

קנאביס רפואי וכאב - הטוב הרע והמכוער



אילון איזנברג

המכון לרפואת כאב, הקריה הרפואית רמב"ם

הפקולטה לרפואה, הטכניון, חיפה

קנאביס רפואי - הטוב





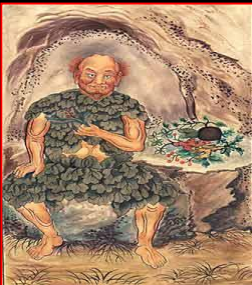
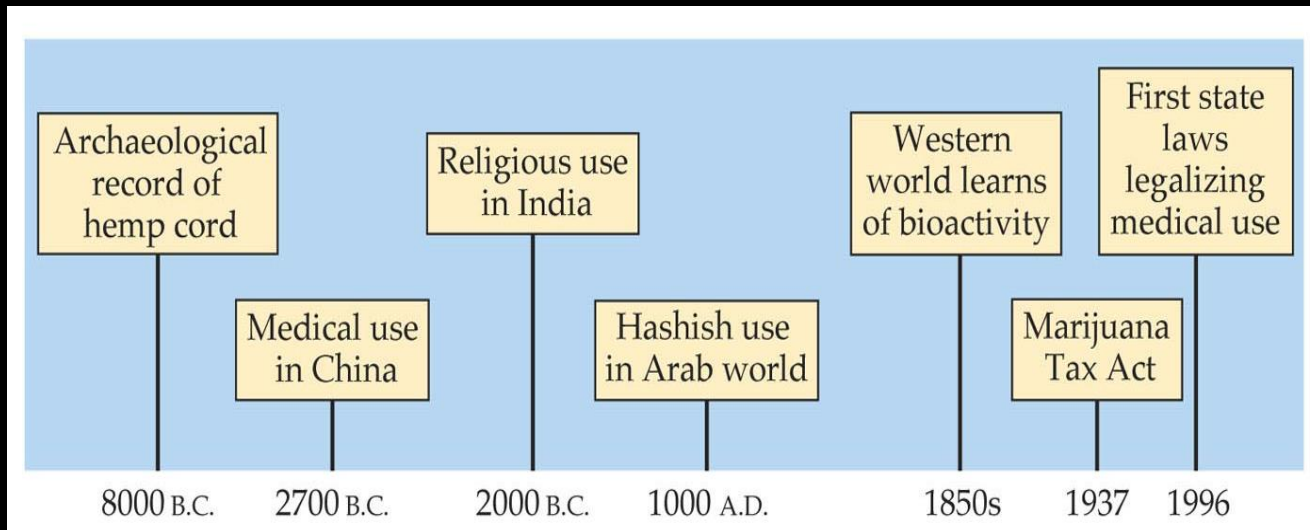
קנאביס רפואי בישראל

- 2005 - משרד הבריאות החל לאשר שימוש בק"ר לבודדים
- 2010 - אלפי בעלי רישיונות לצריכת ק"ר
- 2013 - הקמת היחידה לקנאביס רפואי (יק"ר)
- נפקו כ 60 אלף רישיונות; מעל 30 אלף פעילים כיום
- ההתוויות השכיחות הן הקלת כאב כרוני ופליאציה בחולי סרטן
- שמונה מגדלים מספקים כ 140 זנים הניתנים כתפוח או כשמן
- מינון חודשי ממוצע לאדם כ - 32 גרם

התוויות לקנאביס רפואי בישראל

- כאב כרוני בעיקר עצבי (פיברומיאלגיה בדיונים)
- פליאציה בחולים אונקולוגיים, כולל בילדים
- פרקינסון, ספסטיות בטרשת נפוצה
- תסמונת טורט, PTSD
- מחלת קרוהן
- אנדומטריוזיס
- אפילפסיה בילודים

History of Cannabis



Chinese emperor Shen Nung
3500 or 2800 BCE

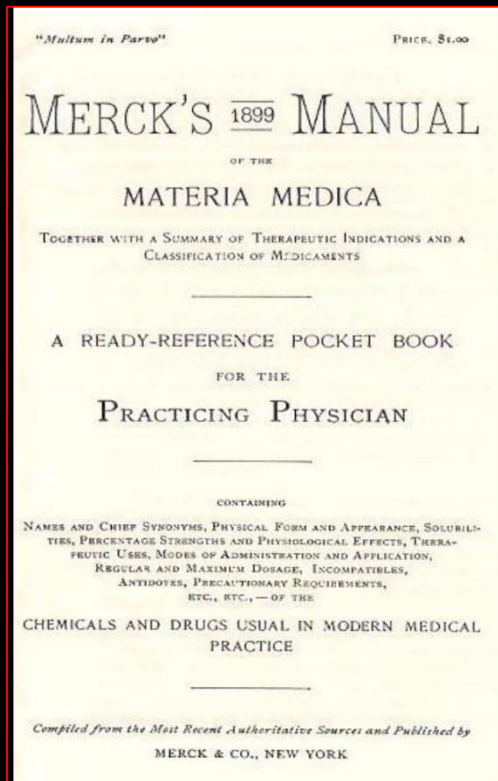


Ramses II' tomb,
dating back to 1224 BCE.



Beit Shemesh 4th century AD
Zias et al. Nature 1993

Medicinal use of Cannabis



Prescribed Uses Of Cannabis Indica

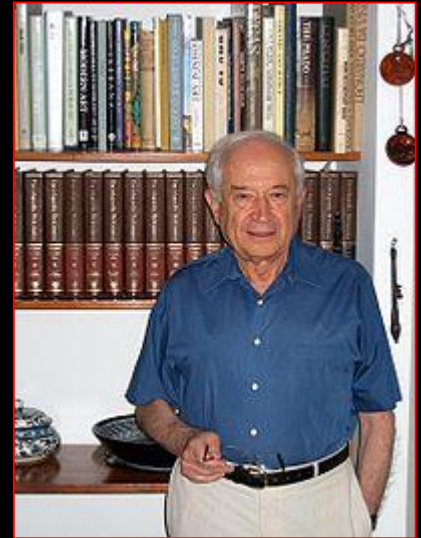
Albuminuria	Hiccough
Ascites	Hydrophobia
Asthma	Hysteria
Bladder, Irritable	Impotence
Bright's Disease, Acute	Inflammation
Bright's Disease, Chronic	Influenza
Bronchitis, Chronic	Insomnia
Cholera Asintica	Labor
Chordee	Locomotor Ataxia
Chorea	Mania
Climacteric Disorders	Melancholia
Corns	Mennorrhagia
Coughs	Metrorrhagia
Cystitis	Migraine
Delerium	Nephritis, Acute
Delerium Tremens	Neuralgia
Diarrhea	Opium Habit
Dropsy	Ovarian Neuralgia
Dysmenorrhea	Ovaritis
Dyspepsia	Pain
Dysuria	Paralysis Agitans
Epilepsy	Paralysis and Paresis
Exophthalmos	Phthisis
Gastralgia	Sea-Sickness
Gastric Ulcer	Tetanus
Gonorrhea	Tic Douloureux
Headache	Trismus
Hematuria	Uterine Cancer
Hemicrania	

