί για να βρουν τρόπους να αποθαρρύνουν τη χρήση της κάνναβης από τα παιδιά τους.

Ελπίζουμε ότι τα ευρήματα που παρουσιάζονται σε αυτή τη μονογραφία, ενώ προορίζονται πρωτίστως για όσους έχουν επιστημονικό ενδιαφέρον, θα ωφελήσουν επίσης τους νομοθέτες, τους δικαστές, τους επαγγελματίες υγείας, τους εκπαιδευτικούς, τους γονείς και άλλους, οι οποίοι καλούνται συχνά να λάβουν αποφάσεις ή να παρέχουν συμβουλές βάσει των πλέον αξιόπιστων διαθέσιμων πληροφοριών.

Παρά τις προόδους της έρευνας, η γνώση μας για τις οξείες και μακροπρόθεσμες επιπτώσεις της κάνναβης είναι ακόμα περιορισμένη και, όπως ίσως επιθυμούμε γρήγορες και οριστικές απαντήσεις στις ερωτήσεις μας, η συσσώρευση στερεών γεγονότων μπορεί να συμβεί μόνο σταδιακά. Η πλήρης εικόνα μπορεί να καταστεί σαφής μόνο μετά από πολλά ακόμα χρόνια σπουδής, και, δυστυχώς, από τη συνέχιση της χρήσης της κάνναβης. Για το σκοπό αυτό, ωστόσο, το NIDA θα συνεχίσει να υποστηρίζει έρευνες που υπόσχονται να διευρύνουν την κατανόησή μας για τις συνέπειες της χρήσης της κάνναβης για την υγεία των πολιτών μας.

William Pollin, M.D.

Διευθυντής

Εθνικό Ινστιτούτο για την Κατάχρηση των Ουσιών

Περιεχόμενα

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

William Pollin

ΚΑΝΝΑΒΗ ΚΑΙ ΥΓΕΙΑ: 1980

Robert C. Petersen

Περίληψη των κυριότερων σημείων

Εισαγωγή

Φύση και έκταση χρήσης της κάνναβης στις Ηνωμένες Πολιτείες

Προσθήκη: 1979 Εθνική Έρευνα - Μια ενημέρωση για την κάνναβη

Επιδράσεις στους ανθρώπους

Θεραπευτικές πτυχές

Επιδράσεις της κάνναβης σε συνδυασμό με αλκοόλ και άλλα φάρμακα
Οι κίνδυνοι της κάνναβης έναντι άλλων ψυχαγωγικών ουσιών

Μελλοντικές κατευθύνσεις

Βιβλιογραφικές αναφορές

ΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ ΣΕ ΑΝΘΡΩΠΟΥΣ: ΜΙΑ ΕΠΙΣΚΟΠΗΣΗ

Reese T. Jones

Εισαγωγή

Η ουσία: Βοτανική και χημεία

Τεχνικές ανάλυσης

Σκέψεις σχετικά με την δόση

Γενικές ψυχολογικές επιδράσεις στους ανθρώπους

Ψυχολογικές επιδράσεις

Φυσιολογικές επιδράσεις

Καρδιαγγειακές επιδράσεις

Αναπνευστικές και πνευμονικές επιδράσεις

Νευρολογικές επιδράσεις

Κάνναβη και ψυχοπαθολογία

Αφαίρεση κινήτρων

Ανοχή και εξάρτηση

Βιβλιογραφικές αναφορές

ΧΗΜΕΙΑ ΚΑΙ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΣ

Carlton E. Turner

Περίληψη

Η κάνναβη

Η πρόοδος στην σύνθεση

Χημεία του καπνού της κάνναβης

Μεταβολισμός

Βιβλιογραφικές αναφορές

ΟΞΕΙΕΣ ΕΠΙΠΤΩΣΕΙΣ ΤΗΣ ΚΑΝΝΑΒΗΣ ΣΤΗΝ ΑΝΘΡΩΠΙΝΗ ΜΝΗΜΗ ΚΑΙ ΤΗΝ
ΓΝΩΣΤΙΚΗ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ

Douglas P. Ferraro

Γνωστικές δραστηριότητες

Εργασίες μνήμης

Ελεύθερη ανάκληση με τοξίκωση από την κάνναβη ακολουθούμενη από

διαδικασία μάθησης χωρίς επηρεασμό

Ελεύθερη ανάκληση με τοξίκωση από την κάνναβη ακολουθούμενη από

διαδικασία μάθησης με τοξίκωση από κάνναβη

Ελεύθερη ανάκληση χωρίς επηρεασμό ακολουθούμενη από διαδικασία

μάθησης με τοξίκωση από κάνναβη

Μνήμη αναγνώρισης

Βιβλιογραφικές αναφορές

ΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ ΤΗΣ ΚΑΝΝΑΒΗΣ ΣΤΗ ΝΕΥΡΟΕΝΔΟΚΡΙΝΙΚΗ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ

Carol Grace Smith

Στοιχεία για την επίδραση της κάνναβης στη λειτουργία υποθαλάμου-

υπόφυσης

Επιδράσεις της THC στην έκκριση της γοναδοτροπίνης

Επιδράσεις της THC στην έκκριση της προλακτίνης

Επιδράσεις της THC στην έκκριση θυρεοτροπίνης (TSH)

Επιδράσεις της THC στην έκκριση της κορτικοτροπίνης (ACTH)

Στοιχεία για τον ρόλο των υποθαλαμικών νευροδιαβιβαστών στον μηχανισμό

δράσης των επιδράσεων της κάνναβης στη λειτουργία υποθαλάμου-

υπόφυσης

Ρόλος στην έκκριση γοναδοτροπίνης

Ρόλος στην έκκριση προλακτίνης

Ρόλος στην έκκριση θυρεοτροπίνης

Ρόλος στην έκκριση κορτικοτροπίνης

Επίδραση της κάνναβης ή της THC στους νευροδιαβιβαστές

Βιβλιογραφικές αναφορές

Η ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΚΑΝΝΑΒΗΣ ΣΤΗΝ ΑΝΑΠΑΡΑΓΩΓΗ ΚΑΙ ΣΤΗΝ ΑΝΑΠΤΥΞΗ

Jack Harclerode

Επίδραση της κάνναβης στους άνδρες

Άνδρες

Περίληψη

Επίδραση της κάνναβης στο γυναικείο αναπαραγωγικό σύστημα

Γυναίκες

Περίληψη

Επίδραση στις Adrenal Cortical ορμόνες

Άνθρωποι

Επίδραση στις προσταγλανδίνες

Επίδραση στην εγκυμοσύνη

Επίδραση στη γαλουχία

Επίδραση στην ανάπτυξη

Επίδραση στην αναπαραγωγική συμπεριφορά

Άνθρωπος

Περίληψη

Βιβλιογραφικές αναφορές

ΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ ΤΗΣ ΚΑΝΝΑΒΗΣ ΣΕ ΣΥΝΔΥΑΣΜΟ ΜΕ ΤΗΝ ΑΙΘΑΝΟΛΗ ΚΑΙ ΑΛΛΕΣ
ΟΥΣΙΕΣ

Albert J. Siemens

Εισαγωγή

Αλληλεπιδράσεις μεταξύ κάνναβης και αιθανόλης

Αλληλεπιδράσεις μεταξύ κάνναβης και ηρεμιστικών, υπνωτικών και οπιούχων

Αλληλεπιδράσεις μεταξύ της κάνναβης και διεγερτικών

Αλληλεπιδράσεις της κάνναβης και μη ψυχοδραστικών φαρμάκων

Αλληλεπιδράσεις της THC και άλλων κανναβινοειδών

Αλληλεπιδράσεις της THC με τροποποιητές των νευροδιαβιβαστών

Κάνναβη σε συνδυασμό με άλλα φάρμακα:

Μη επιλυθέντα θέματα

Βιβλιογραφικές αναφορές

ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΕΣ ΠΤΥΧΕΣ

Sidney Cohen

Γλαύκωμα ανοικτής γωνίας

Βρογχικό άσθμα

Ανορεξία, ναυτία και έμετος σε χημειοθεραπεία καρκίνου, ακτινοβολία και
νευρική ανορεξία

Επιληψία

Επιβράδυνση της ανάπτυξης όγκου

Αντιβιοτική δράση

Αντι-αγχώδης επιδράσεις και επιδράσεις στην προαγωγή του ύπνου

Μυϊκή χαλάρωση

Προ-αναισθητικό

Πόνος

Κατάθλιψη

Αλκοολισμός και εξάρτηση από ουσίες

Περίληψη

Βιβλιογραφικές αναφορές

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΤΩΝ ΜΟΝΟΓΡΑΦΙΩΝ ΕΡΕΥΝΑΣ ΤΟΥ NIDA

Κάνναβη και Υγεία: 1980

Το πρώτο κεφάλαιο αυτού του τόμου, με εξαίρεση την προσθήκη στις σελίδες 10-11, είναι μια ανατύπωση του κειμένου της όγδοης έκθεσης Marijuana and Health report, η οποία παρουσιάστηκε στο Κογκρέσο των ΗΠΑ τον Φεβρουάριο του 1980. Η ετήσια δημοσίευση της έκθεσης παρέχει στους πολιτικούς, τους υπεύθυνους για τη λήψη αποφάσεων και σε άλλους, μια σύνοψη της τρέχουσας έρευνας για την κάνναβη. Η γενικότερη κατανομή αυτής της έκθεσης εξυπηρετεί μια περαιτέρω λειτουργία ως πηγή πληροφοριών για τα αποτελέσματα της κάνναβης για το ενδιαφερόμενο και ανήσυχο κοινό.

Η προετοιμασία της όγδοης έκθεσης Marijuana and Health Report έγινε δυνατή με τη συμβολή προκαταρκτικών εκθέσεων σχεδίων και άλλων στοιχείων από μέλη της επιστημονικής κοινότητας. Η έκθεση βασίζεται στις τεχνικές ανασκοπήσεις των διαφόρων πτυχών αυτών των ευρημάτων, τα οποία ακολουθούν το πρώτο κεφάλαιο. Ο Dr. Robert C. Petersen, Assistant Director του Division of Research στο National Institute on Drug Abuse, έγραψε την έκθεση και είχε πρωταρχική ευθύνη για τη συνολική προετοιμασία της. Επιπλέον, μέλη του προσωπικού στο τμήμα Division of Research προσέφεραν πολλές χρήσιμες προτάσεις.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΚΥΡΙΟΤΕΡΩΝ ΣΗΜΕΙΩΝ

Σε αυτή την όγδοη έκδοση της έκθεσης Marijuana and Health Report, επισημαίνονται αρκετοί τομείς των πρόσφατων εξελίξεων στην έρευνα για την κάνναβη, μαζί με μια περίληψη της επιστημονικής έρευνας που συσσωρεύτηκε μέχρι τα τέλη του 1979 σχετικά με πιθανές επιπτώσεις στην υγεία από την ουσία.

Φύση και έκταση χρήσης

Σε αντίθεση με μια δεκαετία πριν, η χρήση της κάνναβης αρχίζει συχνά πολύ νωρίτερα και είναι πιθανότερο να είναι μια συχνή παρά μια πειραματική χρήση. Οι σημαντικότερες αυξήσεις που σημειώθηκαν στην έκθεση Marijuana and Health Report του 1977 ήταν η χρήση κάνναβης στους 12χρονους έως και 17χρονους ανήλικους. Άλλες, πιο πρόσφατες πηγές δεδομένων είναι γενικά συνεπείς. Μεταξύ των τελειόφοιτων του high school, για παράδειγμα, η καθημερινή χρήση σχεδόν διπλασιάστηκε από την τάξη του 1975 σε εκείνη του 1978 και του 1979 (από 5,8% σε 10,7% και σε 10,3% για κάθε μία από αυτές τις τάξεις). Επιπλέον, το ποσοστό καθεμιάς από αυτές τις τάξεις τελειόφοιτων που άρχισαν να χρησιμοποιούν στην ένατη τάξη ή νωρίτερα έχει επίσης σχεδόν διπλασιαστεί (από 16,9% στην τάξη του 1975 σε 30,4% στην τάξη του 1979). Παρά αυτές τις αυξήσεις στη χρήση, τα περισσότερα μέλη όλων των ηλικιακών ομάδων που ερωτήθηκαν εξακολουθούν να μην συμφωνούν με την τακτική χρήση της κάνναβης και να υποστηρίζουν τη συνεχιζόμενη απαγόρευση.

Χημεία

Η κάνναβη που πωλείται στον δρόμο έχει αυξηθεί σημαντικά σε ισχύ (δηλ. σε περιεκτικότητα σε THC) την τελευταία πενταετία. Τα κατασχεθέντα υλικά το 1975 σπάνια υπερέβησαν το 1% σε περιεχόμενη THC. Μέχρι το 1979, δείγματα τόσο υψηλά όσο και 5% σε THC ήταν κοινά. Το χασισέλαιο, ένα εκχύλισμα κάνναβης που δεν ήταν διαθέσιμο πριν από μια δεκαετία, έχει βρεθεί ότι έχει περιεχόμενη THC 28%, ενώ τα περισσότερα τυπικά δείγματα που αναλύονται από τους χημικούς του University of Mississippi κυμαίνονται από 15% έως 20% περιεκτικότητα σε THC.

Σημαντική πρόοδος έχει σημειωθεί στην ανάπτυξη απλούστερων εργαστηριακών τεχνικών για την ανίχνευση της χρήσης κάνναβης εξετάζοντας σωματικά υγρά. Οι μέθοδοι ελέγχονται επί του παρόντος στο πεδίο, οι οποίες είναι πιθανόν να είναι εμπορικά διαθέσιμες μέχρι τα μέσα του 1980 και θα μπορούν να χρησιμοποιηθούν για σκοπούς όπως η ανίχνευση της οδήγησης υπό την επήρεια κάνναβης.

