

对医用大麻安全考量的实际审查

迈克尔·卡勒姆, 琳赛·博伊文, 卡罗琳·洛
隶属于: 加拿大医学部

摘要: 全球医用大麻的使用正在增加。患者通常要求临床医生就其安全性和有效性提供指导。尽管关于医用大麻在多种不同情况下的作用的研究有所增加,但我们发现缺乏关于其使用的明确安全指导。我们旨在通过回答两个相关的临床医生安全问题来解决这个问题:(一)医用大麻可以安全地用于该患者吗?(二)可以使用哪些策略来确保减轻医用大麻的任何危害?为了解决这些问题,我们审查了现有证据并提供了专家临床意见,以总结评估医用大麻安全性的基本组成部分以及降低其使用风险的策略。我们的审查产生了一个以安全为重点的医用大麻启动和使用框架。我们为正在考虑使用大麻的患者提供明确的建议(例如预防措施、禁忌症和药物相互作用)。此外,我们审查了风险缓解策略,例如适当的化学变异(菌株)选择、给药途径和剂量。与任何其他药物治疗法一样,我们审查了监测的关键组成部分,并解决了使用医用大麻时可能出现的潜在问题。我们提出了一种结构化的评估和监测策略,即临床医生推荐使用大麻(CRC)来指导患者完成大麻之旅的每一步。该框架可用于确保医用大麻的安全使用,以降低患者可能面临的最低风险。

关键词: 药物不良反应;不良事件;大麻二酚;大麻;安全;副作用

A Practical Review of Cannabis Safety Considerations for Medical Use

Michael Callum, Lindsay Boivin, Caroline Lo
Affiliation: Department of Medicine, Canada

Abstract: Medical cannabis use is increasing worldwide. Clinicians are commonly asked by patients to provide guidance on its safety and efficacy. Although there has been an increase in research on the role of medical cannabis for a number of different conditions, we found that there was a paucity of clear safety guidance on its use. We aim to address this issue by answering two pertinent clinician safety questions: 1 Can medical cannabis be safely used in this patient? 2. What strategies can be used to ensure that any harms from medical cannabis are mitigated? To address these questions, we reviewed available evidence and provided expert clinical opinion to summarize the fundamental components for evaluating medical cannabis safety and strategies to reduce risk from its use. Our review resulted in a safety-focused framework for medical cannabis initiation and utilization. We provide clear recommendations for patients being considered for cannabis (e.g. precautions, contraindications and drug interactions). Risk mitigation strategies such as appropriate chemovar (strain) selection, routes of administration, and dosing are reviewed. As with any other pharmacotherapy, we review the key components of monitoring and address potential issues that may arise while using medical cannabis. We propose a structured assessment and monitoring strategy that can be used by clinicians recommending cannabis (CRC) to guide patients through each step of their cannabis journey. This framework can be used to ensure that medical cannabis utilization is associated with the lowest possible risk to the patient.

Keywords: Adverse drug reaction; adverse events; cannabidiol; Marijuana; safety; side effect

引言:

用于医疗目的的大麻在世界范围内的使用正在增加。随着公众和政治舆论的变化,越来越多的国家正在实施医用大麻合法化。尽管在许多地区都获得了批准,但临床试验的安全数据对于医用大麻来说并不像其他药物疗法那样可靠。这篇文章的重点将放在草药医用大麻上,而不是基于大麻的药用药物(例如 Sativex、Nabilone、Dronabinol),因此在当前文献中对草药大麻的安全性考虑不太清楚。但是,下面介绍的许多考虑因素都可以应用于两者。

来自加拿大卫生部的数据显示,报告中大麻用于医疗目的的大多数人(73%)没有获得政府使用大麻的授权,而是通过非医疗来源获取大麻。缺乏医疗保健专业人员(HCP)指导可能会给医疗复杂的患者带来问题,尤其是那些患有慢性病和服用多种药物的患者。

在这里,我们总结了考虑使用医用大麻的患者的安全注意事项。尽管根据目前的证据,一些 HCP 不支持使用医用大麻,但许多患者会使用大麻来改善症状。对于每个 HCP 而言,重要的是能够评估任何使用合法或非法来源的大麻的患者的安全性。关于安全性,我们回答了两个基本问题:(一)医用大麻可以安全地用于该患者吗?(二)可以使用哪些策略来确保减轻医用大麻的任何危害?

