



שימוש בקנאביס לטיפול בכאב

הנחיות קליניות

דר סילביו בריל, פרופ' אילון איזנברג

השתתפו בהכנת נייר העמדה:

דר איתי גור אריה, דר אורי הוכברג, דר אופיר מורג, פרופ אליעד
דוידסון, רונית מידן, דר חגי שרון, דר' מלכה לזר, מגר' יובל
לנדשפט, דר יעקב עצמון, פרופ' שאולי לב-הן, דר רועי שיינפלד

האגודה הישראלית לכאב

ינואר 2022

תוכן עניינים

2.....	הקדמה
3.....	המערכת האנדוקרינואידית
5.....	קנאביס רפואי
5.....	יעדי הטיפול
5.....	התוויות שימוש
6.....	צורת שימוש
7.....	ריכוז החומרים פעילים
8.....	פרמקוקינטיקה
9.....	קווים מנחים לטיפול
9.....	הערכה לפני תחילת טיפול
9.....	בחירת תכשיר
10.....	חישוב המינון
12.....	מקרים חריגים
12.....	מעקב במהלך הטיפול
13.....	חידוש רישיון
15.....	בטיחות הטיפול בקנאביס
15.....	התוויות נגד על פי הוראות משרד הבריאות
16.....	תופעות לוואי
17.....	אינטראקציות בין תרופתיות
18.....	מצבים הדורשים התייחסות מיוחדת לפני תחילת טיפול
15.....	הפסקת טיפול
19.....	הנחיות שימוש מיוחדות
19.....	קנאביס ונהיגה
20.....	קנאביס בבעלי תפקידים רגישים
19.....	הוראות טיסה לחו"ל
21.....	אוכלוסיות מיוחדות
21.....	קנאביס בקשישים
21.....	קנאביס בילדים
22.....	הריון, הנקה ופוריות
23.....	התמכרות ותלות
25.....	קנאביס לטיפול בכאב כרוני - ספרות עדכנית
26.....	נספחים
27.....	נספח א' - התוויות שימוש מפורטות לפי תחומים
28.....	Reference

הקדמה

לאורך ההיסטוריה שימש צמח הקנאביס למטרות שונות - כמזון, מקור לסיבי טקסטיל וחומרי בניה, למטרות רפואיות או כסם פסיכו-אקטיבי. במקור קיימים שני זנים של הצמח – *Cannabis indica*, בעל השפעה סדטיבית, ו-*Cannabis sativa*, לו מיוחס אפקט ממריץ ומעורר, אך כיום, לאחר שנים רבות של גידולי הכלאה, נוצרו זנים חדשים רבים ולהם אפקט קליני משתנה^{1-2}. במהלך המאה העשרים, בעקבות התפתחויות מחקריות שהובילו לזיהוי הנגזרות הפעילות של צמח הקנאביס והבנת השפעתן הפיזיולוגית, גבר העניין בפוטנציאל התרפויטי שלו, ובפרט בהשפעתו האנלגטית, והשימוש בו למטרה זו הלך והתרחב^{9-11}.

המידע המדעי שנאסף עד כה באשר ליעילותו ובטיחותו של צמח הקנאביס בשימוש למטרות רפואיות, ובפרט כטיפול בכאב כרוני, הינו מוגבל. כמו כן, קנאביס אינו רשום כתרופה ועל פי פקודת הסמים המסוכנים הוא מוגדר כ"סם מסוכן" ואסור לשימוש, אלא אם ניתן לכך רישיון כדון. יחד עם זאת, קיימות עדויות לכך שקנאביס עשוי להקל על סבל וסימפטומים נלווים במצבים רפואיים מסוימים ובקרב מטופלים ומטפלים כאחד גוברת האמונה כי מדובר בטיפול יעיל ובטוח^{2-4}. ייתכן כי הפער בין התפיסות הרווחות לבין העדויות המדעיות נובע מכך שהאפקט המיטיב שמטופלים חווים אינו מדיד בכלים בהם נעשה שימוש מחקרי למדידת יעילות הטיפול בכאב ובתסמינים הנלווים לו.

מטה-אנליזה נרחבת, שנערכה ביוזמת הארגון העולמי לחקר הכאב (IASP), הגיעה למסקנה כי העדויות הקיימות אינן מאפשרות לתמוך או לשלול את יעילותם ובטיחותם של תכשירים מבוססי קנאביס כטיפול בכאב^{3}. מטה-אנליזה עדכנית נוספת מצאה כי ישנן עדויות ליתרון קל של קנבינואידיים בהשוואה לפלצבו בשיפור כאב, איכות השינה ותפקוד^{4}.

למרות המחסור היחסי במחקרים איכותיים לצורך ביסוס מדעי, הניסיון הקליני מלמד כי הטיפול בקנאביס הוא בעל תועלת משמעותית עבור מטופלים מסוימים ומדינות רבות ברחבי העולם מאמצות רפורמות לשימוש רפואי בקנאביס. הטמעת הקנאביס כטיפול רפואי הינה מורכבת, בעיקר בשל היעדר הדירות בתהליכי הייצור ושונות רחבה במאפיינים הפרמקולוגיים של תכשירים שונים^{2}. קנאביס רפואי לא עבר את הליך הרישוי המקובל עבור תרופות ובשנת 2019 פורסם חוזר לאומי מטעם משרד הבריאות, המפרט את המתווה הקליני לשימוש בקנאביס רפואי^{2}.

בפועל, שימוש בקנאביס רפואי לצורך שיכוך כאב הולך וגובר ורופאי הכאב נאלצים להתמודד עם היעדר מידע מדעי באשר לאופן השימוש הנכון, יעילות הטיפול ובטיחותו. החוברת הבאה מסכמת את ההנחיות הקליניות המקובלות בישראל לשימוש בקנאביס רפואי כטיפול בכאב, מטרתה לשמש כלי פרקטי לקבלת החלטות ולשימוש נכון בקנאביס לצורך שיכוך כאב.

המערכת האנדוקנבינואידית

ה-Endocannabinoid system (ECS) היא מערכת הכוללת את ה-Endocannabinoids, נירורטרנסמיטרים אנדוגניים הנקשרים אל ה- Cannabinoids receptors (CBRs), קבוצת רצפטורים הפזורים על גבי רקמות רבות בגוף. ה-ECS מעורבת ברגולציה רב מערכתית של מנגנונים פיזיולוגיים רבים, לרבות תהליכים קוגניטיביים, התנהגותיים, אימונולוגיים ומטבוליים. ה-Exogenous cannabinoids הם חומרים ממקור צמחי או סינטטי היכולים להיקשר לרצפטורים קנבינואידים, להשפיע על מנגנונים ביולוגיים שונים ולייצר אפקט קליני רב מערכתי^{5-6}.

{5-6} ndocannabinoids receptors (ECRs)

מוכרים מספר סוגי רצפטורים קנבינואידים, העיקריים מבניהם הם ה- CB1 ו-CB2, רצפטורים טרנס-ממברנליים מסוג G-protein.

- CB1 receptor: קולטנים הנמצאים על גבי קצוות פרה-סינפטיים של עצבים מרכזיים ופריפריים ומתווכים תהליכים קוגניטיביים כגון זיכרון, תאבון, כאב ועוד. בנוסף, ניתן למצוא קולטנים מסוג זה ברקמות פריפריות לרבות תאי מערכת החיסון, מערכת הרבייה, בלוטת האדרנל, מערכת העיכול, המערכת הקרדיווסקולרית ומערכת הנשימה.
- CB2 receptor: נמצאים בעיקר על תאים של מערכת החיסון, בפרט על גבי B cells & NK cells. פזורים בכמות קטנה גם בתאי עצב ורקמות פריפריות. מיוחסות לו השפעות הקשורות בהתמכרות וכאב, אם כי תפקידו הפיזיולוגי אינו מובן במלואו.

{5-6} Endogenous cannabinoid

הקנבינואידים האנדוגניים הם ליגנדים הפועלים, בין היתר, ע"י קישור אל הרצפטורים הקנבינואידים, המרכזיים בניהם הם ה- 2-Arachidonoylglycerol (2-AG), וה- N-arachidonoyl-ethanolamine (AEA).

- N-arachidonoyl-ethanolamine (AEA): מוכר גם כ-Anandamide. בעל זיקה גבוהה ל-CB1 receptor ובעל השפעה אגוניסטית חלקית עליו.
- 2-Arachidonoylglycerol (2-AG): בעל זיקה נמוכה-בינונית זהה לשני הרצפטורים ובעל השפעה אגוניסטית על שניהם.

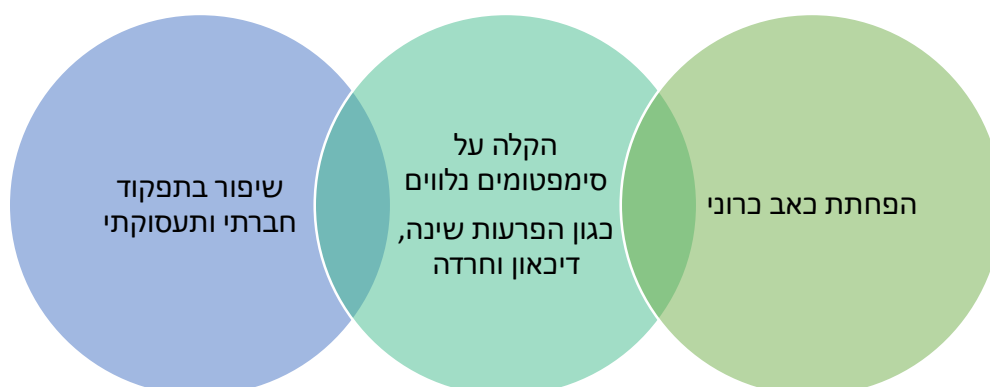
Exogenous cannabinoids^{5-6}:

צמח הקנאביס מכיל תרכובות כימיות מסוגים שונים, מתוכן מוכרים היום למעלה מ-100 מרכיבים הנקשרים לרצפטורים הקנבינואידים, אלו נקראים Phytocannabinoids (קנבינואידים צמחיים). שני הקנבינואידים הצמחיים המרכזיים האחראיים על האפקט הקליני של הקנאביס הם ה-Tetrahydrocannabinol (THC) וה-Cannabidiol (CBD). ה-THC וה-CBD הם הרכיבים הנמצאים בשימוש פרמקולוגי, כל אחד לחוד או בפורמולציות משולבות, וכאשר הם מופקים מהצמח עצמו או באופן סינטטי. קנבינואידים סינתטיים הם מולקולות המסונתזות במעבדה כתרכובות אנאלוגיות לקנבינואידים ונקשרות באפיניות גבוהה לקולטנים CB1 & CB2.

- Tetrahydrocannabinol (THC) – המרכיב הפסיכואקטיבי העיקרי בצמח הקנאביס. אגוניסט חלקי לרצפטורים CB1 ו-CB2.
- Cannabidiol (CBD): בעל זיקה נמוכה לרצפטורים CB1 & CB2. CBD נטול השפעה פסיכואקטיבית אך מיוחסות לו מגוון השפעות פרמקולוגיות כנוגד דלקת, נוגד בחילות ואנטי-אוקסידנט.

Entourage effect^{7}:

צמח הקנאביס מכיל למעלה מ-400 תרכובות כימיות המסווגות לשלוש קבוצות עיקריות – Cannabinoids, Terpenes & Flavonoids. כאמור, ה-THC וה-CBD הם שני הקנבינואידים המרכזיים והם אחראיים ככל הידוע על מרבית האפקט התרפויטי כמו גם על תופעות הלוואי של צמח הקנאביס. בנוסף אליהם מכיל הצמח חומרים רבים נוספים בעלי יכולת השפעה ביולוגית ויתכן שהם סינרגיסטים לפעילות הקנבינואידים. חומרים אלו, על פי חלק מן העדויות, מווסתים את האפקט הקליני של הקנאביס וכך מייצרים שונות בהשפעתם של קנבינואידים ממקור צמחי אל מול קנבינואידים סינתטיים. תופעה זו מכונה ה-Entourage effect.



