

29.4.2014

KANNABIKSEN KÄYTÖN TERVEYDELLISET HAITAT

Timo Seppälä
LKT, dosentti
Ylilääkäri, THL



Kannabiksessa puhuttaa mm.

- Asenteet / Lain suhtautuminen ”viihdekäyttöön”
- Uudempia voimakkaampia lajikkeita
- Yleistyvät käyttötavat (mm. vaporisaattorit)
- Yleistynyt kotikasvatus
- Lääkekäyttö



Kannabis Lääkekäytön historia



8000 eaa	Kiina, Taiwan:	päihde	ruoka ym.
4000 eaa	Assyria:	päihde	
3000-2000 eaa	Kiina:	lääke	

-farmakologi Shen-Nung: lääke reumatismiin, hajamielisyteen, nukutusaineena yhdessä viinin kanssa
 -kannabis mainittu kiinalaisessa farmakopeassa

1500 eaa	Egypti:	papyruksissa maininta kannabiksen tehosta peräpukamiin
1500 eaa	Intia:	kannabista synnytyskipuihin
1500 eaa	Kreikka ym.:	kipulääkkeenä

1800-l Irlantilainen O'Shaugnessy ym.: kannabiksella kipua lieventävää, ruokahalua lisäävää, pahoinvointia estävää, lihaksia rentouttavaa ym. vaikutusta



TUTKIMUKSIA LÄÄKKEELLISESTÄ TEHOSTA

Kuningatar Victorian kuukautiskipujen onnistunut hoito kannabisekstraktilla

1830-1930 eri maiden farmakopeoissa ja lääkeluetteloissa, vapaasti saatavana apteekeista, yli 2000 valmistetta, lähes 300 valmistajaa

1930-l väärinkäyttöä → pois farmakopeoista

TUTKIMUKSIA HUUMEHAITOISTA

1971 Kannabis luokiteltiin huumeeksi useimmissa Euroopan maissa

~1990 Kannabisreseptorit, kannabiksen vaikutusmekanismi

TUTKIMUKSIA LÄÄKKEELLISestä KÄYTTÖSTÄ

2000-l Huumeluokittelun ohella myös myyntilupia lääkkeelliseen käyttöön sekä erityislupia (Suomessa 2006 lähinnä)

2012 Myyntilupa Suomessa (Sativex)



Endokannabinoidijärjestelmä

SIIHEN KUULUU:

Endokannabinoidit: esimerkiksi anandamiini, 2-arakidoyyliglyseroli (2-AG) ym.
-eikosanoideja

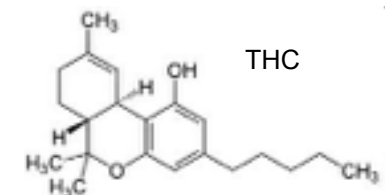
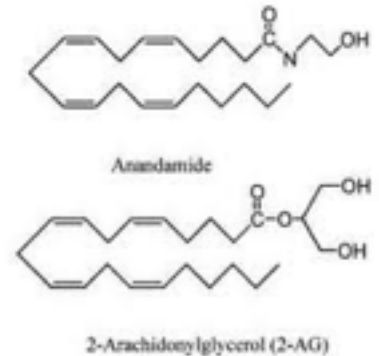
Endokannabinoidit ovat fysiologisia ligandeja kannabinoidireseptoreille, esim. CB1 ja CB2

Kannabinoidireseptorit CB1, CB2 mahdollisesti myös muita reseptoreita

Endokannabinoidia syntetisoivia ja hajottavia **entsyymejä**
-fatty acid amide hydrolase: hajottaa endokannabinoidia
-monoacylglycerol lipase: hapettaa endokannabinoidia

