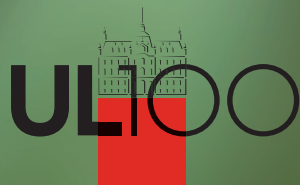


Univerza v Ljubljani
Fakulteta *za farmacijo*

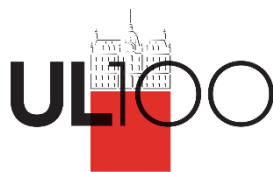


UPORABA KANABINOIDOV

strokovno izpopolnjevanje
s področja farmacije

Ljubljana, 11., 12. in 18. junij 2019

Univerza v Ljubljani



Strokovno izpopolnjevanje s področja farmacije

UPORABA KANABINOIDOV

Urednika

Mirjam Gosenca Matjaž, Tihomir Tomašič

UPORABA KANABINOIDOV

Urednika: doc. dr. Mirjam Gosenca Matjaž, izr. prof. dr. Tihomir Tomašič

Recenzenta: izr. prof. dr. Nina Kočevar Glavač, izr. prof. dr. Žiga Jakopin

Avtorji: doc. dr. Eva Tavčar Benkovič, prof. dr. Borut Štrukelj, mag. Barbara Razinger, prof. dr. Mojca Kržan, prof. dr. Lucija Peterlin Mašič, prof. dr. Marija Sollner Dolenc, dr. Mirjana Perkovič-Benedik, doc. dr. Lea Knez

Oblikovanje: izr. prof. dr. Tihomir Tomašič, doc. dr. Mirjam Gosenca Matjaž
Grafično oblikovanje naslovnice: Nina Gašperlin, Studio Loona, www.studioloona.si
Založila: Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmacijo
Elektronska izdaja

Kraj in leto izida: Ljubljana, 2019

URL: <http://www.ffa.uni-lj.si/knjiznica/e-knjige>

Glavni namen knjige je podati aktualna znanstvena spoznanja o delovanju kanabinoidov in njihovi uporabi. Kljub skrbnemu delu je lahko v knjigi ostala posamezna tiskarska napaka. Avtorji, recenzenta, urednika in založnik ne prevzemajo odgovornosti za škodo, ki bi nastala z uporabo te knjige.

Kataložni zapis o publikaciji (CIP) pripravili v Narodni in univerzitetni knjižnici v Ljubljani

COBISS.SI-ID=300807936

ISBN 978-961-6378-85-7 (pdf)

UVODNE BESEDE

Uporaba kanabinoidov za zdravljenje je zelo aktualna tema, o kateri imamo tudi znotraj strokovne javnosti še vedno številne pomisleke in različna osebna prepričanja. V zadnjem desetletju je bil sicer narejen velik napredek k razumevanju človeškega endokanabinoidnega sistema ter razlikovanju med psihoaktivnimi in neaktivnimi, a farmakološko pomembnimi kanabinoidi, kar ponuja možnosti njihove uporabe v medicini. Dokazano učinkovito se izvlečki konoplje uporabljajo pri lajšanju težav pri multipli sklerozi, obvladovanju bolečine ter navzeje in bruhanja zlasti pri onkoloških bolnikih, preprečevanju epileptičnih napadov ter še pri nekaterih drugih bolezenskih stanjih. Hkrati je uporaba naravnih izvlečkov kanabinoidov v laični populaciji vse bolj razširjena, pri čemer po njih pogosto posegajo nekritično in se o tem ne posvetujejo z zdravnikom ali farmacevtom. Kot stroka si moramo zato prizadevati k uporabi kanabinoidov v materiji mediki na podlagi rezultatov neodvisnih in kakovostnih kliničnih študij ter ozaveščanju uporabnikov o smiselnosti in pravilni uporabi takšnih pripravkov.

V uvodnem poglavju zbornika bomo najprej predstavili konopljo kot (zdravilno) rastlino, zlasti z vidika vsebnosti kanabinoidov THC (delta-9-tetrahidrokanabinol) in CBD (kanabidiol), kar bo odlična osnova za naslednje predavanje, v okviru katerega bomo poglobljeno razložili mehanizem delovanja kanabinoidov, njihovo potencialno uporabo v medicini na podlagi kliničnih raziskav ter se nekoliko dotaknili tudi aktualnih dogajanj na tem področju znotraj Evropske unije. V nadaljevanju bomo predstavili regulatorni vidik predpisovanja kanabinoidov, nakar bo sledil sklop prispevkov na temo farmakokinetike in farmakodinamike kanabinoidov ter njihovih interakcij z zdravili, ki ga bomo zaokrožili s problematiko novih sintetičnih kanabinoidov in zastrupitev z njimi. V zadnjem sklopu poglavij se bomo dotaknili klinične uporabe kanabinoidov, kjer bomo izpostavili izredno pomemben doprinos kanabinoidov za zdravljenje trdovratnih epilepsij pri otrocih, zaključili pa bomo s pogledom kliničnega farmacevta na uporabo kanabinoidov v paliativni oskrbi onkoloških bolnikov.

Upava, da bomo v okviru izobraževanja in prispevkih znanstveno utemeljeno ter strpno odgovorili na ključna vprašanja o uporabi kanabinoidov v medicini. Na ta način verjamemo, da bomo pripomogli k oblikovanju kritičnega mnenja in posledično strokovno utemeljene uporabe kanabinoidov, kar vam bo v pomoč pri vsakdanjem delu tako znotraj farmacevtsko-medicinske stroke, kakor tudi pri ozaveščanju širše javnosti.

doc. dr. Mirjam Gosenca Matjaž, mag. farm.

izr. prof. dr. Tihomir Tomašič, mag. farm.

KAZALO

Konoplja in kanabinoidi	7
<i>Doc. dr. Eva Tavčar Benkovič, mag. farm.</i>	
Kanabinoidi: delovanje in klinične študije	20
<i>Prof. dr. Borut Štrukelj, mag. farm.</i>	
Regulativa na področju kanabinoidov v Sloveniji	32
<i>Mag. Barbara Razinger, mag. farm.</i>	
Farmakokinetika in farmakodinamika kanabinoidov	47
<i>Prof. dr. Mojca Kržan, dr. med.</i>	
Interakcije kanabinoidov z zdravili	57
<i>Prof. dr. Lucija Peterlin Mašič, mag. farm.</i>	
Novi sintetični kanabinoidi in njihova zloraba	65
<i>Prof. dr. Marija Sollner Dolenc, mag. farm.</i>	
Uporaba kanabinoidov za zdravljenje trdovratnih epilepsij v pediatriji	73
<i>Dr. Mirjana Perkovič Benedik, dr. med.</i>	
<i>Doc. dr. Damjan Osredkar, dr. med.</i>	
<i>Prof. dr. David Neubauer, dr. med.</i>	
Uporaba kanabinoidov v paliativni oskrbi onkoloških bolnikov	80
<i>Doc. dr. Lea Knez, mag. farm., spec. klin. farm.</i>	

KONOPLJA IN KANABINOIDI

Doc. dr. Eva Tavčar Benkovič, mag. farm.

Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmacijo

Povzetek

Konoplja postaja vedno pomembnejša rastlina za uporabo v medicinske namene. Najbolj zastopani farmakološko delujoči spojin v konoplji sta kanabinoida kanabidiol (CBD) in delta-9-tetrahidrokanabinol (THC), ki sta priznani zdravilni učinkovini. Pripadniki rastlinske vrste konoplje (*Cannabis sativa* L.) so zelo raznoliki in z žlahtnjenjem lahko pridobivamo varietete s skoraj poljubnimi vsebnostmi in razmerji kanabinoidov in terpenov. CBD pridobivamo iz varietet konopelj, katerih sekundarni metabolizem je nagnjen k tvorbi CBD. Med njimi so tudi sorte industrijskih konopelj, ki so v Sloveniji dovoljene kmetijske rastline. Indijske varietete konopelj se uporabljajo predvsem kot vir psihoaktivnega THC, zato spadajo med prepovedane droge in njihova kultivacija v medicinske namene je zaenkrat dovoljena le v nekaj državah. Poznamo številne vrste konopljinih pripravkov, kot so cvet konoplje, ekstrakti, koncentracije in izolati, ki so pridobljeni na različne načine in rezultirajo v različnih kakovostih. Sodobni tehnološki napredek omogoča hiter razvoj farmacevtsko uporabnih varietet ter postopkov njihove pridelave in predelave. Ob upoštevanju znanstvenih dognanj, uporabi sodobnih tehnoloških postopkov ter zgledovanju po smernicah dobrih kmetijskih in proizvodnih praks je konopljna rastlinska droga primerna za izdelavo surovin farmacevtske kakovosti, ki jih lahko vgrajujemo v številne farmacevtske oblike, primerne za različne načine aplikacij.

Vsebina

1 UVOD

2 KONOPLJA

2.1 Klasifikacija konoplje

2.1.1 Indijska konoplja (*Cannabis sativa* L. subsp. *indica*)

2.1.2 Industrijska konoplja (*Cannabis sativa* L. subsp. *sativa*)

3 KANABINOIDI

4 PRIPRAVKI IZ KONOPLJE

4.1 Cvet konoplje (angl. Cannabis flower, lat. Cannabis flos)

4.2 Izvleček ali ekstrakt konoplje (angl. Cannabis extract)

4.3 Konopljini koncentracije

4.4 Konopljini izolati

4.4.1. THC ali (-)-trans- Δ^9 -tetrahidrokanabinol (INN: dronabinol)

4.4.2 CBD ali kanabidiol

4.5 Konopljna olja

5 SINERGIZEM

6 SKLEPI

7 LITERATURA

1 UVOD

Konoplja vsebuje farmakološko delujoče kanabinoide, med njimi tudi take z močnimi psihoaktivnimi učinki. Zaradi tega je uvrščena med prepovedane droge, slabo izkoriščena kot kulturna rastlina in pozno znanstveno raziskana. Zaradi njene zgodovinske uporabe in naravnega izvora je možnost patentne zaščite za zdravila iz konoplje zelo majhna, zato ta rastlina dolgo ni vzbujala zanimanja farmacevtske industrije. V sodobnem času pa se dogajajo globalne spremembe njenega statusa, ki omogoča njeno uporabo v medicinske in druge namene. Znanstvenih informacij o učinkovitosti in varnosti kanabinoidov je vedno več in pobude po večji ponudbi zdravil iz konoplje prihajajo tako s strani bolnikov kot zdravnikov. Uporaba konopljinih snovi kot surovin v farmaciji je zato neizogibna in spodbuja k oblikovanju dodatnih smernic ne samo v smislu uporabe, ampak tudi zagotavljanja farmacevtske kakovosti zdravil iz konoplje, kar je tema predmetnega prispevka (1,2).

2 KONOPLJA

Konoplja je rastlina, ki človeštvo spremlja že več tisoč let. Tradicionalno smo jo v evropskem in slovenskem prostoru uporabljali za pridobivanje vlaken in semen, ki so bogata z beljakovinami in oljem. Kitajski vladar Sen Nung jo je že leta 2700 pred našim štetjem navajal kot priljubljeno zdravilo. V azijskem prostoru so bila v tradicionalni uporabi v medicinske in spiritualne namene konopljina socvetja, ki so vir eteričnega olja in kanabinoidov s farmakološkimi učinki. V zahodnem svetu kanabinoide vedno več uporabljamo v zdravilih, kozmetiki in prehranskih dopolnilih, zaradi česar je konoplja predmet številnih regulatornih in zakonodajnih sprememb. V ospredju pozornosti sta farmakološko delujoča kanabinoida kanabidiol (CBD) in delta-9-tetrahidrokanabinol (THC). Zaradi psihoaktivnosti THC je konoplja po Uredbi o razvrstitvi prepovedanih drog Republike Slovenije uvrščena v II. skupino, ki dovoljuje njeno uporabo v medicinske in raziskovalne namene (3).

Konoplja je enoletnica, ki oblikuje glavno vretenasto korenino s številnimi stranskimi koreninami. Steblo je pokončno, lahko se tudi razveji in proti koncu rastne dobe oleseni. Rastlina je dvodomna in vetrocvetna, kar pomeni, da razlikujemo ženske rastline, ki tvorijo semena, in moške rastline, ki oprasujejo ženske rastline. Obstajajo tudi enodomne sorte. Stebla, listi in cvetovi konoplje so po površini pokriti z žleznimi laski ali trihomi, bogatimi s sekundarnimi metaboliti kanabinoidi in hlapnimi spojinami (terpeni in terpenoidi), ki jih skupaj imenujemo tudi konopljina smola. Konopljo ščitijo pred svetlobo, škodljivci in boleznimi ter preprečujejo izhlapevanje vode (4). Največje količine trihomov so na socvetjih ženskih rastlin. Ob oprasitvi se začnejo tvoriti plodovi v obliki oreška in takrat se zmanjša tvorba smole v trihomih. Kadar je namen pridelave rastline pridobivanje kanabinoidov, je oprasovanje zato smiselno preprečevati. Najbolj pogosti terpeni v konoplji so β -kariofilen, ki ga zaznavajo policijski psi, ter mircen, limonen, linalool, α -pinen, humulen, ocimen in terpinolen, ki so prisotni tudi v številnih rastlinah, kot so hmelj, bazilika, rožmarin, meta, cimet in sivka. Pri konoplji močno variirajo med različnimi varietetami, od nič pa vse do nekaj odstotkov (5,6).

2.1 Klasifikacija konoplje

Konopljo (*Cannabis sativa* L.) uvrščamo v družino konopljevč (Cannabaceae). Najdemo jo v vseh geografskih širinah, saj je fenotipsko zelo prilagodljiva okoljskim dejavnikom. V ekvatorialnih predelih poznamo podvrsto *Cannabis sativa* L. subsp. *sativa*, ki je znana po daljšem obdobju cvetenja, slabšem fotoperiodičnem (fotoperioda je vpliv osvetljenosti na rast in cvetenje rastlin) odzivu in višji vsebnosti kanabinoida THC. Te varietete izvirajo iz predelov vzhodne Azije, od koder so se v Evropo širili fenotipi s poudarjenimi stebli ter nizkimi donosi kanabinoidov, saj so rastlino uporabljali predvsem za hrano in kot gradbeni material. V indijskem prostoru pa so odbirali rastline s čim večjimi donosi THC, saj so konopljo uporabljali v terapevtske namene. V subekvatorialnih predelih bolje uspeva *Cannabis sativa* L. subsp. *indica*, kjer rastline zaradi krajše fotoperiode cvetijo krajši čas, zato vsebujejo manj kanabinoidov, a so bolj raznolike sestave. Iz severnih območij poznamo *Cannabis sativa* L. subsp. *ruderalis*, ki ni odzivna na fotoperiodo in začne cveteti ob določeni starosti. Konopljo so v preteklosti klasificirali na več načinov, celo na različne vrste, ampak s poznejšimi genetskimi raziskavami je bilo ugotovljeno, da rastlin ne moremo jasno klasificirati na posamezne skupine niti po genotipu, niti po fenotipu ali kemotipu. Na primer, genotip ni zadovoljivo informativen podatek za napoved fenotipskih in kemotipskih značilnosti, kot je vsebnost kanabinoidov, zato genetsko testiranje materiala ne pripomore k zelo zaželeni informaciji, ali bo iz testiranega semena vzklila rastlina s THC pod ali nad zakonsko dovoljeno vsebnostjo (5,7,8). Ko govorimo o zdravilih, zato genetsko in botanično klasifikacijo opuščamo. Konopljo klasificiramo glede na kemotaksonomske označevalce, s poudarkom na vsebnosti psihoaktivnega kanabinoida THC. Lahko bi rekli, da gre za ljudsko-pravno klasifikacijo, ki konopljo razvršča na dve podvrsti, ti pa se nadalje razdelita na različne kemotipe zelo pestrega nabora obstoječih varietet (9).

2.1.1 Indijska konoplja (*Cannabis sativa* L. subsp. *indica*)

V to podvrsto uvrščamo rastline, za katere je značilna velika donosnost smole, bogate s THC. Podvrsto opisujemo kot okrog 1 m visoke, grmičasto razvejane rastline s poudarjenimi socvetji, bogato prekritimi s trihomi, ki izraščajo iz velikih sekretornih žlez. V medicinske, verske, ritualistične in hedonistične namene so varietete te podvrste uporabljale vse velike civilizacije s področja Kitajske, Egipta, Indije, Grčije, Rimskega in Islamskega imperija. Je del tradicionalne kitajske in ajurvedske medicine. Ameriški kontinent je rastlina dosegla v 19. stoletju, kjer je kmalu postala stigmatizirana kot mamilo za neprivilegirane skupine hispancev in afroameričanov, od koder izvira tudi izraz »marihuana«. Medtem se je v Evropi počasi razvijala medicinska uporaba konoplje. Uvedel jo je zdravnik, ki je del svoje kariere deloval v Indiji, William B. O'Shaughnessy (1809–1889). Zdravniki so jo uporabljali kot nadomestek opiatov, antispazmolitik, analgetik, hipnotik in sedativ. Tinkture iz konoplje so izdelovale največje farmacevtske družbe, kot so Abbott, Eli Lilly, Merck (Sharpe&Dohme), Upjohn, Park Davis (Pfizer). V 60. letih je konoplja preplavila hipijevsko subkulturo in dosegla študente po vsem svetu. Leta 1961 je z Enotno konvencijo Združenih narodov dobila status prepovedane droge. Njena uporaba v

medicini je s prihodom novih zdravil, kot so bile nove vrste opioidnih analgetikov, izgubila pomen, a domača uporaba in črni trg nista zamrla, saj je postala najpogostejše uporabljana prepovedana droga. Nadaljevalo se je žlahtnjenje sort, primernih za čimbolj ekonomično gojenje v zaprtih, skritih prostorih (1). Izkušnje in požlahtnjene varietete črnega trga so se po ponovnem razcvetu konopljevine medicinske uporabe v zadnjih 10 letih izkazali kot zelo dobrodošli za potrebe sodobne farmacevtske industrije. Nekatere varietete od setve do žetve potrebujejo 12 tednov, pri celoletni kultivaciji v zaprtih prostorih pa lahko opravimo več žetev v istem letu (10).

2.1.2 Industrijska konoplja (*Cannabis sativa* L. subsp. *sativa*)

Te varietete so se razvile v evropskem prostoru kot udomačene sorte, pri katerih vsebnost THC načeloma ne preseže 0,2 %, zato ne predstavljajo nevarnosti za zlorabo. Uvrščene so v Katalog dovoljenih sort EU, ki jih je v Sloveniji dovoljeno gojiti pod nadzorom Ministrstva za kmetijstvo, gozdarstvo in prehrano na odprtem prostoru na agrikolturni način. Tradicionalno stebila industrijskih konopelj uporabljamo za pridelavo vlaken, iz katerih izdelujemo oblačila, papir, gradbeni material in celo plastiko. Gre za visoke, nerazvejane rastline s poudarjenim floemskim delom stebila, ki ne oleseni. Biomasa listov in cvetov je manj izražena kot pri indijskih konopljah, zato je tudi donos skupnih kanabinoidov manjši. Semena industrijskih konopelj uporabljamo v živilske namene, na primer konopljino moko, olje in krmo, čeprav bi za tovrstna živila bila uporabnejša semena indijskih varietet, saj tvorijo večje količine semen. Kanabinoidi v semenih niso prisotni. Cvetovi nekaterih industrijskih sort tvorijo pomembne količine CBD, zato so le-te vedno bolj zanimive za uporabo v farmaciji.

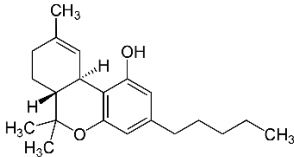
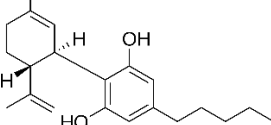
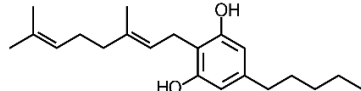
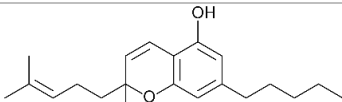
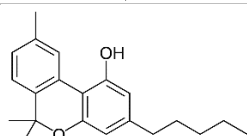
3 KANABINOIDI

Poznamo različne oblike kanabinoidov. Prva odkrita skupina so kanabinoidi naravnega izvora ali fitokanabinoidi, ki jih najdemo v konoplji. Poznamo tudi sintezno pridobljene kanabinoide in njihove derivate. Tretja skupina so endokanabinoidi ali telesu lastni hormoni, ki delujejo na kanabinoidne receptorje. V tem prispevku se bomo posvetili le fitokanabinoidom iz konoplje.

Fitokanabinoidi so sekundarni metaboliti terpenofenolne strukture, ki nastajajo v žleznih celicah in se kopičijo v žleznih laskih. Njihova prekurzorja sta olivetolna kislina in geranil pirofosfat, ki se s pomočjo encima olivetolat-geraniltransferaze pretvarjata v kanabigerolno kislino (CBGA), ki je prekurzor ostalih kanabinoidov. Ta se s sintazami kanabikromenske, kanabidiolne in delta-9-tetrahidrokanabinolne kisline (Δ^9 -THCA) pretvarja v kanabikromensko kislino (CBCA), kanabidiolno kislino (CBDA) in (-)-delta-9-trans-tetrahidrokanabinolno kislino. Različno izražanje encimov, ki je genetsko pogojeno, vodi do zelo raznolikih profilov kanabinoidov med različnimi varietetami. Kot eno od zanimivih poznamo industrijsko sorto 'Santico', v kateri je zaradi minimalnega izražanja sintaz prevladujoči kanabinoid skozi celotno obdobje rasti CBGA (11).

V konoplji poznamo več kot 120 kanabinoidnih derivatov, ki jih uvrščamo v 10 razredov, predstavljenih v preglednici 1:

Preglednica 1. Kanabinoidi, njihove kemijske strukture, zastopanost v konoplji ter narkotičen učinek.

Kanabinoid	Molekulska struktura	Zastopanost v konoplji	Narkotičen učinek
(-)-delta-9-trans-tetrahidrokanabinol (Δ9-THC)		Prevladuje v indijskih konopljah	+
kanabidiol (CBD)		Prevladuje v industrijskih konopljah	-
kanabigerol (CBG)		Prekurzor, predvsem v mladih rastlinah	-
kanabikromen (CBC)		V mladih rastlinah in listih	-
kanabinol (CBN)		Nastaja ob staranju rastline iz ostalih kanabinoidov	+
(-)-delta-8-trans-tetrahidrokanabinol (Δ8-THC)		Prisotni v zelo majhnih količinah ali ne, odvisno od sorte	+
kanabinodiol (CBND)			
kanabielsoin (CBE)			
kanabiciklol (CBL)			
kanabitriol (CBT)			

Kanabinoidi so v sami rastlini prisotni v obliki karboksilnih kislin. Kislinske oblike kanabinoidov so manj oziroma drugače farmakološko aktivne, zato jih moramo pred aplikacijo ali ob njej dekarboksilirati pri visoki temperaturi. Pri inhalacijskem načinu aplikacije zaradi predhodnega segrevanja dekarboksilacija poteče sama. Pri drugih oblikah, kot so ekstrakti ali izolati kanabinoidov za peroralno ali rektalno uporabo, pa je treba snov segrevati med samim postopkom priprave, na primer 30 min na 140 °C (9).

Zastopanost posameznih kanabinoidov je najbolj odvisna od genetske predispozicije in starosti rastline, manj pa od rastnih razmer, od katerih so najpomembnejši dejavniki razpoložljivost vode, preskrba s hranili in sončno svetlobo, temperatura in zračna vlaga (12).

Poleg kanabinoidov v konoplji najdemo tudi druge sekundarne metabolite, kot so terpeni in terpenoidi, flavonoidi, lignani, stilbenoidi in alkaloidi, vendar so za uporabo konoplje v medicinske namene manj pomembni kot kanabinoidi (13,14).

4 PRIPRAVKI IZ KONOPLJE

Poznamo številne načine aplikacije konoplje, in sicer peroralno, transdermalno, inhalacijsko, rektalno, dermalno in tudi intravensko. Ker poznamo zelo raznolike varietete s številnimi profili kanabinoidov in terpenov, je nabor možnih surovin iz konoplje obsežen. Posamezne snovi, ki so opisane v nadaljevanju, je možno ob upoštevanju njihovih fizikalno-kemijskih lastnosti vgraditi v številne farmacevtske oblike.

4.1 Cvet konoplje (angl. Cannabis flower, lat. Cannabis flos)

Posušeno socvetje konoplje je v nekaterih državah na voljo v lekarnah po zdravnikovem receptu, namenjeno za aplikacijo z inhalacijo. Brez nadaljnje obdelave torej predstavlja končno farmacevtsko obliko. Ker zaradi sežiganja cigarete pri visokih temperaturah (okrog 700 °C) nastajajo toksini, kot na primer kancerogeni policiklični aromatski ogljikovodiki, priporočajo uporabo medicinskih uparjevalnikov, ki socvetja segrejejo na bistveno nižjo temperaturo (okrog 170 °C), pri kateri sta vrelišči THC in CBD. Pomembno vlogo pri organoleptičnem doživljanju uživanja konoplje imajo tudi terpeni, ki jim pripisujemo blažje farmakološko delovanje in sinergizem s kanabinoidi (15).

Socvetja, ki so na voljo v lekarnah držav Evropske Unije, morajo ustrezati specifikacijam nacionalnih monografij, saj v Evropski farmakopeji monografije še ni. V Nemčiji je na primer v uporabi monografija Nemške farmakopeje (Deutsche Arzneibuch - DAB), po kateri je povzeta tudi slovenska monografija za cvet konoplje (Formularium Slovenicum), povzeta v nadaljevanju:

Cvet konoplje je po definiciji sestavljen iz celega ali zdrobljenega cvetočega, posušenega vršička poganjka ženske rastline *Cannabis sativa* L. (Cannabaceae). Istovetnost rastlinske droge ugotovimo s pomočjo makro- in mikroskopske analize ter tankoplastne kromatografije, pri kateri ugotavljamo prisotnost THC. Vsebnost kanabinoidov v materialu se mora gibati v mejah 90-110 % od deklarirane, kar ugotavljamo z metodo HPLC (tekočinske kromatografije visoke ločljivosti). THC in CBD sta lahko prisotna v kislinskih oblikah, saj cvet ni toplotno obdelan. Vsebnost CBN ne sme presegati 1 %. Izguba pri sušenju ne sme biti večja od 10 %, vsebnost tujih primesi pa ne večja od 2 %. Mikrobiološka kakovost, prisotnost pesticidov in težkih kovin morajo ustrezati predpisom splošnih monografij za rastlinske droge. Pri vseh analiznih postopkih je potrebno posebno pozornost nameniti vzorčenju, da zagotovimo reprezentativnost nehomogenega rastlinskega materiala (14, 16).

