

## תופעות לוואי ואינטראקציות עיקריות בשימוש בקנביס רפואי

בעריכת קונסטנטין איטין, דר' נויה מכטיגר-אזולאי, דר' יעל רץ, פרופ' שמעונה יוסלסון-סופרסטיין ודר' אילנה שומכר.

מטרת סקירה זו הינה להביא לידיעת הגורמים המקצועיים מידע מתומצת ועדכני לבחינת התועלת לעומת הנוזקים האפשריים של השימוש בקנביס הרפואי.

החומרים הפעילים בקנביס נקשרים לרצפטורים קנבינואידיים במסלולי הכאב במוח ובחוט השדרה ומובילים לשיכוך כאב (השפעה הנקראת (cannabinoid-induced analgesia).

החומרים הפעילים שבקנביס נספגים במהירות דרך רירית הפה ודרך הריאות<sup>(1)</sup>.

קיימת ספיגה גם מהמעי, אך בספיגה ממערכת העיכול עוברים החומרים הפעילים First Pass Effect נרחב ולכן זמינותם הביולוגית במתן פומי נמוכה. מסיבה זו הם ניתנים בשאיפה או בתרסיס לפה. צורות המתן שאושרו לשימוש בישראל הן סיגריות ושמן.

השפעותיו של הקנביס שונות מאדם לאדם, והן תלויות מינון, דרך המתן, ניסיונו של המשתמש בעבר עם התכשיר, סביבת המטופל (ציפיותיו מהטיפול, גישתו כלפי השפעות התכשיר, מצב רוחו והסביבה החברתית) ומשך השימוש<sup>(2)</sup>.

השפעות הקנביס יכולות לבוא לידי ביטוי באופוריה או דיספוריה, רגיעה, חרדה ואף פסיכוזה. תופעות אפשריות נוספות הינן עוררות יתר (אקסיטציה) ולאחריה נמנום, חידוד חושים ולאחריו האטה בתפיסה, והגברה של הפעילות המוטורית ולאחר מכן בעיות קואורדינציה.

רבות מתופעות הלוואי של הקנביס נובעות ממינון גבוה או משימוש כרוני.

**יש להימנע משימוש בתכשיר** בחולי סכיזופרניה וחולים הסובלים מהפרעה ביפולרית, בעיקר בשל תופעות הלוואי האפשריות של הקנבינואידיים הפסיכוטרופיים, כמו דיספוריה, חרדה, תגובות של פאניקה ופסיכוזה<sup>(9)</sup>.

אצל מטופלים מבוגרים הסובלים ממחלות קרדיווסקולריות עולה הסיכון לשינויים בלחץ דם, טכיקרדיה, התקף לב, הישנות אירוע תעוקת לב, קרדיומיופתיה, מוות לבבי פתאומי, אריתמיה. וכן, אירועים צרברוסקולריים כגון שבץ מוחי ואירועים איסכמיים. פגיעה בכלי דם היקפיים, ווסקוליטיס, קנביס ארטריטיס, צליעה לסירוגין, תסמונת Reynaud, נמק של האצבעות דווחו אף הם<sup>(4)</sup>.

מטופלים מבוגרים הסובלים מירידה נוירוקוגניטיבית חשופים יותר לירידה בזיכרון, ירידה בריכוז, סדציה מוגברת, ונפילות בשל תופעת האטקסיה הנגרמת ע"י קנביס<sup>(3-5,10,11)</sup>.

עישון קנביס עלול לפגוע בריריות הברונכים בגלל הזפת הנוצרת בזמן שריפת העשב, להקטין הולכה של אוויר ולפגוע בפעילות האנטימיקרוביאלית של המקרופגים בתוך נאדיות הריאה (alveoli). כתוצאה מכך, שימוש ארוך טווח בקנביס בשאיפה מגביר סיכון לפארינגיטיס, ריניטיס, אסתמה, ברונכיטיס, דלקות ריאה, אמפיזמה וסרטן ריאות<sup>(2-10)</sup>.

קנביס רפואי הינו תכשיר צמחי שתהליך גידולו אינו מבוקר כמקובל לגבי תכשירים רפואיים. הוא עלול להכיל מזהמים (חיידקים, פטריות ועובשים, כמו גם מזהמים אורגאניים ואנאורגאניים, מתכות כבדות וזרחניים אורגאניים). ריכוז החומרים הפעילים בצמחים אינו קבוע. השונות קיימת בין חלקי הצמח השונים, הזנים השונים, המגדלים ועונות. כתוצאה מכך, המטופלים עלולים לסבול מזיהומים שונים ומתקופות של מינוני יתר או תת מינון העלולים לגרום לתסמיני הרעלה או תופעות גמילה בהתאם<sup>(10)</sup>.

