

ПОЗВОЛЯВА ЛИ СЪВРЕМЕННИЯТ ХИМИЧЕН АНАЛИЗ ИДЕНТИФИЦИРАНЕТО НА ПАСИВНИТЕ ПУЩАЧИ НА КАНАБИС

Станила Стоева

*Катедра по фармакология, токсикология и фармакотерапия,
Факултет по фармация, Медицински университет – Варна*

DOES MODERN CHEMICAL ANALYSIS ALLOW THE IDENTIFICATION OF PASSIVE CANNABIS SMOKERS?

Stanila Stoeva

*Department of Pharmacology, Toxicology and Pharmacotherapy, Faculty of Pharmacy,
Medical University of Varna*

РЕЗЮМЕ

Канабисът продължава да бъде най-масово употребяваният наркотик в световен мащаб. Това повишава риска от позитивиране на наркотичните тестове при индивиди, изложени на вторична експозиция. Поради тази причина цел на настоящата работа беше изясняването на възможностите на съвременния токсикохимичен анализ да разграничи биологичните проби, принадлежащи на пасивни пушачи на канабис.

Алгоритъмът, чрез който се мониторира наркотичната употреба днес, включва последователното провеждане на скринингови и доказателствени аналитични методи. Чрез първите се извършва филтриране на евентуално употребяващите наркотици лица, а чрез вторите се потвърждава категорично надеждността на получените резултати.

Заради своите кинетични особености основният психоактивен компонент на марихуаната Δ^9 -tetrahydrocannabinol (THC) понякога бива заменян като целеви аналит от някой от своите метаболити. В урината, която се явява най-често изследваният тип биологична матрица, е практика да се определя количеството на нефармакологично активния 11-нор-9-карбокси- Δ^9 -тетрахидроканбинол. Установено е, че при пасивни пушачи неговите концентрации не надвишават 50 ng/mL при наркотичния скрининг и 15 ng/mL при провеждане на потвърдителен анализ. Като алтернатива могат да бъдат изследвани THC и/или негови метаболити в кръв, коса, слюнка и други.

ABSTRACT

Cannabis continues to be the most widely used drug worldwide. This increases the risk of positive drug tests in individuals with a secondary exposure. For this reason, the aim of the present work was to clarify the possibilities of modern toxicochemical analysis to distinguish the biological samples of passive smokers of cannabis.

The algorithm by which drug use is monitored today includes the sequential implementation of screening and evidentiary analytical methods. Through the former, possible drug users are filtered, and through the latter, the reliability of the obtained results is categorically confirmed.

Due to its kinetic characteristics, the main psychoactive component of marijuana, Δ^9 -tetrahydrocannabinol (THC), is sometimes replaced as a target analyte by one of its metabolites. In urine, which is the most frequently studied type of biological matrix, it is practice to determine the amount of non-pharmacologically active 11-nor-9-carboxy- Δ^9 -tetrahydrocannabinol. It has been established that in passive smokers its concentrations do not exceed 50 ng/mL in drug screening and 15 ng/mL in confirmatory analysis. Alternatively, THC and/or its metabolites can be tested in blood, hair, saliva, and others.

The analytical tools of the XXI century allow the identification of individuals exposed to the psychoactive agent THC in a passive way. This does not, however, negate the personal responsibility of each individual to avoid playing the role of a passive smoker.

Keywords: cannabis, marijuana, passive smoking, toxicological analysis

Аналитичният инструментариум на XXI в. позволява идентифицирането на индивиди, подложени на експозиция с психоактивния агент ТНС по пасивен начин. Това обаче не отхвърля личната отговорност на всеки индивид да не допуска да играе ролята на пасивен пушач.

Ключови думи: Канабис, марихуана, пасивно пушене, токсикохимичен анализ

УВОД

„Марихуана“ е общоприетото наименование на наркотичната смес от изсушени листа, стъбла и цветове на растението канабис (най-често от видовете *sativa* и *indica*) (25). Обикновено се пуши под формата на цигари (понякога смесена с тютюн), лули или вейп устройства, като може да се приема и перорално чрез приготвяне на чай или сладкарски изделия (9,33). Марихуаната съдържа 61 вида канабиноиди, като основният психоактивен компонент е Δ^9 -тетрахидроканабинол (Δ^9 -tetrahydrocannabinol, ТНС) (7,34).

