

## סיכונים מוחיים וגופניים הקשורים לצריכת קנביס ותוצרי

<sup>1</sup> אליעזר ויצטום, <sup>2</sup> אמי נחמיה-שופמן,<sup>1</sup> המרכז לבריאות הנפש בארשבע, הפקולטה למדעי הבריאות, אוניברסיטת בן-גוריון שבנגב, <sup>2</sup> המכון הירושלמי לטיפול בבעיות סמים ותרופות, המרכז הירושלמי לבריאות הנפש, כפרשאל, איתנים

## תקציר

במאמר זה מובאות תוצאות המחקרים הקשורים לסיכונים מוחיים וגופניים של צריכת קנביס ותוצריו. במאמר נסקרים המחקרים הקליניים והאפידמיולוגיים הקשורים להשפעות הקנביס או לתחלואה. דוונים הנזקים הפוטנציאליים העיקריים הקשורים לצריכת קנביס ותוצריו ברמה הגופנית, הכוללים סיכון לממאירויות, פגיעה אפשרית במוח, בעיקר במישור הקוגניטיבי, סיכון לנזק במערכת הרבייה וסיכון למערכת הלב וכלי-הדם.

## הקדמה

קנביס הוא הסם הנפוץ ביותר בעולם. כשלוש-מאות מיליון בני-אדם ברחבי העולם צורכים קנביס [1,2]. בתקשורת הכתובה והאלקטרונית אנו עדים להתייחסות לצריכת קנביס ותוצריו כסם קל ולא מזיק. נראה כי גישה זו מחלחלת גם בקרב אנשי-מקצוע מתחום הרפואה, העבודה הסוציאלית והפסיכולוגיה. במאמר קודם שפורסם בנושא בגיליון 'הרפואה' [3] הצבענו על קשר בין התהוותן של מחלות נפש, החמתרן ופרוגנוזה גרועה של הלוקים בהן לבין צריכת קנביס ותוצריו [4]. במאמר זה מובאות עובדות השופכות אור על השפעת הצריכה של קנביס ותוצריו על המצב הגופני.

## רקע

מקור הקנביס הוא בצמח *Cannabis sativa* — צמח דו-ביתי (dioecious). העלים והגבעולים מכילים שרף (resin), הכולל כ-60% חומרים קנבינואידיים. מתוכם לחומר אחד, ה- $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol (THC), מיוחסת ההשפעות הפסיכואקטיביות. התוצרים השונים של הקנביס, כמו מריחואנה (grass), חשיש, צ'אראס, גנג'יה (בהודו ופאקיסטן) ושמן חשיש, מכילים ריכוזים שונים של החומר הפעיל THC [1,2]. הקנביס מסיס בשומן. הוא נאגר במוח, בכבד, באשכים ובשחלות. בניגוד לסמים אחרים, שניתן לאתרם בשתן רק בטווח של 48 שעות לאחר מועד הנטילה, את עקבות הקנביס ניתן לאתר בשתן גם לאחר חודש ממועד צריכתו. זאת בהתחשב בתדירות ובמשך הצריכה, ובריכוז ה-THC בקנביס שנצרך. הקנביס משמש להפקת תוצרים שונים, ולהלן השכיחים ביותר:

- מריחואנה — מיוצרת מהעלים העליונים, הגבעול והתיפרחת של הצמח. הם עוברים תהליך חיתוך וייבוש. התערובת

Key words: cannabis; cognitive function; cardiovascular system; malignancy; fertility.

המיובשת משמשת בדרך-כלל להכנת סיגריות. ריכוז ה-THC הוא 1%-5%.

- חשיש — החומר מופק ממיצוי פעיל של השרף באמצעות חומרים אורגאניים, של הצמח הנקבי. התוצר המתקבל הוא חומר מוצק בעל גוון חום-שחור. השימוש בו הוא בדרך כלל על ידי עישון אולם אפשר גם באכילה ושתייה. הריכוז הוא כ-10% THC [1].
- צ'אראס וגנג'יה — חומרים אלה מופקים בעיקר מהתיפרחת של הקנביס ומגיעים לריכוז גבוה יותר מחשיש בכ-20%.
- שמן חשיש — תוצר זיקוק משוכלל של שרף הקנביס. זהו נוזל בצבע שחור עם THC היכול להגיע לריכוז של 60% [2].

## השפעת הקנביס על המוח

בתחילת בשנות השבעים התפרסם מחקרם של קמפבל וחב' [5]. הם ערכו השוואה בין 10 מבוגרים צעירים הצורכים שיעורים גבוהים של קנביס תקופה ארוכה (3-11 שנים). הגיל הממוצע של הנכללים במחקר היה 22 שנה, ובקבוצת הבקרה נכללו 13 צעירים. קבוצת הבקרה הייתה מורכבת מפונים שעברו איבחון ונבדקו ביחידה לנירודיולוגיה בשל תלונות, כגון כאבי-ראש והתעלפויות. הם עברו בדיקת אפנומאנאצפלוגרפיה שפורשה כתקינה. קבוצת הבקרה הייתה בטווח הגיל של הקבוצה הנבדקת, ללא אנאמנזה של צריכת סמים.

