

# קנביס רפואי - הטוב, הרע, המכוער ומשרד הבריאות

תקציר:

**רקע:** צמח הקנביס מוכר לאנושות מזה אלפי שנים כצמח בעל השפעות מיטיבות כמו שיכון כאבים, ארגעה, מניעת שלשול, הורדת חום וריפוי כיבים. השימוש הרפואי בצמח היה נפוץ למדי עד שנת 1937. בשנה זו נחקק בארצות הברית החוק המגדיר קנביס כסם ואוסר את צריכתו. מאז מוגדר הקנביס סם מסוכן ברוב מדינות העולם וכך גם על פי אמנות האו"ם. למרות זאת, השימוש בקנביס כסם נפוץ מאוד וההערכה היא כי כ-160 מיליון איש צורכים קנביס לפחות פעם אחת בשנה. למרות הגדרתו כסם מסוכן, בשנים האחרונות המחקר על צמח הקנביס מתרחב והולך, ונחשפות והולכות האפשרויות הרפואיות הגלומות בו.

צמח הקנביס מכיל כשישים חומרים פעילים, הידועים כקבוצה בשם "קנבינואידים צמחיים". המוכרים ביותר הם Tetrahydrocannabinol הקרוי בקיצור THC והקנבידיול או בקיצור CBD. אך כאמור קיימים כ-60 רכיבים אחרים שהשפעתם ויחסי הגומלין ביניהם עדיין אינם ידועים לנו.

בגוף היונקים קיימים גם קנבינואידים שהגוף עצמו מייצר ולהם תפקידים רבים ושונים. בין השאר הם אחראים על ויסות מנגנון הכאב בשיתוף עם המערכת האופיואידית. כמו כן הם משתתפים בוויסות התיאבון, משפיעים על מצב הרוח, ומשתתפים בוויסות תהליכים דלקתיים. המערכת האנדוקנבינואידית כוללת את מערכת הסינתזה של האנדוקנבינואידים, את הקולטנים (הרצפטורים) אליהם הם מתקשרים (מהם נחקרו יותר הקולטנים CB1 ו-CB2) ואת האנזימים המפרקים את האנדוקנבינואידים. מכאן נובע, כי ניתן להשפיע על המערכת הקנבינואידית הן על ידי מתן קנבינואידים, והן על ידי ויסות היצירה או הפירוק שלהם.

## תמנע נפתלי

המכון לגסטרואנטרולוגיה ומחלות כבד, מרכז רפואי מאיר, כפר סבא

ר' מאמר מערכת "האם יש מקום לטיפול בקנביס בבעיות רימטיות?" של הוזארד עמיטל ו-מיכאל דור בעמוד 83

**מילות מפתח:**  
:KEY WORDS

קנביס; קנביס רפואי; קנבינואידים סינתטיים.  
Cannabis; Medical cannabis; Synthetic cannabinoids

## הקדמה

**יישומים רפואיים:** קיימים דיווחים רבים של חולים במחלות רבות ושוונות המתארים את השיפור שחל במצבם בעקבות טיפול בקנביס. לנוכח דיווחים אלה, משרד הבריאות בישראל (ומשרדי בריאות במדינות רבות בעולם) מאשר צריכת קנביס למטרות רפואיות. בין השאר מאושר הקנביס עבור חולי סרטן המטופלים בכימותרפיה, לחולי איידס להגברת התיאבון, לחולי טרשת נפוצה להקלה על התכווצויות שרירים וגם לחולי מחלות מעי דלקתיות.

מאז אושר הטיפול בקנביס רפואי במדינת ישראל, עלה מספר המטופלים בו בצורה חדה, וכיום יש כ-30,000 בעלי רישיון. מאידך, דווח על ניסיונות להשיג קנביס מצד מי שאינם זקוקים לו מטעמים רפואיים, כולל אירוע של רופא שנעצר בחשד למתן רישיונות תמורת בצע כסף, וכן דיווחים בעיתונות על "מאכרים" אשר מדריכים אנשים כיצד להתחזות לסובלים מכאב כרוני כדי להשיג קנביס רפואי. קיים קושי לאזן בין מתן הקנביס למי שנזקקים לו, לבין מניעת הניסיונות להשיג קנביס על ידי מי שאין להם צורך רפואי אמיתי. קושי זה מחמיר אף יותר עקב מיעוט המחקרים המבוקרים אשר יגדירו באילו מצבים ובאילו מינונים הטיפול בקנביס אכן מועיל.