Courtesy of *The Cannabis Consultants*

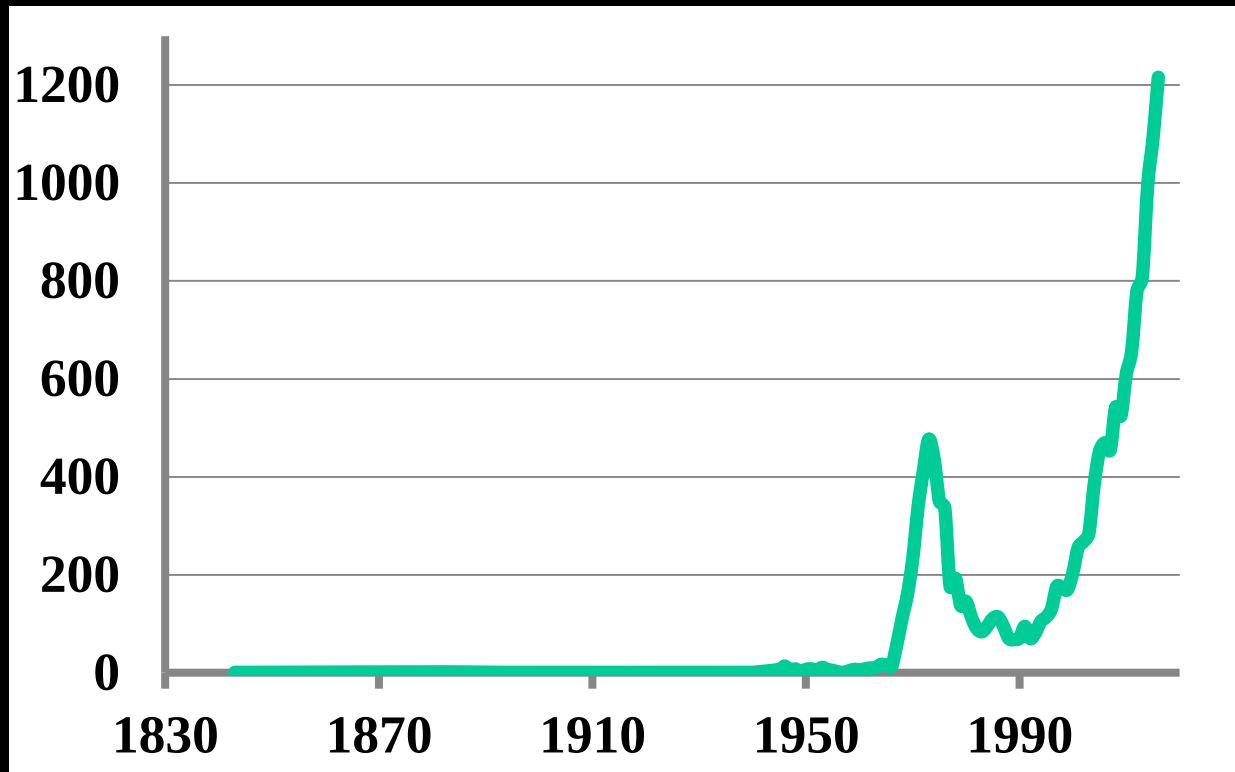
Modern understanding of cannabinoids

Prof. Raphael Mechoulam

- 1963: established the structure of CBD
- 1964: isolated Δ^9 -THC
- 1992: identified anandamide
- 1994: discovered 2-arachidonoylglycerol (2-AG)



“Cannabis” articles in “*Pubmed*”



קנאביס רפואי - פוטנציאל טיפולי רב

• בצמח הקנאביס מצויים למעלה מ 460 חומרים פעילים

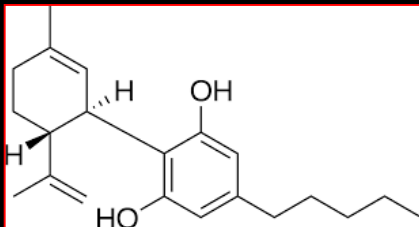
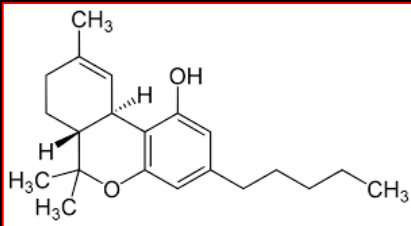
– קנבינואידים (כ 100 במספר)

– טרפנואידים (כ 100 במספר)

