

IZVLEČEK

Od prvih začetkov pred približno 5000 leti, z vzponom v poznem 19. stoletju, zatonom v zgodnjem 20. stoletju in s ponovnim vzponom v 21. stoletju sodi konoplja med najbolj zanimive (zdravilne) rastline, ki so upravičile zanimanje znanosti, medicine in gospodarstva. V onkologiji imajo kanabinoidi dve potencialni vlogi; zdravilo za zdravljenje simptomov ter proti-tumorsko zdravilo. Kanabinoidi lajšajo več simptomov napredovale maligne bolezni in tako izboljšajo kakovost življenja. Prispevek prikazuje uporabo konoplje in kanabinoidov v medicinske namene.

Ključne besede: konoplja, kanabinoidi, rak, medicinska uporaba, zdravljenje

ABSTRACT

Since the first beginnings around 5000 years ago, despite rise in the late 19th century, decline in the early 20th century, and renewed rise in the 21st century, cannabis has remained one of the most interesting (medicinal) plants, which has justified the interest of its use in science, medicine as industry as well. In Oncology, there are two potential roles for cannabinoids; as a part of symptomatic treatment or as an antitumor medication. Cannabinoids treat multiple symptoms of advanced malignant disease and thus improve the quality of life. The article presents the use of cannabis and cannabinoids in medicine.

Key words: cannabis, cannabinoids, cancer, medical use, treatment

UVOD

Konoplja se v tradicionalni medicini široko uporablja že tisoče let. Klasifikacija konoplje kot nevarnega mamila brez možnosti medicinske uporabe z začetka prejšnjega stoletja je drastično otežila raziskovanje njenih učinkov in prehod v uradno medicino. Kljub temu so se izvajale manjše raziskave o zdravilnih učinkih konoplje. Prvi znanstveni izsledki so bili objavljeni v 40. letih prejšnjega stoletja, leta 1975 pa je bilo objavljeno prvo poročilo o proti-tumorskem delovanju (Munson, et al., 1975, cited in Červek, 2016). Šele na prelomu tisočletja se je zaradi vedno večjega števila raziskav, ki so

po eni strani dokazale njeno zdravilno vrednost, po drugi strani pa zavrnila velike možnosti odvisnosti od konoplje, začelo podirati vsesplošno dojemanje konoplje kot nevarnega mamila brez zdravilne vrednosti. Tako se konoplja in kanabinoidi po 80-letni prepovedi vračajo v medicinsko uporabo, zakonodaja se spreminja, izvaja se vedno več raziskav (Howard, et al., 2013). Namen prispevka je predstaviti učinkovitost in uporabo kanabinoidov v onkologiji.

1. Kanabinoidi v onkologiji

Napredovala maligna bolezen je neozdravljiva. Cilj oskrbe v tem stadiju bolezni je boljša kakovost bolnikovega življenja glede na dane možnosti, kar dosežemo z optimalnim obvladovanjem prisotnih simptomov. V zgodnjih stadijih raka so simptomi bolezni bolj specifični in odvisni od vrste raka in lokacije tumorjev, pri razširjeni maligni bolezni pa se s splošno prizadetostjo organizma razvijejo sistemski simptomi in znaki, zaradi katerih bolniki pogosto trpijo. Smiselno je, da lahko bolniki s takšnimi stanji izberejo možnost – z ali brez sodelovanja zdravnika, ki je odgovoren za njihovo zdravljenje in skrbno preuči vrsto alternativnih/integrativnih možnosti za obvladovanje simptomov ali druge možnosti za izboljšanje kakovosti življenja, vključno z medicinsko marihuano (Strouse, 2016). Za simptomatsko zdravljenje kanabinoide predpisujemo bolnikom s težje obvladljivimi simptomi in/ali več simptomi hkrati kot dodatek standardni terapiji. Kanabinoidi v onkologiji in medicini kažejo velik terapevtski potencial, nujne pa so tako nadaljnje predklinične in klinične raziskave kot izobraževanje medicinske stroke na tem področju (Červek, 2016). Najpomembnejša in najbolj raziskana kanabinoida sta delta 9 tetrahidrokanabinol (THC) in kanabidiol (CBD). Červek (2016) meni, da je zaradi nedostopnosti kanabinoidov in napačnih informacij o čudežnih zdravilnih učinkih konoplje v zadnjih letih ogromen porast bolnikov, ki za zdravljenje bodisi pridobivajo izdelke iz konoplje od različnih zdravilcev bodisi jih pridobivajo sami. Taki pripravki imajo neznane vrednosti kanabinoidov, njihova vsebnost lahko izredno niha. Njihovi uporabi lahko delno pripišemo tudi porast zastrupitev s THC v Sloveniji. Poleg tega pridelava takih pripravkov ni nadzorovana, vsebujejo lahko nevarne snovi (pesticidi, plesni ...). Bolniki zaradi neznanja in odklonilnega odnosa zdravnikov do konoplje in kanabinoidov od zdravilcev pridobivajo tudi informacije o kanabinoidih, ki (tudi zaradi finančnega interesa) velikokrat prihajajo v obliki trditev o posameznem konopljinem pripravku kot čudežnem zdravilu, skupaj z nasveti o zavračanju uradne medicine.

