

## Konoplja – nevarna droga ali čudežno zdravilo?

Cannabis – a dangerous drug or a miraculous medication?

Josipina Ana Červek



Josipina Ana Červek  
jcervek@onko-i.si  
Onkološki inštitut  
Ljubljana

V rnitev konoplje v klinično uporabo je sprožila tako široke polemike v javnosti kot malokatera učinkovina, pa čeprav je bila konoplja eno najširše uporabljanih zdravil tradicionalne medicine. Najstarejši dokazi uporabe konoplje za lajšanje zdravstvenih težav segajo že skoraj 5000 let v preteklost. Konopljo v medicinske namene so uporabljale civilizacije v Aziji, na Bližnjem vzhodu pa tudi stari Rimljani in Grki. V 20. stoletju pa so se pripravki s kanabinoidi uvrstili na seznam prepovedanih drog in konoplja se je uporabljala pretežno v rekreativne namene. Šele na prelomu tisočletja, ko je vedno večje število objavljenih raziskav pokazalo pomembne terapevtske učinke in obenem zavrnilo visoko možnost odvisnosti, se je začela postopno spreminjati zakonodaja. Začelo se je uvajanje v klinično uporabo, a je ta proces s strokovnega vidika še vedno neupravičeno počasen.

Aktivne učinkovine v konoplji so kanabinoidi, ki vplivajo na kanabinoidne receptorje v človeškem telesu. Poznamo dve vrsti kanabinoidnih receptorjev. CB1 se nahaja večinoma v možganih in vpliva na njihovo delovanje, CB2 pa večinoma na celicah imunskega sistema in sodeluje pri modulaciji imunskega odziva. Človek sam proizvaja endokanabinoidne, ki se vežejo na ta dva receptorja. Med do sedaj odkritimi sta najpomembnejša anandamid in 2-arahidonilglicerol. Kanabinoidni receptorji in endokanabinoidi skupaj sestavljajo endokanabinoidni sistem. Vloga endokanabinoidnega sistema je moduliranje odziva na stres. Aktivacija naj bi preprečevala negativne učinke premočnega stresnega

odziva v imunskem in živčnem sistemu in s tem ohranitev homeostaze.

Ker se je o konoplji razpravljalo samo v kontekstu rekreativne uporabe, je psihoaktivni kanabinoid tetrahidrokanabinol (THC) za večino ljudi, tudi zdravnikov, še vedno edini kanabinoid, za katerega vedo. Vse starejše raziskave so raziskovale skoraj izključno delovanje THC. Vendar konoplja vsebuje poleg njega še več kot sto različnih kanabinoidov, ki na različne načine vplivajo na naše kanabinoidne receptorje in imajo zato zelo raznovrstne učinke in možne medicinske indikacije. Zelo velik terapevtski potencial trenutno kaže kanabidiol (CBD), ki močno vpliva na imunski sistem in ni psihoaktiven. Prav tako je bila dokazana medsebojna odvisnost delovanja različnih kanabinoidov, na primer dodajanje CBD ob terapiji s THC močno zmanjša neželene psihotične učinke in poveča terapevtski potencial.

Konoplje, gojene za različne namene, se močno razlikujejo v vsebnosti kanabinoidov, zato jih moramo poznati. Tako mora imeti industrijska konoplja izredno nizko vsebnost THC in drugih kanabinoidov. V nasprotju s tem pa se konoplja za rekreativno uporabo goji s ciljem čim višje vsebnosti THC. Načeloma je gojenje prepovedano, a tudi to se v nekaterih državah spreminja. Medicinska konoplja se goji z namenom zdraviti, zato mora ustrezati predpisanim farmacevtskim standardom. Za gojenje je potrebna licenca, celoten proces – od pridelave, priprave do uporabe pa se strogo nadzoruje. Načrtno se goje rastline za medicinsko uporabo z različ-

nimi vsebnostmi kanabinoidov, prilagojena indikacijam. Še pred predpisovanjem se v vsaki »žetvi« natančno določi vsebnost različnih kanabinoidov. Bolnikom je učinkovina na voljo le na zdravniški recept.

Danes imamo tudi sintetične kanabinoide, proizvedene v laboratoriju. Ti so po večini analogi rastlinskih kanabinoidov. Tako imamo sintetični analog THC in CBD. A na večini inštitucij s tovrstnimi kliničnimi izkušnjami poročajo, da se največji učinek doseže prav z rastlinskimi in ne s sintetičnimi izdelki. To pripisujejo nastanku neželenih izomer pri sintetični pridelavi, kar lahko vodi v manjši terapevtski učinek in v več neželenih učinkov, poleg tega pa se kaže sinergistično delovanje ostalih kanabinoidov, ki so prisotni v rastlini. Povrh vsega pa je uporaba medicinske konoplje preprostejša in neprimerljivo cenejša, kot je izdelava sintetičnih analogov.