## מינון ואופן הצריכה

ניתן לצרוך קנביס רפואי במספר אופנים: השימוש בצמח עצמו, בין בעישון, בשמן או כתוספת למאכל, הוא הנפוץ ביותר. יש להביא בחשבון כי הצמח עצמו מכיל קנבינואידים רבים שלא כולם ידועים לנו. כמו כן, קיימים זנים שונים של הצמח עם תכולה שונה של קנבינואידים בכל זן וזן, אף באותו הזן ייתכנו שינויים בריכוז הקנבינואידים עקב תנאי גידול שונים. מצב זה מקשה מאוד על הערכת יעילות הטיפול בקנביס, שכן אין מדובר בתרופה עם הרכב אחיד וידוע.

Sativex הוא תכשיר מסחרי המכיל תמצית של הצמח הניתנת בריסוס דרך הפה לספיגה דרך הריריות, והוא מאושר לטיפול בישראל בהוריה של עוויתות שרירים. בנוסף קיימים קנבינואידים סינתטיים המאושרים לטיפול במספר מדינות: ה-Dronabinol וה-Nabilone, שהם אנלוגים סינתטיים של THC.

קנבינואידים סינתטיים אחרים שאינם בטיפול רפואי, הם חומרים בעלי הרכב כימי שונה שאינם דומה ל-THC ובעלי אפיניות גבוהה לקולטן CB1. מאחר שחומרים אלה הם בעלי זיקה חזקה לקולטן, הם גורמים לתופעות מרכזיות כגון אופוריה ועל כן הם מבוקשים בתור "סמי פיצוציות". למעשה הם סמים לכל דבר ואין להם מקום בטיפול הרפואי [1].

ככל שמתרחב הטיפול בקנביס רפואי, כך גובר החשש מפני הסיכון הכרוך בטיפול זה. השפעות לוואי ידועות של קנביס כוללות עילזון (אופוריה), חרדה, פראנויה, פגיעה בזיכרון, וכן תסמינים גופניים כגון יובש בפה, שגשון (אטקסיה), קושי במיקוד הראייה, חוסר קואורדינציה וטכיקרדיה. בנוסף, קיים חשש מפני הנזק הכרוך בעישון, גם אם אין זה עישון טבק. בחיות מעבדה דווח, כי טיפול בקנביס פוגע בפוריות הן בזכרים והן בנקבות. בנקבות הנחשפות לקנביס הפגיעה נגרמת בעיקר עקב חוסר קליטה של העובר ברחם, ואילו בזכרים קיימת פגיעה באיכות הזרע [8].

במחקרים שנבדק בהם טיפול ממושך בקנביס, הודגמה ירידה במוליכות עצבית [9] ובתפקוד קוגניטיבי בקרב צורכים כבדים שהחלו לצרוך קנביס לפני גיל 18 שנים [10]. לעומת זאת, במחקר אחר שנבדק בו תפקודים קוגניטיביים בצורכי קנביס כבדים אשר נמנעו משימוש בו במשך 25 ימים לפני המחקר, לא הודגמה כל ירידה בתפקודים קוגניטיביים. מסקנת החוקרים הייתה, כי אומנם בזמן הצריכה של קנביס תיתכן פגיעה קוגניטיבית מסוימת, אך פגיעה זו הפיכה עם הפסקת הטיפול [11].