Simptomatsko zdravljenje

Lajšanje simptomov, povezanih z zdravljenjem, je pri raku bistvenega pomena (Cleeland, et al., 2013). Simptomi napredovale bolezni se ne pojavljajo izolirano, temveč v skupinah in so v medsebojni odvisnosti. Tako, na primer, bolečino spremlja kronična utrujenost in poslabševanje funkcijskega stanja, izguba telesne teže, žalost, strah, depresija in prizadeta kognitivna sposobnost (Strouse, 2015). Za bolnika z rakom ima konoplja številne možne koristi, zlasti pri zdravljenju simptomov. Konoplja

je uporabna pri preprečevanju anoreksije, slabosti in bruhanja zaradi kemoterapije, bolečin, nespečnosti in depresije.

Červek (2016) meni, da je za obvladovanje simptomov ob ostali obravnavi ključno tudi zdravljenje z zdravili, v katerega se vključujejo tudi kanabinoidi. Kanabinoidi na simptome vplivajo preko delovanja na centralni živčni sistem in z modulacijo vnetnega odziva.

S kanabinoidi se lajšajo naslednji simptomi maligne bolezni:

- ***kronična rakava bolečina:***

Rakava bolečina je specifična, veliko vlogo ima nevropatska bolečina (Požlep, 2016).

Dosedanje raziskave in izkušnje kažejo na sinergizem kanabinoidov z opioidi:

- večanje analgetičnega učinka, ko opioidom dodamo kanabinoide,
- ob dodajanju kanabinoidov enak terapevtski učinek pri manjši dozi opioidov, tako boljša prevencija tolerance in manjši neželeni učinki opioidov,
- uspešno lajšanje na opioide refraktorne bolečine (pri kateri opioidi niso več učinkoviti) (Abrams & Guzman, 2015).

Kanabinoidi predstavljajo dodatno možnost za lajšanje predvsem kroničnih bolečin pri bolnikih, katerim z drugimi metodami niso uspeli zmanjšati bolečine v zadostni meri. Učinkoviti so tudi pri nekaterih oblikah nevropatske bolečine (Požlep, 2016).

- ***nevropsihološke motnje:***

Lajšanje tesnobe (anksioznosti), odmaknjenost do obstoječih simptomov bolezni, izboljšave pri motnjah spanja, lajšanje posttravmatske stresne motnje, splošno boljše počutje in sprememba razpoloženja (Strouse, 2015).

- ***motnje prehranjevanja:***

Slabost, bruhanje, izguba apetita in/ali telesne teže (sindrom anoreksija – kaheksija). Tudi pri zdravljenju teh simptomov kanabinoidi kažejo največjo korist v kombinaciji s standardnimi antiemetiki in stimulatorji apetita. Konoplja je lahko manj močna od drugih razpoložljivih antiemetikov, vendar je pri nekaterih bolnikih edino sredstvo, ki deluje, in je edini antiemetik, ki prav tako povečuje apetit (Abrams, 2016).

- ***ostali simptomi:***

Srbež kože in stranski učinki tarčnih zdravil v koži in podkožju (Strouse, 2015).