Prisotnosti škodljivih snovi se lahko izognemo s skrbnimi postopki kulture, kar predpisujejo smernice dobre kmetijske in nabiralne prakse zdravilnih rastlin (GACP) (17). Uporabljamo le certificirane in analizirane substrate, zemljo, mineralna in

organska gnojila. Sredstva proti škodljivcem uporabimo le ob skrbni oceni tveganja. Redno izvajamo analize vode ter skrbimo za ustrezno higieno. Podjetja, ki so aktivna na tem področju, socvetja konoplje pridelujejo v zaprtih, notranjih prostorih v nadzorovanih razmerah. Manj pogosti so hibridni rastlinjaki s funkcijo zatemnjevanja, zaščitnimi mrežami in prezračevanjem z nadtlakom.

Poseben izziv pri pridelovanju socvetij konoplje je zagotavljanje enotnosti materiala, kar pomeni, da so si rastlinski osebki čimbolj podobni, še posebej da vsebujejo čimbolj enake vsebnosti kanabinoidov in terpenov. Vsebnost kanabinoidov se med rastjo rastline spreminja, največje količine nastajajo proti koncu cvetenja in pomembno je prepoznati, kdaj je cvet zrel, kar omogoča redno spremljanje z analiziranjem vsebnosti. Laboratorij je torej obvezen spremljajoči del sistema kultivacije. Še pomembnejši pa je genetsko enoten material, to je izbira kakovostnih semen s čimbolj enotno genetsko sestavo oziroma uporaba potaknjencev iz ene materinske rastline.

Pri pakiranju cveta konoplje v končne vsebnike kot tudi skozi celoten postopek kontrole kakovosti izdelka je treba upoštevati smernice Dobre proizvodne prakse (GMP) (18).

Z vzgojo konoplje z visoko vsebnostjo THC je začelo Nizozemsko podjetje Bedrocan, ki je v letu 2017 pridobilo certifikat GMP za svoje aktivnosti. Po podatkih, pridobljenih v letu 2019, imajo veljaven certifikat EU GMP za vzgojo in pakiranje socvetij večinoma proizvodne lokacije v Kanadi. Glavni evropski trg izvoza je Nemčija. V letih 2018 in 2019 licence za vzgojo podeljujejo številne evropske države, na primer Danska, Portugalska, Grčija, Nemčija in Malta. V Severni Makedoniji je bilo od leta 2017 podeljenih okrog 15 licenc. Podjetja z licencami so v vzpostavljanju proizvodnje po smernicah GMP. V Sloveniji je podeljeno dovoljenje za vzgojo konoplje v raziskovalne namene na Biotehniški fakulteti Univerze v Ljubljani, medtem ko zakon pridelave konoplje z visoko vsebnostjo THC v medicinske namene ne dovoljuje. Sicer socvetja, namenjena rekreativni uporabi, vzgajajo številna podjetja v Kanadi in Združenih državah Amerike, na Jamajki pa so namenjena verskim ritualom (19,20).

4.2 Izvleček ali ekstrakt konoplje (angl. Cannabis extract)

Izvleček ali ekstrakt je tekoča, poltrdna ali trdna snov, ki jo pridobimo iz rastlinske droge s postopkom ekstrakcije. Navadno ta obsega namakanje rastlinske droge v topilu, filtracijo supernatanta od trdnih preostankov in odstranjevanje topila z odparevanjem. Pri konoplji je tak postopek pridobivanja s kanabinoidi bogatega izvlečka učinkovit s hladnim etanolom, izopropanolom, pentanom, heksanom in heptanom, torej topili, ki so gorljive in eksplozivne narave. Ekstrakcijo lahko izvajamo tudi s superkritičnim ogljikovim dioksidom, ki je inerten in negorljiv, a so za postopek potrebni visoki tlaki. Na rekreativnih trgih v ZDA je priljubljena eksplozivno nevarna ekstrakcija z butanom. V vodi se kanabinoidi ne raztapljajo (21).

Monografije Evropske farmakopeje za suhe in goste izvlečke konoplje (Cannabis extracts, dry and soft) so v pripravi. Material, ki vstopa v ekstrakcijo, mora biti

ustrezne kakovosti, pridobljen po smernicah GACP. Vhodne specifikacije za vstop v GMP-proizvodnjo so podobne kot za socvetja, vsaj kar se tiče kontaminantov. Enotnost materiala je manj pomembna kot v primeru uporabe socvetja kot končnega pripravka za inhalacijo, saj se med postopkom ekstrakcije material homogenizira. Treba je oceniti tveganja kontaminacije z ekstrakcijskim topilom ali kovinami iz ekstrakcijskih posod. Z uporabo kakovostnega vhodnega materiala in postopkov ekstrakcije dosežemo v ekstraktih visoko vsebnost kanabinoidov. Če izvlečke pripravljamo iz industrijske konoplje iz Kataloga dovoljenih sort EU, ki navadno vsebujejo 1-6 % CBD, dobimo izvleček z okrog 60 % vsebnostjo CBD. Pri tem se moramo zavedati, da se sorazmerno s CBD koncentrirajo tudi THC in ostali kanabinoidi. V kolikor izvlečke pridobivamo iz konoplje z visoko vsebnostjo THC, ki pri socvetjih žlahtnjenih varietet doseže tudi 30 %, lahko dobimo izredno koncentrirane izvlečke z nad 80 % vsebnostjo THC.

V kolikor se kot vhodni material za ekstrakcijo uporablja strojno požeta konoplja, ki utegne kot tuje primesi v konopljeni biomasi vsebovati rastline iz družine trav, je treba oceniti tveganje kontaminacije z rženimi rožički (iz glive škrlatnordeče glavnice) in vsebnost ergotaminskih alkaloidov preveriti z ustreznimi analizami. Obravnavati je treba tudi možnost kontaminacije rastlinske droge s poliaromatskimi ogljikovodiki iz olj, uporabljenih pri kmetijski mehanizaciji.

Izvlečki farmacevtske kakovosti so v nemških lekarnah na voljo v obliki oljnih raztopin za peroralno uporabo, dostopni kot magistralna zdravila na zdravniški recept. V nemški publikaciji Deutscher Arzneimittel-codex (DAC) obstaja monografija za raztopino konopljne smole oziroma oleorezina v srednjeveržnih trigliceridih. Monografija predpisuje standardizacijo s heptanom pridobljenega, rafiniranega in dekarboksiliranega izvlečka socvetij konoplje na 5 % vsebnosti THC (4,75-5,25 %) ob poljubni deklarirani vsebnosti CBD (22).

Dejstvo je, da je v slovenskem prostoru prisoten fenomen domače priprave izvlečkov, ki so zaradi nestrokovnosti velikokrat neustrezne kakovosti. Uporaba neustreznih in eksplozivno nevarnih topil, njihovi preostanki in neznana vsebnost kanabinoidov v končnem pripravku vodijo do zastrupitev ter nesreč in postajajo vedno večji javnozdravstveni problem.

4.3 Konopljini koncentradi

Iz konopljinih socvetij pridobivamo tudi druge vrste materiala, ki se uporablja kot vhodna surovina za ekstrakcije, izolacije ali končne izdelke. Osnovni so:

- Presejana rastlinska droga (kief): Zamrznjena socvetja presejemo skozi nekaj mikronska sita. S tem ločimo s kanabinoidi bogate trihome od ostalih delov rastlinskega materiala in dobimo koncentrirano rastlinsko drogo.
- Stisnjena presejana rastlinska droga (hašiš): Dobimo tako, da kief stiskamo pod visokim tlakom ob segrevanju, da nastala talina kanabinoidov in terpenov zlepi material v trdno obliko.

- Iztisnjena smola (rosin): Pridobivamo jo s segrevanjem rastlinskega materiala in stiskanjem skozi filtrirni papir, da talino, bogato s kanabinoidi, ločimo od nestaljenih delov rastline.

4.4 Konopljini izolati

Izvlečki in koncentracije so vhodne surovine za pridobivanje izolatov CBD in THC s postopki čiščenja, ki vključujejo različne postopke destilacij in preparativno kromatografsko ločbo. Končna snov je popolnoma ločena od ostalih snovi iz rastlinskega materiala, ki so prav tako topne v ekstrakcijskem topilu, s čistoto nad 98 %. Ker je posamezne prisotne primesi možno identificirati, je kot vhodni material za ta namen primerna tudi konopljna biomasa, ki je kultivirana na agrikulturen način na zunanjih površinah. Kultivacija na odprtem je bistveno bolj ekonomična kot gojenje v zaprtem prostoru ali rastlinjaku. Enotnost socvetij kot tudi prisotnost tujih primesi sta v primeru pridobivanja izolata manjšega pomena. Zaradi prilagajanja podnebju je zelo pomembna izbira časa setve, primeren čas spravila pa je ob največji zrelosti cvetov pred tvorbo semena. Največji pridelek dosežemo s preprečevanjem oprasitve ženskih rastlin, za kar lahko izberemo feminizirana ženska semena ali moške rastline odstranimo, ko so dovolj zrele, da lahko prepoznamo njihov spol.

4.4.1. THC ali (-)-trans- Δ^9 -tetrahidrokanabinol (INN: dronabinol)

Spojina je bila izolirana iz konoplje že leta 1940, a njena struktura je bila dokončno dognana šele leta 1964. Že leto za tem je bil razvit prvi sintezni postopek za njeno pridobivanje. Poznamo številne izomerne oblike, a pri zdravljenju uporabljamo le predmetno spojino.

THC je steklasta trdnina, topna v alkoholih, ogljikovodikih in oljih, netopna v vodi. Vrelišče THC je pri 165 °C, kar je najnižja potrebna temperatura segrevanja, če ga apliciramo preko inhalacije (23). Kot narkotik je uvrščen v drugo skupino prepovedanih drog, torej je dovoljen v medicinske in raziskovalne namene. THC je s strani Ameriške zvezne agencije za hrano in zdravila (FDA) in Evropske agencije za zdravila (EMA) odobrena zdravilna učinkovina, saj se uporablja v zdravilih z dovoljenjem za promet, kot so Marinol®, Cesamet™ in Sativex® (24,25).

V slovenskih lekarnah je THC na voljo kot zdravilna učinkovina, ki jo farmacevt po zdravnikovem receptu pripravi kot magistralno zdravilo, navadno v kombinaciji s CBD, v obliki oljne raztopine za peroralno uporabo. Zaradi fizikalnih lastnosti surovine, ki že malo nad sobno temperaturo postane lepljiva, je tovrstna priprava magistralnega zdravila zahtevna. Snov v stekleni brizgi segrevamo z zrakom na približno temperaturo 70 °C, okrog 5 min, da je tekoča, in jo natehtamo v srednjeveržne trigliceride ob mešanju pri 70 °C (26). Navodila za pripravo magistralnih zdravil in monografijo za dronabinol je izdalo tudi Nemško združenje lekarnarjev v publikaciji DAC (27).

4.4.2 CBD ali kanabidiol

Tudi CBD je bil prvič izoliran iz konoplje leta 1940, njegova struktura pa dognana leta 1963. Znani so številni postopki sinteznega pridobivanja, polysintezno pa ga pridobivamo iz limonena (28).

Pri sobni temperaturi je brezbarvna, bela do rumena kristalinična trdnina z vreliščem pri 175 °C (23). Ob prisotnosti določenih kislin ali visokih temperatur ob pirolizi pri kajenju lahko ciklizira v THC, ampak v zelo majhnih količinah. Ob zelo ozki interpretaciji slovenske zakonodaje bi CBD, saj je del konoplje, lahko obravnavali kot prepovedano drogo, čeprav sam ni uveden na seznam. Ker pa nima psihoaktivnih oziroma narkotičnih učinkov, Svetovna zdravstvena organizacija (WHO) v letu 2019 presoja o spremembi njegovega statusa. CBD je zelo priljubljena surovina prehranskih dopolnil in kozmetičnih izdelkov. Evropska komisija ga je uvrstila na seznam dovoljenih kozmetičnih surovin kot antioksidant, sredstvo za zaščito in mehčanje kože ter sredstvo proti seboreji. Hkrati ga je Evropska agencija za varno hrano (EFSA) z ostalimi kanabinoidi iz konoplje uvrstila med nova živila (ang. novel food) ter ga s tem do proučitve njegove varnosti prepovedala v prehranskih dopolnilih. Postavlja se namreč vprašanje, ali ni CBD zaradi svojega farmakološkega delovanja primeren le za farmacevtsko uporabo. CBD je s strani FDA in EMA odobrena zdravilna učinkovina, saj se uporablja v zdravilih z dovoljenjem za promet (Sativex® in Epidiolex®) (29).

V slovenskih lekarnah je CBD na voljo kot zdravilna učinkovina, ki jo farmacevt pripravi kot magistralno zdravilo po zdravnikovem receptu, navadno v kombinaciji s THC, v obliki oljne raztopine za peroralno uporabo. DAC vsebuje tudi monografijo za kanabidiol in navodila za pripravo oljnih kapljic. Za razliko od THC priprava kapljic s CBD ni zahtevna, saj ga je potrebno le natehtati in raztopiti, pri čemer pa sta pomembna velikost in tip kristalov (30).

4.5 Konopljin olja

Uporaba izraza konopljin olje je zelo pogosta, a utegne voditi do nerazumevanja, na katero snov se nanaša. Pogovorno izraz uporabljamo za kar tri različne snovi iz konoplje, a strokovno korektno izraz opisuje le prvi opis:

1. Konopljin olje (angl. hempseed oil) – so trigliceridi, torej maščobe, pridobljene s hladnim ali toplim stiskanjem iz konopljinih semen. Gre za nehlapno snov z visoko kalorično vrednostjo. Uporabljamo ga kot hrano, v sodobnem času konopljin olje obravnavamo tudi kot »zdravo živilo«, predvsem zaradi ugodnega razmerja maščobnih kislin omega 3 in omega 6. Kanabinoidov ne vsebuje.
2. Eterično olje (angl. essential oil) – predstavlja hlapno frakcijo konopljine smole, sestavljeno iz terpenov in terpenoidov. Hlapne snovi nastajajo v istih žlezah celicah kot kanabinoidi in se skupaj z njimi kopičijo v trihomih. Iz rastlinskega materiala jih pridobivamo z vodno destilacijo, pri kateri se eterično olje loči od manj hlapnih snovi, tudi kanabinoidov.
3. Hašišovo olje (angl. hashish oil) – Izraz opisuje konopljin material, pridobljen s postopki vročega stiskanja ali ekstrakcije rastlinske droge. Gre za zmes koncentriranih kanabinoidov, terpenov in terpenoidov, ki jo imenujemo tudi

konopljin izvleček (extract) ali iztisnjena smola (rosin). Tovrstna snov torej ne vsebuje značilnih količin trigliceridov, zato izraz olje zanjo ne drži, je pa res, da snov pogosto raztapljamo v olju zaradi lažjega odmerjanja in izboljšanja biološke uporabnosti pri peroralni uporabi (31). Ustreznejša izraza za to snov sta torej konopljin izvleček in konopljin koncentrat.

5 SINERGIZEM

V sodobnem času poznamo številne varietete konoplje z zelo raznolikimi profili kanabinoidov in terpenov, za katere proučujemo učinkovitost pri zdravljenju simptomov različnih bolezni. V ospredju sta CBD in THC, kjer so v kliničnih preskušanjih razmerja določena in raznolika, na primer CBD : THC (20 : 1, 10 : 1, 2 : 1, 1 : 1, 1 : 2 in podobno) (33). Pri inhalaciji imajo pomembno vlogo tudi terpeni. Na primer limonen naj bi prispeval k izboljšanju razpoloženja, medtem ko mircen deluje pomirjevalno in uspavalno, zato naj bi pripravke s tem terpenom inhalirali pred spanjem. Posledično se k zdravljenju oziroma izboljšanju počutja s konopljo zateka vedno več ljudi z raznolikimi težavami. Konoplja vsebuje tudi številne flavonoide, lignane, klorofile, stilbenoide in druge sekundarne metabolite. Raznolikost kemijske sestave konopljinih pripravkov je odvisna tudi od načinov njihovega pridobivanja. Snovi v posameznem pripravku vplivajo na organoleptične lastnosti, farmakokinetiko in farmakodinamiko. Bolj so pripravki kompleksni, več je spremenljivk in težje je vrednotenje kliničnih dokazov o učinkovitosti in varnosti. Kljub temu pri zdravilih rastlinskega izvora sinergizem obravnavamo kot pozitiven pojav in ga razlagamo kot sodelovanje in medsebojno dopolnjevanje dveh ali več snovi, pri katerem končni učinek preseže seštevke učinkov posameznih snovi. Snovem v konoplji pa sinergističnega delovanja ne pripisujemo le v farmakološkem smislu, kar bo razloženo v naslednjih prispevkih. Kanabinoidi, kot je CBD, in druge polifenolne spojine v izvlečkih namreč lahko preprečijo oksidacijo precej nestabilne molekule THC in obratno. Tako govorimo o sinergizmu tudi v smislu stabilnosti, torej kakovosti izdelka. V skladu s sestavo konoplje kot surovine pa je treba zastaviti tudi ustrezno kontrolo kakovosti, kar nemalokrat pomeni, da je pri tako raznolikih materialih potrebno razviti različne analitske postopke (32).

6 SKLEP

Razvoj postopkov spreminjanja raznoliškega rastlinskega materiala v zdravila rastlinskega izvora je v farmaciji vedno predstavljal poseben izziv. Za vsa zdravila namreč veljajo enaki kriteriji ponovljivosti in kakovosti, zato se je marsikateri razvoj končal neuspešno. V sodobni farmaciji prevladujejo sintezne zdravilne učinkovine, pridobljene s kemijskimi postopki, ki jih je lažje kontrolirati. Kljub temu so zdravila rastlinskega izvora ostala prisotna in postajajo celo vedno bolj priljubljena med bolniki in zdravniki, sodobna znanost pa razpolaga z vedno več načini za nadzor variabilnega rastlinskega materiala. Genetska raznolikost semenskega materiala, vpliv okolja kultivacije, raznolikost profilov kanabinoidov, nevarnost kontaminacije s škodljivci, težkimi kovinami in kemijskimi sredstvi za zatiranje škodljivcev ter raznolikost postopkov ekstrakcije in čiščenja so glavne ovire, ki jih moramo premostiti za zagotavljanje ponovljivosti in kakovosti surovine za zdravila. Pri konoplji pestrost

njene sestave vodi do sinergističnih učinkov tako z vidika farmakologije kot tudi stabilnosti izdelkov. Kanabinoidi so primerni za različne načine aplikacij, vgrajujemo jih lahko v številne farmacevtske oblike, kar še poveča število spremenljivk. Z znanstvenim pristopom, uporabo sodobne tehnologije in upoštevanjem smernic dobre kmetijske in nabiralne prakse, ki vključujejo nadzor nad genetsko sestavo semen ter robustne postopke pridelave in predelave s spremljajočo analitiko, lahko konopljo uporabljamo kot primerno surovino za vgrajevanje v sodobna zdravila.

7 LITERATURA

1. The European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA). Medical use of cannabis and cannabinoids: Questions and answers for policy making. http://www.emcdda.europa.eu/system/files/publications/10171/20185584_TD0618186ENN_PDF.pdf. Datum dostopa: 26.4.2019
2. Koltai H, Poulin P, Namdar D. Promoting cannabis products to pharmaceutical drugs. *Eur J Pharm Sci.* 2019; 132:118–20.
3. Republika Slovenija. Uredba o razvrstitvi prepovedanih drog. <http://www.pisrs.si/Pis.web/pregledPredpisa?id=URED6743>. Datum dostopa: 27.4.2019.
4. Eržen J. Vpliv stresa na tvorbo terpenofenolnih spojin - kanabinoidov v navadni konoplji (*Cannabis sativa* L.). *Hmelj Bilt.* 2018. 25:68–75.
5. ElSohly MA, Lata H, Chandra S. *Cannabis sativa* L.--botany and biotechnology. 2017.
6. Pertwee RG, Roger G. *Handbook of cannabis*, 2014. 747.
7. Small E. Classification of *Cannabis sativa* L.: In relation to agricultural, biotechnological, medical and recreational utilization. *Cannabis sativa* L. - Botany and Biotechnology. 2017. 1-62.
8. Clarke RC, Merlin MD. *Cannabis: Evolution and ethnobotany, Plant Ecology and Evolution*, 2013. 147(1):149-149.
9. Thomas BF. *The Analytical Chemistry of Cannabis*, 2016. 115.
10. Emboden WA. *Marijuana Botany. An Advanced Study: The Propagation and Breeding of Distinctive Cannabis.* *J Psychoactive Drugs.* 2012. 13(4): 395–395.
11. Preedy VR. *Handbook of cannabis and related pathologies: Biology, pharmacology, diagnosis, and treatment.* 2017: 1170.
12. Mechoulam R. Plant cannabinoids: A neglected pharmacological treasure trove. *Br J Pharmacol.* 2005. 146(7): 913–5.
13. Flores-Sanchez IJ, Verpoorte R. Secondary metabolism in cannabis. *Phytochem Rev.* 7(3): 615–39.
14. Bernstein N, Gorelick J, Koch S. Interplay between chemistry and morphology in medical cannabis (*Cannabis sativa* L.). *Ind Crops Prod.* 2019. 129: 185–94.
15. Booth JK, Bohlmann J. Terpenes in *Cannabis sativa* - From plant genome to humans. *Plant Sci.* 2019. 284: 67–72.
16. *Formularium Slovenicum. Cvet konoplje, monografija.* <https://www.formularium.si/brezplacne-vsebine/cvet-konoplje>. Datum dostopa: 27.4.2019.
17. European Medicines Agency. GACP Guidelines - Good Agricultural and Collection Practice. <https://www.ema.europa.eu/en/good-agricultural-collection-practice-starting-materials-herbal-origin>. Datum dostopa: 27.4.2019.
18. European Medicines Agency. *Eudralex Volume 4 - Good Manufacturing Practise.* https://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-4_en. Datum dostopa: 27.4.2019.
19. Sandler LN, Beckerman JL, Whitford F, Gibson KA. Cannabis as conundrum. *Crop Prot.* 2019. 117:37–44.
20. Blake A. The Evolving Landscape of Cannabis Edibles. *Curr Opin Food Sci* 2019.
21. Elkins AC, Deseo MA, Rochfort S, Ezernieks V, Spangenberg G. Development of a validated method for the qualitative and quantitative analysis of cannabinoids in plant biomass and medicinal cannabis resin extracts obtained by super-critical fluid extraction. *J Chromatogr B.* 2019. 1109: 76–83.
22. *Deutsche Arzneimittel Codex. Eingestelltes, raffiniertes Cannabisölharz.* 2016.
23. National Center for Biotechnology Information. PubChem Database. Dronabinol, CID=16078, <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/16078> Dostopano: 26.4.2019.

24. GW Pharmaceuticals. Smpc Sativex. <https://www.medicines.org.uk/emc/product/602>. Datum dostopa: 27.4.2019.
25. WHO Expert Committee on Drug Dependence Fortieth Meeting. Delta-9-tetrahydrocannabinol (THC) Pre-Review. https://www.who.int/medicines/access/controlled-substances/ecdd_40_meeting/en. Datum dostopa: 27.4.2019.
26. Simona Mitrovič. Magistralni pripravki s kanabinoidi z vidika tehnologije. Farm Vestn, 2016. 87–90.
27. Deutsche Arzneimittel Codex. (NRF 22.10.) (NRF 22.8.) Ölige Dronabinol-Tropfen 25 mg/ml. 2016. 1-28.
28. Shultz ZP, Lawrence GA, Jacobson JM, Cruz EJ, Leahy JW. Enantioselective Total Synthesis of Cannabinoids – A Route for Analogue Development. Org Lett. 2018. 20(2): 381–4.
29. World Health Organization. Cannabidiol (CBD) Pre-Review Report. https://www.who.int/medicines/access/controlled-substances/ecdd_40_meeting/en. Datum dostopa: 27.4.2019.
30. Deutsche Arzneimittel Codex. (NRF 22.10.) Ölige Cannabidiol-Lösung 50 mg/mL / 100 mg/mL.
31. Rosenthal E, Downs D. Beyond Buds: Marijuana Extracts - Hash, Vaping, Dabbing, Edibles and Medicines, 2014: 264.
32. WHO Expert Committee on Drug Dependence Fortieth Meeting. Extracts and tinctures of cannabis. https://www.who.int/medicines/access/controlled-substances/ecdd_40_meeting/en. Datum dostopa: 27.4.2019.
33. U.S. National Library of Medicine. ClinicalTrials.gov. <https://clinicaltrials.gov/ct2/home>. Datum dostopa: 27.4.2019.

KANABINOIDI: DELOVANJE IN KLINIČNE ŠTUDIJE

Prof. dr. Borut Štrukelj, mag. farm.

Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmacijo, Aškerčeva 7, 1000 Ljubljana

Povzetek

Izvlečke iz indijske in industrijske konoplje so v tradicionalni medicini uporabljali že tisočletja. V 19. stoletju so magistralni pripravki za lajšanje bolečin in za preprečevanje kašlja ter slabosti v lekarnah, predvsem v ZDA in Angliji, vsebovali izvlečke ženskih socvetij indijske konoplje. Po uvrstitvi vseh izvlečkov kakor tudi cvetov indijske konoplje na seznam prepovedanih substanc leta 1942 so se raziskave uporabe izvlečkov in kanabinoidov ustavile do leta 1980, ko so raziskovalci zopet pričeli z raziskovanjem in razvojem izdelkov na osnovi naravnih in sinteznih kanabinoidov. V letu 2016 je bilo registrirano prvo zdravilo z naravnim delta-9-tetrahidrokanabinolom (THC) in kanabidiolom (CBD) za lajšanje težav pri multipli sklerozi. Na tržišču je že tudi drugo zdravilo z naravnim CBD za zmanjševanje napadov epilepsije, razvijajo pa tudi zdravila za zmanjševanje bolečine, povečanje apetita pri kaheksiji pri onkoloških bolnikih in bolnikih, okuženih z virusom HIV, raziskujejo pa tudi učinke kanabinoidov pri diskinezijah, distonijah, Parkinsonovi in Alzheimerjevi bolezni.