בקרב הנבדקים שצרכו קנביס רב והוגדרו מכורים נמצאה עדות לדילדול קליפת-המוח, שבאה לידי ביטוי בעיקר בהתרחבות החדרים הצדדיים (lateral). בקבוצת הבקרה, שלא צרכה סמים, פורשו התוצאות כשליליות.

בקבוצת הנבדקים שצרכו רמות גבוהות של קנביס נמצאו גם עדויות קליניות לנזקים תפקודיים עקב צריכה מוגברת זו. לדוגמה, פגיעה בזיכרון, תוקפנות ותופעות היפומאניות.

אולם בניגוד למימצאים אלו, פורסמו מחקרים שבהם דווח כי לא נמצאו תופעות כלשהן בעקבות צריכת קנביס. בשנת 1977 ביצעו קו וחב' [6] מחקר שנכללו בו 12 נבדקים הצורכים קנביס בשיעור גבוה ('צרכנים כבדים'). הנבדקים עברו סריקת מוח מחשבית (CTT). אולם לא נמצאה בסקר זה כל עדות לדילדול קליפת-המוח, זאת בניגוד לתוצאות מחקרם של קמפבל וחב' [5].

ניתן לבקר את המימצאים במחקר זה, עקב מספר פגמים מתודולוגיים; לטענת המחברים, הנחקרים היו צרכנים כבדים של קנביס, אך בפועל מצוין שצריכת הסם של הנבדקים הסתכמה ב-5 סיגריות מריחואנה ביום, וכמות צריכה זו נחשבת לרמת צריכה קלה עד בינונית בלבד. בנוסף לכך לא בוצעו במחקר זה בדיקות שתן לגילוי סמים, והנבדקים אף קיבלו תשלום עבור השתתפותם בניסוי. בעיה נוספת היא טיב בדיקות המוח שבוצעו בנבדקים.

שנחשפו ל-THC היו רישומים של אא"ג שסטו מהתקן (גלים איטיים או התפרצויות), במיוחד בנקודות של האמיגדלה, ההיפוקאמפוס והמחיצה (ספטום). רישומים חולניים אלו נמשכו לאורך תקופה של עד 8 חודשים מתום החשיפה לסם. אז הוקרבו הקופים ובוצעה נתיחה לאחר המוות של כל הקופים שנכללו במחקר.

מהנתיחות עולה, שבכל הקופים שצרכו THC בכמות בינונית ומעלה ניזוקה המערכת הלימבית בצורה משמעותית: נמצאו פגיעה בסינאפסות, וברמת התאים – בגרעינים ובאנדופלסמה של תאי עצב. לעומת זאת, בקופים שלא צרכו THC לא נמצאה פגיעה בסינאפסות, ברמת התאים בגרעינים ובאנדופלסמה של תאי עצב. פגיעה במערכת הלימבית במחקר זה יכולה לשפוך אור על תוצאות מימצאים קליניים שנכללו בהן בני אדם שצרכו כמות רבה של קנביס. בבני אדם אלו אובחנו פגיעה בזיכרון ובמוטיבציה, התנהגות תוקפנית וחרדה.

לשם בחינת הנזק הטיפקודי הקוגניטיבי שנגרם מצריכת קנביס [10], נבדק מידגם של סטודנטים בקולג': קבוצה של 65 סטודנטים שהם צרכנים כבדים של קנביס ו-64 שהם צרכנים קלים. הנבדקים עברו מבחנים נירופסיכולוגיים, לדוגמה בדיקת יכולת הפשטה, קשב וזיכרון. מהתוצאות הודגם שבקבוצת הצרכנים הכבדים הפגיעה הקוגניטיבית הייתה קשה, במיוחד בהיבטים של קשב, ריכוז ולמידה.

בעבודה אחרת [11] סוכם מחקרים שנערכו בין השנים 1970-1994 בנושא ההשפעות הקוגניטיביות של קנביס. תוצאות העבודות שנסקרו מדגימות הפרעות בקשב, במיומנויות פסיכרו-מוטוריות וזיכרון קצר-הטווח 24 שעות לאחר צריכת קנביס. בחלק מהמחקרים שסוכם מודגם נזק קוגניטיבי ארוך-טווח, כמו מחקרו של Souief [12,13], שנערכה בו השוואה בין 850 אסירים מצריים שצרכו חשיש לעומת 839 שלא צרכו סם זה. הנכללים בקבוצה הראשונה לא צרכו חשיש תקופה ארוכה, בשל שהותם בכלא. למרות זאת נמצאו בבדיקתם חסכים קוגניטיביים רבים יותר בהשוואה לקבוצה שלא צרכה חשיש כלל.

Schwartz וחב' [14] ערכו השוואה בין 10 מתבגרים מכורים לקנביס לבין שתי קבוצות בקרה: בראשונה נכללו 9 מתבגרים שאינם צורכים קנביס ובשנייה 8 מתבגרים שצורכים סמים אחרים. בקבוצה של המכורים לקנביס נמצאו תיפקודי זיכרון פגועים יותר יומיים ושישה שבועות לאחר צריכת המנה האחרונה בהשוואה לשתי הקבוצות האחרות.