– פלבנואידים

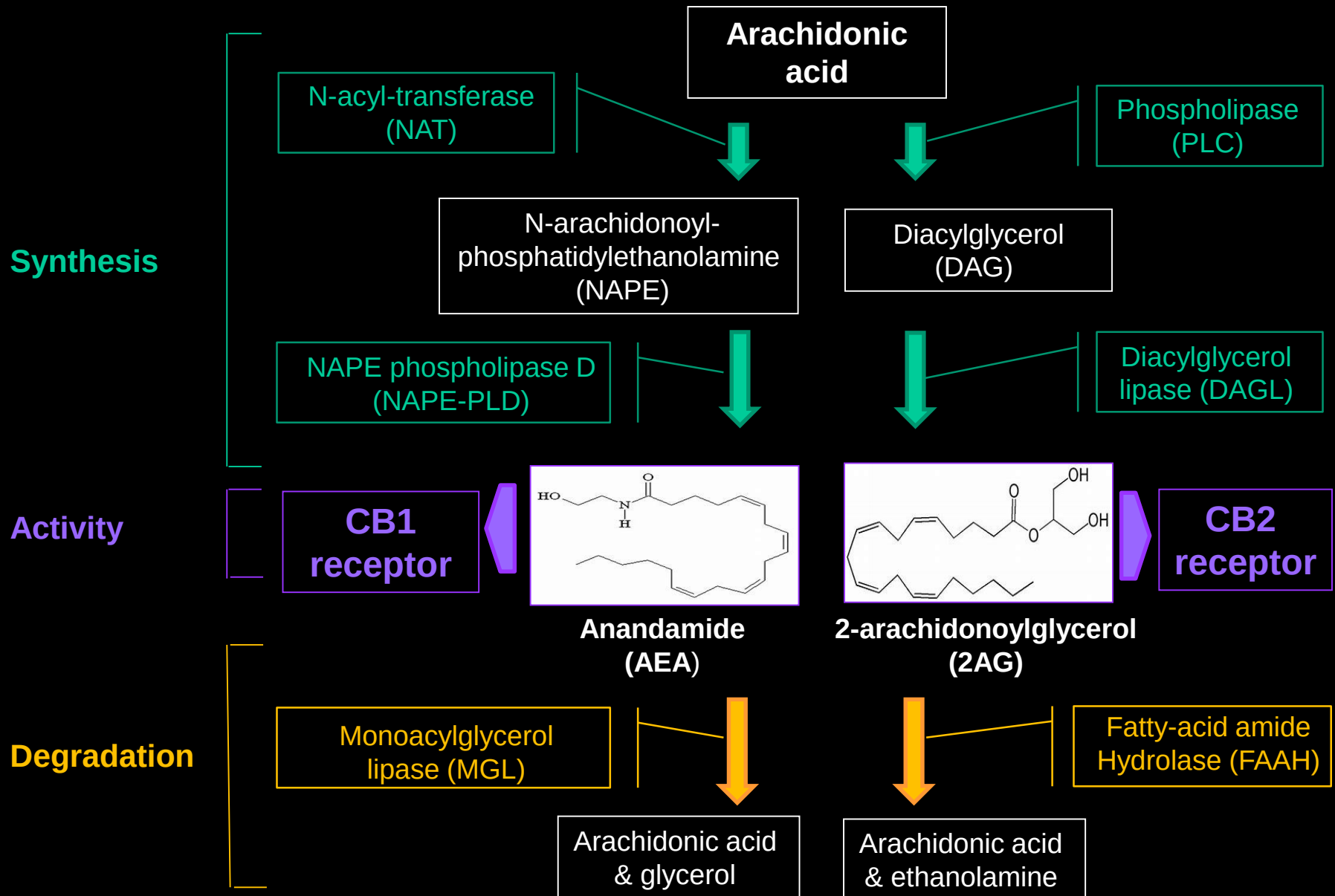
• שני מרכיבים קנבינואידים עיקריים:

– Δ 9-tetrahydrocannabinol (THC)



– Cannabidiol (CBD)

The endo-cannabinoid system



קולטנים לקנאבינואידים

- שני סוגי קולטנים לקנאבינואידים (G- protein coupled receptors):

—CB1:

- בעיקר במערכת העצבים המרכזית
- אינו מצי בגזע מוח ומדולה (לא מסכן –חיים)
- אנלגזיה ואפקטים על קוגניטציה, רגש, שינה, פסיכומימטיים.

—CB2:

- בעיקר ברקמות פריפריות הקשורות למערכת החיסון
- דיכוי דלקת, וכנראה גם מערכת החיסון
- קולטני CB1 ו CB2 מצויים גם על גופי תא וסיומות של עצבים היקפיים
- קנאבינואידים נקשרים לקולטנים נוספים ולתעלות יוניות.

Limbic Cortex

CB1R

Sensory Cortex

Thalamus

Descending pathway

Ascending pathways

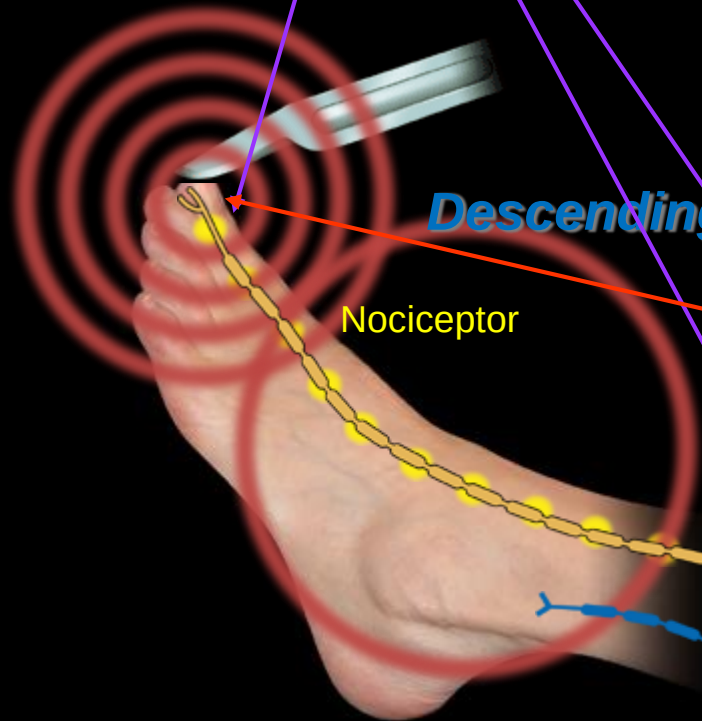
Nociceptor

Brain Stem

CB2R

Spinal Cord

DRG



אפקטים אנלגטיים פרה-קליניים

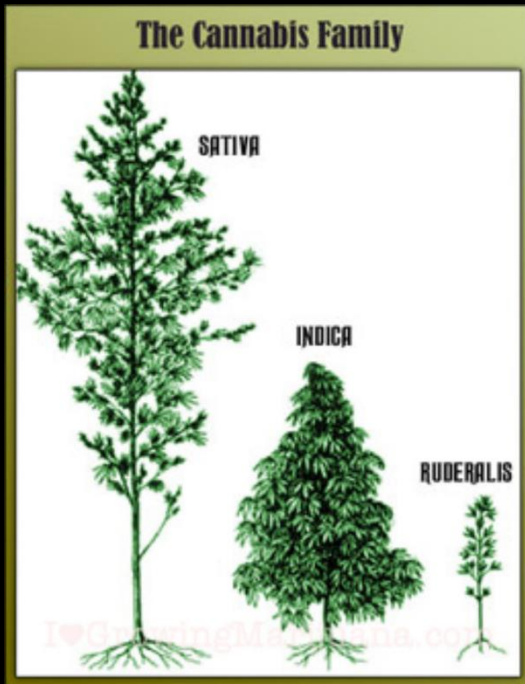
- הפעלת קולטני CB_1 - אנאלגזיה במודלים של כאב:
 - היפראלגזיה מכאנית ותרמית
 - אלודיניה מכאנית ותרמית
 - כאב ספונטאני ויסרלי (writhing)
- הפעלת קולטני CB_2 - הפחתת כאב דלקתי