יש לנקוט אמצעי זהירות על מנת למנוע גישה של ילדים לתכשיר. תופעות הלוואי ותסמיני ההרעלה מופיעים במינונים נמוכים אצל ילדים ועלולים להיות חריפים יותר. תסמינים אלו כוללים: אטקסיה, נמנום, תרדמה, שינויים במצב הנפש ושינויים במצב ההכרה. לעיתים רחוקות יותר עלולים להופיע גם הפסקת נשימה, כחלון, ברדיקרדיה, היפוטוניה, opsthotonus (לחץ דם גבוה במיוחד וספסטיות)<sup>(11)</sup>.

### **תופעות הלוואי האקוטיות בשימוש בקנביס רפואי הינן<sup>(2,3,7,8,11)</sup>:**

1. סחרחורת, שנחשבת אמנם לתופעת לוואי לא משמעותית, אך עלולה להפוך למשמעותית ביותר במטופלים מבוגרים, בהם סחרחורת עלולה להוביל לנפילה..
2. הקאה.
3. החמרה במצב הטרשת הנפוצה.
4. דלקות בדרכי השתן.
5. חרדה במשתמשים חדשים, תופעות פסיכוטיות (במינון גבוה).
6. תסמינים נוירולוגיים כגון: קואורדינציה ירודה, ירידה בכוח שריר, סדציה ושינה, קשיי ריכוז, שינויים בפעילות פסיכומוטורית, דיבור לא ברור והאטה בזמן התגובה.
7. ירידה בפעילות קוגניטיבית.
8. פגיעה בערנות ועליה בסיכון לתאונות, במידה שהמטופל נוהג או נדרש לבצע משימות מורכבות תחת השפעת התכשיר.
9. שימוש במהלך ההריון עלול להוביל למשקל ילוד נמוך.
10. תופעות כלליות: יובש בפה, כאבי ראש, שיעול וצריבה בגרון.
11. טכיקרדיה.

### **תופעות הלוואי בשימוש כרוני בקנביס רפואי הינן<sup>(2,3,7,8,10,11)</sup>:**

1. תלות
2. סיכון גבוה יותר ללקות בברונכיטיס כרוני ותפקוד לקוי של הריאות.
3. סימפטומים והפרעות פסיכוטיות שכיחות יותר במטופלים להם היסטוריה של תופעות פסיכוטיות או היסטוריה משפחתית של תופעות אלו.
4. ירידה ברמות ההורמונים: LH, FSH פרולקטין והורמון גדילה.
5. הפרעות במערכת העיכול והפרעות במאזן אלקטרוליטים, הדבר מחייב תשומת לב מיוחדת בחולים הסובלים מאי ספיקת כליות.
6. שימוש לאורך 10 שנים ויותר עלול לגרום לפגיעה קבועה בפעילות הקוגניטיבית.

### **תופעות לוואי נוספות המתוארות בספרות בתיאורי מקרה<sup>(2,3,7,8,10)</sup>:**

1. דלקת פרקים קנבינואידיית (cannabis artheritis).
2. הפרעות בקצב לב.
3. אי ספיקת לב.
4. ירידה בחום הגוף ובתנועתיות ובמקרים נדירים אף שיתוק.
5. ירידה חדה ברמות הסוכר במטופלים סוכרתיים.
6. היפומאניה (אבדן כושר שיפוטי והתנהגות קלת דעת).
7. נזקי עישון.

**סקירה זו אינה תחליף לבחינה מעמיקה של מצבו הרפואי של המטופל והתרופות שהוא מקבל, לפני ובמהלך השימוש בקנביס רפואי אשר תאפשר תועלת מרבית תוך מזעור הנזקים האפשריים לבריאות המטופל.**