יעדי הטיפול בכאב כרוני אינם מסתכמים בהפחתת עוצמת הכאב, אלא בניסיון להפחית את עומס הסימפטומים הנלווים על פי רוב לכאב כרוני וביניהם הפרעות שינה, דיכאון, חרדה, הימנעות מפעילות ועוד ובכך לשפר את התפקוד הפיזי, המנטלי, התעסוקתי והחברתי, וכפועל יוצא, את איכות חיי המטופלים. לכן, בכל התערבות טיפולים בכאב כרוני, כולל בניסיון טיפול באמצעות קנבינואידים, נדרשת התייחסות לכלל המרכיבים שצויינו.

התוויות שימוש

• **כאב כרוני:**

- כאב ממקור אונקולוגי – על רקע מחלה נאופלסטית או כתופעת לוואי של טיפול אנטי-נאופלסטי
- כאב נוירופתי
- אנדומטריאוזיס
- פיברומיאלגיה
- מחלת מעי דלקתיות
- כאב בחולים סופניים
- כאב בחולי פרקינסון

על פי הנחיות משרד הבריאות הטיפול בקנאביס יינתן לאחר מעקב של שנה לפחות במרפאת כאב ורק לאחר שמוצו קווי טיפול מקובלים

- קיימות התוויות שימוש נוספות שאינן מתחום הכאב, כמפורט בהמשך בנספח "התוויות שימוש".

צורת שימוש

תכשירי הקנאביס נבדלים באופן הפקתם (סינתטי לעומת צמחי), בדרך המתן ובתכולת החומרים הפעילים בהם.

תרופות מבוססות קנאביס

תכשירים המכילים כמות ידועה ומבוקרת של THC ו-CBD. בישראל, תכשירים אלו (כגון Sativex) אינם בעלי התוויה מאושרת לטיפול בכאב כרוני ועל כן לא יורחב עליהם הדיבור.

קנבינואידים צמחיים

תכשירי קנביס ממקור צמחי זמינים בעיקר בצורת תפרחת קנאביס או מיצוי קנאביס בשמן. חלק קטן מהמטופלים צורכים קנאביס באכילה על ידי שילובו במאכלים שונים (עוגיות, שוקולד), אך אופן שימוש זה אינו מומלץ עקב שונות ניכרת בזמינות הביולוגית של החומרים הפעילים בדרך נטילה זו. בנוסף לכך, קיימים תכשירי קנאביס לשימוש מקומי כמשחות או שמנים למריחה אך הם אינם מאושרים לשימוש על ידי משרד הבריאות ואין עדויות ליעילותם.

צורת מתן	אופן השימוש	ספיגה	יתרונות	חסרונות
תפרחות קנאביס מיובשות	עישון או אידוי*	ספיגה דרך ריריות דרכי הנשימה	<ul style="list-style-type: none"> אפקט קליני מהיר מושג תוך 5-10 דק'. ההשפעה נמשכת 2-4 שעות. 	<ul style="list-style-type: none"> דורש מיומנות עלול להכיל טוקסינים (בעיקר בעישון ופחות באידוי) עלול לעורר סימפטומים רספירטוריים גורם סיכון להתפתחות של מחלת ריאות כרונית לא ניתן לאמוד מיבון שנצרך
מיצוי שמן קנאביס	מתן תת לשוני	ספיגה דרך ריריות הפה	<ul style="list-style-type: none"> אפקט קליני מושג תוך 15-45 דקות. ההשפעה נמשכת 6-8 שעות. נוח לשימוש 	<ul style="list-style-type: none"> תופעות לוואי כשמופיעות הינן ממושכות
עוגיות קנאביס	ניתנות בבליעה	ספיגה דרך מערכת העיכול ומשם מעבר מטבוליזם כבדי לפני פיזור בסירקולציה.	<ul style="list-style-type: none"> אפקט קליני מושג תוך 60-180 דקות. ההשפעה נמשכת 6-8 שעות נוח לשימוש 	<ul style="list-style-type: none"> תופעות לוואי GI תופעות לוואי כשמופיעות הינן ממושכות וריאביליות משמעותית בזמינות הביולוגית של החומרים הפעילים הספיגה מושפעת מצריכה של מזון עשיר בשומן ואלכוהול

* מומלץ שימוש במכשירי אידוי המאושרים על ידי משרד הבריאות

ריכוז החומרים פעילים

צמח הקנאביס מכיל עשרות רבות של מרכיבים בעלי פוטנציאל לפעילות ביולוגית, אך עיקר המידע המצוי בידינו כיום מתייחס לשני המרכיבים הפעילים המוכרים ביותר - THC ו-CBD.

בתרופות מבוססות קנאביס ידועים הריכוזים המדויקים של שני החומרים הפעילים, בדומה לכל תרופה אחרת. בתכשירי קנאביס ממקור צמחי, תפרחות או שמן, יש שונות בין ריכוזי החומרים הפעילים בין התכשירים ואף בין אצוות שונות של אותו התכשיר. על אריזות תפרחת או שמני הקנאביס מצוינים אחוזי החומרים הפעילים, הנעים לרוב בין 1%-20%. משרד הבריאות מתיר סטייה של עד 4% מן הערך הנקוב. לדוגמא, ריכוז THC=10% עשוי לנוע בין 6% ל-14%. התכשירים הקיימים מסווגים לשלוש קבוצות - THC-rich, CBD-rich ותכשירים מאוזנים.

סיווג התכשירים על פי ריכוז החומרים הפעילים:

קטגוריה	THC : CBD	ריכוז THC	ריכוז CBD
THC-rich	T10 : C2	10% (6-14%)	2% (0-3.8%)
	T15 : C3	15% (11-19%)	3% (0-5.5%)
	T20 : C4	20% (16-24%)	4% (0-7%)
CBD-rich	T5 : C10	5% (2.5-7.5%)	10% (6-14%)
	T3 : C15	3% (5.5-0.5%)	15% (11-19%)
	T1 : C20	1% (0.0-2.5%)	20% (16-24%)
	T0 : C24	0% (0.0-0.5%)	24% (20-28%)
תכשירים מאוזנים	T5 : C5	5% (1-9%)	5% (1-9%)
	T10 : C10	10% (6-14%)	10% (6-14%)

פרמקוקינטיקה

מגוון רחב של תכשירים המכילים קנבינואידים פותחו לצורך שימוש קליני אך המידע הקיים באשר למאפיינים הפרמקולוגיים שלהם הינו מוגבל.

- **ספיגה:** מהירות הספיגה והזמינות הביולוגית משתנים בהתאם לאופן הצריכה – שאיפה, מתן תת לשוני או בליעה.
 - בשאיפה (עישון או אידוי) ריכוז הקנבינואידים בפלסמה מגיע לשיאו במהירות עם זמינות ביולוגית גבוהה יחסית, התלויה במאפייני השאיפה המשתנים בין שאיפה לשאיפה ובין מטופל למטופל (תדירות שאיפות, נפח השאיפה, משך הזמן בו מוחזק האוויר הנשאף בריאות ועוד).
 - במתן תת לשוני, בדומה לשאיפה, החומרים הפעילים אינם עוברים מטבוליזם ראשוני בכבד ועל כן מגיעים לשיא ריכוזם בדם תוך זמן קצר, אך במידה פחותה בהשוואה לשאיפה.
 - כאשר נספגים במערכת העיכול, עוברים הקנבינואידים מטבוליזם ראשוני בכבד ולכן ריכוזם מגיע לשיא באיטיות יחסית וזמינותם הביולוגית נמוכה בהשוואה לשאיפה או מתן תת לשוני.

- **פיזור:** הקנבינואידים הם מולקולות ליפופיליות ועל כן הן חוצות את ה-Blood brain barrier ומצטברות ברקמות שומן. הפיזור הראשוני של הקנבינואידים מהיר ברקמות וסקולריות כגון **הריאות, הלב, המוח והכבד**. נפח הפיזור נאמד ב-3.4 ליטר לקילוגרם והוא משתנה בהתאם ליחס הרקמות בגוף (למשל יהיה שונה בין מטופל שמן לבין מטופל עם דלדול של רקמת השומן בגוף). בשימוש ממושך, מצטברים הקנבינואידים ברקמות השומן ומשתחררים באיטיות חזרה אל מחזור הדם, כתוצאה מכך קטן קצב הפינוי שלהם מהגוף.

• מטבוליזם:

חומר פעיל	מטבוליזם	מטבוליטים
THC	עובר מטבוליזם בעיקר בכבד על ידי ציטוכרום CYP450 והאיזואנזימים CYP3A4, CYP2C19 & CYP2C9.	11-Carboxy-THC : ללא פעילות פסיכואקטיבית, בעל השפעה אנלגטית ואנטי-דלקתית.
		11-Hydroxy-THC : בעל פעילות פרמקולוגית דומה ל-THC.
CBD	עובר מטבוליזם במעי ובכבד על ידי הציטוכרומים CYP3A4 & CYP2C19.	תוצר הפירוק העיקרי הוא 7-Hydroxy-Cannabidiol . למטבוליט זה מיוחסת השפעה פרמקולוגית נוגדת פרכוס.

- **פינוי:** תוך חמישה ימים 80-90% מה-THC מתפנה מהגוף, כ-65% מופרש בצואה וכ-20% דרך השתן. זמן מחצית החיים ($T_{1/2}$) הוא כ-24 שעות עבור THC וכ-24-30 שעות עבור CBD, אם כי הוא אינו אחיד ומושפע ממשתנים רבים. כך למשל, פינוי איטי יותר נמדד במטופלים המשתמשים בקביעות בכמויות גדולות של קנאביס, זאת קרוב לוודאי עקב אגירה של החומרים הפעילים ברקמות שומן ושחרור מושהה מהן.

קווים מנחים לטיפול

הצלחה או כישלון של טיפול תרופתי תלויים בהדרכה נכונה וליווי צמוד של המטופל, על אחת כמה וכמה כאשר מדובר בקנאביס, זאת מכיוון שהטיפול בו דורש התאמה אישית לכל מטופל מבחינת ההתוויה לשימוש, המינון, צורת המתן, ההרכב הספציפי וקצב הטיטריציה. מורכבות זו מחייבת הדרכה טובה בתחילת טיפול אך לא פחות מכך מעקב וליווי מתמשכים.

הערכה לפני תחילת טיפול

לפני תחילת הטיפול יש להתייחס לנקודות הבאות:

- מהי האינדיקציה הרפואית למתן קנאביס?
- האם ישנן התוויות נגד?
- מהי מטרת הטיפול? תיאום ציפיות יחד עם המטופל (הפחתה בכאב, שיפור בשינה, הקלה על בחילות)
- מצבים הדורשים התייחסות מיוחדת כמפורט בפרק "בטיחות הטיפול בקנאביס"

בחירת תכשיר

1. צורת המתן:

- קיימת הסכמה בינ"ל נרחבת לכך שעישון קנאביס אינו מומלץ בדרך טיפול בכאב בגלל ההשלכות הבריאותיות השליליות של עישון. אנו מצטרפים להסכמה זו וממליצים להימנע מתחילת טיפול בקנאביס בעישון. במידה ונדרש בכל זאת שימוש בשאיפה מומלץ לעשות זאת באמצעות מאייד. קיימים בארץ מכשירי איוד שונים. אנו ממליצים על שימוש במכשירים בעלי אישור אמ"ר.
- בפועל, ובניגוד להמלצות הרשמיות, מרבית המטופלים בישראל צורכים קנאביס בשאיפה, ייתכן כי מסיבות חברתיות, היסטוריות, הבדלים בפרופיל תופעות הלוואי ובשל אפקט פסיכוטרופי עוצמתי יותר (בשאיפה ה-"High" מורגש יותר ותחושת ההקלה בכאב מהירה יותר).
- תזמון הכאב: עבור כאב רציף מומלץ תכשיר מבוסס מיצוי שמן בעוד שעבור כאב מתפרץ תתאים יותר שאיפת תפוחית (הכוונה בשאיפה היא לאידיוי הקנאביס ולא לעישון). לכאב משולב (מתמשך ומתפרץ) ניתן לשלב בין שתי דרכי המתן.

