ALTERNATOR
Misliti znanost.

Uporaba kanabinoidov v medicinske namene: Ali so pritiski javnosti in laikov utemeljeni?

10. 3. 2022

Number: 10/2022

Author:

- Tadeja Kuret



Foto: Arne Hodalič, računalniška obdelava: Katja Bidovec. Slika je simbolična.

Uporaba konoplje in konopljinih izvlečkov oziroma kanabinoidov za zdravljenje različnih bolezni in stanj je postala v zadnjem času zelo aktualna tema, o kateri si strokovnjaki še vedno niso povsem enotni. Čeprav je bil na tem področju narejen velik korak naprej in sedaj bistveno bolje razumemo delovanje človeku lastnega kanabinoidnega sistema, se v zadnjih letih vseeno srečujemo s poplavo različnih, velikokrat nasprotujočih si informacij glede delovanja in zdravilnih učinkov kanabinoidov, tako s strani strokovnjakov kot tudi s strani laikov in bolnikov oziroma uporabnikov. Dokazano učinkovito se kanabinoidi uporabljajo pri lajšanju težav pri multipli sklerozi (Koppel idr. 2014 (https://n.neurology.org/content/82/17/1556.long)), zmanjševanju slabosti in povečevanju apetita pri bolnikih, ki se zdravijo s kemoterapevtiki (Abrams 2016 (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4791148/)) ter pri preprečevanju epileptičnih napadov (Ryan 2020 (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7653733/)). Obenem se kanabinoidi vse pogosteje uporabljajo tudi brez predhodnega posveta z zdravnikom ali farmacevtom, predvsem za samozdravljenje različnih bolezni in stanj, kot so motnje spanja, pa tudi vnetna in rakava obolenja. Znanstvenih informacij o učinkovitosti in varnosti kanabinoidov je sicer vedno več, vendar moramo, preden se odločimo za tovrstno zdravljenje, informacije znati kritično ovrednotiti in svoje mnenje zgraditi na osnovi rezultatov neodvisnih in kakovostnih kliničnih raziskav. Predvsem na spletu namreč lahko najdemo kar nekaj podatkov o domnevnih učinkih konoplje in kanabinoidov, ki pa niso vedno znanstveno podprti.

Nekaj zgodovinskih dejstev za začetek

Začetki uporabe konoplje (lat. *Cannabis sativa* L.) v medicinske namene segajo že zelo daleč v zgodovino, saj so njeno uporabo kot anestetik med operacijo prvič zabeležili že leta 2700 pred našim štetjem v kitajskem cesarstvu. Kasneje se je njena uporaba razširila po vsem svetu, predvsem za zdravljenje astme, epilepsije, preprečevanje vrtoglavice in nespečnosti ter kot sredstvo proti bolečinam. Medicinska konoplja je v Evropi postala priljubljena nekoliko kasneje, šele v 18. stoletju, prvi natančnejši zapis o uporabi konoplje kot zdravilu pa sega v leto 1843, ko je irski zdravnik William B. O'Shaughnessy konopljo priporočil za lajšanje bolečin, krčev, revmatizma, slabosti in bruhanja (O'Shaughnessy 1843 (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2490264/)). V poznem 19. stoletju so bile tako razne tinkture in drugi izvlečki iz konoplje obvezen del zdravniške opreme. Dober sloves konoplje pa ni trajal prav dolgo. Zaradi neželenih psihoaktivnih učinkov in zlorab uporabe konoplje, predvsem kajenja, so jo leta 1970 uvrstili med najbolj nevarne snovi, ki nimajo medicinske vrednosti, imajo pa velik potencial za zlorabo, oziroma na seznam prepovedanih drog. To pa je pomenilo omejene možnosti raziskovanja te rastline ter upočasnjen razvoj zdravil. Konec prejšnjega stoletja se je zanimanje za konopljo v medicinski stroki spet začelo obujati, saj so v 90. letih pri človeku odkrili receptorje, na katere se sestavine iz konoplje (kanabinoidi) lahko vežejo (Howlett idr. 2002 (https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12037135/)). Umik konoplje s seznama najnevarnejših drog in njena legalizacija v nekaterih državah pa so pripomogli k znanstveno-raziskovalnemu napredku in razumevanju njenega delovanja. Vzporedno s povečanjem zanimanja medicinske stroke se je povečala tudi rekreativna uporaba konoplje. V medijih in marketinških kampanjah so se začeli pojavljati primeri ozdravitve različnih obolenj po uporabi konoplje ali kanabinoidov, kar je povečalo tudi interes in pritiske javnosti na pristojne organe za legalizacijo in večjo dostopnost konoplje ter pospešeno registracijo zdravil, ki vsebujejo kanabinoide.