一、筛查注意事项和禁忌症

免疫功能低下: 大麻有可能被微生物污染。免疫功能低下的患者(由于健康状况或免疫调节药物)在接触受污染的大麻时具有更高的感染风险。来自受监管来源的大麻产品始终是这些患者的首选。许多免疫功能低下的患者服用可能与大麻相互作用的药物。与钙调神经磷酸酶抑制剂一起使用时应小心,因为 CBD 可能会增加毒性。CBD 还可能使程序性细胞死亡蛋白 1 (PD1) 抑制剂(也称为免疫检查点抑制剂)的疗效恶化。有初步证据表明 THC 可以抑制淋巴细胞的增殖并抑制 CD8 T 细胞和细胞毒性 T 淋巴细胞的溶细胞活性。因此, CBD 和 THC 都可能干扰癌症患者的免疫治疗。单克隆抗体疗法(例如 TNF- α 抑制剂)和大麻之间不太可能发生相互作用,但重要的是要注意尚未完成的正式的药物相互作用试验。

慢性肾病: 大麻素被认为对慢性肾病(CKD)患者是安全的,包括终末期肾病。通过监测肾功能可能会有所帮助。临床医生应建议使用最低有效剂量,并避免使用非法大麻来源,因为它们可能被重金属、杀虫剂和溶

剂污染,这可能会增加 CKD 患者的毒性。如果担心对心肾有影响,应避免吸食大麻。

老年人: 一些临床医生考虑将大麻素用于对其他治疗反应不佳的老年人。随着衰老的生理变化(例如器官功能下降、认知功能受损、无脂肪体重下降)可能会增加使用大麻的不利影响的风险或程度。通常,在该人群中药物相互作用的风险更大。这个人群通常需要更频繁的监测。为了降低不良事件的风险,应采用低剂量、缓慢滴定方案。

并发医疗条件和多种药物: CRC 应了解可能加重损伤的情况;并评估药物相互作用的风险。其中,评估大麻在患有合并症的人中使用的安全性的研究有限。镇静作用可能与某些条件或伴随药物混合,因此应更频繁地监测有健康状况的患者的健康状况变化。

并发活跃情绪或焦虑症: 虽然尚未确定大麻使用与精神健康障碍之间的因果关系;有证据表明存在关系,因此应采取预防措施。大麻使用对心理健康产生负面影响的有力证据是在娱乐人群中,并且与开始使用大剂量四氢大麻酚和暴露于大剂量四氢大麻酚的早期年龄有关。有数据显示,患有抑郁症、焦虑症和创伤后应激障碍(PTSD)的人更有可能使用医用大麻。然而,这些人群的方向性仍不清楚。如果为这些患者考虑使用大麻,临床医生应考虑使用 CBD 主导产品并进行更频繁的监测。某些情况(例如精神病和双相情感障碍)会带来更严重的风险,因此在这些情况中大麻通常是禁忌的。

烟草使用: 烟草使用是众所周知的心血管疾病(CVD)和呼吸系统疾病的危险因素。吸烟的患者可能更有可能吸食大麻,或在大麻中添加烟草,这可能会增加患心血管疾病和呼吸系统疾病的风险。依赖尼古丁并未被证明会导致更大的大麻使用问题风险。在使用烟草的患者中,口服大麻被认为是更安全的剂型。

电子烟(Vape Pen)使用: 近年来,电子烟或电子烟产品使用相关肺损伤(EVALI)的发病率有所增加。尼古丁电子烟笔和大麻电子烟笔的使用都与严重的呼吸系统疾病有关。这些案例中的一部分报告了使用含有 THC 的电子烟产品,这些产品最常见的是从不受管制的非法来源获得。因此, CDC 建议不要使用电子烟或从非法来源获得电子烟产品。醋酸维生素 E 与 EVALI 密切相关;然而,证据不足以排除其他化学物质。另外,没有强有力的证据表明蒸发干大麻花会增加 EVALI 的风险。

严重的肝功能障碍: 严重的肝功能障碍可能会影响大麻的代谢。除了更频繁的监测外,应采取谨慎的给药

方法。一般来说,没有强有力的证据表明大麻的使用与原有肝病的进展有关。存在一些相互矛盾的数据的一个例外是大麻与病毒性丙型肝炎(HCV)患者肝纤维化之间的关联。然而,最近的一项纵向研究和对大麻对健康影响的审查得出的结论是,肝纤维化或肝病的进展与HCV患者使用大麻之间似乎没有关联。

不稳定的心血管疾病:THC可引起急性心血管效应,如心动过速和体位性低血压。使用大麻没有发现QTc间期问题。大麻不应用于不稳定的心脏疾病,包括急性充血性心力衰竭、严重的主动脉瓣狭窄、控制不佳的心房颤动和冠状动脉疾病。对于有CVD风险或CVD稳定的患者,临床医生应经常监测。此外,所有患者都应避免吸食大麻,尤其是这一人群。如果认为大麻适合使用,则推荐使用CBD主导产品;如果CBD不能充分控制症状,临床医生可以考虑缓慢添加和滴定THC,并经常监测。