Според последния доклад на Службата на ООН за наркотиците и престъпността броят на употребяващите канабис продължава да расте повсеместно. Така той остава най-широко използваният наркотик в света. Изчислено е, че през 2020 г. над 209 милиона души (4% от световното население) на възраст 15÷64 години са използвали субстанцията през последните 12 месеца (40). Още по-притеснителна е нарастващата употреба на марихуана сред юношите, тъй като ранното начало на прием оказва пагубно влияние върху все още развиващия се мозък (40). В България канабисът също се явява най-често употребяваното незаконно психоактивно вещество, в това число и от страна на младите хора (1).

Съществуват две хипотези относно механизма на действие на канабиноидите. Според едната ТНС се свързва неспецифично с клетъчни и органелни мембрани в мозъка, смущавайки тяхната проводимост (36). Втората и по-застъпена хипотеза предполага, че ТНС взаимодейства със специфични G-протеин свързани канабиноидни рецептори (CB_1 и CB_2) в централната и периферната нервна система (38). В резултат се наблюдават еуфория, седация, промени във възприятията за време и пространство. Нарушават се паметта, вниманието, фината моторика и способността за бързо реагиране (26). Съобщават се още паника и параноични реакции (16). Тъй като промените в поведението са предпоставка за застраша-

ване живота на околните (например при шофиране), както и на самия консуматор, канабисът е един от основните обекти на анализ от страна на съдебната и клиничната токсикология (21).

В резултат на нарастващия интерес към приложението на канабис за медицински и развлекателни цели в някои държави е налице тенденцията на либерализиране политиките относно неговото притежание и употреба (20,41). От друга страна, все по-масовото използване на марихуана, както и свързаният с това риск от налагане на ограничителни мерки, повдигат въпроси относно възможността за позитивиране на наркотичните тестове при т. нар. пасивно пушене. Ето защо цел на настоящата работа беше да се проучат възможностите на съвременния токсикологичен анализ да разграничи експозицията на марихуана, протекла без активното участие на даден индивид.

МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ

Настоящият обзор е изготвен чрез преглед на литературата в базите данни PubMed, Google Scholar и Science Direct. Критериите за подбор на научни статии включваха:

- Пълнотекстов формат на материала;
- Наличие на информация относно скрининга на употреба на марихуана при пасивни и активни пушачи;
- Наличие на информация относно доказателствените методи за анализ на марихуана и/или нейните метаболити в човешки биологични проби при пасивни и активни пушачи.

Допуснатите материали бяха на български или английски език, като не бяха хронологично ограничени.

РЕЗУЛТАТИ И ОБСЪЖДАНЕ

Токсикохимичният анализ на канабиноиди намира приложение при прилагането им с меди-

цински цели, както и при контрола на наркотичната злоупотреба сред населението. Необходимост от такъв тип изследвания може да възникне при шофьори; на работното място при хора, чиито професии изискват висока концентрация и внимание; при спортисти; при лица участващи в рехабилитационни програми и други (17,35). В практиката токсикохимичният анализ на наркотични вещества се осъществява чрез последователно протичащи скринингови и доказателствени методи. Първите имат за цел да филтрират евентуално употребяващите наркотици индивиди. Обикновено те се основават на имуноаналитични техники, позволяващи експресното определяне на канабиноиди в урина, кръв, слюнка, коса или други биологични матрици (42). Високият риск от възникване на фалшиви резултати налага последващото анализиране на положителните проби с по-чувствителни и специфични методи като хроматография (газова или течна), най-често в съчетание с мас-детекция (39). С доказателствена и съдебна стойност са само резултатите от потвърдителния анализ (2,3).

Предвид честата употреба на канабис, възникването на положителни резултати, без да е налице първична консумация на наркотика, може да се превърне в правен проблем, особено в професионален контекст, както и при шофиране на моторни превозни средства. Пасивната експозиция се определя като „наличието на канабиноиди в телесните течности на неупотребяващите, които са били пасивно изложени на дим от марихуана“ (10). Възможността за нейното идентифициране от страна на програмите за тестване на наркотици следва да предотврати несправедливото уличаване на даден индивид, както и опитите за заобикаляне на закона от действително злоупотребяващите лица. За да бъде възможно това, е необходимо детайлното познаване на фармако- и токсикокинетиката на ТНС.