Kaj sploh so kanabinoidi?

Med številnimi sestavinami konoplje so ravno kanabinoidi tisti, ki so najbolj farmakološko aktivni in zato zanimivi za uporabo v medicini. Konopljini kanabinoidi – skupno so jih odkrili že več kot 120 – so naravnega izvora in jih zato imenujemo fitokanabinoidi. Prvi odkrit, najbolje raziskan in najverjetneje tudi vsem najbolj poznan fitokanabinoid je delta-9-tetrahidrokanabinol (THC), ki ima tudi psihoaktivni učinek, medtem ko kanabidiol (CBD), ki je drugi najbolj zastopan fitokanabinoid v konoplji, tega učinka nima (Pertwee 2006 (https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12037135/)). Med nekoliko bolj zastopane fitokanabinoide uvrščamo še kanabinol (CNB), kanabikromen (CBC) in kanabigerol (CBG). Poleg fitokanabinoidov poznamo še endokanabinoide in sintetične kanabinoide. Endokanabinoidi so človeku lastni kanabinoidi oziroma molekule, ki jih proizvajajo naše lastne celice in so po svojem delovanju zelo podobni THC in CBD. Sintetični kanabinoidi pa so kemijske spojine, ustvarjene v laboratoriju, in jih najdemo v veliki večini farmacevtskih pripravkov. Vse tri vrste kanabinoidov se v našem telesu vežejo na posebne (kanabinoidne) receptorje in tako povzročijo določen učinek. Kanabinoidni receptorji so na malone vseh celicah našega telesa, največ pa jih najdemo na celicah možganov oz. živčevja in imunskega sistema. Kanabinoidni receptorji skupaj z endokanabinoidi in encimi, ki so odgovorni za njihovo sintezo in razgradnjo, tvorijo endokanabinoidni sistem, ki je evolucijsko zelo ohranjen in igra ključno vlogo predvsem pri uravnavanju imunskega odziva, spomina, spanja in pri zaznavanju bolečine.

Kdaj in kako se kanabinoidi lahko uporabljajo v medicinske namene?

Trenutno je tako na ameriškem kot tudi na evropskem trgu kar nekaj zdravil z dovoljenjem za promet, ki vsebujejo naravne ali sintetične kanabinoide, predvsem THC in CBD, v različnih koncentracijah in razmerjih. Zdravili Marinol in Syndros, ki vsebujeta sintetični THC, imenovan dronabinol, sta odobreni za uporabo pri bolnikih z anoreksijo, povezano z izgubo telesne mase pri okužbah z virusom HIV, ter za lajšanje slabosti in preprečevanje bruhanja pri bolnikih, ki se zdravijo s kemoterapijo. Cesamet vsebuje nabilon, ki ga uvrščamo med sintetične kanabinoide, strukturno zelo podobne THC. Uporablja se za lajšanje slabosti in preprečevanje bruhanja pri bolnikih, ki se zdravijo s kemoterapijo. Sativex oz. Nabiximol, ki vsebuje naravno pridobljena THC in CBD v razmerju 1:1, se uporablja za lajšanje mišične zakrčenosti pri bolnikih z multiplo sklerozo, medtem ko je Epidiolex, ki vsebuje naravno pridobljen CBD, odobren za zdravljenje nekaterih redkih oblik epilepsije (Dravetov sindrom ali Lennox-Gastautov sindrom). Sativex in Epidiolex sta edini zdravili, ki vsebujeta naravne pripravke konoplje (fitokanabinoide) in imata dovoljenje za promet. V Sloveniji je med tovrstnimi zdravili trenutno odobren le Epidiolex. Ostala našteta zdravila so slovenskim bolnikom dostopna preko začasnega dovoljenja za vnos oz. uvoz zdravila, vendar le, če pri določenem bolniku z drugimi, v Sloveniji odobrenimi zdravili, ni mogoče doseči želenih učinkov. Pobudo za to mora dati lečeči zdravnik, predlog pa mora odobriti strokovni kolegij. Ostali pripravki in izvlečki iz konoplje (rastlina, smola, olje) še v nobeni državi nimajo dovoljenja za promet oz. uporabo v medicinske namene zaradi pomanjkanja informacij o njihovi učinkovitosti in varnosti. Lahko pa se (tudi v Sloveniji) dobijo v obliki magistralnih zdravil, ki jih zdravnik predpiše na recept na svojo osebno odgovornost za določenega bolnika. V Sloveniji se lahko kot magistralno zdravilo predpisujejo izolirani ali sintetično pridobljeni kanabinoidi (npr. kapljice, ki vsebujejo THC ali CBD ali kombinacijo obeh), izvleček cveta konoplje in fitokanabinoidi v obliki cvetnih in plodnih vršičkov medicinske konoplje (Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke (https://www.jazmp.si/za-paciente-in-javnost/konoplja-in-kanabinoidi/dostop-do-zdravil-s-kanabinoidi-v-republiki-sloveniji/)).