呼吸系统疾病:吸食大麻会通过燃烧释放有害化学物质,例如一氧化碳、多环芳烃、氨和致癌物。有大量证据表明吸食大麻与呼吸道症状恶化(例如咳嗽、咳痰、喘息、胸闷)以及更频繁的慢性支气管炎发作有关。

目前,尚不清楚大麻的使用是否与慢性阻塞性肺病或哮喘等特定呼吸系统疾病的发展有关。在吸食大麻和肺癌之间没有发现总体关联。一般来说,特别是对于那些患有呼吸道疾病的人,不建议吸食大麻。在这一患者群体中,口服大麻是最安全的。

精神病和双相情感障碍:每日使用THC可能会加重双相情感障碍和/或当前精神病患者的症状。在某些个体中,例如具有遗传倾向的个体,使用THC可能会诱发精神病。据估计,这些遗传因素可以解释69-84%的大麻与精神病之间的联系。其他风险因素包括早期生活压力源、早期开始使用大麻和经常使用大麻,以及使用含高THC的产品。当患者有这些疾病的个人或家族史时,应格外小心。

怀孕和哺乳:由于新生儿发病的风险,大麻在怀孕期间是禁忌的。孕早期使用与负面妊娠结局相关。同时,吸食大麻和吸烟会增加不良围产期结局的风险。目前的证据不支持增加严重畸形的风险。尽管证据有限,但人们仍然担心大麻对神经发育的影响。对于母乳喂养的母亲,在母乳中检测到的大麻素可长达六天。

二、筛选药物相互作用

一般来说,人们认为大麻可以安全地与大多数药物一起使用。一个普遍的担忧是与CNS抑制剂同时使用会

导致潜在的药效学相互作用。虽然很少有药物-药物相互作用,但附加的药效学作用可能导致镇静或认知障碍的不良事件。临床医生应筛查消遣、处方和非处方药。与大麻一起摄入时,酒精、阿片类药物、抗精神病药、苯二氮卓类药物、三环类抗抑郁药或抗癫痫药等常见的镇静剂可能会加重镇静和认知障碍。

大麻通过CYP450同工酶在肝脏中代谢。THC主要被CYP2C9、CYP2C19和CYP3A4氧化。CBD主要由CYP2C19和CYP3A4代谢。因此,CYP抑制剂或诱导剂可能通过药代动力学药物相互作用改变这些大麻素的血清水平。应该注意的是,虽然大麻理论上可以影响由CYP酶家族代谢的药物,但在许多情况下,细胞或动物实验结果的相关性尚未在人类身上确定。涉及Nabiximols的临床试验拥有围绕临床药物相互作用的最可靠的数据,并且发现大多数没有临床意义。相反,药效学相互作用更常见,其中有复方镇静剂与许多药物一起出现的相互作用。然而,需要更多的安全性和药物相互作用研究。如果患者处于高风险、使用高剂量的大麻素,或者正在使用具有已知或潜在药物相互作用的药物,则应进行仔细监测。

如果发现潜在的药物相互作用,临床医生应仔细考虑是否需要两种疗法。如果仍然认为大麻的益处大于风险,建议加强对潜在不良事件和/或药物水平的监测。管理药物相互作用的方法包括以低剂量开始,酌情逐渐减量药物,根据相互作用减少THC或CBD剂量,切换化疗药物或停止使用大麻。

三、初始给药途径的安全考虑

每种给药途径具有不同的药代动力学特性,因此起效和作用持续时间不同。两种最常见的医用大麻给药途径是吸入和口服。大多数患者首选口服,因为它消除了呼吸风险并允许准确给药。可以使用吸入,但是会增加呼吸系统伤害的风险,尤其是对于那些已经存在呼吸系统疾病的人。如果认为有必要吸入,建议将干大麻蒸发。由于可能存在污染物、难以准确给药以及可能对健康造成危害(例如EVALI),因此应避免使用浓缩物。其他剂型可用(例如喷雾剂、栓剂、外用剂和食用剂),但目前没有足够的安全性证据用以提出建议。

一个地区内的监管协议和患者从哪里获得大麻决定了接触产品污染物的风险。例如,在合法的加拿大市场上,大麻生产商必须通过严格的联邦政府规定的污染物标准化测试。在不受监管的市场中,产品可能含有有害物质的风险要大得多。其中,形成浓缩大麻产品的提取