בניגוד לאמונה הרווחת, בקרב צרכנים רבים התמכרות לקנביס היא תופעה ממשית. במחקר שנערך באוסטרליה נבדקו 722 צרכני קנביס שאותרו מתוך מדגם מייצג של אוכלוסייה כללית. בוצעה הערכה: האם צרכני הקנביס בקבוצה זו עונים על קריטריונים של התמכרות לקנביס כפי שהוגדרו ב־DSM-IV. נמצא כי בין הצורכים הקבועים של קנביס, 31% ענו על קריטריונים של תלות או שימוש לרעה בקנביס, כאשר המדדים הנפוצים ביותר היו כישלון בניסיונות להקטנת המינון וצריכה נשנית במצבים מסוכנים כגון נהיגה. שיעור של 30% דיווחו גם על תסמיני גמילה שגרמו להם לצרוך קנביס גם בזמן שלא התכוונו לכך. Shoenfeld וחב' [12] דיווחו על השוואה בין טיפולים שונים לגמילה מהתמכרות לקנביס. המחקר נערך בקרב 59 נכללים, אשר המשותף לכולם היה קושי להיגמל מהתלות בקנביס למרות רצונם לעשות כן, ותוצאותיו רק מדגישות את העובדה כי התמכרות לקנביס קיימת והטיפול בה אינו קל. מאידך, איש מהנכללים במחקר לא צרך קנביס רפואי.

במטה אנליזה שנבדק בה הסיכון לפתח פסיכוזה כתוצאה מצריכת קנביס, הוכללו 35 מחקרים איכותיים שנבחרו לאחר סקירה של 4,804 מאמרים [13]. נמצא כי הסיכון היחסי של מי שצורך קנביס לפתח פסיכוזה הוא 1.41 (95% CI 1.20–1.65), וכי סיכון זה עומד ביחס ישר למינון הקנביס. עם זאת כל המחקרים כללו אנשים שצרכו גם סמים אחרים. במחקרים שהצליחו להפריד בהם בין השפעות נמצא, כי כאשר מנטרלים את השפעה של סמים אחרים, הסיכון לפסיכוזה במי שצורך קנביס נמוך יותר [14].

במטה אנליזה אחרת נבדקו השפעות לוואי אך ורק באנשים שצרכו קנביס רפואי ולא צרכו סמים אחרים. נסקרו 31 מחקרים שבהם נכללו בסך הכול 1,932 מטופלים שדיווחו על 4,615 השפעות לוואי קלות כגון סחרחורת, ו־164 על השפעות לוואי שהוגדרו קשות. השפעות הלוואי הקשות כללו התלקחות של טרשת נפוצה, הקאות וזיהום בדרכי השתן. הרושם המתקבל הוא כי למרות הגדרתו כסם, הסיכון של צריכת קנביס רפואי במנותק מסמים אחרים ואלכוהול אינו גדול, בעיקר אם שוקלים מולו את השפעות הלוואי של תרופות אחרות כגון סטרואידים.

### קנביס ומערכת העיכול

קולטנים לקנביס, הן מסוג CB1 והן מסוג CB2, נמצאים בכל חלקי מערכת העיכול כולל בלבלב, כבד, קיבה, מעי דק וכרכשת ("מעיי גס").