מחקרים אלו מחזקים את ההשערה שצריכת קנביס עלולה לגרום לנזק קוגניטיבי ארוך-טווח. לעומת זאת, Schaffer וחב' [15] בדקו עשרה אנשי כת שנטלו גנג'ה, אך לא מצאו כי הם לוקים בחסכים קוגניטיביים. אולם במחקר זה היו מספר ליקויים, כגון היעדר קבוצת בקרה, נבדקים שצרכו מינון נמוך של קנביס ואי-בהירות לגבי קיום בדיקות שתן לאיתור סמים אחרים.

Fletcher וחב' [16] ערכו בשנת 1996 בקוסטה-ריקה מחקר שבו השוו בין 17 צרכני קנביס במשך תקופה ארוכה (3 פעמים בשבוע במשך 10 שנים לפחות) לבין 34 נכללים בקבוצת בקרה שלא צרכו סמים כלל. בבדיקה של קבוצת המכורים לקנביס, שבוצעה לאחר 3 ימים לכל הפחות ממועד הגמילה, נמצאו

לנוכח דיווחם של החוקרים לא ניתן להסיק מסקנות גורפות לגבי קיום או אי-קיום של נזק אנטומי במוח בהקשר לתיפקוד קוגניטיבי ללא בדיקת גודלם של ההיפוקאמפוס והאמיגדלה, ובסריקת טומוגרפיה מחשבית לא ניתן לבצע הערכה זו.

במחקר נוסף [7] נבדקו 19 צרכני קנביס 'כבדים' לגרסתם, שעברו בדיקת טומוגרפיה מחשבית (CT), וגם בבדיקה זו לא אובחן דילדול של קליפת-המוח. הבעיות במחקר זה היו דומות לאלו שנמצאו במחקר שצויין לעיל [5]; קיימת סבירות גבוהה לכך שהנכללים במחקר לא היו צרכנים כבדים של קנביס, מאחר שהם צרכו רק כ-5 סיגריות מריחואנה ביום. צרכני קנביס נחשבים 'לצרכנים כבדים' כאשר הם מעשנים 10 סיגריות מריחואנה ומעלה ביום. בדומה למחקר הקודם, גם במחקר זה לא מוזכרות בדיקות שתן לסמים בשלב בדיקת המועמדים למחקר, ובשיטת הדימות של המוח לא נבדקו אזורים שחיוני לברוק, כגון ההיפוקאמפוס והאמיגדלה, על-מנת לקבוע אם נגרם נזק קוגניטיבי מצריכת קנביס.

נראה שהערכה מדויקת ואמינה לגרימת נזק אנטומי במוח עקב צריכת קנביס יכולה להיקבע רק במחקרים המבוססים על שיטות מדעיות יותר, דהיינו ביצוע בדיקות שתן ובדיקות דימות משוכללות יותר של המוח (כגון תהודה מגנטית – MRI) לסקירת אזורים מוח נוספים מלבד קליפת-המוח, הידועים כאזורים בעלי צפיפות גבוהה של קולטנים ל-THC (לדוגמה ההיפוקאמפוס).

בינתיים התפרסם מחקר [8] שבו הסתייעו החוקרים בשיטות דימות משוכללות (MRI ו-PET). המטרה במחקר הייתה לבחון את הקשר בין הגיל שבו מתחילים לצרוך מריחואנה לבין תיפקודי המוח ושינויים במיבנה (morphology) המוח.

נכללו במחקר 57 מתנדבים צעירים (גיל ממוצע 31 שנה וטווח גילים 19-48 שנה) שנוהגים לעשן מריחואנה. הם עברו בדיקות מקיפות, על-מנת לשלול תחלואה גופנית, נירולוגית או פסיכיאטרית, ובהמשך עברו סריקת טומוגרפיה מחשבית ו-PET. הממצאים המרכזיים במחקר היו כדלקמן:

א' בנבדקים שהחלו לצרוך מריחואנה לפני גיל 17 הודגמו מוח ואחוז חומר אפור קטנים יותר בהשוואה לנבדקים שהחלו לצרוך מריחואנה בגיל מאוחר יותר.

ב' גובהם ומשקלם של גברים ונשים שהחלו לצרוך מריחואנה לפני גיל 17 היו נמוכים יותר, מימצא שהיה משמעותי יותר בקרב הגברים.

מימצאים אלו מדגימים, כי צריכת מריחואנה בגיל צעיר היא בעלת משמעות רבה, מאחר שהיא עלולה לשנות את תבניות ההתפתחות התקינות. עבודות שנכללים בהן בעלי-חיים יכולות לקרב אותנו במידה מסוימת לתשובות בסוגיית יחסי-הגומלין בין צריכת קנביס לבין השפעותיו האפשריות על המוח ותיפקודיו. באחת העבודות החשובות בנושא זה [9] נבדקה השפעת מריחואנה על שתי קבוצות קופים מזן מקק (רוס), שהושתלו בהן אלקטרודות באזורים שונים במוח.

הקבוצה הראשונה קיבלה קנביס עם החומר הפעיל THC בעישון או בהזרקה, ואילו הקבוצה השנייה קיבלה קנביס ללא THC. כעבור מספר חודשים נבדקה הפעילות החשמלית במוח באמצעות האלקטרודות (אא"ג). נמצא כי בקבוצה של הקופים

הפרעות בזיכרון קצרה-טווח ובקשב, בעוד שבקבוצת הבקרה לא הודגמו נזקים כלשהם.