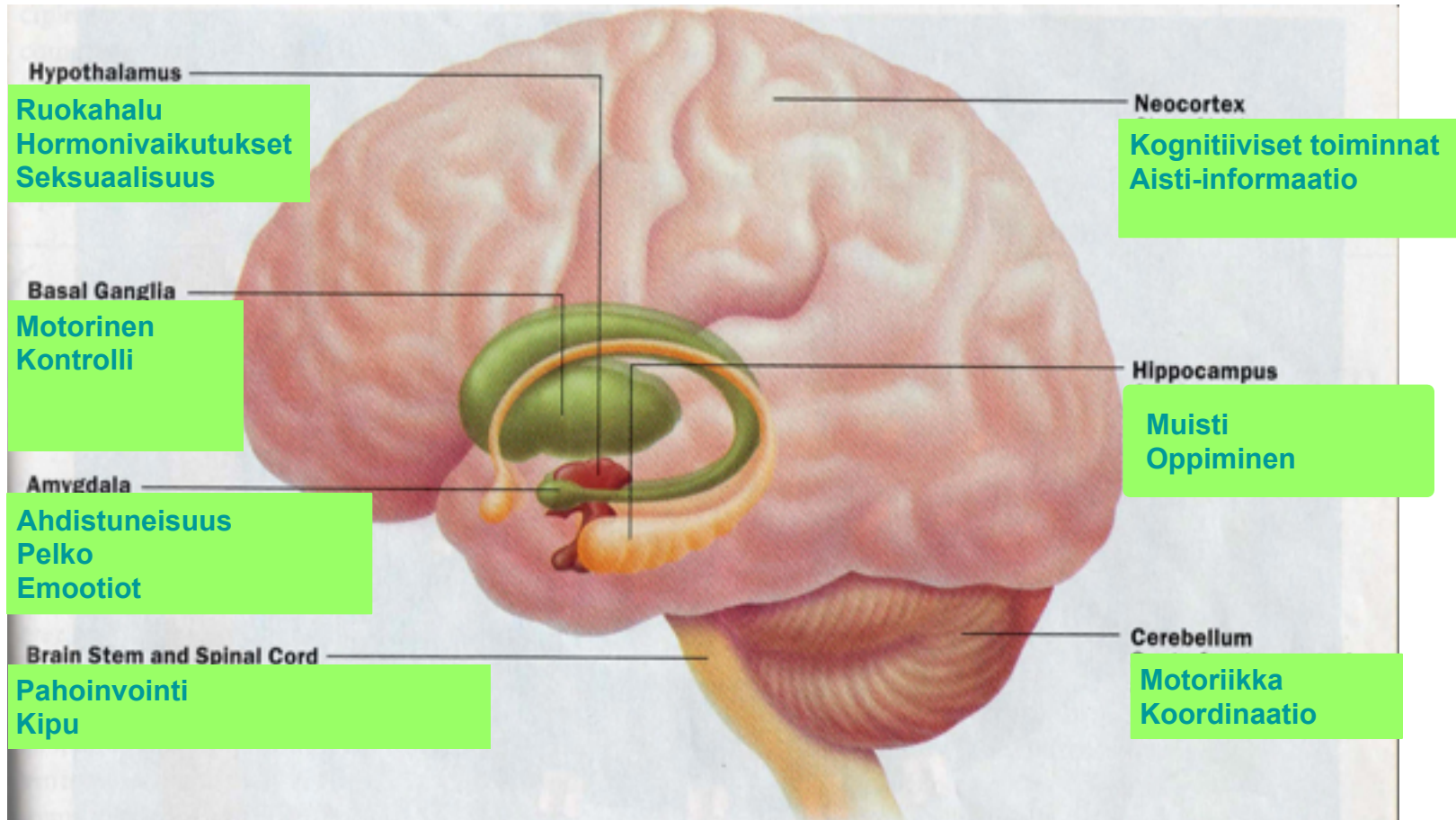
Kannabinoidit toimivat **neuromodulaattoreina** monissa fysiologisissa prosesseissa, esim.