לאחרונה, קיבלנו תזכורת מכאיבה על חשיבות המערכת הקנבינואידית והזהירות שיש לנקוט כאשר מנסים לשנות אותה. במחקר שהתקיים בצרפת ובו טופלו 90 מתנדבים בריאים בתרופה המעכבת את האנזים האחראי על פירוק האנדוקנבינואידים, אנזים הקרוי FAAH fatty acid amid hydrolase, נפטר נכלל אחד מבין 90 נכללים בניסוי, וחמישה נוספים נמצאים במצב רפואי קשה. אירוע טרגי זה ממחיש שוב כמה מעט ידוע לנו על המערכת הקנבינואידית ועד כמה יש להיזהר כאשר מפעילים עליה מניפולציות פרמקולוגיות. ידוע, כי קנבינואידים משפיעים על התיאבון וגורמים לעלייה במשקל, וזאת דרך הקולטן CB1 בהיפותלמוס ובמערכת הלימבית [2]. ההשפעה על עלייה במשקל נובעת לא רק מצריכת מזון מוגברת, אלא גם משינוי בחילוף החומרים [3]. לנוכח מגיפת ההשמנה הקיימת כיום עלתה השאלה: האם דיכוי המערכת הקנבינואידית יביא להפחתה במשקל. שלושה מחקרים מבוקרים גדולים שנערכו עם האנטגוניסט לקנבינואידים Rimonabant העלו, כי נטילתו הביאה לירידה משמעותית, אם כי לא גדולה, במשקל ובהיקף המותניים, וכן לשיפור בפרופיל השומנים בדם [4]. יחד עם זאת, התרופה גרמה לדיכאון קשה שהצריך הפסקת הטיפול. מהצד השני של הגברת התיאבון נערכו מחקרים על מתן THC לחולי איידס, שהעלה שיפור בתיאבון ובצריכת המזון בחולים אלה [5]. בחולי סרטן המקבלים כימותרפיה, הביא טיפול בקנביס לשיפור בכאבים, בהקאות ובחוסר התיאבון [5]. במטה אנליזה שנערכה על 1,366 מטופלים נמצא, כי קנבינואידים יעילים במניעת הקאות מעט יותר מהתרופות המקובלות, אך מתן קנבינואידים כרוך היה גם ביותר השפעות לוואי, בעיקר אופוריה, סחרחורת, הזיות ופרנויה. מסקנת החוקרים הייתה, כי עקב השפעות הלוואי שהודגמו במחקר, מוטב לרשום קנבינואידים רק עבור חולי סרטן המטופלים בכימותרפיה – כאשר ההשפעה המרכזית של קנבינואידים על מצב הרוח מהווה השפעת לוואי רצויה [6]. בכל המחקרים מדווח באופן עקבי גם על שיפור בשינה [4], וייתכן כי בעתיד נראה גם פיתוח של קנבינואידים לטיפול בהפרעות שינה. בסין ובמזרח התיכון הקדום הטיפול בקנביס היה מקובל להקלה בכאבים. במחקרים רבים הודגמה השפעה מיטיבה של קנביס על כאב [4], דרך קולטנים מסוג CB1 במוח, בעמוד השידרה ובמערכת העצבים ההיקפית, ודרך קולטנים מסוג CB2, המעורבים בעיקר בכאב שמקורו בתהליכים דלקתיים.

המערכת הקנבינואידית ממלאת תפקיד מפתח בהתהוות תהליכים דלקתיים ובריסוסם. קולטנים לקנבינואידים מסוג CB2 קיימים על גבי תאים של מערכת החיסון, והביטוי שלהם מוגבר בתהליכים דלקתיים כגון מתן של LPS. במחלות דלקתיות דווח על הקלת הכאבים בחולי דלקת מיפרקים שגרונתית שטופלו בנגזרת של קנביס רפואי [5]. במודלים של מחלת מעי דלקתית בחיות מעבדה נמצא, כי רמות קנבינואידים ברקמה המודלקת היו גבוהות יותר וכי מתן אגוניסטים או מעכבי פירוק של קנבינואידים הביא לשיפור בדלקת [5].

לגבי מערכת העצבים המרכזית, מדווח על הטיפול בקנביס בחולי טרשת נפוצה להקלה על התכווצויות שרירים, כאב ורעד [5]. במחלות נירולוגיות אחרות כמו כאב כרוני, הפרעות דיסטרוניות ותסמונת טורט, דווח על הקלה בתסמינים בעקבות טיפול בקנביס רפואי [6]. במצבים של נזק איסכמי למוח נמצא, כי מתן קנבינואידים מקטין את גודל האיזור הפגוע ואת חומרת הנזק בחיות מעבדה, אף כאשר החומר ניתן 180 דקות לאחר שכלי הדם נחסמו [7]. במחקרים רפואיים נבדקת בנוסף השפעת הקנביס במחלת פרקינסון והפרעות תנועה אחרות, במחלת לב איסכמית, בגנחת הסימפונות, בברקית ומחלות נוספות [4].