במאמרו של Court משנת 1998 [17] נסקרת הספרות הרפואית הקשורה להשפעה של צריכת קנביס על תפקודים קוגניטיביים והתנהגות. החוקר הגיע למסקנה, שזנזים ופגיעות קוגניטיביות מצריכת קנביס יכולים להימשך תקופה ארוכה לאחר צריכת המנה האחרונה של הסם. כמו-כן קיימות עדויות לכך [18], שצריכת קנביס בכמות גדולה עלול לפגום בזיכרון קצרה-טווח אף מספר שבועות לאחר הגמילה.

רוב החוקרים מסכימים לגבי עצם קיומה של פגיעה קוגניטיבית קצרה-טווח לאחר צריכת קנביס. אולם הדעות חלוקות לגבי קיום נזק ארוך-טווח ובלתי-הפיך. Court וחוקרים אחרים [19,17] סבורים, שאף-על-פי שאין הוכחות לנוזק מוחי ארוך-טווח ובלתי-הפיך בקרב מתבגרים בעקבות צריכת קנביס, הרי שצריכה ארוכת-טווח בקבוצת גיל זו פוגעת ביכולתם ללמוד, וכן בתיפקודם החברתי והרגשי.

### תאונות דרכים

אחד ההיבטים המסוכנים של צריכת קנביס הוא השפעתו על אופן הנהיגה, בעיקר בהיבט הקוגניטיבי והתנועתי (מוטורי), והשפעות אלו עלולות לגרום לתאונות-דרכים. בשנת 1999 פירסם Kurzthaler [20] מחקר, שבו נבדק הקשר בין צריכת קנביס לתאונות-דרכים. במחקר מבוקר אינבו וכפול-סמיות זה נכללו 60 מתנדבים בריאים. המתנדבים עברו הערכה מקיפה כתנאי להכללתם בניסוי, כולל בדיקת-שתן לשלילת צריכה של סמים. לפני הניסוי ואחריו בוצעו מבחנים להערכת תפקודי זיכרון מילולי וחזותי, וכן לתפקודים קוגניטיביים-תפיסתיים. הנכללים בניסוי סווגו לשתי קבוצות שוות: קבוצה אחת עישנה סיגריות רגילות, ואילו השנייה עישנה סיגריות המכילות THC. מבדיקות עלה, כי בקרב מעשני ה-THC נפגעו מהירות התפיסה-תנועה וכושר הדייק — שני משתנים החיוניים לנהיגה. לעומת זאת, מיומנויות אלו לא נפגעו בקבוצת המעשנים סיגריות רגילות, ללא THC.

קיימת עדות אמפירית לקשר בין צריכת קנביס לתאונות דרכים; בנתיחות לאחר המוות של נהגים שנהרגו בתאונות-דרכים נמצאו חומרים קנבינואידיים בדמם. כך לדוגמה דווח באוסטרליה [21], שהחומר THC נמצא ב-11.8% מבדיקות-הדם של נהגים שנהרגו בתאונות-דרכים.

### קנביס ומחלות ממאירות

עשן מריחואנה מכיל יותר חומרים קארצינוגניים מאשר עשן טבק רגיל (בעיקר בנוזופירינים ובנואנטרצינים) [22,1]. במחקרים היסטולוגיים של תאי האפיתל בסימפונות בקרב מעשני קנביס באופן קבוע, הודגמו שינויים ברירת הדומים לשינויים המתרחשים בקרב מעשני טבק. Barsky וחב' [23] חקרו את השינויים בתאי אפיתל של הסימפונות המקדימים התהוות שאתות בריאה. בוצעו בדיקות ברונכוסקופיות ב-104 מתנדבים בריאים, 28 מהם לא מעשנים ו-76 מעשנים שצרכו מריחואנה, טבק וקוקאין. בקבוצת המעשנים נמצאו יותר שינויים טרום-ממאירים מאשר בקבוצת הלא מעשנים. הודגמו שינויים היסטופתולוגיים וסמנים

מולקולתיים. מסקנתם של החוקרים הייתה, כי עישון כרוני של מריחואנה או קוקאין קשור לשינויים טרום-ממאירים, הדומים לשינויים המודגמים במעשני טבק, ואלה עלולים לגרום להתהוות שאתות ממאירות בריאות. כמו-כן נמצא, כי עישון מריחואנה במישלב עם עישון טבק הביא להתהוות שינויים טרום-ממאירים בולטים יותר מאשר מצריכת כל חומר לחוד.

בשנים האחרונות פורסמו מאמרים קליניים רבים [1, 24-27] שמדווח בהם על התהוות שאתות בצעירים שעישנו מריחואנה. דיווחים אלו פורסמו בדרך-כלל בספרות המקצועית של רופאי אף-אוזן-גרון. כך לדוגמה נמצא, כי מספר משמעותי של מעשני מריחואנה לוקים בשאתות ממאירות באזור שבין מיתרי-הקול לחלל-הפה, כולל הלשון.

Taylor [28] ערך סקר בבית-חולים בפלורידה שבו נבדק מספר הנפגעים ממחלות ממאירות במערכת-הנשימה שגילם מתחת ל-40 שנה, בטווח של 4 שנים. לשבעה מתוך 10 החולים שאתרו הייתה אנאמנזה של חשיפה ארוכה ורצופה למריחואנה.