## אינטראקציות עיקריות של הקנביס הרפואי

הערות (1,4-9,11,14,15)	שם מסחרי בישראל <sup>(13)</sup>	קבוצה פרמקולוגית/ חומר פעיל	תוצאת האינטראקציה (14,15)
עליה בסיכון לדיכוי נשימתי הנגרם ע"י הקנביס	TRAMADEX, TRAMAL, ZALDIAR;	אופיואידים לטיפול בכאבים	עליה בפעילות/רעילות התכשירים בשילוב עם קנביס
עליה בסיכון לסדציה, כנראה בשל עיכוב בפינוי הברביטוראטים.	Phenobarbital	ברביטוראטים	
שילוב של קנבינואידים (במתן פומי או בשאיפה) אינו מומלץ, בשל העלייה בסיכון להשפעות פסיכוטיות.		תכשירים המכילים קנבינואידים	
עליה בסיכון לדיכוי נשימתי הנגרם ע"י הקנביס בנוגדי דכאון טריציקליים עלולה להתרחש בנוסף, עליה בסיכון להזיות וטכיקרדיה	ELATROL, ELATROLET; ABILIFY, ARIPLY; SORBON; SUBOXONE, SUBUTEX; BUTRANS, SBT, ANAFRANIL, MARONIL; LEPONEX, LOZAPINE; DEPREXAN; GILEX; HALDOL, HALOPER, PERICATE; TOFRANIL; LICARBIUM; MELODIL; MIRO, MIRTAZAPIN, REMERON; NORTYLINE OLANZAPIN DEXCEL, OLANZAPINE TEVA, ZAPPA, ZYPADHERA; ORAP FORTE; PRAMIPEXOL TEVA®, SIFROL ER, TRIMEXOL; QUETI, QUETIAPINE TEVA®, SEROQUEL; AZILECT; RISPEFAR, RISPERDAL, RISPERIDEX, RISPOND; REQUIP MODUTAB, ROPINIROL TEVA®; TRAZODIL; SURMONTIL; GEODON:	CNS Inhibitors , MAO Inhibitors Anxiolytics, sedatives, General anesthetics, hypnotics, Phenothiazines, Skeletal muscle relaxants, Sedating H1-Blockers נוגדי דכאון טריציקליים	
בשילוב זה, בנוסף לעליה בסיכון לדיכוי נשימתי, קיים סיכון לטכיקרדיה וסחרחורת		Sedating H1-Blockers תכשירים אנטיכולינרגיים (כולל אנטי מוסקריןיים)	
עליה בסיכון למאניה		SSRI'S	
השילוב עלול לגרום לעליה בלחץ דם, טכיקרדיה וקרדיוטוקסיות		תכשירים סימפטומימטיים אמפטמינים, קוקאין וכד'	
אתנול עלול לגרום להגברת הספיגה של הקנבינואידים, הגברת דיכוי מערכת העצבים המרכזית. מומלץ לנטר את ההשפעות במתן בו זמני ולהזהיר את המטופלים באשר להשפעה הצפויה.		אלכוהול (אתיל אלכוהול)	

הערות (1,3,11,14,15)	שם מסחרי בישראל (13)	קבוצה פרמקולוגית/ חומר פעיל	תוצאת האינטראקציה (14,15)
מומלץ להימנע משימוש בו זמני	RHINOLAST	Azelastine	עליה בפעילות/רעילות התכשירים בשילוב עם קנביס
עליה בתופעות הטוקסיות של קוקאין		Cocaine	
עליה בסיכון להיפומאניה	לא רשום בישראל	Disulfiram	
	לא רשום בישראל	Metyrosine	
מומלץ להימנע משימוש בו זמני	לא רשום בישראל	Paraldehyde	
	PRAMIPEXOLE TEVA®, SIFROL ER, TRIMEXOL	Pramipexole	
עליה בסיכון להתקף לב	VIAGRA, REVATIO, SIL-ON. SILDENAFIL TEVA®, SLIDER, TARIM, VIA-AVENIR	Sildenafil	
עליה ב INR	COUMADIN	Warfarin	
	AMBIEN CR, STILNOX, ZODORM	Zolpidem	

הערות (1,3,11,14,15)	שם מסחרי בישראל (13)	קבוצה פרמקולוגית/ חומר פעיל	תוצאת האינטראקציה (14,15)
שימוש בקנביס במקביל לעישון מעלה קצב לב ורמות של פחמן חד חמצני ועלול לגרום לסיבוכים בחולים המטופלים בתכשירים נוספים (11).		מוצרי טבק/סיגריות	עליה ברמות/השפעת קנביס בשימוש בו זמני עם התכשירים
בשל עיכוב תחרותי של המטבוליזם, עלול לגרום לעליה בריכוזי THC ולעליה בתופעות הלוואי של THC (החומר הפעיל שבקנביס) מומלץ לשקול הורדת מינון הקנביס.	NEXAVAR ®; KALETRA, NORVIR לא רשום בישראל	CYP2C9 Inhibitors (Strong & Moderate) Sorafenib Ritonavir Fenofibric Acid	
		CYP3A4 Inhibitors (Strong & Moderate)	
	ALPHAGAN P, BRIMONIDINE TEVA®, COMBIGAN	Brimonidine (topical)	
עליה בתופעות הטוקסיות של קוקאין		Cocaine	
	לא רשום בישראל	Conivaptan	
	SPRYCEL	Dasatinib	
	SLEEP AID, TONIGHT	Doxylamine	
	לא רשום בישראל	Droperidol	
מומלץ להימנע משימוש בו זמני (1)	FUCIDIN (מתן סיסטמי)	Fusidic Acid (Systemic)	
	OTAREX	Hydroxyzine	
	לא רשום בישראל	Ivacaftor	
	לא רשום בישראל	Luliconazole	
		Magnesium Sulfate	
	RONEXINE	Methotrimeprazine	
	לא רשום בישראל	Mifepristone	
	לא רשום בישראל	Perampanel	
	FYCOMPA	Simeprevir	
	לא רשום בישראל	Sodium Oxybate	