נתונים מ-127 חולי מחלות מעי דלקתיות אשר צורכים קנביס רפואי. נמצא במחקר, כי המינון הממוצע שנצרך הוא 30 גרם בחודש, כי רוב המטופלים צורכים מינון קבוע במשך שנים, וכי צריכת הקנביס הביאה לשיפור באיכות החיים וליכולת תפקוד טובה יותר. בעוד שטרם צריכת הקנביס רק 51% מהמטופלים עבדו במשרה מלאה, הרי שעם נטילת קנביס עלה מספר זה ל-61% [22]. מכל הנתונים הללו ניתן להסיק, כי צריכת קנביס רווחת בקרב חולי מחלות מעי דלקתיות, אשר מדווחים על שיפור ניכר בתסמינים. אולם אין בינתיים כל הוכחה לכך שקנביס מביא לשיפור אובייקטיבי בתהליך הדלקתי עצמו.

לנוכח התועלת הצפויה מצריכת קנביס רפואי, מופעל לחץ גדול מצד מטופלים רבים להסדיר את צריכתו. אולם קיים קושי ניכר בהגדרת המצבים שבהם ראוי לצרוך קנביס רפואי, עקב מיעוט המחקרים המבוקרים. כמו כן, עקב הגדרתו של הקנביס כסם לפי פקודת הסמים ואמנות האו"ם, קיים צורך בפיקוח קפדני של ייצור הקנביס וחלוקתו למטופלים. מסקירת המצב כיום, ברור כי יש להסדיר בצורה ברורה יותר את הצריכה של קנביס רפואי, כאשר האפשרויות המסתמנות הן חלוקה דרך בתי מרקחת, בדומה לכל תרופה אחרת לעומת חלוקה על ידי המגדלים [17].

לסיכום הידוע לנו עד כה, מאחר שהמערכת הקנבינואידית מעורבת בתהליכים רבים מאוד בגוף, קנבינואידים הם חומרים בעלי פוטנציאל טיפולי וריפויי רחב מאוד. הפיתוי לשימוש במריחואנה רפואית גדול לנוכח התגובה המהירה הנצפית לעיתים קרובות, ולא פחות מכך – לנוכח השיפור המהיר בתחושתם הכללית של המטופלים [23]. יחד עם זאת, יש להקפיד ולהפריד בין תחושת העילזון (האופוריה) שהסם גורם לבין השיפור האמיתי במצב המחלה אם יש כזה, ויש לדעת לחדול מן הטיפול אם לא הושגה המטרה האמיתית של שיפור במצבו האובייקטיבי של החולה. לא פחות מכך, יש להיזהר מזליגה של הסם לאנשים שאינם זקוקים לו מסיבות רפואיות.

מאידך, העובדה שזהו סם פסיכואקטיבי על כל המשמעויות הכרוכות בכך, אינה צריכה להרתיע אותנו מלנסות למצות את הפוטנציאל הטיפולי האפשרי הגלום בו. עבודת מחקר רבה עוד לפנינו בטרם נמצא ונבין את האפשרויות הגלומות בקנביס לצרכים רפואיים. ●

**מחבר מכותב: תמונע נפתלי**

המכון לגסטראונטרולוגיה ומחלות כבד  
מרכז רפואי מאיר, רחוב טשרניחובסקי 56, כפר סבא  
טלפון: 09-7472580  
פקס: 09-7472725  
דוא"ל: Timna.naftali@clalit.org.il

קולטנים אלה נמצאים במערכת העצבים האנטרית, בתאי פלסמה ובמאקרופגים [15]. קנבינואידים גורמים להאטה בהתרוקנות הקיבה, האטה בתנועתיות המעי הדק והכרכשת ("המעי הגס"), ירידה בהפרשות לתוך חלל המעי וירידה במספר תאי הדלקת [17,16]. מכאן ניתן להבין מדוע מתן קנבינואידים יכול להועיל במחלות מעי דלקתיות, ואכן קיימים דיווחים רבים על חולים במחלות אלה אשר נעזרים בקנביס כדי להקל על סבלם.