Οξείες Επιδράσεις

Μια ανασκόπηση στις οξείες επιδράσεις της κάνναβης στην πνευματική λειτουργία που έγινε για τη φετινή έκθεση δείχνει ότι τα δεδομένα είναι γενικά συνεπή: η τοξίκωση από την κάνναβη παρεμβαίνει στην άμεση μνήμη και σε ένα ευρύ φάσμα πνευματικών λειτουργιών, με τρόπο που αναμένεται να επηρεάσει τη μαθησιακή ικανότητα των μαθητών. Υπάρχουν επίσης καλά αποδεικτικά στοιχεία ότι η κάνναβη παρεμβαίνει στις ικανότητες οδήγησης και είναι ένας σημαντικός παράγοντας στην ασταθή οδήγηση.

Μακροπρόθεσμες επιδράσεις

Παρόλο που είναι πολλά που πρέπει ακόμα να μάθουμε σχετικά με τις χρόνιες επιδράσεις της κάνναβης, υπάρχουν συγκλίνουσες γραμμές αποδείξεων όσον αφορά τις επιδράσεις της πάνω στα πνευμόνια. Τόσο τα πειράματα σε ζώα όσο και σε ανθρώπους υποδεικνύουν ότι η κάνναβη επηρεάζει τη λειτουργία των πνευμόνων σε μεγαλύτερο βαθμό από ότι τα τσιγάρα του καπνού. Παρόλο που δεν υπάρχει ακόμη άμεση απόδειξη ότι μπορεί να διαδραματίσει έναν αιτιώδη ρόλο στον καρκίνο του πνεύμονα, είναι γνωστό ότι, όπως τα υπολείμματα του καπνού, η “πίσσα” από τη κάνναβη προκαλεί όγκους όταν εφαρμόζεται στο δέρμα των πειραματόζωνων. Μια γνωστή χημική ουσία που παράγει καρκίνο, το βενζοπυρένιο, έχει αναφερθεί ότι είναι κατά 70% πιο άφθονη στον καπνό της κάνναβης παρά στον καπνό του τσιγάρου. Μετά την έκθεση στον καπνό της κάνναβης, τα αμυντικά συστήματα του πνεύμονα ενάντια στη βακτηριακή εισβολή έχουν αποδειχθεί ότι είναι μειωμένα.

Παρόλο που τα στοιχεία δεν είναι καθόλου οριστικά, διάφορα είδη έρευνας σε ζώα και ανθρώπους έχουν δείξει ότι η βαριά χρήση κάνναβης μπορεί να επηρεάσει την αναπαραγωγική λειτουργία. Αυτή η βλάβη μπορεί να περιλαμβάνει μειωμένο αριθμό σπερματοζωαρίων και κινητικότητα σε άνδρες και πιθανή παρέμβαση στη γονιμότητα σε γυναίκες. Αυτά τα προκαταρκτικά ευρήματα μπορεί να έχουν μεγαλύτερη σημασία για αυτούς που είναι οριακά γόνιμοι. Δεδομένων των πολλών άγνωστων στοιχείων σχετικά με τις επιπτώσεις της κάνναβης στην εμβρυϊκή ανάπτυξη, η χρήση της κάνναβης κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης θα πρέπει να εξακολουθήσει να αποθαρρύνεται έντονα.

Άλλες ερωτήσεις σχετικά με τις πιθανές επιδράσεις της κάνναβης εξακολουθούν να μην έχουν επιλυθεί. Τα στοιχεία που αφορούν την επίδραση στην κύρια υπεράσπιση του οργανισμού κατά της νόσου, την ανοσολογική αντίδραση, παραμένουν αντιφατικά. Ενώ μερικές μελέτες σε ανθρώπους έχουν βρει εργαστηριακές ενδείξεις βλάβης, άλλες δεν έχουν βρει κάτι τέτοιο και εξακολουθεί να υπάρχει αμφιβολία της κλινικής σημασίας σε παρόμοια ευρήματα. Δεν έχουν διεξαχθεί επιδημιολογικές μελέτες μεγάλης κλίμακας για να καθοριστεί εάν οι χρήστες χρόνιας κατανάλωσης κάνναβης πάσχουν από λοιμώξεις και άλλες ασθένειες σε μεγαλύτερο βαθμό από τους μη χρήστες με παρόμοιο τρόπο ζωής. Οι ενδείξεις σχετικά με πιθανές επιδράσεις στα χρωμοσώματα είναι επίσης αντιφατικές και η κλινική σημασία αμφισβητήσιμη.

Ψυχοπαθολογικές επιδράσεις

Έχουν υπάρξει λίγες νέες εξελίξεις στον τομέα αυτό. Μια οξεία αντίδραση άγχους πανικού είναι η πιο κοινή δυσμενής ψυχολογική αντίδραση στη χρήση, ειδικά όταν καταναλώνεται κάποιο απροσδόκητα ισχυρό υλικό, δηλ. με μεγάλη περιεκτικότητα σε THC. Ορισμένοι κλινικοί γιατροί έχουν προειδοποιήσει ενάντια στη χρήση κάνναβης από άτομα με ιστορικό σοβαρών ψυχολογικών προβλημάτων ή που είχαν προηγουμένως συναισθηματικές διαταραχές που προκαλούνταν από ουσίες (τα λεγόμενα “*bad trips*”). Ενώ έχουν αναφερθεί σοβαρότερα ψυχιατρικά προβλήματα, όπως η ψύχωση που σχετίζεται με την κάνναβη, σε χώρες με μακρά παράδοση χρήσης, τέτοιες αντιδράσεις δεν εμφανίζονται εδώ. Έχει εκφραστεί ανησυχία ότι η διαθεσιμότητα πολύ ισχυρότερων ποικιλιών κάνναβης, δηλ. με μεγαλύτερη περιεκτικότητα σε THC, μπορεί να οδηγήσει σε σοβαρότερα προβλήματα από ότι στο παρελθόν.

Ενώ υπήρξαν αρκετές μελέτες του αντίκτυπου στο εξωτερικό, της χρόνιας χρήσης κάνναβης στην πνευματική λειτουργία, οι περισσότερες από τις οποίες έχουν αναφέρει κάποια βλάβη, η ποιότητα των μελετών αυτών είναι πολύ μεταβλητή και το ζήτημα παραμένει επίσης αμφίβολο. Οι μελέτες σε Αμερικανούς χρήστες δεν έχουν γενικά αναφέρει τέτοια βλάβη, αν και η

αμερικανική εμπειρία ήταν περιορισμένη σε πληθυσμούς κολλεγίων με σχετικά υψηλά κίνητρα που χρησιμοποιούν μικρότερες ποσότητες κάνναβης για μικρότερες χρονικές περιόδους. Δεδομένου ότι οι πληθυσμοί των χρηστών στις Ηνωμένες Πολιτείες είναι γενικά νεότεροι από αυτούς στο εξωτερικό, το ζήτημα των ενδεχόμενων επιπτώσεων στους νεότερους χρήστες είναι σημαντικό θέμα το οποίο παραμένει προς μελέτη.

Θεραπευτικές χρήσεις

Συνολικά, η κάνναβη, η THC και τα σχετικά φάρμακα έχουν δείξει σαφή υπόσχεση για τη θεραπεία της ναυτίας και του εμέτου που συχνά συνοδεύουν τη χημειοθεραπεία του καρκίνου. Ενώ μέχρι στιγμής δεν έχουν αποδειχθεί ότι είναι πάντα ανώτερες από άλλες φαρμακευτικές αγωγές, μπορεί να είναι διαρκώς χρήσιμες σε ασθενείς για τους οποίους άλλα φάρμακα είναι σχετικά αναποτελεσματικά.

Μια δεύτερη θεραπευτική εφαρμογή που έχει λάβει ευρεία δημοσιότητα είναι η χρήση της THC ή της κάνναβης στη μείωση της ενδοφθάλμιας πίεσης που καταστρέφει την όραση σε γλαύκωμα ανοιχτής γωνίας. Οι αρχικές δοκιμές με από του στόματος χορήγηση THC διαπίστωσαν ότι το φάρμακο είχε μεταβλητή επιτυχία, αν και όταν χρησιμοποιήθηκε με άλλα πρότυπα φάρμακα, επιτεύχθηκαν καλύτερα αποτελέσματα. Έχει αναπτυχθεί ένα παρασκεύασμα οφθαλμικών σταγόνων το οποίο σε αρχικές δοκιμές σε ανθρώπους προκάλεσε ερεθισμό των ματιών και δεν ήταν σταθερά αποτελεσματικό. Επιπλέον μελέτες βρίσκονται σε εξέλιξη.

Θα πρέπει να υπογραμμιστεί για άλλη μια φορά ότι παρόλο που η κάνναβη, η THC και τα σχετικά φάρμακα έχουν δείξει κάποια θεραπευτική υπόσχεση, πρέπει να γίνει πολύ δουλειά και ότι όλα τα φάρμακα που αναπτύσσονται θα έχουν χημική συγγένεια αλλά όχι τα ίδια με τα συστατικά του φυσικού υλικού. Τέτοιες ενώσεις θα επιλέγονται ώστε να ελαχιστοποιούν τις ανεπιθύμητες παρενέργειες και να παρέχουν ένα καλύτερα εστιασμένο θεραπευτικό αποτέλεσμα. Όπως κάθε άλλο φάρμακο, τα χημικά συναφή υλικά πρέπει να υποβάλλονται σε προσεκτική εξέταση για τοξικότητα και θεραπευτική αποτελεσματικότητα.

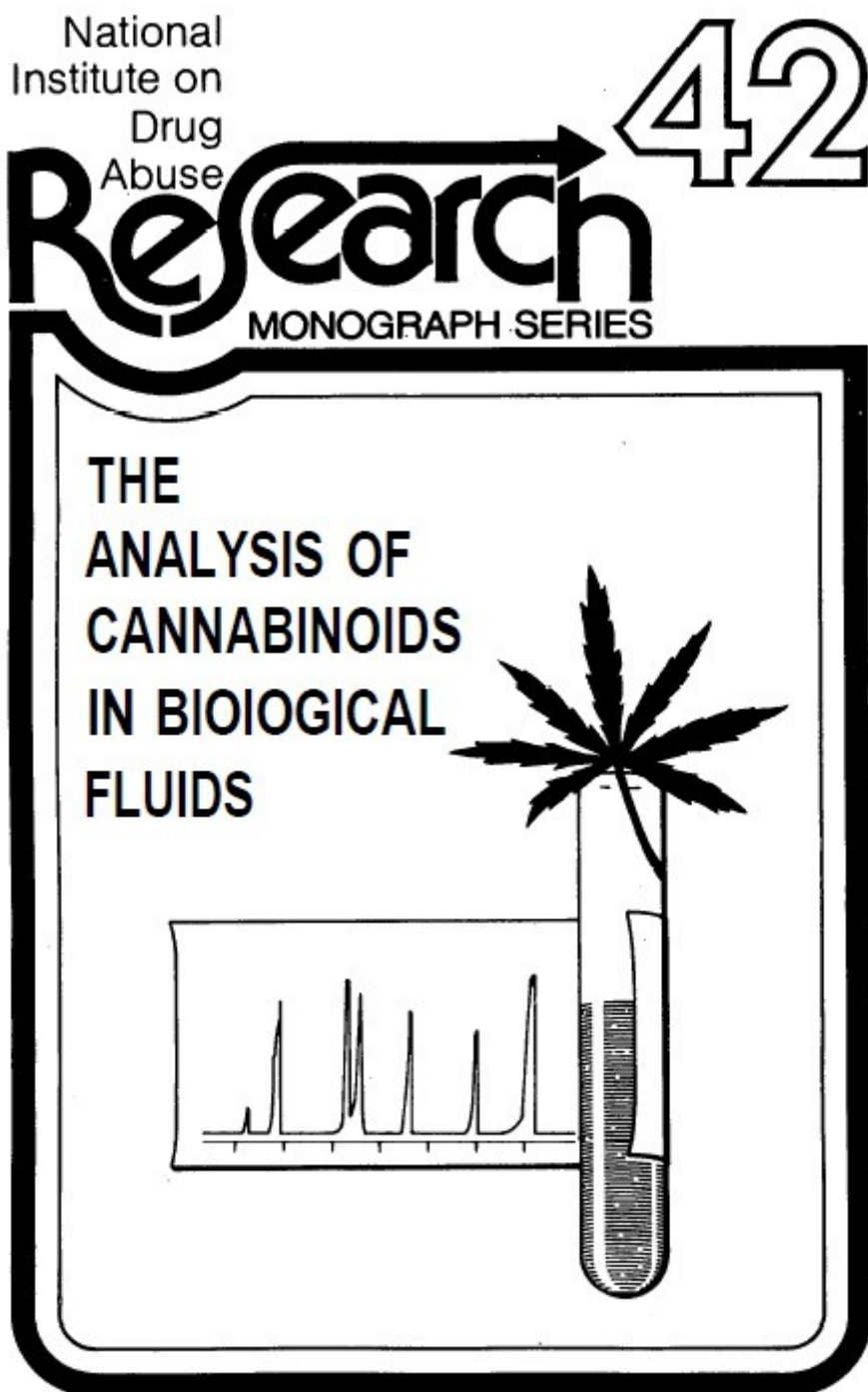
Η ανάλυση των κανναβινοειδών σε βιολογικά υγρά

Μονογραφία 42

The Analysis of Cannabinoids in Biological Fluids

<https://archives.drugabuse.gov/sites/default/files/monograph42.pdf>

1982



U. S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES • Public Health Service • Alcohol, Drug Abuse, and Mental Health Administration

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Καθώς η χρήση της κάνναβης έχει αυξηθεί τα τελευταία χρόνια, έχει αυξηθεί η ανάγκη για βελτιωμένες ποσοτικές χημικές εξετάσεις με τις οποίες θα μελετηθεί ο αντίκτυπος της χρήσης κάνναβης στην υγεία του ατόμου. Οι πιο ευαίσθητες, αξιόπιστες και εφαρμόσιμες εξετάσεις για τα κανναβινοειδή (τις δραστικές ενώσεις της κάνναβης) στα σωματικά υγρά είναι απαραίτητες για

να αυξήσουμε τις γνώσεις μας για τον τρόπο συσσώρευσης αυτών των χημικών συστατικών και των μεταβολιτών τους και τον τρόπο με τον οποίο εξαλείφονται από το σώμα.