过程可能涉及溶剂, 这可能会留下有毒残留物。含 THC 的电子烟或电子烟产品中使用的某些化学物质也特别值得关注。高质量的大麻产品, 是不含污染物和毒素, 并且来自受监管的来源, 以及根据监管要求进行测试, 才是所有患者的首选。如果使用浓缩产品于治疗, 临床医生应与其患者共同考虑产品的安全。

四、菌株的安全注意事项

THC 是大麻的主要精神活性成分。大多数与大麻有关的不良事件是 THC 剂量依赖性的。相比之下, CBD 大大减少了大麻使用的不良事件。在选择合适的菌株时应仔细考虑患者的情况, 因为每种菌株都可能导致反应不同。特别是, 高 THC 产品在特定人群中存在安全风险, 例如老年人、25 岁以下、有心理健康史、心脏病、其他可能对 THC 敏感且症状可能加重 THC 的影响以及安全敏感职业的影响。

由于药物相互作用, 某些患者使用 CBD 产品存在安全风险(例如服用氯巴占或钙调神经磷酸酶抑制剂)。CBD 主导产品的效用可能会提高大麻的安全性, 因为它被认为是无损害的。有限的证据表明 CBD 可以对抗与 THC 相关的不良事件。值得注意的是, 许多 CBD 主导产品将包含一些 THC。例如, 如果患者服用 50 mg 的 50:2 CBD 主导产品, 他们仍将接受 2 mg 剂量的 THC。当增加剂量时, 这可能是一个考虑因素, 特别是在对 THC 敏感的患者中。然而, 通过缓慢滴定方法, 大多数患者会对相对较小剂量的 THC 产生耐受性。

五、从低剂量、缓慢滴定策略开始

一旦选择了化疗药物和给药途径, 患者应开始使用低剂量、缓慢滴定的方案。为了降低损害或不良事件的风险, 临床医生可能会考虑根据 THC 的毫克数而不是浓度百分比进行给药。缓慢的剂量滴定有助于建立对 THC 的耐受性并降低不良事件和损害的风险。为了优化安全性, 目标是达到提供症状控制的最低剂量, 而不良事件最少或没有。从安全的角度来看, 首先考虑白天使用 CBD 主导的产品, 这对医疗弱势群体尤为重要。使用口服类型是理想的, 因为它允许更灵活和准确的剂量。如果需要 THC, 请在睡前从低剂量开始, 然后慢慢滴定。如果需要白天 THC, 则应将其缓慢添加到以 CBD 为主的初始治疗方案中, 直到达到治疗目标。在开始使用大麻时, 我们建议保持所有伴随药物剂量稳定, 除非已知相互作用和监测需要调整。

六、设置监控频率

启动后, 监控是确保安全的重要组成部分。监测频

率取决于先前的大麻经验、合并症以及患者遵守治疗计划的能力。一般来说, 最初的随访是在开始使用医用大麻后的 1-3 个月内进行的。特殊人群通常需要更频繁的随访。如果患者有任何列出的情况, 考虑每 2-3 周进行一次初始随访, 直到患者服用稳定剂量。如果患者经验不足、有中度至重度合并症或难以坚持治疗计划, 请考虑在开始治疗后 1 个月内进行初始随访。如果患者是有经验的使用者, 合并症很少, 并且能够在开始后 3 个月内遵循治疗计划, 通常是合适的。临床医生应根据他们的经验和患者的情况调整建议。医疗费用可能会影响患者的监测计划。CRC 应了解其监管机构制定的指南。

七、评估疗效和症状控制

评估患者风险与收益的一个重要组成部分是对大麻使用的症状反应评估。除了产品详细信息(化疗药物、途径、剂量)外, 还应跟踪症状的改善或恶化(Safe-cannabis.com 所提供的剂量日志)。我们建议临床医生在适当的情况下通过客观、经过验证的工具(例如 GAD-7、PHQ-9、BPI)来评估症状控制。这些可以成为跟踪结果并帮助告知未来剂量或治疗方向的有用工具。

八、患者是否经历过任何不良事件?

不良事件通常与 THC 剂量有关, 并通过耐受性随时间消散。许多可以通过低剂量开始和缓慢滴定来预防或至少减轻。常见的不良事件包括嗜睡/疲劳、头晕、口干、恶心、对认知功能的影响和运动功能缺陷。这些在不同的患者群体中是相似的, 应该在每次随访时进行评估。不良事件的处理方式是由严重程度决定的。临床医生应让患者参与讨论不良事件的潜在影响。许多这些事件可以通过调整给药因素(如化疗药物、剂量和给药途径)来管理。

九、是否有任何药物的变化?