במחקר שתושאלו בו 2 מיליון חולי מחלות מעי דלקתיות והושוו ל-2 מיליון אנשים בריאים, נשאלו הנחקרים האם הם צורכים קנביס, באיזה גיל החלו את הצריכה ובאיזו תדירות. נמצא, כי חולי מחלות מעי דלקתיות צורכים קנביס בשיעור גבוה יותר (67% לעומת 60% מקבוצת הבקרה) מתחילים את הצריכה בגיל צעיר יותר (15±3 לעומת 19±2.5, בהתאמה), ושיעור גבוה מהם מעשנים יותר משלוש סיגריות קנביס ביום (65% לעומת 20%) [16].

במחקר שנערך בו מעקב אחר 313 חולי מחלות מעי דלקתיות נמצא, כי 17.6% מהם צרכו קנביס כדי להקל על תסמיני המחלה. 83% דיווחו על הקלה בכאבים, ובנוסף דווח גם על שיפור בעוויתות בטניות (73%), כאבי מיפרקים (48%) ושלוש (28%). צריכת קנביס רפואי הייתה גורם מנבא חזק לצורך בנייתו בעתיד כשלעצמו היה הגורם לניתוח או שמא החולים הקשים יותר הם אלה שזקקו יותר לקנביס, נותרה פתוחה [17].

במחקר שנערך בו מעקב אחר 291 חולי מחלות מעי דלקתיות שצרכו קנביס נמצא, כי כ-30% מהם פיתחו השפעות לוואי כגון חרדה, מחשבות שווא ודפיקות לב. שכוחות גבוהה כזו של השפעות לוואי לא נצפתה באף מחקר אחר, וייתכן כי מקורה בכך שרוב החולים צרכו קנביס מסיבות שאינן רפואיות [18].

ערכנו מחקר תצפית שבמהלכו עקבנו אחר 30 חולי מחלת קרוהן אשר טופלו בקנביס רפואי באישור משרד הבריאות. המטופלים דיווחו על שיפור ניכר בתסמינים, עם ירידה במדד פעילות המחלה HBI מ-14±6.7 לפני צריכת הקנביס ל-7±4.7 אחריו. רוב הנחקרים צרכו את הקנביס בעישון והכמות הממוצעת שנצרכה הייתה כ-1 גרם ביום [19].

כל המחקרים לעיל הם מחקרי תצפית רטרוספקטיביים. קיים רק מחקר מבוקר אחד פרוספקטיבי כפול סמיות, שבו הושווה מתן קנביס רפואי למתן אינבו. במחקר הוכללו 21 מטופלים שקיבלו סיגריות שהכילו קנביס רפואי או אינבו, מדד פעילות המחלה במטופלים פחת ל-152±109 לעומת 143±306 בקבוצת הבקרה (p = 0.028) ו-5 מתוך 11 החולים שטופלו בקנביס נכנסו להפוגה מלאה [20]. לא נצפה שיפור במדדי הדלקת כמו CRP. במחקר מקביל שנבדק בו מתן קנבידיול בלבד, לא הודגם שיפור במדד פעילות המחלה [21]. במחקר תצפית נוסף נאספו

**ביבליוגרפיה**

<p>1. Berkovitz R, Arieli M &amp; Marom E, <i>Synthetic cannabinoids, the new "legal high" drugs</i> Harefuah, 2011; 150:884-7, 937.</p> <p>2. Berry EM &amp; Mechoulam R, <i>Tetrahydrocannabinol and endocannabinoids in feeding and appetite.</i></p>	<p>Pharmacol Ther, 2002;95:185-190.</p> <p>3. Greenberg I, Kuehnle J, Mendelson JH &amp; Bernstein J, <i>Effects of marijuana use on body weight and energy intake in humans.</i> Psychopharmacology 1976;49:79-84.</p>	<p>4. Pacher P, Batkai S &amp; Kunos G, <i>The Endocannabinoid System as an Emerging Target of Pharmacotherapy.</i> Pharmacological Reviews, 2006;58:389-462.</p> <p>5. Baker D, Pryce G, Giovannoni G &amp; Thompson AJ, <i>Therapeutic potential</i></p>	<p>of cannabis. <i>Lancet Neurol</i>, 2003; 2: 291- 298.</p> <p>6. Williamson EM &amp; Evans FJ, <i>Cannabinoids in Clinical Practice. Drugs</i>, 2000; 60: 1303-1314.</p> <p>7. Vered M, Bar-Joseph A, Belayev L &amp; Berkovich Y, and Biegon A. <i>Anti-ischemia activity of HU-</i></p>
--	---	--	---