2. ריכוזי החומרים הפעילים:

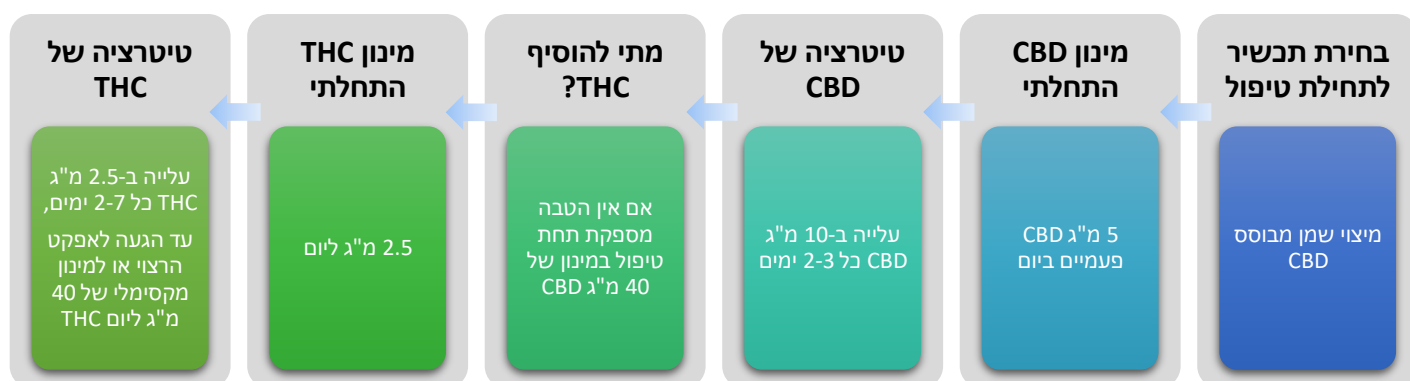
למרות ששיקור המחקר הקליני מתמקד ב-THC וקיימות יותר עדויות התומכות ביעילות אפשרית של THC בהפחתת כאב בהשוואה ל-CBD, ההמלצה היא להתחיל טיפול בתכשיר קנאביס מבוסס CBD או בתכשיר מאוזן CBD:THC, זאת בשל תופעות הלוואי הפסיכוסומטיות של THC. כפי שיפורט בהמשך, הבקשה לאישור קנאביס, הרישיון לשימוש בו, המרשמים והניפוק מבוצעים בגרם קנאביס לחודש, ללא קשר לצורת המתן (תפרחת או שמן קנאביס) או לריכוז בחומרים הפעילים THC ו-CBD בכל גרם קנאביס. אלה יחידות שאנחנו כמטפלים, איננו מורגלים בהן כדרך טיפול מקובלת. נדרשת לכן המרת כמויות קנאביס אלה למינוני חומרים פעילים (לדוגמה מיליגרם THC למנה).

חישוב המינון

- אופן חישוב המינון: מרשמי הקנאביס הרפואי מציינים מינון חודשי (גרם לחודש של קנאביס) וריכוז חומרים פעילים משרד הבריאות מאשר כיום מינון בן 20 גרם לחודש לתחילת טיפול, דהיינו 0.6 גרם קנאביס ליום. ריכוזי החומרים הפעילים CBD-THC האפשריים נעים בין 1% לבין 20% (יתכנו תכשירי CBD בריכוז 24%). משמעות הדבר היא שכל גרם קנאביס מכיל בין 10 מ"ג (1%) לבין 200 מ"ג (20%) חומר פעיל. מתוך נתונים אלה מומלץ לחשב את כמות החומרים הפעילים למנה, בדיוק כפי שנהוג לגבי תרופות אחרות. קל יותר לעשות זאת בשמני הקנאביס הזמינים בבקבוקים בני 10 מ"ל המכילים 10 גרם שמן קנאביס. על הבקבוק רשומים ריכוזי החומרים הפעילים, ומספר הטיפות לכל מ"ל (כלומר לכל גרם קנאביס). לעיתים רשומה כמות החומר הפעיל בכל טיפה (לדוגמה 4.5 מ"ג THC לטיפה). קשה הרבה יותר לעשות זאת עם תפרחת קנאביס הנצרכת באידוי, משום שכמויות התפרחת הנטענות במכשיר האידיי אינן מדויקות. יוצא מן הכלל בהקשר זה הינו משאף Syqe בו כמות החומרים הפעילים מדויקת.
- על פי חלק מההמלצות הקליניות רצוי להתחיל טיפול בתכשיר המכיל רק או בעיקר CBD, בעיקר מטעמי בטיחות. מומלץ להתחיל במינון יומי בן 5 מ"ג של CBD.
- טיטרציה: מומלץ לעלות במינון ה-CBD בהדרגה עד מקסימום 40-50 מ"ג CBD ליממה. במידה שלא מושגת הקלה מספקת בכאב יש לעבור לתכשירים המשלבים THC במינון יומי התחלתי של כ-2.5 מ"ג. המינון המרבי המומלץ, לדעת חלק מן ההנחיות הוא עד 40 מ"ג THC ביממה (השקול לכ-7.5 גר' תפרחת T20 בחודש). יש לציין כי מינון זה נמוך משמעותית ביחס למקובל בישראל.
- מספר מנות יומיות: מומלצת תחילת טיפול במנה אחת עד שתי מנות יומיות. בהתאם לאפקט האנלגטי ולקיומן של תופעות לוואי, ניתן לעלות במספר המנות ביממה לרוב עד 3-4 מנות ביממה. הוספת מנות צריכה להתחשב בתבנית פיזור הכאב לאורך היממה ובפעילויות בהן מעורב המטופל (ובכללן פעילויות הדורשות מיומנויות קוגניטיביות או מוטוריות בדגש על נהיגה). ככלל, יש להעדיף תכשירים דלי THC בשעות היום, ובמידת הצורך תכשירים עם ריכוזי THC גבוהים יותר בשעות הלילה.

- אחד השיקולים בהגבלת המינון המרבי של THC הוא האפשרות כי הקשר בין מינון ה-THC והאפקט האנלגטי לכשעצמו אינו לינארי: בריכוזים נמוכים עליה במינון THC מביאה לאפקט אנלגטי רב יותר, בעוד במינונים גבוהים עליה דומה אינה מביאה לתוספת אנלגזיה ואולי אף מביאה להגברת כאב.
- המרה מעישון למ"ג: במטופלים המעוניינים להפסיק לצרוך קנאביס בעישון ולעבור לטיפול במיצוי שמן, תידרשנה קרוב לוודאי כמויות THC ו-CBD (במ"ג) קטנות בהרבה מאלה שנצרכו בעישון. לדוגמה: מטופל שצרך 200 מ"ג THC ליממה (השווים לגרם קנאביס המכיל 20% THC), יתכן, ואף סביר, שיזדקק לכמות קטנה עד פי עשרה של THC במיצוי שמן (דהיינו כ-20 מ"ג ליממה). מקור המידע מבוסס על נתוני צריכה בישראל של שמן קנאביס בהשוואה לעישון, אך אין בנמצא נוסחת המרה ברורה בין צורות הצריכה. לאור זאת, מומלץ, במקרים בהם המרה כזו מתבקשת, להפסיק את הצריכה בעישון ולהתחיל בטיטרציה של המינון בדרך המתן החלופית.
- הפסקת טיפול - במצבים בהם התאמת מינון והחלפת אופן הנטילה אינן מביאות לאפקט קליני מספק או גורמות לתופעות לוואי משמעותיות יש לשקול הפסקת הטיפול בקנאביס. יש לקחת בחשבון את האפשרות להתפתחות תלות, ולהפחית את המינון בהדרגה עד להפסקה מלאה.

פרוטוקול בסיסי לטיפול בקנאביס^{32}



דוגמא ב' – מטופל שברירי (קשיש \ מחלות רקע משמעותיות):

- **ריכוז התחלתי:** במקרה זה כדאי לרשום למטופל קנאביס בו ריכוזי ה-THC נמוכים עוד יותר - נתחיל ממינון T1:C20.
- **מינון התחלתי:** משמעות הדבר היא מינון גבוה יותר של CBD - בכל טיפה יהיו 8 מ"ג CBD. מינון בן 40 מ"ג CBD יכול רק כ-0.5 מ"ג THC.
- **טיטרציה:** מטופל שברירי מצריך טיטרציה איטית יותר, כלומר עליה במינון רק אחת למספר ימים.
- **צורת מתן:** במטופל שברירי ניתן לשקול התחלת טיפול במשאף מדוד מאחר שמינון ה-THC בו נמוך מאד (בסדר גודל של מיקרוגרמים ליממה).
- במידה ולא מושג אפקט טיפולי מספק ניתן לנסות תכשיר עם מינון גבוה יותר של CBD.
- במידה שקיימות תופעות לוואי משמעותיות למרות ההתאמות, ניתן לשקול החלפה או שילוב של תכשיר קנביס בשאיפה.

דוגמא א' – מטופל הנזקק לטיפול סטנדרטי:

- **ריכוז התחלתי:** נתחיל מטיפול בשמן קנאביס בריכוז T2:C10 כלומר בכל טיפה כ-4 מ"ג CBD.
- **מינון התחלתי:** מומלץ להתחיל במינון נמוך של כטיפה אחת המכילה כ-4 מ"ג CBD, בשעות הערב.
- **טיטרציה:** אחת ליומיים ניתן להוסיף טיפה אחת עד מינון כולל של כ-10-12 טיפות ליממה, מחולקות לכ-3 מנות, כלומר עד 40-50 מ"ג CBD ביממה.
- במקביל, בגלל היחס T:C העומד במקרה זה על 1:5, בסוף הטיטרציה המטופל יקבל גם 8 מ"ג THC.
- **הוספת THC:** באם לא הושג שיכוך כאב יעיל דיו השלב הבא הוא עלייה בריכוזי ה-THC במיצוי (לדוגמא T5:C5 או T10:C10), עד מינון מרבי של 40 מ"ג THC ביממה.

מקרים חריגים

- עבור מטופלים שמצבם אינו בין ההתוויות המפורטות, ניתן להגיש בקשה לקנאביס רפואי עם המלצה מנומקת על ידי הרופא הכוללת את הבסיס לסברה שקנאביס יסייע למטופל בצירוף אסמכתאות רפואיות ועם התחייבות למעקב סדיר והערכת יעילות הטיפול.
- ככלל, לא תאושר בקשה של מטופל שאינו במעקב מרפאת כאב במשך שנה לפחות אלא במקרים חריגים כאשר ישנה המלצה של מנהל המרפאה הכוללת נימוק מפורט על הצורך באישור החריג.