Vsebina

- 1 UVOD
- 2 DELOVANJE KANABINOIDOV
 - 2.1 Vezava na receptorje
- 3 FARMAKOLOŠKI UČINKI THC
 - 3.1 Multipla skleroza
 - 3.1.1 Predklinične študije
 - 3.1.2 Klinične študije
 - 3.2. Rakava obolenja
 - 3.2.1 Predklinične študije
 - 3.2.2 Klinične študije
- 4 FARMAKOLOŠKI UČINKI CBD
 - 4.1 Protivnetno delovanje
 - 4.1.1 Predklinične študije
 - 4.2 Antiepileptično delovanje CBD
 - 4.2.2 Klinične študije
 - 4.3 Drugi farmakološki učinki CBD
 - 4.3.1 Predklinične študije
- 5 POSAMEZNI KLINIČNI PRIMERI
- 6 NEŽELENI UČINKI IN INTERAKCIJE Z ZDRAVILI
- 7 SKLEP
- 8 LITERATURA

1 UVOD

Konoplja (*Cannabis sativa* L) je znana zdravilna rastlina, ki se tradicionalno uporablja že tisočletja. S selekcijo so pridelovalci razvili dve osnovni podvrsti, eno z več (-)-delta-9-*trans*-tetrahidrokanabinola (Δ^9 -THC, več kot 0,2 % v ženskem socvetju, *Cannabis sativa* subsp. *indica*) in eno z več kanabidiola (CBD, manj kot 0,2 % THC v ženskem socvetju, imenovana tudi industrijska konoplja; *Cannabis sativa* subsp. *sativa*). Obstaja še ena podvrsta rastline iz rodu *Cannabis*: *Cannabis* subsp. *ruderalis*, ki pa vsebuje manj kanabinoidov kot ostali dve. Do leta 1942 so bili pripravki iz indijske konoplje prisotni tudi v lekarnah po svetu, prav tako je bila monografija o indijski konoplji vključena v ameriško farmakopejo (slika 1).



Slika 1. Izdelki iz indijske konoplje v lekarniški mreži v začetku 20. stoletja (povzeto po 1).

Zatiranje konoplje se je začelo leta 1937 z ogromno obdavčitvijo, nato pa so leta 1942 konopljo odstranili iz ameriške farmakopeje, zaradi tega se je tudi raziskovanje fizioloških in farmakoloških učinkov kanabinoidov skorajda ustavilo. V zadnjih nekaj letih je uporaba izvlečka iz ženskih socvetij indijske konoplje kakor tudi industrijske konoplje v medicinske namene vse bolj prisotna v zdravljenju oziroma lajšanju težav in simptomov. Največ študij je bilo narejenih na področju nevroloških bolezni, kot so multipla skleroza in epilepsija, ter v onkologiji, preiskujejo pa tudi druga indikacijska področja in vpliv kanabinoidov na potek bolezenskih stanj. Število znanstvenih objav v najbolj uglednih medicinskih revijah, tako o kliničnih učinkih na bolnike z rakom, multiplo sklerozo in epilepsijo kakor tudi o celičnem in molekularnem mehanizmu, ki to delovanje utemeljuje, skokovito narašča. Trenutno sta na tržišču v EU dve zdravili za lajšanje težav pri multipli sklerozi in epilepsiji, v fazi priprave pa so magistralni pripravki, ki bi omogočili bolnikom uporabo izvlečkov konoplje na osnovi zdravniškega recepta in preprečili poseganje bolnikov po izdelkih na črnem trgu, kar je z vidika varnosti, kakovosti in ekonomske upravičenosti močno škodljivo.

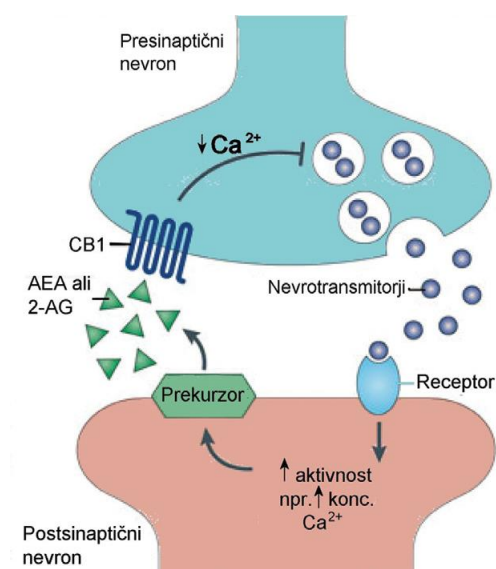
Lipofilni izvleček obeh podvrst konoplje vsebuje veliko različnih kanabinoidov. Trenutno je izoliranih in identificiranih čez 140 različnih kanabinoidov, ki jih uvrščamo v 11 skupin: skupina (-)-delta-9-*trans*-tetrahidrokanabinola (Δ^9 -THC), skupina (-)-delta-8-*trans*-tetrahidrokanabinola (Δ^8 -THC), skupina kanabigerolov (CBG), skupina kanabihromenov (CBC), skupina kanabidiolov (CBD), skupina kanabinodiolov (CBND), skupina kanabielzoinov (CBE), skupina kanabicitikolov (CBL), kanabinolov (CBN), kanabitriolov (CBT) in skupina z mešanim tipom kanabinoidov (12).

2 DELOVANJE KANABINOIDOV

2.1 Vezava na receptorje

Podobno, kot se naravni opiodi iz maka (*Papaver somniferum* L.) vežejo na opiodne receptorje, se tudi rastlinski kanabinoidi vežejo na kanabinoidne receptorje, ki predstavljajo endokanabinoidni sistem.

V organizmu se zaradi specifičnih fizioloških in patofizioloških stanj sintetizira več spojin, med katerimi sta najbolj proučeni *N*-arahidonoil-etanolamin (AEA ali anandamid) in 2-arahidonoil glicerol (2-AG). Endokanabinoidi se vežejo na dva tipa specifičnih, s proteinom G sklopljenih receptorjev, na receptorje CB1 in receptorje CB2 (2). Oba endokanabinoida nastajata pri povišani znotrajcelični koncentraciji Ca^{2+} ionov in izražata nekaj skupnih farmakoloških učinkov, razlikujeta pa se po afiniteti in moči vezave. Tako se AEA veže predvsem na receptor CB1 in skorajda nič na receptor CB2, 2-AG pa se enako dobro veže na obe vrsti receptorjev, a z manjšo afiniteto (slika 2) (3). Poleg omenjenih dveh receptorjev pa so pred nekaj leti odkrili še dve podskupini receptorjev, imenovanih receptorji TRPV1 in receptorji GPR55, na katere se veže le AEA (4). Receptorji CB1 so razporejeni sicer po celem telesu, a jih je veliko umeščenih predvsem v predel kortikalnega dela velikih možganov, hipokamusa, malih možganov in bazalnih ganglijev, najdemo pa jih tudi v celicah črevesja, žilnem spletu, srcu, pljučih, kostnem mozgu in nadledvični žlezi. Receptorji CB2 so prisotni v večjem odstotku na površini celic imunskega sistema (5,6). Ko so leta 2004 (7) naredili prvi živalski miški model z izbitima genoma za receptorja CB1 in CB2, so ugotovili, da tako endokanabinoidi kot tudi rastlinski kanabinoidi sprožijo določen fiziološki odziv, čeprav so bile eksperimentalne miške brez receptorjev CB1 in CB2. Tako so odkrili novo skupino receptorjev, imenovanih tudi vaniloidni receptorji (TRPV1) in s proteinom G sklopljeni receptorji, na katere se vežejo predvsem kanabinoidi iz skupine kanabidiolov (CBD). Ti receptorji delujejo na uravnavanje telesne temperature, na prenos bolečinskih signalov in zmanjšujejo vnetne procese.



Slika 2. Primer vezave endokanabinoidov na receptor CB1 (povzeto po (5)).

Prav zaradi velike razširjenosti receptorjev v različnih delih človekovega organizma imajo endokanabinoidi in eksokanabinoidi toliko različnih farmakoloških učinkov (preglednica 1).

Preglednica 1. Učinki glede na aktivacijo kanabinoidnih receptorjev.

Vrsta receptorja	Učinki
CB1	Zmanjšanje siljenja na bruhanje Povečanje apetita Povečan intraokularni tlak Povečano preživetje pri različnih tipih šoka Zmanjšano sproščanje prenašalcev GABA
CB2	Zmanjšanje vnetnih procesov Zmanjšano napredovanje amiotrofične lateralne skleroze Upočasnitev napredovanja ateroskleroze Apoptoza pri nekaterih vrstah raka Sproščanje citokinov različnih vrst
TRPV1, GPR55	Vpliv na prenos bolečinskih signalov Zmanjšanje vnetnih procesov Vazodilatacija

3 FARMAKOLOŠKI UČINKI THC

Doslej so po podatkih baze Clinical Trials.gov izvedli 121 kliničnih študij z vključitvijo sinteznih ali rastlinskih kanabinoidov. Kanabinoide že lahko uporabljamo glede na dovoljene registrirane indikacije za povečanje apetita pri kaheksičnih bolnikih, okuženih z virusom HIV, ali pri rakavih bolnikih, za zmanjšanje slabosti po kemoterapiji ali obsevanju, za zdravljenje nevropatske bolečine in zmanjšanje spastičnosti pri multipli sklerozi in za zmanjšanje napadov epilepsije. Zaradi večje preglednosti in omejitve dolžine prispevka bodo predstavljene le tiste študije, ki so kvalitativno prispevale k potrjevanju farmakoloških učinkov, ter študije, ki potrjujejo učinkovitost in varnost kanabinoidov.

3.1 Multipla skleroza

3.1.1 Predklinične študije

Ena od prvih indikacij, za katero so kanabinoidi in končna zdravila dobili pozitivno mnenje, je multipla skleroza. Kanabinoidi zmanjšujejo število in moč zagonov in zmanjšujejo napredovanje bolezni. Leta 2007 so raziskovalci proučevali vpliv THC na lokomotorno delovanje pri živalskim modelih podgan z vnosom 10 mg/kg THC intraperitonealno. Poleg zmanjšanja lokomotorne aktivnosti so ugotovili, da THC povzroča hipotermijo in katalepsijo, obenem pa so opazili zmanjšanje števila spermijev in negativno delovanje na možnost zanositve (8). Vpliv THC na fiziološke funkcije pri podganah so proučevali na miših, pri čemer so povečevali odmerke do 60 mg/kg telesne mase skozi daljši čas (2 meseca), kar je izzvalo adaptacijo receptorjev CB1, saj je bilo potrebno za doseg enakega učinka skozi čas odmerke povečevati (9). Ta študija daje slutiti, da prihaja tudi pri THC do adaptacije receptorjev, kar lahko vodi pri

prekinitvi terapije do odtegnitvenih sindromov, ki se pri miškah kažejo v depresiji (test kontinuirnega plavanja).

Uchiyama s sodelavci (10) je proučeval farmakološke učinke treh sinteznih kanabinoidov, kot pozitivno kontrolo pa so uporabili THC. Po intraperitonealnem vnosu THC v podgane so ugotovili bistveno večjo spremembo frekvence delovanja možganskih funkcij, merjeno z elektroencefalogramom. Vsi trije sintezni kanabinoidi so zmanjšali celotno aktivnost lokomotornega sistema, niso pa opazili bistvenih sprememb pri vnosu THC, iz česar sklepajo, da so sintezni kanabinoidi večinoma močnejši agonisti receptorjev CB1 z večjo afiniteto vezave in aktivacije transmembranskega signala.

3.1.2 Klinične študije

Čeprav so na področju lajšanja težav multiple skleroze naredili v obdobju od leta 2002 do 2015 več manjših kliničnih študij, je glavnina rezultatov pri dokazovanju uporabe učinkovitosti in varnosti THC pri multipli sklerozi iz let 2017 in 2018. Vedno bolj prihajamo do spoznanja, da je za omenjeno bolezensko stanje optimalno razmerje THC : CBD 1 : 1. Leta 2018 so raziskovalci objavili randomizirano, dvojno slepo, s placebom nadzorovano študijo o vplivu THC in CBD v razmerju 1 : 1 in 2 : 1 na psihomimetične učinke in vpliv na spominske sposobnosti (11).

Obsežna študija z 234 bolniki z napredovano obliko multiple skleroze je razkrila, da kombinacija THC : CBD (1 : 1) močno vpliva na izboljšanje nevroloških nepravilnosti, predvsem spastičnosti pri multupli sklerozi, distonije in diskinezije ter izboljšanja spanja in zmanjšanja bolečine v skupini, ki je poleg ostalih zdravil dobivala tudi kombinacijo THC in CBD (13). V drugi študiji je ista skupina opravila nerandomizirano klinično študijo, kjer so otroci, stari od 1 do 18 let, z diagnozo kompleksne distonije in spastičnosti dobivali kombinacijo kanabinoidov CBD in THC (20 : 1 in 6 : 1). Ugotovili so, da je razmerje, kjer je CBD vsaj v desetkratnem presežku, zelo ugodno vplivalo na zmanjšanje spastičnosti in distonije, ista kombinacija je zmanjšala bolečine, povečala kakovost in trajanje spanja in na splošno povečala kakovost življenja. Pri odmerku do največ 15 mg THC dnevno so bili prisotni le blažji neželeni učinki, kot so vrtoglavica, zaspanost in šibkost (14).

3.2. Rakava obolenja

3.2.1 Predklinične študije

Predklinične raziskave na živalskih modelih (miši in podgane), ki so jim inducirali eksperimentalno obliko raka, so pokazale zmanjšanje pojavljanja rakavega tkiva v jetrih, dojkah, maternici, pankreasu in testisih (15). Pri tem so opazili protitumorno delovanje, zmanjšanje razvoja in širitve metastaz in aktivacijo apoptoze rakavih celic, medtem ko kanabinoidi niso vplivali na zdrave celice (16). Aktivacija kanabinoidnih receptorjev vpliva na prag za bolečino, kar vodi do blaženja različnih bolečin, predvsem nevropatskega tipa. Prav tako kanabinoidi splošno delujejo protivnetno z zmanjšanjem sproščanja provnetnih citokinov. Kanabinoidi in opiodi delujejo

sinergistično na nociceptivne receptorje, prav tako se pod vplivom kanabinoidov poveča delovanje nesteroidnih antirevmatikov COX1, COX2 in mešanega tipa.

3.2.2 Klinične študije

Kljub obetavnim predkliničnim študijam pa statistično in zaradi pomanjkanja kliničnih študij trenutno ne moremo trditi, da kanabinoidi zdravijo rakava obolenja. Obstajajo sicer sporadični primeri, ko je prišlo do zmanjšanja ali celo popolne ozdravitve raka, a glede na etiopatogenezo različnosti rakavih obolenj še nimamo dovolj potrditev, da bi za določena rakava obolenja lahko uporabili naravne ali sintezne kanabinoide. Vsekakor pa klinične študije potrjujejo, da se onkološkim bolnikom bistveno poveča kakovost življenja, predvsem po kemoterapiji in/ali obsevanju, saj kanabinoidi zmanjšujejo slabost, povečajo apetit pri kaheksiji, sinergistično delujejo z opiaty na zmanjšanje bolečine in vplivajo na kakovost spanca. Prav na področju bolečine je bilo narejenih preko 50 različnih predkliničnih študij, kar je vodilo do izvedbe prve klinične študije na zmanjšanje bolečine pri rakavih bolnikih (Sativex), ki pa ni dala značilnih rezultatov, zato je družba GW Pharmaceuticals v študijo vključila večje število bolnikov. Pričakujejo, da bo kompleksna študija končana do leta 2020 (17).

3.3. THC in epilepsija

3.3.1 Klinične študije

Učinek izvlečka indijske konoplje na zmanjšanje napadov epilepsije so prvič opisali že v devetnajstem stoletju. Prav tako smo skozi desetletja priča epidemiološkim študijam, ki dokazujejo ugoden učinek kajenja marihuane na zmanjšanje pojavnosti epileptičnih napadov. Pregled medicinske baze Cochrane kaže več manjših kliničnih študij, kjer je kombinacija CBD in THC ali le CBD v odmerku od 150 mg do 300 mg dnevno bistveno vplivala na preprečitev pojavnosti epileptičnih napadov.

V letu 2018 je bilo zaključenih več kliničnih študij, ki dokazujejo pozitiven vpliv predvsem CBD, ki poleg antiepileptičnega delovanja izkazuje tudi pozitivne učinke na potek shizofrenije (18,19) in izboljšanja spanja z zmanjšanjem nespečnosti in vplivom na disfunkcije v temporalnem in striatalnem delu možganov pri pacientih s klinično manifestacijo psihoz in motenj spomina (20,21).

Po registraciji zdravila Sativex družbe GW Pharmaceuticals je Tzadok s sodelavci izvedel kakovostno klinično študijo, v katero je vključil 74 bolnikov z epilepsijo v starosti od 1 do 18 let. Vsi bolniki so prejeli do 20 mg/kg kanabinoidov dnevno v obdobju 3 mesecev. Ugotovil je, da je optimalno razmerje med CBD in THC, ki daje veliko učinkovitost ob zadostni varnosti, 20 : 1. Večina mladih bolnikov (89 %) je doživela bistveno manj resnih napadov epilepsije (22).

4 FARMAKOLOŠKI UČINKI CBD

4.1. Protivnetno delovanje

4.1.1 Predklinične študije

Z namenom določitve minimalne koncentracije CBD, ki bi zmanjšala vnetje in posledično bolečino pri osteoartritičnih psih, je Gamble s sodelavci izvedel študijo z 2 do 8 mg CBD na kilogram telesne mase. Živali so razdelili v skupino s placebo izdelkom in v skupino, ki je prejela CBD, in jim 4 tedne dajali dva odmerka dnevno. Ugotovili so, da že odmerek 2 mg/kg dnevno zmanjša bolečine, vnetje in poveča gibljivost pri osteoartritičnih psih (23).

Učinke CBD na vnetne procese so leta 2018 spremljali tudi na mišjem modelu C57BL, ki so mu povzročili eksperimentalni vnetni proces. Intraperitonealno so jim injicirali 1,5 mg CBD na kilogram telesne mase dnevno in po 10 tednih merili koncentracijo provnetnih citokinov in gibalne sposobnosti in potrdili pozitiven učinek CBD kot protivnetne učinkovine (24).

Žal kompleksnih kliničnih študij, kjer bi neposredno ugotovili protivnetno delovanje CBD, še ni.

4.2. Antiepileptično delovanje CBD

Na osnovi veliko obetajočih predkliničnih študij se raziskovalci usmerjajo v proučevanje antiepileptičnih učinkov CBD.

4.2.1 Klinične študije

Cunha s sodelavci (25) je proučeval varnost in učinkovitost CBD pri zdravih prostovoljcih in epileptičnih bolnikih. V fazi I kliničnega testiranja dvojno slepe študije je 16 zdravih prostovoljcev prejelo 3 mg/kg peroralnega odmerka CBD ali placebo 30 dni. Vsak teden so opravili biokemijske in nevrološke teste ter merjenje ECG in EEG. V fazi II kliničnega testiranja pa so vključili 15 bolnikov, ki so prejeli 200 do 300 mg CBD ali placebo v obdobju 30 dni. Tako prostovoljci kot bolniki so dobro prenašali CBD in v danih odmerkih ni bilo zaznati resnih neželenih učinkov. Štirje bolniki so bili v času prejemanja CBD popolnoma brez napadov, pri sedmih se je frekvenca napadov močno znižala, pri ostalih treh pa se je stanje izboljšalo, z občasnimi manjšimi epileptičnimi napadi.

Proučevali so tudi vpliv CBD pri 13 otrocih z epilepsijo, ki so istočasno jemali klobazam, z namenom študije interakcij med zdravilnima učinkovinama. Povečane vrednosti klobazama so ugotovili pri vseh bolnikih, kar je posledica zaviranja encimov CYP s strani CBD (26).

Leta 2016 je Devinsky s sodelavci izvedel obširno klinično študijo, ki je vključevala 214 bolnikov z napredovano epilepsijo in pogostimi napadi. 162 bolnikov je sodelovalo v

študiji varnosti, 137 pa v študiji učinkovitosti (nekateri pacienti so bili vključeni istočasno v obe vrsti preiskovanj): prejemali so od 2 mg/kg/dan do maksimalno 50 mg/kg/dan. Neželene učinke so zabeležili pri 79 % v skupini, kjer so proučevali varnost. Najpogostejše so bolniki tožili zaradi zaspanosti, vrtoglavice, zmanjšanja apetita, diareje in blage slabosti, a vse pri najvišjih odmerkih. V skupini, kjer so proučevali učinkovitost, pa je bilo v povprečju 37 % bolnikov, kjer se jim je frekvenca napadov po jemanju CBD bistveno izboljšala. Zaključek te obsežne klinične študije je bil, da je CBD varna in učinkovita zdravilna učinkovina za zmanjševanje epileptičnih napadov (27).

Z zdravilom Epidiolex, ki vsebuje 99 % prečiščen CBD, so naredili prospektivno študijo, kjer so bolniki vedeli, da jemljejo CBD. Študija je bila multicentrična, potekala je v 16 centrih po ZDA. Vključenih je bilo 313 bolnikov, ki so jim postopno povečevali odmerke do 50 mg/kg telesne mase. 9 % vseh pacientov je bilo brez epileptičnih napadov v času trajanja študije, kar 47 % bolnikov pa se je stanje bistveno izboljšalo. Tudi v primeru CBD so izvedli klinične študije za lajšanje stanja shizofrenije (28).

V zadnjih nekaj letih se je zelo povečalo jemanje pripravkov CBD (ne zdravil!) za lajšanje nespečnosti. Z namenom ugotovitve, ali CBD res lahko pomaga pri nespečnosti, je Linares s sodelavci (29) izvedel dvojno slepo, s placebom nadzorovano študijo, v katero so vključili 27 bolnikov, ki so trpeli za nespečnostjo. Pred spanjem so dobili 300 mg CBD ali placebo. V 82 % se je stanje s spanjem izboljšalo, pri 4 % pa poslabšalo (nespečnost se je še povečala), vsekakor pa CBD ne zmanjšuje kakovosti spanca, ampak verjetno deluje pomirjevalno.

4.3 Drugi farmakološki učinki CBD

4.3.1 Predklinične študije

Leta 2019 so objavili študijo, kjer so proučevali vpliv CBD na zmanjšanje depresije pri miših na osnovi testa vzdržljivosti plavanja (30 minut dnevno, 7 dni zapored). Po opravljenem testu so merili nivo sinaptofizina, ki se izloča iz prefrontalne možganske skorje in je povečan ob dodatku antidepresivov. Ugotovili so, da 7 do 30 mg/kg CBD deluje akutno antidepresivno (30).

Pri proučevanju, ali CBD vpliva na zmanjšanje motoričnih sposobnosti, hipotermije ali katalepsije, so ugotovili, da odmerki do 50 mg/kg ne izkazujejo nikakršnih vplivov na opazovane fiziološke funkcije (31).

Perez s sodelavci je preiskoval vpliv CBD pri preprečevanju shizofrenije na podganjem modelu SHR, ki je nekoliko modificirana vrsta podgan z eksperimentalno izzvano shizofrenijo. Po skotitvi so hranili podgane z vodo oziroma z vodo, ki so ji dodajali CBD (5mg/mL), in ugotovili da se je bistveno zmanjšalo shizofreniji podobno lokomotorno delovanje v skupini podgan, ki je zaužila vodo s CBD (32).

Nedavno je skupina raziskovalcev proučevala potencialno nevarost odvisnosti pri uporabi CBD in uporabila občutljivo vrsto miši C57BL/6J. CBD so dajali v vodo v

koncentraciji 1,2 mg/mL in eksperimentalne živali so pile le vodo s CBD (33). Ugotovili so, da kljub daljši izpostavitvi CBD miši po odtegnivi niso razvile sindromov, ki so značilni za druge vrste odvisnosti (alkohol, kokain, hipnotiki).

5 POSAMEZNI KLINIČNI PRIMERI

Že leta 1975 je zaslediti uporabo THC za zmanjšanje napadov epilepsije: 24-letna ženska z epilepsijo je jemala fenobarbiton (30 mg, 4-krat dnevno) in fenitoin (100 mg, 4-krat dnevno), poleg pa je pokadila še 2 do 5 cigaret z indijsko konopljo dnevno (34). Le na ta način ni imela antiepileptičnih napadov, brez vnosa THC in ostalih kanabinoidov, ki prehajajo v telo s kajenjem, pa so se napadi občasno pojavljali.

Prav tako je Grinspoon s sodelavci (35) poročal o dveh primerih uporabe THC v obliki kajenja pri dveh moških bolnikih, ki sta trpela za posebno hudo obliko epilepsije z občasno izgubo zavesti za več minut. Oba sta preprečila napade le s kombinacijo predpisanih zdravil (fenitoina) in kajenjem okoli 5 cigaret dnevno.

Nedavno so raziskovalci naredili serijo posameznih primerov na različnih koncih ZDA, pri bolnikih, ki so trpeli za posttravmatskim stresom različnih vzrokov. Posameznim bolnikom (skupaj, multicentrično, jih je bilo 11) so dovolili, da jemljejo prečiščen CBD, kolikor se jim je zdelo potrebno, a ne več kot 150 mg dnevno, ob sočasni klasični terapiji, ki je vključevala farmakološko zdravljenje in psihoterapijo. Po osmih tednih je 10 bolnikov (91 %) izjavilo, da imajo bistveno manjše izražanje posttravmatskih stresnih sindromov kot brez CBD (37).

6 NEŽELENI UČINKI IN INTERAKCIJE Z ZDRAVILI

Na osnovi več študij »in vitro« in »in vivo« je razvidno, da je predvsem CBD varen tudi v visokih koncentracijah (do 1500 mg dnevno skozi daljše obdobje), ne vpliva na absorpcijo hrane, ne povzroča sprememb fizioloških parametrov (sprememba bitja srca, krvnega tlaka, katalapsije in telesne temperature) in ne vpliva na psihomotorne sposobnosti (38). Kljub temu, da je CBD zaviralec jetrnih encimov CYP3A, CYP2C in CYP2B, pa je verjetnost interakcije z metabolizmom nekaterih zdravilnih učinkovin v odmerkih, manjših od 150 mg dnevno, majhna, razen v primeru interakcije CBD s klobazamom. Količine CBD, večje od 600 mg na dan, lahko povečajo serumske koncentracije antihistaminikov, haloperidola, sildenafil in ostalih zaviralcev PDE5, atorvastatina in simvastatina (a ne rosuvastatina in pravastatina), makrolidov in zaviralcev kalcijevih kanalčkov. Oba, THC in CBD, se metabolizirata z encimi CYP3A4 in CYP2C9, CBD pa še z encimom CYP2C19, vendar zelo šibko vplivata na metabolizem drugih zdravil. Induktorji omenjenih encimov rahlo zmanjšajo delovanje kanabinoidov, zaviralci jetrnih encimov CYP pa rahlo povečajo učinke kanabinoidov. Drugačne podatke pa zasledimo pri uporabi THC. Poleg spremembe psihomotoričnih funkcij večji odmerki THC vplivajo na psihoaktivne funkcije, kar vključuje strah, evforijo, lahko aktivirajo stanje shizofrenije, depresijo, spremembe v krvnem tlaku (predvsem hipotenzijo), suha usta in šibkost, oligospermijo, srčno-žilne zaplete in nenadne srčne dogodke. Zaradi lipofilnih lastnosti kanabinoidov ti z lahkoto prehajajo v placento in materino mleko, zato jih ne priporočamo nosečnicam in doječim materam. Zanositev priporočamo tri mesece po zaključku zdravljenja oziroma jemanja katerih koli kanabinoidov.