- 211, a non-psychotropic synthetic cannabinoid. *Acta Neurochir Suppl*, 1994;60:335-337.
8. Battista N, Pasquariello M, Di Tommaso M & Maccarrone M, Interplay Between Endocannabinoids, Steroids and Cytokines in the Control of Human Reproduction. *Journal of Neuroendocrinology*, 2008; 20 (Suppl 1):82-89.
  9. Zalesky A, Solowij N, Yucel M & al, Effect of long- term cannabis use on axonal fiber connectivity. *Brain*, 2012; 135: 2245-2255.
  10. Meier MH, Caspi A, Ambler A & al, Persistent cannabis users show neuropsychological decline from childhood to midlife. *Proc Natl Acad Sci, USA*, 2012; 109:E2657-E2664.
  11. Schreiner AM & Dunn ME, Residual effects of cannabis use on neurocognitive performance after prolonged abstinence: a meta-analysis. *Exp Clin Psychopharmacol*, 2012; 20: 420-429
  12. Shoenfeld N, Bodnik D, Rosenberg O & al, Six-month follow-up study of drug treatment in Cannabis addiction: Four drugs comparison study. *Harefuah*, 2011;150:888-92:937.
  13. Moore TH, Zammit S, Lingford-Hughes A & al, Cannabis use and risk of psychotic or affective mental health outcomes: a systematic review. *Lancet*, 2007;370:319-28.
  14. McGee R, Williams S, Poulton R & Moffitt T, A longitudinal study of cannabis use and mental health from adolescence to early adulthood. *Addiction*, 2000; 95: 491-503.
  15. Izzo AA & Sharkey KA, Cannabinoids and the gut: new developments and emerging concepts. *Pharmacol Ther*, 2010; 126: 21-38.
  16. Weiss A & Friedenberg F, Patterns of cannabis use in patients with Inflammatory Bowel Disease:A population based analysis. *Drug Alcohol Depend*, 2015;156:84-9.
  17. Storr M, Devlin S, Kaplan GG & al, Cannabis use provides symptom relief in patients with inflammatory bowel disease but is associated with worse disease prognosis in patients with Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*, 2014;20:472-80.
  18. Lal S, Prasad N, Ryan M, Tangri S & al, Cannabis use amongst patients with inflammatory bowel disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2011; 23: 891-896.
  19. Naftali T, Lev LB, Yablecovitch D & al, Treatment of Crohn's disease with cannabis: an observational study. *Isr Med Assoc J*, 2011; 13: 455-458.
  20. Naftali T, Bar-Lev Schleider L, Dotan I & al, Cannabis induces a clinical response in patients with Crohn's disease: a prospective placebo-controlled study. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2013; 11: 1276-1280.
  21. Naftali T, Mechulam R, Gabay G & al, Low dose cannabidiol treatment does not affect active Crohn's disease. DDW Conf, Orlando, May 19-21, 2013, No 983.
  22. Naftali T, Barlev Schlieder L, Hirsch J & al, Cannabis use patterns in patients with IBD. To be presented in the ECCO conference, Amsterdam, March 2016.
  23. Gerich ME, Isfort RW, Brimhall B & Siegel CA, Medical Marijuana for Digestive Disorders: High Time to Prescribe? *Am J Gastroenterol*, 2015; 110:208-214.