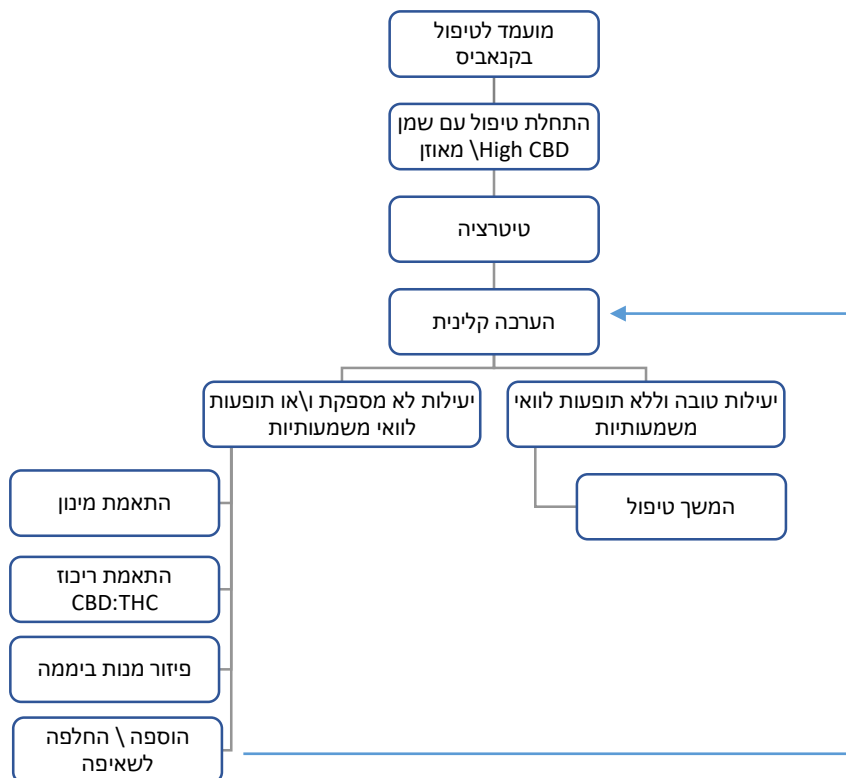
מעקב במהלך הטיפול

- במהלך הטיפול יש לקיים מעקב קליני הכולל הערכה של יעילותו ושל תופעות לוואי אפשריות. יעילות לא מספקת של הטיפול או קיומן של תופעות לוואי משמעותיות יצריכו שינוי במספר המנות, המינון היומי ו/או בהרכב היחסי של החומרים הפעילים.
- לאחר קבלת רישיון לראשונה יש להגיע לביקורת מרפאה פרונטלית כעבור שלושה חודשים לכל היותר.
- לאחר מכן יש להקפיד על מעקב מרפאה פרונטלי אחת לשישה חודשים.

חידוש רישיון

- את רישיון השימוש בקנאביס רשאי לחדש הרופא המטפל או רופא אחר העובד באותה מסגרת רפואית, במידה והרופא המטפל אינו זמין, ואין לדחות חידוש הרישיון בשל היעדרות הרופא.
- רישיון שהונפק על ידי רופא מטפל לא יחודש על ידי רופא מתחום מקצועי אחר, למעט במקרים של חולים פליאטיביים.
- שנתיים לאחר תחילת השימוש בקנאביס רפואי, ובמידה ונעשה ביקור מרפאה פרונטלי בחצי השנה שקדמה לכך, ניתן לחדש את הרישיון על סמך הערכה טלפונית בלבד.
- בעת חידוש הרישיון יש לתעד את הבאים:
 - שינויים בסטטוס האישי, משפחתי ותעסוקתי
 - דיווח המטופל על מצב הרוח, תפקוד, שינה, תיאבון, השפעת הטיפול על עוד תחומי חיים, על איכות החיים
 - משך השימוש ומועדי העלאת מינון
 - אופן השימוש – צורת מתן, תדירות שימוש, פיזור במהלך יממה.
 - רשימת תרופות קבועות עדכנית
 - במידה ונמצא במעקב פסיכיאטרי / לבבי / אחר כתנאי לחידוש קנאביס יש לקבל אישור אי התנגדות לחידוש הרישיון / סיכום מעקב

אלגוריתם לניהול הטיפול בקנאביס רפואי



הנחיות קליניות לטיפול בקנאביס בכאב כרוני

טיפול בקנאביס יינתן רק לאחר שמוצו כל קווי הטיפול המקובלים

כאב על רקע נאופלסטי
כאב נוירופתי
כאב בחולי פרקינסון
כאב בחולים סופניים

סוג הכאב

תפחת Vs שמן

באופן גורף עישון קנאביס אינו מומלץ כטיפול בכאב.



עבור כאב מתפרץ מומלץ קנאביס בשאיפה (אידיוי) ועבור כאב מתמשך מומלץ קנאביס בשמן.

צורת מתן

CBD Vs THC

ההמלצה היא להתחיל טיפול בתכשיר קנאביס בשמן מבוסס CBD או בתכשיר מאוזן THC:CBD, זאת בשל תופעות הלואי הפסיכוסומטיות של THC.

ריכוז התחלתי

Start low. Go Slow.

0.6 גרם ליממה, כלומר 20 גרם לחודש

מינון התחלתי

עלייה ב-10 מ"ג CBD כל 2-3 ימים
עלייה ב-2.5 מ"ג THC כל 2-7 ימים

טיטרציה

40 מ"ג CBD ליממה
40 מ"ג THC ליממה

מינון מקסימלי

בטיחות הטיפול בקנאביס

התוויות נגד על פי הוראות משרד הבריאות^{17,18}

- פסיכוזה אקוטית או היסטוריה של סכיזופרניה
- קרוב משפחה מדרגה ראשונה עם הפרעה פסיכיאטרית חמורה, בייחוד במטופלים מתחת לגיל 25
- אלרגיה לקנאביס
- הריון והנקה
- מחלת כבד
- מחלות לב
- מחלת ריאות

הפסקת טיפול

יש להפסיק את הטיפול במקרים הבאים -

- חשד לתגובה אלרגית
- הריון/הנקה - פרט למקרים חריגים במיוחד
- בכל מצב היפומאני/מאני/פסיכוטי חדש – הפסקה מיידית
- בכל ביטוי פסיכיאטרי חדש אחר – יש להפנות להערכה מיידית במידת הניתן קודם להחלטה על הפסקה ובכל מקרה יש לבקש הערכה פסיכיאטרית כתנאי לחידוש.
- עליה במינון מקביל של משככי כאבים או תרופות נירופסיכיאטריות, ללא הסבר אורגני מזהה.
- חוסר יעילות לאורך זמן למרות ניסיונות חוזרים ובמעקב רפואי סדיר

מערכת	תופעות לוואי שכיחות	תופעות לוואי חמורות	גורמי סיכון
תופעות לוואי נירולוגיות	שינויים במצב ההכרה – עייפות, לטרגיות, איטיות פסיכומוטורית, דיסאוריינטציה. חוסר יציבות- סחרחורת, ורטיגו, ופגיעה בקאורדינציה וביכולת לבצע פעולות מוטוריות מורכבות הפרעות קוגניטיביות- בלבול, פגיעה בקשב וריכוז, פגיעה בזיכרון וביכולת הלמידה. הפרעות חושיות - טשטוש ראייה, דיפלופיה, הפרעה בשמיעה, טיניטוס. כאב – כאבי ראש, היפר-אלגזיה.	פגיעה בכישורים פסיכומוטוריים (עלולה להוביל לסיכון מוגבר לתאונות דרכים או תאונות עבודה).	צעירים, קשישים, נהגים, חולי פיברומיאלגיה או מחלות אחרות, הקשורות ברגישות יתר סנסורית, מטופלים הנוטלים תרופות מרובות באופן קבוע
תופעות לוואי פסיכיאטריות	אי שקט, חרדה, עצבנות, היפראקטיביות, דכאון, חוסר מוטיבציה, ניתוק רגשי, אופוריה, ביעותי לילה	דיסוציאציה, הלוצינציות, פרנויה, פסיכוזה.	סיכון מוגבר להתפרצות של הפרעות פסיכוטיות וסיכוזופרניה בקרב צעירים מתחת לגיל 25 או כאשר ישנה היסטוריה משפחתית של הפרעות פסיכיאטריות
תופעות לוואי קרדיווסקולריות	טכיקרדיה, פלפיטציות, שינויים בלחץ דם	אוטם לבבי, שבץ איסכמי	מטופלים עם גורמי סיכון קרדיווסקולריים, שימוש בתכשירי קנאביס עם THC בריכוז גבוה
תופעות לוואי גסטרואינטסטינליות ומטבוליות	בחילות והקאות, אובדן תאבון או תאבון מוגבר, אנורקסיה, כאבי בטן, עצירות או שלשולים, יובש בפה, דיספפסיה	Cannabinoid hyperemesis syndrome, פגיעה בכבד	מתן פומי, צריכת מינונים גבוהים, שימוש בתכשירים עם ריכוז מוגבר של THC, שינויים דרסטיים במשקל, מטופלים אונקולוגיים, קשישים
תופעות לוואי רספירטוריות	שיעול, צרידות, דלקות ריאה	מחלת ריאות כרונית, גידולי ריאה	עישון עם טבק
תופעות לוואי אימונולוגיות	דיכוי חיסוני		
תופעות לוואי אנדוקריניות	דיכוי הפרשה של ההורמונים LH, FSH, פרולקטין, GH.		
תופעות לוואי עיניות	אודם בעיניים		

אינטראקציות בין תרופתיות^{2}

חולים הנוטלים קנאביס רפואי צורכים, לעתים קרובות, תרופות נוספות לטיפול במצבם הרפואי. הדבר בולט בעיקר באוכלוסייה הקשישה הסובלת לרוב ממחלות כרוניות ונזקקת בדרך כלל למספר רב של תרופות רשימות של תרופות העשויות להשפיע על הקנבינואידים או להיות מושפעות מהם מתעדכנות באופן תדיר על פי דיווחים המתפרסמים ספרות, אך דיווחים אלו אינם מבוססים בהכרח ולא תמיד בעלי משמעות קלינית.

יש לנקוט זהירות יתר בשילוב קנאביס עם התרופות הבאות:

<ul style="list-style-type: none"> • ייתכנו ירידת יתר בערכי הגלוקוז בדם וצורך בהתאמת מינון עם התחלת או שינוי הטיפול בקנאביס. 	תרופות היפוגליקמיות
<ul style="list-style-type: none"> • ייתכנו ירידת יתר בערכי לחץ הדם וצורך בהתאמת מינון. 	תרופות להורדת לחץ דם
<ul style="list-style-type: none"> • כגון- תרופות להפרעות שינה, להרגעה, לאלרגיה דור ראשון, אלכוהול, אופיאטים. • ייתכנו חיזוק סדציה, סחרחורת, אטקסיה, אובדן שיווי משקל וסכנת נפילה, ועלייה בסיכון בנהיגה ובהפעלת מכונה מסוכנת. • עם אופיאטים תיתכן גם עלייה בסיכון לדיכוי הנשימה . 	מדכאי CNS
<ul style="list-style-type: none"> • TCA - יותר סיכון להזיות, טכיקרדיה והשפעה CNS . • SSRI – יותר סיכון למניה 	נוגדי דכאון
<ul style="list-style-type: none"> • ייתכנו החמרה בחולשת השרירים ועליה בסיכון לנפילה . 	תרופות עם אפקט מרפה שרירים
<ul style="list-style-type: none"> • לא מומלץ בשילוב עם CBD בשל השפעתו הנוגדת את פעילות מערכת החיסון. 	אימונותרפיה \ טיפול ביולוגי
<ul style="list-style-type: none"> • כגון נוגדי דכאון טריציקליים, נוגדי היסטמין דור ראשון • יתכנו טכיקרדיה, סחרחורת. 	תרופות עם אפקטים אנטיכולינרגיים