Zhang וחב' [24] בדקו את הקשר בין צריכת מריחואנה להתהוות ממאירות של הראש והצוואר. המחברים השוו בין 173 צעירים עם תהליך ממאיר (squamous cell carcinoma) של הראש והצוואר לבין 176 צעירים ללא ממאירות. לעישון מריחואנה היה משקל רב בעליית הסיכון לממאירות באזור ראש וצוואר בקרב מעשנים בהשוואה ללא מעשנים. הקשר בין התהוות ממאירות לצריכת קנביס היה משמעותי יותר כשתדירות הצריכה של הסם, כמותה ומספר שנות צריכתה היו גבוהים יותר.

Fung וחב' [29] דיווחו בשנת 1999 על מספר צעירים מכורים למריחואנה שאובחנו כלוקים בסרטן הריאות וחלל-הפה, אשר לא צרכו טבק או גורמי-סיכון אחרים להתהוות ממאירות זו. לנוכח מימצאיהם הציעו החוקרים לבצע מחקרים קליניים ואפידמיולוגיים בתחום זה.

aWengen [25] דיווח על עלייה במספר החולים הצעירים בגילי 20-40 שנה הלוקים בממאירות בחלל-הפה, הלשון והלוע. בשבע השנים האחרונות שלפני פירסום מאמרו אובחנו וטופלו כ-34 צעירים הלוקים במחלות ממאירות אלו, וכולם היו מעשנים כרוניים של מריחואנה.

Almadori וחב' [27] ר-Caplan וחב' [30] דיווחו על פרשות-חולים צעירים בשנות ה-20 לחייהם שלקו בשאתות ממאירות של הלשון והיו מעשני מריחואנה, ללא גורמי-סיכון אחרים כמו טבק.

ארמסטרונג (מתוך מאמרם של Brigel וחב') [22], סיכם נושא זה בציינו, שהתהוות מחלות ממאירות בעקבות צריכת מריחואנה שנויה במחלוקת. מחד-גיסא, קיימות עדויות מובהקות ברמה המולקולרית, הביוכימית וההיסטולוגית התומכות בכך שמריחואנה היא גורם קארצינוגני, ומאידך-גיסא המימצאים האפידמיולוגיים לא איששו טענה זו ולא הדגימו שכחות גבוהה יותר של קארצינומות בקרב אוכלוסיית צרכני המריחואנה. ארמסטרונג טוען שהגורם לכך הוא בעיות מתודולוגיות במחקרים אלו. לדוגמה, במחקרם של Sidney וחב' [31] משנת 1997 נכללו במעקב 64,855 בני-אדם בארה"ב. החוקרים עקבו במשך 9 שנים אחר התהוות תהליכים ממאירים בקרב אוכלוסיית מעשני המריחואנה בקבוצה זו. במחקר לא נמצאה עלייה

מספר דיווחים על נשים שצרכו קנביס במהלך הריוןן וילדו תינוקות עם מומים מלידה, אולם קשר זה לא אושש במחקרים אפידמיולוגיים [32].

קיימות עדויות לכך, שחשיפה תוך-רחמית של העובר לקנביס קשורה להשפעות על התנהגותו והתפתחותו, במיוחד בחודשים הראשונים לאחר הלידה. בילדים בגילי 4-9 שנים שנחשפו במהלך ההריון לקנביס הודגמו הפרעות בקשב, בזיכרון ואף בתיפקודים קוגניטיביים גבוהים. קיימים גם דיווחים על שכיחות רבה יותר של שאתות ממאירות בילדים שנחשפו למריחואנה בהיותם עוברים.

התברר שצריכת מריחואנה הייתה אחד המשתנים המשמעותיים במחקר על חשיפה לגורמים מסכנים ותהליכים ממאירים בילדות [32].

### ההשפעה על המערכת הקרדיוואסקולרית

אחת מן ההשפעות הידועות של THC על המערכת הקרדיוואסקולרית היא האצת קצב הלב והעומס על הלב [2]. THC גורם לעליית לחץ-הדם בשכיבה, אשר עלול לרדת באופן פתאומי בשעת קימה. יש לכך השלכה קשה בחולים הלוקים במחלות לב כליליות.

לאחרונה פורסמו מספר דיווחים [36,35] על צעירים בשנות ה-20 לחייהם, שלקו באוטם שריר-הלב בעקבות עישון מריחואנה, ללא גורמי-סיכון נוספים.

במחקר פורסם לאחרונה [37] נמצא, שבני-אדם בגיל העמידה הצורכים מריחואנה מצויים בסיכון גבוה יותר ללקות באוטם שריר-הלב. במחקר זה נסקרו 3,882 חולים שלקו באוטם שריר-הלב. מתוכם 124 דיווחו שהם צורכים מריחואנה באופן קבוע בשנה האחרונה. מתוכם 37 חולים צרכו מריחואנה ביממה שקדמה לאירוע אוטם שריר-הלב. תשעה דיווחו על צריכת החומר בטווח זמן של שעה ממועד האוטם. הסיכון היחסי של הצורכים מריחואנה ללקות באוטם שריר-הלב היה גבוה פי 4.8 בשעה הראשונה לאחר הצריכה.

