

# קאנאביס וכאב

לקאנאביס תכונות נוגדות כאב היכולות לשמש בשירות הרפואה. ההתוויות לשימוש בו עדיין אינן שלמות

אמנון מוסק

## קאנאביס, המוכר

בשם מריחואנה, מצוי בשימוש רפואי כבר אלפי שנים לטיפול במיגרנה, גאוש, התכווצויות שרירים, דיכאון ועוד<sup>21</sup>. הקאנאביס מופק מהצמח Cannabis sativa שכולל מספר זנים אשר במהלך השנים עברו עיבוד להגברת מרכיביו ובמיוחד היכולת הפסיכואקטיבית שלו. במהלך המאה ה-19 הפך קאנאביס לתרופה מקובלת ומשומשת מאוד ושוקק בצורות רבות, כמיצוי, במשקה, כסיגיות או מדבקות<sup>3,2,4</sup>. במהלך המאה ה-20, עם התפתחות תרופות אנלגטיות ושינויים חברתיים, חל שינוי בגישה לקאנאביס שהחל להיות פש כסם מסוכן ובהתאם, נאסר השימוש בו בארצות רבות ופחת בצורה משמעותית<sup>2</sup>. מאז שנת 1960 החלה עלייה בשימוש בקאנאביס למטרות חברתיות ובעקבותיה התפתח מחקר על הצמח והשפעתו. ב-1964 זיהה פרופ' משולם מהאוניברסיטה העברית את החומר tetrahydrocannabinol- $\Delta^9$  (THC), המרכיב הפסיכואקטיבי העיקרי בצמח, שמרכזו בפרחי צמח נקבי בוגר<sup>2</sup>. הקאנאביס כולל יותר מ-60 קאנאבינואידים (ליגנדים שיכולים להיקשר לרצפטורים קאנאבינואידים), העיקריים בהם הינם THC; קאנאבידיל (CBD), שנמצא כבעל יכולת אנלגטית ונגדת דלקת<sup>6,5</sup>; וקאנאבינול (CBN) שפועל בדומה ל-THC אך אינו פוטנטי כמותו<sup>7</sup>.

ההשפעות הקליניות של THC כוללות אנלגזיה, הרפית שרירים והוא גם נוגד הקאה, מעורר תיאבון, ופסיכואקטיבי<sup>8</sup>. CBD נמצא יעיל כנוגד כיפיון, נוגד חרדה, בעל יכולת הגנה עצבית ונוגד חמצון<sup>9,10</sup>. כמו כן הוא בעל תכונות נגדות דלקת ואימונו-מודולטוריות<sup>5</sup>. ל-CBD משויכת גם יכולת פעילות נפשית מייצבת והוא מפחית את החרדה והפעילות הפסיכואקטיבית שמעורר THC<sup>9,10</sup>. ועל כן מתאים לשילוב יחד עם THC בעת טיפול.

המערכת האנדו-קאנאבינואידית, שתוארה לאחר 1990, כוללת ככל הידוע עתה 2 רצפטורים קאנאבינואידים (CB). רצפטורים CB1 מצויים בעיקר במערכת העצבים המרכזית ובצפיפות גבוהה בהיפוקמפוס ובקורטקס, היכולה להסביר את ההשפעה על קוגניציה, זיכרון ורגש וכן בגרעיני הבסיס וצרבלום, המסבירים כנראה את השפעת הקאנאביס על התנועה והיכולת המוטורית<sup>11-13</sup> והם נמצאו גם במערכת העצבים ההיקפית<sup>14,15</sup>. קולטני CB2 מצויים בעיקר בפריפריה, ברקמות הקשורות למערכת החיסון, בטחול, שקדים וליוקוציטים<sup>16,15</sup>, וגם בכבד, לבלב, עצמות ובמוח<sup>17-20</sup>.

## מנגנון הפעולה

האפקט האנלגטי של קאנאבינואידים מושג דרך פעולתם במערכת העצבים ההיקפית והמרכזית. הפעלתם של קולטני CB2 הממוקמים על תאי מאסט, גורמת לירידה בתגובת התא ל-NGF (nerve growth factor) המשוחרר מרקמות פצועות. התוצאה היא ירידה ביכולת התא לשחרר בראדיקלינינים ומולקולות נוציפטיביות אחרות והפחתה בגירוי עצבי ליצירת כאב<sup>2,22,23</sup>. הפעלת הקולטנים מביאה לירידה ביכולת התא לבצע דהגרנולציה, לשחרר היסטמין ולייצר ניטריק אוקסיד שתורם גם כן