מצבים הדורשים התייחסות מיוחדת לפני תחילת טיפול

גיל	
קשישים	נטייה לתופעות לוואי ספציפיות וצורך בניטור הדוק
ילדים	ייתכן כי יש לחומרים הפעילים השפעה שלילית על המוח המתפתח
הרגלים	
עישון, סמים, אלכוהול	האם יש היסטוריה של התמכרות?
ניסיון קודם עם קנאביס	
שימוש מזדמן / קבוע, סוגי המוצר ואופן השימוש	האם היו תופעות לוואי?
רגישויות	
רגישות לשמן קבולה/ זית/ קוקוס/ דקל / אחר	הערכת הסיכון לרגישות
עיסוק	
נהג רכב כבד / ציבורי / מונית	שימוש בקנאביס רפואי מהווה אי עמידה בדרישות לנהיגה מקצועית
עבודה עם רמת מסוכנות גבוהה, נשיאת נשק	דורש זהירות יתר והערכה תעסוקתית
מצב תפקודי	
האם המטופל מתגורר לבד, האם יש מטפל קבוע האם יש ירידה קוגניטיבית	יש להתאים את אופן ותדירות השימוש
הריון	
הריון או תכנון הריון, הנקה	החומרים הפעילים חוצים שליה ועוברים בחלב האם ולכן שימוש בקנאביס אינו מומלץ בהריון או הנקה
תרופות קבועות	
בדגש על אימונתרפיה וטיפולים ביולוגיים	
מחלות רקע	
תחלואה נפשית (PTSD, דיכאון, הפרעה דו קוטבית, חרדה)	מחייב הסכמה ומעקב של פסיכיאטר מטפל
תחלואה לבבית (אי ספיקת לב, מחלת לב לא יציבה, הפרעות קצב)	מחייב הסכמה ומעקב קרדיולוגי
מחלה בדרכי נשימה / קוצר נשימה	עשוי להקשות על מתן בשאיפה
אירוע טרומבואמבולי בעבר	קנאביס עשוי להשפיע על טיפול טרומבו-אמבולי ונוגד קרישה
מחלת כבד חמורה	עשוי להוות התווית נגד לשימוש

הנחיות שימוש מיוחדות

קנאביס ונהיגה

הנחיות מטעם המרב"ד^{38}

הנחיות המכון הרפואי לבטיחות בדרכים (מרב"ד) לנהיגה תחת שימוש מבוקר בקנאביס רפואי על פי דו"ח שפורסם ב-2015:

- על פי חוקי התעבורה חל איסור על נהיגה תחת השפעת קנאביס, באחריות הנהג לפעול על פי החוק.
- נהיגה פרטית - הנחיות משרד הבריאות אינן מחייבות לדווח על שימוש בקנאביס רפואי למרב"ד.
- נהיגה מקצועית - שימוש בקנאביס רפואי מהווה אי עמידה בדרישות לנהיגה מקצועית.

חוות דעת היק"ר לעניין נהיגה וקנאביס^{39}

היחידה לקנאביס רפואי פרסמה המלצותיה לנהיגה תחת טיפול בקנאביס רפואי:

- "סף שכרות" – הרף שנקבע לנהיגה תחת טיפול בקנאביס - 5-10 ננוגרם THC למ"ל פלסמה.
- המטופל נדרש למעקב על ידי רופא אחת לחצי שנה לפחות.
- הנהג אינו נוטל במקביל לטיפול בקנאביס תכשיר אחר הכולל סם מסוכן או חומרים פסיכואקטיביים אחרים.
- מינון - מינון הקנאביס המאושר ברישיון הוא אחד מאלה –
 - נמוך מ-50 גר' לחודש כשריכוז ה-THC בקנבוס נמוך מ-15%
 - נמוך מ-40 גר' לחודש כשריכוז ה-THC בקנבוס בין 16% ל-20%
- על פי חישובי סימולציה שנערכו נמצא כי במינונים אלו, יחד עם מגבלת השעות המפורטת בהמשך, המטופל נמצא מתחת ל"סף השכרות" שנקבע - 5-10 ננוגרם THC למ"ל פלסמה.
- תזמון - חלפו 3 שעות לפחות ממועד נטילת הקנאביס בשאיפה (בעישון או באידוי), ובכל שיטת נטילה אחרת - חלפו 6 שעות לפחות.
- אם צרך משקה משכר - חלפו 12 שעות לפחות ממועד צריכת הקנאביס.
- נוהג ברכב פרטי.

קנאביס בבעלי תפקידים רגישים^{40}

תשומת לב וזהירות יתר נדרשות עבור מטופלים בקנאביס רפואי העוסקים במקצועות רגישים, עם פוטנציאל לנזק עצמי או נזק לאחרים. אין מידע זמין על הקשר בין שימוש בקנאביס רפואי לבין תאונות עבודה. ישנו מידע מוגבל על שימוש בקנאביס שאינו רפואי לבין תאונות עבודה והוא אינו מספק על מנת לתמוך או להפריך קשר מובהק בניהם. על מנת לנקוט בזהירות יתר ובשל תופעות הלוואי הפוטנציאליות של קנאביס, ארגון הכאב האירופאי ממליץ על הערכה תעסוקתית עבור מטופלים בקנאביס רפואי המפעילים מכונות או עוסקים בתפקידים רגישים.

הוראות לטיסה לחו"ל

חלק מן המטופלים המדווחים על שיפור בתפקוד עם שימוש בקנאביס מעוניינים לנסוע לחו"ל. המלצתנו היא להימנע מכך, בגלל סיכון למעצר, אישום הברחת סם וכיו"ב. צריך לברר באופן רשמי דרך פניה לשגרירות (או קונסוליה) של המדינה אליה מעוניינים לטוס וקבלת מסמך רשמי מאותה מדינה המאשר זאת.

אוכלוסיות מיוחדות

קנאביס בקשישים^{41-43}

לצד עלייה כללית בשימוש בקנאביס בישראל, ישנה עלייה חדה בשימוש בקנאביס בקרב האוכלוסייה המבוגרת, בגילאי 65 ומעלה. תחלואה אונקולוגית וכאב כרוני נפוצים במיוחד בקרב אוכלוסייה זו ובנוסף, השכיחות של הפרעות שינה, תאבון ירוד ושינויים במצב הרוח גבוהה בגילאים אלו. האיזון התרופתי של כאב בקשישים הינו מאתגר במיוחד, זאת בשל נטייה מוגברת לתופעות לוואי, ריבוי תרופות קבועות וסבירות גבוהה לאינטראקציות בין תרופתיות המגבילות את סל הטיפולים הפוטנציאליים עבורם. קנאביס רפואי נותן מענה טיפולי במצבים רבים בהם טיפול תרופתי אחר אינו נסבל או נכשל ועל כן מהווה טיפול רווח בקרב האוכלוסייה המבוגרת.

הפרמקוקינטיקה של קנאביס בקשישים הינה ייחודית. ראשית, היא תלויה בתפקוד כבדי וכלייתי, אשר לרוב פוחתים בגיל המבוגר, ועל כן גדל זמן מחצית החיים של הקנבינואידים בגופם של קשישים. שנית, אחוז מסת השומן בקרב קשישים לרוב גבוה יחסית, מה שמגדיל את נפח הפיזור של מולקולות מסיסות שומן כמו הקנבינואידים.

בהתאם לכך, הטיפול בקנאביס רפואי בקשישים דורש תשומת לב וניטור קפדני של תופעות הלוואי שכיחות באוכלוסייה זו, כמפורט בפרק "תופעות לוואי".

נקודה חשובה נוספת באשר לטיפול בקנאביס בקשישים היא האפשרות של הטיית החומר לטובת בן משפחה (diversion), לאור העובדה שקנאביס אינו ניתן לקניה חוקית בישראל לצרכי הנאה, ובמיוחד כאשר מדובר על קנאביס בתפוח עם ריכוזי THC גבוהים.

צריכת קנאביס בשמן, עם ריכוזי CBD גבוהים וריכוזי THC נמוכים, היא השיטה המועדפת עבור קשישים. במקרים בהם יש צורך בטיפול לכאב מתפרץ יש לשקול קנאביס בשאיפה - בשימוש במכשיר אידוי. לפי הצורך ניתן לשקול עליה הדרגתית במינון הקנאביס, מספר הטיפות או השאיפות וכן שינוי בריכוזים. יש לבצע שינויים אלו בצורה איטית והדרגתית ככל הניתן במטופל הקשיש, על מנת להימנע מתופעות לוואי.

קנאביס בילדים^{44}

טיפול בקנאביס בילדים דורש התייחסות מיוחדת, זאת מכיוון שמתחת לגיל 18 מערכת העצבים עדיין בשלבי התפתחות ואין מספיק מידע באשר להשפעות הקנבינואידים על התפתחותה.

בילדים, מומלץ להשתמש במוצרים המכילים כמות מינימאלית של THC ולהתאים את המינון המינימאלי של CBD המסייע למחלתם.

נכון להיום, ידועה תועלת בשימוש רפואי במוצרי קנאביס המכילים CBD רק לגבי ילדים עם אפילפסיה. כמו כן, קנאביס נמצא בשימוש כטיפול בילדים הסובלים מהפרעה על הספקטרום האוטיסטי, זאת לאחר שנמצא כי הוא עשוי לסייע בהקלה על סימפטומים, אולם לא ברור מהו מנגנון הפעולה וכיצד ניתן לחזות מי מהמטופלים יפיק תועלת מהטיפול ומי מהם יפגע ממנו. בימים אילו מתבצעים מחקרים בנושא, גם בישראל.

קנבינואידים אקסוגניים הם חומרים ליפופיליים, על כן הם חוצים שלייה ומתרכזים בחלב האם, מכאן עולה החשש כי חשיפה לקנאביס במהלך היריון או הנקה עשויה להיות בעלת השפעות שליליות על מהלך תקין של הריון והתפתחות העובר והיילוד.

• הריון:

מחקרים על חיות מעבדה הדגימו שחשיפה לקנבינואידים אקסוגניים בתקופה העוברית עשויה להפריע להתפתחות ותפקוד תקין של מוח העובר. מחקרים קליניים הראו קשר בין צריכת קנאביס במהלך ההיריון לבין משקל לידה נמוך, צורך מוגבר באשפוז ב-ICU לאחר הלידה, והשפעות שליליות בטווח הארוך לרבות פגיעה קוגניטיבית, הפרעות התנהגות בגילאי הבגרות ואף סיכון מוגבר לאוטזם. כמו כן תועדו סיבוכים מיילדותיים בנשים הצורכות קנאביס במהלך ההיריון, כולל שכיחות גבוהה יותר של אנמיה אימהית, לידה מוקדמת וסיכון מוגבר ללידה שקטה. יחד עם זאת, המחקר הקליני בנושא דל והתוצאות במחקרים השונים סותרות ואינן חד משמעיות.

בשל חוסר הוודאות והחשש מסיבוכים לאם ולעובר, ממליץ ה-American college of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) להימנע משימוש בקנאביס רפואי בנשים המתכננות הריון ובמהלך ההיריון ולהעדיף טיפול אלטרנטיבי בטוח לשימוש במהלך ההיריון.

• הנקה:

THC עובר לחלב האם ואף נוטה להצטבר בו, כך שבנשים הצורכות קנאביס בתדירות גבוהה ריכוז ה-THC בחלב האם עשוי להיות גבוה, עד פי שמונה מריכוזו בדם האם. בדגימות צואה של יילודים היונקים מאם הצורכת קנאביס, נמצאו נגזרות פירוק של THC, מה שמעיד כי החומר נספג לדם היילוד ועובר מטבוליזם כבדי. אין די מידע על ההשלכות קצרות או ארוכות הטווח של צריכת קנאביס במהלך הנקה על היילוד.

בשל החשש מהשפעות שליליות פוטנציאליות, ה-American Academy of pediatrics וה-American college of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) ממליצים להימנע משימוש בקנאביס באם המניקה.

• פוריות:

ידוע כי רכיבים של המערכת האנדוקנביאנואידית נמצאים באיברי הרבייה הזכריים, כולל האשכים ותאי זרע, ואף משתתפים ברגולציה של הפרשת טסטוסטרון. יחד עם זאת, השפעתם על ספרמטוגנזה אינה ידועה ונכון להיום, אין מידע קליני המאפשר לקבוע האם לצריכת קנאביס יש השפעה מזיקה על תפקוד מיני ופריון הגבר.

התמכרות ותלות

התמכרות לחומרים, כגון קנאביס, מוגדרת כשימוש כפייתי בחומר למרות נזקים נלווים משמעותיים.