- SYNAPTIN PLASTISITEETTI
- RUOKAHALU
- .PAHOINVOINTI
- KIPU
- MOTORINEN OPPIMINEN
- MIELIALA
- MUISTI



Kannabinoidien vaikutuspaikat

CB1-reseptorit: aivoissa, autonomisessa hermostossa, sensorisissa hermosäikeissä, kiveksissä, immuunisoluissa



CB2-reseptorit: runsaasti immuunijärjestelmässä: valkosoluissa, pernassa, luuytimessä, nielurisissa

Kannabinoideiden vaikutusmekanismi

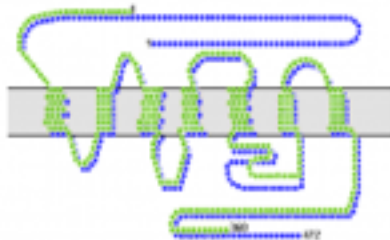
CB1-reseptori

CB2-reseptori

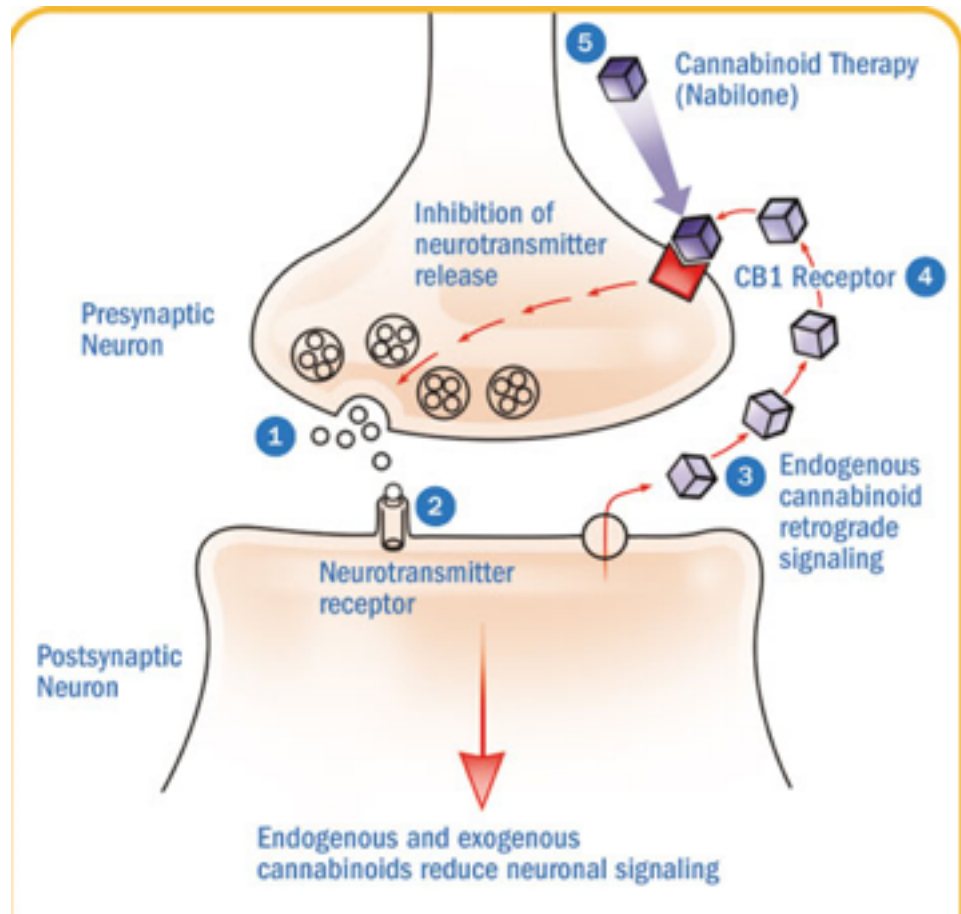
GPR18

GPR155

GPR119



Struttura del recettore CB1 e CB2



Endogenous and exogenous cannabinoids reduce neuronal signaling

Neurotransmitter functions under cannabinoid control

Neurotransmitter	Associated disorder
Excitatory amino acids	
Glutamate	Epilepsy, nerve-cell death in stroke
Inhibitory amino acids	
GABA	Spinal cord motor disorders, epilepsy, anxiety
Glycine	Startle syndromes
Monoamines	
Noradrenaline	Autonomic homeostasis, hormones, depression
Serotonin	Depression, anxiety, migraine
Dopamine	Parkinson's disease, schizophrenia, vomiting, pituitary hormones, drug addiction
Acetylcholine	Neuromuscular disorders, autonomic homeostasis, dementia, parkinsonism, epilepsy, sleep-wake cycle
Neuropeptides	Pain, movement, neural development, anxiety

