

MEDICINSKA UPORABA KANABINOIDOV – KDAJ IN KOMU?

Medical use of cannabinoids - when and for whom?

Prim. mag. Slavica Lahajnar Čavlovič, dr. med.

Onkološki inštitut Ljubljana,
Sektor operativnih dejavnosti, Oddelek za anestezijo
in intenzivno terapijo operativnih strok

slahajnar@onko-i.si

IZVLEČEK

Kanabis so ljudje uporabljali za lajšanje simptomov različnih bolezni, predvsem bolečine, že v davni zgodovini. Najbolj pomembno psihoaktivno učinkovino kanabisa, to je delta-9-tetrahidrokanabinol, danes izdelujemo tudi sintetično. Pogosto sočasno uporabljamo sintetičen kanabidiol. Oba delujeta na kanabinoidne receptorje, prvi v centralnem živčnem sistemu in drugi v perifernem imunskem sistemu. Zaradi neželenih učinkov, predvsem psihoaktivnih učinkov tetrahidrokanabinola, je uporaba medicinskih kanabinoidov nadzorovana. Zaradi premalo trdnih dokazov o učinkovitosti so kanabinoidi primerni za lajšanje simptomov, kadar so ti neobvladani z običajnimi zdravili. Nekaterim bolnikom lahko izboljšajo kakovost življenja.

Ključne besede: kanabis, medicinski kanabinoidi, THC

ABSTRACT

Cannabis has been used to relieve the symptoms of various diseases, particularly pain, already in ancient history. Today we produce delta-9-tetrahydrocannabinol, the most important psychoactive ingredient of cannabis, synthetically. Often we concomitant use the synthetic cannabidiol. Both act on cannabinoid receptors, first one in the central nervous system and the other in the peripheral immune system. Because of side effects, particularly psychoactive of tetrahydrocannabinol, the medical use of cannabinoids is controlled. Due to the lack of robust evidence of efficacy, cannabinoids are suitable for the

relief of symptoms when they are not controlled with conventional medications. They can improve quality of life for some patients.

Key words: cannabis, medical cannabinoids, THC

UVOD

Mnenja strokovnjakov o medicinski uporabi kanabinoidov so deljena in velikokrat nasprotna. V razpravo o marihuani se vključujejo mediji, laična javnost in politika.

Strokovnjaki za zdravljenje bolečine opozarjajo na pomen racionalne rabe kanabinoidov zaradi njihovih psihotropnih učinkov, podobno kot pri opioidih. Pri obeh obstaja možnost nepravilne uporabe in zlorabe. Potreben je pravilen izbor bolnikov, nadzor nad uporabo ter spremljanje terapevtskih in neželenih učinkov. Varnost kanabinoidov ob dolgotrajni uporabi ni raziskana. V okviru multimodalnega zdravljenja bolečine so kanabinoidi lahko dopolnilno zdravilo pri zdravljenju bolečine z opioidi.

V paliativni obravnavi bolnikov so kanabinoidi lahko zdravilo za zdravljenje slabosti in bruhanja med kemoterapijo, anoreksije pri bolnikih z rakom ali aidsom ter spastičnosti pri bolnikih z multiplo sklerozo. Za druge indikacije je premalo dobrih raziskav.

Raziskave o medicinski uporabi kanabinoidov so sicer številne, vendar jih veliko ne zadosti kriterijem randomizirane kontrolirane študije. Bolniki, odmerki in pot vnosa zdravil so različni. Čas spremljanja je kratek.

Zgodovina medicinske uporabe kanabinoidov

Marihuana je ulično ime za rastlino *Cannabis sativa*. Kanabis je tretja najbolj pogosto uporabljena droga, za alkoholom in tobakom. Gojenje, posedovanje in distribucija kanabisa so zakonsko nadzorovani in regulirani. V večini držav Evrope je prepovedana rekreacijska uporaba kanabisa.

Kanabis so uporabljali za lajšanje simptomov različnih bolezni, predvsem bolečine, že v davni zgodovini. Raziskovanje medicinskih lastnosti ekstraktov in tinktur iz kanabisa se je začelo sredi devetnajstega stoletja. Zaradi prepovedi uporabe kanabisa in nestandardne sestave pripravkov iz kanabisa ter zaradi drugih bolj učinkovitih zdravil se je konec devetnajstega stoletja raziskovanje ustavilo.