קנאביס מוכר כחומר ממכר, כאשר ככל שריכוז THC, החומר הפסיכואקטיבי הפעיל המרכזי, גבוה יותר, וככל שמינון הקנאביס הנצרך גבוה יותר, כך הסיכון להתמכרות עולה⁽⁵⁴⁾.

התמכרות מתאפיינת בתסמינים הבאים:

- 1) גופניים – פיתוח סבילות (עליה בדפוס השימוש בקנאביס לצורך קבלת השפעה דומה) או הופעת תסמיני גמילה כאשר לא נוטלים את הקנאביס.
 - 2) פסיכולוגיים – עיסוק יתר כפייתי בשימוש בקנאביס, התמקדות בקנאביס על חשבון תחומי חיים אחרים אשר נזנחים.
 - 3) התנהגותיים – שימוש במצבי סיכון והמשך שימוש אינטנסיבי למרות נזקים נלווים משמעותיים (לדוגמה בתחום התעסוקה, החברה, המשפחה).
- תסמונת גמילה מקנאביס מוכרת כיום כאבחנה ב-DSM, ומתאפיינת בכעס או איריטביליות; עצבנות או חרדה; הפרעות בשינה; ירידה בתיאבון; מצב רוח ירוד; אי שקט⁽⁵⁵⁾.

ככלל, מתוך צרכני הקנאביס כ-10% מפתחים התמכרות, ומתוך הצרכנים היומיומיים כ-50% מפתחים התמכרות. עם זאת, נתונים אלו, כמו גם הקריטריונים הרפואיים המקובלים לאבחון של התמכרות לקנאביס מבוססים על צרכני קנאביס לפנאי ואינם בהכרח מתאימים לאבחון התמכרות לצרכני קנאביס רפואי לטיפול בכאב. על פי הידוע כיום, כ-10% מאלו הצורכים קנאביס רפואי לטיפול בכאב כרוני מפתחים התמכרות. על רקע ההבדלים בין מאפייני הצריכה של קנאביס לפנאי וקנאביס לצרכים רפואיים, ובהיעדר כלים המיועדים לאבחון התמכרות לקנאביס רפואי, מומלץ להיעזר בהנחיות הקליניות מטה⁽⁵⁶⁻⁵⁷⁾.

- א. **קביעת המטרות התפקודיות של שימוש בקנאביס רפואי**, מעבר להקלה סובייקטיבית בכאב. ככל שקיימת ירידה תפקודית (משפחה, פנאי, תעסוקה, לימודים) עם צריכת הקנאביס, כך גדל הסיכוי שהאדם מפתח התמכרות. מנגד, ככל שקיים שיפור תפקודי תחת צריכת קנאביס, כך קטן הסיכוי שהאדם מפתח התמכרות. על כן מומלץ לקבוע מטרות תפקודיות ברורות ולעקוב אחר הקשר בין צריכת הקנאביס והשגתן.
- ב. **מעקב אחר דפוס העליה במינון הקנאביס הנצרך**. לא קיים גבול מינון ברור אשר מצביע על התפתחותה של התמכרות ועל כן יש לעקוב אחר דפוס העלייה במינון צריכת הקנאביס במהלך הטיפול. ככל שקיימת בקשה תכופה לעליה במינון הקנאביס, בייחוד במינונים העולים על 60 גרם לחודש (2 גרם ליממה) ובייחוד בזני קנאביס המתאפיינים בריכוזי THC גבוהים (ובפרט אלו בגדר T15 ו-T20), כך עולה החשד להתפתחותה של התמכרות.

ג. שאלות ייעודיות:

- 1) האם אתה משתמש בקנאביס לצרכים שאינם הקלה על כאב (הפגת שעמום, שיפור מצב רוח, וכד')?
- 2) האם השימוש בקנביס פגע בתפקוד היומיומי או בביצוע מטלות חיים?
- 3) האם ניסית להגביל או לצמצם את צריכת הקנאביס ללא הצלחה?
- 4) האם דפוס השימוש שלך בקנאביס מהווה מקור מתח או ריבים עם הסביבה הקרובה?
- 5) האם אתה משתמש בקנאביס במצבים העלולים להיות מסוכנים מבחינה גופנית (נהיגה, הפעלת מכשור כבד, וכד')?
- 6) האם קיימות הפרעות פסיכיאטריות נוספות ברקע (דכאון, חרדה, וכד')?
- 7) האם קיימות התמכרויות אחרות ברקע?

לציין כי שאלות אלו אינן מרכיבות שאלון מתוקף, והגם שקיימים שאלונים מתוקפים רבים לסקירה ואבחון של התמכרות לקנביס, אלו מבוססים על צרכני קנאביס לפני ולא קנביס רפואי לצרכי כאב. השאלות מעלה לקוחות בחלקן משאלונים מתוקפים אלו, בחלקן משאלונים ייעודיים להתמכרות למשככי כאב אופיאואידים ובחלקן ממוקדות בשימוש בקנאביס לצרכי כאב⁽⁵⁸⁾.

ככל שמספר התשובות החיוביות לשאלות עלה גבוה יותר, כך עולה החשד להתמכרות לקנאביס⁽⁵⁹⁾.

במידה וקיים חשש להתפתחות התמכרות לקנביס, מומלץ להפנות ליעוץ פסיכיאטר המתמחה בטיפול בהתמכרויות, לצורך אבחון ההתמכרות והפרעות פסיכיאטריות נלוות, וביצוע התערבות טיפולית בהתאם לצורך.

הטיפול בהתמכרות לקנאביס עשוי לכלול הפניה לגמילה במסגרת אשפוזית של משרד הבריאות, או לחילופין טיפול מרפאתי שיכלול טיפול תרופתי להפרעות הפסיכיאטריות הנלוות (לדוגמא דכאון וחרדה), טיפול פסיכותרפי פרטני וטיפול קבוצתי. לא קיים כיום טיפול תרופתי ייעודי המאושר לטיפול בהתמכרות לקנאביס⁽⁶⁰⁾.

קנאביס לטיפול בכאב כרוני - ספרות עדכנית

השימוש בקנאביס רפואי כטיפול בכאב הולך וגובר, זאת למרות שהמידע הקיים באשר להשפעותיו ובטיחותו מוגבל, אין די Evidence based data מהימן על יעילותו כטיפול בכאב כרוני והספרות בנושא מורכבת ושנויה במחלוקת.

אינספור מאמרי סקירה ומטה-אנליזות פורסמו, עם מסקנות חיוביות ושליליות כאחד, כאשר חלק נכבד מהם בעלי בעיות מתודולוגיות המגבילות את תוקפם ומהימנותם^{51}.

סקירה עדכנית ומקיפה שבחנה 57 מאמרי סקירה (overview of reviews) מ-20 השנים האחרונות, העוסקים ביעילות קנאביס לטיפול בכאב, קבעה כי איכותם מוטלת בספק ולא ניתן להשתמש בהם כבסיס לקבלת החלטות קליניות^{3}.

סקירה נוספת, שפורסמה על ידי ה-IASP, הסיקה כי כלל הראיות המחקריות שהצטברו עד כה אינן מספקות הוכחה מובהקת התומכת או מפריכה את יעילותם ובטיחותם של קנאביס, קנבינואידים או תרופות מבוססות קנאביס לטיפול בכאב^{4}.

למרות המחסור היחסי במחקרים איכותיים לצורך ביסוס מדעי, השימוש בקנאביס לטיפול בכאב הולך וגובר, כאשר חלק נכבד מהמטופלים עושים שימוש לא חוקי על דעת עצמם בקנאביס לצורך טיפול בכאב כרוני, ורבים מהם מדווחים על הקלה בסבלם ושיפור בכאב תחת השימוש.

בעקבות זאת, מדינות רבות ברחבי העולם מאמצות רפורמות לשימוש רפואי בקנאביס, זאת למרות המורכבות הניכרת הנובעת מהיעדר הדירות בתהליכי הייצור וכתוצאה מכך שונות גדולה במאפיינים הפרמקולוגיים של תכשירים שונים.

ה-NICE (National Institute for Health & Care Excellence) פרסם ב-2019 מסמך הנחיות רשמיות לטיפול במוצרי קנאביס, הכולל בין היתר התייחסות לכאב כרוני. הארגון קובע כי אין לטפל בכאב כרוני באמצעות מוצרי קנאביס אלא רק כחלק ממחקר קליני, אז ניתן לטפל בתכשירים מבוססי CBD בלבד. הארגון מבסס את המלצותיו על כך שישנן ראיות לכך ש-CBD מפחית כאב אך האפקט הינו מינורי (הפחתה של 0.4 בסולם מ-10-1). כמו כן, אין הוכחה לכך ששימוש בקנאביס מפחית צריכת אופיואידים^{52}.

ה-BMJ (British Medical Journal) פרסם המלצות קליניות לטיפול בכאב כרוני באמצעות קנאביס, המלצות אלו גובשו על ידי פאנל הכולל רופאים מומחים מתחומים שונים, רוקחים, חוקרים ומטופלים. ההנחיות מתייחסות למטופלים הסובלים מכאב כרוני בינוני עד חמור, ללא תלות בסוג הכאב, לרבות כאב נוריופתי, נוציפטיבי, נוציפלסטי וכאב הקשור במחלה ממאירה, אך הן אינן תקפות עבור מטופלים פליאטיביים. ההנחיות אינן כוללות שימוש בקנאביס בשאיפה, המהווה גורם סיכון לנזקים ריאתיים משמעותיים. הפאנל, שכלל בין היתר גם רופא ילדים ומומחה בהרדמה לילדים, סבור כי היעילות התרופוטית של קנאביס בהקלה על כאב תקפה גם עבור ילדים ומתבגרים. באשר לנזקים האפשריים באוכלוסייה זו, אמנם ישנם מחקרים המראים קשר בין שימוש בקנאביס לבין תופעות לוואי נורוקוגניטיביות לרבות התקפים פסיכוטיים בקבוצת גיל זו, אך מחקרים אלו נעשו על משתמשי קנאביס לפנאי, הכולל ריכוזי THC

גבוהים, שאינם ניתנים למטרות רפואיות. מנגד, ישנן עדויות עקיפות על בטיחות השימוש בתכשירים מבוססי CBD בילדים ממחקרים שבחנו טיפול בקנאביס רפואי עבור חולי אפילפסיה. על כן, הפאנל ממליץ שטיפול בילדים ומתבגרים יכלול תכשירים מבוססי CBD בלבד. באשר למינון, ההמלצה היא להתחיל במינון נמוך- 5 מ"ג CBD פעמיים ביום עם עלייה ב-10 מ"ג כל 2-3 ימים עד מינון מקסימלי של 40 מ"ג. אם התגובה אינה מספקת ועל בסיס שיקול קליני ניתן להוסיף 1-2.5 מ"ג THC ליממה עם הוספה של 1-2.5 מ"ג כל 2-7 ימים עד מינון מקסימלי של 40 מ"ג THC^{53}.

ה-European pain federation פרסם נייר עמדה המפרט את המלצות השימוש בקנאביס עבור סוגי כאב שונים. עבור כל סוגי הכאב, השימוש בתרופות מבוססות קנאביס הוא בגדר מחקר קליני אינדבדואלי. עבור כאב הנלווה למחלה ממאירה ניתן לשקול הוספת טיפול ב-Nabixolone כאשר אין הטבה מספקת תחת טיפול באופיואידים או תרופות שיכוך כאב אחרות. עבור כאב נוירופתי, תרופות מבוססות קנאביס יכולות להינתן כקו טיפול שלישי. עבור סוגי כאב אחרים, שאינם קשורים במחלה ממארת ואינם על רקע נוירופתי, ניתן לשקול במקרים חריגים שימוש בתרופות מבוססות קנאביס לצורך טיפול, כאשר כל הניסיונות הטיפוליים הקודמים לכך כשלו. באשר לקנאביס בשאיפה או שמן קנאביס, הארגון ממליץ על טיפול בהם כקו אחרון בלבד, רק במידה וכשלו ניסיונות הטיפול בתרופות מבוססות קנאביס ובכל מקרה לא בעישון אלא באמצעות מאייד או מיצוי שמן^{40}.