对于服用大麻的患者来说, 定期评估其他药物治疗的变化非常重要。这可能会影响大麻剂量和药物相互作用的可能性。如果患者开始了新的治疗, 强烈建议临床医生评估这些变化是否存在潜在的药物相互作用。有关大麻素相关的药物相互作用和管理方法, 请参阅潜在的药物相互作用。

十、设置未来的跟进频率

未来的随访频率取决于个人的个人和病史。除了 CRC 的经验。一旦患者服用稳定的大麻剂量, 考虑每 3-6 个月或根据临床情况进行一次随访。如果患者的风险收益比发生变化(例如新药或诊断), 建议更频繁的随访。临床医生应在每次随访时认真评估上述组成部分,

以确保患者安全。所有未来的随访都应基于患者的需求和临床医生的经验。

结论

在患者使用大麻的旅程中，每一步都需要采用以安全为重点的方法。在开始之前，临床医生应筛选预防措施和禁忌症以及潜在的药物相互作用。重要的是要知道患者是否属于使用大麻的高风险特定群体，并考虑针对患者的最安全的化疗药物、给药途径和起始剂量。开始使用大麻时，应使用低剂量和缓慢滴定的方法。开始后，监测不良事件和药物相互作用至关重要。应对治疗计划进行调整，以减轻出现的任何问题或潜在风险。此外，可使用已经开发了一些工具来帮助提高 CRC 大麻的安全性。这些工具可在 Safe-cannabis.com 上获得。正如必须完成更多关于医用大麻功效的研究一样，评估安全性以降低使用风险同样重要。在评估各种条件下医用大麻使用的安全因素方面，需要做出更强有力的努力。

参考文献：

[1]Bertrand KA, Hanan NJ, Honerkamp-Smith G, Best BM, Chambers CD. Marijuana Use by breastfeeding mothers and cannabinoid concentrations in breast milk. *Pediatrics* 2018;(3):142.

[2]Blount BC, Karwowski MP, Shields PG, Morel-Espinosa M, Valentin-Blasini L, Gardner M, Braselton M, Brosius CR, Caron KT, Chambers D, Corstvet J, Cowan E, De Jesús VR, Espinosa P, Fernandez C, Holder C, Kuklennyik Z, Kusovschi JD, Newman C, Pirkle JL. Vitamin E acetate in bronchoalveolar-lavage fluid associated with EVALI. *N Engl J Med* 2020;382(8):697 - 705.

[3]Hoffmann D, Brunnemann KD, Gori GB, Wynder EL. On the carcinogenicity of Marijuana smoke. In: Runeckles

VC, editor. *Recent Advances in Phytochemistry: Volume 9*. Springer US; 1975. p. 63 - 81.

[4]Karcher NR, Barch DM, Demers CH, Baranger DAA, Heath AC, Lynskey MT, et al. Genetic predisposition vs individual-specific processes in the association between psychotic-like experiences and cannabis use. *J Am Med Assoc Psychiatry* 2019;76 (1):87 - 94.

[5]Metz TD, Stickrath EH. Marijuana use in pregnancy and lactation: a review of the evidence. *Am J Obstet Gynecol* 2015;213(6):761 - 78.

[6]Minerbi A, Hauser W, Fitzcharles MA. Medical cannabis for older patients. *Drugs Aging* 2019;36(1):39 - 51.

[7]Zhang LR, Morgenstern H, Greenland S, Chang S-C, Lazarus P, Teare MD, et al. Cannabis smoking and lung cancer risk: pooled analysis in the international lung cancer consortium: cannabis smoking and lung cancer. *Int J Cancer* 2015;136(4): 894 - 903.

[8]Ramaekers JG, Kauert G, Theynissen EL, Toennes SW, Moeller MR. Neurocognitive performance during acute THC intoxication in heavy and occasional cannabis users. *Journal of Psychopharmacology* 2009;23(3):266 - 77.

[9]Spindle TR, Cone EJ, Goffi E, Weerts EM, Mitchell JM, Winecker RE, et al. Pharmacodynamic effects of vaporized and oral cannabidiol (CBD) and vaporized CBD-dominant cannabis in infrequent cannabis users. *Drug and Alcohol Dependence* 2020; 211: 107937.

[10]Arkel TR, Vinckenbosch F, Kevin RC, et al. Effect of Cannabidiol and Δ^9 -Tetrahydrocannabinol on Driving Performance A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2020; 324(21): 2177 - 86.