V šestdesetih letih se je močno razmahnila rekreacijska uporaba kanabisa. Poročanju o dobrih učinkih pri lajšanju različnih simptomov so sledile nove

raziskave o medicinski uporabi kanabisa. Leta 1964 je bil izoliran delta-9-tetrahidrokanabinol (THC), ki je najbolj pomembna psihoaktivna sestavina kanabisa. Pred tem je bil izoliran kanabidiol (CBD), ki nima psihoaktivnih učinkov, in kasneje številni drugi fitokanabinoidi. V kanabisu jih je več kot šestdeset. V osemdesetih letih sta bila umetno pridobljena prva kanabinoida za zdravljenje anksioznosti, slabosti, anoreksije in bolečine, to sta dronabilon (sintetičen THC) in nabilon (analog sintetičnega THC).

V devetdesetih letih so pri človeku odkrili kanabinoidne receptorje, kamor se kanabinoidi vežejo in izrazijo svoje učinke, ter človeku lastne endokanabinoidne. Receptorji CB1 se nahajajo predvsem v centralnem živčnem sistemu, to je možganih in hrbtenjači. Koncentracija receptorjev CB2 je večja na periferiji, predvsem v imunskem sistemu. Danes je znano, da ima endokanabinoidni sistem pri človeku pomembno fiziološko vlogo za delovanje živčevja in imunskega sistema in tako pripomore k ravnovesju v telesu.

Učinki kanabinoidov

THC se veže predvsem na receptorje CB1 in deluje psihoaktivno, protibolečinsko, učinkuje proti bruhanju (antiemetično), sprošča mišice in povečuje apetit.

CBD se veže na receptorje CB2 in ima protivnetno in protibolečinsko delovanje. Zaradi antipsihotičnega in anksiolitičnega delovanja zmanjšuje psihoaktivne in anksiozne učinke THC. Pripisujejo mu še številne druge učinke, kot so antiepileptičen, nevroptrotektiven, antioksidativen in imunomodulatoren. Ti učinki so v klinični praksi še premalo raziskani.

Indikacije za uporabo medicinskih kanabinoidov v onkologiji

V paliativni oskrbi bolnikov lahko uporabljamo kanabinoide (Dronabilon-THC) kot antiemetike pri slabosti in bruhanju med kemoterapijo. Antiemetičen učinek je manjši kot pri antiemetikih, ki delujejo na serotoninske receptorje, in večji kot pri metoklopramidu, vendar imajo kanabinoidi več neželenih učinkov (Davis, 2008).

Pri onkoloških bolnikih z anoreksijo so kanabinoidi kot spodbujevalci apetita manj učinkoviti kot megestrol oziroma je njihov učinek primerljiv s placebom (Strasser et al., 2006).

Če je pri bolnikih z rakom, multiplo sklerozo ali poškodbo hrbtenjače bolečina neobvladana, kljub optimalni uporabi opioidov ali imajo ti neobvladane neželene učinke, lahko poskusimo zdravljenje s kanabinoidi. Učinkoviti so predvsem pri zdravljenju bolnikov z nevropatsko bolečino (Johnson et al., 2013; Portenoy et al., 2012). Odmerki so individualni in jih je treba titrirati, kar

pomeni, da začnemo zdravljenje z majhnimi odmerki in jih večamo do železnega učinka. Imajo zmeren protibolečinski učinek in lahko zmanjšajo potrebo po opioidih. V študiji, v kateri so primerjali učinke kombinacije THC in CBD s THC in placebom, so ugotovili, da je kombinacija THC in CBD bolj učinkovita od placeba in ima manj neželenih učinkov kot THC. Tridesetodstotno zmanjšanje bolečine, kar je klinično pomembno, so dosegli pri 43 odstotkih bolnikov. Protibolečinski učinek je bil primerljiv s kodeinom (Johnson et al., 2010). Neželeni učinki, to so vpliv na kognitivne in gibalne funkcije, sprememba zaznave in razpoloženja, so bili blagi in odvisni od odmerka zdravila. Zaradi neželenih učinkov veliko bolnikov preneha zdravljenje bolečine s kanabinoidi (Sanchez et al., 2009). Potrebni so več raziskave, ki bodo pokazale razmerje dobrobiti in tveganja, učinkovite odmerke in optimalno pot vnosa ter varnost dolgoročne uporabe.