Растителният прекурсор на ТНС е лишена от психотропни ефекти $\Delta 9$ -тетрахидроканабинолова киселина (ТНС-А). Нейното термично декарбоксилиране води до получаването на ТНС (24). Приет чрез вдишване, той се абсорбира бързо в белите дробове, достигайки пик на плазмената си концентрация още преди изпушването на цяла цигара с марихуана (до 10 минути). Поради високата си липофилност ТНС бързо се разпределя в мастната тъкан, черния дроб, белия дроб, мозъка, мускулите и далака, което по-късно е последвано от преразпределение обратно в централния компартмент. ТНС подлежи на микрозомално хидроксилиране в черния

дроб. Това води до получаването на друг психоактивен метаболит - 11-хидрокси- $\Delta 9$ -тетрахидроканабинол (11-ОН-ТНС). 11-ОН-ТНС се окислява до фармакологично неактивния продукт 11-нор-9-карбокси- $\Delta 9$ -тетрахидроканабинол (ТНС-СООН), подлежащ на глюкурониране. ТНС се елиминира бавно (>30 дни при хронична употреба), главно под формата на киселинни метаболити, екскретиращи се предимно чрез фецеса (60%–80%). В урината основен метаболит е ТНС-СООН-глюкуронид, като в значително по-малка степен се откриват ТНС-СООН (<4%), непроменен ТНС, както и следи от други глюкуронови метаболити (23).

Процесът на пушене води до пиролитично разграждане на приблизително 30% от общото съдържание на ТНС в канабиса. Около 20%–37% се доставят на активния потребител чрез погълнатия дим. Останалите до 50% се освобождават в околната среда под формата на страничен дим (30,32). Следователно неволната експозиция на ТНС може да стане вторично чрез неговото вдишване, както и чрез отлагането му върху косата, кожата, дрехите и околните повърхности (третично) (8). По този начин значително количество ТНС може да бъде абсорбирано от пасивните пушачи и след това да бъде метаболизирано и екскретирано точно както при активните потребители. При това е възможно да се наблюдават ефекти върху поведението и психомоторните умения (11,12,22). Разбира се, нивата на експозиция зависят от множество фактори - продължителност и честота на излагане на дима, концентрации на канабиноиди във въздуха, размер на помещението, брой на заобикалящите активни пушачи, антропометрични особености и индивидуална чувствителност към марихуана на пасивния пушач и др. (13,28). Отделно през последните десетилетия сме свидетели на значително повишени нива на ТНС в растителните дроги поради селекцията на специални сортове семена, както и усъвършенстването в начините на отглеждане на закрито (8). Следователно колкото по-висока е ефективността на канабиса, толкова по-голям е потенциалният риск от положителни резултати при тестването на пасивни пушачи.

Коректното интерпретиране на резултатите от токсикохимичния анализ насочва вниманието към доброволното и съзнателно позволение от страна на човек да бъде изложен на дим от канабис, във високи дози, за дълги периоди и в затворено пространство, така че да абсорбира детектируеми количества от психоактивния агент ТНС. Следователно от криминалистична глед-

на точка концепцията за пасивно пушене трябва да включва елемент на нежелана експозиция. За да се даде възможност нейното разграничаване от активното пушене, американските и европейските власти са идентифицирали специфични биомаркери и гранични концентрационни нива за различни видове биологични проби (8):

- **Урина** - Що се отнася до тестването на наркотична употреба, урината е матрица на избор поради възможността за откриване на ТНС-СООН и неговия конюгиран метаболит за дълъг период от време. Подобренятия в чувствителността и специфичността на имуноанализите в последните години позволяват залагането на още по-ниски граници на откриване, респективно на разграничаване на активното от пасивното пушене. Във връзка с това е въвеждана гранична стойност от 50 ng/mL, която да свидетелства за активна наркотична експозиция, тъй като това са нива, които не следва да се достигнат при пасивно дишане (4,18). При потвърдителния анализ тази стойност е още по-ниска - 15 ng/mL (27,37). В допълнение, за да се повиши надеждността на получените резултати, се препоръчва изчислението на концентрацията на ТНС-СООН да става при нормализация спрямо концентрацията на креатинин в урината (15).
- **Кръв** - Двама основни метаболита, откриваеми в най-висока степен в кръв след пасивна експозиция, са ТНС-СООН и неговият глюкуронид (10). Въпреки че радиоимуноаналитично може да бъде определен ТНС (при граница на откриване от 3 ng/mL), често са необходими високочувствителни и по-точни методи поради риска от кръстосана реактивност, както и бързото му разпределение в тъканите. Според Fabritius et al. (2014) кръвни нива над 40 ng/mL свободен ТНС-СООН силно предполагат редовна консумация на канабис (14).
- **Слюнка** - Тъй като това не е основен път на екскреция, концентрацията на метаболитите е в толкова ниски порядъци, че този тип проби се използват по-рядко за провеждането на скрининг. ТНС се детектира в слюнката за много кратък интервал от време, непосредствено след пушене. ТНС-ОН и ТНС-СООН се откриват в слюнката само след доброволна консумация, поради което се считат за надеждни маркери за активна употреба (2,29).