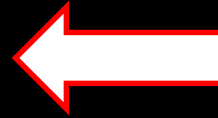
זני קנאביס

במשפחת הקנאביס מספר זני צמחים

- קנביס סאטיבה (Cannabis Sativa)
- קנביס אינדיקה (Cannabis Indica)
- קנביס רודראליס (Cannabis Ruderalis)



פרחי קנאביס וטריכומים



מוצרי קנאביס רפואי ואופן צריכתם

תפרכת



טיפות שמן



עישון



אכילה



אידוי - באנג



מכשירי אידוי



תת-לשוני/בליעה



בליעה

תכשירי קנאביס רפואיים



• תרופות

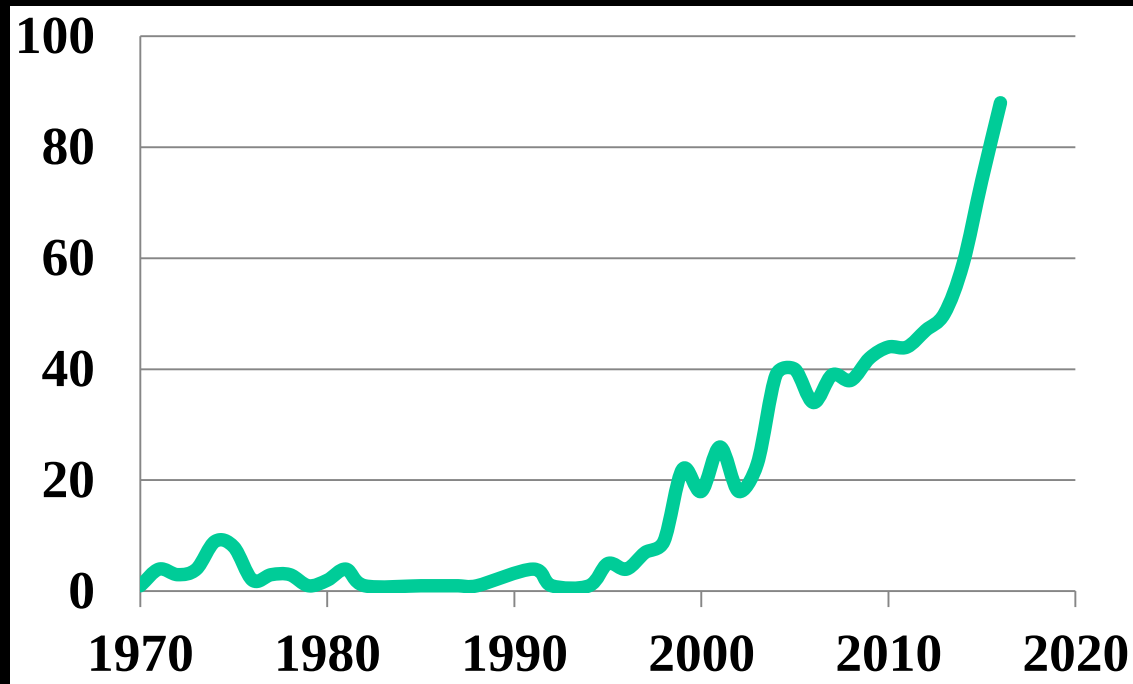
– נאבילון: דמוי THC סינטטי

– דרונאבימול: THC סינטטי

– נביקסימולס (סטיבקס) ספריי: THC:CBD ביחס 1:1



“Cannabis” & “Pain” articles in “*Pubmed*”



Over 30 million mentions in *Google*

מחקרים מבוקרים: קנאביס רפואי כנגד אינבו לכאב עצבי

התוויה	מספר	דרך מתן	משך טיפול	תוצאות משמעותיות
עישון או אידי				
כאב עצבי HIV	34	עישון	5 ימים	קנאביס < פלצבו
כאב עצבי HIV	55	עישון	5 ימים X 2	קנאביס < פלצבו
כאב עצבי מעורב	38	עישון	6 שעות, 3 מפגשים	קנאביס < פלצבו
כאב עצבי פוסט-טראומטי	23	עישון	14 יום	קנאביס < פלצבו
נוירופתיות היקפיות	39	איוד	6 שעות	קנאביס < פלצבו
נטילה פומית				
כאב נוירופתי כרוני	24	CT3	7 ימים	קנאביס סינטטי < פלצבו
כאב נוירופתי כרוני	96	נבילון	14 שבועות	קנאביס > די-הידרו-קודאין *
כאב עצבי MS	24	דרונבינול	3 שבועות	דרונבינול < פלצבו
כאב לאחר פגיעת חו"ש	7	דרונבינול	4 שבועות	דרונבינול = דיפנידרמין *
נוירופתיה סוכרתית	26	נבילון	8 שבועות	נבילון < פלצבו