Εκτός από τις απαιτήσεις της έρευνας, υπάρχει αυξανόμενη ζήτηση για λιγότερο δαπανηρές και πιο αξιόπιστες εξετάσεις για χρήση από τις ένοπλες δυνάμεις, τις πολιτικές υπηρεσίες επιβολής του νόμου και την ιδιωτική βιομηχανία, όπου υπάρχει ανησυχία για τον αντίκτυπο της χρήσης κάνναβης στις κρίσιμες επιδόσεις στην εργασία. Ιδιαίτερα ανησυχητικές είναι οι επιπτώσεις της κάνναβης στις πολύπλοκες επιδόσεις που σχετίζονται με την οδήγηση οχημάτων, την οδήγηση αεροσκαφών, τη λειτουργία βιομηχανικού εξοπλισμού, την παρακολούθηση των οθονών ραντάρ, κλπ.

Η ανησυχία για τις αρνητικές επιπτώσεις της χρήσης κάνναβης στην υγεία έχει αυξηθεί από τα πρόσφατα ευρήματα της έρευνας, καθώς και από τη διαθεσιμότητα μεγαλύτερης ισχύος (σε περιεκτικότητα σε THC) κάνναβης, την τάση προς χρήση στις νεώτερες ηλικιακές ομάδες και τον αυξανόμενο αριθμό ατόμων με μακροχρόνια έκθεση σε κάνναβη. Από τη θετική πλευρά του θέματος της υγείας, η τετραϋδροκανναβινόλη (THC), το κύριο δραστικό συστατικό της κάνναβης, βρίσκεται υπό έντονη διερεύνηση ως θεραπεία για τις συχνά ανυπόφορες παρενέργειες της χημειοθεραπείας όταν άλλα αντιεμετικά είναι αναποτελεσματικά. Οι πιθανές χρήσεις της THC για τη θεραπεία των συμπτωμάτων του γλαυκώματος, των σπασμών που σχετίζονται με τη μυϊκή δυστροφία και σε ορισμένες ασθματικές καταστάσεις βρίσκονται επίσης υπό έρευνα. Η έρευνα για την εκτίμηση τόσο της κλινικής δυναμικότητας της THC όσο και των επιπτώσεων της κάνναβης στην υγεία πρέπει να βασίζεται εν μέρει στις ευαίσθητες χημικές αναλύσεις.

Διαφορετικές μεθοδολογίες για την ανάλυση των κανναβινοειδών απαιτούνται για την κάλυψη αυτών των διαφόρων αναγκών. Συνεπώς, το Εθνικό Ινστιτούτο για την Κατάχρηση των Ουσιών (National Institute on Drug Abuse, NIDA) υποστήριξε διάφορες προσπάθειες για την ανάπτυξη ευαίσθητων μεθόδων προσδιορισμού κανναβινοειδών με τεχνικές ανοσοπροσδιορισμού (immunoassay), αεριοχρωματογραφίας (gas

chromatography), αέριας χρωματογραφίας/ φασματομετρίας μάζας (gas chromatography/mass spectrometry) και υγρής χρωματογραφίας υψηλής απόδοσης (high-performance liquid chromatography). Η ανάπτυξη αυτών των μεθόδων αποτέλεσε το αντικείμενο μιας τεχνικής ανασκόπησης που διεξήχθη από το NIDA τον Φεβρουάριο του 1976 και περιγράφεται στη Μονογραφία Έρευνας NIDA No 7. Από τότε, η έρευνα για τεχνικές στην ανάλυση των κανναβινοειδών σε βιολογικά υγρά έχει εξευγενιστεί και έχουν αναπτυχθεί νέες μέθοδοι. Ακόμη πιο σημαντικό, ίσως, ήταν η εφαρμογή πολλών από αυτές τις μεθόδους σε μια ευρεία ποικιλία ερευνητικών προβλημάτων.

Τον Ιανουάριο του 1980, το NIDA πραγματοποίησε μια δεύτερη τεχνική ανασκόπηση για να συγκεντρώσει βασικούς επιστήμονες που εργάζονται για την ανάπτυξη προσδιορισμών των κανναβινοειδών και να συνοψίσει τις πρόσφατες έρευνες όπου χρησιμοποιείται η ανάλυση κανναβινοειδών. Η παρούσα μονογραφία παρουσιάζει αυτές τις πληροφορίες ως επιτομή της τελευταίας τεχνολογίας στο ταχέως αναπτυσσόμενο πεδίο της έρευνας για την ανάλυση των κανναβινοειδών σήμερα.

Ελπίζουμε ότι ο τόμος αυτός θα είναι χρήσιμος για τους βασικούς ερευνητές στους τομείς της βιοϊατρικής και της ιατροδικαστικής επιστήμης, όπου η διαθεσιμότητα αξιόπιστων, με ακρίβεια και προσιτών ποσοτήτων εξετάσεων είναι ζωτικής σημασίας για την καλύτερη κατανόηση των ζητημάτων κατάχρησης της κάνναβης.

Marvin Snyder, Ph.D.

Διευθυντής

Τμήμα Έρευνας

Εθνικό Ινστιτούτο για την Κατάχρησης των Ουσιών

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

Πρόλογος

Marvin Snyder

Εισαγωγή και επισκόπηση

Richard L. Hawks

Η χρήση της υγρής χρωματογραφίας υψηλής πίεσης με ηλεκτροχημική

ανίχνευση για την ανίχνευση Nantradol και η εφαρμογή της στην
τετραϋδροκανναβινόλη

Richard M. Shepard και George M. Milne

Ραδιοανοσοδοκιμασίες για τα κανναβινοειδή

C. E. Cook, H. H. Seltzman, V. H. Schindler, C. R. Tallent, K. M. Chin και C. G. Pitt

Ραδιοανοσοανάλυση της δέλτα-9-THC στο αίμα με τη βοήθεια ενός ιχνηλάτη
125I

S. M. Owens, A. J. McBay και H. M. Reisner

Σημαντικές εξελίξεις στις μεθόδους ραδιοανοσοποίησης που εφαρμόζονται
στην THC και στους 9-υποκατεστημένους μεταβολίτες της

J. R. Soares, J. D. Grant και S. J. Gross

Συνδυασμένη υγρή χρωματογραφία υψηλής απόδοσης και μέθοδος
ραδιοανοσοπροσδιορισμού για την ανάλυση της τετραϋδροκανναβινόλης και
των μεταβολιτών της σε πλάσμα και ουρία

Anthony C. Moffat, Peter L. Williams και Laurence J. King

Δοκιμασία EMIT για τους μεταβολίτες κανναβινοειδών στα ούρα

M. J. deLaurentis, K. McNeil, A. J. Mann, S. Clark και Helena M. Greenwood

Εργαστηριακή αξιολόγηση κιτ ανοσοπροσδιορισμού για την ανίχνευση
κανναβινοειδών σε βιολογικά υγρά

Michael A. Peat, Bryan S. Finkle και Mary E. Deyman

Ποσοτική ανάλυση για THC, 11-υδροξυ-THC και 9-καρβοξυ-THC σε πλάσμα με
χρήση GC/CI-MS

Rodger L. Foltz και Bruce J. Hidy

Σταθερότητα της τετραϋδροκανναβινόλης στο αποθηκευμένο αίμα και στον
ορό

Anthony S. Wong, Michael W. Orbanosky, Victor C. Reeve και James D. Beede

Τα συστατικά της κάνναβης και η διάθεση και ο μεταβολισμός των
κανναβινοειδών

Richard L. Hawks

Κατάλογος μονογραφιών

Εισαγωγή και επισκόπηση

Richard L. Hawks

Η ανάλυση των κανναβινοειδών σε βιολογικά υγρά είναι ένα θέμα ιδιαίτερου

ενδιαφέροντος σε διάφορους τομείς δημόσιας ανησυχίας και επίσης ένα θέμα τεράστιας επιστημονικής πρόκλησης. Οι επιστήμονες που εμπλέκονται στη βασική έρευνα σχετικά με τη κάνναβη και τα συστατικά της απαιτούν πιο ευαίσθητη και προσιτή μέθοδο ποσοτικής ανάλυσης, οι οργανώσεις επιβολής του νόμου ενδιαφέρονται για πιο αποτελεσματικούς τρόπους χημικού καθορισμού της τοξίκωσης ή παλαιότερης χρήσης κάνναβης και οι επαγγελματίες στον κλινικό τομέα ενδιαφέρονται όλο και περισσότερο σε δοκιμές για τον προσδιορισμό της έκτασης της συνήθους χρήσης της κάνναβης ενός ατόμου σε συνδυασμό με τα πρωτόκολλα θεραπείας.

Σε κάθε τομέα εξέτασης ανάλυσης και ιδιαίτερα στην περιοχή κατάχρησης ουσιών, το ζήτημα της ευαισθησίας, της εξειδίκευσης και της αξιοπιστίας της μεθόδου είναι πρωταρχικής σημασίας. Μια άλλη σχετική, αλλά συχνά μια περιοχή που παραβλέπεται, είναι η φαρμακοκινητική των φαρμάκων, κρίσιμη για την ερμηνεία της ανάλυσης συγκέντρωσης των φαρμάκων.

Η ευαισθησία μιας ανάλυσης είναι ένα μέτρο της ελάχιστης ποσότητας υλικού που η εξέταση ανίχνευσης θα ανιχνεύσει αξιόπιστα. Επειδή υπάρχουν πολλοί τρόποι για να φτάσουμε σε έναν αριθμό που αντιπροσωπεύει αυτό το όριο, οι απαιτήσεις ευαισθησίας για δημοσιευμένους προσδιορισμούς δεν συμπίπτουν πάντοτε με τα πρακτικά όρια εργασίας τους. Όταν προσδιορίζεται η ευνοϊκότητα, είναι σημαντικό να λαμβάνεται υπόψη ο τύπος του σωματικού υγρού και ο τρόπος προσδιορισμού της ευαισθησίας. Μια δοκιμασία που ανιχνεύει αξιόπιστα ένα νανογραμμάριο ενός δεδομένου φαρμάκου σε ένα χιλιοστόλιτρο φυσιολογικού ορού μπορεί να μην παρέχει αξιόπιστη ανίχνευση σε 100 φορές μεγαλύτερη από αυτή τη συγκέντρωση σε ένα πραγματικό δείγμα ορού ή ούρων λόγω της παρεμβολής θορύβου του βιολογικού υποβάθρου. Κατά τον προσδιορισμό της ευαισθησίας μιας δοκιμασίας είναι σημαντικό να παρασκευαστεί και να αναλυθεί ένας σημαντικός αριθμός δειγμάτων κενών υγρών σώματος που περιέχουν την ίδια ποσότητα αναλύτη πλησίον του ορίου ευαισθησίας έτσι ώστε η ακρίβεια της ανάλυσης να μπορεί να προσδιοριστεί στατιστικά. Η στατιστική διακύμανση αυτού του επιπέδου “κορυφών” πρέπει να συγκριθεί με τη διακύμανση που παρατηρείται στα τυφλά δείγματα για να προσδιοριστεί η πιθανότητα επικαλύψεων τιμών. Αυτό

είναι ιδιαίτερα σημαντικό στις αναλύσεις που έχουν σχεδιαστεί για χρήση ως εξετάσεις ανίχνευσης όπου υπάρχει ανησυχία τόσο για ψευδώς θετικά αποτελέσματα όσο και για ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα.