Kanabinoidi in zdravljenje drugih bolezni

Obstoječa registrirana zdravila na osnovi kanabinoidov se uporabljajo predvsem za lajšanje simptomov nevroloških bolezni, kot sta multipla skleroza in epilepsija, kar pomeni, da je večina objavljenih študij (Zajicek idr. 2003 (https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140-6736(03)14738-1) ; Novotna idr. 2011 (https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1468-1331.2010.03328.x) ; Devinsky idr. 2017

(https://doi.org/10.1056/NEJMoa1611618) ; Thiele idr. 2018 (https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(18)30136-3/fulltext)) preučevala učinek kanabinoidov pri omenjenih boleznih. V zadnjem času pa število znanstvenih objav glede učinkov kanabinoidov skokovito narašča tudi izven področja nevroloških bolezni, največ na področju rakavih in vnetnih bolezni. Narašča predvsem število objav predklinične faze, tako na *in vitro* celičnih modelih kot tudi na živalskih modelih, medtem ko je kliničnih študij bistveno manj (Lowin idr. 2016 (https://journal-inflammation.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12950-016-0114-7) ; Bryk idr. 2021 (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8180479/) ; Caffarel idr. 2010 (https://molecular-cancer.biomedcentral.com/articles/10.1186/1476-4598-9-196)).

Obetavni so rezultati študij uporabe kanabinoidov pri vnetnih boleznih, kot je revmatoidni artritis (Gui idr. 2014 (https://academic.oup.com/rheumatology/article/53/5/802/1798167) ; Lowin idr. 2020 (https://www.nature.com/articles/s41419-020-02892-1)). Gre za avtoimunsko bolezen, kjer pride do vnetja in posledične poškodbe sklepov. Nastane zaradi nepravilnega delovanja oz. pretiranega odziva imunskega sistema na telesu lastne molekule. Ker je veliko kanabinoidnih receptorjev prav na imunskih celicah, je potencial kanabinoidov za zmanjševanje vnetnega odziva izredno velik. Ugotovili so že, da sintetični kanabinoid, imenovan JWH-133, zmanjša izločanje različnih vnetnih proteinov, kot so citokini in kemokini, ter proteinov, ki so vpleteni v razgradnjo zunajceličnega matriksa v in vitro celičnem modelu artritisa (Fukuda idr. 2014 (https://bmcmusculoskeletdisord.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2474-15-275)). Zunajcelični matriks predstavlja mrežo proteinov in drugih molekul, ki obdajajo celice in tkiva našega telesa ter jim dajejo oporo. Za revmatoidni artritis je značilna razgradnja proteinov zunajceličnega matriksa kosti, hrustanca in sinovijskega tkiva, kar vodi v postopno razgradnjo in poškodbo sklepov. Poleg omenjenega in vitro modela so učinke JWH-133 pokazali tudi na eksperimentalnih živalih, kjer so po njegovi aplikaciji opazili omejitev vnetnega odziva, zmanjšanje otečenosti sklepa in manj bolečin (Fukuda idr. 2014 (https://bmcmusculoskeletdisord.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2474-15-275)). Učinke kanabinoidov so preučevali tudi na bolnikih z revmatoidnim artritisom. V dvojno slepo klinično študijo so vključili 58 bolnikov, ki so jih spremljali 5 tednov. Bolnike so razdelili v dve skupini: ena skupina je prejemala Sativex (vsebuje naravno pridobljena THC in CBD) v obliki ustnega razpršila, druga pa placebo. Pri bolnikih, ki so prejemali Sativex, je bila bolečina ob mirovanju ali gibanju manjša, prav tako so imeli manj aktivno bolezen v primerjavi z bolniki, ki so prejemali placebo. Razlike so bile sicer zelo majhne, vendar je bilo vključeno majhno število bolnikov (Blake idr. 2006 (https://academic.oup.com/rheumatology/article/45/1/50/1788693)).