לידית היכולת ליצור גירוי עצבי כואב<sup>23-25</sup>. קולטני CB1 וכנראה גם CB2 מצויים על גופי התא וסיומות של סיבי A-כיתא, A-דלתא וסיבי C<sup>26,27</sup> והפעלתם גורמת להיפרפולריזציה במיוחד בסיבי C, ירידה בשחרור NGF וירידה ביצירת בצקת<sup>27,28</sup>. קולטני CB1 ממוקמים גם על תאים בנגליה של השרושים האחוריים ותפקידם שם כנראה דומה<sup>29</sup>. במערכת העצבים המרכזית, קולטני CB1 נמצאו בריכוז גבוה במבנים שיש להם קשר ליצירת כאב כמו התלמוס, החומר האפור סביב לאקוודוקט ובגזע המוח, שם, קרוב לוודאי, מביאה פעולתם לירידה בתהליך יצירת הכאב<sup>14,30-32</sup>.

ההשפעה האנלגטית של קאנאביס נלמדה על כאב חריף וכאב כרוני. בעוד שקאנאביס נמצא כבעל השפעה מועטה על כאב לאחר ניתוח או כאב יזום-ניסיוני<sup>33-37</sup>, הראו מחקרים מבוקרים השפעה אנלגטית משמעותית על כאב נירופאתי כרוני בהשוואה לפלצבו<sup>38-49</sup> (ראה טבלה מס' 1). השילוב של THC/CBD נמצא יעיל יותר במניעת כאב מאשר THC לבד<sup>44</sup> וקאנאביס נמצא מפחית כאב ואת אי הנוחות הנגזרת ממנו גם בתהליך שלא היה מושתת על הפחתת חרדה, ובכך נמצא פועל על מרכיבי הכאב הפיזי והתחושי עצמם<sup>41</sup>. במחקר השוואתי בודד נמצא שדהידרוקוראין היה משכך כאב טוב יותר מקאנאביס<sup>50</sup>. תוצאות המחקרים המוצגות בטבלה קשות להשוואה. המחקרים נעשו על מגוון תסמונות של כאב נירופאתי, תוך שימוש בקאנאבינואידים שונים: נאבילון (דמוי THC סינתטי) או דרונאבינול במינונים שונים; ריכוזים שונים של קאנאביס בעישון; וספריי סטיבס (שילוב 1:1 THC/CBD). על אף המתודולוגיה השונה, נראה כי הקו דומה וישנה יעילות לקאנאביס בשיוך כאב כרוני. מצד שני, לא ברור עדיין אם קאנאביס יעיל יותר מתרופות אנלגטיות קיימות וצורות רבות של כאב לא נלמדו כלל, למשל מיגרנה וכאבי ראש אחרים (אם כי קיימים דיווחים פרטניים). כמו כן, ההשפעה ותופעות הלוואי של קאנאביס בשימוש ארוך טווח בחולי כאב כרוני אינה ידועה. המידע משימוש ממושך בקאנאביס למטרות הנאה מלמד על אפשרויות לשינויים קוגניטיביים ולתלות (שימוש בקאנאביס הוא מהסיבות השכיחות לפנייה לגמילה) ובעוד שבחולי כאב עמיד על רקע מחלה סופנית ניתן להתעלם משיקולים אלה, הרי שבצעירים הסובלים מכאב כרוני, המלצה למתן קאנאביס עלולה להיות בעיה. תופעות הלוואי המיידיות של שימוש בקאנאביס כוללות טאכיקרדיה, תת לחץ דם אורתוסטטי, כאב ראש, טשטוש, עיניים צורבות, תחושת חום בקצוות, חולשה ופה יבש. שימוש ארוך טווח בקאנאביס עלול לגרום לירידה ביכולת הקוגניטיבית (כנראה הפיך) וגם תלות. סימני גמילה במשתמשים כבדים כוללים אי שקט, קשיי שינה ובחילה.