Είναι εξίσου σημαντικό να μπορούμε να διακρίνουμε την δεδομένη ουσία ενδιαφέροντος από άλλες ουσίες, μεταβολίτες και ενδογενείς ενώσεις που μπορεί να εμφανίζονται στη μήτρα δείγματος. Ο βαθμός στον οποίο η ανίχνευση μπορεί να κάνει αυτή τη διάκριση είναι η εξειδίκευση της ανάλυσης. Αυτό γίνεται ιδιαίτερα σημαντικό στην περίπτωση εγκληματολογικών δειγμάτων, όπου η ποιοτική ανάλυση της ουσίας είναι συχνά πιο σημαντική από την ποσοτική ανάλυση. Στην περίπτωση των ανοσοδοκιμασιών, η εξειδίκευση είναι ένας ιδιαίτερα σημαντικός παράγοντας. Ιστορικά, οι ανοσοδοκιμές δεν έχουν μεγάλη ειδικότητα εξαιτίας του τρόπου δημιουργίας του υλικού αντισώματος. Όπως αποδεικνύεται από τα έγγραφα που παρουσιάστηκαν από τους Dr. Cook και Dr. Soares, η υψηλή εξειδίκευση των μεθόδων ραδιοανοσοδοκιμασίας (radioimmunoassay, RIA) μπορεί να επιτευχθεί με προσεκτική σχεδίαση και εξελιγμένες τεχνικές σύνθεσης στην παρασκευή των ανοσογόνων που χρησιμοποιούνται για τη δημιουργία αντιορού αντιδραστηρίου. Σε μερικές περιπτώσεις, ωστόσο, ένας προσδιορισμός με υψηλή εξειδίκευση για μια συγκεκριμένη μητρική ουσία ή μεταβολίτη δεν είναι τόσο επιθυμητός όσο ένας με περιορισμένη διασταυρούμενη αντιδραστικότητα για μια τάξη μορίων, όπως στην περίπτωση της ομοιογενούς ανοσοδοκιμασίας ενζύμου Syva (Syva homogeneous enzyme immunoassay, EMIT) που παρουσιάζεται από τους Dr. Greenwood και Dr. deLaurentis. Εδώ είναι επιθυμητή η διασταυρούμενη αντιδραστικότητα με μια ποικιλία μεταβολιτών της τετραϋδροκανναβινόλης (THC), καθώς ο προσδιορισμός χρησιμοποιείται για τον προσδιορισμό της χρήσης κάνναβης στο παρελθόν και όχι για ένα συγκεκριμένο επίπεδο ενός δεδομένου κανναβινοειδούς. Με διασταυρούμενη αντίδραση με περισσότερους από έναν μεμονωμένους μεταβολίτες, επιτυγχάνεται επιπρόσθετη ευαισθησία.

Μια άλλη αναλυτική προσέγγιση η οποία ωφελείτε από τη χρήση αντιορών με σταυρωτή αντίδραση είναι αυτή που συνδυάζει υγρή χρωματογραφία υψηλής

απόδοσης (high-performance liquid chromatography, HPLC) με RIA. Αυτή η τεχνική εκμεταλλεύεται την εξειδίκευση που πρέπει να επιτευχθεί με χρωματογραφικό διαχωρισμό HPLC και την ευαισθησία δυνατή με τη χρήση μιας RIA ως ανιχνευτή για το σύστημα. Ένα καλό παράδειγμα αυτής της προσέγγισης περιγράφεται στην μελέτη του Dr. Moffat.

Σημαντικές προόδους από την εποχή της προηγούμενης μονογραφίας του NIDA σε δοκιμές κανναβινοειδών το 1976, περιλάμβαναν την ανάπτυξη μεθόδων ευαίσθητης αεριοχρωματογραφίας / φασματομετρίας μάζας (gas chromatography / mass spectrometry, GC/MS) για την ανίχνευση 11-υδροξυ-THC και 11-nor-THC-9-καρβοξυλικού οξέος (9-καρβοξυ-THC) σε ευαισθησία χαμηλού νανογραμμαρίου. Τα νέα επιτεύγματα σε ανοσοδοκιμασίες περιλαμβάνουν την ανάπτυξη ειδικών μεθόδων RIA για 9-καρβοξυ-THC καθώς και την ανάπτυξη ιωδιωμένων ιχνηλατών που επιτρέπουν να επιτυγχάνονται επίπεδα ευαισθησίας κοντά σε ένα νανογραμμάριο ανά ml. Η αποδεδειγμένη ικανότητα χρήσης ορισμένων από αυτές τις αναλύσεις για την άμεση ανάλυση του ολικού αίματος αποτελεί επίσης σημαντικό επίτευγμα για εφαρμογές εγκληματολογικών ερευνών.

Η ανίχνευση της χρήσης κάνναβης στο παρελθόν θα μπορούσε να διευκολύνει την παροχή συμβουλών για τη θεραπεία των ουσιών και να παράσχει μια ευρύτερη βάση προκειμένου να εκτιμηθεί ο αντίκτυπος της κάνναβης στην υγεία και την ασφάλεια. Αυτό προκαλεί ιδιαίτερη ανησυχία όσον αφορά τις ομάδες που μπορεί να θεωρηθούν ότι βρίσκονται σε καταστάσεις σχετικά υψηλού κινδύνου, είτε για τον εαυτό τους είτε για άλλους και περιλαμβάνει τους νέους, τους στρατιωτικούς, τους οδηγούς αυτοκινήτων και τους χειριστές σύνθετου βιομηχανικού εξοπλισμού. Συστήματα όπως το Syna EMIT μπορούν να παράσχουν μέρος αυτής της αξιολόγησης στο ρόλο ως εργαλείου ελέγχου για συγκεκριμένους πληθυσμούς.

Στην περίπτωση οδηγών, χειριστών εξοπλισμού και άλλων, των οποίων το επίπεδο ψυχραιμίας είναι βασικός παράγοντας ασφάλειας, το ζήτημα ενός αναλυτικού μέσου για τον προσδιορισμό της τοξίκωσης είναι κρίσιμο και ένα ζήτημα που έχει αποδειχθεί πολύ πιο δύσκολο πρόβλημα απ' ό,τι η απλή

ανίχνευση. Υπάρχουν πολλοί ειδικοί παράγοντες που πρέπει να λαμβάνονται υπόψη όταν χρησιμοποιούνται εξετάσεις για κανναβινοειδή στην εγκληματολογική περιοχή, συμπεριλαμβανομένης της ευκολίας λήψης του προς ανάλυση βιολογικού δείγματος και των συνήθων προβλημάτων ευαισθησίας, εξειδίκευσης και άλλων τεχνικών πτυχών της ανάλυσης. Η ερμηνεία των αποτελεσμάτων σε εγκληματολογικές περιπτώσεις γίνεται εξίσου σημαντική με την ακρίβεια της ανάλυσης που πραγματοποιήθηκε.

Από τα διαθέσιμα δεδομένα φαίνεται ότι μόνο ένα δείγμα αίματος μπορεί να συσχετιστεί φυσιολογικά με μια πραγματική κατάσταση τοξίκωσης. Ένα δείγμα ούρων που εξετάζεται για θετική παρουσία, υποδεικνύει προηγούμενη χρήση, αλλά μια τέτοια ανάλυση δεν μπορεί να σχετίζεται άμεσα με την τοξίκωση, αφού οι μεταβολίτες κανναβινοειδών μπορούν να παραμείνουν στα ούρα για αρκετές ημέρες μετά το κάπνισμα ενός μόνο τσιγάρου κάνναβης.

Η χρήση του σάλιου ή της αναπνοής για ανίχνευση είναι πολύ ελκυστική επειδή περιλαμβάνει ένα εύκολα παραληφθέν δείγμα. Οι μελέτες βρίσκονται σε εξέλιξη για να αξιολογηθεί περαιτέρω το δυναμικό του σάλιου ή της αναπνοής ως μη επεμβατική εναλλακτική λύση σε σχέση με την συλλογή αίματος, σε ελέγχους στον δρόμο. Η μελέτη του Dr. Soares παρέχει προκαταρκτικές αποδείξεις ότι τα κανναβινοειδή που ανιχνεύονται με τεχνικές ανοσοπροσδιορισμού μπορούν να βρεθούν σε δείγματα αναπνοής. Ενώ πειράματα που περιλαμβάνουν ενδοφλέβια έγχυση ραδιοσημασμένης THC σε ανθρώπους με επακόλουθη παρακολούθηση της ραδιενέργειας στο σάλιο έχουν δείξει ότι αμελητέες ποσότητες φαρμάκου ή μεταβολιτών διασχίζουν το φράγμα αίματος/σάλιου, άλλα πειράματα έχουν δείξει ότι τα δείγματα αναπνοής και αίματος που συλλέχθηκαν μετά το κάπνισμα κάνναβης δείχνουν ανιχνεύσιμα επίπεδα THC που παραμένουν για αρκετές ώρες. Αυτά τα επίπεδα της THC προφανώς οφείλονται σε υλικό που απομονώθηκε άμεσα, με μη συγκεκριμένο τρόπο, στο στόμα και στους πνεύμονες κατά τη διάρκεια του καπνίσματος και στη συνέχεια απελευθερώθηκε βραδέως στην αναπνοή ή στο σάλιο. Αν μπορούσαν να αναπτυχθούν απλές μέθοδοι για την ανάλυση αυτών των επιπέδων, είναι πιθανό ότι θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν ως τεκμαιρόμενο τεστ πρόσφατης χρήσης κάνναβης. Ωστόσο, μια τέτοια μέθοδος

ανάλυσης δεν θα συνδέεται ποσοτικά με ισοδύναμα επίπεδα αίματος κάτω από αυτές τις συνθήκες.

Ένα από τα πιο σημαντικά ζητήματα στον τομέα της χρήσης κάνναβης και της οδήγησης είναι η ερμηνεία μιας δεδομένης συγκέντρωσης THC στο αίμα για να εξηγήσει την υποτιθέμενη μέθη του ατόμου από το οποίο λήφθηκε το δείγμα. Σε μια προσπάθεια να προσδιοριστεί εάν είναι εφικτό να τεκμηριωθεί ένα τεκμαρτό επίπεδο απομείωσης της THC, ξεκίνησαν μελέτες βάσει της σύμβασης του NIDA στο Ινστιτούτο Ερευνών της Νότιας Καλιφόρνιας (Southern California Research Institute) για τη μελέτη των επιδράσεων διαφόρων δόσεων κάνναβης σε συμπεριφορικά καθήκοντα που σχετίζονται με την ικανότητα οδήγησης. Συμπτωματικά με τη μελέτη συμπεριφοράς, πραγματοποιήθηκε μια φαρμακοκινητική ανάλυση για κάθε υποκείμενο. Αυτές οι μελέτες σχεδιάστηκαν για τη δημιουργία δύο συνόλων χρόνου (δεδομένα περίπτωσης), ένα από τις συγκεντρώσεις του αίματος και ένα από τις συμπεριφορικές επιδόσεις. Οι ευαίσθητες εξετάσεις συμπεριφοράς διεξήχθησαν περιοδικά για να δώσουν μια καμπύλη του χρόνου εκτέλεσης στην πορεία που θα μπορούσε να συγκριθεί στατιστικά με την καμπύλη φαρμακοκινητικής στο αίμα. Η ανάλυση αυτών των δεδομένων δεν έχει ολοκληρωθεί ακόμα, αλλά αυτό που είναι προφανές μέχρι τώρα είναι ότι παρόλο που υπάρχει κάποια συνέπεια μεταξύ των ατόμων που καπνίζουν μια δεδομένη δόση κάνναβης, από την άποψη των αναμενόμενων επιπέδων στο αίμα, τα συναφή αποτελέσματα απόδοσης αυτών των δόσεων δεν παρουσιάζουν την ίδια συνοχή. Δεν είναι ακόμη σαφές εάν μια πρακτική υποθετική συγκέντρωση THC μπορεί να σχετίζεται με μετρήσιμη απομείωση.

Η έρευνα σχετικά με τη θεραπευτική χρήση της THC είναι μια ταχέως αναπτυσσόμενη περιοχή. Έχουν ξεκινήσει μεγάλα κρατικά και εθνικά προγράμματα για τη διερεύνηση του θεραπευτικού δυναμικού της THC ως αντιεμετικού για τους ασθενείς σε χημειοθεραπεία. Οι περισσότερες από αυτές τις έρευνες περιλαμβάνουν συνθέσεις της THC για στοματική χορήγηση, σε κάψουλες σησαμελαίου. Το κεφάλαιο για το μεταβολισμό και τη διάθεση υποδεικνύει ότι η στοματική οδός χορήγησης παράγει σχετικά μεγάλη ποσότητα 11-υδροξυ-THC, που είναι φαρμακολογικώς ένας δραστικός

μεταβολίτης και ένας προσδιορισμός κατάλληλος για αυτόν τον τύπο κλινικής έρευνας πρέπει να σχεδιαστεί για τον προσδιορισμό τόσο της THC όσο και της 11-υδροξυ-THC. Προς το παρόν μόνο η μέθοδος GC/MS και οι μέθοδοι που συνδυάζουν την HPLC με την RIA μπορούν να εφαρμοστούν σε αυτόν τον τύπο ανάλυσης. Αναμένεται, ωστόσο, ότι μια συγκεκριμένη μέθοδος RIA που θα δοκιμαστεί στο Research Triangle Institute θα είναι σύντομα διαθέσιμη για τον ξεχωριστό προσδιορισμό της 11-υδροξυ-THC παρουσία της THC.

Υπάρχει αυξανόμενο ενδιαφέρον για τη χρήση μη ειδικών RIA σε συνδυασμό με τις ιδιότητες χρωματογραφικού διαχωρισμού των οργάνων HPLC. Η μελέτη του Dr. Moffat δείχνει μια συγκεκριμένη χρήση αυτού του συστήματος στον τομέα των αναλύσεων κανναβινοειδών. Ο συνδυασμός αυτών των δύο μεθόδων αποτελεί ένα ισχυρό ερευνητικό εργαλείο καθόσον επιτρέπει στον ερευνητή να προσδιορίσει ποσοτικά με μία ραδιοανοσοδοκιμασία τις συγκεντρώσεις ενός μεγάλου αριθμού μεταβολιτών. Το μειονέκτημα είναι ένας λίγο μεγαλύτερος χρόνος ανάλυσης, αλλά σε ένα ερευνητικό περιβάλλον ή με ένα μικρό αριθμό δειγμάτων, ο χρόνος δεν είναι συχνά σημαντικός παράγοντας. Η HPLC χρησιμοποιήθηκε επίσης ως αναπόσπαστο μέρος της διαδικασίας παρασκευής δειγμάτων για αναλύσεις GC/MS, όπως σημειώθηκε από την έκθεση της μεθόδου από τους Dr. Foltz, Dr. Shepard και Dr. Milne με μια λογική ευαισθησία με τη χρήση HPLC και πρότυπων ανιχνευτών.