7 SKLEP

Naravni in sintezni kanabinoidi izkazujejo z vezanjem na endokanabinoidne receptorje v organizmu številne farmakološke učinke, med katerimi so najboljše dokumentirani in klinično dokazani učinki na zmanjšanje spastičnosti pri multipli sklerozi (THC in CBD, 1 : 1), na zmanjšanje frekvence napadov pri epilepsiji (CBD : THC, 15 : 1), pri povečanju apetita in zmanjšanju bolečin ter boljši kakovosti spanja pri rakavih bolnikih (THC) ter na zmanjšanje vnetja (CBD). Trenutno proučujejo tudi učinke kanabinoidov za lajšanje težav pri Parkinsonovi, Huntingtonovi ter Alzheimerjevi bolezni. Z vidika toksičnosti je večino neželenih učinkov pripisati THC, ostali kanabinoidi, predvsem psihoneaktivni CBD, pa izkazujejo veliko varnost, saj so tudi v zelo velikem odmerku neželeni učinki blagi in nenevarni. Ker so kanabinoidi zdravilne učinkovine, jih je potrebno regulatorno obravnavati kot zdravila, v primeru kombinacije s THC pa gre za zdravilo močnega učinka, ki se lahko predpiše le na zdravniški recept.

8 LITERATURA

1. Riley M. One Night Cough Syrup And Other Typical Drugstore Items That Used To Be Laced With Illicit Drugs Buslew Journal Sept 2014; <https://www.bustle.com/articles/41125-one-night-cough-syrup-and-other-typical-drugstore-items-that-used-to-be-laced-with-illicit>, dostop 23.5.2019.
2. Zou S, Kumar U. Cannabinoid Receptors and the Endocannabinoid System: Signaling and Function in the Central Nervous System. *Int J Mol Sci.* 2018; 19: 223-230.
3. Freund TF, Katona I, Piomelli D. Role of endogenous cannabinoids in synaptic signaling. *Physiological Rev* 2003; 83: 1017-1066.
4. Straiker A, Wager-Miller J, Hutchens J, Mackie, K. Differential signalling in human cannabinoid CB1 receptors and their splice variants in autaptic hippocampal neurones. *Br. J. Pharmacol.* 2012; 165: 2660-2671.
5. Ferjan I, Kržan M, Lipnik-Štangelj M, Žiberna L, Stanovnik L, Černe K. Farmakologija kanabinoidov. *Zdrav Vestn* 2015; 84: 456-471.
6. Munro S, Thomas KL, Abu-Shaar M. Molecular characterization of a peripheral receptor for cannabinoids. *Nature* 1993; 346: 561-564.
7. Costa B, Giagnoni G, Franke C, Trovato AE, Colleoni M. Vanilloid TRPV1 receptor mediates the antihyperalgesic effect of the nonpsychoactive cannabinoid, cannabidiol, in a rat model of acute inflammation. *Br J Pharmacol.* 2004; 143: 247-250.
8. Wiley JL, O'connell MM, Tokarz ME, Wright MJ Jr. Pharmacological effects of acute and repeated administration of Delta(9)-tetrahydrocannabinol in adolescent and adult rats. *J Pharmacol Exp Ther.* 2007; 320: 1097-1105.
9. McKinney DL, Cassidy MP, Collier LM, Martin BR, Wiley JL, Selley DE, Sim-Selley LJ Dose-related differences in the regional pattern of cannabinoid receptor adaptation and in vivo tolerance development to delta9-tetrahydrocannabinol. *Pharmacol Exp Ther.* 2008; 324: 664-673.
10. Uchiyama N, Kikura-Hanajiri R, Matsumoto N, Huang ZL, Goda Y, Urade Y. Effects of synthetic cannabinoids on electroencephalogram power spectra in rats. *Forensic Sci Int.* 2012; 215: 179-183.
11. Morgan CJA, Freeman TP, Hindocha C, Schafer G, Gardner C, Curran HV. Individual and combined effects of acute delta-9-tetrahydrocannabinol and cannabidiol on psychotomimetic symptoms and memory function. *Transl Psychiatry* 2018; 8 :181-189.
12. Zou S, Kumar U. Cannabinoid Receptors and the Endocannabinoid System: Signaling and Function in the Central Nervous System. *Int J Mol Sci* 2018; 19: 833-850.
13. Libzon S, Schleider LB, Saban N, Levit L, Tamari Y, Linder I, Lerman-Sagie T, Blumkin L. Medical Cannabis for Pediatric Moderate to Severe Complex Motor Disorders. *J Child Neurol.* 2018; 33: 565-571.

14. Hoch E, Niemann D, von Keller R, Schneider M, Friemel CM, Preuss UW, Hasan A, Pogarell O. How effective and safe is medical cannabis as a treatment of mental disorders? A systematic review. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2019; 269: 87-105.
15. Pourkhalili N, Ghahremani MH, Farsandaj N, Tavajohi S, Majdzadeh M, Parsa M, Lavasani NJ, Ostad SN. Evaluation of anti-invasion effect of cannabinoids on human hepatocarcinoma cells. *Toxicol Mech Methods* . 2013; 23:120-126.
16. Velasco G, López-Valero I, Saiz-Ladera C, Torres S, Hernández-Tiedra S, García-Taboada E, Rodríguez-Fornés F, Barba M, Dávila D, Salvador-Tormo N, Guzmán M, Sepúlveda JM, Sánchez-Gómez P, Lorente M. Targeting Glioma Initiating Cells with A combined therapy of cannabinoids and temozolomide. *Biochem Pharmacol*. 2018; 157: 266-274.
17. Oesch S, Gertsch J. Cannabinoid receptor ligands as potential anticancer agents--high hopes for new therapies? *J Pharm Pharmacol*. 2009; 61: 839-85.
18. Colizzi M, McGuire P, Giampietro V, Williams S, Brammer M, Bhattacharyya S. Previous cannabis exposure modulates the acute effects of delta-9-tetrahydrocannabinol on attentional salience and fear processing. *Exp Clin Psychopharmacol* 2018; 26: 582-598.
19. Boggs DL, Cortes-Briones JA, Surti T, Luddy C, Ranganathan M, Cahill JD, Sewell AR, D'Souza DC, Skosnik PD. The dose-dependent psychomotor effects of intravenous delta-9-tetrahydrocannabinol (Δ_9 -THC) in humans. *J Psychopharmacol* 2018; 32: 1308-1318.
20. Linares IM, Zuardi AW, Pereira LC, Queiroz RH, Mechoulam R, Guimarães FS, Crippa JA. Cannabidiol presents an inverted U-shaped dose-response curve in a simulated public speaking test. *Braz J Psychiatry* 2019; 41: 9-14.
21. Bhattacharyya S, Sainsbury T, Allen P, Nosarti C, Atakan Z, Giampietro V, Brammer M, McGuire PK. Increased hippocampal engagement during learning as a marker of sensitivity to psychotomimetic effects of δ -9-THC. *Psychol Med*. 2018; 48: 2748-2756.
22. Morgan CJA, Freeman TP, Hindocha C, Schafer G, Gardner C, Curran HV. Individual and combined effects of acute delta-9-tetrahydrocannabinol and cannabidiol on psychotomimetic symptoms and memory function. *Transl Psychiatry*. 2018; 8 :181-190.
23. Gamble LJ, Boesch JM, Frye CW, Schwark WS, Mann S, Wolfe L, Brown H, Berthelsen ES, Wakshlag JJ. Pharmacokinetics, Safety, and Clinical Efficacy of Cannabidiol Treatment in Osteoarthritic Dogs. *Front Vet Sci* 2018; 23:165-172.
24. Li H, Kong W, Chambers CR, Yu D, Ganea D, Tuma RF, Ward SJ. The non-psychoactive phytocannabinoid cannabidiol (CBD) attenuates pro-inflammatory mediators, T cell infiltration, and thermal sensitivity following spinal cord injury in mice. *Cell Immunol*. 2018; 329: 1-9.
25. Cunha JM, Carlini EA, Pereira AE, Ramos OL, Pimentel C, Gagliardi R, Sanvito WL, Lander N, Mechoulam R. Chronic administration of cannabidiol to healthy volunteers and epileptic patients. *Pharmacology* 1980; 21: 175-185.
26. Geffrey AL, Pollack SF, Bruno PL, Thiele EA. Drug-drug interaction between clobazam and cannabidiol in children with refractory epilepsy. *Epilepsia* 2015; 56: 1246-51.
27. Devinsky O, Verducci C, Thiele EA, Laux LC, Patel AD, Filloux F, Szaflarski JP, Wilfong A, Clark GD, Park YD, Seltzer LE, Bebin EM, Flamini R, Wechsler RT, Friedman D. Open-label use of highly purified CBD (Epidiolex®) in patients with CDKL5 deficiency disorder and Aicardi, Dup15q, and Doose syndromes. *Epilepsy Behav* 2018; 86: 131-137.
28. McGuire P, Robson P, Cubala WJ, Vasile D, Morrison PD, Barron R, Taylor A, Wright S. Cannabidiol (CBD) as an Adjunctive Therapy in Schizophrenia: A Multicenter Randomized Controlled Trial. *Am J Psychiatry* 2018; 175: 225-231.
29. Linares IMP, Guimaraes FS, Eckeli A, Crippa ACS, Zuardi AW, Souza JDS, Hallak JE, Crippa JAS. No Acute Effects of Cannabidiol on the Sleep-Wake Cycle of Healthy Subjects: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Crossover Study. *Front Pharmacol*. 2018; 9: 315-319.
30. Sales AJ, Fogaça MV, Sartim AG, Pereira VS, Wegener G, Guimarães FS, Joca SRL. Cannabidiol Induces Rapid and Sustained Antidepressant-Like Effects Through Increased BDNF Signaling and Synaptogenesis in the Prefrontal Cortex. *Mol Neurobiol*. 2019; 56: 1070-1081.
31. Varvel SA, Wiley JL, Yang R, Bridgen DT, Long K, Lichtman AH, Martin BR. Interactions between THC and cannabidiol in mouse models of cannabinoid activity. *Psychopharmacology (Berl)*. 2006; 186: 226-234.

32. Perez SM, Donegan JJ, Boley AM, Aguilar DD, Giuffrida A, Lodge DJ. Ventral hippocampal overexpression of Cannabinoid Receptor Interacting Protein 1 (CNRIP1) produces a schizophrenia-like phenotype in the rat. *Schizophr Res.* 2019; 206: 263-270.
33. Viudez-Martínez A, García-Gutiérrez MS, Medrano-Relinque J, Navarrón CM, Navarrete F, Manzanares J. Cannabidiol does not display drug abuse potential in mice behavior. *Acta Pharmacol Sin.* 2019 Mar;40(3):358-364.
34. Consroe PF, Wood GC, Buchsbaum H Anticonvulsant nature of marihuana smoking. *JAMA* 1975; 234:306-307.
35. Grinspoon L, Bakalar JB, Zimmer L, Morgan JP. Marijuana addiction. *Science.* 1997;277:749-753.
36. Elms L, Shannon S, Hughes S, Lewis N. Cannabidiol in the Treatment of Post-Traumatic Stress Disorder: A Case Series. *J Altern Complement Med.* 2019; 25:392-397.
37. Bergamaschi MM, Queiroz RH, Chagas MH, de Oliveira DC, De Martinis BS, Kapczinski F, Quevedo J, Roesler R, Schröder N, Nardi AE, Martín-Santos R, Hallak JE, Zuardi AW, Crippa JA. Cannabidiol reduces the anxiety induced by simulated public speaking in treatment-naïve social phobia patients. *Neuropsychopharmacology.* 2011;36:1219-26.

REGULATIVA NA PODROČJU KANABINOIDOV V SLOVENIJI

Mag. Barbara Razinger, mag. farm.

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Povzetek

Medicinska uporaba konoplje se nanaša na različne pripravke in izdelke v različnih oblikah in za različne načine uporabe, ki imajo različen pravni status. Urejajo jo konvencije Združenih narodov, zakonodaja Evropske unije in nacionalna zakonodaja, kar je podrobno opisano v prispevku. Če se država odloči za gojenje konoplje v medicinske namene, mora zagotoviti izpolnjevanje zahtev Enotne konvencije o mamilih iz leta 1961 in med drugim ustanoviti pristojno institucijo za nadzor nad gojenjem in prometom s pridelano konopljo.

Vsebina

1 UVOD

2 MEDICINSKA UPORABA KONOPLJE

2.1 Zdravila s kanabinoidi z dovoljenjem za promet

2.2 Pripravki iz konoplje

3 MEDNARODNE KONVENCIJE

3.1 Seznami narkotičnih in psihotropnih snovi

3.2 Mednarodni odbor za nadzor nad mamili (INCB)

3.3 Določbe konvencije o gojenju konoplje

4 ZAKONODAJA EVROPSKE UNIJE

5 SLOVENSKA ZAKONODAJA

5.1 Zakon proizvodnji in prometu s prepovedanimi drogami

5.2 Uredba o razvrstitvi prepovedanih drog

5.3 Zdravila z dovoljenjem za promet v Sloveniji

5.4 Magistralna zdravila

6 GOJENJE KONOPLJE

6.1 Gojenje konoplje za medicinske namene v nekaterih državah članicah EU

6.2 Gojenje konoplje za medicinske namene v Sloveniji

7 SKLEP

8 LITERATURA

1 UVOD

V zgodovini medicine poznamo številne primere zdravil, ki so se v določenih obdobjih široko uporabljala za več bolezni kot neke vrste panacea, potem pa so utonila v pozabo ali bila celo prepovedana, ker so jih v klinični praksi prepoznali kot nevarne (1). Eden takih primerov je konoplja in njeni pripravki, ki so bili v zahodnem svetu zelo popularni v 19. stoletju, potem pa so v prvi polovici 20. stoletja izginili iz uradnih farmakopej, saj so takrat postala dosegljiva bolj standardizirana zdravila, z boljšim in bolj predvidljivim učinkom, ki so prevzela indikacijska področja, ki jih je dotlej imela konoplja (1,2). Poleg tega je konoplja zaradi psihotropnih učinkov in možnosti zlorabe postala družbeno-politično stigmatizirana, v ZDA so jo zatrli z veliko obdavčitvijo (3). V 60. letih prejšnjega stoletja se je začela karakterizacija kanabinoidov, velik preboj je v 90. letih prejšnjega stoletja pomenilo odkritje kanabinoidnih receptorjev, kar je ponovno oživilo zanimanje za medicinsko uporabo konoplje in njenih pripravkov. Vzporedno se je začela širiti njena rekreativna uporaba. Vedno močnejše so bile tudi marketinške kampanje za rekreativno uporabo konoplje, ki so njeno medicinsko uporabo izrabljale za vtis o njeni koristnosti in neškodljivosti (1). V medijih so bili zelo odmevni anekdotični primeri ozdravitve s konopljo, kar je povečalo interes in pritiske javnosti za dostopnost konoplje in njenih pripravkov za terapevtsko uporabo (4). Zaradi vsega tega je poleg medicinsko-znanstvenih kriterijev regulatorna konoplje za medicinsko uporabo zaznamovana tudi s socialnimi, kulturnimi in ekonomskimi vplivi (1).

2 MEDICINSKA UPORABA KONOPLJE

Izraz »medicinska uporaba konoplje« se nanaša na različne pripravke in izdelke v različnih oblikah in za različne načine uporabe, ki imajo različen pravni status in lahko vsebujejo:

1. rastlino konoplje in smolo, kar pomeni katerikoli del rastline *Cannabis sativa* L. ali smolo, pridobljeno iz vršičkov rastline;
2. ekstrakte konoplje, kar pomeni kakršnekoli ekstrakte, pridobljene iz rastline, največkrat iz vršičkov rastline;
3. kanabinoide, to so kemične spojine, ki imajo značilen kanabinoidni skelet in vključujejo:
 - tetrahidrokanabinol (THC), ki je skupina izomernih spojin, (-)-trans-delta-9-THC ima mednarodno nelastniško ime dronabinol;
 - nabilon je sintezni kanabinoid, ki ga v naravi ne najdemo;
 - druge naravne kanabinoide, ki nimajo psihotropnega delovanja, kot so kanabidiol (CBD), kanabinol (CNB), kanabikromen (CBC) in kanabigerol (CBG) (5,6).

Čeprav je kajenje najbolj uveljavljen način uporabe posušenih vršičkov konoplje, ga zaradi rakotvornih učinkov samega kajenja nobena država Evropske unije (EU) ne priporoča za zdravljenje (7). Uveljavilo se je inhaliranje posušenih vršičkov konoplje z uporabo posebnih uparjalnikov in peroralna uporaba v obliki čajev. Za uporabo v obliki slaščic (»cookies« in »brownies«) ni ustreznih znanstvenih podatkov glede jakosti, sestave ali konsistence (8) in je zato taka uporaba povezana z velikim tveganjem za preveliko odmerjanje ter neželene učinke (9).

Ekstrakti in izolirani ali sintezno pridobljeni kanabinoidi so v različnih farmacevtskih oblikah, na primer kot peroralne raztopine (10), kapsule (11,12) in oralno pršilo (13). Glede pravnega statusa jih delimo na:

- zdravila s kanabinoidi z dovoljenjem za promet (poimenovana tudi registrirana ali avtorizirana zdravila),
- pripravke iz konoplje brez dovoljenja za promet (7).

2.1 Zdravila s kanabinoidi z dovoljenjem za promet

Dovoljenje za promet z zdravilom pomeni, da so neodvisni pristojni organi za zdravila ugotovili ustrezno, ponovljivo kakovost zdravila in koristnost njegove uporabe ob sprejemljivem tveganju. To razmerje med koristjo in tveganjem se ugotovi na podlagi podatkov o varnosti in učinkovitosti iz ustreznih nekliničnih in kliničnih študij določenega zdravila, ki morajo biti izvedene v skladu s predpisanimi farmacevtsko-medicinskimi znanstvenimi standardi. Šele nato se lahko odobrijo indikacije za klinično uporabo, vključno z odmerjanjem, pri čemer je seveda treba upoštevati kontraindikacije, opozorila in previdnostne ukrepe, možne neželene učinke itd (7, 14). Zaradi navedenega pomeni uporaba zdravil z dovoljenjem za promet gotovost za predpisovalce in paciente, da je zdravilo kakovostno, varno in učinkovito, ima pozitivno razmerje med koristjo in tveganjem in je osnova za na dokazih temelječo medicino (4).

Dovoljenje za promet v državah razvitega sveta imajo naslednja zdravila z izoliranimi ali sintezni kanabinoidi (preglednica 1):

- Marinol®, Syndros®, ki vsebujeta sintezni delta-9-THC (dronabinol);
- Cesamet®, Canemes®, ki vsebujeta nabilon;
- Epidiolex®, ki vsebuje naravno pridobljeni CBD (7).

Uporaba dronabinola, ki je podprta z izsledki ustreznih kliničnih študij, je odobrena za uporabo pri anoreksiji, povezani z izgubo telesne mase pri pacientih z AIDS-om, ter pri slabosti in bruhanju, povezanim s kemoterapijo pri pacientih, ki se niso ustrezno odzvali na konvencionalno antiemetično terapijo (11). Nabilon je odobren za lajšanje slabosti in bruhanja, povezanih s kemoterapijo pri pacientih, ki se niso ustrezno odzvali na konvencionalna zdravila proti slabosti in bruhanju (12). Epidiolex® ima odobreno indikacijo za zdravljenje posebnih oblik epilepsije (sindrom Dravet ali sindrom Lennox-Gastaut) (15).

Edino zdravilo iz naravnih pripravkov konoplje, ki ima v svetu dovoljenje za promet, je Sativex®, ki je v obliki oralnega pršila (preglednica 1). Vsebuje kombinacijo dveh standardiziranih ekstraktov iz konoplje, od katerih je eden standardiziran na THC, drugi pa na CBD (16) (ta kombinacija ima splošno ime v ZDA (USAN) nabiksimols). Sativex® je indiciran za simptomatsko zdravljenje odraslih z zmerno do težko spastičnostjo pri multipli sklerozi, ki se niso ustrezno odzvali na drugo terapijo in so po uvedbi terapije s Sativexom imeli značilno izboljšanje simptomov spastičnosti (13, 16).

Samo za ta področja uporabe imamo ustrezne dokaze učinkovitosti in varnosti, uporabo za druge terapevtske indikacije pa še proučujejo.

Preglednica 1. Zdravila z dovoljenjem za promet.

Zdravilo	Učinkovina	Odobrene indikacije
Marinol®, Syndros®	dronabinol (sintezni delta-9-THC)	- zmanjšan apetit in izguba telesne mase, povezana z AIDS-om - slabost in bruhanje, povezana s kemoterapijo
Cesamet®, Canemes®	nabilon (sintezni kanabinoid)	- slabost in bruhanje, povezana s kemoterapijo
Epidiolex®	kanabidiol (CBD naravnega izvora)	- posebne oblike epilepsije (sindrom Dravet ali sindrom Lennox-Gastaut)
Sativex®	ekstrakt konoplje, standardiziran na THC, in ekstrakt konoplje, standardiziran na CBD, v razmerju 1,1 : 1	- spastičnost pri multipli sklerozi

2.2 Pripravki iz konoplje

Pripravki iz konoplje, tj. rastlina konoplje in smola ter ekstrakti iz konoplje (razen tistih v zdravilu Sativex®), še v nobeni državi razvitega sveta nimajo dovoljenja za promet z zdravilom. Njihovo področje uporabe proučujejo in za zdaj še ni dokončnih odgovorov o njihovi učinkovitosti in varnosti (4).

Zaradi velikih pritiskov javnosti po uporabi pripravkov iz konoplje in ker nimajo dovoljenja za promet, se v nekaterih državah EU pripravki iz konoplje lahko predpisujejo kot magistralna zdravila ali so na voljo za t. i. sočutno uporabo za posameznega pacienta (7). Ponekod je omogočena dostopnost preko posebnih programov (4).

Ti pripravki se zelo razlikujejo glede sestave, ki je odvisna od vrste in kemotipa konoplje, razmer gojenja, uporabljenih delov rastline, postopka predelave in razmer shranjevanja (7). Sestava ekstraktov je poleg tega odvisna tudi od vrste uporabljenega ekstrakcijskega topila, od razmerja med rastlinsko drogo in ekstraktom (DER) ter od metode in pogojev ekstrakcije (17,18). Na celoten učinek poleg THC in CBD vplivajo tudi druge snovi, na primer tetrahidrokanabivarin, kanabigerol in kanabikromen iz skupine kanabinoidov ter značilne sestavine eteričnih olj, kot so limonen, mircen, α -pinen, linalool, β -kariofilen, kariofilenoksid, ki so terpenoidi, seskviterpenski alkohol nerolidol in diterpenski alkohol fitol (19,20). Zato različnih pripravkov konoplje ni mogoče enačiti med seboj. Poleg individualne spremenljivosti farmakokinetičnega in farmakodinamičnega odgovora, ki zahteva zdravniško spremljanje, kemična variabilnost pripravkov dodatno otežuje ponovljivost učinka, določitev režima odmerjanja ter povečuje tveganje glede varnosti (9).

V nekaterih državah so na voljo dobro standardizirani pripravki (standardizirani na vsebnost THC, CBN in/ali CBD) in jih je mogoče dobiti v končni obliki, kot npr. posušeni cvetovi konoplje Bedrocan, granulati Bedriol, oljni ekstrakt Tilray 10 : 10 Balance (7). Standardizacija je prepoznana kot orodje za zmanjševanje oz. upravljanje tveganja pri uporabi pripravkov konoplje (9).

Velik razkorak je med predstavitvami konoplje v javnosti, splošnim dojemanjem o zdravilnih in drugih pozitivnih lastnostih konoplje ter medicinsko-znanstvenimi dokazi zanje (4).

Tako glede področja uporabe (terapevtskih indikacij), odmerjanja in varnosti bomo za te pripravke lahko prepričani šele, ko bo vsakega od njih pridobljeno dovoljenje za promet na podlagi izsledkov ustreznih nekliničnih in kliničnih preskušanj.

3 MEDNARODNE KONVENCIJE

Konopljo in kanabinoide z narkotičnimi in psihotropnimi učinki urejajo konvencije Združenih narodov (ZN): Enotna konvencija o mamilih iz leta 1961, dopolnjena leta 1972 (21), Konvencija o psihotropnih snoveh iz leta 1971 (22) in Konvencija o preprečevanju nedovoljenega prometa z mamili in psihotropnimi snovmi iz leta 1988, ki daje pravna orodja za izvajanje prejšnjih dveh konvencij in med drugim določa seznam predhodnih sestavin v protizakoniti proizvodnji mamil in psihotropnih snovi (23).

Podpisnice teh konvencij, med katerimi je v skladu s pravnim nasledstvom SFR Jugoslavije tudi Slovenija (24), morajo na svojem ozemlju uvesti take predpise ali postopke, ki omogočajo izvajanje teh konvencij (25).

3.1 Sezname narkotičnih in psihotropnih snovi

Enotna konvencija o mamilih in Konvencija o psihotropnih snoveh določata štiri sezname oz. skupine, v katere se uvrščajo narkotične in psihotropne snovi glede na njihovo terapevtsko uporabnost, tveganje za zlorabo in nevarnosti za zdravje (25).

Vsako mamilo (narkotična snov) mora biti navedeno v seznamu I ali seznamu II Enotne konvencije o mamilih. Za snovi, ki so navedene na seznamu I, veljajo najstrožji ukrepi, snovi s seznamu II pa so urejene nekoliko manj strogo. Na seznamu III so pripravki snovi s seznamov I in II, za katere nekatere določbe konvencije ne veljajo (npr. pripravki, ki vsebujejo manj kot 2,5 % kodeina (kodein je sicer na seznamu II)). Nekatere snovi s seznamu I, ki so še posebej nevarne za zdravje in povzročanje odvisnosti, so tudi na seznamu IV (npr. heroin), in zanje veljajo še dodatni ukrepi, če se zanje odloči posamezna država (6,25).

Konvencija o psihotropnih snoveh razvršča te snovi v štiri sezname oz. skupine glede na nevarnost za zdravje in nastanek odvisnosti (v skupini I so najbolj nevarne snovi, v skupini IV pa najmanj nevarne). V skupini I so snovi, ki povzročajo zelo resne posledice za zdravje in praviloma nimajo terapevtske vrednosti (npr. dietilamid lizerške kisline (LSD)) (25).

Konoplja in konopljna smola sta razvrščeni v seznamu I in IV Enotne konvencije o mamilih 1961. Ekstrakti in tinkture iz konoplje so razvrščeni v seznam I te konvencije. THC je naveden v seznamu I konvencije iz leta 1971 o psihotropnih snoveh, delta-9-THC in njegove stereokemijske izomere, vključno z dronabinolom, so navedene v

seznamu II te konvencije (25). Nabilon, sintezni kanabinoid, je sicer derivat THC, ne pa stereokemijska izomera delta-9-THC, zato ni predmet konvencij ZN (6,22). Za liste konoplje veljajo le določeni členi Enotne konvencije o mamilih, ker imajo razmeroma nizko vsebnost THC in zato majhen potencial tveganja za zlorabe (6,21).