Zaradi teh razlogov se je veliko kliničnih institucij in strokovnjakov po svetu zavzemalo za možnost uporabe medicinske konoplje, kar so v veliko državah vsaj delno dosegli. Izraelci imajo na medicinski konoplji že 20.000 bolnikov, Nizozemci 3000, Kanada 40.000, vedno več držav pa programe pripravljajo.

Na Onkološkem inštitutu v Ljubljani smo pričeli uporabljati magistralno zdravilo, ki vsebuje sintetična THC in CBD v razmerju 1:1. Prve izkušnje z bolniki so ohrabrujoče.

Kanabinoidi kažejo potencial za zdravljenje veliko različnih zdravstvenih težav. Študije kažejo terapevtski učinek predvsem pri boleznih, ki so z vsemi sodobnimi načini zdravljenja slabo obvladljive, kot so: nevrodegenerativne bolezni (multipla skleroza, amiotrofična lateralna skleroza (ALS), diskinezija), nevropsihiatrične motnje (Alzheimerjeva bolezen, motnje spanja, depresija, anksioznost), pri kroničnih bolečinah, motnjah apetita, slabosti, srbenju itd. Kanabinoidi kažejo nekatere učinke tudi pri metabolnih motnjah, kot je sladkorna bolezen, pri nekaterih psihotičnih sindromih (postravmatska stresna motnja – PTSD) in pri še nekaterih boleznih v ostalih vejah medicine.

V onkologiji so kanabinoidi indicirani za lajšanje simptomov pri bolnikih z razširjeno maligno boleznijo. Po strokovnih

smernicah kanabinoidi niso zdravilo prve izbire. Uporabljamo jih kot dopolnilo k uveljavljenim zdravilom (*angl.* add-on therapy) pri bolnikih s težje obvladljivimi simptomi oziroma kot alternativo standardni terapiji pri nesprejemljivih neželenih učinkih. Novejše raziskave napovedujejo možnost uporabe kanabinoidov kot »protitumorskih agensov«, saj mnoga tumorska tkiva izražajo veliko količino kanabinoidnih receptorjev. Ti receptorji so ena od novih možnih tarč za zdravljenje raka, saj raziskave kažejo, da kanabinoidi lahko povzročijo propad tumorske celice in omejijo njen potencial za širjenje. *Kljub temu moramo še enkrat poudariti, da kanabinoidi niso čudežno zdravilo za raka, ne delujejo na vse vrste raka in ne pri vseh bolnikih. Ne morejo nadomestiti standardnega kombiniranega onkološkega zdravljenja. Mogoče pa bodo nekoč njegov del.*

Neželeni učinki so odvisni od odmerka posameznih kanabinoidov in razmerij med njimi. Zdravljenje se mora začeti z majhnimi odmerki in ustrezno titrirati do učinkovitega odmerka. Akutni zapleti izzvenijo v 1–3 dneh, obsegajo pa pretirano sediranost ali evforijo, strah, spremenjene zaznave, depresijo, zmanjšanje motorične kontrole, suha usta, neželene gibe, šibkost, nejasen govor, povišan srčni utrip, znižan krvni tlak, slabost, glavobol. Posebej je treba biti pozoren pri psihoaktivnih kanabinoidih, saj, kot pri vseh psihoaktivnih učinkovinah, obstaja možnost vpliva na umski razvoj otrok in razvoj vsaj psihološke odvisnosti. Kanabinoidi so lahko škodljivi za bolnike s psihozami in nekaterimi srčnimi boleznimi, saj lahko poslabšajo bolezen.

Pri rednih uporabnikih psihoaktivnih kanabinoidov se možnost za razvoj odvisnosti ocenjuje na 9 % (pri tobaku 32 %, alkoholu 15 %, heroinu 23 %, kokainu 17 %). Interakcije z drugimi zdravili, ki jih bolniki v vsakdanji klinični praksi pogosto jemljejo, so redke. Kanabinoidi delujejo sinergistično z opioidi, kar omogoča zmanjšanje odmerka opioidov in zato zmanjšanje njihovih neželenih učinkov. Letalni odmerek za dronabinol (THC) je ocenjen na 30 mg/kg telesne teže, kar za nekaj stokrat presega terapevtske odmerke.

Neželeni učinki kanabinoidov so v veliko primerih zanemarljivi v primerjavi z neželenimi učinki zdravil, ki jih že rutinsko uporabljamo za iste indikacije (ketamin, benzodiazepini, opiodi ipd). Veliko škodljivih učinkov, ki se pripisujejo konoplji, sploh škodovanje dihalnemu sistemu, je posledica načina jemanja, to je kajenja.

V Sloveniji sta od letos 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 dvojniki. 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. Cene zdravljenja za en mesec se gibljejo okoli 150 EUR.

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.