Ο Dr. Moffat, στις ιατροδικαστικές περιπτώσεις που εξετάζει η ομάδα του, αναφέρει σημαντικές ποσότητες μεταβολιτών συζευγμένων με γλυκουρονίδιο στα ούρα και στο αίμα. Ο Dr. Peat ανέφερε ότι ένας μεγάλος αριθμός θετικών σε EMIT δειγμάτων ούρων, όταν στη συνέχεια αναλύθηκαν με GC/MS, έδειξαν επίπεδα χαμηλά ή μη ανιχνεύσιμα για την ελεύθερη 9-καρβοξυ-THC. Λαμβάνοντας υπόψη τις παρατηρήσεις του Dr. Moffat, πραγματοποιήθηκε περαιτέρω ανάλυση ορισμένων από αυτά τα δείγματα (μετά την τεχνική εξέταση). Σε πολλές περιπτώσεις, δείγματα προηγουμένως χαμηλά ή αρνητικά για 9-καρβοξυ-THC έδειξαν σημαντικά επίπεδα μετά από ενζυματική υδρόλυση. Αυτό το εύρημα υποδεικνύει ότι σε μερικά δείγματα ούρων ουσιαστικά όλη η 9-καρβοξυ-THC μπορεί να βρεθεί σε μια συζευγμένη μορφή, ένας σημαντικός παράγοντας όταν μια συγκεκριμένη μέθοδος όπως η GC/MS

χρησιμοποιείται ως εργαλείο επιβεβαίωσης για μια λιγότερο ειδική εξέταση όπως την EMIT, η οποία πιθανώς αντιδρά διασταυρωμένα με τον μεταβολίτη γλυκουρονιδίου. Αυτή η τεχνική υδρόλυσης έχει εφαρμοστεί στην επιβεβαίωση μεγάλου αριθμού δειγμάτων θετικών για την EMIT, που προκύπτουν από μελέτη ανίχνευσης του Υπουργείου Άμυνας. Το Armed Forces Institute of Pathology χρησιμοποίησε την GC/MS για να επιβεβαιώσει πάνω από το 95% των 1.100 θετικών δειγμάτων ούρων που προέκυψαν από τη μελέτη. Τα περισσότερα από τα αμφισβητήσιμα θετικά αποτελέσματα που συνιστούσαν το 5% των μη επιβεβαιωμένων περιστατικών ήταν κοντά στο επίπεδο αποκοπής της ανίχνευσης της δοκιμασίας EMIT.

Ο Dr. Owens ανέφερε ότι η εξαιρετικά ειδική και ευαίσθητη RIA του, δούλεψε αρκετά καλά με ένα εκχύλισμα μεθανόλης πλήρους αίματος. Προηγουμένως, πολλοί ερευνητές θεωρούσαν ότι, για να λειτουργήσει σωστά ένας ανοσοπροσδιορισμός, το μέσο στο οποίο εμφανίστηκε η αλληλεπίδραση αντιγόνου-αντισώματος θα πρέπει να είναι αρκετά παρόμοιο με ένα κανονικό φυσιολογικό περιβάλλον. Φαίνεται, ωστόσο, ότι τουλάχιστον στην περίπτωση των RIAs των κανναβινοειδών, αυτό δεν συμβαίνει αναγκαστικά. Στην πραγματικότητα, ο προσδιορισμός αποδείχθηκε ότι λειτουργεί καλύτερα με την παρουσία αλκοόλ παρά με την απουσία του. Αυτό ήταν επίσης η εμπειρία των Dr. Moffat και Dr. Cook, ένα σημαντικό εύρημα διότι καθιστά δυνατό τον μερικό καθαρισμό ενός δείγματος αίματος με καθίζηση αλκοόλης, φυγοκέντρηση και μετέπειτα ανάλυση του προκύπτοντος αλκοολικού υπερκείμενου χωρίς στάδιο εξάτμισης. Η παρουσία αλκοόλης μπορεί να διευκολύνει την ανίχνευση μειώνοντας την “συγκόλληση” της THC σε μη ειδικές θέσεις δέσμευσης. Ενδιαφέροντα για την εγκληματολογική κοινότητα είναι τα σχόλια του Dr. Wong σχετικά με τις μελέτες του σχετικά με τη σταθερότητα των κανναβινοειδών σε πλήρες αίμα και πλάσμα υπό διαφορετικές συνθήκες. Αυτές οι μελέτες διεξήχθησαν με μια σύμβαση με το Τμήμα Δικαιοσύνης της Πολιτείας της Καλιφόρνιας, ως μέρος των ερευνητικών προσπαθειών της πολιτείας αυτής στο να αποτελέσουν αυτές την βάση για τη μελλοντική νομοθεσία σχετικά με τη κάνναβη και την οδήγηση.

Η ερμηνεία των δεδομένων από τα εγκληματολογικά δείγματα αποτέλεσε

ζήτημα σημαντικής συζήτησης σε αυτή την τεχνική ανασκόπηση. Επειδή η THC έχει σχετικά μικρό χρόνο ημιζωής μετά το κάπνισμα, η ευαισθησία της μεθόδου ανάλυσης 1ng ανά ml μπορεί να μην επαρκεί για την ανίχνευση της ένωσης περισσότερο από 6 ώρες μετά το κάπνισμα. Αυτό οδήγησε ορισμένους ερευνητές να υποστηρίξουν ότι εάν οποιοδήποτε επίπεδο THC είναι ανιχνεύσιμο στο αίμα, μπορεί κανείς να υποθέσει ότι το δείγμα λήφθηκε σε χρόνο πολύ κοντά στο περιστατικό του καπνίσματος και ότι, ως εκ τούτου, το υποκείμενο έχει μεγάλη πιθανότητα να βρίσκεται υπό επήρεια. Το επιχείρημα αυτό κάνει αρκετά ευρείες υποθέσεις σχετικά με τις υποτιθέμενες συγκεντρώσεις THC που μπορεί να σχετίζονται με συγκεκριμένους τύπους συμπεριφοράς τοξίκωσης. Προφανώς, είμαστε ακόμα πολύ μακριά από τον προσδιορισμό ακριβώς αυτού του υποθετικού επιπέδου. Ωστόσο, συμφωνήθηκε γενικά ότι για οποιαδήποτε ανάλυση αίματος για την THC για να είναι χρήσιμη στην ιατροδικαστική περιοχή, θα έπρεπε να έχει μια ευαισθησία τουλάχιστον 3 νανογραμμάρια ανά ml δεδομένου ότι τα επίπεδα στο αίμα πέφτουν σε αυτό το επίπεδο μέσα σε μία ή δύο ώρες μετά από κάποιο κάπνισμα. Ενώ επί του παρόντος υπάρχουν λίγες πληροφορίες σχετικά με τα επίπεδα στο αίμα, της THC, σε χρόνιους καπνιστές, πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο της συγκέντρωσης της ουσίας σε ανιχνεύσιμα επίπεδα πολύ μετά την οξεία περίοδο τοξίκωσης.

Παρόλο που είναι προφανές ότι έχει σημειωθεί σημαντική πρόοδος τα τελευταία χρόνια όσον αφορά τις εξετάσεις κανναβινοειδών, η έρευνα στον τομέα αυτό συνεχίζει να αναπτύσσεται με ταχείς ρυθμούς. Από τις παρουσιάσεις και τις συζητήσεις αυτής της συνάντησης, φαίνεται ότι το άμεσο μέλλον έχει ενδιαφέρουσες ανακαλύψεις σε ακόμα πιο ευαίσθητες εξετάσεις καθώς και βελτιώσεις σε μεθόδους που θα οδηγήσουν στην πρώτη χρήση για τα τεστ παρουσίας κανναβινοειδών σε μια ποικιλία νέων εγκληματολογικών και κοινωνικών ρυθμίσεων .

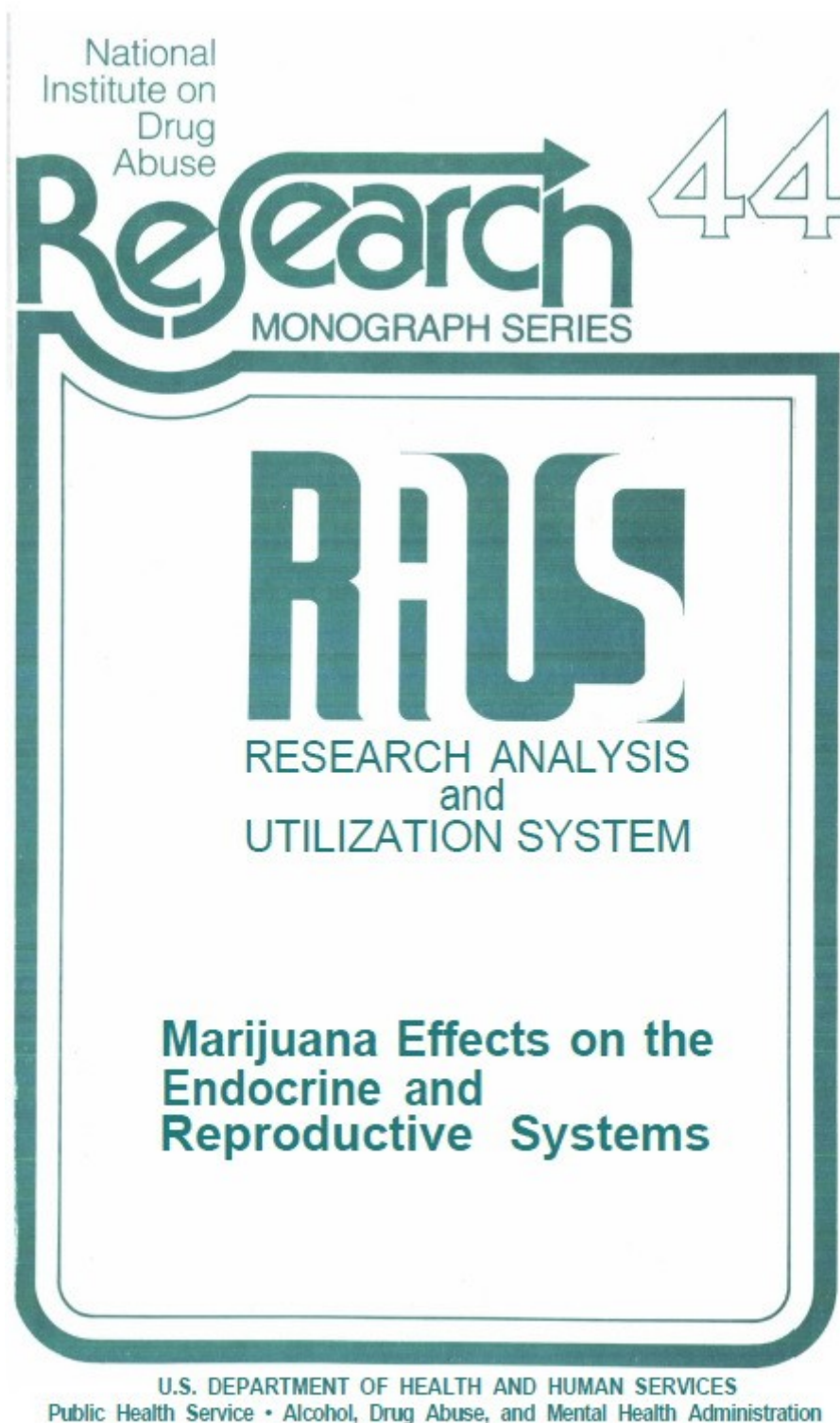
Επιδράσεις κάνναβης στα ενδοκρινικά και αναπαραγωγικά συστήματα

Μονογραφία 44

Marijuana Effects on the Endocrine and Reproductive Systems

<https://archives.drugabuse.gov/sites/default/files/monograph44.pdf>

1984



Το σύστημα ανάλυσης και αξιοποίησης της έρευνας (Research Analysis and Utilization System, RAUS) έχει σχεδιαστεί για να εξυπηρετεί τέσσερις λειτουργίες:

- * Συλλογή και συστηματική ταξινόμηση των ευρημάτων όλων των ενδοσκοπικών και εξωσκοπικών ερευνών που υποστηρίζονται από το Εθνικό Ινστιτούτο για την Κατάχρηση των Ουσιών (National institute on Drug Abuse, NIDA).
- * Αξιολόγηση των ευρημάτων σε επιλεγμένους τομείς ιδιαίτερου ενδιαφέροντος και διατύπωση μιας ανασκόπησης της τεχνολογίας από μια ομάδα επιστημόνων.
- * Διάδοση των ευρημάτων σε ερευνητές στον τομέα και σε διαχειριστές, σχεδιαστές, εκπαιδευτές και άλλα ενδιαφερόμενα άτομα.
- * Παροχή ενός μηχανισμού ανάδρασης στο προσωπικό και στους υπεύθυνους σχεδιασμού του NIDA έτσι ώστε η διοίκηση και η παρακολούθηση του ερευνητικού προγράμματος του NIDA να αντικατοπτρίζουν τις τελευταίες γνώσεις που έχουν συγκεντρωθεί για την έρευνα στον τομέα.