- **Коса** - Наличието на ТНС и ТНС-А в косата показва, че субектите живеят или работят в среда, замърсена с канабис. Откриването на ТНС-СООН е аргумент за редовна активна употреба на канабис (5,19). За количествено определяне на канабиноидите в косата обаче са необходими аналитичните методи, способни да детектират количества от порядъка на фемто- до пикограми стойности на милиграм коса (8).

Към изложените данни следва да се вземе под внимание фактът, че ТНС в страничния дим се освобождава главно като аерозолни частици, чиято концентрация бързо и в голяма степен се разрежда с потока на околния въздух (31). В допълнение, освен че се свързва с повърхности от стъкло и пластмаса, той се разлага лесно под действието на факторите на околната среда (топлина или светлина) (38). Следователно значими за анализа концентрации при пасивно пушене могат да са налице при много екстремни условия на замърсяване на околната среда, които трудно могат да останат незабелязани от изследвания индивид.

ИЗВОДИ

Фармако- и токсикохимичните особености на ТНС превръщат интерпретирането на токсикохимичните резултати в истинско предизвикателство. Въпреки това съвременните аналитични техники позволяват отсяването на пасивни от активни пушачи, като урината се явява най-често предпочитана матрица за анализ. Независимо от това лична отговорност на всеки индивид е да не допуска да бъде изложен на експозицията на психотропния агент ТНС.

ЛИТЕРАТУРА

1. Асоциация „Солидарност“. Национална информационна линия за наркотиците, алкохола и хазарта. Какво са хашиш и марихуана? <https://www.drugsinfo-bg.org/azbuka-na-narkoticite/kanabis/kakvo-sa-hashishi-marihuana/> (Accessed Aug 24, 2023).
2. Атанасов В. Експертиза на употребата на алкохол и наркотични вещества от участниците в пътното движение. В: Атанасов В, ред. Съдебна токсикология. Принципи и практика. София: Военномедицинска Академия; 2020. стр. 79-144.
3. Атанасов В. Токсикохимичен анализ за целите на спешната медицина и клиничната токсикология. В: Атанасов В, ред. Съдебна токсикология. Принципи и практика. София: Военномедицинска Академия; 2020. стр. 11-78.