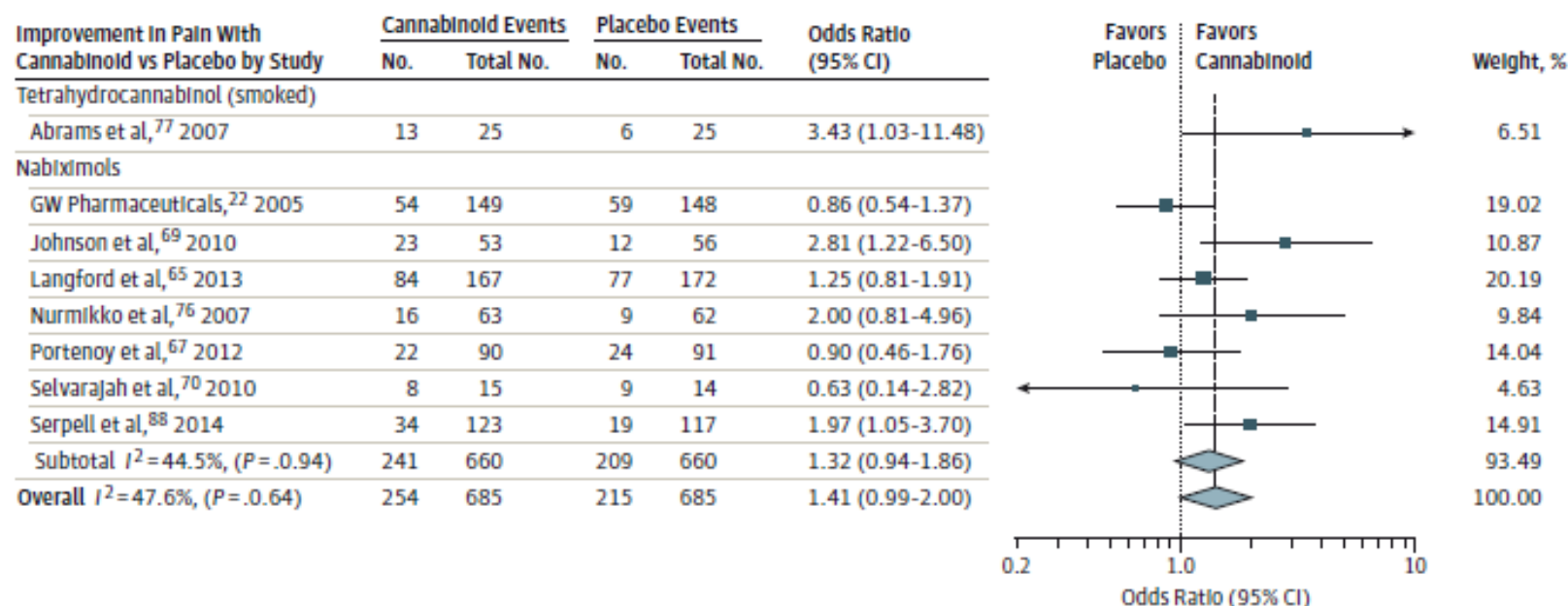
מחקרים מבוקרים: אקסטרקט קנאביס כנגד אינבו לכאב עצבי

התוויה	מספר	דרך מתן	משך טיפול	תוצאות משמעותיות
ספריי אורו-מוקוזלי (סטיבקס)				
כאב עצבי היקפי ומרכזי	24	ספריי	8 שבועות	מיצוי קנאביס < פלצבו
פגיעה בפלקסוס ברכיאלי	48	ספריי	6 שבועות	מיצוי קנאביס = פלצבו *
כאב מרכזי בטרשת נפוצה	63	ספריי	4 שבועות	מיצוי קנאביס < פלצבו
כאב עצבי היקפי	125	ספריי	5 שבועות	מיצוי קנאביס < פלצבו
נוירופתיה סוכרתית	30	ספריי	12 שבועות	מיצוי קנאביס = פלצבו *
כאב מרכזי בטרשת נפוצה	339	ספריי	14 שבועות	מיצוי קנאביס = פלצבו *
נוירופתיות היקפיות	246	ספריי	15 שבועות	מיצוי קנאביס < פלצבו
נוירופתיות מכימותרפיה	16	ספריי	10 שבועות	מיצוי קנאביס = פלצבו *

Cannabinoids for Medical Use

A Systematic Review and Meta-analysis

Figure 2. Improvement in Pain



Odds indicate 30% or greater improvement in pain with cannabinoid compared with placebo, stratified according to cannabinoid. The square data markers indicate odds ratios (ORs) from primary studies, with sizes reflecting the statistical weight of the study using random-effects meta-analysis. The

horizontal lines indicate 95% CIs. The blue diamond data markers represent the subtotal and overall OR and 95% CI. The vertical dashed line shows the summary effect estimate, the dotted shows the line of no effect (OR = 1).

Cannabinoids for Medical Use A Systematic Review and Meta-analysis

- Compared with placebo:
- Percentage of patients showing reduction in pain: 37% vs 31% (OR, 1.41 [95%CI, 0.99-2.00]; 8 trials).
- -0.46 points reduction in pain intensity (on a 0-10-point scale); weighted mean difference], [95%CI, -0.80 to -0.11]; 6 trials).
- An increased risk of short-term AEs with cannabinoids, including serious AEs (Common AEs included dizziness, dry mouth, nausea, fatigue, somnolence, euphoria, vomiting, disorientation, drowsiness, confusion, loss of balance, and hallucination).

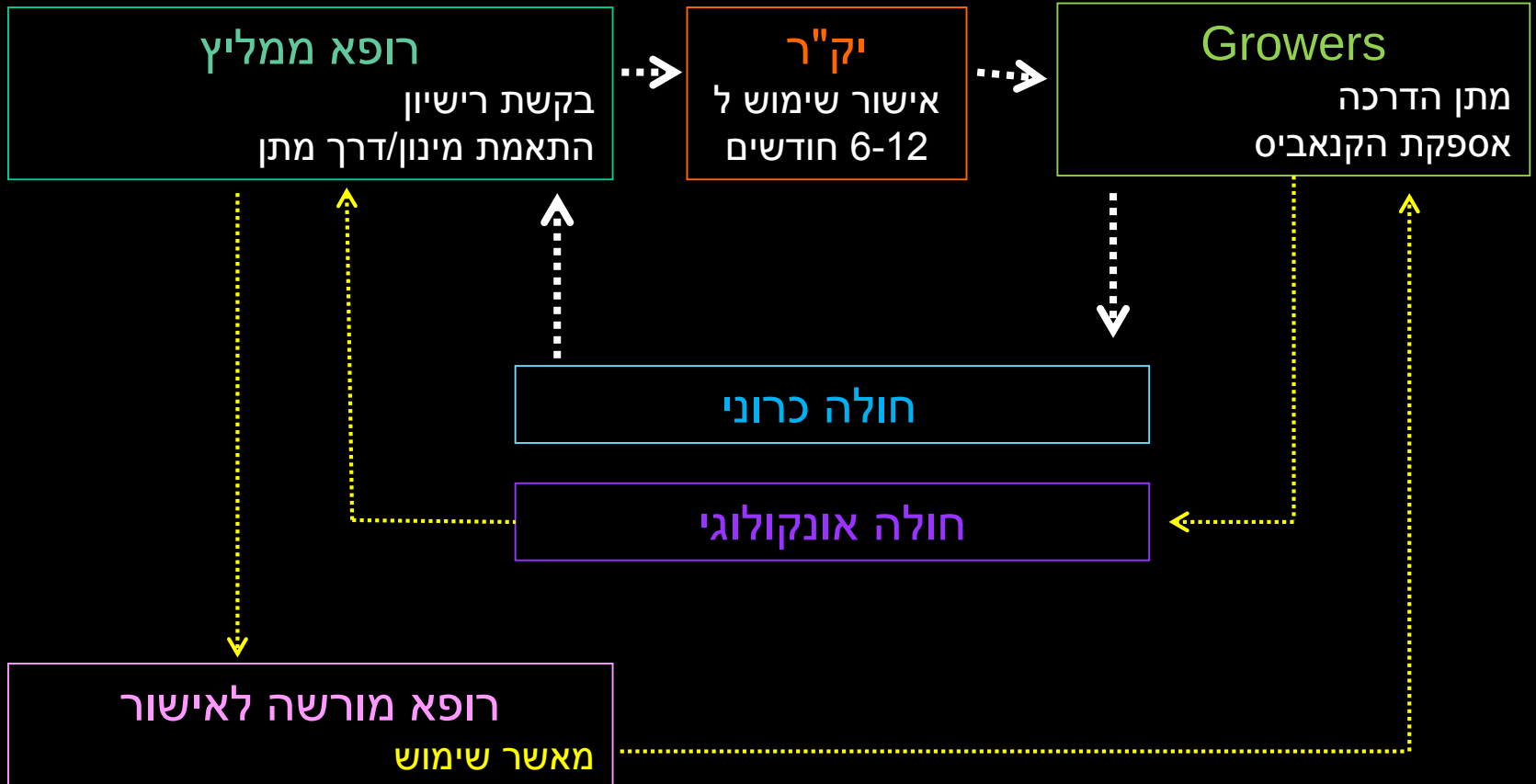
Medical Marijuana: Is the Cart Before the Horse?