Δεδομένου ότι υπάρχει ένα όριο στον αριθμό των ευρημάτων έρευνας που μπορούν να αναθεωρηθούν εντατικά ετησίως, επιλέγονται τέσσερις θεματικές περιοχές κάθε χρόνο για να υποβληθούν σε ενδελεχή εξέταση. Διακεκριμένοι επιστήμονες στον επιλεγμένο τομέα εφοδιάζονται με αντίγραφα των εκθέσεων από την έρευνα που χρηματοδοτείται από το NIDA και καλούνται να προσθέσουν οποιαδήποτε πληροφορία προέρχεται από τη βιβλιογραφία και από τη δική τους έρευνα προκειμένου να διαμορφώσουν μια ολοκληρωμένη οπτική του πεδίου. Κάθε κριτικός είναι επιφορτισμένος με τη συγγραφή μιας άψογης μελέτης στο συγκεκριμένο θέμα του. Αυτές οι μελέτες, μαζί με μια σύνοψη των συζητήσεων και των συστάσεων που πραγματοποιούνται κατά τη συνεδρίαση ανασκόπησης, αποτελούν μια έκθεση ανασκόπησης RAUS στη σειρά μονογραφιών έρευνας του NIDA.

Το θέμα των επιδράσεων της κάνναβης στο ενδοκρινικό και αναπαραγωγικό σύστημα επελέγη για μια ανασκόπηση RAUS στο Φορολογικό Έτος 1983, επειδή η χρήση της κάνναβης είναι τόσο διαδεδομένη μεταξύ των Αμερικανών νέων και συνεπώς έχει μεγάλη προγραμματική σημασία για το NIDA. Η

αυξημένη επικράτηση της χρήσης της κάνναβης κατά τη διάρκεια της τελευταίας δεκαετίας συνοδεύεται από μείωση της ηλικίας πρώτης χρήσης και υπάρχει σοβαρή ανησυχία για τη δημόσια υγεία όσον αφορά τις επιπτώσεις της στους νέους που υφίστανται την ωρίμανση των αναπαραγωγικών τους συστημάτων περίπου την ίδια στιγμή που θα αρχίσουν να χρησιμοποιούν την κάνναβη. Δεδομένου ότι υπάρχει μια αυξανόμενη έρευνα σχετικά με το θέμα, έγινε υποχρεωτικό το NIDA να συγκεντρώσει τις διαθέσιμες γνώσεις, να τις αξιολογήσει και να τις διαδώσει. Τα αποτελέσματα της ανασκόπησης RAUS παρουσιάζονται σε αυτή τη μονογραφία.

Η Dr. Monique C. Braude υπηρέτησε ως επιστημονικός πρόεδρος της συνάντησης. Η Jacqueline P. Ludford είναι συντονίστρια της RAUS.

Περιεχόμενα

Πρόλογος

Περίληψη των κυριότερων σημείων

Jacqueline P. Ludford και Monique C. Braude

Επιδράσεις των κανναβινοειδών στην γονιδιακή έκφραση

Gary S. Stein και Janet L. Stein

Επιδράσεις της κάνναβης και των φυσικών κανναβινοειδών στα χρωμοσώματα και τα ωάρια

Akira Morishima

Ενδοκρινικές επιδράσεις της κάνναβης στους άνδρες: προκλινικές μελέτες

Jack Harclerode

Ενδοκρινικές πτυχές της δράσης των κανναβινοειδών σε θηλυκά πρωτεύοντα: αναζήτηση για την περιοχή επιδράσεων

Lee Tyrey

Οξείες, βραχυχρόνιες και χρόνιες επιδράσεις της κάνναβης στη γυναικεία αναπαραγωγική λειτουργία

Carol Grace Smith και Ricardo H. Asch

Επιδράσεις της κάνναβης στις νευροενδοκρινικές ορμόνες σε άνδρες και γυναίκες

Jack H. Mendelson και Nancy K. Mello

Επίδραση της κάνναβης στην εγκυμοσύνη και την εμβρυϊκή ανάπτυξη στον

άνθρωπο

Katherine Tennes

Συζήτηση και συστάσεις

Moniaue C. Braude

Κατάλογος μονογραφιών έρευνας του NIDA

Περίληψη των κυριότερων σημείων

Jacqueline P. Ludford, M.S. και Monique C. Braude, Ph.D.

Οι μεμονωμένες αναφορές για διαταραχή της σεξουαλικής συμπεριφοράς, μειωμένα επίπεδα ορμονών και μη φυσιολογικούς απογόνους στα ζώα μετά τη χορήγηση της κάνναβης ή των ενεργών συστατικών της, όπως η δέλτα-9-τετραϋδροκανναβινόλη (THC), οδήγησαν σε ανασκόπηση των σημερινών ευρημάτων σχετικά με τις επιδράσεις της κάνναβης στη γενετική και την αναπαραγωγή. Μια συνεδρίαση επανεξέτασης της RAUS πραγματοποιήθηκε στις 2 Μαρτίου 1983 και οι επιθεωρητές επιφορτίστηκαν με την αξιολόγηση της κατάστασης της τεχνολογίας στους ακόλουθους τομείς:

* Επιδράσεις των κανναβινοειδών στην γονιδιακή έκφραση

Dr. Gary Stein

University of Florida

* Επιδράσεις της κάνναβης και των φυσικών κανναβινοειδών στα χρωμοσώματα και στα ωάρια

Dr. Akira Morishima

Columbia University

* Επιδράσεις της κάνναβης στους άνδρες: προκλινικές μελέτες

Dr. Jack Harclerode

Bucknell University

* Ενδοκρινικές πτυχές της δράσης των κανναβινοειδών σε θηλυκά πρωτεύοντα: αναζήτηση για την περιοχή επιδράσεων

Dr. Lee Tyrey

Duke University

* Οξείες, βραχυπρόθεσμες και χρόνιες επιπτώσεις στη γυναικεία αναπαραγωγική λειτουργία

Dr. Carol Smith

Uniformed Services

University of the Health Sciences

* Επιδράσεις της κάνναβης στη νευροενδοκρινική λειτουργία σε άνδρες και γυναίκες

Dr. Jack Mendelson

McLean Hospital/ Harvard University

* Κάνναβη: προγεννητική έκθεση στον άνθρωπο

Dr. Katherine Tennes

University of Colorado

Ο Dr. Stein συζήτησε αρχικά τη σημασία της προτιμησιακής έκφρασης συγκεκριμένων γονιδίων που μπορούν να συσχετιστούν με τροποποιήσεις στην οργάνωση ή/και στην αναπαράσταση γενετικών αλληλουχιών. Για να αντιμετωπιστεί η ρύθμιση των ευκαρυωτικών γενετικών αλληλουχιών, πρέπει να εξεταστεί ο έλεγχος σε αρκετά κυτταρικά επίπεδα στον πυρήνα και στο κυτταρόπλασμα. Η γονιδιακή έκφραση περιλαμβάνει ένα ευρύ φάσμα κυτταρικών δομών και βιοχημικών διεργασιών που αρχίζουν στον πυρήνα με DNA και τερματίζονται με το μόριο RNA. Ο Dr. Stein επανεξέτασε τις μελέτες του σχετικά με την επίδραση των κανναβινοειδών στο γονιδίωμα και την έκφραση γονιδίων. Για να εκτιμηθούν πιο οριστικά οι επιδράσεις των κανναβινοειδών στην γονιδιακή έκφραση, η ομάδα του Stein εξέτασε την επίδραση της δέλτα-9-THC στην αναπαράσταση των μεταγραφών RNA από δύο καθορισμένες γενετικές αλληλουχίες, γονίδια ιστόνης και ριβοσωμικά γονίδια σε αρκετές ανθρώπινες κυτταρικές σειρές. Διαπίστωσαν ότι η THC προκαλεί μία εξαρτώμενη από τη δόση μείωση στην κυτταρική αναπαράσταση των αλληλουχιών mRNA της ιστόνης στις υψηλότερες συγκεντρώσεις που χρησιμοποιήθηκαν στην δοκιμασία. Ο βαθμός στον οποίο τα κανναβινοειδή επηρεάζουν την έκφραση συγκεκριμένων γενετικών ακολουθιών εκτός από τις ακολουθίες ιστονών εξακολουθεί να είναι ένα ανοιχτό ερώτημα. Η κατανόηση του τρόπου με τον οποίο προκαλούνται αλλοιώσεις της γονιδιακής έκφρασης θα πρέπει, σύμφωνα με τον Stein, να δώσει μια εικόνα της μοριακής βάσης των τροποποιήσεων που σχετίζονται με τα κανναβινοειδή στην κυτταρική λειτουργία.

Ο Dr. Morishima επανεξέτασε τις διάφορες εκθέσεις σχετικά με τις μελέτες

των επιπτώσεων της κάνναβης και των φυσικών κανναβινοειδών στα χρωμοσώματα. Τα στοιχεία από τις διαθέσιμες κυτταρογενετικές μελέτες δείχνουν ότι η κάνναβη και τα κανναβινοειδή είναι εξαιρετικά αδύναμα κλαστογόνα, δηλ. προκαλούν μικρή διάσπαση χρωμοσωμάτων και ότι τα κλαστογόνα αποτελέσματά τους γίνονται εμφανή μόνο σε κατάλληλα ευαίσθητα πειραματικά συστήματα όπως τα πρωτεύοντα σπερματοκύτταρα και τα κύτταρα μυελού των οστών, ενώ το ανθρώπινο λεμφοκυτταρικό σύστημα είναι σχετικά μη ευαίσθητο στις κλαστογόνες επιδράσεις τους. Στη συνέχεια ανέφερε τα αποτελέσματα των πρόσφατων μελετών του σχετικά με τις επιδράσεις της THC στα ωάρια των ποντικών, δείχνοντας ότι η χρόνια χορήγηση THC σε σεξουαλικά αναπτυσσόμενα ποντίκια προκάλεσε αύξηση των μη φυσιολογικών ωαρίων, αν και το ποσοστό αύξησης ήταν μικρό. Φαίνεται ότι αυτή η αύξηση των εκφυλισμένων ωαρίων προκλήθηκε από την ανικανότητά τους να υποβληθούν επιτυχώς σε ένα πρώτο τμήμα διάσπασης, πιθανώς επηρεάζοντας τη διαδικασία της μείωσης. Μετά την ανασκόπηση των μελετών που ανέφεραν σφάλματα διαχωρισμού χρωμοσωμάτων (errors of chromosome separation, ECS) και αυτών των πρόσφατων δεδομένων, ο Morishima προτείνει τώρα μια νέα ιδέα ότι η κάνναβη και τα κανναβινοειδή *in vitro* και *in vivo* δρουν διακόπτοντας τόσο τις μειωτικές, όσο και τις μιτωτικές διεργασίες.

Ο Dr. Harclerode επικεντρώθηκε στην επίδραση της χρόνιας έκθεσης των εργαστηριακών ζώων στα κανναβινοειδή, με έμφαση στο αρσενικό αναπαραγωγικό σύστημα. Οι αναφορές στη βιβλιογραφία για τη μείωση των βαρών των αναπαραγωγικών οργάνων συνοδεύονται από αναφορές που δείχνουν ότι η συχνότητα και η ποσότητα σπερματοζωαρίων που παράγονται από τους όρχεις επηρεάζονται από τα κανναβινοειδή. Η θεραπεία των ποντικών με THC για μόλις 5 ημέρες οδήγησε σε μείωση της παραγωγής σπέρματος και εμφάνιση μη φυσιολογικού σπέρματος. Αυτό συχνά συνοδεύεται από μείωση των βαρών των όρχεων και των σπερματοζωαρίων. Δύο γοναδοτροπίνες, οι LH και FSH, που εκκρίνονται από την υπόφυση έχουν μεγάλη σημασία για την αναπαραγωγή στους άνδρες. Ένας μεμονωμένος υποθαλαμικός παράγοντας, η ορμόνη απελευθέρωσης γοναδοτροπίνης (GnRH) πιστεύεται ότι είναι υπεύθυνος για την απελευθέρωση των LH και

FSH. Η THC επάγει ένα μπλοκ απελευθέρωσης GnRH το οποίο έχει σαν αποτέλεσμα χαμηλό επίπεδο LH και FSH, μειώνοντας έτσι την παραγωγή τεστοστερόνης από τα κύτταρα Leydig των όρχεων. Άλλες ορμόνες που μπορεί να έχουν συνεργατική ή ανταγωνιστική επίδραση στην αναπαραγωγή στο αρσενικό είναι οι φλοιώδεις ορμόνες των επινεφριδίων, οι θυρεοειδείς ορμόνες, οι αυξητικές ορμόνες και η προλακτίνη. Η THC φαίνεται να καταστέλλει την προλακτίνη, τη λειτουργία του θυρεοειδούς αδένος και την αυξητική ορμόνη ενώ αυξάνει τα επινεφριδιακά στεροειδή των φλοιών.

Ο Dr. Tyrey αναθεώρησε τις επιδράσεις των κανναβινοειδών, κυρίως της THC, στη γυναικεία αναπαραγωγική λειτουργία σε πρωτεύοντα και συζήτησε την δράση των κανναβινοειδών στα όργανα-στόχους (μήτρα και ωοθήκες) καθώς και στον άξονα ΚΝΣ και υποθαλάμου-υπόφυσης. Κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η αναζήτηση ενός τρόπου με δράση κανναβινοειδών σε πρωτεύοντα έχει αυξήσει τη δυνατότητα κανναβινοειδών επιδράσεων σε κάθε επίπεδο του γυναικείου αναπαραγωγικού συστήματος. Θεωρεί ότι η πρώτη πρόταση ότι η THC μπορεί να έχει άμεση “οιστρογόνο δράση στη μήτρα” δεν έχει τεκμηριωθεί από μετέπειτα μελέτες που απέτυχαν να δείξουν ότι η THC αλληλεπιδρά με τον υποδοχέα κυτταροπλασματικών οιστρογόνων. Ωστόσο, υπάρχουν τώρα στοιχεία ότι η THC μεταβάλλει την έκκριση των ορμονών της αναπαραγωγικής υπόφυσης (LH, προλακτίνη) και της ACTH μέσω επιδράσεων στον εγκέφαλο.