CBD kot učinkovina ni predmet navedenih konvencij, ker nima psihoaktivnih lastnosti in ker doslej ni bilo poročil o zlorabi ali nastanku odvisnosti (26).

3.2 Mednarodni odbor za nadzor nad mamili (INCB)

Za nadzor nad izvajanjem konvencij je bil ustanovljen Mednarodni odbor za nadzor nad mamili – International Narcotic Control Board (INCB), ki ima sedež na Dunaju (27).

Da bi na eni strani zagotovili ustrezno preskrbo z narkotičnimi in psihotropnimi snovmi, ki jih pacienti potrebujejo za zdravljenje, in na drugi strani v največji možni meri preprečili zlorabo teh snovi, je bil vzpostavljen sistem sporočanja letnih potreb in poročanja o proizvodnji, uvozu in izvozu, porabi, zaplembah in zalogah narkotičnih in psihotropnih snovi na INCB (27).

Države podpisnice konvencij vsako leto INCB sporočijo oceno letnih potreb posameznih narkotičnih in psihotropnih snovi, ki temelji ali na pretekli porabi, vzorčnih podatkih zdravstvenih institucij ali na epidemioloških podatkih v povezavi s smernicami za zdravljenje (28).

Države podpisnice konvencij morajo INCB tudi redno pošiljati četrtna in letna poročila o proizvodnji, uvozu in izvozu, porabi, zaplembah in zalogah narkotičnih in psihotropnih snovi. Poročila držav izvoznic in držav uvoznic se morajo skladati, v nasprotnem primeru je sum za nezakonite aktivnosti proizvodnje in prometa (27).

3.3 Določbe konvencije o gojenju konoplje

V Enotni konvenciji o mamilih so tudi določbe glede gojenja konoplje za pridobivanje vršičkov konoplje in konopljne smole. 23. člen te konvencije določa, da mora država podpisnica, ki se odloči za gojenje konoplje, vzpostaviti eno ali več vladnih agencij za nadzor in izvajanje naslednjega:

- določitev površin, na katerih je gojenje dovoljeno;
- izdajo dovoljenj za gojenje in zagotovitev, da konopljo gojijo le tisti, ki imajo za to dovoljenje in da je v dovoljenju natančno specificirana površina, na kateri je gojenje dovoljeno;
- od vseh pridelovalcev se zahteva, da ves pridelek predajo vzpostavljeni vladni agenciji najpozneje v štirih mesecih po žetvi in da ga ta agencija prevzame v posest;
- vzpostavljena vladna agencija ima izključno pravico uvoza, izvoza, prometa na debelo in vzdrževanja zalog, razen tistih zalog, ki jih imajo pooblaščen proizvajalci zdravil in zdravilnih učinkovin (21).

4 ZAKONODAJA EVROPSKE UNIJE

Vse države članice Evropske unije (EU) so podpisnice prej navedenih konvencij in v skladu z njimi razvrščajo in nadzorujejo zdravila in zdravilne učinkovine z narkotičnimi in psihotropnimi snovmi (25).

Zdravila so urejena s skupno zakonodajo EU, v kateri je najpomembnejša Direktiva 2001/83/ES (29). V skladu s to direktivo morajo zdravila pred prihodom na trg pridobiti dovoljenje za promet z zdravilom v posamezni državi EU, ki ga izda pristojni organ za zdravila na podlagi dokumentacije o kakovosti, varnosti in učinkovitosti. Dokumentacija o kakovosti mora vsebovati podatke o razvoju zdravila, proizvodnji učinkovin in njihovi kakovosti, proizvodnem postopku vgrajevanja učinkovin v farmacevtsko obliko ter preskušanju kakovosti končnega zdravila in njegove stabilnosti. Dokumentacija o varnosti mora vsebovati podatke farmakološko-toksikološkega preskušanja zdravila na laboratorijskih modelih, tkivih, živalih in na ljudeh, dokumentacija o učinkovitosti pa podatke in izsledke kliničnih študij na ljudeh (29).

Na podlagi teh podatkov pristojni organ za zdravila ugotovi razmerje med koristjo in tveganjem zdravila in če je to razmerje pozitivno, izda dovoljenje za promet z zdravilom (29). Dovoljenje za promet z zdravili v Republiki Sloveniji izda Javna agencija Republike Slovenije za zdravila (JAZMP), če gre za nacionalni postopek v Republiki Sloveniji ali postopek, v katerega je vključenih več držav članic EU, med njimi tudi Republika Slovenija. Če zdravilo za celotno EU ovrednoti Evropska agencija za zdravila (EMA), pa dovoljenje za promet za vse države članice EU izda Evropska komisija (30). Del dovoljenja za promet so tudi preverjene in odobrene informacije o zdravilu (povzetek glavnih značilnosti, navodilo za uporabo in ovojnina), ki vključujejo podatke o terapevtskih indikacijah, odmerjanju, kontraindikacijah, opozorilih in previdnostnih ukrepih, neželenih učinkih itd. Po pridobitvi dovoljenja za promet je treba spremljati znanstveno tehnični razvoj in izvajati farmakovigilanco, ki pomeni spremljanje varnosti zdravil po pridobitvi dovoljenja za promet in vključuje vse dejavnosti, ki so povezane z odkrivanjem, ocenjevanjem, razumevanjem in preprečevanjem neželenih učinkov zdravil in drugih, z zdravili morda povezanih zapletov (29).

Pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom lahko poteka po:

- nacionalnem postopku,
- postopku z medsebojnim priznavanjem ali decentraliziranim postopku ali
- centraliziranim postopku (29,30).

Nacionalni postopek se uporablja za pridobitev dovoljenja za promet s tistimi zdravili, za katera ni obvezen centralizirani postopek in ki bodo pridobila dovoljenje za promet le v eni državi članici EU.

Postopek z medsebojnim priznavanjem se po odobritvi v referenčni državi članici začne v zadevnih državah članicah EU in je obvezen za zdravila, ki se ne obravnavajo

po centraliziranem ali decentraliziranem postopku in ki bodo na trgu v več kakor eni državi članici EU.

Decentralizirani postopek se začne hkrati v referenčni in v zadevnih državah članicah EU. Obvezen je za zdravila, ki se ne obravnavajo po centraliziranem postopku in še niso pridobila dovoljenja za promet z zdravilom v EU in ki bodo na trgu v več kakor eni državi članici EU (29,30).

Centralizirani postopek je postopek pridobitve dovoljenja za promet z zdravilom v EU, kakor ga določa Uredba 726/2004/ES z vsemi spremembami (30,31).

Skupna zakonodaja EU ureja industrijsko proizvedena zdravila, ne uporablja pa se za magistralna in galensko izdelana zdravila ter za zdravila, namenjena za raziskave in razvoj (29). V večini držav nacionalna zakonodaja omogoča pripravo magistralnih zdravil za potrebe posameznih pacientov (6,7), več držav pa dovoljuje tudi posebne sheme uporabe zdravil, ki nimajo dovoljenja za promet, pod zdravniškim nadzorom: te sheme se navadno uporabljajo za paciente z resnimi boleznimi, kot so zadnji stadij karcinoma ali degenerativne nevrološke bolezni, pri katerih so bile izčrpane druge možnosti zdravljenja (7).

5 SLOVENSKA ZAKONODAJA

Konvencije ZN so v Republiki Sloveniji prenesene v pravni red z Zakonom o proizvodnji in prometu s prepovedanimi drogami (32) in Zakonom o preprečevanju uporabe prepovedanih drog in obravnavi uživalcev prepovedanih drog (33). Skupna zakonodaja EU o zdravilih pa je v Sloveniji vključena v Zakon o zdravilih in njegove podzakonske akte (34).

5.1 Zakon proizvodnji in prometu s prepovedanimi drogami

Zakon o proizvodnji in prometu s prepovedanimi drogami razvršča narkotične in psihotropne snovi, poimenovane z izrazom »prepovedane droge« v tri skupine, ki jih določa vladna uredba o razvrstitvi prepovedanih drog (32).

Skupina I zajema rastline in substance, ki so zelo nevarne za zdravje ljudi zaradi hudih posledic, ki jih lahko povzroči njihova zloraba, in se ne uporabljajo v medicini. Skupina II zajema rastline in substance, ki so zelo nevarne zaradi hudih posledic, ki jih lahko povzroči njihova zloraba, in se lahko uporabljajo v medicini. Skupina III zajema rastline in substance, ki so srednje nevarne zaradi posledic, ki jih lahko povzroči njihova zloraba, in se lahko uporabljajo v medicini (32).

Prepovedane droge iz skupine II in III se lahko proizvajajo, dajejo v promet in imajo v lasti za medicinske, veterinarske, učne in znanstveno-raziskovalne namene. Promet s prepovedanimi drogami na debelo lahko opravljajo pravne in fizične osebe, ki se ukvarjajo s proizvodnjo prepovedanih drog, ter pravne in fizične osebe, ki izpolnjujejo pogoje za opravljanje prometa z zdravili na debelo, določene z zakonom, ki ureja

zdravila. Promet s prepovedanimi drogami iz skupin II in III na drobno opravljajo lekarne v skladu z zakonom, ki ureja opravljanje lekarniške dejavnosti (32).

Na podlagi Zakona o proizvodnji in prometu s prepovedanimi drogami je za vsak premik čez mejo Republike Slovenije potrebno uvozno oziroma izvozno dovoljenje, pri čemer se izvozno dovoljenje izda na podlagi uvoznega dovoljenja države uvoznice. Potrebno je tudi redno pošiljanje četrletnih in letnih poročil o proizvodnji, prometu, porabi, zaplembah in zalogah posameznih prepovedanih drog na INCB (32).

5.2 Uredba o razvrstitvi prepovedanih drog

Prepovedane droge so v posamezne skupine razvrščene z vladno Uredbo o razvrstitvi prepovedanih drog (35).

Do leta 2014 sta bila THC in konoplja v skupini I, kar je pomenilo, da se nista smela uporabljati v medicinske namene (36). Leta 2014 je bil v skupino II premaknjen THC (37), leta 2017 pa še konoplja (ekstrakti, rastlina, smola) (35). V uredbi je navedeno, da je uporaba konoplje dovoljena v medicinske namene v zdravilih v skladu z Zakonom o zdravilih, Zakonom o lekarniški dejavnosti in v skladu s predpisi in smernicami, ki urejajo njihovo predpisovanje (35). To pomeni, da je uredba omogočila uporabo zdravil iz konoplje z dovoljenjem za promet v skladu z Zakonom o zdravilih in uporabo magistralnih zdravil iz konoplje v skladu z Zakonom o lekarniški dejavnosti. Predpisovati se smejo v skladu z medicinsko doktrino in smernicami.

5.3 Zdravila z dovoljenjem za promet v Sloveniji

V Sloveniji nima dovoljenja za promet še nobeno zdravilo iz konoplje (38).

V primerih, če z drugimi zdravili, ki so na voljo v Sloveniji, pri posameznem pacientu ni mogoče doseči želenega terapevtskega izida, je mogoč interventni uvoz oz. vnos zdravila, ki nima dovoljenja za promet v Sloveniji, ima pa dovoljenje za promet v drugih državah članicah EU ali državah s primerljivimi standardi (34). Na JAZMP vloga za tak interventni uvoz oz. vnos zdravil iz konoplje z dovoljenjem za promet v drugih državah (še) ni bila predložena (38).

5.4 Magistralna zdravila

Poleg interventnega uvoza oz. vnosa zdravil brez dovoljenja za promet v Sloveniji je v naši državi mogoča uporaba magistralnih zdravil iz konoplje. To pomeni, da zdravnik na svojo osebno odgovornost za posameznega pacienta napiše magistralni recept za zdravilo, ki ga pripravijo v lekarni. V Sloveniji že nekaj let poteka magistralna priprava zdravil s THC, CBD ali kombinacijo obeh (39), tako da je za paciente, pri katerih druga terapija ni učinkovita in nujno potrebujejo kanabinoide, njihova dostopnost omogočena.

Glede na 83. člen Zakona o lekarniški dejavnosti morajo biti sestavine, predpisane na magistralni recept, standardizirane kakovosti, v skladu z monografijo Evropske

farmakopeje ali če monografije o določeni sestavini ni v Evropski farmakopeji, v skladu z drugimi uradno veljavnimi farmakopejami (40).

Ker monografije za cvet konoplje v Evropski farmakopeji še ni, je JAZMP v svojih prizadevanjih za ureditev uporabe zdravil iz konoplje avgusta 2017 v Slovenskem nacionalnem dodatku k Evropski farmakopeji - *Formularium Slovenicum*, ki ima status slovenske nacionalne farmakopeje, objavila monografijo za cvet konoplje, to je za cvetoče, posušene vršičke pogankov ženske rastline *Cannabis sativa* L. S sprejetjem standarda kakovosti bi se predpisovanje cveta konoplje na magistralni recept lahko pričelo (41).

Seveda pa so zdravniki dolžni predpisovati zdravila v skladu z medicinsko doktrino in smernicami predpisovanja. Zato bi bilo v skladu z Uredbo o razvrstitvi prepovedanih drog potrebno, da bi pristojne zdravniške strokovne organizacije sprejele smernice za predpisovanje zdravil iz konoplje v naši državi, ki bi po vzoru nekaterih držav članic EU morale opredeliti:

- kdo lahko predpisuje magistralna zdravila iz konoplje,
- na kakšen način se lahko uporabljajo (npr. z uparjalniki),
- katerim pacientom se predpisujejo (kakšne so indikacije),
- kakšni so kontraindikacije, opozorila, previdnostni ukrepi, neželeni učinki, medsebojno delovanje z drugimi zdravili,
- kakšen je protokol zdravljenja (kako poteka titracija odmerjanja),
- čas terapije (7).

Uradno sprejetih takih smernic še ni.

Potrebna bi bila tudi dopolnitev pravilnika, ki ureja predpisovanje in izdajanje zdravil, v katerem bi določiti pogoje in omejitve predpisovanja in izdajanja zdravil iz konoplje (42, 43).

Ob predpisovanju in uporabi teh magistralnih zdravil bi bilo smotno, da bi se zbirali podatki o izkušnjah pri zdravljenju (7).

6 GOJENJE KONOPLJE

Če se država odloči za gojenje konoplje v medicinske namene, mora izpolnjevati zahteve Enotne konvencije o mamilih in med drugim ustanoviti agencijo oziroma pristojno institucijo za nadzor nad gojenjem in prometom s pridelano konopljo (21).

6.1 Gojenje konoplje za medicinske namene v nekaterih državah članicah EU

V Avstriji je gojenje dovoljeno pod okriljem Avstrijske agencije za zdravje in varnost hrane (AGES) samo za pridobivanje čistega THC (dronabinola) za proizvodnjo zdravil, ki bodo pridobila dovoljenje za promet, ne pa za uporabo v obliki posušenih vršičkov konoplje (14).

Na Češkem je bila v okviru Državne agencije za kontrolo zdravil (SUKL) ustanovljena Agencija za medicinsko konopljo, ki izdaja dovoljenja za gojenje konoplje, odkupuje pridelano konopljo ter zagotavlja njeno distribucijo in izvoz (14).

V Italiji konopljo lahko goji vojaška kemična tovarna v Firencah, ki mora ves pridelek dostaviti Ministrstvu za zdravje, v okviru katerega je ustanovljen urad za mamila. Urad opravlja nadzor nad pogoji gojenja in kakovostjo pridelane konoplje za medicinske namene (14, 44).

V Nemčiji je znotraj Agencije za zdravila in medicinske pripomočke (BfArM) ustanovljena Agencija za medicinsko konopljo. Ta na podlagi javnega razpisa izbere gojitelje, ki izpolnjujejo zahtevane pogoje in z njimi sklene pogodbe, v katerih so določene stroge obveznosti gojiteljev. Pooblaščen je za izvajanje nadzora gojenja, žetve, zagotavljanja sistema kakovosti, predelave, shranjevanja pakiranja in distribucije konoplje do veletrgovcev, lekarn ali proizvajalcev (45).

Na Nizozemskem je za nadzor gojenja v strogo nadzorovanih pokritih rastlinjakih s kontroliranimi pogoji, analiznega preskušanja, pakiranja in distribucije do pooblaščenih lekarn pristojen Urad za medicinsko konopljo, ki deluje v okviru nizozemskega ministrstva za zdravje, dobro počutje in šport. Izvoz in uvoz konoplje lahko poteka le preko tega urada (14, 46).

6.2 Gojenje konoplje za medicinske namene v Sloveniji

Glede na Zakon o proizvodnji in prometu s prepovedanimi drogami pridelava oz. gojenje konoplje za medicinske namene v Sloveniji ni dovoljena. Obstoječi zakon omogoča le gojenje t. i. industrijske konoplje, ki vsebuje manj kot 0,2 % THC v suhi snovi rastline (47). Gojiti je dovoljeno le sorte konoplje, ki so našteje v Skupnem katalogu sort poljščin (evropska sortna lista), objavljenem vsako leto v Uradnem listu Evropske unije in na spletni strani Fitosanitarne uprave Republike Slovenije (48).

Za gojenje konoplje za medicinsko uporabo je treba spremeniti zakonodajo v skladu s konvencijami ZN in ustanoviti pristojno institucijo za nadzor nad gojenjem in prometom s pridelano konopljo (47).

JAZMP je leta 2016 na svoji spletni strani objavila stališče in priporočila, ki bi jih bilo treba upoštevati pri morebitni pripravi spremenjene zakonodaje glede gojenja konoplje za medicinsko uporabo, in sicer:

- Gojenje mora potekati v skladu z načeli dobre kmetijske in nabiralne prakse (GACP) pod strogo nadzorovanimi pogoji. Gojiti se sme iz točno določenih varietet, katerih semenski izvor je preverjen in sledljiv. Da bi dobili rastlino z enako oz. primerljivo sestavo, se mora gojiti pri standardnih pogojih temperature, vlage, svetlobe in dovajanja vode ter gnojil (najbolje v rastlinjakih). Zagotoviti je treba, da ne pride do kontaminacije ostalih rastlin in semen v okolju, če se gojenje ne izvaja v rastlinjakih. Sadike oziroma rastline konoplje morajo biti označene s čipi. Določen mora biti čas setve in žetve.
- Sušenje mora potekati predpisan čas v kontroliranih razmerah temperature in vlage.

- Kakovost posušene droge mora biti v skladu s farmakopejsko monografijo za cvet konoplje in splošno monografijo Evropske farmakopeje »Rastlinske droge«. Zagotoviti je treba homogenost celotnega pridelka.
- Metode preskušanja morajo biti validirane. Določiti je treba pristojni nacionalni laboratorij za izvajanje rednih in izrednih kontrol kakovosti konoplje z ustreznim načrtom vzorčenja.
- O vseh postopkih od pridobitve semena do pakiranja droge, vključno z vsemi postopki preskušanja, je treba voditi natančne evidence.
- Na ustrezen način je treba zagotoviti fizično in tehnično varovanje in zagotoviti IT-varnost.
- Treba je zagotoviti, da se bo tako pridobljena rastlinska droga lahko prodajala le pooblaščenim poslovnim subjektom, ki imajo dovoljenje za proizvodnjo zdravil v skladu z določili Zakona o zdravilih, in pooblaščenim lekarnam, distribucijo pa bi lahko izvajali le pooblašчени imetniki dovoljenja za promet na debelo z zdravili v skladu z določili Zakona o zdravilih (14).

Seveda je pred tem treba ugotoviti finančno izvedljivost in z aktiviranjem ustreznih virov, državnih institucij in določenih subjektov v pridelovalni, proizvodni in distribucijski verigi zagotoviti izpolnjevanje zahtev konvencij ZN in prej navedenih priporočil (14).

7 SKLEP

Cilj opisane zakonodaje je omogočiti sistemsko urejeno dostopnost do kakovostnih in varnih zdravil iz konoplje. Zdravniki jih morajo predpisovati v skladu z medicinsko doktrino in sodobnimi medicinsko-znanstvenimi spoznanji. Konoplja ni primerna za vse bolezni in za vse bolnike, zato je treba javnost svariti pred pretiranim navdušenjem nad njo, zlasti pa pred kupovanjem izdelkov na črnem trgu, preko spleta in od vrat do vrat, ki imajo lahko neznano vsebnost kanabinoidov in so lahko onesnažena s toksičnimi topili (petrolej, bencin itd.), težkimi kovinami in pesticidi. Potrebno je objektivno obveščanje javnosti o dejanski terapevtski vrednosti izdelkov iz konoplje, ki pri ljudeh ne bo vzbujalo neutemeljenih pričakovanj in ne bo izkrivljalo slike o konoplji kot psihoaktivni rastlini, ki ima lahko negativne učinke na našo zavest in potencial za povzročitev odvisnosti. Farmacevti in drugi zdravstveni delavci imamo pri tem pomembno vlogo.

8 LITERATURA

1. Pisanti S, Bifulco M. Modern History of Medical Cannabis: From Widespread Use to Prohibitionism and Back. Trends Pharmacol Sci. 2017; 38 (3): 195-198.
2. Zuardi AW. History of cannabis as a medicine: a review. Rev Bras Psiquiatr 2006; 28 (2): 153-157.
3. Bostwick JM. Blurred boundaries: the therapeutics and politics of medical marijuana. Mayo Clin Proc 2012; 87 (2): 172-186.
4. HPRA (Irish Health Products Regulatory Authority). Cannabis for Medical Use - A Scientific Review.
<https://www.hpra.ie/docs/default-source/publications-forms/newsletters/cannabis-for-medical-use---a-scientific-review.pdf?sfvrsn=7>. Datum dostopa: 05. 05. 2019.

5. EMCDDA (European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction). Medicinal cannabis and derivatives. A legal analysis of the options, their limitations, and current practice in the EU. ELDD Comparative study. May 2002.
http://www.emcdda.europa.eu/attachements.cfm/att_5739_EN_Medical_cannabis_FINAL.pdf. Datum dostopa: 05. 05. 2019.
6. Čufar A. Regulatorni vidik predpisovanja kanabinoidov. Farm Vestn 2016; 67: 91-96.
7. EMCDDA (European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction). Medical use of cannabis and cannabinoids. Questions and answers for policymaking. December 2018.
http://www.emcdda.europa.eu/system/files/publications/10171/20185584_TD0618186ENN_PDF.pdf. Datum dostopa: 05. 05. 2019.
8. Bedrocan. Cannabis inside. Administration <https://bedrocan.com/products-services/healthcare/administration/>. Datum dostopa: 05. 05. 2019.
9. Peschel W. Quality Control of Traditional Cannabis Tinctures: Pattern, Markers, and Stability. Sci Pharm. 2016; 84(3): 567-584.
10. Danish Medicines Agency. List of admitted cannabis products.
<https://laegemiddelstyrelsen.dk/en/special/medicinal-cannabis/companies/pilot-programme/list-of-admitted-cannabis-products/>. Datum dostopa: 05. 05. 2019.
11. FDA. U.S. Food & Drug Administration. Drugs@FDA: FDA Approved Drug Products. Marinol.
https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/018651s029lbl.pdf. Datum dostopa: 05. 05. 2019.
12. eMC (Electronic Medicines Compendium). Nabilone 1mg Capsules. SmPC.
<https://www.medicines.org.uk/emc/medicine/20515>. Datum dostopa: 05. 05. 2019.
13. eMC (Electronic Medicines Compendium). Sativex Oromucosal Spray. SmPC.
<https://www.medicines.org.uk/emc/product/602/smpc>. Datum dostopa: 05. 05. 2019.
14. JAZMP (Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke). Andreja Čufar. Stališče JAZMP v zvezi s predlogom o spremembi razvrstitve konoplje in ureditvi gojenja konoplje. 7. 12. 2016.
https://www.jazmp.si/fileadmin/datoteke/dokumenti/Stalisce_JAZMP_glede_konoplje.pdf. Datum dostopa: 05. 05. 2019.
15. FDA. U.S. Food & Drug Administration. Drugs@FDA: FDA Approved Drug Products. Epidiolex.
https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/210365s002lbl.pdf. Datum dostopa: 05. 05. 2019.
16. MHRA (UK Medicines and Healthcare products Regulatory Agency). Public Information Report on Sativex Oromucosal Spray. UKH961/01/DC.
<http://www.mhra.gov.uk/home/groups/par/documents/websiteresources/con2033379.pdf>. Datum dostopa: 05. 05. 2019.
17. Bauer K., Fröning K. H., Führer C. Lehrbuch der Pharmazeutischen Technologie, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart 2002: 397-412.
18. Kristl J, Srčič S. Novosti v oblikovanju zdravil naravnega izvora, Zdravila naravnega izvora in sodobna fitoterapija, Podiplomsko strokovno izobraževanje 2003, Fakulteta za farmacijo, Ljubljana 2003: 19-33.
19. Kočevar Glavač N. Zgodovina uporabe konoplje in kanabinoidov. Farm Vestn 2016; 67: 63-68.
20. Peschel W, Politi M. ¹H NMR and HPLC/DAD for Cannabis sativa L. chemotype distinction, extract profiling and specification. Talanta 2015; 140: 150-165.
21. INCB (UN International Narcotic Control Board). Narcotic Drugs. Single Convention on Narcotic Drugs, 1961. https://www.incb.org/documents/Narcotic-Drugs/1961-Convention/convention_1961_en.pdf. Datum dostopa: 05. 05. 2019.
22. INCB (UN International Narcotic Control Board). Psychotropic Substances. Convention on Psychotropic Substances of 1971.
https://www.incb.org/documents/Psychotropics/conventions/convention_1971_en.pdf. Datum dostopa: 05. 05. 2019.
23. INCB (UN International Narcotic Control Board). Precursors. United Nations Convention against Illicit Traffic in Narcotic Drugs and Psychotropic Substances, 1988.
https://www.incb.org/documents/PRECURSORS/1988_CONVENTION/1988Convention_E.pdf. Datum dostopa: 05. 05. 2019.