נכון להיום, ה-FDA טרם אישר שימוש בקנאביס כטיפול בכאב כרוני. תרופות מבוססות קנאביס אושרו לשימוש בהתוויות ספציפיות - Nabilone כטיפול ב-CINV, Dronabinol כטיפול ב-CINV ובחקקסיה בחולי AIDS ו-Epidiolex כטיפול בפרוכוסים הקשורים במחלות ספציפיות- Lennox-Gastaut syndrome או Dravet syndrome או tuberous sclerosis complex^{54}.

לסיכום, שימוש בקנאביס למטרות רפואיות ובפרט כטיפול הינו מורכב, הן בשל שונות רבה בין תכשירים שונים והיעדר מכנה פרמקולוגי משותף והן בשל מחסור במאמרים איכותיים לצורך ביסוס מדעי. בשל כך, ישנו קושי בקביעת הנחיות בינלאומיות רשמיות ואחידות לאופן הטיפול.

נספחים

נספח א' - התוויות שימוש מפורטות לפי תחומים

אובקולוגיה

- להקלה על תופעות לוואי של טיפול אובטי נאופלסטי פעיל (כימותרפיה, אימונותרפיה, הקרנות).
- להקלה על כאבים משניים למחלה האונקולוגית, לאחר שבשלו קווי טיפול קודמים.
- להקלה בסמפטומים של חוסר תאבון, בחילות והקאות הנלווים למחלה האונקולוגית או לטיפול בה.

גסטרו

- עבור מטופלים הסובלים ממחלת מעי דלקתית, קרוהן או קוליטיס כיבית, ועונים על הקריטריונים הבאים:
 - לאחר כישלון קווי טיפול המוקבלים - ניסיון טיפול של תרופה אימונומודולטורית אחת לפחות במשך שלושה חודשים לכל הפחות ובנסף, ניסיון טיפול מלא הכולל שלושה טיפולים לפחות בתרופה מסוג Anti-TNF.
 - ההמלצה לטיפול בקנאביס רפואי תונפק על ידי הרפא מומחה בגסטרואנטרולוגיה המשטפל בחולה במשך שלושה חודשים לפחות. להמלצה יש לצרף אישור על הנפקת התרופות בבית המרחק המתעד את רכישת התרופות הקודמות, תיעוד מצבו הנוכחי של המטופל בצורך בדיקות מעבדה, הדמיה ואבדוקופיה.

כאב

- עבור מטופלים הסובלים מכאב ניוורופתי ממקור אוורגי בורר ועונים על הקריטריונים הבאים:
 - נמצאים במעקב סדיר במרפאת כאב בתקופה של שנה לפחות טרם הגשת הבקשה לקנאביס רפואי.
 - לאחר מציוי קווי טיפול קודמים – יש לצרף אישור על הנפקת תרופות מבית המרחק המתעד את הנפקות ההתחפות הקודמות.

זיהומות

- עבור חולי AIDS הסובלים מירידה קיצונית במשקל (Cachexia - אובדן של 10% של יותר ממשקל הגוף), ללא תלות בתמות CD4, לצורך שיפור תאבון והקלה על בחילות והקאות.

נוירולוגיה

- עבור מטופלים הסובלים מטורשת נפוצה, להקלה על התכווצות בלתי רצונית של השרירים (Spasm), לאחר שלא הגיבו לקווי טיפול קודמים מקובלים.
- עבור מטופלים הסובלים מפרקינסון הסובלים מכאב, לאחר טיפול אובטי-פרקינסוני במשך שנה לפחות ולאחר שלא הגיבו לקווי טיפול קודמים להקלה בכאבים. המלצה לטיפול בקנאביס רפואי תונפק על ידי הניירולוג המטפל המלצת המלצת פסיכיאטר. בשנת התחייבות למעקב אחת לשלושה חודשים.
- עבור מטופלים בגירים הסובלים מתסמונת טורטו הסובלים ממגבלה תפקודית יום יומית משמעותית, לאחר שלא הגיבו לקווי טיפול קודמים מקובלים. ההמלצה לטיפול תוגש על ידי הניירולוג המטפל בצורך המלצת פסיכיאטר. בשנת הטיפול הראשונה הרישיון יונבל לתקופות מוגבלות של שלושה חודשים בלבד ויחידשו. יותנה ההמלצה משותפת של הניירולוג והפסיכיאטר המטפלים.
- עבור מטופלים בגירים הסובלים מאפילפסיה, העומדים בקריטריונים הבאים:
 - א. מאובחנים עם אפילפסיה קשה מזה שנתיים לפחות, עם התקפים המופיעים בחירות של אחת לחודש לכל הפחות תחת טיפול תרופתי אנטי-אפילפטי, ועם הפרעה תפקודית משמעותית. ב. לאחר כישלון של לפחות ארבע תרופות אובטי-אפילפטיות. ג. ההמלצה לטיפול תוגש על ידי נוירולוג המטפל בחולה במרפאת אפילפסיה, בה נמצא החולה במעקב במשך שישה חודשים לפחות טרם הגשת ההמלצה, עם תיעוד כישלון הטיפול התרופתי והתחייבות של הניירולוג המטפל למעקב סדיר.
- עבור מטופלים קטנים הסובלים מאפילפסיה קשה שאינה נשלטת תרופתית, לאחר כישלון של ארבע תרופות אובטי-אפילפטיות לפחות. ההמלצה לטיפול תוגש על ידי נוירולוג מטפל עם התחייבות למעקב סדיר מדי שלושה חודשים עד השגת איזון, ולאחר מכן מדי חצי שנה.

פליאציה

- עבור מטופלים סופניים – תחולת חייה מוערכת של חצי שנה או פחות.

פסיכיאטריה

- מטופלים בגירים עם PTSD העונים על הקריטריונים הבאים:
 - PTSD בדרגת חומרה בינונית או יותר עם 30% נכות לפחות, הנמשכת מעל שלוש שנים ומלווה במצוקה נפשית קשה.
 - לאחר כישלון של שתי התערבויות תרופתיות מקובלות ושתי התערבויות פסיכולוגיות.
 - היעדר התוויות נגד לטיפול ובכלל זה היסטוריה של פסיכוזה או שימוש לרעה בסמים.
 - ההמלצה לטיפול תוגש על ידי פסיכיאטר המטפל בחולה במשך שנה לפחות.
 - בשנת הטיפול הראשונה הרישיון יוגבל לתקופה של עד שישה חודשים והמלצה לחדוש תוגש על ידי פסיכיאטר מטפל.

אוסיון

- עבור מטופלים מעל גיל 5 המאובחנים עם הפרעה על הספקטרום האוסיוטי על פי DSM-V, העומדים בקריטריונים הבאים:
 - סובלים מהפרעות התנהגות בדרגה 5 לפחות על פי CGI-S, או בדרגה מקובלת אחרת, הנמשכת מעל שישה חודשים וכוללת באופן יום יומי - א - שקט קשה, אירועי בכי או צרחות לפירוק זמן ארוכים (30 דק' לפחות), שאלות חוזרות המלוות בחדה קשה, התפרצויות תכופות של פגיעה באחרים או שבירת חפצים הדרושות ריסון פיזי או כוללות דק ממש כדי צורך בקבלת טיפול רפואי.
 - לאחר כישלון טיפול משולב, התנהגותי ותרופתי, הכולל טיפול בשתי תרופות אובטי-פסיכיאטריות לפחות או חוסר סבילות לטיפול התרופתי באופן שמהווה סיכון למטופל (הופעה של תופעות לוואי מסכנות חיים בגון - התמרת פרנסים, פגיעה בשרות הדם, עלייה בלתי מבוקרת במשקל, הופעה של תסמונת מטבולית, הופעה של תסמונת אקטאי-פירמידליות).
 - ההמלצה תינתן על ידי נוירולוג ילדים מומחה או על ידי פסיכיאטר ילדים מומחה בצורך פי"ח תפקודי מהמסגרת החינוכית של המטופל, מכתב מרופא הילדים המטפל ופי"ח נפיק תרופות.
 - ההמלצה לתחילת טיפול תוגש לפני שמלא למטופל 21 שנים.
 - הטיפול יונתן אך ורק במצוי קנאביס "CBD rich" מהקטגוריות – שמן קנאביס רפואי CBD/C28 או T1/C24 CBD או T1/C20 CBD.

Reference

1. Pisanti, S.; Bifulco, M. Medical Cannabis: A plurimillennial history of an evergreen. *J. Cell. Physiol.* 2019, 234, 8342–8351, doi:10.1002/jcp.27725.
2. חוזר המשנה למנהל הכללי – קנאביס רפואי, חוברת מידע והנחיות, 2019
3. Moore, R.A.; Fisher, E.; Finn, D.P.; Finnerup, N.B.; Gilron, I.; Haroutounian, S.; Krane, E.; Rice, A.S.C.; Rowbotham, M.; Wallace, M.; et al. Cannabinoids, cannabis, and cannabis-based medicines for pain management: an overview of systematic reviews. *Pain* 2020, Publish Ahead of Print, doi:10.1097/j.pain.0000000000001941.
4. Haroutounian, Simon et al. International Association for the Study of Pain Presidential Task Force on Cannabis and Cannabinoid Analgesia: research agenda on the use of cannabinoids, cannabis, and cannabis-based medicines for pain management. *PAIN: July 2021 - Volume 162 - Issue - p S117-S124.* doi: 10.1097/j.pain.0000000000002266
5. THE ENDOCANNABINOID SYSTEM AND ITS THERAPEUTIC EXPLOITATION
6. Cannabinoid Receptors and the Endocannabinoid System: Signaling and Function in the Central Nervous System
7. Ben-Shabat, S.; Frider, E.; Sheskin, T.; Tamiri, T.; Rhee, M.-H.; Vogel, Z.; Bisogno, T.; De Petrocellis, L.; Di Marzo, V.; Mechoulam, R. An entourage effect: inactive endogenous fatty acid glycerol esters enhance 2-arachidonoyl-glycerol cannabinoid activity. *Eur. J. Pharmacol.* 1998, 353, 23–31, doi:10.1016/S0014-2999(98)00392-6.
8. The pharmacokinetics and the pharmacodynamics of cannabinoids
9. McPartland, J.M.; Small, E. A classification of endangered high-THC cannabis (*Cannabis sativa* subsp. *indica*) domesticates and their wild relatives. *PhytoKeys* 2020, 144, 81–112, doi:10.3897/phytokeys.144.46700.
10. McPartland, J.M. Cannabis Systematics at the Levels of Family, Genus, and Species. *Cannabis Cannabinoid Res.* 2018, 3, 203–212, doi:10.1089/can.2018.0039.
11. Reimann-Philipp, U.; Speck, M.; Orser, C.; Johnson, S.; Hilyard, A.; Turner, H.; Stokes, A.J.; Small-Howard, A.L. Cannabis Chemovar Nomenclature Misrepresents Chemical and Genetic Diversity; Survey of Variations in Chemical Profiles and Genetic Markers in Nevada Medical Cannabis Samples. *Cannabis Cannabinoid Res.* 2020, 5, 215–230, doi:10.1089/can.2018.0063.
12. יעילות ומטרות
13. MacCallum, C.A.; Russo, E.B. Practical considerations in medical cannabis administration and dosing. *Eur. J. Intern. Med.* 2018, 49, 12–19, doi:10.1016/j.ejim.2018.01.004.