Pri rakavih obolenjih so znanstveniki že dokazali, da imajo nekatere tumorske celice oziroma tkivo (npr. gliom, rak dojk, rak prostate) povečano izražanje kanabinoidnih receptorjev v primerjavi z zdravimi celicami oziroma tkivom, kar pomeni, da imajo tumorske celice veliko več mest, na katera se lahko kanabinoidi vežejo in opravijo svojo nalogo (Stella 2004 (https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/glia.20084?casa_token=2g88tlyAh8wAAAAA%3AuYfUmmEtNlJ7DgM-4yC-ogC7kjth1D8WqLS6mINf0Kxt6OeLYYrzyWl-l6S04QXIgR4fwfLVXzyhvN0) ; Fraguas-Sanchez idr. 2018 (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6003657/#bph14331-bib-0088) ; Orrelana-Serradell idr. 2015 (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4358087/)). Raziskave, opravljene na celičnih modelih raka (npr. gliom, rak dojk, rak želodca), so pokazale, da lahko kanabinoidi zavirajo rast in podvojevanje tumorskih celic, pospešijo smrt rakavih celic ter zmanjšujejo njihovo invazivnost (Pagano idr. 2021 (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8037087/) ; Jeong idr. 2019 (https://www.nature.com/articles/s41419-019-2001-7) ; Kosgodage idr. 2019 (https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1936523318305990?via%3Dihub) ; Hosami idr. 2021 (https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0753332221010635)). Tudi nekatere študije na živalskih modelih možganskih tumorjev so pokazale, da CBD in THC zavreta rast tumorjev (Scott idr. 2014 (https://aacrjournals.org/mct/article/13/12/2955/116211/The-Combination-of-Cannabidiol-and-9) ; Dumitru idr. 2018 (https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnmol.2018.00159/full#B4)). Kljub temu je bila doslej izvedena le ena klinična študija pri bolnikih z možganskim tumorjem, kjer so preverjali učinkovitost delovanja zdravila Sativex v obliki ustnega razpršila, ki vsebuje naravno pridobljena THC in CBD. V nedavno objavljeno študijo (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8039032/) so Twelves in sodelavci vključili 29 bolnikov, ki so prejemali ali Sativex ali placebo v obdobju enega leta po pojavu bolezni. Po enem letu zdravljenja je preživelo 83 % bolnikov, ki so prejemali Sativex, in 44 % bolnikov, ki so prejemali placebo. Odkritja bi bilo seveda treba potrditi še pri večjem številu bolnikov.

Na tej točki je treba omeniti, da so predklinične raziskave protivnetnih in protitumorskih učinkovitosti kanabinoidov z vidika znanstvene odličnosti zelo pomanjkljive. Pogosto se v celičnih in živalskih modelih uporabljajo izredno velike koncentracije kanabinoidov, ki jih z običajno zaužitimi odmerki zdravil praktično ne moremo doseči. Poleg tega med različnimi študijami prihaja tudi do nasprotujočih si rezultatov. Nekateri znanstveniki so namreč poročali, da lahko kanabinoidi v manjših količinah (takšnih, kot so jim celice dejansko izpostavljene po uporabi zdravil) celo spodbudijo rast in podvojevanje tumorskih celic. Obenem pa lahko kanabinoidi podobno učinkujejo tudi na zdrave, normalne celice in tako nimajo selektivnega protitumorskega delovanja. Prav zaradi pomanjkljivosti predkliničnih študij prihaja do zamika v številu objavljenih kliničnih študij preizkušanja varnosti in učinkovitosti delovanja kanabinoidov pri ljudeh oziroma bolnikih. Tudi obstoječe klinične študije imajo številne pomanjkljivosti: predvsem gre za klinična preizkušanja, ki niso dovolj kvalitetna, saj vključujejo premajhno število bolnikov, ne vključujejo večjega števila kliničnih centrov, niso dvojno slepa, spremljanje bolnikov poteka le krajše časovno obdobje in pogosto ne vključujejo kontrolne skupine, ki bi prejemala placebo. Pričakujemo pa, da se bo tudi število kvalitetnih kliničnih raziskav v prihodnjih letih povečalo.