Dokazi za uporabo Dronabilona (THC) pri neonkološki nevropatični bolečini, bolečini pri revmatoidnem artritisu, Tourettovem sindromu in tihih ter uporaba CBD za številne bolezni, ki jih navajajo največji privrženci medicinske uporabe kanabinoidov, so premalo trdni:

- anksioznost
- Dravetov sindrom pri otrocih (na zdravljenje neodzivna epilepsija)
- distonija in diskinezija (Huntingtonova bolezen, Parkinsonova bolezen)
- anksioznost in posttravmatski stresni sindrom
- shizofrenija (antipsihotičen učinek)
- odvisnost in odtegnitveni sindrom
- diabetes
- glavkom
- astma
- debelost
- encefalopatija pri bolezni norih krav
- Alzheimerjeva bolezen
- ishemija
- vnetje in sepsa (protivnetno delovanje).

V laboratorijskih pogojih so opazovali antiproliferativen učinek kanabinoidov na tumorskih celicah. V klinični praksi ta učinek ni bil dokazan in kanabinoidov ne uporabljamo za zdravljenje ali preprečevanje raka.

Neželeni učinki kanabinoidov

Neželeni učinki so odvisni od odmerka. Najbolj pogosti so psihotropni učin-

ki THC, to so vpliv na miselne in gibalne funkcije ter sprememba zaznave in razpoloženja, kot so kognitivna-miselna zamračenost, euforia, zaspanost. Možen je nastanek halucinacij, napadov panike in psihoz. Pri rizičnih posameznikih je uporaba kanabisa v adolescencnem obdobju lahko vzrok za nastanek shizofrenije. Pri psihiatričnih bolnikih kanabinoidi lahko povzročijo kognitivno-vedenjske motnje, zato je pri njih potrebna posebna previdnost. Srčni bolniki s hudo ishemijo srca, srčnim popuščanjem ali motnjami ritma so ogroženi zaradi ortostatske hipotenzije in refleksne tahikardije. Kanabinoidi lahko sprožijo epileptičen napad pri bolnikih z epilepsijo, čeprav pri nekaterih zmanjšajo prag za napad. Previdnost je potrebna tudi pri bolnikih z močno zmanjšanim delovanjem ledvic ali jeter. Možne so številne interakcije z drugimi zdravili, predvsem psihotropnimi, kjer se poveča depresivni učinek na centralno živčevje. Dolgotrajna uporaba kanabinoidov lahko vodi v upad kognitivnih funkcij in zasvojenost (9 %). Rekreativni uživalci kanabisa pogosto poudarijo podatek, da je zasvojenosti pri uporabi kanabisa veliko manj kot pri uživanju alkohola (15 %) in tobaka (32 %) ter kokaina in heroina.

Zdravila na osnovi kanabinoidov

V Evropi in drugod so registrirane učinkovine in zdravila iz naravnih fitokanabinoidov in sintetičnih kanabinoidov. Lahko vsebujejo samo THC ali kombinacijo THC in CBD. Bolnik jih zaužije v obliki kapljic, tablet in kapsul ali v farmacevtski obliki ustnega pršila.

Zdravilo iz konoplje je nabiximol v obliki ustnega pršila (Sativex®). Vsebuje uravnoteženo razmerje naravnih kanabinoidov THC in CBD. Registrirano je za bolnike z multiplo sklerozo, predpisuje pa se tudi bolnikom z bolečino zaradi raka.

Kapljice dronabillon kot magistralen pripravek, tablete Cesamet® in kapsule Marinol® vsebujejo sintetičen THC in jih predpisujemo za slabost in bruhanje zaradi kemoterapije ter izgubo telesne teže pri bolnikih z rakom ali aidsom. Uporabljajo se tudi pri zdravljenju bolečine.