- 1 Neurotransmitter released from vesicles within the presynaptic neuron activates the postsynaptic neuron
- 2 Activation of the postsynaptic neuron leads to the release of endocannabinoids^{3,6,11}
- 3 The endogenous CB1 ligand diffuses back to and binds to the presynaptic CB1 receptor¹¹
- 4 The CB1 receptor activates a G-protein, ultimately leading to the inhibition of neurotransmitter release^{10,12}
- 5 Cesamet is thought to circumvent this multi-step process by directly activating CB1 receptors,² mimicking the effects of the endocannabinoids

SUOMI

Käyttö

Kannabista on joskus elämässään kokeillut noin 700 000 suomalaista.

Vuoden aikana käyttää noin 200 000

Kuukauden aikana käyttää noin 60 000

Päivittäiskäyttäjiä on noin 6 000 – 8 000

(Hakkarainen Pekka 2014)

Kotikasvatus

Takavarikoituja kannabiskasveja 2013 noin 23 000

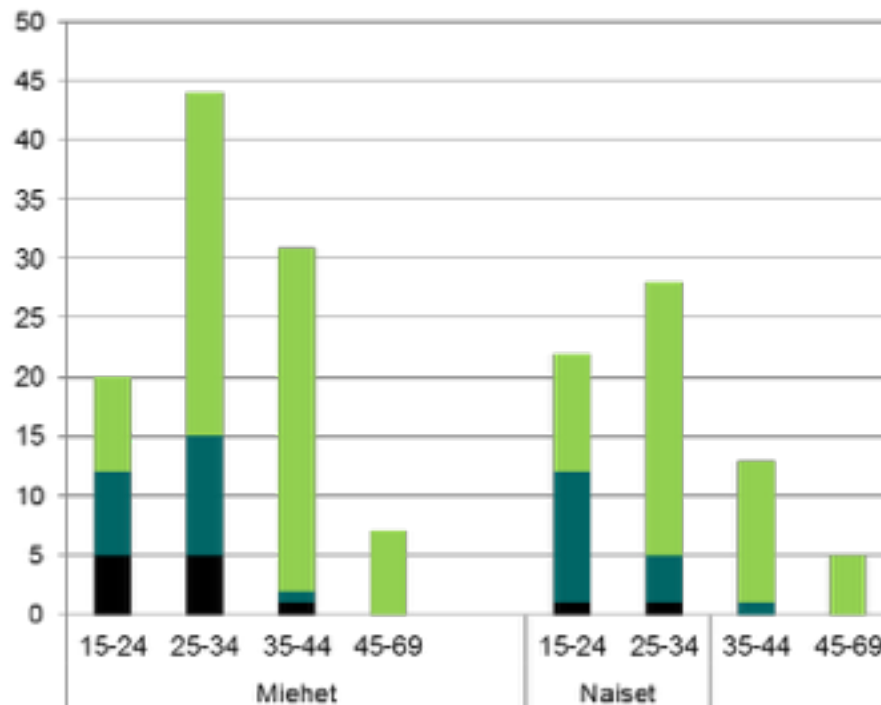
Lääkekäyttö

Potilaita 2014 noin 200 – 300

%

2010

(Hakkarainen)



■ Elinikäisprevalenssi
■ Vuosiprevalenssi
■ Kuukausiprevalenssi

Kannabis

Skunk

Cannabis sativa (/ *c. indica*)

(Δ^9 -THC)

Marihuana	(0,5 g)	1 - 5 % (- 15 %)
Hasis	(0,2-0,5 g)	8 - 12 %
Hasisöljy		30 - 60 %



väärinkäyttö

Polttamalla (~15 mg THC, F~ 40 %)
Syötynä (F~ 15 %)

lääkekäyttö

Suusuihkeina
Kapseleina (5-10 mg)
Vakioituina rouheina → tee
Silmätippoina

Sativex:

THC 2,7 mg
CBD 2,5 mg

Kannabiksen akuutteja vaikutuksia (väärinkäyttö)



Euforia (dysforia) / anksiolyyysi (ahdistuneisuus)
Puheliaisuus
Uneliaisuus
Ajan, paikan, etäisyyden arviointi heikkenee
Lyhytaikaisesti heikkenee
Motorinen koordinaatio heikkenee

ONNETTOMUUS-
RISKI
LISÄÄNTYY

Sydämen tykytys (lyöntitiheys nousee
20 – 100 % yli perustason)

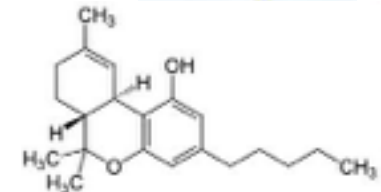
HENKILÖT, JOILLA
(SUB)KLIININEN
SYDÄNSAIRAUS !!