Ni vse črno-belo

Kanabinoidi in ostali pripravki iz konoplje vedno hitreje in samozavestneje vstopajo na trg zdravil uradne medicine. Na področju nevroloških bolezni pa tudi v onkologiji, predvsem za lajšanje neželenih učinkov kemoterapije, je že dokazana učinkovitost kanabinoidov, ki so v ta namen registrirani za uporabo tudi v Sloveniji. Za uporabo kanabinoidov v ostale namene in za zdravljenje drugih bolezni, predvsem tumorskih in vnetnih, pa je kljub obetavnim rezultatom predkliničnih raziskav še vedno premalo dokazov o njihovi učinkovitosti in varnosti. Tudi če znanstveno neoporečne klinične študije pokažejo terapevtski učinek in varnost pri onkoloških bolnikih ali bolnikih z vnetnimi obolenji, to še ne pomeni, da so kanabinoidi primerni za vse bolezni, vse vrste tumorjev in vse bolnike. Zaradi velike raznolikosti med različnimi vrstami tumorjev in med posameznimi bolniki, ki trpijo za enako boleznijo, tudi kanabinoidi, podobno kot ostala sistemska zdravila, ne bodo delovali na vse enako učinkovito. Poleg tega obstaja tudi velika razlika med posamezniki glede optimalnega odmerka kanabinoidov, potrebnega za doseg največje učinkovitosti ob najmanjšem tveganju za neželene učinke. Kar torej velja za enega bolnika, ne pomeni nujno, da velja tudi za vse ostale.

Leta 2022 je tako konoplja po eni strani še vedno stigmatizirana kot nevarna in neučinkovita droga, kar je posledica več desetletij njene rekreativne uporabe in zlorabe, medtem ko je po drugi strani splošno pričakovanje javnosti in dojemanje zdravilnih lastnosti konoplje ter njenih izvlečkov zelo visoko, čeprav še ni trdnih klinično-znanstvenih dokazov zanje. Ključno je uporabnike ozavestiti in jim postreči z z dokazi podprtimi podatki o kanabinoidih (npr. spletna stran Mednarodnega inštituta za kanabinoide ICANNA (https://www.institut-icanna.com/si/knjiga-konoplja-v-medicini.html)), da ne vzbujamo neutemeljenih pričakovanj, omejimo potencialno škodljivo samozdravljenje in kupovanje izdelkov na črnem trgu ter povečamo oziroma utrdimo zaupanje v uradno medicino in znanost.

Uporabnike bi najlažje ozavestili s poljudnimi razlagami (npr. na družabnih omrežjih, TV oddajah) o dokazanih zdravilnih lastnostih kanabinoidov in tudi o njihovih potencialno škodljivih učinkih. Poleg tega bi bilo o trenutnih možnostih uporabe kanabinoidov potrebno ozavestiti tudi družinske zdravnike in farmacevte, da bi uporabniki že na primarni ravni prišli do potrebnih podatkov. Glede predpisovanja kanabinoidov je v medicinski stroki še vedno veliko nejasnosti, saj med zdravniki in ostalimi zdravstvenimi delavci na tem področju močno primanjkuje znanja in informacij. Vredno bi bilo tudi spodbuditi registracijo kanabinoidov, ki so že odobreni za zdravljenje v ZDA in nekaterih evropskih državah (npr. Sativex, Cesamet), vendar jih v Sloveniji še ni možno dobiti.

DOI: https://doi.org/10.3986/alternator.2022.10 (https://www.alternator.science/sl/daljse/uporaba-kanabinoidov-v-medicinske-namene-ali-so-pritiski-javnosti-in-laikov-utemeljeni/)

https://www.alternator.science/en/long/uporaba-kanabinoidov-v-medicinske-namene-ali-so-pritiski-javnosti-in-laikov-utemeljeni/