## השימוש בקאנאביס למטרות רפואיות

בשנים האחרונות השימוש בקאנאביס למטרות רפואיות נעשה מקובל יותר ויותר. הגם שהחומר רשום תחת פקודת הסמים המסוכנים, קאנאביס הוכר ביכולתו ובהתאם הותר לבצע שימוש בו למטרות מוגבלות:



גבוהה ו-CBD נמוכה (שהוא המרכיב המרגיע ונוגד החרדה). היות שגידול קאנאביס אינו נמצא תחת פיקוח ממגדל הצמחים (פרחים, ידוע ממה מורכב התמהיל אותו מקבל החולה ממגדל הצמחים) פעיל עלים או חלקים אחרים של הצמח) ולא ברור מהי כמות החומר הפעיל המצוי בו. בהולנד ובארצות אחרות השימוש בקאנאביס למטרות רפואה נעשה רק עם זנים שעוברים פיקוח על רמת החומרים הפעילים בהם והזן המקובל כולל כמות שווה של CBD/THC. בנוסף, הצורה הפופולארית של שימוש בקאנאביס היא דרך עישון. בצורה זו זמינות החומר וספיגתו הן הגבוהות ביותר ומושג הריכוז הגבוה ביותר של החומר בדם<sup>51</sup>. עם זאת, צורת מתן זו מהווה בעיה מהותית בגלל החדרת חומרים מסוכנים לריאות עם העשן; העישון הינו אנטיזה להמלצה הרפואית המקובלת; הוא אינו מתאים לחולים במחלות ריאה שונות; ושליטה על כמות החומר הפעיל אינה אפשרית היות שהיא תלויה בעצמת השאיפה, המשך שלה

להפחתת בחילה בחולי סרטן, להעלאת תיאבון בחולי AIDS ולאחרונה גם לשימוש כנוגד כאב עמיד בחולים עם מחלה ממארת ובספסטיות על רקע טרשת נפוצה. באופן מעשי, לקאנאביס יצא בציבור שם של 'תרופת פלא' טבעית, כשהתוצאה הנה עלייה מתמדת במספר הפונים לקבל טיפול בקאנאביס לצורות שונות של כאב כרוני וגם למחלות כרוניות אחרות.

### בעיות הכרוכות בשימוש בקאנאביס

מעבר לידע המצומצם מבחינת ההתוויה המדויקת, הטיפול בקאנאביס בעת הנוכחית קשור בכמה בעיות מתודולוגיות. צמחי הקאנאביס בהם נעשה שימוש בישראל הינם אלה המשמשים להנאה. צמחים אלה הינם תוצאה של שיפור הצמח כדי להגדיל את היכולת הפסיכואקטיבית שלו וכנראה שונים מאלה מהם הופקו תרופות העבר והם כוללים כמות THC