נראה כי הסיכון שבצריכת מריחואנה גבוה במיוחד בבני-אדם עם גורמי-סיכון נוספים ללקות באוטם שריר-הלב. החוקרים מצביעים על הצורך במחקרים נוספים כדי לחקור סוגייה זו.

לסיכום, מתוך המחקרים הרבים שדווחו לנו למדים, שצריכת קנביס (במיוחד המרכיב THC) עלולה לסכן את בריאות הצורכים אותה, במיוחד אם זו נצרכת בכמויות גדולות ('צרכנים כבדים'). בניגוד לתדמית התקשורתית של הקנביס ותוצריו (מריחואנה, חשיש וכדו') כסמים קלים, מהנים וחסיי סיכון, דווח על נזקים משמעותיים הקשורים לצריכה ניכרת של הסם. על הנזקים ברמה הנפשית כבר דווח במאמר אחר בנושא בגיליון 'הרפואה' [3].

בנוסף חשוב לציין, כי זהו סם ממכר ברמה הפסיכולוגית, עם כל ההשלכות הקשות הנובעות מכך מבחינה תפקודית, משפחתית וחברתית. הנזקים הגופניים העיקריים הקשורים לצריכת קנביס ותוצריה הם סיכון להתהוות ממאירות, פגיעה אפשרית במוח, בעיקר ברמה הקוגניטיבית, סיכון לפגיעה במערכת הרבייה וסיכון למערכת הקרדיוואסקולרית (טבלה 1).

הנזקים האפשריים הקשורים לצריכת קנביס ותוצריה, כפי

בשכיחות תהליכים ממאירים בקבוצה זו. הביקורת של ארמסטרונג על מחקר זה הייתה שלא נעשתה בו הערכה נכונה של רמת הצריכה של מריחואנה, ולא בוצע כלל כימות של משתנה חשוב זה. פגם נוסף במחקר היה שהערכת הצריכה של קנביס בוצעה רק פעם אחת במהלך כל המחקר! ולא זו בלבד אלא שזו בוצעה 9 שנים לפני הערכת הממאיריות. לכן, על-פי שיטה זו, מספר הנבדקים שהמשיכו לצרוך קנביס לאחר ההערכה הראשונית והחד-פעמית אינו ברור. בשל פגמים מהותיים אלה במחקר קשה מאוד להסכים עם מסקנות החוקרים, שעישון מריחואנה אינו גורם למחלות ממאירות.

ארמסטרונג מסכם את הנושא בצורה שקולה: לדעתו ניתן לראות במריחואנה גורם פוטנציאלי לממאירות. כאשר הצריכה אקראית אין סכנה לעלייה בסיכון לממאירות, בעוד שצריכה יומיומית ארוכת-שנים מהווה גורם-סיכון ומעלה את השכיחות לממאירות.

### השפעת הצריכה של קנביס על מערכת הרבייה והפוריות

מתן כרוני של מנות גבוהות של מריחואנה לבעלי-חיים [32] מפחית את רמת הטסטוסטרון, מפריע ליצירת הזרע, לחיוניות הזרעונים ותנועתם, ומפריע למחזור הביוץ. הקשר בין צריכה דומה של מריחואנה לבין הפרעות במערכת הרבייה פחות ברורות בבני-אדם.

השפעת מריחואנה על מערכת הרבייה היא מורכבת. צריכת מנה אחת של THC על-ידי גברים גורמת להפחתת רמת הטסטוסטרון ומספר תאי הזרע [2]. נמצא שהמרכיב הפסיכרו-אקטיבי העיקרי של מריחואנה — ה-THC — הוא בעל השפעה מעכבת על ההורמונים של מערכת הרבייה.

אחת האפשרויות להבין את מנגנון הפעולה של THC והשפעתו על מערכת הרבייה היא בכך שנמצא לאחרונה קנבינואיד אנדוגני עם השפעה מקבילה. Wenger [33] בודד בשנת 1999 חומר הקרוי אנדומיד (ANA) — קנבינואיד אנדוגני המיוצר במוח ומתחבר לקולטני הקנביס במוח. האנדומיד דומה מאוד ל-THC ובעל השפעה דומה. האנדומיד מפחית את רמת ההורמונים LH (leutenizing hormone) וה-PRL (פרולקטין) בחולדות.

עישון סיגריות המכילה 1 ג' מריחואנה עם THC בריכוז של 1.8% על-ידי נשים [34] גורם להפחתה של 30% בריכוז ה-LH בפלסמה בשלב הלוטאלי של המחזור, זאת לעומת קבוצת בקרה שבה לעישון סיגריות רגילה לא הייתה כל השפעה על רמת ה-LH. מריחואנה יכולה להשפיע לרעה על הפוריות של נשים בעקבות השפעתה המעכבת על ריכוז גונדוטורפינים [34].