24. Glasilo Uradni list RS. Akt o notifikaciji nasledstva glede konvencij Organizacije združenih narodov in konvencij, sprejetih v Mednarodni agenciji za atomsko energijo <https://www.uradni-list.si/glasilo-uradni-list-rs/vsebina/1992-02-0055?sop=1992-02-0055>. Datum dostopa: 05. 05. 2019.
25. EMCDDA (European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction). Legal topics overviews. Classification of controlled drugs. <http://www.emcdda.europa.eu/html.cfm/index146601EN.html>. Datum dostopa: 05. 05. 2019.
26. WHO (World Health Organization). Cannabidiol (CBD). Critical Review Report. Expert Committee on Drug Dependence, Fortieth Meeting, Geneva, 4-7 June 2018 <https://www.who.int/medicines/access/controlled-substances/CannabidiolCriticalReview.pdf>. Datum dostopa: 05. 05. 2019.
27. INCB (International Narcotic Control Board). <https://www.incb.org/incb/en/index.html>. Datum dostopa: 05. 05. 2019.
28. INCB (International Narcotic Control Board). Guide on estimating requirements for substances under International Control https://www.incb.org/documents/Narcotic-Drugs/Guidelines/estimating_requirements/NAR_Guide_on_Estimating_EN_Ebook.pdf. Datum dostopa: 05. 05. 2019.
29. European Commission. EudraLex - Volume 1 - Pharmaceutical legislation for medicinal products for human use. Direktiva 2001/83/ES Evropskega parlamenta in Sveta z dne 6. novembra 2001 o zakoniku Skupnosti o zdravilih za uporabo v humani medicini. https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-1/dir_2001_83_consol_2012/dir_2001_83_cons_2012_sl.pdf. Datum dostopa: 05. 05. 2019.
30. JAZMP (Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke). Humana zdravila/Informacije s področja regulative/Dovoljenje za promet z zdravilom. <https://www.jazmp.si/humana-zdravila/informacije-s-podrocja-regulative/dovoljenje-za-promet-z-zdravilom/>. Datum dostopa: 05. 05. 2019.
31. European Commission. EudraLex - Volume 1 - Pharmaceutical legislation for medicinal products for human use. Uredba (ES) št. 726/2004 Evropskega Parlamenta in Sveta z dne 31. marca 2004 o postopkih Skupnosti za pridobitev dovoljenja za promet in nadzor zdravil za humano in veterinarsko uporabo ter o ustanovitvi Evropske agencije za zdravila. https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-1/reg_2004_726/reg_2004_726_sl.pdf. Datum dostopa: 05. 05. 2019.
32. Zakon o proizvodnji in prometu s prepovedanimi drogami (Uradni list RS, št. 108/99, 44/00, 2/04 – ZZdrI-A in 47/04 – ZdZPZ).
33. Zakon o preprečevanju uporabe prepovedanih drog in obravnavi uživalcev prepovedanih drog (Uradni list RS, št. 89/99, 2/04 – ZPNNVSM).
34. Zakon o zdravilih. Uradni list RS, št. 17/14.
35. Uredba o razvrstitvi prepovedanih drog (Uradni list RS, št. 45/14, 22/16, 14/17 in 4/19).
36. Uredba o razvrstitvi prepovedanih drog (Uradni list RS, št. 49/00, 8/01 – popr., 49/01, 78/02, 53/04, 122/07, 102/09, 95/10, 58/11 in 62/13).
37. Uredba o razvrstitvi prepovedanih drog (Uradni list RS, št. 45/14).
38. Centralna baza zdravil. [http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/Search/\\$searchForm?SearchView](http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/Search/$searchForm?SearchView). Datum dostopa: 05. 05. 2019.
39. Mitrovič S. Magistralni pripravki s kanabinoidi z vidika tehnologije. Farm Vestn 2016; 67: 87-90.
40. Zakon o lekarniški dejavnosti (Uradni list RS, št. 85/16 in 77/17).
41. JAZMP (Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke). Formularium Slovenicum/Brezplačne-vsebine/Monografija cvet konoplje (Cannabis flos) <https://www.formularium.si/brezplacne-vsebine/>. Datum dostopa: 05. 05. 2019.
42. SAKL (Státní agentura pro konopí pro léčebné použití). 236/2015 Coll. Decree of 4 September 2015 stipulating the conditions of prescribing, preparation, distribution, dispensing, and use of magistral formulas containing medical cannabis <http://www.sakl.cz/assets/user/Decree%20No%20236-2015.pdf>. Datum dostopa: 05. 05. 2019.
43. Pravilnik o izmjenama i dopunama Pravilnika o mjerilima za razvrstavanje lijekova te o propisivanju i izdavanju lijekova na recept. Narodne novine Republike Hrvatske, br. 107/15.

44. Il portale dell'epidemiologia per la sanità pubblica a cura dell'Istituto superiore di sanità. Cannabis ad uso medico. <https://www.epicentro.iss.it/farmaci/CannabisUsoMedico>. Datum dostopa: 05. 05. 2019.
45. BfArM (Das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte). Annual Report 2017/2018. https://www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/EN/BfArM/Publikationen/AnnualReport2017-18.pdf?__blob=publicationFile&v=4. Datum dostopa: 05. 05. 2019.
46. Office of Medicinal Cannabis. Medicinal cannabis. <https://english.cannabisbureau.nl/medicinal-cannabis>. Datum dostopa: 05. 05. 2019.
47. Hren J. Zakonodaja s področja konoplje v Sloveniji. Toksikologija 2018: konoplja: zbornik prispevkov. Slovensko zdravniško društvo – sekcija za klinično toksikologijo in Univerzitetni klinični center Ljubljana – Center za klinično toksikologijo in farmakologijo. Ljubljana 2018: 15-18.
48. Pravilnik o pogojih za pridobitev dovoljenja za gojenje konoplje in maka (Uradni list RS, št. 40/11, 36/15 in 33/18).

FARMAKOKINETIKA IN FARMAKODINAMIKA KANABINOIDOV

Prof. dr. Mojca Kržan, dr. med.

Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta, Inštitut za farmakologijo in eksperimentalno toksikologijo

Povzetek

V članku so opisane osnovne farmakokinetične in farmakodinamične lastnosti najpogostejše raziskovanih in uporabljenih fito- in sintetičnih kanabinoidov: Δ^9 -tetrahidrokanabinola in kanabidiola, nabilona. Δ^9 -tetrahidrokanabinol in nabilon sta delna agonista kanabinoidnih receptorjev CB1 in CB2, medtem ko ima kanabidiol več tarč. Nekatere učinke kanabinoidov so opisali le v pogojih *in vitro* in na živalskih modelih. Kanabinoidi imajo relativno majhno biološko uporabnost, ker se razgradijo ob prvem prehodu skozi jetra in se nalagajo v maščevje. Kanabinoidi se najprej razgradijo v aktivne, v naslednjih stopnjah pa v neaktivne metabolite, ki se izločajo predvsem z žolčem. V jetrih inhibirajo več različnih predstavnikov encimov superdružine citokrom P450. Kanabinoidi bodo iz raziskovalnih orodij nekoč lahko postali zdravilne učinkovine, vendar ne tako zelo kmalu, predvsem pa jih bodo predpisovali za bistveno manj indikacij kot so današnja pričakovanja.

Vsebina

- 1 UVOD
- 2 VNOS KANABINOIDOV V ORGANIZEM
- 3 FARMAKOKINETIKA
 - 3.1 Absorpcija
 - 3.2 Porazdelitev
 - 3.3 Metabolizem
 - 3.4 Eliminacija
- 4 FARMAKODINAMIKA
 - 4.1 Δ^9 -tetrahidrokanabinol
 - 4.2 Nabilon (Cesamet)
 - 4.3 Dronabinol (Marinol)
 - 4.4 Kanabidiol
- 5 SKLEP
- 6 LITERATURA

1 UVOD

Začetek modernega raziskovanja kanabinoidov sega v leto 1962, ko so učinke konoplje pripisali njeni glavni sestavini, to je Δ^9 -tetrahidrokanabinolu (THC) (1). THC se v organizmu veže in povzroča učinke prek aktivacije specifičnih kanabinoidnih receptorjev, ki so jih opredelili šele leta 1995 (2), ko so dokazali obstoj endogenih ligandov za te receptorje – prvih lipidnih prenašalcev, endokanabinoidov (3), ter encimov, ki sodelujejo pri njihovi sintezi in razgradnji (4). Tako so dokazali obstoj endokanabinoidnega sistema, ki je še vedno zelo zanimiv za raziskave. V prispevku bodo opisane farmakokinetične in farmakodinamične lastnosti kanabinoidov, ki že imajo dovoljenje za promet kot zdravila (preglednica 1): Sativex (nabiksimol oz. kombinacija THC in kanabidiol), Epidiolex (kanabidiol), Cesamed (nabilon) in Marinol (dronabinol) (5). S spremembo Uredbe o razvrstitvi prepovedanih drog, ki jo je leta 2017 sprejela Vlada Republike Slovenije, je bila konoplja predstavljena v skupino II nadzorovanih snovi, kar omogoča tudi magistralno predpisovanje kanabinoidov (6).

Preglednica 1. *Kanabis in kanabinoidi, ki se uporabljajo za zdravljenje.*

Odobrena zdravila, ki vsebujejo kanabinoide in njihova sestava			
Sativex	Cesamet in Canemes	Marinol in Syndros	Epidiolex
nabiksimol THC in kanabidiol rastlinskega izvora	nabilon sintetični kanabinoid, podoben THC	dronabinol sintetični THC	kanabidiol rastlinskega izvora
Produkti, ki vsebujejo kanabinoide			
posušeni deli rastline	magistralna zdravila	standardizirani preparati konoplje	

2 VNOS KANABINOIDOV V ORGANIZEM

Vnos sintetičnih kanabinoidov in kanabinoidov rastlinskega izvora je odvisen od tega ali se jih uporablja za zdravljenje ali rekreativno. Če se kanabinoide rastlinskega izvora jemlje rekreativno, se jih navadno inhalira (kajenje) ali zaužije peroralno npr. v obliki piškotov, ki vsebujejo posušene delce rastline konoplja (latinsko *Cannabis spp*). Če se kanabinoide predpiše, se jih jemlje v obliki ali oralnega pršila (Sativex, Epidiolex) ali kapsul (Cesamet, Marinol). V majhnem številu kliničnih študij so jih vnašali tudi rektalno, sublingvalno, dermalno ter transdermalno, tudi v obliki očesnih kapljic ali aerosolov (7,8).

3 FARMAKOKINETIKA

3.1 Absorpcija

Dronabinol, sintetični Δ^9 -tetrahidrokanabinol (THC), se skoraj popolnoma (90 – 95 %) absorbira, vendar zaradi dobre topnosti v maščobah in intenzivnega metabolizma prvega prehoda le 10 – 20 % odmerka doseže sistemski krvni obtok. Vrh plazemske koncentracije dosežeta THC in glavni metabolit, 11-hidroksi- Δ^9 -THC, v 0,5 – 4 h po zaužitju (9).

Če se aplicira THC v obliki pršila (Sativex), ga v plazmi zaznamo že 15 minut po vnosu, vrh v plazmi pa doseže 45 min – 120 min po aplikaciji pršila v ustno votlino. Pri peroralnem vnosu THC sočasno zaužitje hrane bistveno poviša plazemsko koncentracijo THC, T_{max} pa se podaljša na 4 ure. Biološka uporabnost THC je 1,6 – 2,8 krat večja, če se ga v telo vnese skupaj s hrano kot če ga zaužijemo na tešče. Absorpcija THC po enkratnem in po večkratnem vnosu se zelo razlikuje od osebe do osebe (10).

Biološka uporabnost THC je večja pri osebah, ki pogosteje posegajo po kanabisu, kot pri občasnih uživalcih (11). Plazemska koncentracija doseže vrh (C_{max}) najhitreje po rektalnem vnosu ter po kajenju. Pri rektalnem ali vaginalnem vnosu naenkrat v telesno odprtino vnesemo celotno odmerno enoto, pri kajenju pa je vnos podaljšán na čas kajenja, ki traja 5-10 min. Pri vnosu kanabinoidov prek kože v obliki obliža ne dosežemo tako izrazitih vrhov (C_{max}) v plazmi kot pri drugih način jemanja (inhalacije, peroralno in rektalno), zaradi počasnejšega ali prilagojenega sproščanja učinkovine z nosilca je podaljšán čas trajanja ravnotežne koncentracije kanabinoidov v plazmi (8,11,12).

Absorpcija THC v sistemski krvni obtok po različnih načinih vnosa je prikazana v preglednici 2.

Preglednica 2. Absorpcija THC v sistemski krvni obtok pri različnih načinih jemanja (8,11).

Način jemanja	Hitrost absorpcije	T_{max} *	Dejavniki, ki vplivajo na absorpcijo	Biološka uporabnost
Inhalacija (kajenje)	Hitro	3-10 min (22 min)	Globina in število inhalacij, zadrževanje vdiha	Različna: 2-56 % Pogosti uporabniki: 23-27 % Občasni uporabniki: 10-14 %
Per os	Počasi	60-120 min; lahko tudi 8 h	Razpad v želodcu in metabolizem prvega prehoda	10-20 %
Sublingvalno	Hitro	30 min	metabolizem prvega prehoda	10-20 %
Prek kože	Počasi	120 min	Ni metabolizma prvega prehoda, ravnotežna plazemska koncentracija vztraja 48 ur	10 %
Rektalno	Hitro	15 min	Malo metabolizma prvega prehoda	20-40 %

* T_{max} – čas, v katerem je dosežena maksimalna koncentracija v plazmi.

Kanabidiol se tudi relativno hitro absorbira, T_{max} se doseže v 1,64 – 4,2 h (10) oz. 2,5 – 5 h (13). Biološka uporabnost kanabidiola znaša 31 %, če se ga inhalira, bistveno manj, le 13-19 %, če se ga aplicira v obliki pršila za ustno sluznico, in le 6 % po peroralnem vnosu (14). Visokokalorična hrana, ki vsebuje velik delež maščob, do 5-krat poveča C_{max} in 4-krat površino pod krivuljo spreminjanja koncentracije zdravila v času (angl. *area under curve* - AUC) kanabidiola (10).

Nabilon se popolnoma absorbira po peroralnem vnosu, vendar se obilno razgradi ob prvem prehodu skozi jetra, zato njegova biološka razpoložljivost znaša le 20%. Vrh v plazemski koncentraciji se doseže 2 uri po zaužitju. Hrana ne vpliva na absorpcijo nabilona (15).

3.2 Porazdelitev

Kanabinoidi so zelo lipidotopni, zato se hitro razporedijo po telesu. THC se iz sistemskega krvnega obtoka najprej prerazporedi v možgane, sledijo drugi dobro prekrvljeni organi, kot so srce in pljuča, skeletne mišice in maščevje (14,16). 97 % THC (10), nabilona (13) in dronabinola (9) ter 95 % kanabidiola (15) je v sistemskem krvnem obtoku vezanega na plazemske proteine. Volumen distribucije THC znaša 3,5 L/kg (17), dronabinola 10 L/kg (9), nabilona 12,5 L/kg (13) in kanabidiola 32 L/kg (15) (preglednica 3). Pri večkratnem jemanju pride do kopičenja kanabinoidov v maščobnem tkivu in počasnejšega izločanja (11,17).

3.3 Metabolizem

Večina kanabinoidov se razgradi ob prehodu skozi črevesno sluznico in prvem prehodu skozi jetra, zato je biološka uporabnost vseh relativno majhna (le 6 – 19 % po peroralnem vnosu). THC se najprej hidroksilira v aktivni metabolit, 11-hidroksi- Δ^9 -THC, predvsem s pomočjo CYP2C9, prek CYP3A4 pa nastanejo drugi, manj pomembni in neaktivni metaboliti (9,10). Pri osebah, ki imajo nižjo aktivnost CYP2C9, so izmerili 3-krat višje koncentracije THC v plazmi kot pri osebah, ki imajo normalno aktivnost CYP2C9. Ketokonazol 1,2-1,8-krat poviša C_{max} in AUC THC, medtem ko rifampicin zniža C_{max} in AUC THC za 20-40 %. Podobno se pričakuje, če oseba poleg THC prejema makrolidne antibiotike (eritromicin in klaritromicin), ciklosporin, verapamil, itrakonazol, orikonazol in boceprevir (9,10).

Kanabidiol se razgradi v 33 znanih presnovkov, aktivni metabolit je 7-hidroksi-kanabidiol, medtem ko prevladujoči metabolit, 7-karboksi-kanabidiol ni aktiven. Kanabidiol je substrat izoencimov CYP3A4 in CYP2C19, terapevtske koncentracije kanabidiola pa inhibirajo CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, UGT1A9 in UGT12B7 ter imajo potencial, da inducirajo ali inhibirajo CYP1A2 in CYP2B6. Metabolit kanabidiola 7-karboksi-kanabidiol je substrat za glikoprotein P ter inhibitor transporterja rezistentnega raka dojke (angl. *breast cancer resistance protein* – BCRP oz. ABCG2) in črpalke za žolčne soli (angl. *bile salt export pump* – BSEP). Ketokonazol 2-krat poviša C_{max} in AUC kanabidiola, medtem ko rifampicin zniža C_{max} in AUC kanabidiola za 50-60 % (15).

Nabilon je šibak inhibitor CYP2E1 in CYP3A4 ter zmeren inhibitor CYP2C8 in CYP2C9 (13).

3.4 Eliminacija

Večina kanabinoidov se izloča s kinetiko prvega reda. Po enkratnem intravenskem vnosu se večina THC in nabilona izloči s fecesom, le 22 % z urinom v sedmih dneh.

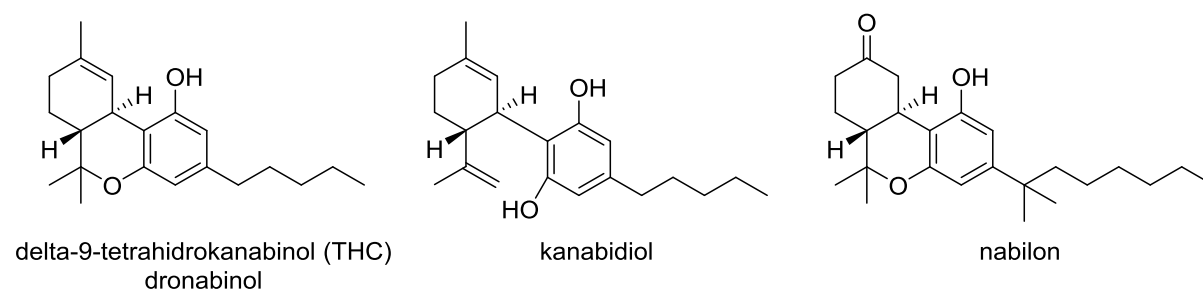
Le 5 % THC se izloči s fecesom v nespremenjeni obliki, ostalo v obliki metabolitov. Po peroralnem vnosu se 60 % THC izloči s fecesom, 24 % z urinom. THC se izloča dvofazno, $t_{1/2\alpha}$ znaša 4 ure, $t_{1/2\beta}$ pa 25-36 ur (10). Eliminacijski čas THC je podaljšan pri kroničnih uživalcih THC (16,17). Pri občasni uživalcih $t_{1/2\beta}$ znaša 30 ur, pri kroničnih uživalcih se čas izločanja THC podaljša na 5-13 dni (16). Pri kroničnih uživalcih lahko določimo karboksi-THC še do 25 dni po zadnjem vnosu (16). Blaga okvara jeter ne vpliva na izločanje THC, medtem ko srednja in huda okvara jeter podaljšata izločanje THC (10). Dronabinol se izloča dvofazno, in sicer $t_{1/2\alpha}$ znaša 4 ure, $t_{1/2\beta}$ pa 25-36 ur. Plazemski očistek znaša 200 mL/kg, vendar zelo variira zaradi kompleksne porazdelitve dronabinola (9).

Kanabidiol se izloča dvofazno, in sicer $t_{1/2\alpha}$ znaša 1,1-2,4 ure, $t_{1/2\beta}$ pa 56-61 ur. Večina metabolitov kanabidiola se izloča s fecesom, le manjši del z urinom. Pri osebah z blago okvaro jeter niso opazili bistvenih sprememb v hitrosti izločanju kanabidiola, pri osebah s srednjo in hudo okvaro jeter, se je AUC kanabidiola povečala za 2,5-5,2-krat (15).

Preglednica 3. Farmakokinetični parametri kanabinoidov.

	THC	kanabidiol	dronabinol	nabilon
$T_{\max}$	45-120 min	1,6-4,2 h 2,5-5 h	0,5-4 h	2 h
$t_{1/2\alpha}$ $t_{1/2\beta}$	4 h, 24-36 ur	1,1-2,4 h 56-61 h	4 h 25-36 h	2 h 35 h
V_D	3,5 L/kg	32 L/kg	10 L/kg	12,5 L/kg
plazemski očistek	11,8 L/h (Ž) 14,9 L/h (M)	2546-4741 L/h	0,2 L/kg	

4 FARMAKODINAMIKA



Slika 1. Strukturne formule THC, kanabidiola in nabilona.

4.1 Δ^9 -tetrahidrokanabinol

Mehanizem delovanja: THC (slika 1) je delni agonist receptorjev CB1 in CB2 (preglednica 3) (18).

Učinki: V nekliničnih raziskavah, predvsem na miših in podganah, so potrdili, da THC zaradi vezave na receptorje CB1 v možganih povzroča spremembo sproščanja

prenašalcev: dopamina, glutamata in gama-aminomaslene kisline (angl. *gamma-aminobutyric acid* – GABA) (19), zato lahko vpliva na modulacijo bolečine, sedacijo, spremembo razpoloženja (depresija ali euforia), stimulira apetit, deluje kot antiemetik in kot sredstvo za zmanjšanje spastičnosti, povzroča pa tudi katalepsijo in hipotermijo. THC poslabša nekatere kognitivne funkcije pri podganah: učenje, spomin (predvsem kratkoročni), upočasni motoriko, poslabša koordinacijo gibanja, podaljša reakcijski čas. Poleg tega je THC bronhodilatator, vazodilatator, povzroča tahikardijo, zmanjša intraokularni tlak, deluje kot antioksidant, zmanjša občutek srbenja. Prek vezave in sledeče aktivacije receptorjev CB2 zmanjša vnetje in bolečino. THC je tudi alosterični modulator opioidnih receptorjev μ in δ (20) ter preprečuje rast glioblastomov in tumorjev trebušne slinavke v razmerah *in vitro* in na živalskih modelih, vendar lahko deluje tudi protumorigeno (21).

Zdravilo Sativex, ki vsebuje THC in kanabidiol rastlinskega izvora, se lahko predpisuje za blaženje spastičnosti pri multipli sklerozi (10). Ideja za kombinirano zdravilo izvira iz spoznanj, da kanabidiol preprečuje nekatere učinke THC, npr. sedacijo in tahikardijo. Sočasno jemanje THC in kanabidiola pa povečuje analgetični in antiemetični učinek. Učinki niso le posledica tekmovanja za iste receptorje, kanabidiol tudi preprečuje razgradnjo THC v aktivni metabolit, 11-hidroksi-kanabidiol, ki učinkuje psihotropno (22).

4.2 Nabilon (Cesamet)

Mehanizem delovanja: nabilon je sintetični kanabinoid z drugačno strukturo kot THC (slika 1), vendar je močnejši agonist kanabinoidnih receptorjev CB1 in CB2 kot THC (preglednica 3) (13).

Učinki: nabilon ima kompleksno delovanje na osrednji živčni sistem. Povzroča antiemetični učinek preko vezave na kanabinoidni receptor CB1. Nabilon je zdravilna učinkovina, ki bi se lahko zlorabljala in lahko povzroča odvisnost. Osebe, ki prejemajo nabilon, lahko postanejo evforične, anksiozne, depresivne, dobijo napade panike in postanejo paranoične. Nabilon lahko povzroči tudi kognitivne motnje, motnje spomina, manjšo sposobnost samokontrole, impulzivno vedenje, spremembe v dojemanju resničnosti (prisluhi, prividi, napačno percepcijo predmetov in časa). Učinki so bolj izraženi pri višjih odmerkih, vendar lahko pride do psihotičnih reakcij tudi pri jemanju nižjih terapevtskih odmerkov (13).

Nabilon je indiciran za preprečevanje slabosti in bruhanja, ki ju povzroča kemoterapija, in se ju ne more omiliti s konvencionalnimi zdravili. Odmerja se po 1-2 mg dvakrat dnevno (13).

4.3 Dronabinol (Marinol)

Mehanizem delovanja: dronabinol je sintetični kanabinoid, (-)-trans- Δ^9 -THC (slika 1), in je agonist kanabinoidnih receptorjev CB1 in CB2 (preglednica 4) (9).

Učinki: Dronabinol ima tako kot nabilon antiemetični učinek. Poleg tega pa spodbuja apetit, zmanjša občutek bolečine ter povzroči motnje čustvovanja in kognitivne motnje.

Dronabinol je indiciran za preprečevanje slabosti in bruhanja, ki ju povzroča kemoterapija, in se ju ne more omiliti s konvencionalnimi zdravili ter za spodbujanje apetita pri kahektičnih osebah. Odmerjanje: od 2,5-15 mg/m² 4-6-krat dnevno (9). Uporablja pa se lahko tudi za zdravljenje centralne in nevrotske bolečine (23).

4.4 Kanabidiol

Mehanizem delovanja: Z razliko od THC zaenkrat še ni dokazov, da bi kanabidiol (slika 1) povzročal učinke preko vezave na receptorje CB1 (24). Samo v eni raziskavi so dokazali, da v visokih koncentracijah (>10 µM) deluje kot delni agonist kanabinoidnega receptorja CB1 (25). Druga raziskava pa je pokazala, da je inverzni agonist receptorja GPR55 (26). Kanabidiol lahko posredno vpliva na endokanabinoidni sistem in poveča njegovo aktivnost s tem, da preprečuje privzem endokanabinoida anandamida in preprečuje njegovo encimsko razgradnjo ter s tem poveča in podaljša njegovo učinkovanje. Kanabidiol preprečuje privzem adenoizina, deluje kot pozitivni modulator serotonininskih receptorjev in receptorjev za glicin (27).

Podatkovna baza farmakoloških receptorjev IUPHAR ga uvršča med negativne alosterične modulatorje kanabinoidnega receptorja CB1 (28), kar pomeni, da ne tekmuje s THC in endogenimi kanabinoidi za ortosterično vezavno mesto na receptorju CB1. Dokazali so, da se kanabidiol veže na alosterično vezavno mesto na kanabinoidnem receptorju CB1 (29). Pozitivni alosterični modulatorji povečajo moč in učinkovitost ortosteričnih ligandov, sami pa nimajo intrinzične učinkovitosti. Negativni alosterični modulatorji ne preprečijo vezave ortosteričnih ligandov na njihovo vezavno mesto na receptorju, zmanjšajo pa njihovo učinkovitost.

Učinki: V nekliničnih raziskavah so dokazali, da kanabidiol deluje protivnetno, analgetično in anksiolitično. Učinki so posledica aktivacije receptorja TRPV2 (30.31). Učinkuje podobno kot kapsaicin, vendar brez prehodnega prekomernega draženja, kar je posebno učinkovito pri nevrotski bolečini. Kanabidiol je agonist serotoninškega receptorja 5-HT1A in zaradi tega lahko vpliva na izboljšanje razpoloženja, deluje kot anksiolitik in izboljša kognitivne učinke.

V treh kliničnih študijah se je kljub do sedaj neznanemu mehanizmu protiepileptičnega delovanja (32-34) izkazal za učinkovitega, zato je leta 2018 dobil dovoljenje za promet kot dodatno zdravilo za preprečevanje epileptičnih napadov pri sindromu Charlotte Dravet in sindromu Lennox-Gastaut. Odmerjanje: postopno do končnega odmerka 10-20 mg/kg (15).