14. Clark, A.; Lynch, M.; Ware, M.; Beaulieu, P.; McGilveray, I.; Gourlay, D. Guidelines for the Use of Cannabinoid Compounds in Chronic Pain. *Pain Res. Manag.* 2005, 10, 44A-46A, doi:10.1155/2005/894781.
15. Gieringer, D.; St. Laurent, J.; Goodrich, S. Cannabis vaporizer combines efficient delivery of THC with effective suppression of pyrolytic compounds. *J. Cannabis Ther.* 2004, 4, 7–27, doi:10.1300/J175v04n01_02.
16. Kocis, P.T.; Vrana, K.E. Delta-9-Tetrahydrocannabinol and Cannabidiol Drug-Drug Interactions. *Med. Cannabis Cannabinoids* 2020, 3, 61–73, doi:10.1159/000507998.
17. National Academies of Sciences, E. *The Health Effects of Cannabis and Cannabinoids: The Current State of Evidence and Recommendations for Research*; 2017; ISBN 978-0-309-45304-2
18. Sideli I, Trotta G, Spinazzola E, La Cascia C, Di Fort M. Adverse effects of heavy cannabis use: even plants can harm the brain; 2021 *Pain* 162, 7, sup 1
19. Kalant, H.; Porath, A.J. Clearing the Smoke on Cannabis: Medical Use of Cannabis and Cannabinoids – An Update | Canadian Centre on Substance Use and Addiction Available online: <https://www.ccsa.ca/clearing-smoke-cannabis-medical-use-cannabis-and-cannabinoids-update> (accessed on Nov 2, 2019).
20. Moore, T.H.; Zammit, S.; Lingford-Hughes, A.; Barnes, T.R.; Jones, P.B.; Burke, M.; Lewis, G. Cannabis use and risk of psychotic or affective mental health outcomes: a systematic review. *The Lancet* 2007, 370, 319–328, doi:10.1016/S0140-6736(07)61162-3.
21. Deshpande, A.; Mailis-Gagnon, A.; Zoheiry, N.; Lakha, S.F. Efficacy and adverse effects of medical marijuana for chronic noncancer pain. *Can. Fam. Physician* 2015, 61, e372–e381.
22. Brown, J.D.; Winterstein, A.G. Potential Adverse Drug Events and Drug–Drug Interactions with Medical and Consumer Cannabidiol (CBD) Use. *J. Clin. Med.* 2019, 8, doi:10.3390/jcm8070989.
23. Haroutounian, S.; Ratz, Y.; Ginosar, Y.; Furmanov, K.; Saifi, F.; Meidan, R.; Davidson, E. The Effect of Medicinal Cannabis on Pain and Quality-of-Life Outcomes in Chronic Pain: A Prospective Open-label Study. *Clin. J. Pain* 2016, 32, 1036–1043, doi:10.1097/AJP.0000000000000364.
24. Wang, T.; Collet, J.-P.; Shapiro, S.; Ware, M.A. Adverse effects of medical cannabinoids: a systematic review. *CMAJ Can. Med. Assoc. J.* 2008, 178, 1669–1678, doi:10.1503/cmaj.071178.
25. Dannon, P.N.; Lowengrub, K.; Amiaz, R.; Grunhaus, L.; Kotler, M. Comorbid cannabis use and panic disorder: short term and long term follow-up study. *Hum. Psychopharmacol.* 2004, 19, 97–101, doi:10.1002/hup.560.
26. Minerbi, A.; Häuser, W.; Fitzcharles, M.-A. Medical Cannabis for Older Patients. *Drugs Aging* 2019, 36, 39–51, doi:10.1007/s40266-018-0616-5.

27. Patel, R.S.; Manocha, P.; Patel, J.; Patel, R.; Tankersley, W.E. Cannabis Use Is an Independent Predictor for Acute Myocardial Infarction Related Hospitalization in Younger Population. *J. Adolesc. Health Off. Publ. Soc. Adolesc. Med.* 2020, 66, 79–85, doi:10.1016/j.jadohealth.2019.07.024.
28. Goyal, H.; Awad, H.H.; Ghali, J.K. Role of cannabis in cardiovascular disorders. *J. Thorac. Dis.* 2017, 9, 2079–2092, doi:10.21037/jtd.2017.06.104.
29. Owen, K.P.; Sutter, M.E.; Albertson, T.E. Marijuana: Respiratory Tract Effects. *Clin. Rev. Allergy Immunol.* 2014, 46, 65–81, doi:10.1007/s12016-013-8374-y.
30. Jackson, B.; Cleto, E.; Jeimy, S. An emerging allergen: Cannabis sativa allergy in a climate of recent legalization. *Allergy Asthma Clin. Immunol. Off. J. Can. Soc. Allergy Clin. Immunol.* 2020, 16, doi:10.1186/s13223-020-00447-9.
31. Moore, B.A.; Augustson, E.M.; Moser, R.P.; Budney, A.J. Respiratory effects of marijuana and tobacco use in a U.S. sample. *J. Gen. Intern. Med.* 2005, 20, 33–37, doi:10.1111/j.1525-1497.2004.40081.x.
32. Consensus recommendations on dosing and administration of medical cannabis to treat chronic pain: results of a modified Delphi process. Bhaskar et al. *Journal of Cannabis Research* (2021) 3:22. <https://doi.org/10.1186/s42238-021-00073-1>.
33. Allan, G.M.; Ramji, J.; Perry, D.; Ton, J.; Beahm, N.P.; Crisp, N.; Dockrill, B.; Dubin, R.E.; Findlay, T.; Kirkwood, J.; et al. Simplified guideline for prescribing medical cannabinoids in primary care. *Can. Fam. Physician* 2018, 64, 111–120.
34. Kalant, H.; Porath, A.J. Clearing the Smoke on Cannabis: Medical Use of Cannabis and Cannabinoids – An Update | Canadian Centre on Substance Use and Addiction Available online: <https://www.ccsa.ca/clearing-smoke-cannabis-medical-use-cannabis-and-cannabinoids-update> (accessed on Nov 2, 2019).
35. MacCallum, C.A.; Russo, E.B. Practical considerations in medical cannabis administration and dosing. *Eur. J. Intern. Med.* 2018, 49, 12–19, doi:10.1016/j.ejim.2018.01.004.
36. Benny Leeat A unique protocol - medical cannabis treatment for oncological patients. *Isaerli J. Oncol. Nurs.* 2017, 29, 13–18.
37. Lucas, C.J.; Galettis, P.; Schneider, J. The pharmacokinetics and the pharmacodynamics of cannabinoids. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2018, 84, 2477–2482, doi:10.1111/bcp.13710.
38. תקנים והנחיות להתאמה רפואית לנהיגה מטעם המרב"ד
39. חוזר היק"ר לעניין נהיגה וקנאביס
40. Winfried Häuser et al. European Pain Federation (EFIC) position paper on appropriate use of cannabis-based medicines and medical cannabis for chronic pain management. *Eur J Pain.* 2018;22:1547–1564. DOI: 10.1002/ejp.1297.

41. Minerbi A, Häuser W, Fitzcharles MA. Medical Cannabis for Older Patients. *Drugs Aging*. 2019 Jan;36(1):39-51. doi: 10.1007/s40266-018-0616-5. PMID: 30488174.
42. Ahmed AI, van den Elsen GA, Colbers A, van der Marck MA, Burger DM, Feuth TB, Rikkert MG, Kramers C. Safety and pharmacokinetics of oral delta-9-tetrahydrocannabinol in healthy older subjects: a randomized controlled trial. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2014 Sep;24(9):1475-82. doi: 10.1016/j.euroneuro.2014.06.007. Epub 2014 Jun 28. PMID: 25035121.
43. van den Elsen GA, Ahmed AI, Lammers M, Kramers C, Verkes RJ, van der Marck MA, Rikkert MG. Efficacy and safety of medical cannabinoids in older subjects: a systematic review. *Ageing Res Rev*. 2014 Mar;14:56-64. doi: 10.1016/j.arr.2014.01.007. Epub 2014 Feb 5. PMID: 24509411.
44. Wong, S. S., & Wilens, T. E. (2017). Medical cannabinoids in children and adolescents: A systematic review. *Pediatrics*, 140, pii: e20171818. <https://doi.org/10.1542/peds.2017-1818>
45. Gunn JK, Rosales CB, Center KE, Nuñez A, Gibson SJ, Christ C, Ehiri JE. Prenatal exposure to cannabis and maternal and child health outcomes: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2016 Apr 5;6(4):e009986. doi: 10.1136/bmjopen-2015-009986. PMID: 27048634; PMCID: PMC4823436. Marijuana Use by Breastfeeding Mothers and Cannabinoid Concentrations in Breast Milk
46. Metz TD, Borgelt LM. Marijuana Use in Pregnancy and While Breastfeeding. *Obstet Gynecol*. 2018 Nov;132(5):1198-1210. doi: 10.1097/AOG.0000000000002878. PMID: 30234728; PMCID: PMC6370295. An epidemiological, developmental and clinical overview of cannabis use during pregnancy
47. Maccarrone M, Rapino C, Francavilla F, Barbonetti A. Cannabinoid signalling and effects of cannabis on the male reproductive system. *Nat Rev Urol*. 2021 Jan;18(1):19-32. doi: 10.1038/s41585-020-00391-8. Epub 2020 Nov 19. PMID: 33214706.
48. Guillermo A. Vega, Javier A. Dávila. (2021) Use of non-psychoactive residual biomass from Cannabis sativa L. for obtaining phenolic rich-extracts with antioxidant capacity. *Natural Product Research* 0:0, pages 1-7. Medicinal cannabis in the treatment of chronic pain. *AJGP* Vol. 50, No. 10, October 2021
49. Cannabis-based medicinal products. NICE guideline, Published: 11 November 2019. www.nice.org.uk/guidance/ng144
50. Jason W Busse et al. Medical cannabis or cannabinoids for chronic pain: a clinical practice guideline. *BMJ* 2021;374:n2040. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.n2040>
51. FDA Regulation of Cannabis and Cannabis-Derived Products, Including Cannabidiol (CBD). <https://www.fda.gov/news-events/public-health-focus/fda-regulation-cannabis-and-cannabis-derived-products-including-cannabidiol-cbd>

52. Schlag AK, Hindocha C, Zafar R, Nutt DJ, Curran HV. Cannabis based medicines and cannabis dependence: A critical review of issues and evidence. *J Psychopharmacol*. 2021 Jul;35(7):773-785. doi: 10.1177/0269881120986393. Epub 2021 Feb 17. PMID: 33593117; PMCID: PMC8278552.
53. Katz G, Lobel T, Tetelbaum A, Raskin S. Cannabis Withdrawal - A New Diagnostic Category in DSM-5. *Isr J Psychiatry Relat Sci*. 2014;51(4):270-5. PMID: 25841223.
54. Volkow ND, Baler RD, Compton WM, Weiss SR. Adverse health effects of marijuana use. *N Engl J Med*. 2014 Jun 5;370(23):2219-27. doi: 10.1056/NEJMra1402309. PMID: 24897085; PMCID: PMC4827335.
55. Feingold D, Goor-Aryeh I, Bril S, Delayahu Y, Lev-Ran S. Problematic Use of Prescription Opioids and Medicinal Cannabis Among Patients Suffering from Chronic Pain. *Pain Med*. 2017 Feb 1;18(2):294-306. doi: 10.1093/pm/pnw134. PMID: 28204792.
56. Webster LR, Webster RM. Predicting aberrant behaviors in opioid-treated patients: preliminary validation of the Opioid Risk Tool. *Pain Med*. 2005 Nov-Dec;6(6):432-42. doi: 10.1111/j.152
57. López-Pelayo, H., Batalla, A., Balcells, M., Colom, J., & Gual, A. (2015). Assessment of cannabis use disorders: A systematic review of screening and diagnostic instruments. *Psychological Medicine*, 45(6), 1121-1133. doi:10.1017/S0033291714002463
58. Nielsen S, Gowing L, Sabioni P, Le Foll B. Pharmacotherapies for cannabis dependence. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019 Jan 28;1(1):CD008940. doi: 10.1002/14651858.CD008940.pub3. PMID: 30687936; PMCID: PMC6360924.