Raziskave v prihodnosti

Zaradi neželenih psihotropnih učinkov THC raziskovalci iščejo zdravila z najboljšim razmerjem THC in CBD, druge uporabne nepsihootivne učinkovine iz konoplje, selektivne receptorske agoniste CB2, periferno delujoče kanabinoidne in inhibitore razgradnje telesu lastnih endokanabinoidov.

V Sloveniji

Do pred kratkim so kanabis in njegovi pripravki sodili v prvo skupino prepovedanih drog. Zato sta bila prepovedana njihovo predpisovanje in medicinska uporaba. S spremembo Uredbe o razvrstitvi prepovedanih drog je Vlada RS junija 2014 izdala dovoljenje za uporabo zdravil na osnovi sintetičnih kanabinoidov. Zaradi vsebnosti psihotropnega THC so razvrščena v drugo skupino prepovedanih drog, kot so opiodi. Zdravniki jih lahko predpisujejo na recept v dvojniku (bel Rp) in izdajo recepta morajo vpisati v knjigo narkotikov. Tujcem mora recept izdati slovenski zdravnik.

V Sloveniji še ni registriranega zdravila na osnovi kanabinoidov. Imamo pa možnost uporabe magistralnega pripravka v obliki kapljic iz dveh sintetičnih kanabinoidov, dronabilona (THC) in kanabidiola (CBD). Učinkovini sta uvrščeni na listo nujno potrebnih zdravil. JAZMP

je izdala začasno dovoljenje za promet z zdravilom.

Komisija za zdravila na OI je odobrila enomesečno uporabo dronabilona (THC) v kombinaciji s kanabidiolom (CBD) pri desetih bolnikih na oddelku za akutno paliativno oskrbo.

Treba je izdelati strokovno podprte indikacije in navodila za uporabo. Nujno je ozaveščanje zdravstvenih delavcev, bolnikov in javnosti. Odprto ostaja vprašanje finančnih sredstev za zdravila na osnovi kanabinoidov.

RAZPRAVA

Najbolj pomembna psihoaktivna učinkovina kanabisa je THC. Z vezavo na receptorje CB1 v centralnem živčnem sistemu deluje protibolečinsko, antiemetično, sprošča mišice in povečuje apetit. Njegovi psihotropni učinki so pri bolnikih nezaželeni. Vpliva na miselne in gibalne funkcije, spreminja zaznavo in razpoloženje in tako lahko povzroča kognitivno-miselno zamračenost, evforijo in zaspanost. CBD ima tudi protibolečinsko delovanje in v nasprotju s THC antipsihotično delovanje. Zaradi dopolnjujočega se protibolečinskega delovanja in nasprotnega psihoaktivnega delovanja je smiselna njuna sočasna uporaba, kar lahko dosežemo z magistralnim pripravkom, ki je pri nas na voljo. Običajno ju pripravimo v razmerju THC:CBD 1:1 ali 1:2.

Zagovorniki medicinske uporabe sintetičnih kanabinoidov in predvsem naravnega kanabisa, THC, CBD in drugim kanabinoidom pripisujejo številne druge zdravilne učinke, ki pa niso bili potrjeni s študijami. V klinični praksi najbolj pogosto uporabljamo THC in CBD za lajšanje slabosti in bruhanja med kemoterapijo, lajšanje bolečine, predvsem nevropatske, kadar ni obvladana z običajnimi protibolečinskimi zdravili, in za povečanje apetita pri

kaheksiji. V kliničnih raziskavah so se ti učinki izkazali za zmerne. Večkrat so bila druga zdravila, ki jih uporabljamo z istim namenom, bolj učinkovita. Premajhna učinkovitost in neželeni psihoaktivni učinki so bili velikokrat vzrok za prenehanje zdravljenja, kar je tudi izkušnja pri zdravljenju naših bolnikov. Potrebni je več raziskav, ki bodo pokazale razmerje dobrobiti in tveganja, učinkovite odmerke in optimalno pot vnosa ter varnost dolgoročne uporabe.