Preglednica 4. *Mehanizem delovanja kanabinoidov na posamezne receptorje, afiniteta do teh receptorjev izražena kot pD_2 oz pK_i ter vrsta, pri kateri so določili funkcijske parametre (povzeto po 28 in 35).*

	CB1	CB2	GPR55	GPR18	TRPV2	TRPV3
THC	Delni agonist 7,3-7,4 (človek)	Delni agonist 7,1-7,5 (človek)	Agonist 8,1 (človek)	Agonist 6,0 (človek)	Aktivator 4,9 (podgana)	
kanabidiol	Negativni alosterični modulator (človek)		Antagonist 6,3-6,5 (človek)	Delni agonist 4,3 (človek)	Aktivator 5,4 (podgana) 4,5 (človek)	Aktivator 5,4 (podgana)
nabilon	agonist 8,4 (človek)	agonist 8,2 (človek)				
dronabinol	agonist 8,54 (človek)	agonist 8,48 (človek)	n.p.* 4,85 (človek)		aktivator 4,85 (podgana)	

* n.p. - ni podano, ker afiniteta izvira iz vezavnih in ne funkcijskih študij.

5 SKLEP

Kanabinoidi delujejo na kanabinoidne receptorje v nanomolarnem koncentracijskem območju. Pri "rekreativni" uporabi so le-te znatno presežene, zato je potrebno upoštevati, da kanabinoidi v teh koncentracijah delujejo tudi prek drugih efektorskih sistemov, ki jih je še potrebno raziskati. Drug omejujoč dejavnik je, da natančnega mehanizma delovanja npr. kanabidiola še ne poznamo.

Akutna letalna doza kanabinoidov je zelo visoka, biološka uporabnost kanabinoidov pa majhna, zato je potrebno razviti farmacevtske oblike, ki bi omogočale, da se izognejo metabolizmu prvega prehoda. Zaradi izrazite topnosti v maščobah se kopičijo v telesu. Večina kanabinoidov inhibira encime CYP. Če jih uporabniki uporabljajo hkrati z drugimi zdravilnimi učinkovinami, npr. kanabidiol kot dodatno zdravilo pri sindromu Charlotte Dravet, je potrebno preveriti, če se antiepileptični učinek kanabidiola lahko pripiše kanabidiolu ali je zgolj posledica povišane plazemske koncentracije drugih hkrati prejemajočih zdravil, npr. benzodiazepinov ali njihovih aktivnih metabolitov.

Fitokanabinoidi so rastlinskega izvora in se že od antike naprej uporabljajo tudi v medicinske namene. Kljub temu pa kanabinoide rastlinskega izvora vsebujeta le dve zdravili: Sativex, ki vsebuje THC in kanabidiol, ter Epidiolex, ki vsebuje le kanabidiol. Obe zdravili že imata dovoljenje za promet. Prvo v večini držav EU, drugo v ZDA. Druge fitokanabinoide se uporablja le kot farmakološka orodja oz. se jih preizkuša kot snovi z morebitnim zdravilnim učinkom. Tudi če je preiskovana snov naravnega (rastlinskega) izvora in ima dokazane biološke učinke, moramo uporabnost za zdravljenje in sprejemljivo varnost za bolnike dokazati v nekliničnih preizkušanjih in kliničnih študijah, dovoljenje za promet pa mora izdati ustrezen regulativni organ.

6 LITERATURA

1. Gaoni Y, Mechoulam R. Isolation, structure and partial synthesis of an active constituent of hashish. *J Am Chem Soc.* 1964; 86: 1646-7; Howlett AC. Pharmacology of cannabinoid receptors. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 1995; 35:607-34.
2. Devane WA, Hanus L, Breuer A, Pertwee RG, Stevenson LA, Griffin G, Gibson D, Mandelbaum A, Etinger A, Mechoulam R. Isolation and structure of a brain constituent that binds to the cannabinoid receptor. *Science.* 1992; 258: 1946-9.
3. Di Marzo V, De Petrocellis L, Bisogno T. The biosynthesis, fate and pharmacological properties of endocannabinoids. *Handb Exp Pharmacol.* 2005; 168: 147-85.
4. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction. Medical use of cannabis and cannabinoids. Questions and answers for policymakers. Publications office of the European Union Luxemburg 2018.
5. Čufar A. Regulatorni vidik predpisovanja kanabinoidov. *Farm Vestn* 2016; 67: 91-5.
6. Huestis M. Human Cannabinoid Pharmacokinetics *Chem Biodivers.* 2007; 4: 1770-1804.
7. Oberbarnscheidt T, Miller NS. Pharmacology of Marijuana. *J Addict Res Ther.* 2017; S11: 012.
8. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/018651s029lbl.pdf. dostop 29.04.2019.
9. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/paediatric-investigation-plans/emea-000181-pip01-08-m03>. dostop 29.04.2019.
10. Huestis MA. Human cannabinoid pharmacokinetics. *Chem Biodives.* 2007; 4: 1770-1804.
11. Schwoppe DM, Karschner EL, Gorelick DA, Huestis MA. Identification of Recent Cannabis Use: Whole-Blood and Plasma Free and Glucuronidated Cannabinoid Pharmacokinetics following Controlled Smoked Cannabis Administration. *Clin Chem.* 2011; 57: 1406-14.
12. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/210365lbl.pdf. dostop 29.04.2019
13. Nahler, G., et al., A Conversion of Oral Cannabidiol to Delta9-Tetrahydrocannabinol Seems Not to Occur in Humans. *Cannabis and Cannabinoid Research.* 2017; 2: 81-6.
14. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2006/018677s011lbl.pdf. dostop 29.4.2018.
15. Hawksworth, G. and K. McArdle, Metabolism and pharmacokinetics of cannabinoids. The Medicinal Uses of Cannabis and Cannabinoids. Pharmaceutical Press, London, 2004: p. 205-228.
16. Grotenhermen F. Clinical Pharmacokinetics of Cannabinoids, *Journal of Cannabis Therapeutics.* 2003; 3; 3-51.
17. Herkenham M¹, Lynn AB, Johnson MR, Melvin LS, de Costa BR, Rice KC. Characterization and localization of cannabinoid receptors in rat brain: a quantitative in vitro autoradiographic study. *J Neurosci.* 1991; 11: 563-83.
18. Fonseca BM, Costa MA, Almada M, Correia-da-Silva G, Teixeira NA. Endogenous cannabinoids revisited: a biochemistry perspective. *Prostaglandins & other lipid mediators.* 2013; 102-103: 13-30.
19. Munro S, Thomas KL, Abu-Shaar M. Molecular characterization of a peripheral receptor for cannabinoids. *Nature.* 1993; 365: 61-5.
20. Skaper SD, Buriani A, Dal Toso R, et al. Amide palmitoylethanolamide and cannabinoids, but not anandamide, are protective in a delayed postglutamate paradigm of excitotoxic death in cerebellar granule neurons. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America.* 1996; 93: 3984-3989.
21. Russo EI, Guy GW. A tale of two cannabinoids: the therapeutic rationale for combining tetrahydrocannabinol and cannabidiol. *Med Hypotheses.* 2006; 66: 234-40.
22. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/paediatric-investigation-plans/dronabinol>. dostop 29.4.2019.
23. Costa B, Giagnoni G, Franke C, Trovato AE, Colleoni M. Vanilloid TRPV1 receptor mediates the antihyperalgesic effect of the nonpsychoactive cannabinoid, cannabidiol, in a rat model of acute inflammation. *Br J Pharmacol.* 2004; 143: 247-50.
24. McPartland, J.M., et al., Are cannabidiol and Δ9-tetrahydrocannabinol negative modulators of the endocannabinoid system? A systematic review. *British Journal of Pharmacology*, 2015. 172(3): p. 737-753.
25. Ryberg E, Larsson N, Sjogren S, et al. The orphan receptor GPR55 is a novel cannabinoid receptor.

- Br J Pharmacol. 2007; 152: 1092–1101.
26. https://www.who.int/medicines/access/controlled-substances/5.2_CBD.pdf. dostop 29.4.2019
 27. <http://www.guidetopharmacology.org/GRAC/FamilyDisplayForward?familyId=13>. dostop 29.4.2019.
 28. Laprairie RB, Bagher AM, Kelly ME, Denovan-Wright EM. Cannabidiol is a negative allosteric modulator of the cannabinoid CB1 receptor. *Br J Pharmacol*. 2015; 172: 4790-805.
 29. Fasinu S, Phillips S, El-Sohly , MA, Walker LA. Current status and prospects for cannabidiol preparations as new therapeutic agents. *Pharmacotherapy*. 2016; 36: 781–96.
 30. Qin N, Neeper MP, Liu Y, Hutchinson TL, Lubin ML, Flores CM. TRPV2 is activated by cannabidiol and mediates CGRP release in cultured rat dorsal root ganglion neurons. *J. Neurosci*. 2008; 28: 6231–8.
 31. Devinsky O, Cross JH, Wright S. Trial of Cannabidiol for Drug-Resistant Seizures in the Dravet Syndrome. *N Engl J Med*. 2017;377: 699-700.
 32. Devinsky O, Patel AD, Thiele EA, Wong MH, Appleton R, Harden CL, Greenwood S, Morrison G, Sommerville K; GWPCARE1 Part A Study Group. Randomized, dose-ranging safety trial of cannabidiol in Dravet syndrome. *Neurology*. 2018; 90: e1204-11.
 33. Devinsky O, Patel AD, Cross JH, Villanueva V, Wirrell EC, Privitera M, Greenwood SM, Roberts C, Checketts D, VanLandingham KE, Zuberi SM; GWPCARE3 Study Group. Effect of Cannabidiol on Drop Seizures in the Lennox-Gastaut Syndrome. *N Engl J Med*. 2018; 378: 1888-97.
 34. <http://drugcentral.org/dostop> 17.5.2019.

INTERAKCIJE KANABINOIDOV Z ZDRAVILI

Prof. dr. Lucija Peterlin Mašič, mag. farm.

Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmacijo

Povzetek

Istočasna izpostavljenost THC (delta-9-tetrahidrokanabinolu) in/ali CBD (kanabidiolu) z drugimi učinkovinami lahko vodi do interakcij, ki imajo vpliv na učinkovitost in varnost zdravljenja. Kanabinoidi se praviloma uporabljajo skupaj z drugimi učinkovinami, zato je razumevanje klinično pomembnih interakcij relevantno. Obstaja potencial za klinično pomembno zvišanje koncentracij THC pri posameznikih, ki imajo zmanjšano funkcijo encimov CYP2C9 in/ali CYP3A4 ter za klinično pomembno zvišanje koncentracij CBD pri posameznikih z zmanjšano funkcijo encimov CYP2C19 in/ali CYP3A4. Po eni strani so tveganja za interakcije med kanabinoidi in učinkovinami večja pri starostnikih, po drugi strani pa pri učinkovinah z ozkim terapevtskim oknom (npr. varfarin) ter induktorjih in zaviralcih metaboličnih encimov. Prav tako vplivata na tveganje za interakcije med kanabinoidi in učinkovinami način aplikacije kanabinoidov ter odmerki. V realnosti so interakcije med kanabinoidi in učinkovinami kompleksne in obstaja še veliko praznin v njihovem razumevanju in klinični pomembnosti. Trenutno lahko podamo le nespecifična priporočila o previdnosti, bolj specifičnih priporočil o klinično pomembnih interakcijah trenutno ni mogoče podati na osnovi podatkov, ki so na voljo.

Vsebina

- 1 UVOD
- 2 POVZETEK METABOLIZMA THC IN CBD
- 3 VPLIV UČINKOVIN NA METABOLIZEM CBD TER VPLIV CBD NA METABOLIZEM UČINKOVIN
- 4 INTERAKCIJA MED CBD IN ANTIEPILEPTIKI
 - 4.1 Interakcija med CBD in klobazamom pri zdravljenju trdovratnih epilepsij
 - 4.2 Interakcija med CBD in drugimi antiepileptiki
- 5 INTERAKCIJA MED KANABIDILOM IN VARFARINOM
- 6 INTERAKCIJA MED KANABIDILOM IN NESTEROIDNIMI ANTIREVMATIKI
- 7 SKLEP
- 8 LITERATURA

1 UVOD

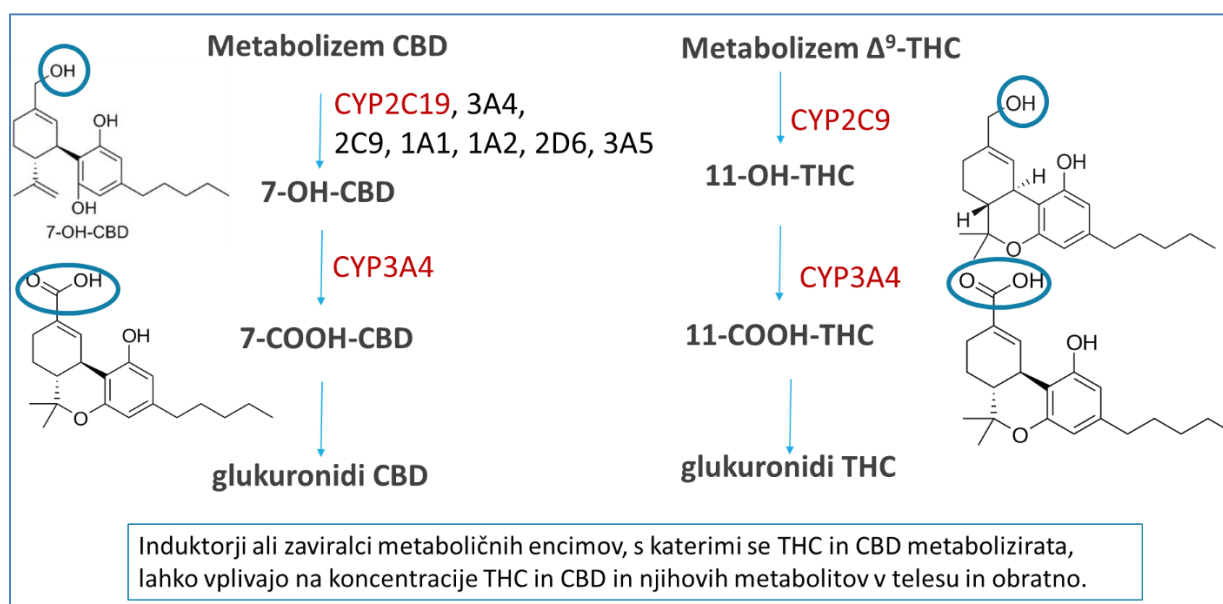
Čeprav je bilo narejenih zelo malo specifičnih študij o interakcijah med kanabinoidi in drugimi učinkovinami, pa v zadnjem času število znanstvenih objav narašča, kar kaže na aktualnost in pomembnost problematike (PubMed). Pri hkratnem uživanju pripravkov z delta-9-tetrahidrokanabinolom (THC) in/ali kanabidiolom (CBD) ter zdravil na recept lahko pride do medsebojnega delovanja (interakcij) med THC in/ali CBD ter učinkovinami, in sicer lahko pride do farmakokinetičnih ali farmakodinamičnih interakcij (1).

Pri farmakokinetičnih interakcijah kanabinoida neposredno vplivata na metabolizem druge učinkovine in na njeno koncentracijo v krvi ali obratno. Farmakodinamične interakcije pa se nanašajo predvsem na seštevanje zaviralnih učinkov THC in učinkovin na osrednji živčni sistem, predvsem pri učinkovinah, ki zaviralno delujejo na osrednje živčevje (npr. benzodiazepini, opiodi, antidepresivi, antipsihotiki in drugi). THC in CBD sta substrata ali zaviralca citokrom P450 encimskih poti, ki so pomembne pri presnovi pogosto predpisanih učinkovin. Obstajajo tudi farmakokinetične in predvsem farmakodinamične interakcije med obema kanabinoidoma in tudi z ostalimi kanabinoidi, ki pa jih v prispevku ne obravnavamo (1).

2 POVZETEK METABOLIZMA THC IN CBD

Oksidativni metabolizem nepsihoaktivnega kanabidiola (CBD) je kompleksen. Metabolizem je odvisen od načina aplikacije, zanj je značilna tudi visoka variabilnost med posamezniki. Primarno se metabolizira v jetrih, kjer se hidroksilira na številnih mestih v molekuli. Primarno se metabolizira z encimom CYP2C19 do 7-hidroksi-kanabidiola (7-OH-CBD) in nato s CYP3A4 do karboksilnega metabolita (7-COOH-CBD), ki se nato glukuronidira predvsem z UGT1A7, UGT1A9, in UGT2B7 (slika 1) (2). Po večkratnem odmerjanju ima metabolit kanabidiola 7-OH-CBD 38% manjšo površino pod krivuljo (AUC) v primerjavi s samim kanabidiolom. Karboksilatni metabolit 7-COOH-CBD ima približno 40-krat večji AUC kot sam kanabidiol. Pri visokih odmerkih kanabidiola se predvideva, da so nastali metaboliti prisotni v zadostnih koncentracijah, da lahko izzovejo potencialne biološke učinke. Študije o potencialnem delovanju metabolitov kanabidiola so zelo omejene in zaenkrat še nimamo ustreznih podatkov o delovanju predvsem 7-OH-CBD metabolita v organizmu, tako še ni znano ali k biološkim učinkom kanabidiola prispeva tudi kateri od njegovih metabolitov (2-4).

THC se podobno kot CBD obsežno metabolizira v jetrih do številnih oksidativnih metabolitov, med katerimi je najpomembnejši 11-hidroksi metabolit THC (11-OH-THC), za katerega se predvideva, da je celo bolj psihoaktiven od samega THC. THC se primarno oksidira najprej s CYP2C9 do hidroksi-THC metabolita (11-OH-THC), ta pa se naprej oksidira s CYP3A4 do karboksi-THC metabolita (11-COOH-THC), ki se v obliki glukuronidov izloči iz organizma (slika 1). Istočasno uživanje hrane, bogate z maščobami, lahko poveča C_{max} za 5-krat, AUC za 4-krat in zniža celokupno variabilnost v primerjavi s stanjem na tešče pri zdravih prostovoljcih (2).



Slika 1. Povzetek dela oksidativnega metabolizma THC in CBD. Z rdečo barvo so navedeni encimi, ki so primarno odgovorni za metabolizem CBD in THC. 7-OH-CBD je 7-hidroksi-CBD ter 7-COOH-CBD je 7-karboksi-CBD.

3 VPLIV UČINKOVIN NA METABOLIZEM CBD TER VPLIV CBD NA METABOLIZEM UČINKOVIN

Kanabidiol je substrat za encima CYP2C19 in CYP3A4. Istočasno jemanje učinkovin, ki so zaviralci obeh citokromov, lahko zveča plazemske koncentracije kanabidiola, kar lahko pomeni večje tveganje za neželene učinke. Smotno je zmanjšanje odmerka kanabidiola v primeru istočasne uporabe z zaviralci obeh citokromov CYP2C19 in CYP3A4. CBD je zaviralec CYP2C19 v nizkem μM območju, zato velja previdnost pri kombiniranju visokih odmerkov CBD in substratov CYP2C19. Pri kombinacijah visokih odmerkov CBD in učinkovin, ki so substrati CYP2C19, je treba ustrezno zmanjšati odmerek učinkovine. Zaenkrat ni zadostnih kliničnih podatkov, da bi lahko določili odmerek CBD, ki predstavlja tveganje za potencialne interakcije (3,5,6).

Kanabidiol je tudi zaviralec CYP2C8 in CYP2C9 ter induktor in zaviralec CYP1A2 in CYP2B6. Kanabidiol zavira tudi uridin 5'-difosfo-glukuronoziltransferazo (UGT) encima UGT1A9 in UGT2B7. Zaviralno delovanje na CYP2C9 je relevantno pri višjih odmerkih CBD (npr. pri zdravljenju trdovratnih epilepsij) (poglavje 3.1). Odmerek CBD in terapevtski indeks učinkovin, ki so substrati CYP2C9, sta pomembna pri oceni tveganja za to interakcijo. CYP2C9 in CYP2C19 sta odgovorna za metabolizem mnogih antiepileptikov, nesteroidnih antirevmatikov, varfarina in diazepamov. Poleg tega sta oba encima polimorfna. Posamezniki z manj aktivno obliko so bolj dovzetni za interakcije (3).

Istočasna uporaba induktorjev CYP2C19 in CYP3A4 lahko vodi do znižanih koncentracij kanabidiola v plazmi, kar lahko zmanjša njegovo učinkovitost. Rifampicin, ki je induktor CYP3A4, posledično signifikantno zniža plazemske koncentracije kanabidiola. Medtem ko ketokonazol, ki je znan zaviralec CYP3A4,

skoraj podvoji plazemske koncentracije kanabidiola. Srednje močan zaviralec CYP3A4 omeprazol, ki je zaviralec protonske črpalke, bistveno ne spremeni farmakokinetike kanabidiola. Trenutne ne-klinične in klinične študije kažejo, da THC ne interagira s substrati CYP3A4. CBD je zaviralec CYP3A4 in CYP3A5 ($IC_{50} = 11,7$ in $1,65 \mu M$), vendar trenutni klinični podatki kažejo, da interakcija ni klinično pomembna. Na splošno lahko napovemo možne interakcije med kanabinoidi in učinkovinami glede na zaviranje ali indukcijo številnih citokromov, ne moremo pa napovedati učinkov teh interakcij (7).

Kanabidiol lahko tudi tvori interakcije *in vitro* s P-glikoproteinom, ki je odgovoren za efluks številnih učinkovin in na ta način potencialno vpliva na farmakokinetiko protirakovinskih učinkovin (3).

4 INTERAKCIJA MED CBD IN ANTIEPILEPTIKI

4.1 Interakcija med CBD in klobazamom pri zdravljenju trdovratnih epilepsij

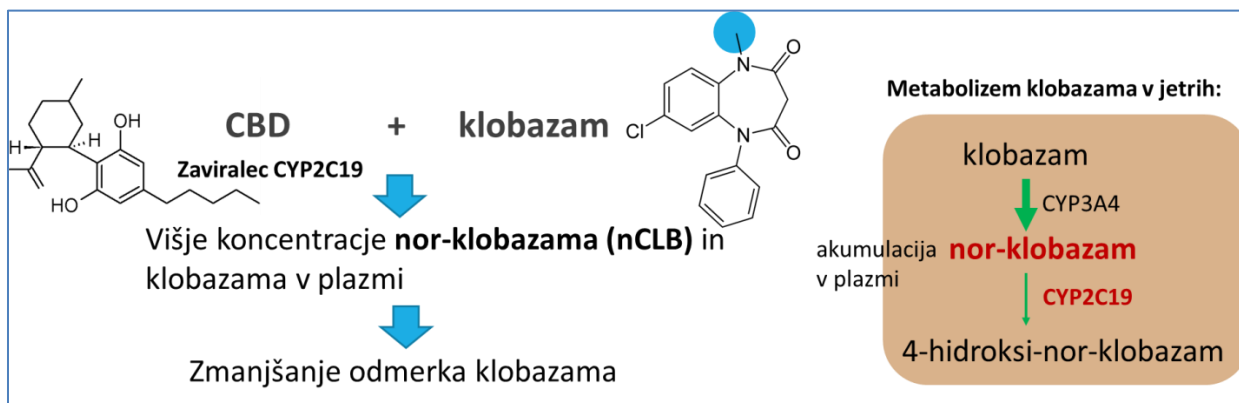
Največ kliničnih študij interakcij med kanabinoidi in učinkovinami je bilo narejenih prav na skupini antiepileptikov. Klobazam se *N*-demetilira v jetrih s CYP3A4 do biološko aktivnega nor-klobazama, ki se nato oksidira s CYP2C19 do 4-hidroksi-nor-klobazama. Ob istočasni uporabi visokih odmerkov CBD zaradi zaviralnega delovanja na CYP2C19 pride do akumulacije predvsem nor-klobazama (nCLB) in tudi klobazama v plazmi (slika 2). Pri istočasni terapiji s klobazamom in kanabidiolom pride tako do bioaktivacije klobazama z demetiliranjem do biološko aktivnega metabolita nCLB in do zaviranja njegovega nadaljnjega metabolizma do hidroksi metabolita nCLB. Za metabolizem klobazama sta odgovorna predvsem citokroma CYP3A4 in CYP2C19, ki sta prav tako ključna pri metabolizmu kanabidiola (8).

Klinični podatki o zmanjšanem metabolizmu klobazama ob istočasni uporabi visokih odmerkov kanabidiola:

- CBD (5-25 mg/kg/dan oralno) zviša plazemske koncentracije klobazama za $60\% \pm 80\%$ ter njegovega metabolita nCLB za $500\% \pm 300\%$. To omogoča zmanjšanje začetnih klasičnih odmerkov klobazama 1 mg/kg telesne mase/dan pri večini bolnikov in na ta način se zmanjša tveganje za neželene učinke (8);
- CBD (5-50 mg/kg/dan oralno; Epidiolex) poviša serumske koncentracije nCLB (9);
- ter CBD (5, 10, 20 mg/kg/dan oralno) poviša koncentracije nCLB za približno dvakrat (10).

Klobazam je bil edini antiepileptik, kjer so bile koncentracije izven terapevtskega območja. Predvsem so se klinično pomembno povišale koncentracije nCLB, zato je bilo potrebno prilagoditi odmere klobazama. V klinični študiji, kjer so pri zdravih prostovoljcih aplicirali 20 mg/kg/dan kanabidiola istočasno s klobazamom, je prišlo do zvišanja AUC aktivnega metabolita kanabidiola (7-OH-CBD) za 47% ter zvišanja AUC aktivnega metabolita klobazama (nor-klobazam) za 3-krat. Pri pacientih, ki se

istočasno zdravljenje s kanabidiolom in klobazamom, se priporoča predvsem spremljanje koncentracij njegovega metabolita nor-klobazama (nCLB) (8-10).