### ה ר י ו נ

מתן קנביס לנזקות בעלי-חיים הוות מפחיתה את משקל הלידה של השגרים. התוצאות בבני-אדם פחות ברורות. אומנם קיימת ירידה במשקל בילודים בעקבות צריכת קנביס על-ידי האמהות, אך קיימת בעיה בפרשנות התוצאות, בשל גורמים מסבכים: נשים אלו בדרך-כלל מעשנות טבק וצורכות חומרים ממכרים נוספים. היו

ט ב ל ה 1: ס י כ ו ם ה ש פ ע ו ת ה ק נ ב י ם ע ל מ ע ר כ ו ת ה ג ו ף

| מ ע ר כ ת / א י ב ר / ת ה ל י ך       | ה ש פ ע ו ת ק נ ב י ם   |
|---------------------------------------|---|
| מוח – מיבנה                           | נמצאו מימצאים לא עקביים לגבי קיום נזק אנטומי במוח. נראה שהערכה מדויקת ואמינה לשאלת קיום נזק אנטומי במוח עקב צריכת קנביס תוכל להיקבע רק בהסתמך על מחקרים המבוססים על שיטות מדעיות יותר לקביעת היקף צריכת הסם. ראוי לציון מחקר באמצעות בדיקת תהודה מגנטית (MRI), שבה נמצא כי גודל מוחם של בני-אדם שהחלו לצרוך מריחואנה לפני גיל 17 שנה (לעומת אלו שהחלו לצרוך את הסם בגיל מאוחר יותר) היה קטן יותר ושיעור החומר האפור של המוח היה נמוך יותר.                      |
| מוח – היבטים קוגניטיביים כלליים       | רוב החוקרים מסכימים לגבי עצם קיומה של פגיעה קוגניטיבית בטווח הקצר לאחר צריכת קנביס. הדעות חלוקות לגבי קיום נזק ארוך-טווח ובלתי-הפיך. למרות שאין הוכחות לנוזק מוחי בלתי-הפיך, צריכת קנביס ארוכת-טווח במתבגרים פוגעת ביכולתם ללמוד, ובתיפקודם החברתי והרגשי.  |
| מוח – היבטים קוגניטיביים תאונות דרכים | נמצאו עדויות אמפיריות לקשר בין צריכת קנביס לתאונות דרכים. קנבינואידים נמצאו בבדיקות-דם במהלך נתיחת גופות של נהגים שנהרגו בתאונות דרכים  |
| מחלות ממאירות                         | ניתן לראות במריחואנה גורם פוטנציאלי לממאירות: כאשר הצריכה היא אקראית אין עלייה בסיכון לממאירות, בעוד שצריכה יומיומית ארוכת-שנים מהווה גורם-סיכון ומעלה את השכיחות של מחלות ממאירות.   |
| מערכת הרבייה והפוריות                 | השפעת המריחואנה על מערכת הרבייה היא מורכבת. בגברים – מנה אחת של THC גורמת להורדת רמת הטסטוסטרון ומספר תאי הזרע. בנשים – עישון סיגריה המכילה 1 ג' מריחואנה עם THC בריכוז 1.8% גורם להפחתה של 30% בריכוז ה-LH בפלסמה בשלב הלוטאלי של המחזור.  |
| חשיפה לקנביס בהריון                   | מריחואנה יכולה להשפיע לרעה על הפוריות בנשים דרך ההשפעה המעכבת של ריכוז גונדורטרופינים (LH). קיימות עדויות לכך שחשיפה תוך-רחמית של העובר לקנביס קשורה להשפעות על ההתנהגות וההתפתחות של הילוד, במיוחד בחודשים הראשונים לאחר הלידה. בקרב ילדים בגילי 4-9 שנים שהיו חשופים בעודם עוברים לקנביס, ניתן להדגים הפרעות בקשב, בזיכרון ואף בתיפקודים קוגניטיביים גבוהים. קיימים גם דיווחים על שכיחות רבה יותר של מספר שאתות ממאירות בילדים שנחשפו למריחואנה בעודם עוברים. |
| המערכת הקרדיווסקולארית                | הסיכון של צריכת מריחואנה גדול במיוחד בבני-אדם עם גורמי-סיכון נוספים ללקות באוטם שריר-הלב.   |

10. Pope HG & Todd DY, The residual cognitive effects of heavy marihuana use in college students. JAMA, 1996; 275: 521-527.
11. Pope HG, Gruber AJ & Yurgelun-Todd D, The residual neuropsychological effects of cannabis: the current status of research. Drug Alcohol Depend, 1995; 38: 25-34.
12. Souief MI, Some determinants of psychological deficits associated with chronic cannabis consumption. Bull Narc, 1976; 28: 25-42.
13. Souief MI, Differential association between chronic cannabis use and brain function deficits. Ann NY Acad Sci, 1976; 282: 323-343.
14. Schwartz RH, Gruenewald PJ, Klitzner M & al, Short time memory impairment in cannabis dependent adolescents. Am J Dis Child, 1989; 143: 1214-1219.
15. Schaeffer J, Andrysiak T & Ungerlider JT, Cognition and long term use of ganga. Science, 1981; 213: 465-466.
16. Fletcher JM, Page JB, Francis DJ & al, Cognitive correlates of long term cannabis use in Costa Rican men. Arch Gen Psychiatry, 1996; 53: 1051-1057.
17. Court JM, Cannabis and brain function. J Paediatr Child Health, 1998; 34: 1-5.
18. Deahl M, Cannabis and memory loss. Br J Addict, 1991; 86: 249-252.
19. Newmark-Sztainer D, Story M, French S & al, Pattern of health compromising behaviours among Minnesota adolescents. Am J Public Health, 1996; 86: 1599-1606.
20. Kurzthaler I, Hummer M, Miller C & al, Effect of cannabis use on cognitive functions and driving ability. J Clin Psychiatry, 1999; 60: 395-399.
21. Firth NA, Marihuana use and oral cancer : a review. Oral Oncol, 1997; 33: 398-401.