- There is some evidence to support the use of marijuana for specific pain syndromes.
- Since medical marijuana is not a life-saving intervention, it may be prudent to wait before widely adopting its use until high-quality evidence is available.
- Perhaps it is time to place the horse back in front of the cart.

קנאביס רפואי - הרע



מסלול רגיל
2-4 חודשים



מסלול מהיר
מספר ימים

זני קנאביס רפואי בישראל (רשימה חלקית)



מנגו



מידנייט



דורית



אלסקה



אור



אבידקל



ארז



אינדיקוש



שירה



רפאל



ערן אלמוג



עוז



עומר



עדן



רויאל מדיק



קריטיקל מס



מאווי וואווי



הוואי



מלכת המדבר



מארי



אל נא



סקנק לבנוני



דבלין



כוש פרסי



צ'וקו



כם דוג



מיפל לייף



חוואניטה



קפסולות
מידנייט



שמן ארז



שמן לילה



שמן יום



שמן למריחה



שמן שחור



שמן רגיל/
שמן פורטה



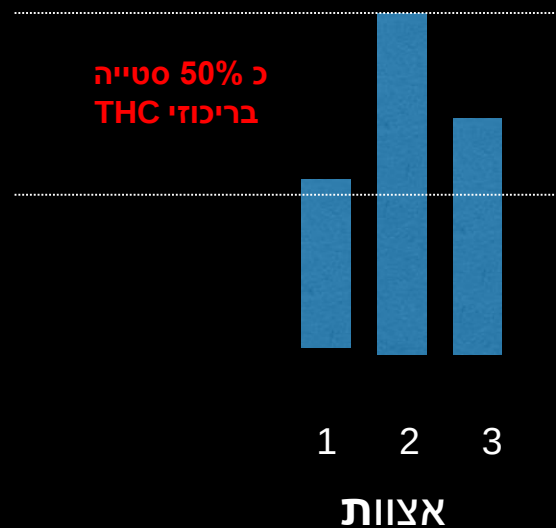
קפסולות
פורטה



קפסולות

הדירות ריכוז החומר הפעיל

חוות גידול קנאביס בישראל





אי דיוק במנת הקנאביס

שימוש: הכנה ידנית לא מבוקרת ע"י המשתמש



סיגריית קנאביס מכילה 500-1000 מ"ג קנאביס לא מעובד





העדר בקרת טמפרטורה

שימוש: טמפרטורה לא מבוקרת



- 400-900 מעלות
- בעירת קנאביס וחומרים נוספים



בקרת מדדי השאיפה

שימוש: העדר בקרה על נפח, זמן
ועוצמת השאיפה





שונות פרמקוקינטית בעישון קנאביס

Human Cannabinoid Pharmacokinetics

Marilyn A. Huestis

Chemistry and Drug Metabolism, Intramural Research Program, National Institute on Drug Abuse, NIH, 5500 Nathan Shock Drive, Baltimore, MD 21146, USA

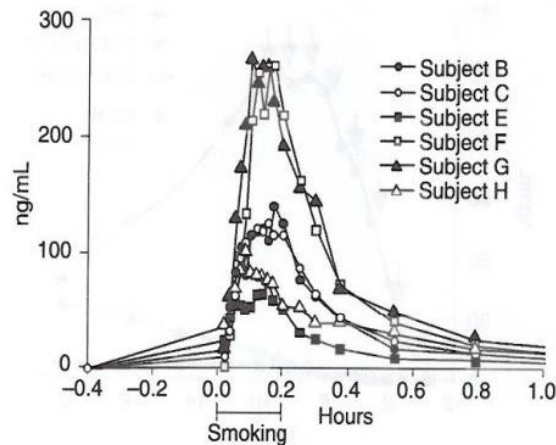


Figure 13-2 Δ^9 -Tetrahydrocannabinol (THC) concentrations in 6 individuals during and shortly after smoking a single 3.55% THC cigarette, demonstrating the large inter-subject variability despite computer-paced smoking controlling the length of inhalation, hold time, exhalation time, and time between puffs. Individuals titrate their dose by controlling the depth of inhalation.