4. Anderson LA, Can a Drug Test Lead to a False Positive? 2021 <https://www.drugs.com/article/false-positive-drug-tests.html> (Accessed Aug 24, 2023).
5. Antunes M, Barroso M, Gallardo E. Analysis of Cannabinoids in Biological Specimens: An Update. *Int J Environ Res Public Health*. 2023;20(3):2312.
6. Barco S, Fucile C, Manfredini L, De Grandis E, Gherzi M, Martelli A, Tripodi G, Mattioli F, Cangemi G. A UHPLC-MS/MS method for the quantification of Δ^9 -tetrahydrocannabinol and cannabidiol in decoctions and in plasma samples for therapeutic monitoring of medical cannabis. *Bioanalysis*. 2018;10(24):2003-2014.
7. Benowitz NL. Marijuana. In: Olson K, Anderson I, Benowitz N, Blanc P, Clark R, Kearney T, Kim-Katz S, Wu A, editors. *Poisoning and Drug Overdose*, Seventh Edition. New York: McGraw Hill; 2017. pp 304-306.
8. Berthet A, De Cesare M, Favrat B, Sporkert F, Augsburger M, Thomas A, Giroud C. A systematic review of passive exposure to cannabis. *Forensic Sci Int*. 2016;269:97-112.
9. Busardò FP, Pérez-Acevedo AP, Pacifici R, Mannocchi G, Gottardi M, Papaseit E, Pérez-Mañá C, Martin S, Poyatos L, Pichini S, Farré M. Disposition of Phytocannabinoids, Their Acidic Precursors and Their Metabolites in Biological Matrices of Healthy Individuals Treated with Vaporized Medical Cannabis. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2021;14(1):59.
10. Busuttill A, Obafunwa JO, Bulgin S. Passive inhalation of cannabis smoke: a novel defence strategy? *J Clin Forensic Med*. 1996;3(2):99-104.
11. Cone EJ, Bigelow GE, Herrmann ES, Mitchell JM, LoDico C, Flegel R, Vandrey R. Non-smoker exposure to secondhand cannabis smoke. I. Urine screening and confirmation results. *J Anal Toxicol*. 2015;39(1):1-12.
12. Cone EJ, Bigelow GE, Herrmann ES, Mitchell JM, LoDico C, Flegel R, Vandrey R. Nonsmoker Exposure to Secondhand Cannabis Smoke. III. Oral Fluid and Blood Drug Concentrations and Corresponding Subjective Effects. *J Anal Toxicol*. 2015;39(7):497-509.
13. Cone EJ, Johnson RE. Contact highs and urinary cannabinoid excretion after passive exposure to marijuana smoke. *Clin Pharmacol Ther*. 1986;40(3):247-256.
14. Fabritius M, Favrat B, Chtioui H, Battistella G, Annoni JM, Appenzeller M, Dao K, Fornari E, Lauer E, Mall JF, Maeder P, Mangin P, Staub C, Giroud C. THCCOOH concentrations in whole blood: are they useful in discriminating occasional from heavy smokers? *Drug Test Anal*. 2014;6(1-2):155-163.
15. Fraser AD, Worth D. Urinary Excretion Profiles of 11-Nor-9-Carboxy- Δ^9 -Tetrahydrocannabinol: A Δ^9 -THCCOOH to Creatinine Ratio Study. *JAT*. 1999;23(6):531-534.
16. Freeman D, Dunn G, Murray RM, Evans N, Lister R, Antley A, Slater M, Godlewska B, Cornish R, Williams J, Di Simplicio M, Igoumenou A, Brenneisen R, Tunbridge EM, Harrison PJ, Harmer CJ, Cowen P, Morrison PD. How Cannabis Causes Paranoia: Using the Intravenous Administration of Δ^9 -Tetrahydrocannabinol (THC) to Identify Key Cognitive Mechanisms Leading to Paranoia. *Schizophrenia Bulletin*. 2015;41(2):391-399.
17. Fu S. Adulterants in Urine Drug Testing. *Adv Clin Chem*. 2016; 76: 123-163.
18. Goodwin RS, Darwin WD, Chiang CN, Shih M, Li SH, Huestis MA. Urinary elimination of 11-nor-9-carboxy- Δ^9 -tetrahydrocannabinol in cannabis users during continuously monitored abstinence. *J Anal Toxicol*. 2008;32(8):562-569.
19. Goullé JP, Lacroix C. Mise en évidence des cannabinoïdes: quel milieu biologique? [Which biological matrix for cannabis testing?]. *Ann Pharm Fr*. 2006;64(3):181-191.
20. Graves BM, Johnson TJ, Nishida RT, Dias RP, Savareear B, Harynyk JJ, Kazemimanesh M, Olfert JS, Boies AM. Comprehensive characterization of mainstream marijuana and tobacco smoke. *Sci Rep*. 2020;10:7160.
21. Grotenhermen F. The toxicology of cannabis and cannabis prohibition. *Chem Bio divers*. 2007;4:1744-1769.
22. Herrmann ES, Cone EJ, Mitchell JM, Bigelow GE, LoDico C, Flegel R, Vandrey R. Non-smoker exposure to secondhand cannabis smoke II: Effect of room ventilation on the physiological, subjective, and behavioral/cognitive effects. *Drug Alcohol Depend*. 2015;151:194-202.
23. Huestis MA. Human cannabinoid pharmacokinetics. *Chem Biodivers*. 2007;4(8):1770-1804.
24. Jung J, Meyer MR, Maurer HH, Neusüss C, Weinmann W, Auwärter V. Studies on the metabolism of the Δ^9 -tetrahydrocannabinol precursor Δ^9 -tetrahydrocannabinolic acid A (Δ^9 -THCA-A) in rat using LC-MS/MS, LC-QTOF MS and GC-MS techniques. *J Mass Spectrom*. 2009;44(10):1423-1433.
25. Lapoint JM. Cannabinoids. In: Nelson L, Hoffman R, Howland M, Lewin N, Smith SW, Goldfrank L, editors. *Goldfrank's Toxicologic Emergencies*, Eleventh Edition. New York: McGraw Hill; 2019. pp. 1111-1123.
26. Logan BK, Osselton MD. Driving Under the Influence of Drugs. In: Moffat AC, Osselton MS, Widdop B, editors. *Clarke's Analysis of Drugs and Poisons*, 4th Edition. London: Pharmaceutical Press; 2011. pp. 115-126.
27. Moeller KE, Kissack JC, Atayee RS, Lee KC. *Clinical Interpretation of Urine Drug Tests: What*