Konjunktiviitti (verestävät silmät)

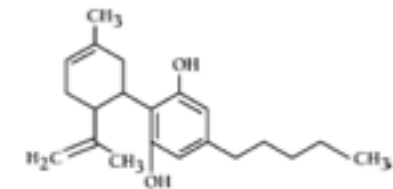
Yskä (poltettaessa)

Hallusinaatiot (harvinaisia)
Paniikkireaktiot (harvinaisia)

Akuutti toksisuus minimaalinen



THC



CBD

ym. ym.

*Toleranssi !
Ei krapulaa*

Kannabiksen kroonisia haittoja (väärinkäyttö)

Psyykinen riippuvuus !

Metodologiset ongelmat !! :

- 1) harvoin ainoana päihteenä
- 2) useita käyttötapoja
- 3) ei riittävän pitkiä käyttöpopulaatioita (käyttö useimmiten lopetetaan n. 35 vuoden ikään mennessä)
- 4) katukauppakannabis ei ole vakioitu tuote
- 5) valmiste-erot, esim. ympäristömyrkyt

Hengityselimet (polttaessa)

- Bronkiitti, Keuhkolaajentuma,
- COPD, Yskä, Limakalvotulehdukset
tervan ja karsinogeenien kertyminen
keuhkoihin (n. 4 x enemmän kuin savukkeesta)
- Keuhkosityöpä (oletettavasti)

Sekoittavia tekijöitä → tieteellisesti varmoja tuloksia vähän
Annos-vaikutus suhteet hankala selvittää

n. 2-kertainen

Immuunijärjestelmä

- makrofaagien toiminta heikkenee
- ei varmaa vaikutusta esim. HIVin progressioon

*Poltetun kannabiksen tervassa
>50 karsinogeeniä:
nitrosamiineja, reaktiivisia aldehydejä,
polysyklisiä hydrokarboneita, benzpyreeniä, ym.*

Karsinogeenisuus

- lievä, tilastollisesti merkittävä, riskin kasvu
gliomissa, ym. aivojen ja ydinjatkoksen
sekä eturauhasen ja kohdunkaulan syövässä

n. 3-kertainen

Raskaudenaikainen käyttö

- syntymäpaino, pituus ja pään ympärysyä alentuneet
- koulumenestys ainakin aluksi heikentynyt, AO ei
- ak. nonlymfoblastinen leukemia (ANLL), rhabdo-
myosarcoma ja astrozytooma lisääntynyt lapsilla

n. 3-kertainen

Psyykkiset haitat

- psykoosiriski nuoruusiällä
aloittaneilla n. 2-kertainen,
aikuisiällä aloittaneilla ?
- amotivaatiosyndrooma:
passiivisuus, muisti ja
tarkkaavaisuus alentunut
pysyvästi ?
- masennus 1,6-kertainen riski

Ennenaikaisen kuoleman riski

- ei varmaa näyttöä

Kannabiksen lääkekäyttö



0800-024 24 10

HOW MANY AILMENTS CAN BENEFIT FROM CANNABIS?