הערות (1,3,11,14,15)	שם מסחרי בישראל <sup>(13)</sup>	קבוצה פרמקולוגית/ חומר פעיל	תוצאת האינטראקציה <sup>(14,15)</sup>
		CYP3A4 Inducers (Strong)	ירידה ברמות/השפעת קנביס בשימוש בו זמני עם התכשירים
	TRACLEER	Bosentan	
	לא רשום בישראל	Dabrafenib	
	EXJADE	Deferasirox	
	St. John's worth, common valerian, Ginkgo biloba <sup>(16)</sup>	Herbs (CYP3A4 Inducers)	
	לא רשום בישראל	Mitotane	
	ACTEMRA	Tocilizumab	

הערות (1,3,11,14,15)	שם מסחרי בישראל <sup>(13)</sup>	קבוצה פרמקולוגית/ חומר פעיל	תוצאת האינטראקציה <sup>(14,15)</sup>
ירידה ביעילות התכשירים		Protease Inhibitors	ירידה ברמות/השפעת התכשיר בשימוש בו זמני עם קנביס
		Theophylline	
עישון קנביס בדומה לעישון טבק, הינו משפעל של מטבולזם על CYP1A2 ויכול להעלות פינוי החומרים המהווים סובסטרטים של הציטוכרום.		Antipsychotics (Olanzapine, Clozapine); נוגדי דכאון טריציקליים Mirtazapine	

## רשימת ספרות

- 1 - מאגר מידע LEXICOMP, גרסה 2.5.3, 2013 (THC & Cannabidiol).
- 2 - Grant I, Medical Marijuana: Clearing away the smoke, *The Open Neurol. J.* 6:18-25, 2012
- 3 - Leung L: Cannabis and its derivatives: Review of medical use. *J Am Board Fam Med*, 24 :452-462,2011
- 4 - Thomas G et al: Adverse cardiovascular, cerebrovascular and peripheral vascular effects of marijuana inhalation: What Cardiologists need to know. *Am J Cardiol.* 113:187-190, 2014.
- 5 - Wang T, Collet JP, Shapiro S, Ware MA. Adverse effects of medical cannabinoids: a systematic review. *CMAJ*;178:1669-78 , 2008
- 6 - Hall W, Degenhardt L: Adverse health effects of non-medical cannabis use. *the Lancet*, 374(9698):1383-1391, 2009
- 7 - איטין ק. HIV, משקל וקנביס, חלק ג': קנביס. *Pharmaline*, 2008; 33: 34-40.
- 8 - Pertwee RG: Cannabis and Cannabinoids. Pharmacology and rationale for clinical use. *Forsch Komplementarmed*; 6(suppl 3):12-15, 1999
- 9 - Ashton CH, Moore PB, Gallagher P Young AH: Cannabinoids in bipolar affective disorder: a review and discussion of their therapeutic potential. *J Psychopharmacol*, 19(3):293-300, 2005
- 10 - גור רות, לשפוך את האור על הצד האפל של המריחואנה הרפואית. *MEDICAL GROUP* מבית *MEDICINE*, 11-13, יולי 2012.
- 11 - Borgelt LM , Franson KL , Nussbaum AM , Wang GS . The pharmacologic and clinical effects of medical cannabis. - *Pharmacotherapy*;33:195 – 209 . 2013
- 12 - Hartman RL, Huestis MA. Cannabis effects on driving skills. *Clin Chem*;59(3):478-92 . 2013
- 13 - מאגר התרופות של אגף הרוקחות <http://www.old.health.gov.il/pages/default.asp?maincat=11&catId=38&PageId=165>
- 14 - מאגר מידע AltMedDex (MICROMEDAX)
- 15 - מאגר מידע MD Consult (DRONABINOL,THC)
- 16 - Hellum BH, Hu Z, Nilsen OG: The Induction of CYP1A2, CYP2D6 and CYP3A4 by Six Trade Herbal Products in Cultured Primary Human Hepatocytes. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 100(1):23-30, 2007