Protitumorsko zdravljenje

Na področju protitumorskega zdravljenja so bile opravljene obetavne predklinične raziskave, ki kažejo na kanabinoidne receptorje na tumorskih celicah kot možne nove tarče za zdravljenje raka. Do sedaj je bilo izvedenih premalo kliničnih raziskav za uvedbo v klinično prakso (Abrams, 2016). Červek (2016) povzema mnenje več avtorjev, ki menijo, da so kljub obetavnim rezultatom raziskav pričakovanja o čudežnih učinkih kanabinoidov nerealna. Tudi če klinične študije pokažejo terapevtski učinek pri ljudeh,

kanabinoidi niso čudežno zdravilo za raka. Zaradi izjemno različne sestave celic med različnimi vrstami raka, med posameznimi tumorji, ter celo znotraj posameznega tumorja, kanabinoidi, tako kot vsa druga sistemska onkološka zdravila, ne bodo delovali na vse vrste raka in ne pri vseh bolnikih. Kanabinoidi ne morejo nadomestiti standardnega kombiniranega onkološkega zdravljenja (kirurgija, sistemska terapija, obsevanje). Največja nevarnost pri uporabi kanabinoidov je, da bolnik onkološko zdravljenje ozdravljivih rakov nadomesti s samozdravljenjem s pripravki iz konoplje (npr. hašišovo olje), saj vsak odlog zdravljenja bistveno zmanjša možnost za ozdravitev (Preet, et al., 2011 cited in Červek, 2016; Rodia, et al., 2014 cited in Červek, 2016; Ramer, et al., 2015 cited in Červek, 2016).

Varnost uporabe kanabinoidov

Neželeni učinki (Červek, 2016):

Akutni zapleti so odvisni od odmerka in načeloma izzvenijo v 1–3 dneh: pretirana sedacija ali euforija, strah, spremenjene zaznave, depresija, halucinacije, izguba kontrole, suha usta, neželeni gibi, šibkost, nejasen govor, povišan utrip, znižan krvni tlak, slabost, glavobol.

Pri večjih odmerkih se večja intenziteta neželenih učinkov, pri prevelikih dozah se lahko pojavijo strah, tesnoba, palpitacije.

Toksičnost:

Smrtni odmerek za THC je ocenjen na 30 mg/kg telesne teže, kar za več stokrat presega terapevtske odmerke (Červek, 2016).

Kontraindikacije:

Uporabo psihoaktivnih kanabinoidov (THC) povezujemo s poslabšanjem psihotičnih stanj. Prav tako THC vpliva na frekvenco srca in krvni pritisk, zato uporabo odsvetujejo pri ljudeh s psihozami in pri srčnih bolnikih. Oba učinka se zmanjšata ob sočasni uporabi CBD. Zaradi raziskav, ki kažejo negativen vpliv na razvoj možganov, je uporaba psihoaktivnih kanabinoidov (npr. THC) pri otrocih in mladostnikih kontraindicirana, kar ne velja za kanabinoide, ki nimajo psihoaktivnih učinkov, npr. CBD (Červek, 2016).

Zasvojljivost:

Trenutno v onkologiji kanabinoide uporabljajo skoraj izključno pri bolnikih s kratkim predvidenim preživetjem, saj so pri njih dolgoročni neželeni učinki in nevarnost nastanka odvisnosti manj pomembni (Červek, 2016).

2. Kanabinoidi v Sloveniji

Zakonodaja

V Sloveniji je s spremembo zakona leta 2014 dovoljena uporaba kanabinoidov v medicinske namene. Marca 2016 je prišla v veljavo Uredba o spremembi in dopolnitvah Uredbe o razvrstitvi prepovedanih drog, po kateri je po novem v medicini dovoljena tudi uporaba rastlinskih kanabinoidov (Uradni list Republike Slovenije, 2016). Glede predpisovanja še vedno obstajajo nekatere nejasnosti, saj med zdravniki in ostalimi zdravstvenimi delavci na tem področju močno primanjkuje znanja in informacij. Zaenkrat kanabinoide načeloma uporabljamo samo na nekaterih terciarnih ustanovah, med njimi na Onkološkem inštitutu Ljubljana (Červek, 2016).