ZAKLJUČEK

THC in CBD sta endokanabinoidna modulatorja. Za bolnike z rakom, ki so na kroničnem opioidnem zdravljenju bolečine, jim je slabo in bruhamo zaradi kemoterapije ali izgubljajo telesno težo zaradi pomanjkanja apetita, so zdravila na osnovi kanabinoidov dodatna možnost zdravljenja simptomov, če so ti neobvladani z običajnimi zdravili. Nekaterim bolnikom lahko izboljšajo kakovost življenja.

Zmotna so prepričanja in pričakovanja, da s kanabinoidi zdravimo raka ali preprečujemo njegovo ponovitev, da kanabinoidi ne povzročajo odvisnosti in da so veliko manj škodljivi od alkohola in tobaka.

Zdravniki verjamemo, da imajo kanabinoidi mesto v medicini, vendar so do sedaj dokazi premalo trdni. Njihova dobrobit pogosto ne odtehta tveganja. Promotorji uporabe so predvsem bolniki, ki imajo največkrat izkušnje z nelegalnimi pripravki in kajenjem marihuane. Do uporabe teh jih je pripeljala stiska zaradi neozdravljive bolezni ali neobvladanih simptomov ter nedostopnost zdravil na osnovi kanabinoidov. Bolniki od nas pričakujejo in si zaslužijo, da jim ponudimo tudi to možnost zdravljenja (Ware & Desroches, 2014).

V naslednjih letih pričakujemo več rezultatov raziskav o uporabi kanabinoidov pri stanjih, ki jih medicina z običajnimi zdravili še ne obvladuje dobro. Treba je pridobiti lastne izkušnje, izdelati strokovno podprte indikacije in navodila za uporabo. Nujno je ozaveščanje zdravstvenih delavcev, bolnikov in javnosti. Vse to bo pripomoglo k racionalni in varni uporabi medicinskih kanabinoidov in zaščitilo bolnike pred nepotrebnimi stroški in zapleti, ki so jim izpostavljeni na črnem trgu.

LITERATURA

Davis, M.P., 2008. Oral nabilone capsules in the treatment of chemotherapy-induced nausea and vomiting and pain. *Expert Opin Investing Drugs*, 17 (1), pp. 85-95.

Johnson, J.R., Burnell-Nugent, M., Lossignol, D., Ganae-Motan, E.D., Potts, R. & Fallon, M.T., 2010. Multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel-group study of the efficacy, safety and tolerability of THC:CBD extract and THC extract in patients with intractable cancer-related pain. *Journal of Pain and Symptom Management*, 39(2), pp.167-179.

Johnson, J.R., Lossignol, D., Burnell-Nugent, M. & Fallon, M.T., 2013. An open-label extension study to investigate the long-term safety and tolerability of THC/CBD oromucosal spray and oromucosal THC spray in patients with terminal cancer-related pain refractory to strong opioids analgetics. *Journal of Pain Symptom Management*; 46(2), pp. 207-218.

Portenoy, R.K., Ganae-Motan, E.D., Allende, S., Yanagihara, R., Shaiova, L., Weinstein, S., et al., 2012. Nabiximols for opioid-treated cancer patients with poorly-controlled chronic pain: a randomized, placebo-controlled, graded-dose trial. *The Journal of Pain*, 13(5), pp. 438-449.

Sanchez, E.M., Furukawa, T.A., Taylor, J. & Martin, J.R., 2009. Systematic review and meta-analysis of cannabis treatment for chronic pain. *Pain Medicine*, 10(8), pp. 1353-1368.

Strasser, F., Luftner, D., Possinger, K., Gernot, E., Ruhstaller, T., Winfried, M. et al., 2006. Cannabis-In-Cachexia-Study-group. Comparison of orally administered cannabis extract and delta-9-tetrahydrocannabinol in treating patients with cancer-related anorexia-cachexia syndrome: a phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial from the Cannabis-In-Cachexia-Study-Group. *Journal of Clinical Oncology*, 24(21), pp. 3394-3400.

Ware, M.A. & Desroches, J., 2014. Medical cannabis and pain. *Pain Clinical updates*, 22(3), pp. 1-7.