Η Dr. Smith εξέτασε τις οξείες και χρόνιες επιδράσεις της THC στην αναπαραγωγική λειτουργία σε θηλυκά πρωτεύοντα. Επισημαίνει ότι μελέτες σε αυτά τα είδη δείχνουν ότι τα κανναβινοειδή αναστέλλουν την έκκριση της LH και της FSH καθώς και της προλακτίνης. Αυτές οι αλλαγές στις ορμόνες της υπόφυσης προκαλούν μειώσεις στις στεροειδείς ορμόνες φύλου και προκαλούν αλλαγές στην ωορρηξία. Η Dr. Smith τόνισε επίσης ότι ο κύριος τρόπος δράσης των κανναβινοειδών είναι ο υποθάλαμος. Τα πρόσφατα ευρήματα της δείχνουν, ωστόσο, ότι αυτά τα αποτελέσματα για τα κανναβινοειδή είναι αναστρέψιμα σε σεξουαλικά ώριμα ζώα όταν τερματίζεται η θεραπεία με ουσίες και ότι υπάρχει ανάπτυξη ανοχής στις επιδράσεις της THC μετά από χρόνια χορήγηση. Αυτό μπορεί να εξηγήσει γιατί

υπήρξαν σπάνια αποδεικτικά στοιχεία για διαταραχές στην αναπαραγωγική λειτουργία των γυναικών. Παρατήρησε ότι, στον άνθρωπο, δεν είναι ακόμα γνωστό το πόση διαταραχή των επιπέδων της αναπαραγωγικής ορμόνης είναι απαραίτητη για να γίνουν εμφανείς οι μεταβολές στη γονιμότητα και στην σεξουαλική λειτουργία του ανθρώπου και τόνισε την ανάγκη για κλινικές μελέτες σε γυναίκες καπνίστριες κάνναβης.

Υπάρχουν τεχνικά προβλήματα για την απόκτηση δεδομένων σχετικά με την επίδραση της κάνναβης στα ανθρώπινα αναπαραγωγικά συστήματα, αλλά ο Dr. Mendelson αναφέρθηκε στα διαθέσιμα δεδομένα και στη δική του σημαντική δουλειά στον τομέα αυτό. Στη μελέτη του για τις επιδράσεις της κάνναβης στις ορμόνες της υπόφυσης στα ανθρώπινα αρσενικά, διαπίστωσε ότι η χρήση μόνο της κάνναβης δεν κατέστειλε τα επίπεδα τεστοστερόνης. Παρόμοιες προσεκτικά ελεγχόμενες μελέτες των επιπέδων ανθρώπινης ορμόνης των γυναικών είναι σπάνιες, αν και αναφορές από ζώα υποδηλώνουν, όπως αναφέρθηκε παραπάνω, ότι η THC μπορεί να προκαλέσει σημαντική μείωση της προλακτίνης και της LH. Έχουν αναφερθεί αναφορές ότι οι χρήστριες κάνναβης είχαν βραχύτερους κύκλους εμμηνορρυσίας και χαμηλότερα επίπεδα προλακτίνης από όσες με την ίδια ηλικία δεν έκαναν χρήση. Μια μελέτη σε οίκους περίθαλψης σε γυναίκες είναι τώρα σε εξέλιξη και έχουν αναφερθεί ορισμένες προκαταρκτικές παρατηρήσεις στη συνεδρίαση.

Ο Dr. Tennes επανεξέτασε τις τρέχουσες γνώσεις σχετικά με την επίδραση της κάνναβης στην ανθρώπινη εγκυμοσύνη και εμβρυϊκή ανάπτυξη. Παρόλο που το 10% έως 37% των εγκύων γυναικών αναφέρουν τη χρήση της κάνναβης, τα στοιχεία σχετικά με την επίδρασή της συγχέονται με τη χρήση άλλων ουσιών, τη διατροφή, την ειλικρίνεια της αναφοράς της γυναίκας σχετικά με την χρήση και την αναφορά του ποσοστού χρήσης, τις αλλαγές στη χρήση κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και για το τρίμηνο όταν συνέβησαν αυτές οι αλλαγές, καθώς και πλήθος άλλων τεχνικών προβλημάτων. Υπάρχουν ενδείξεις ότι η κάνναβη μπορεί να μεταβάλει τη διαδικασία της γέννας, να μειώσει την ενδομήτρια αύξηση βάρους από το έμβρυο ή να επηρεάσει οπτικές και νευρολογικές διεγερτικές αποκρίσεις. Όλα αυτά τα ευρήματα

πρέπει να επιβεβαιωθούν στη σχέση τους με τη χρήση της κάνναβης, ειδικά επειδή η κάνναβη χρησιμοποιείται συνήθως σε συνδυασμό με καπνό και αλκοόλ, τα οποία έχουν τις δικές τους επιβλαβείς επιδράσεις στο έμβρυο.

Αυτά τα δεδομένα θα συζητηθούν περαιτέρω στο τμήμα συζήτησης και συστάσεων.

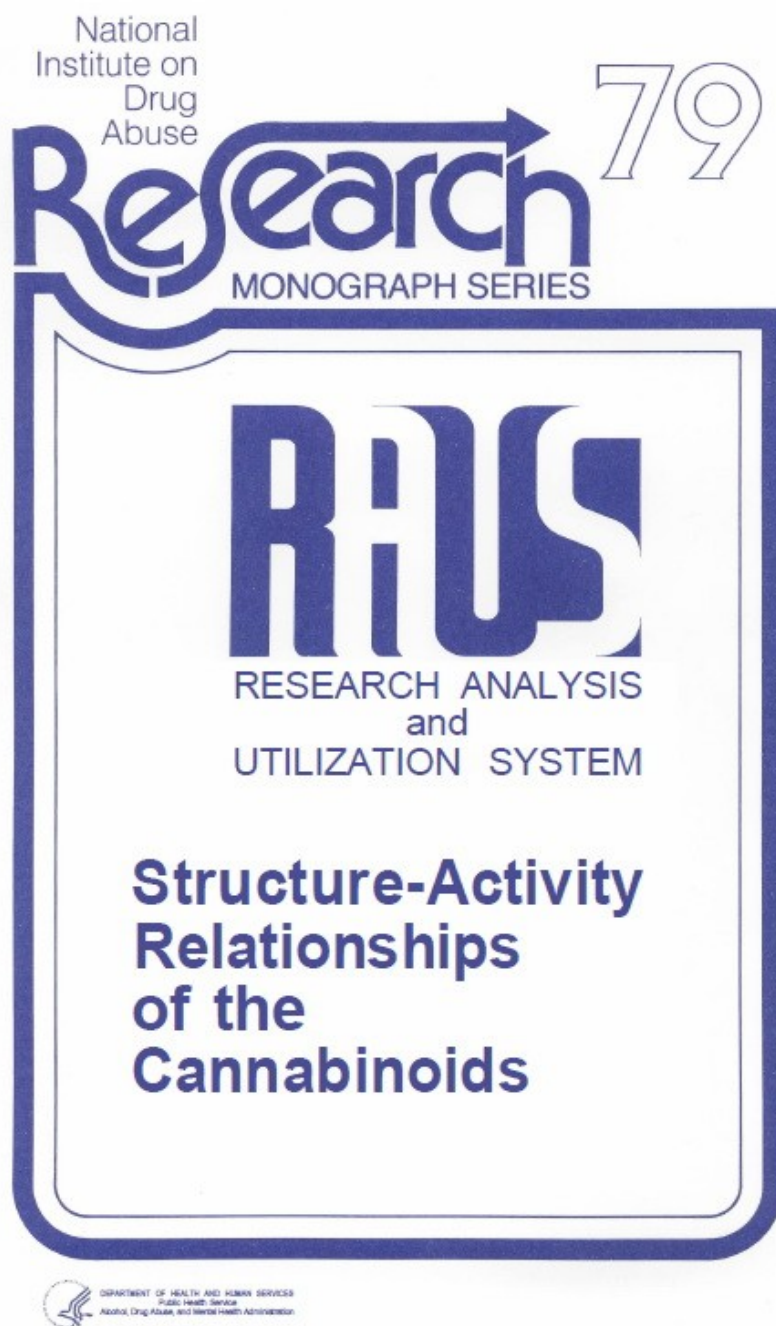
Σχέσεις δομής-δραστικότητας των κανναβινοειδών

Μονογραφία 79

Structure-Activity Relationships of the Cannabinoids

<https://archives.drugabuse.gov/sites/default/files/monograph79.pdf>

1987



Πρόλογος

Το σύστημα ανάλυσης και αξιοποίησης της έρευνας (Research Analysis and Utilization System, RAUS) έχει σχεδιαστεί για να εξυπηρετεί τέσσερις λειτουργίες:

* Συλλογή και συστηματική ταξινόμηση των ευρημάτων όλων των ενδοσκοπικών και εξωσκοπικών ερευνών που υποστηρίζονται από το Εθνικό Ινστιτούτο για την Κατάχρηση των Ουσιών (National institute on Drug Abuse, NIDA).

* Αξιολόγηση των ευρημάτων σε επιλεγμένους τομείς ιδιαίτερου ενδιαφέροντος και διατύπωση μιας ανασκόπησης της τεχνολογίας από μια ομάδα επιστημόνων.

* Διάδοση των ευρημάτων σε ερευνητές στον τομέα και σε διαχειριστές, σχεδιαστές, εκπαιδευτές και άλλα ενδιαφερόμενα άτομα.

* Παροχή ενός μηχανισμού ανάδρασης στο προσωπικό και στους υπεύθυνους σχεδιασμού του NIDA έτσι ώστε η διοίκηση και η παρακολούθηση του ερευνητικού προγράμματος του NIDA να αντικατοπτρίζουν τις τελευταίες γνώσεις που έχουν συγκεντρωθεί για την έρευνα στον τομέα.

Δεδομένου ότι ο αριθμός των ερευνητικών θεμάτων που μπορεί να αναθεωρηθεί εντατικά ετησίως είναι περιορισμένος, τέσσερις θεματικές περιοχές επιλέγονται κάθε χρόνο και υποβάλλονται σε εμπειριστατωμένη εξέταση. Διακεκριμένοι επιστήμονες έχουν προσκληθεί να συμμετάσχουν. Σε κάθε επιστήμονα παρέχονται εκθέσεις από την χρηματοδοτούμενη έρευνα του NIDA και ζητάμε να προσθέσει πληροφορίες που προέρχονται από την βιβλιογραφία και την δική του έρευνα και να προετοιμάσει ένα περιεκτικό, τελευταίων εξελίξεων έγγραφο αναθεώρησης σε ένα εκχωρημένο θέμα. Αυτά τα έγγραφα, μαζί με μια περίληψη των συζητήσεων που λαμβάνουν κατά τη συνεδρίαση επανεξέτασης, συντάσσουν της έκθεση αξιολόγησης της RAUS στο πλαίσιο της σειράς μονογραφιών έρευνας του NIDA.

Τα τελευταία χρόνια έχουν εμφανιστεί πολλές κριτικές και βιβλία συνοψίζοντας τις προόδους της έρευνας στη χημεία, τη φαρμακολογία, την τοξικολογία, το μεταβολισμό και τη διανομή των κανναβινοειδών και των συνθετικών τους αναλόγων. Ωστόσο, ο όγκος της έρευνας σχετικά με τη δομική δραστηριότητα των σχέσεων των κανναβινοειδών φαίνεται να έχουν μειωθεί. Για να αξιολογηθεί το τρέχον ερευνητικό πρόγραμμα του NIDA για τα κανναβινοειδή, για να αναζωπυρωθεί το ενδιαφέρον σε αυτόν τον κρίσιμο τομέα και για να εστιάσουμε την προσοχή μας σε κερδοφόρες οδούς για την μελλοντική έρευνα, το NIDA βρήκε ότι είναι ο σωστός χρόνος για να συγκεντρώσει τους εμπειρογνώμονες σχετικά με τις σχέσεις δομής-δραστηριότητας των κανναβινοειδών για μια συνολική αναθεώρηση.

Πολλά ανάλογα κανναβινοειδών έχουν σχεδιαστεί. Μερικά έχουν χρησιμεύσει ως εξαιρετικοί ανιχνευτές για την κατανόηση του μηχανισμού δράσης των κανναβινοειδών και αυτό έχει προκαλέσει μια αισιοδοξία ότι στο εγγύς μέλλον θα αναπτυχθούν ισχυρά θεραπευτικά φάρμακα που δεν θα έχουν την “κανναβομιμητική” δραστηριότητα. Σε αυτή τη μονογραφία, ενώ δίνεται έμφαση στις σχέσεις δομής-δραστικότητας και στους μοριακούς μηχανισμούς δράσης των κανναβινοειδών, προστέθηκαν κεφάλαια για να διευρύνουν το θέμα και για να κάνουν τη χρησιμότητα αυτού του τόμου ακόμα μεγαλύτερη ως ένα κείμενο αναφοράς για τους ερευνητές στη χημεία και τη βιολογία των κανναβινοειδών.