O konoplji se je desetletja govorilo samo v kontekstu nevarne droge. Uporaba je bila povezana z močno ožigosanostjo. Prav tako se o učinkih kanabinoidov in endokanabinoidnem sistemu ni poučevalo v programih medicinske izobrazbe. Zato velik del zdravnikov in zdravstvene javnosti kljub rezultatom raziskav o uporabnosti in sorazmerni varnosti ni pripravljena sprejeti kanabinoidov v medicinsko uporabo. Pogosto odklanjajo tudi izobraževanje o njih. Zdravniški vestnik je korak k zapolnitvi te vrzeli že naredil s prispevkom farmakologov.<sup>1</sup>

A danes so tudi znanstveno podprte raziskave o učinkih konoplje prosto dostopne bolnikom. Ti so se in se bodo ob kategoričnem zavračanju takih možnosti zdravljenja s strani zdravnikov obračali na zdravilce, ki prodajajo bolnikom razne pripravke iz konoplje. Vsebnost aktivnih učinkovin v teh pri-

pravkih lahko močno variira, kar ima lahko posledice tako na terapevtskih kot na neželenih učinkih. Ker je dostopnost zelo omejena, trg pa nereguliran, prodajalci velikokrat bolnikom računajo za zdravljenje največ, kar si bolniki lahko privoščijo. Te cene se gibljejo tudi do nekaj tisoč evrov za terapijo, kar je za bolnika velik udarec. Veliko teh zdravilcev ima, bodisi zaradi osebnih izkušenj, napačnih predstav ali osebnega interesa, močan odklonilen odnos do uradne medicine, ki ga velikokrat uspešno prenesejo na bolnike. Dejstvo je, da ljudje tudi v Sloveniji pripravke iz konoplje za zdravstvene namene uporabljajo. Vprašanje je le, če bo to potekalo 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.

Razprava o konoplji in njenih učinkovinah je otežena zaradi predsodkov ter ideoloških in moralnih razhajanj na obeh straneh. Na eni strani so zastarela prepričanja o konoplji kot nevarni drogi, na drugi strani delovanju konoplje pripisujejo čudežne učinke. V diskusijo o uporabi v medicinske namene se meša razprava o legalizaciji uporabe v rekreativne namene, o položaju samozdravljenja ipd.

V tem morju dezinformacij je pomembno, da se ločijo znanstveni podatki od ideoloških vprašanj. 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. Zastrupitve so načeloma neprijetne in brez trajnih posledic, a zdravljenje s kanabinoidi ni primerno za nekatere skupine ljudi. Vsaj psihološka odvisnost se lahko pojavi, a je veliko manj verjetna in šibkejša kot pri mnogih rutinsko predpisovanih zdravilih. Za izdelavo optimalnih kliničnih smernic pa so potrebne dodatne predklinične in klinične študije, ki počasi kažejo pravo sliko konoplje in kanabinoidov; učinkovine s terapevtskim potencialom, ki so v nekaterih primerih iz-

redno uspešne, saj učinkujejo na do sedaj medicinsko popolnoma neizkoriščen, a vseprisoten endokannabinoidni sistem. Tako se širi znanstveno podprto znanje in spodbijajo miti tako o pretiranih in izmišljenih terapevtskih učinkih kot o pretiranih in izmišljenih neželenih učinkih.

jajo miti tako o pretiranih in izmišljenih terapevtskih učinkih kot o pretiranih in izmišljenih neželenih učinkih.

## Literatura

1. Ferjan I, Kržan M, Lipnik-Štangelj M, Žiberna L, Stanovnik L, Černe K. Farmakologija kanabinoidov. *Zdrav Vestn* 2015; 84: 456–71.
2. Červek J, Červek M., Možnosti zdravljenja maligne bolezni s kanabinoidi, v *Onkologija–tarčna zdravila 2015. Lekarniška zbornica. Zbornik strokovnega izobraževanja za magistre farmacije v letu 2015*, str. 145–154.
3. Krek Milan, Dvodnevni kongres študentov medicine, organizator Medicinski fakulteti v Ljubljani, maj 2015.
4. Nolimaj, D., Ali strah pred medicinsko konopljo res hromi zdravnike?, *ISIS* (v tisku)
5. Chakravarti B., Cannabinoids as therapeutic agents in cancer: current status and future implications, *Oncotarget* 2014 ; 5: 5852–72.
6. Ramer R., Hinz B., New insights into antimetastatic and antiangiogenic effects of cannabinoids, *Int Rev Cell Mol Biol.* 2015; 314: 43–116
7. Cohen, PJ., Medical marijuana: the conflict between scientific evidence and political ideology, *J Pain Palliat Care Pharmacother.* 2009; 23: 120–40.
8. Strouse t., Pot in Palliative Care: What We Need to Know, *Journal of Palliative Medicine. Journal of Palliative Medicine.* January 2015, 18: 7–10.

Iz slovenske zdravstvene tradicije

### Ljudska medicina in ranocelništvo

*Rokopisne zdravilске bukve so širile ljudsko znanje, ranocelniki in kirurgi pa so z nožički za puščanje krvi v medeninaste ledvičke puščali kri. (Predmeti so iz zbirke Inštituta za zgodovino medicine MF UL. Pripravila Zvonka Županič Slavec, foto Dragan Arrigler).*