- Clinicians Need to Know About Urine Drug Screens. *Mayo Clin Proc.* 2017;92(5):774-796.
28. Moffat AC. Monitoring urine for inhaled cannabinoids. *Arch Toxicol.* 1986;59:103-110.
 29. Moore C. Response to Is THCCOOH a useful determinant for passive inhalation in oral fluid THC testing? *J Anal Toxicol.* 2012;36(5):358.
 30. Musshoff F, Madea B. Review of biologic matrices (urine, blood, hair) as indicators of recent or ongoing cannabis use. *Ther Drug Monit.* 2006;28(2):155-163.
 31. Niedbala RS, Kardos KW, Fritch DF, Kunsman KP, Blum KA, Newland GA, Waga J, Kurtz L, Bronsgeest M, Cone EJ. Passive cannabis smoke exposure and oral fluid testing. II. Two studies of extreme cannabis smoke exposure in a motor vehicle. *J Anal Toxicol.* 2005;29(7):607-615.
 32. Niedbala S, Kardos K, Salamone S, Fritch D, Bronsgeest M, Cone EJ. Passive cannabis smoke exposure and oral fluid testing. *J Anal Toxicol.* 2004;28(7):546-552.
 33. Pacifici R, Marchei E, Salvatore F, Guandalini L, Busardò FP, Pichini S. Evaluation of cannabinoids concentration and stability in standardized preparations of cannabis tea and cannabis oil by ultra-high performance liquid chromatography tandem mass spectrometry. *Clin Chem Lab Med.* 2017; 55:1555-1563.
 34. Perez-Reyes M, White WR, McDonald SA, Hicks RE, Jeffcoat AR, Cook CE. The pharmacologic effects of daily marijuana smoking in humans. *Pharmacol Biochem Behav.* 1991;40:691-694.
 35. Reisfield G, Goldberger B, Bertholf R. 'False-positive' and 'false-negative' test results in clinical urine drug testing. *Bioanalysis.* 2009;1(5): 937-952.
 36. Roth SH, Williams PJ. The non-specific membrane binding properties of delta9-tetrahydrocannabinol and the effects of various solubilizers. *J Pharm Pharmacol.* 1979;31(4):224-230.
 37. Scheidweiler KB, Desrosiers NA, Huestis MA. Simultaneous quantification of free and glucuronidated cannabinoids in human urine by liquid chromatography tandem mass spectrometry. *Clin Chim Acta.* 2012;413(23-24):1839-1847.
 38. Sharma P, Murthy P, Bharath MM. Chemistry, metabolism, and toxicology of cannabis: clinical implications. *Iran J Psychiatry.* 2012;7(4):149-156.
 39. Smith MP, Bluth MH. Common Interferences in Drug Testing. *Clin Lab Med.* 2016;36(4):663-671.
 40. UNODC, World Drug Report 2022; Booklet 3 - Drug market trends. Cannabis. Opioids. https://www.unodc.org/res/wdr2022/MS/WDR22_Booklet_3.pdf (Accessed Aug 24, 2023).
 41. Whiting PF, Wolff RF, Deshpande S, Di Nisio M, Duffy S, Hernandez AV, Keurentjes JC, Lang S, Misso K, Ryder S, Schmidkofer S, Westwood M, Kleijnen J. Cannabinoids for Medical Use: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA.* 2015;313(24):2456-2473.
 42. Wiencek JR, Colby JM, Nichols JH. Rapid Assessment of Drugs of Abuse. *Adv Clin Chem.* 2017;80:193-225.

Адрес за кореспонденция:

Станила Стоева
 Катедра по фармакология, токсикология и
 фармакотерапия
 Факултет по фармация
 Медицински университет – Варна
 бул. „Цар Освободител“ 84
 Варна, 9000
 e-mail: stanilastoeva@gmail.com