## טבלה 1. השוואת תוצאות הטיפול בתכשירי קאנאביס שונים

החולים	N	מבנה המחקר	צורת המתן	הטיפול	משך טיפול	תוצאות
כאב נוירופאתי לאחר ניתוח או חבלה <sup>38</sup> 2010	23	DBPC, CO	שאיפה	THC בריכוז 2.5%, 6% או 9.4%, או פלצבו	5 ימים בכל מנה	בהשוואה לפלצבו, רק ריכוז 9.4% הפחית כאב, עם שיפור משמעותי רק באיכות השינה (0.01 > p)
כאב נוירופאתי, בחולי HIV <sup>39</sup> 2009	34	R, DBPC, CO	עישון * 4 יום	1 - THC 8% בהשוואה לפלצבו	2 מחזורי טיפול של 5 ימים בשבוע	ירידה בעצמת כאב בקבוצת קאנאביס לעומת פלצבו. 46% עם 30% ירידה בכאב מול 18% בפלצבו
כאב נוירופאתי, CRPS, פגיעת חוט שדרה, נוירופאתיה היקפית <sup>40</sup> 2008	38	R, DBPC, CO	עישון	THC 7%, או 3.5% או פלצבו	3 מפגשים. הערכה 6 שעות לאחר עישון	ירידה משמעותית בכאב מול פלצבו (0.016 > P)
פיברומיאליגיה <sup>41</sup> 2008	40	R, DBPC	כדור	Nabilone 0.5 מ"ג, עליה עד 1 מ"ג/יום, בהשוואה לפלצבו	4 שבועות	לאחר 4 שבועות: ירידה משמעותית בכאב ובחרדה מול פלצבו
כאב כרוני לא ממאיר, מטופל באופיאטים <sup>42</sup> 2008	30	R, DBPC, CO	קפסולה	Dronabinol 10 או 20 מ"ג או פלצבו	3 מפגשים. הערכה 8 שעות לאחר נטילה	ירידה בכאב לעומת פלצבו
כאב נוירופאתי מרכזי בחולי טרשת נפוצה <sup>43</sup> 2004	24	R, DBPC, CO	קפסולה	Dronabinol עד 10 מ"ג ליום או פלצבו	3 שבועות טיפול בכל מינון	ירידה של עד 20% בכאב בהשוואה לפלצבו
כאב סרטני עמיד <sup>44</sup> 2010	177	DBPC	תרסיס תת לשוני (סטיבקס)	טיטריציה עצמית: THC, CBD, THC, או פלצבו	2 שבועות	ירידה בכאב ביותר מ-30%: THC/CBD 43% (0.014 > p) מול THC 21% או פלצבו 21%. צריכת אופיאטים ואיכות שינה ללא שינוי.
כאב נוירופאתי היקפי מלווה אלודיניה <sup>45</sup> 2007	125	R, DBPC	תרסיס תת לשוני (סטיבקס)	עד 48 התזות/יום. כל מנה כוללת 2.7 מ"ג THC ו-2.5 מ"ג CBD או פלצבו	5 שבועות	לעומת פלצבו נמצאה בקבוצת הטיפול ירידה בעצמת הכאב באלודיניה ובשינה (0.001 > p)
כאב בראונטואיד ארטריטיס <sup>46</sup> 2006	58	DBPC	תרסיס תת לשוני (סטיבקס)	1-6 מנות בערב הערכת כאב בבוקר	3 שבועות	בקבוצת הטיפול הייתה הטבה בכאב בתנועה, בכאב במנוחה ובאיכות שינה בהשוואה לפלצבו. ללא הבדל בנזקשות בוקר
כאב נוירופאתי מרכזי בחולי טרשת נפוצה <sup>47</sup> 2005	66	R, DBPC	תרסיס תת לשוני (סטיבקס)	עד 48 התזות/יום. כל מנה כוללת 2.7 מ"ג THC ו-2.5 מ"ג CBD או פלצבו	4 שבועות	הטבה בכאב בקבוצת הטיפול ובאיכות שינה מול פלצבו
כאב מפגיעה בפלקוס ברכיאי <sup>48</sup> 2004	48	R, DBPC, CO	תרסיס תת לשוני (סטיבקס)	3 אפשרויות: THC, CBD, או THC או פלצבו	2 שבועות טיפול בכל מינון	ירידה בעצמת כאב בטיפול THC, CBD, ו-THC, מול פלצבו
כאב נוירופאתי בחולי טרשת נפוצה, פגיעת חוט שדרה או פלקוס ברכיאי או קטיעת גפה <sup>49</sup> 2003	24	R, DBPC, CO	תרסיס תת לשוני (סטיבקס)	THC או CBD או THC: CBD	2 שבועות טיפול בכל מינון	ירידה בכאב בקבוצת THC ו-CBD לעומת פלצבו

CBD= cannabidiol, CO= crossover, DBPC= double blind placebo controlled, R= randomized, THC= tetrahydrocannabinol

## סיכום

קאנאביס הוא חומר טבעי המצוי בשימוש האדם שנים רבות ונראה שיש בו תכונות נוגדות כאב היכולות לשמש בשירות הרפואה. ההתוויות לשימוש בקאנאביס עדיין אינן שלמות ונדרש מחקר נוסף כדי לקבוע את מקומו במערך הטיפול, באיזו תסמונת כאב ניתן להשתמש בו ואיזה מצבים רפואיים נוספים יכולים להיעזר בו.

ד"ר אמנון מוסק, סגן מנהל המחלקה לנירולוגיה, המרפאה לטיפול בכאבי ראש ופנים, המרכז הרפואי ת"א  
amnonm@tasmc.health.gov.il דוא"ל

ומשך הזמן בו מוחזק העשן בריאה. כדי למנוע את הנזק מהעישון פותחו שיטות אחרות למתן הקאנאביס: בעוגיות, תה או בבליעה, אך על אף הספיגה הכמעט מלאה של קאנאביס ממערכת העיכול, המעבר הראשוני בכבד גורם לירידה משמעותית בזמינותו שעומדת רק על 6-20 אחוז בלבד לעומת 69 אחוז בעישון<sup>52</sup>. הפיתוח של תרסיס תת-לשוני (סטיבקס) מהווה חלופה אפשרית על ידי ספיגה דרך רירית הפה אך גם דרך מערכת העיכול ומעלה את זמינות החומר. בנוסף, כל לחיצת תרסיס של סטיבקס משחררת רמות קבועות של חומר המורכב משילוב של CBD/THC ובכך ניתן לשלוט על כמות החומר הפעיל וקיימת נוכחות של המרכיב המרגיע ונוגד הדלקת של הקאנאביס.