עיקור הקנאביס למניעת מזהמים

קנאביס גולמי בלתי מעוקר



$CFU/gr < 1000$ (פי 100 מן הנדרש
לפי תקנים מוסדרים)

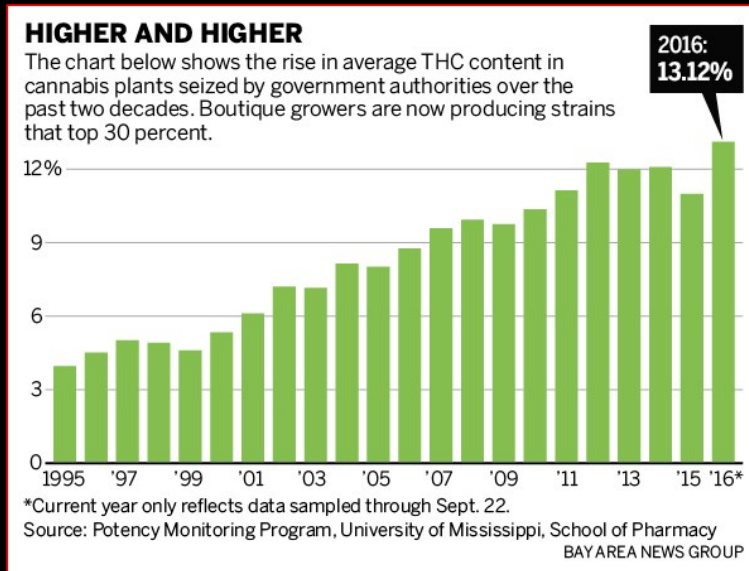


קנאביס רפואי – בטיחות

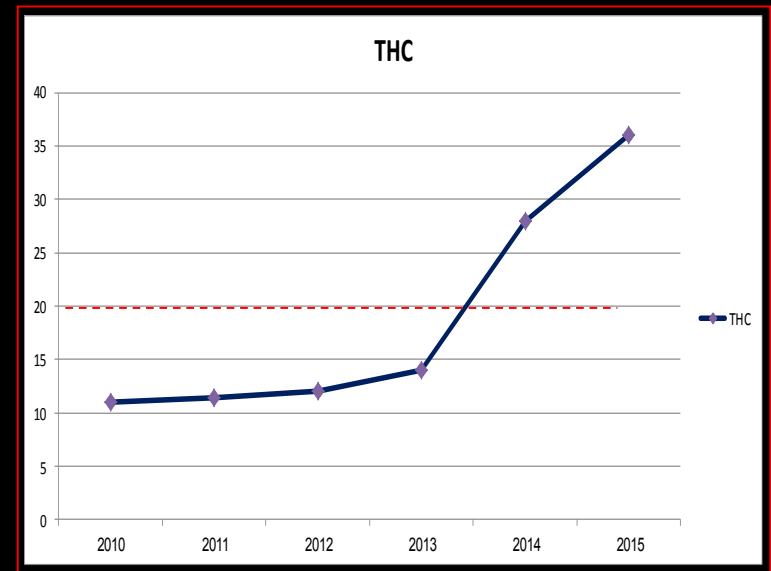
• תופעות לוואי

- פסיכומימטיות והלוצינוגניות – מצבים פסיכוטיים
- התמכרות
- חרדה והפרעות אפקטיביות
- נזקי עישון
- הפרעות קוגניטיביות (בצעירים)
- הגדלת הסיכון לתאונות דרכים פטאליות
- הריון והנקה
- מאורעות טרומבואמבוליים

Average THC levels grow over time



Non-medical



Medical

קנאביס רפואי - המכוער



לגליזציה מול מדיקליזציה

- על פי הערכות מספר משתמשי הקנאביס לצרכי פנאי (recreational users) נא סביב 800 אלף עד מיליון
- עלות גרם קנאביס ברחוב 150-200 ₪
- מחיר קנאביס רפואי ממפיץ מורשה כ 400 ₪, ללא תלות בכמות המסופקת
- איכות הקנאביס הרפואי גבוהה
- הערכת המשטרה ומשרד הבריאות היא ש 20-30% מו הקנאביס הרפואי "זולג" לצרכים לא רפואיים

שימוש רפואי ולא רפואי

- על פי הערכות מספר משתמשי הקנאביס לצרכי פנאי (recreational users) נא סביב 800 אלף עד מיליון
- עלות גרם קנאביס ברחוב 150-200 ₪
- מחיר קנאביס רפואי ממפיץ מורשה כ 400 ₪, ללא תלות בכמות המסופקת
- איכות הקנאביס הרפואי גבוהה
- הערכת המשטרה ומשרד הבריאות היא ש 20-30% מו הקנאביס הרפואי "זולג"

לגליזציה מול מדיקליזציה

- קיים לחץ תקשורתי, פוליטי ואישי (ע"י חולים ובני משפחה) לקבלת קנאביס רפואי
- "ואקום" עקב משברי האופיואידים (בצפון אמריקה) ונוגדי הדלקת
- שאלת האחריות המקצועית (Liability)
- האיגודים לריאומטולוגיה ולרפואת המשפחה הנחו את חבריהם לא למלא בקשות לקנאביס רפואי
- גם בקרב רופאי הכאב אין קונצנזוס..



מנסיוני...

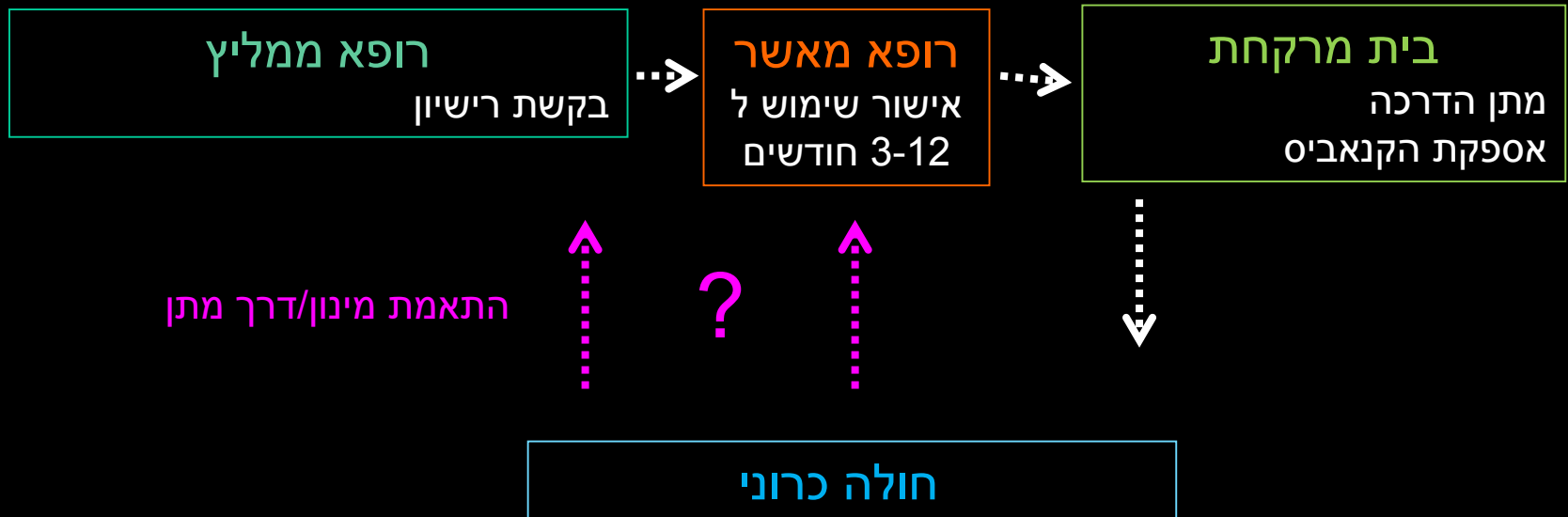
- דיון בנושא קנאביס רפואי עם מטופלים במרפאת כאב:
- ב 2013: 30%
- ב 2015: 50%
- החל מ 2017: 80%