Predpisovanje in uporaba v medicini

V Sloveniji sta na voljo sintetična kanabinoida Cannabidiol (CBD) in Dronabinol (THC). Obe učinkovini sta v obliki peroralnih kapljic. Medicinska konoplja v Sloveniji spada v prvo skupino prepovedanih drog. Posedovanje in/ali prodaja sta kazniva. Ker je dronabinol psihoaktivna substanca, ga morajo zdravniki predpisovati na recept v dvojniku. Recept mora zdravnik vpisati v knjigo narkotikov, lekarna pa mora voditi evidenco narkotikov in njihovo uporabo. Zdravila se ne sme predpisovati na obrazec za osebno uporabo. Tujcem mora recept izdati slovenski zdravnik. Trenutno v Sloveniji ni urejeno plačilo teh zdravil, zato so bolniki, ki bi jim zdravnik predpisal zdravilo s kanabinoidi, samoplačniki. Nepsihostimulativni, periferno delujoči kanabinoid (CBD) ne sodi v skupino prepovedanih učinkovin, torej je pri njegovi uporabi treba upoštevati ista pravila kot pri predpisovanju drugih zdravil (Červek, 2015). Kanabinoidi se v onkologiji nikoli ne uporabljajo kot zdravilo prvega izbora, ampak le kot dopolnilo k uveljavljenim zdravilom pri bolnikih s težje obvladljivimi simptomi.

Na Onkološkem inštitutu Ljubljana so od spremembe zakonodaje izdelali interni opazovalni protokol za predpisovanje kanabinoidov, katerega namen je ugotavljanje učinkovitosti, terapevtske doze in neželenih učinkov. Predpisovanje je indicirano pri bolnikih z napredovalo rakavo boleznijo z več simptomi hkrati in težje obvladljivimi simptomi. Simptomi, ki jih zdravijo s kanabinoidi, so: kronična bolečina, nevropsihološke motnje (tesnoba, motnje spanja) in drugi simptomi (slabost, bruhanje, izguba telesne teže, apetita (anoreksija/kaheksija)). Pred uvedbo bolniku ugotovijo in stopenjsko ocenijo prisotne simptome in njegovo splošno stanje (Edmontonova stopenjska lestvica simptomov, ocena funkcijskega stanja, indeks telesne teže), napravijo krvne preiskave za ugotavljanje prisotnosti sistemskega vnetja. Predpisujejo kombinacijo sinteznega THC in sinteznega CBD v razmerju 1:1 v kapljicah (1 gtt = 0,25 mg THC + 0,25 mg CBD). Zdravljenje s kanabinoidi se mora začeti z nizkimi odmerki. Terapevtski odmerek se določi s titracijo (Červek, 2016).

Danes so tudi znanstveno podprte raziskave o učinkih konoplje bolnikom prosto dostopne. Dejstvo je, da tudi ljudje v Sloveniji pripravke iz konoplje uporabljajo za zdravstvene namene. Vprašanje je le, če to poteka pod okriljem uradne medicine, z znanimi učinkovinami in odmerki ter za prave indikacije, ali preko zdravilcev, ki velikokrat delujejo na podlagi znanstvenih zmot, poleg tega pa jih pri predpisovanju vodi tudi finančna motivacija (Červek, 2015).

V zadnjih nekaj letih rakavi bolniki množično posegajo po izvlečkih indijske konoplje, kljub temu da je izvleček indijske konoplje s kanabinoidi šele 15. 3. 2016, z Uredbo o spremembi razvrstitve prepovedanih drog, v Sloveniji postal uradno dovoljen. Trenutno v Sloveniji ni na voljo industrijskega zdravila z mešanico naravnih kanabinoidov prav tako ne magistralno ali galensko izdelanih zdravil na osnovi izvlečka indijske konoplje, vendar kljub temu neuradna statistika kaže, da je v zadnjih dveh letih vsaj 3000 rakavih bolnikov poseglo po nelegalnih izvlečkih s kanabinoidi. To za bolnika pomeni veliko varnostno tveganje in finančno breme. Velikokrat so rakavi bolniki nenatančno in zavajajoče informirani s strani prodajalcev ilegalnih izvlečkov o čudežni moči indijske konoplje in z obljubami o ozdravitvi. Na osnovi dosedanjih raziskav in opažanj lahko trdimo, da izvlečki indijske konoplje bistveno vplivajo na kakovost življenja pri rakavih bolnikih glede zmanjšanja navzeje, težav s spencem, bolečin in motenj hranjenja, da pa bi v veliki meri izvlečki zdravili raka, še ni dovolj dokazov (Štrukelj, 2016).