Parkinson's Disease	Tourette's Syndrome
Multiple Sclerosis	Crohn's Disease
Chronic Fatigue	Chronic Pain
Stress Disorder	Dystonia
Alzheimers	Arthritis
Glaucoma	Anorexia
Epilepsy	Asthma
Insomnia	Cancer
Nausea	AIDS

Find the answer and more at www.hashmuseum.com/medicine



Hash Marijuana & Hemp Museum
AMSTERDAM

Entry price € 9 per person
Free entrance to children under 13 years of age
Open all week from 10.00 until 23.00 hours

Oudezijds Achterburgwal 148 Amsterdam
(2 minutes walking from Dam Square, next to the Secret Seed Bank)

Iäkekäyttö

Spastisiteetti vähenee
Kipu saattaa vähetä
Pahoinvointi vähenee
Ruokahalu lisääntyy
Glaukoma paranee
Astma vähenee
Apoptoosi lisääntyy

Sativex:
THC 2,7 mg
CBD 2,5 mg



Taulukko 26.10. Eri maissa hyväksytyjä lääkekanabiksen käyttöaiheita.

MS-tautiin liittyvän spastisuuden ja neuropaattisen kivun liitännäishoito aikuisilla

Syöpäkipu

Muihin pahoinvointilääkkeisiin reagoimaton kemoterapian aiheuttama pahoinvointi

Silmänsisäisen paineen laskeminen silmänpainepotilailla

AIDS-potilaan painon alenemiseen liittyvä anoreksia

Indikaatioita, joissa kannabinoideista on tai on mahdollisesti selvää hyötyä

Multippeli skleroosi

Pahoinvointi

Erilaiset kiputilat

Glaukoma

Erilaiset anoreksiatilat
(ruokahalun lisääminen)

Parkinsonin tauti

Selkäydinvaurioiden aiheuttamat
ongelmat
-spasmit, kivut
virtsanpidätyshäiriöt ym.

Gilles de la Touretten syndroma

Epilepsia

Rintasyövän leviäminen

Astma

Indikaatioita, joissa kannabinoideista on mahdollisesti hyötyä

Opiaattiriippuvuus

Alkoholiriippuvuus

Artriitit

Infektiosairaudet

-MRSA

-C-hepatiitti

Masentuneisuus

Kaksisuuntainen mielialahäiriö

Eräät syöpätilat

-suoliston

-ihon

-gliooma

Uniapnea

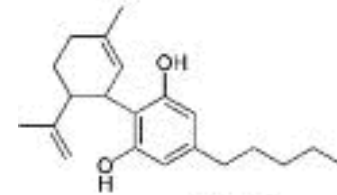
Posttraumaattiset stressitilat

Amyotroofinen lateraaliskleroosi (ALS)

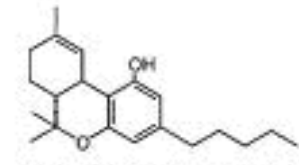
Huntingtonin chorea

Tetrahydrokannabinoli (THC) eli Dronabiloni

- Osittanen agonisti CB1- ja CB2-reseptoreille, voimakas affiniteetti
- Psykoaktiiviset vaikutukset, muisti, kipu, immunologiset vaikutukset, ym.



cannabidiol (CBD)

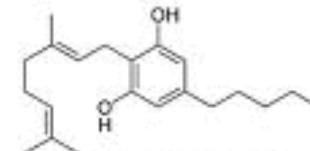


Δ-9-tetrahydrocannabinol (THC)

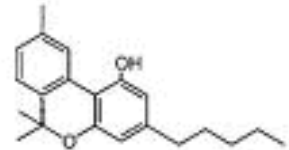
Kannabidioli (CBD)

- Antagonisti CB1- ja CB2-reseptoreille, heikko affiniteetti
- Potentoi kuitenkin THC:n vaikutuksia: CB1-reseptorien tiheys lisääntyy
- GPR55-reseptorin antagonisti
- 5-HT_{1A}-reseptoriagonisti
- moduloi μ- ja δ-reseptorien rakennetta
- downreguloi ID1-geeniä

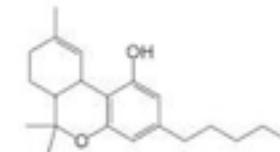
-vahva antioksidantti, neuroprotektiivinen, antidepressiivi, antipsykoosi, anksiolyyysi, kipu, apoptoosi, syöpä, rintasyövän metastasoinnin esto



cannabigerol (CBG)



cannabiniol (CBN)



nabilone

Kannabinoli (CBN)

- ~THC, sitä heikompi vaikutus CB1-reseptoriin, vahvempi CB2-reseptoriin
- immunosuppressio