ש פ ו ר ט ל ע י ל , צ ר י כ י ם ל ע מ ו ד ל נ ג ד ע י נ י ה ם ש ל ה ג ו ר מ י ם ה פ ו ע ל י ם ל ה פ ו ך צ ר י כ ת ס ם ז ה ל ח ו ק י ת . ל צ ע ר נ ו ג ו ר מ י ם א ל ו פ ו ע ל י ם מ ב ל י ל ד ע ת א ת ה ע ו ב ד ו ת ה מ ד ו ו ח ו ת ב מ א מ ר ז ה .

ב י ב ל י ו ג ר פ י ה

1. Woody GE & Macfadden W, Cannabis related disorders. In: Kaplan HI & Sadock BJ (eds). Comprehensive Textbook of Psychiatry. Williams & Wilkins, Baltimor, 1995, pp 810-817.
2. Grinspoon L & Bakalar JB, Marihuana. In: Lowinson J, Ruiz P & Milman RB, (eds). Substance Abuse: Comprehensive Textbook, (2<sup>nd</sup> ed). Wiliams & Wilkins, Baltimore, 1992, pp 236-246.
3. Shufman E & Witztum E, Cannabis has dangerous implications for mental health. Harefuah, 2000; 138: 410-413.
4. Jones A, Psychiatric effects of cannabis. Br J Psychiatry, 2001; 178: 116-122.
5. Campbell AMG, Evans M, Thomson JLG & al, Cerebral atrophy in young cannabis smokers. Lancet, 1971; 4: 1219-1224.
6. Co BT, Goodwin DW, Gado M & al, Absence of cerebral atrophy in chronic cannabis users. JAMA, 1977; 237: 1229-1230.
7. Kuehnle J, Mendelson JH, Kenneth R & al, Computed tomographic examination of heavy marihuana smokers. JAMA, 1977; 237: 1231-1232.
8. Wilson W, Mathew R, Turkington T & al, Brain morphological changes and early marijuana use: MRI and PET study. J Addict Dis, 2000; 19: 1-19.
9. Heath RG, Fitzjarrell AT, Fontana CJ ET & al, Cannabis sativa: effects on brain function and ultrastructure in rhesus monkeys. Biol Psychiatry, 1980; 15: 657-690.

22. *Brigel P*, Marihuana and cancer risk. *Postgrad Med*, 1999; 105: 33-36
23. *Barsky SH, Roth MD, Kleerup EC & al*, Histopathologic and molecular alteration in bronchial epithelium in habitual smokers of marihuana, cocaine and or tobacco. *J Natl Cancer Inst*, 1998; 90: 1198-1205.
24. *Zhang ZF, Morgenstern H, Spitz MR & al*, Marihuana use and increased risk of squamous cell carcinoma of the head and neck. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 1999; 8: 1071-1078.
25. *aWwengen DF*, Marihuana and malignant tumors of the upper aerodigestive tract in young patients. *Laryngorhinootologie*, 1993; 72: 264-267.
26. *Nahas G & Latour C*, The human toxicity of marihuana. *Med J Aust*, 1992; 156: 495-497.
27. *Almadori G, Palludetì G, Cerullo M & al*, Marihuana smoking as a possible cause of tongue carcinoma in young patients. *J Laryngol Otol*, 1990; 104: 896-899.
28. *Taylor FM*, Marihuana as a potential respiratory tract carcinogen: a retrospective analysis of a community hospital population. *South Medical J*, 1988; 82: 1213-1216.
29. *Fung M, Gallagher C & Machtay M*, Lung and aero-digestive cancers in young marihuana smokers. *Tumori*, 1999; 85: 140-142.
30. *Caplan GA & Brigham BA*, Marihuana smoking and carcinoma of the tongue. Is there an association? *Cancer*, 1990; 66: 1005-1006.
31. *Sidney S, Quesenberry CP JR, Friedman GD & al*, Marihuana use and cancer incidence. *Cancer Causes Control*, 1997; 8: 722-728.
32. *Hall W & Solowij N*, Adverse effects of cannabis. *Lancet*, 1998; 352: 1611-15.
33. *Wenger T, Toth BE, Juaneda C & al*, The effects of cannabinoids on the regulation of reproduction. *Life Sci*, 1999; 65: 695-701.
34. *Mendelson JH, Mello NK, Ellingboe J & al*, Marihuana smoking suppresses luteinizing hormone in women. *J Pharmacol Exp Ther*, 1986; 237: 862-866.
35. *Charles R, Holt S & Kirkham N*, Myocardial infarction and marihuana. *Clin Toxicol*, 1979; 14: 433-438.
36. *Pearl W & Choi YS*, Marihuana as a cause of myocardial infarction. *Int J Cardiol*, 1992; 34: 353-354.
37. *Middleman MA*, Triggering myocardial infarction by marijuana. *Circulation*, 2000; 10: 713.