Ο Dr. Rao S. Rapaka, ο Dr. Alexandros Makriyannis και ο Dr. Sumner Burstein υπηρέτησαν ως επιστημονικοί συντονιστές της συνεδρίασης αναθεώρησης RAUS. Στην εισαγωγή και στο κεφάλαιο με την τελική ανασκόπηση από τους Dr. Makriyannis και Dr. Rapaka, παρέχουν μια σύντομη περίληψη των παρουσιάσεων και των συζητήσεων. Η Jacqueline P. Ludford, Chief, Research Analysis Branch, Office of Science, είναι η συντονίστρια του RAUS για το NIDA.

Περιεχόμενα

Πρόλογος

Εισαγωγή

Rao S. Rapaka και Alexandros Makriyannis

Σχέσεις δομής-δραστικότητας στα κανναβινοειδή: Επισκόπηση

Raj K. Razdan

Στερεοχημικές απαιτήσεις για την κανναβομιμητική δράση

Raphael Mechoulam, Naphtali Lander, Morris Srebnik, Aviva Breuer, Mark Segal, Jeffery J. Feigenbaum, Tobjorn U.C. Jarbe και Paul Consroe

Σχέσεις δομής-δραστικότητας τρικυκλικών και μη κλασικών δικυκλικών κανναβινοειδών

Larry S. Melvin και M. Ross Johnson

Σχέσεις δομής-αντισπασμωδικής δραστηριότητας αναλόγων κανναβιδιόλης

Arnold R. Martin, Paul Consroe, Vinayak V. Kane, Vibhakar Shah, Vishwakarma Singh, Naftali Lander, Raphael Mechoulam και Morris Srebnik

Αντισπασμωδικές και νευροτοξικές επιδράσεις στερεοϊσομερών

τετραϋδροκανναβινόλης

Paul Consroe και Raphael Mechoulam

Διαφορετικά κανναβινοειδή παρουσιάζουν διαφορετικές
ηλεκτροφυσιολογικές ιδιότητες

Stuart A. Turkanis και Ralph Karler

Μοριακοί παράγοντες προσδιορισμού της δραστικότητας των
κανναβινοειδών: Βελτίωση ενός προτύπου μοριακής αντιδραστικότητας

Patricia H. Reggio

Διαφορετικά κανναβινοειδή παρουσιάζουν διαφορετικές φαρμακολογικές και
τοξικολογικές ιδιότητες

Ralph Karler και Stuart A. Turkanis

Φαρμακολογική αξιολόγηση της αγωνιστικής και ανταγωνιστικής δράσης των
κανναβινοειδών

*Billy R. Martin, Thomas J. Martin, David R. Compton, Patrick J. Little και Patrick
M. Beardsley*

Αλληλεπιδράσεις των κανναβινοειδών με τις μεμβράνες. Ο ρόλος της
στερεοχημείας των κανναβινοειδών και της απόλυτης διαμόρφωσης και ο
προσανατολισμός της δέλτα-9-THC στην διπλοστιβάδα μεμβράνης

*Alexandros Makriyannis, Ali Banijamali, Cornelis Van Der Schyf και Harold
Jarrell*

Η θέση δέσμευσης κανναβινοειδών υψηλής συγγένειας στον εγκέφαλο:
ρύθμιση από νουκλεοτίδια γουανίνης και απομόνωση ενδογενούς αναστολέα

Jeffrey S. Nye και Solomon H. Snyder

Ρύθμιση της αδενυλικής κυκλάσης σε καλλιεργημένη νευρωνική κυτταρική
γραμμή με συστατικά κάνναβης, μεταβολίτες της δέλτα-9-

τετραϋδροκανναβινόλης και συνθετικά ανάλογα με ψυχοδραστικότητα

Allyn C. Howlett

Ανασταλτικές και διεγερτικές επιδράσεις των κανναβινοειδών στην σύνθεση
εικοσανοειδών

Sumner H. Burstein

Φαρμακοκινητική και διάθεση των κανναβινοειδών

C. Nora Chiang και Rao S. Rapaka

Κατάχρηση ουσιών στην Ινδία: Πρόοδος στην έρευνα

B. N. Dhawan

Η φαρμακευτική χημεία των κανναβινοειδών: Μια επισκόπηση

Alexandros Makriyannis και Rao S. Rapaka

Κατάλογος των μονογραφιών έρευνας του NIDA

Εισαγωγή

Rao S. Rapaka, Ph.D. και Alexandros Makriyannis, Ph.D.

Παρόλο που πραγματοποιούνται ετησίως αρκετές αναθεωρήσεις για τα κανναβινοειδή, οι κριτικές που ασχολούνται αποκλειστικά με τις σχέσεις δομής-δραστικότητας των κανναβινοειδών είναι λιγότερο συχνές. Επιπλέον, τα τελευταία χρόνια φαίνεται ότι υπήρξε χαλάρωση του ενδιαφέροντος, τόσο μεταξύ ακαδημαϊκών επιστημόνων όσο και επιστημόνων από φαρμακευτικές εταιρίες, στην ανάληψη μελετών SAR και στην ανάπτυξη φαρμάκων με βάση τον μοριακό σκελετό κανναβινοειδών. Ορισμένες συναφείς περιοχές της φαρμακευτικής χημείας των κανναβινοειδών, όπως η ανάπτυξη νέων φαρμάκων, η επίλυση της κανναβομιμητικής δράσης από άλλες βιοδραστικές ουσίες, όπως η αντισπασμωδική δράση και οι μελέτες των υποδοχέων απαιτούν ιδιαίτερη προσοχή. Προκειμένου να αξιολογηθεί η πρόοδος και να αναζωογονηθεί η έρευνα στον τομέα SAR και των σχετικών πτυχών της φαρμακευτικής χημείας των κανναβινοειδών, το Εθνικό Ινστιτούτο για την Κατάχρηση των Ουσιών θεώρησε ότι ήρθε η ώρα για μια ανασκόπηση και μια δημοσίευση για τις σχέσεις δομής-δραστικότητας των κανναβινοειδών.

Οι στερεοχημικές απαιτήσεις για την κανναβομιμητική δραστηριότητα είναι ένα σημαντικό θέμα. Ο Dr. Mechoulam συζητά τις σχέσεις δομής-δραστηριότητας (structure-activity relationships, SAR) με έμφαση στις στερεοχημικές απαιτήσεις. Ο Dr. Mechoulam παρουσιάζει βιολογικά δεδομένα για να δείξει ότι τα (-)εναντιομερή των κανναβινοειδών είναι πιο δραστικά από τα (+)εναντιομερή. Ο Dr. Razdan, ο οποίος δεν μπόρεσε να συμμετάσχει στην ανασκόπηση, συνέβαλε σε ένα γενικό κεφάλαιο σχετικά με τις σχέσεις δομής-δραστηριότητας στα κανναβινοειδή, με ιδιαίτερη έμφαση στις SAR και την ανάπτυξη φαρμάκων, καθώς και στις SAR και τον μηχανισμό δράσης των κανναβινοειδών. Ο Dr. Arnold Martin συζητά τις SAR των κανναβινοειδών όσον αφορά την αντισπασμωδική δράση μαζί με τις πρόσφατες πληροφορίες σχετικά με τα ανάλογα *pinyl* και *carnyl*, τα

απλουστευμένα παράγωγα που στερούνται την 4-ισοπροπενυλομάδα και μια ποικιλία από 1'-1' dialkylhexyl και 1'-1'-dialkylheptyl ανάλογα. Οι συγκρίσεις της αντισπασμωδικής ισχύος της δέλτα-6-τετραϋδροκανναβινόλης, δέλτα-6-THC-1', 1'-dimethylheptyl και σχετικών αναλόγων παρουσιάζονται από τον Dr. Consroe. Επιπλέον, ο Dr. Consroe παρουσιάζει στοιχεία για στερεοεκλεκτικότητα για αντισπασμωδικές και νευροτοξικές δραστηριότητες.

Ο Dr. Melvin και ο Dr. Johnson αναθεωρούν τις SAR των τρικυκλικών και μη κλασικών δικυκλικών κανναβινοειδών. Οι μελέτες τους καταδεικνύουν ότι ορισμένα από τα ανάλογα είναι ισχυρά αναλγητικά και εμφανίζουν εναντιομερική ισχύ. Το πιο σημαντικό, οι μελέτες τους δείχνουν ότι είναι δυνατό να επιτευχθεί ακραία βιολογική ισχύς σε δομές διαφορετικές από τα κλασσικά συστήματα δακτυλίων κανναβινοειδών. Αυτό, με τη σειρά του, δίνει στους ερευνητές αισιοδοξία για την περαιτέρω ανάπτυξη νέων αναλόγων και ισχυρών αναλγητικών ενώσεων. Οι ηλεκτροφυσιολογικές ιδιότητες των κανναβινοειδών, δέλτα-9-THC, 11-υδροξυ-δέλτα-9-THC (ο κύριος μεταβολίτης της THC) και η κανναβιδιόλη συζητείται από τον Dr. Turkanis. Οι μελέτες του αποδεικνύουν ότι τα διάφορα κανναβινοειδή εμφανίζουν αξιοσημείωτα διαφορετικές ηλεκτροφυσιολογικές ιδιότητες. Μια ενδιαφέρουσα παρουσίαση σχετικά με τις μοριακές παραμέτρους που καθορίζουν την κανναβομιμητική δραστηριότητα δίνεται από τον Dr. Reggio. Μια από τις υποθέσεις που παρουσίασε ο Dr. Reggio είναι ότι η βάση της κανναβομιμητικής δραστηριότητας σχετίζεται με τις μοριακές ιδιότητες που προσδίδονται από ένα μόνο ζεύγος ηλεκτρονίων στο φαινολικό οξυγόνο και στον προσανατολισμό του καρβοξυλικού δακτυλίου.

Ένα άλλο σημαντικό σημείο εστίασης είναι οι μοριακοί μηχανισμοί της δραστηριότητας των κανναβινοειδών. Αρκετοί ερευνητές εμπλέκονται επί του παρόντος στην απάντηση στο ζήτημα του “υποδοχέα” έναντι της “μεμβράνης”. Ο Dr. Billy Martin έχει ανασκοπήσει την περιοχή και περιγράφει τις διαφορετικές απόψεις. Ο Dr. Nye παρουσιάζει ευρήματα σχετικά με τις θέσεις δέσμευσης κανναβινοειδών υψηλής συγγένειας στον εγκέφαλο και την απομόνωση ενός ενδογενούς αναστολέα της σύνδεσης κανναβινοειδών. Αυτή η ενδογενής ένωση έχει χαρακτηριστεί μερικώς και ο ρόλος αυτής της ένωσης

δεν είναι σαφής αυτή τη στιγμή. Ο Dr. Makriyannis παρουσιάζει στοιχεία που υποστηρίζουν την υπόθεση ότι τα κανναβινοειδή ασκούν τα φυσιολογικά τους αποτελέσματα, τουλάχιστον εν μέρει, αλληλεπιδρώντας με το φωσφολιπιδικό συστατικό της μεμβράνης. Οι δυναμικές και διαμορφωτικές αλλαγές στη διπλοστιβάδα που συνοδεύουν την ενσωμάτωση των κανναβινοειδών έχουν μελετηθεί χρησιμοποιώντας NMR στερεάς κατάστασης. Ο Dr. Makriyannis δείχνει ότι τα ανάλογα κανναβινοειδών προσανατολίζονται στη μεμβράνη με τέτοιο τρόπο ώστε η φαινολική ομάδα υδροξυλίου να έχει σημαντικό ρόλο στον προσδιορισμό της γεωμετρίας της αλληλεπίδρασης κανναβινοειδούς μεμβράνης. Ο Dr. Burstein παρέχει επιπλέον στοιχεία για την δράση των κανναβινοειδών στο επίπεδο της μεμβράνης. Αναφέρει επίσης μια σημαντική ανακάλυψη ότι μεγάλοι μεταβολίτες κανναβινοειδών ανταγωνίζονται την διεγερτική δράση της THC αναστέλλοντας ένα συγκεκριμένο στάδιο στη σύνθεση των προσταγλανδινών. Μια διαφορετική άποψη, η οποία ευνοεί μια συγκεκριμένη θέση πρωτεΐνης για την δράση κανναβινοειδών, παρουσιάζεται από τον Dr. Howlett.

Ο Dr. Karler περιγράφει τα προβλήματα που σχετίζονται με τη βιολογική δοκιμή των κανναβινοειδών και επισημαίνει τις δραματικές διαφορές στην κανναβινοειδή δραστηριότητα μεταξύ διαφορετικών ειδών. Ο Dr. Chiang και ο Dr. Rapaka κάνουν τη μονογραφία πληρέστερη με το κεφάλαιο τους σχετικά με τη φαρμακοκινητική και τη διάθεση των κανναβινοειδών. Επιπλέον, ο Dr. B.N. Dhawan του Κεντρικού Ινστιτούτου Ερευνών για τις Ουσίες (Central Drug Research Institute), Lucknow, συνέβαλε σε ένα κεφάλαιο σχετικά με την κατάχρηση των ουσιών στην Ινδία. Αυτό είναι ιδιαίτερα επίκαιρο, καθώς αναμένεται ότι στο εγγύς μέλλον θα υπάρξει περισσότερη επιστημονική συνεργασία μεταξύ των δύο χωρών. Συνδυάζοντας τις συνεισφορές των επιστημόνων με διεπιστημονικό ερευνητικό υπόβαθρο, αυτή η μονογραφία αποτελεί μια προσπάθεια να συνοψίσουμε τις υπάρχουσες γνώσεις σχετικά με τις σχέσεις δομής-δραστηριότητας των κανναβινοειδών και να συζητήσουμε τις συνέπειες αυτών των πληροφοριών για περαιτέρω πρόοδο προς τους ερευνητικούς στόχους του NIDA.