Kannabigeroli (CBG)

- Antagonisti CB1-reseptoreille, heikko affiniteetti, CB2-vaikutus =?
- adrenergisen α₂-reseptorin agonisti, 5-HT_{1A}-reseptoriantagonisti

Glaukoma, ulseratiivinen koliitti

Nabiloni

Synteettinen THC-johdos

Kuin THC ja CBD

- pahoinvointi, MS-tauti, anoreksia, ulseratiivinen koliitti, fibromyalgia, krooniset kiputilat

Esimerkkejä kliinisistä tutkimuksista (MS-tauti)

THC + CBD

Hermostojärjestelmän välityskyky heikentynyt
 Spastisuus
 kipu
 Näköhäiriöitä
 Virtsanpidätyskyvyn heikkeneminen

Controlled studies evaluating the effects of cannabinoids on multiple sclerosis in humans

Study	Country	Number of patients affected	Type of study	Product and dosage	Efficacy	Adverse effects
Petro and Ellenberger (1981)	United States	9	Randomized, double-blind, crossover, placebo-controlled	Oral THC: 5 or 10 mg; single dose	Significant decrease in spasticity in four patients with both doses of THC (objective evaluation)	Minimal
Clifford (1983)	United States	8	Single blind, placebo	Oral THC: 5 mg/6 h; maximum three doses	Objective improvement in tremors and motor coordination in two patients; subjective improvement in tremors and well-being in five patients	Euphoria in all patients with the highest dose used; dysphoria in two patients
Wade et al. (2004)	Great Britain	160	Randomized, double-blind, parallel groups, placebo	Cannabis extract containing almost equal quantities of THC (2.7 mg) and CBD (2.5 mg) administered in sublingual spray at 2.5-120 mg/day doses of each constituent for 6 weeks (Sativex®); cannabis extracts: 80 patients; placebo: 80 patients	Statistically significant reduction in spasticity with the cannabis extract compared to placebo, evaluated by the VAS scores (objective evaluation); statistically significant subjective improvement in sleep quality with the cannabis extract compared to placebo; statistically insignificant objective improvement in mobility and vesical dysfunction with the cannabis extract compared to placebo	Generally mild and well tolerated

Esimerkkejä kliinisistä tutkimuksista (analgesia)

THC, CBD
+ opioidit !?
Ei lievään kipuun

Controlled studies evaluating the analgesic effects of cannabinoids in humans

Study	Country	Number of patients affected	Type of study	Product and dosage	Efficacy	Adverse effects
Noyes et al. (1975a)	United States	36 patients with cancer pain	Randomized, double-blind, crossover, placebo-controlled	Oral THC: 10 and 20 mg (capsules); oral codeine: 60 and 120 mg	Pain relief equivalent with 10 mg of THC and 60 mg of codeine, as well as with 20 mg of THC and 120 mg of codeine	THC, 10 mg: well tolerated; THC, 20 mg: drowsiness, dizziness, ataxia, confusion and frequent mental disorders
Noyes et al. (1975b)	United States	10 patients with cancer pain	Randomized, double-blind, crossover, placebo-controlled	Oral THC: 5, 10, 15 and 20 mg (capsules)	Pain relief with the 15 and 20 mg doses	Frequent drowsiness and confusion
Raft et al. (1977)	United States	10 healthy volunteers undergoing dental extractions (4 molars for each patient)	Randomized, double-blind, crossover, placebo-controlled	THC IV: 0.22 and 0.44 mg/kg; diazepam IV: 0.157 mg/kg	No analgesic effect of THC on postoperative pain	0.22 mg/kg dose of THC: euphoria/dysphoria; 0.44 mg/kg dose of THC: anxiety
Berman et al. (2004)	Great Britain	48 patients with central neuropathic pain associated with brachial plexus root avulsion	Randomized, double-blind, crossover, placebo-controlled	THC: 2.7 mg in sublingual spray or THC: 2.7 mg + CBD 2.5 mg in sublingual spray for three periods of 2 weeks	Statistically significant decrease in pain and statistically significant improvement in sleep quality with THC alone and the THC-CBD combination	Three patients dropped out of the study, including two due to adverse effects of THC; side effects generally mild to moderate in the other patients