ובכל זאת תקווה...



רפורמת הקנאביס של משרד הבריאות



קנאביס רפואי - פלטפורמות חדשות



• מיצוי צמחי בטיפות

- מכיל THC:CBD במגוון יחסים רחב אך קבוע
- מינון מדויק
- גידול, מיצוי, אריזה ושווק על פי תקנות מחמירות
- אספקה דרך בתי מרקחת
- שמן אקסיבן, קנארית ו BOL

קנאביס רפואי - פלטפורמות חדשות

• משאף סייקי

– אבקת קנאביס הדירה (טריכומים בלבד)

– מינון מדויק (בקרת כמות, איכות, טמפרטורה, זרימת אויר וזמן שאיפה)

– מחסניות אטומות

– השקה במהלך 2019



מינוני קנאביס מדויקים

טיפול: שונות פרמקוקינטית מינימלית



שימוש: שונות פרמקוקינטית

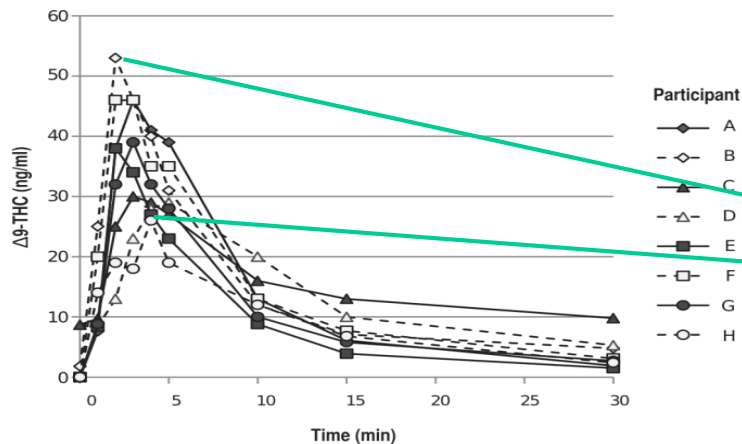


FIGURE 2. Δ^9 -THC plasma levels following single-dose inhalation of 15.1 ± 0.1 mg processed cannabis flos, containing 3.08 ± 0.02 mg THC, by using the Syqe Inhaler.

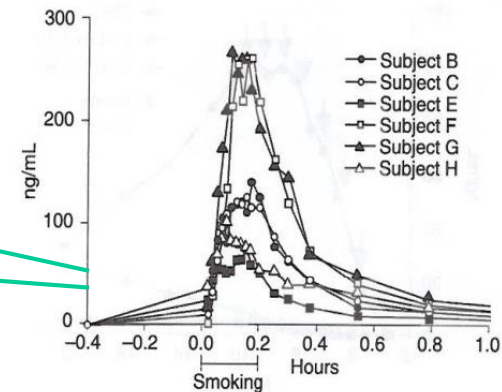


Figure 13-2 Δ^9 -Tetrahydrocannabinol (THC) concentrations in 6 individuals during and shortly after smoking a single 3.55% THC cigarette, demonstrating the large inter-subject variability despite computer-paced smoking controlling the length of inhalation, hold time, exhalation time, and time between puffs. Individuals titrate their dose by controlling the depth of inhalation.

קנאביס רפואי - הסדרת התוויות נגד

- גיל נמוך מ 18 למעט אפילפסיה בילודים
- פסיכوزה או מחלה פסיכואפקטיבית אצל המטופל או קרוב משפחה מדרגה ראשונה
- מחלה ביפולארית
- התמכרות (כולל לקנאביס ולאֵלכוהול)
- הריון או הנקה
- רגישות לקנאביס
- מחלת כבד ממארת (מומלץ קנאביס ללא TCH)
- אי יכולת להמצא במעקב מסודר

קנאביס רפואי - כללי זהירות מיוחדת

- גילאי 18-25
- מחלת כבד או כליה משמעותית
- דיכאון או חרדה בהווה
- מחלה פסיכיאטרית מטופלת בהווה
- מחלה קרדיו-וסקולרית משמעותית
- סוכרת או יתר לחץ דם
- דיכוי חיסוני (במקרים בהם ניתן קנאביס עשיר CBD)
- חשש להתמכרות או abuse
- זקנים
- נהיגה - אפס סובלנות
- שימוש במקביל באלכוהול, אופיואידים או בנזודיאזפינים
- לקראת ניתוחים הדורשים הרדמה כללית

סיכום

- לא ניתן להתעלם מהשימוש הרפואי הגובר בקנאביס רפואי בארץ ובעולם
- בשנים האחרונות זהו הנושא הרפואי-טיפולי הטעון והשנוי המחלוקת ביותר
- לדעת חלק, "הסוסים רתומים לפני המרכבה". מוסכם על הכל ש"הם כבר מזמן מחוץ לאורווה"
- למרות זאת, ישנם חולים שיפיקו ממנו תועלת
- הקנאביס אינו חף מתופעות לוואי, למרות שקיימת נטייה ברורה להפחית מחומרתן
- מסתמנת רפורמה באופן הגידול השיווקי, האישור והניטור של קנאביס לצרכים רפואיים
- הפלטפורמות החדשות תאפשרנה בעתיד מחקר ושימוש קליני בקנאביס ברמה המשתווה לזו שנדרשת מתרופות
- בין אם אנו אוהבים זאת או לא, הקנאביס לשימוש רפואי כבר כאן וכדי להישאר....

Thank You