Dolžnost medicine je, da se osredotoči na z dokazi podprte podatke. Kanabinoidi imajo zagotovo terapevtski potencial. Vedno več je namreč znanstvenih dokazov klinične dobrobiti, tako pri simptomatskem kot pri zdravljenju osnovne bolezni. Nikakor pa ni zdravilo za vse bolezni in ne more nadomestiti vseh vrst zdravljenja (Červek, 2015).

DISKUSIJA IN ZAKLJUČEK

Dolga zgodovina uporabe konoplje je prinesla široka in, kot smo z znanstvenimi raziskavami potrdili zlasti v zadnjem desetletju, podrobna znanja o njenih učinkih na človeka in človeško družbo. Pregled literature prikazuje, da so konoplja in kanabinoidi učinkovita orodja pri skrbi za bolnike, obolele z rakom. Če povzamemo; je v onkologiji že dokazana korist uporabe kanabinoidov za simptomatsko zdravljenje in v ta namen se uspešno uporabljajo v tujini in tudi v Sloveniji. Predklinični podatki kažejo, da bi kanabinoidi lahko imeli neposredno protitumorsko aktivnost. Pri lajšanju bolečin so lahko sinergični z opioidi. Varnost uporabe konoplje je sprejemljiva, stranski učinki so na splošno sprejemljivi in kratkotrajni. Vsekakor pa vsaj v Sloveniji lahko ugotovimo, da zanimanje laične javnosti in potencialnih uporabnikov močno prehiteva stroko. Ključno je zagotoviti, da bo v prihodnosti bolnik od svojega zdravnika in drugih zdravstvenih delavcev lahko dobil z dokazi podprte podatke o kanabinoidih, saj se v nasprotnem obračajo k potencialno škodljivemu samozdravljenju, manjša pa se tudi zaupanje v uradno medicino.

LITERATURA

Abrams, D.I. & Guzman M., 2015. Cannabis in cancer care. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 97(6), pp. 575–586.

Abrams, D.I. 2016. Integrating cannabis into clinical cancer care. *Current Oncology*, 23(2), pp. 8–14. Available at: <https://current-oncology.com/index.php/oncology/article/view/3099/2084> [30. 04. 2019]

Cleeland, C. S., Zhao, F., Chang, V.T., Sloan, J.A., O'Mara, A.M., Gilman, P.B., et al., 2013. The symptom burden of cancer: Evidence for a core set of cancer-related and treatment-related symptoms from the Eastern Cooperative Oncology Group Symptom Outcomes and Practice Patterns study. *Cancer*, 119(24), pp. 4333–4340.

Červek, J. A., 2015. Konoplja – nevarna droga ali čudežno zdravilo? *Zdravniški vestnik*, 84(6), pp. 409–412.

Červek, J. A., 2016. Uporaba kanabinoidov v onkologiji. *Farmacevtski vestnik*, 67(2–3), pp. 80–86.

Howard, P., Twycross, R., Shuster, J., et al., 2013. Cannabinoids, Therapeutic Review. *Journal of Pain and Symptom Management*, 46(1), pp. 142–149.

Požlep, G., 2016. Uporaba kanabinoidov pri bolečini. *Farmacevtski vestnik*, 67(2–3), pp. 76–79.

Strouse, T. B., 2015. »Pot in palliative Care«: What We Need to Know. *Journal of Palliative Medicine*, 18(1), pp. 7–10.

Strouse, T.B., 2016. Cannabinoids in medical practice. *Cannabis and Cannabinoid Research*, 1(1), pp. 38–43.

Štrukelj, B., 2016. Potencialni učinki kanabinoidov. *Farmacevtski vestnik*, 67(2–3), pp. 69–73.

Uredba o spremembi in dopolnitvah Uredbe o razvrstitvi prepovedanih drog 2016. Uradni list Republike Slovenije št. 22.