Esimerkkejä kliinisistä tutkimuksista (emesis/kemoterapia 1)

Nabiloni tehokkain

Ei vertailuja esim. 5-HT₃-antagonisteihin

Table 1
Controlled studies evaluating the antiemetic effects of cannabinoids in patients receiving cancer chemotherapy

Study	Country	Number of patients affected	Type of study	Product and dosage	Efficacy	Adverse effects
Sallan et al. (1975)	United States	20 adults with various tumors (ages: 18–76)	Randomized, double-blind, crossover, placebo-controlled	Oral THC: 15 mg or 10 mg/m ² × 3 times	Antiemetic effect of THC significantly superior to placebo	Drowsiness in 2/3 of the patients; euphoria in 13 patients
Frytak et al. (1979)	United States	116 adults with gastrointestinal tumors (median age: 61 years)	Randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel groups	Oral THC: 15 mg × 3 times: 38 patients; oral prochlorperazine 10 mg × 3 times: 41 patients; placebo: 37 patients	Antiemetic effect equivalent with THC and prochlorperazine and superior to placebo	More frequent and more severe with THC than with prochlorperazine; 12 patients receiving THC and 1 patient receiving prochlorperazine dropped out

Esimerkkejä kliinisistä tutkimuksista (emesis/kemoterapia 2)

Herman et al. (1979)	United States	113 patients with various tumors (ages: 15-74)	Randomized, double-blind, crossover	Oral nabilone: 2 mg × 3 or 4 times; oral prochlorperazine: 10 mg × 3 or 4 times	Antiemetic effect of nabilone significantly superior to prochlorperazine; the patients clearly favoured nabilone for continuous use	Drowsiness, dry mouth and dizziness observed with both products but twice as frequent and often more severe with nabilone; four patients taking nabilone exhibited undesirable effects which required medical attention: hallucinations in three patients and hypotension in one patient; euphoria associated with nabilone was infrequent (16% of cases) and mild
Colls et al. (1980)	New Zealand	35 adults with solid tumors	Randomized, double-blind, crossover, placebo-controlled	Oral THC: 12 mg/m ² × 3 times; oral thiethylperazine: 6.6 mg/m ² × 3 times; metoclopramide IV: 4.5 mg/m ² × 1 time	Antiemetic effect equivalent with all three products	Adverse effects, primarily of a neuropsychiatric nature, more frequent and severe with THC than with thiethylperazine or metoclopramide
Crawford and Buckman (1986)	Great Britain	32 patients with ovarian cancer or germ cell tumors	Randomized, double-blind, crossover	Oral nabilone: 1 mg × 5 times; metoclopramide IV: 1 mg/kg × 5 times	Antiemetic effect equivalent but insufficient with nabilone and metoclopramide	Main side effect of nabilone: drowsiness; main side effect of metoclopramide: diarrhea

Kannabinoidit lääkkeinä

Vaikutusmekanismit melko hyvin tunnettuja

Annokset melko alhaisia verrattuna väärinkäyttöannoksiin

Akuutti toksisuus vähäinen

Kallis hinta

Suhteellisen vaatimaton teho

Lyhyt vaikutusaika

Väärinkäyttömahdollisuus

Haittavaikutukset

Ei ole i.v.-valmisteita

Lääkemuotojen teho tuntuu heikommalta kuin poltettavan katukauppakannabiksen
(vaikutus hitaampi, pitoisuudet pienempiä, imeytyminen epävarmempaa)

Kannabinoidit eivät ole missään indikaatiossa tehokkain lääke

Joillekin yksilöille ne voivat kuitenkin olla tehokkain lääke

Kannabinoidia saavat määrätä vain kyseiseen indikaatioon perehtyneet lääkärit

Kannabinoidia tulee koittaa vasta sen jälkeen kun muista indikaatioon tarkoitetuista lääkeaineista ei ole ollut hyötyä

Kannabinoidien lääkkeellisten vaikutusten tutkiminen vasta alussa

Katukauppakannabis ei sovellu itsehoitolääkkeeksi

Kannabinoidit ovat ensisijaisesti huumeita, sitten vasta lääkeaineita