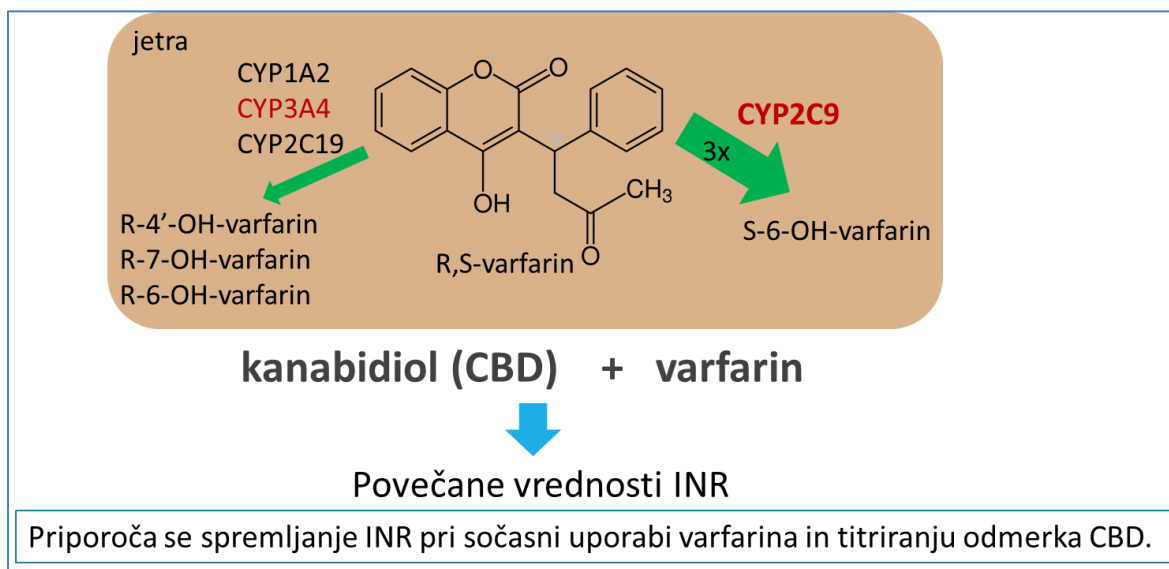
Slika 2. Predstavitev interakcije med klobazamom in kanabidiolom.

4.2 Interakcija med CBD in drugimi antiepileptiki

CBD statistično značilno poviša plazemske koncentracije tudi drugih antiepileptikov kot so rufinamid, topiramat, zonisamid in eslikarbazepin. Pri kombinaciji valproata in CBD je treba spremljati jetrne teste (kombinacija namreč poveča vrednosti alanin aminotransferaze (ALT) in/ali aspartat aminotransferaze (AST)). CBD povzroči od odmerka odvisno povečanje vrednosti jetrnih transaminaz. V klinični študiji se je tako pojavilo zvečanje serumskih transaminaz tipično v prvih dveh mesecih po uvedbi zdravljenja. V nekaterih primerih je bilo zvečanje transaminaz prisotno tudi do 18 mesecev po uvedbi terapije, predvsem pri pacientih, ki so istočasno jemali valproat. Transaminaze so se znižale na normalno vrednost pri dveh tretjinah pacientov ob ukinitvi zdravljenja s CBD ali zmanjšanju odmerka in/ali ukinitvi valproata. V tretjini primerov so se zvečane transaminaze povrnila na normalno vrednost s kontinuirano terapijo s CBD brez zmanjšanja odmerka. Predvsem predstavlja tveganje za zvišanje transaminaz sočasno jemanje valproata in klobazama s CBD. Sočasno jemanje klobazama tudi lahko povzroči zvišanje transaminaz, vendar do manjše mere kot sočasno jemanje z valproatom. Pri pacientih, ki so bili zdravljeni s CBD, je bila v primeru kombinacije valproata in klobazama incidenca zvišanja vrednosti ALT za več kot trikrat pri 30%, 21% pri pacientih, ki so jemali valproat (brez klobazama), 4% pri pacientih, ki so jemali klobazam, in 3% pri pacientih, ki niso jemali klobazama ali valproata. Priporoča se prilagoditev odmerka valproata ali klobazama v primeru zvečanja jetrnih transaminaz (9).

5 INTERAKCIJA MED KANABIDILOM IN VARFARINOM

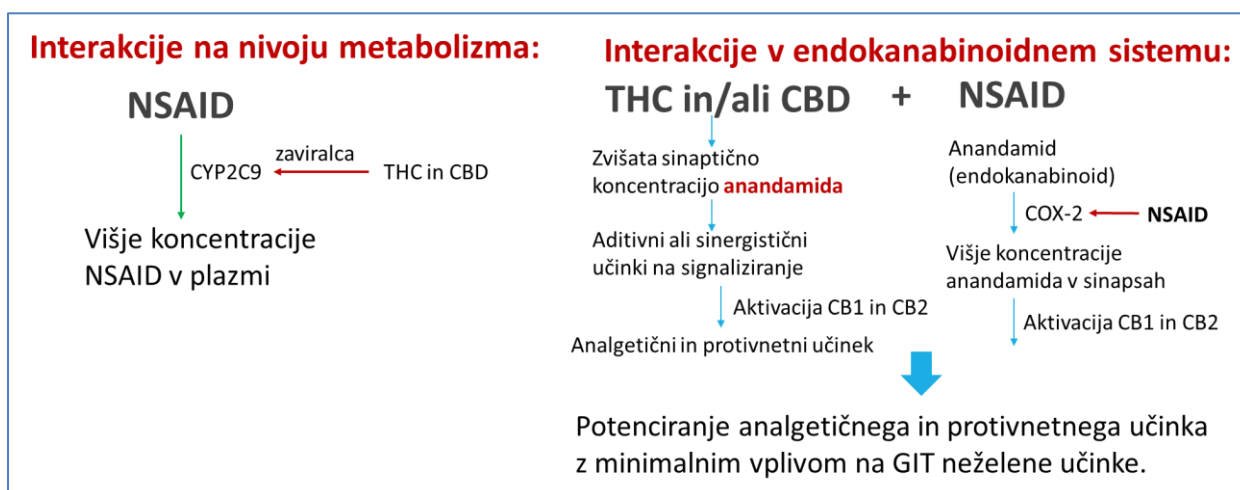
Varfarin je znana učinkovina z ozkim terapevtskim oknom. (S)-varfarin se 3-krat hitreje metabolizira kot (R)-enantiomer. (S)-varfarin se pretežno metabolizira s CYP2C9, katerega zaviralec je tudi kanabidiol (slika 3). Pri sočasnem jemanju lahko pride do klinično pomembnega povišanja plazemskih koncentracij varfarina, kar zahteva prilagoditev in zmanjšanje odmerka varfarina ter spremljanje INR (mednarodno normirano razmerje) (11,12).



Slika 3. Predstavitev interakcije med CBD in varfarinom.

6 INTERAKCIJA MED KANABIDILOM IN NESTEROIDNIMI ANTIREVMATIKI

Mnogi nesteroidni antirevmatiki se metabolizirajo s citokromom CYP2C9, katerega zaviralca sta THC in CBD, zato lahko ob istočasni uporabi pride do povišanja plazemskih koncentracij tistih nesteroidnih antirevmatikov, ki se metabolizirajo s tem encimom. Poleg farmakokinetičnih interakcij so možne tudi farmakodinamične interakcije, ki so jih dokazali predvsem *in vitro* in ni jasno ali so relevantne tudi *in vivo* (slika 4). Lahko pride do potenciranja analgetičnih in protivnetnih učinkov kanabinoidov zaradi zaviralnega delovanja NSAID na encim COX-2 ter posledično zvišanja koncentracij endogenega kanabinoida anandamida v sinapsi (13).



Slika 4. Predstavitev interakcij med kanabidiolom in nesteroidnimi antirevmatiki.

7 SKLEP

Pacienti morajo biti seznanjeni, da istočasna izpostavljenost THC in/ali CBD z drugimi učinkovinami lahko vodi do interakcij, ki imajo lahko vpliv na učinkovitost in varnost zdravljenja. Pri standardiziranem zdravilu s kanabisom (Sativex®) so uspeli dokazati, da so koncentracije THC in CBD v krvi prenizke, da bi prišlo do relevantnih interakcij z drugimi učinkovinami. Pri višjih plazemskih koncentracijah CBD (kot je Epidiolex®) so bile nekatere interakcije potrjene. Nimamo zadostnih podatkov o tveganju pri istočasni uporabi kanabidiola in ostalih hepatotoksičnih učinkovin. Istočasna uporaba učinkovin, ki zaviralno delujejo na centralni živčni sistem (npr. etanola), s kanabidiolom lahko zveča tveganje za sedacijo in somnolenco. Istočasna uporaba substratov CYP2C19 (npr. diazepam) s kanabidiolom poviša plazemske koncentracije učinkovin, ki se metabolizirajo s CYP2C19, in lahko poveča tveganje za neželene učinke. Treba je upoštevati možnost zmanjšanja odmerka učinkovitih substratov CYP2C19 (na primer klobazam), ko se istočasno jemljejo s kanabidiolom.

V realnosti so interakcije med kanabinoidi in učinkovinami kompleksne. Še vedno imamo premalo podatkov o signifikantnih interakcijah med kanabinoidi in učinkovinami, zato so priporočila o upoštevanju interakcij pomanjkljiva. Trenutno lahko zato podamo le nespecifična priporočila o previdnosti, bolj specifičnih priporočil o klinično pomembnih interakcijah pa trenutno ni mogoče podati. Priporoča se previdnost in spremljanje pacientov, ki uporabljajo kanabinoide in kanabis za zdravljenje, da se zagotovi ustrezna varnost, še posebej pri starostnikih s kroničnimi obolenji ali ledvičnimi in jetrnimi boleznimi.

8 LITERATURA

1. Rong C, Carmona NE, Lee YL et. al. Drug-drug interactions as a result of co-administering Δ^9 -THC and CBD with other psychotropic agents. *Expert Opin. Drug Safety* 2018; 17 (1): 51-54.
2. Hložek T, Uttlc DL, Kadeřábek L et. al., Pharmacokinetic and behavioural profile of THC, CBD, and THC+CBD combination after pulmonary, oral, and subcutaneous administration in rats and confirmation of conversion in vivo of CBD to THC. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2017; 27 (12): 1223-1237.
3. Full prescribing information for Epidiolex® (cannabidiol): https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/210365lbl.pdf (dostop 20.5.2019)
4. Ujváry I and Hanuš L. Human Metabolites of Cannabidiol: A Review on Their Formation, Biological Activity, and Relevance in Therapy. *Cannabis Cannabinoid Res.* 2016; 1 (1): 90-101.
5. Alsherbiny MA and Li CG. Medicinal Cannabis-Potential Drug Interactions. *Medicines* 2019; 6 (3): 1-12.
6. Jiang R, Yamaori S, Okamoto Y, et. al. Cannabidiol is a potent inhibitor of the catalytic activity of cytochrome P450 2C19. *Drug Metab Pharmacokinet.* 2013; 28(4):332-338.
7. Yamaori S, Ebisawa J, Okushima Y et. al. Potent inhibition of human cytochrome P450 3A isoforms by cannabidiol: role of phenolic hydroxyl groups in the resorcinol moiety. *Life Sci.* 2011; 88(15-16): 730-736.
8. Geffrey AL, Pollack SF, Bruno PL, Thiele EA. Drug-drug interaction between clobazam and cannabidiol in children with refractory epilepsy. *Epilepsia.* 2015; 56 (8):1246-51.
9. Gaston TE, Bebin EM, Cutter GR, Liu Y, Szaflarski JP; UAB CBD Program. Interactions between cannabidiol and commonly used antiepileptic drugs. *Epilepsia* 2017; 58 (9): 1586-1592.
10. Devinsky O, Patel AD, Thiele EA, et. al. GWPCARE1 Part A Study Group. Randomized, dose-ranging safety trial of cannabidiol in Dravet syndrome. *Neurology* 2018; 90(14):e1204-e1211.

11. Yamreudeewong W, Wong HK, Brausch LM, Pulley KR. Probable interaction between warfarin and marijuana smoking. *Ann Pharmacother*. 2009; 43 (7): 1347-1353.
12. Grayson L, Vines B, Nichol K, Szaflarski JP; UAB CBD Program. An interaction between warfarin and cannabidiol, a case report. *Epilepsy Behav Case Rep*. 2018; 9:10-11.
13. Devitt-Lee A. Cannabinoid Pharmaceutical interaction.
https://www.projectcbd.org/sites/projectcbd/files/downloads/cma_drug-interactions_0.pdf
(dostop 20.5.2019)

NOVI SINTETIČNI KANABINOIDI IN NJIHOVA ZLORABA

Prof. dr. Marija Sollner Dolenc, mag. farm.

Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmacijo

Povzetek

Sintetični kanabinoidi oz. sintetični agonisti kanabinoidnih receptorjev (SK) so v zadnjem desetletju postali najštevilčnejša skupina novih psihoaktivnih snovi (NPS). Glede na druge razrede NPS so sintetični kanabinoidi strukturno heterogeni; vendar pa jih večina deluje kot močni, visoko učinkoviti agonisti kanabinoidnih receptorjev tipa 1 in tipa 2 (CB1 in CB2). Prve generacije SK so razvili z namenom iskanja terapevtsko uporabnih agonistov in antagonistov kanabinoidnih receptorjev. Vendar zaenkrat poznamo le nabilon, edini sintetični agonist kanabinoidnih receptorjev, ki se uporablja v terapiji kot antiemetik. Kmalu pa so te spojine začeli zlorabljati v različnih pripravkih za kajenje kot legalne nadomestke za konopljo (npr. K2). Razen osnovnih farmakoloških profilov delovanja na receptorjih CB1 in CB2 je zelo malo znanega o akutnih ali kroničnih učinkih SK. Mnogi učinki SK so kvalitativno podobni učinkom (-)-trans- Δ^9 -tetrahidrokanabinola (THC), ki ga najdemo v konoplji. Za razliko od THC pa so z uporabo SK pogosto povezani resni neželeni učinki, vključno s kardiotoksičnostjo, nefrotoksičnostjo, nevrotoksičnostjo, lahko pa uporaba teh spojin vodi tudi v letalne izide. Razširjenost uporabe sintetičnih kanabinoidov je sicer nizka, vendar je njihova zmožnost povzročanja škode velika. V tem prispevku bo predstavljen pregled razvoja sintetičnih agonistov in antagonistov kanabinoidnih receptorjev, njihov potencial zlorabe in predvsem tudi nevarnost oz. tveganje, ki jih prinaša zloraba teh spojin za uporabnike.

Vsebina

1 UVOD

2 ZGODOVINA RAZVOJA SINTETIČNIH KANABINOIDOV

3 SINTETIČNI KANABINOIDI - NAJVEČJA SKUPINA NOVIH PSIHOAKTIVNIH SNOVI

4 NEŽELENI UČINKI SINTETIČNIH KANABINOIDOV IN TVEGANJE ZA ZASTRUPITEV

5 SKLEP

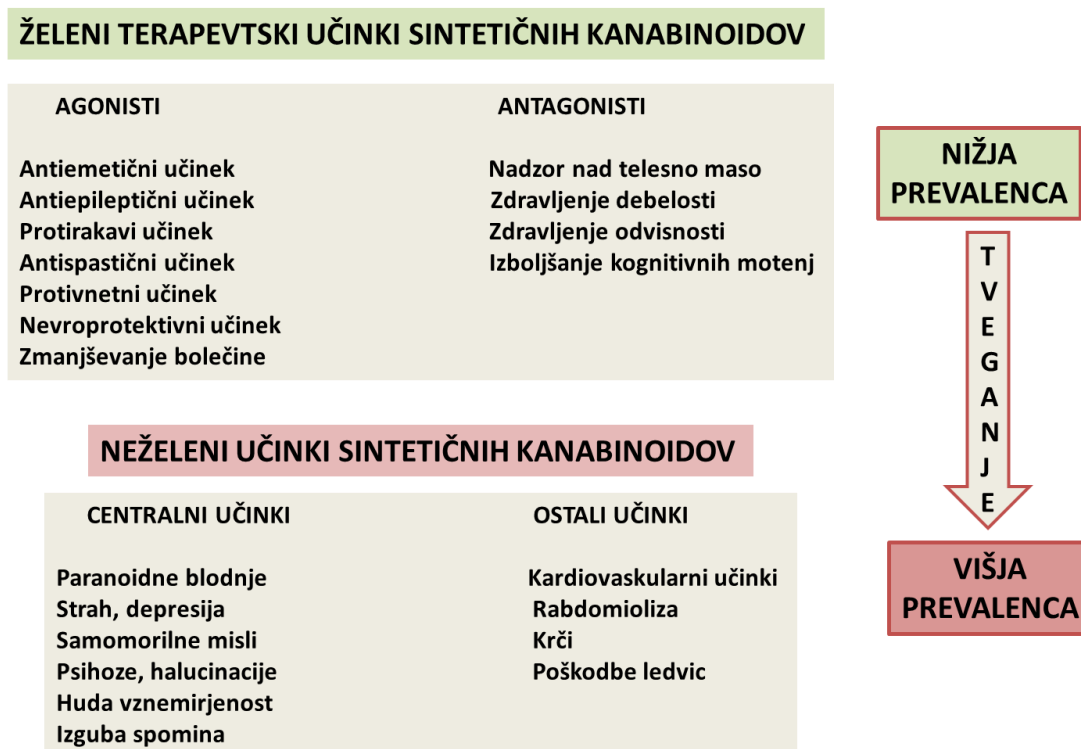
6 LITERATURA

1 UVOD

Sintetični agonisti kanabinoidnih receptorjev (običajno poimenovani "sintetični kanabinoidi", SK) so skupina v laboratoriju sintetiziranih snovi, ki posnemajo učinke THC, ki je primarno odgovoren za glavne psihoaktivne učinke konoplje (1). Tako kot THC se tudi sintetični kanabinoidi vežejo na kanabinoidne receptorje v telesu, kljub temu da je v večini primerov njihova kemijska struktura popolnoma drugačna (2,3). Sprva so te spojine sintetizirali zaradi želje po razvoju terapevtsko uporabnih analogov THC, kmalu pa so jih začeli tudi zlorabljati v različnih pripravkih za kajenje kot do tedaj še ne prepovedane nadomestke za konopljo (npr. Spice, K2) (4). So največja skupina novih psihoaktivnih snovi, ki jih spremlja Evropski center za spremljanje drog in zasvojenosti z drogami (EMCDDA) (5). Malo je znanega o tem, kako te snovi delujejo, in kakšni so škodljivi učinki za ljudi. Njihova uporaba oz. zloraba je že povzročila veliko resnih zastrupitev in celo smrti (6). Poleg tega, da so to praviloma polni agonisti na kanabinoidnih receptorjih CB1 in CB2, predpostavljajo, da imajo zaradi svojih kemijskih lastnosti mnogi podaljšan psihoaktivni učinek in se tudi v tem razlikujejo od THC (4). Vsaj za nekatere od teh snovi lahko trdimo, da vplivajo tudi na druge fiziološke funkcije v telesu, ki so, ali pa tudi ne, vezane samo na delovanje preko kanabinoidnih receptorjev. Zloraba teh spojin je resen javnozdravstveni in socialni problem po vsem svetu in zelo težko je ugotoviti, kateremu SK je bil izpostavljen uporabnik, s tem pa tudi vrednotenje škodljivih učinkov posameznega SK (7,8). Sintetične kanabinoide so sprva razvijali kot farmakološka orodja za proučevanje endokanabinoidnega sistema in kot nove učinkovine za zdravljenje od bolečine, epilepsije do rakavih obolenj, zdaj pa se sintetizirajo predvsem zaradi njihove možnosti zlorabe (9,10).

2 ZGODOVINA RAZVOJA SINTETIČNIH KANABINOIDOV

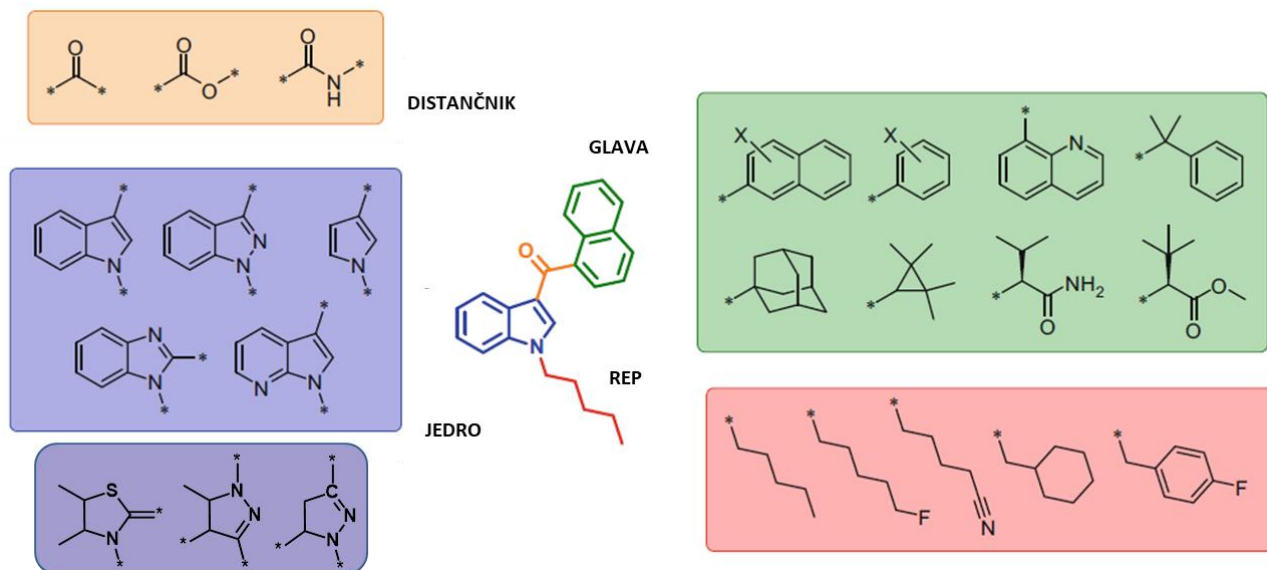
Leta 1964 je Raphael Mechoulam na Jeruzalemski univerzi Hebrew prvi izoliral THC iz hašiša (11). Skupaj s sodelavci je ugotovil kemijsko strukturo THC, izvedel delno sintezo THC ter pojasnil povezavo med strukturo in delovanjem za delovanje analogov THC v kanabinoidnem sistemu (10,11). Zaradi terapevtsko zanimivih učinkov THC so si znanstveniki od takrat naprej prizadevali pripraviti terapevtsko uporabne analoge THC z agonističnim delovanjem na receptorje CB, prav tako bi terapevtsko uporabnost imeli tudi antagonisti oz. inverzni agonisti z delovanjem v kanabinoidnem sistemu (slika 1) (10). Tako so leta 1974 v Pfizerju sintetizirali cikloheksilfenolno skupino spojin z namenom priprave protibolečinskih terapevtsko uporabnih učinkovin (CP 47 497-C-8, CP 55940) (9,10). V letu 1985 je Eli Lilly dobil dovoljenje za trženje nabilona kot antiemetika pri zdravljenju raka s kemoterapevtiki. Nabilon je še vedno edini sintetični agonist kanabinoidnih receptorjev, ki se uporablja v terapiji (9,10).



Slika 1. Najpomembnejši želeni in neželeni učinki sintetičnih kanabinoidov (prirejeno po 10).

V naslednjih letih so si raziskovalci zelo prizadevali, da bi pripravili skupino spojin, ki bi bila selektivna le za receptorje CB2 in zato ne bi izkazovala psihoaktivnih učinkov, povezanih z delovanjem na CB1. Temu sta se približali le skupini spojin pripravljene na Jeruzalemski univerzi Hebrew (npr. HU-210) leta 1988 in v letu 1994 naftoilindoli, ki jih je sintetiziral J. W. Huffman na Univerzi Clemson v Južni Karolini (JWH-018) (9,10,12). Čeprav je bila za spojino JWH-018 dokazana večja afiniteta za CB2, pa je razlika v afiniteti med obema receptorjema premajhna in so še vedno prisotni neželeni učinki, povezani z delovanjem na receptorje CB1 ($K_i = 3 \text{ nM}$, CB2; $K_i = 9 \text{ nM}$, CB1) (10). Skupini spojin JWH je sledila skupina AM, ki jo je pripravil A. Makriyannis in se od prve razlikuje v alkilnem fragmentu (AM-2201), ter hibridi med skupino JHW in AM: MAM-2201, AM694, N-metilpiperidini AM-2233 in AM-1220, ter benzoindoli AM679 in RCS-4 (9,10,12). Naslednja generacija spojin se je pojavila okoli leta 2012 in se od JWH skupine razlikuje po acilni substituciji, saj se namesto indola pojavita ciklopropil oz. adamantan (UR-144, AB-001) (9). Kmalu zatem pa sledijo spojine, kjer je karbonilna skupina JWH zamenjana s karboksi- oz. amidno skupino, kot osnovna obročna sistema pa se pojavita indazol in benzimidazol (PS-22, AKB-48, APICA) (12). Sledijo spojine podobne JWH, ki imajo na karbonilno skupino vezane aminokisline ali njihove derivate (AB-CHIMINACA, APP-FUBINACA) ali pa je 3-karbonilna skupina substituirana s kumilaminom (CUMYL-PICA, CUMYL-CHIMINACA, CUMYL-FUBINACA) (9,10,12). Predvsem za te zadnje skupine spojin je značilno, da vse izkazujejo večjo aktivnost napram receptorjem CB1 kot CB2, vendar so vrednosti EC_{50} za eno in drugo vrsto receptorjev še vedno v nanomolarnem območju (npr. CUMYL-PINACA: $EC_{50} = 2,3 \text{ nM}$ (CB1); $EC_{50} = 107 \text{ nM}$ (CB2)) (9). Namesto indazola in benzimidazola srečujemo pogosto tudi imidazolske derivate, celo tiazolske, karbazolske in gama-karbolinske derivate (9,12). Na sliki 2 so podrobneje predstavljeni

strukturni elementi, ki morajo biti prisotni v molekuli za agonistično delovanje na kanabinoidne receptorje (12).



Slika 2. Strukturni elementi, ki morajo biti prisotni v molekuli za agonistično delovanje na kanabinoidne receptorje, osnovna predstavljena spojina je JWH-018 (prirejeno po 12).

Poleg agonistov so skušali raziskovalci pripraviti tudi specifične antagoniste receptorjev CB1. Uspeh je v letu 2006 na tem področju dosegel z rimonabantom Sanofi-Aventis, saj je učinkovino začel tržiti za zniževanje prekomerne telesne mase, učinkovina pa je uspešno odpravljala težave metabolnega sindroma (10). Hkrati so učinkovino preizkušali tudi pri odvijanju in odvisnosti od konoplje, alkohola ter zdravljenja ateroskleroze (10). Žal je bila učinkovina zaradi neželenih učinkov umaknjena iz terapije že v letu 2008 zaradi izraženih depresije, strahu in samomorilnih misli (10). Poskusi, da bi razvili varnejše antagoniste CB1 za prej omenjene indikacije, so vodili v razvoj otenabanta, surinabanta ter drinabanta. Predvsem zadnjega želi Opiant Pharmaceuticals uvesti kot antidot pri zastrupitvi s sintetičnimi agonisti kanabinoidnih receptorjev (13).

3 SINTETIČNI KANABINOIDI - NAJVEČJA SKUPINA NOVIH PSIHOAKTIVNIH SNOVI

Z iskanjem novih agonistov in antagonistov kanabinoidnih receptorjev se je pojavilo veliko spojin, za katere je bilo potrjeno, da imajo podoben učinek kot konoplja oz. njena glavna psihoaktivna učinkovina THC (9,12). Tako je bilo samo vprašanje časa, kdaj se bodo te spojine začele zlorabljati, kdaj bodo nenevarno rastlinsko drogo popršili s sintetičnimi kanabinoidi in jo začeli prodajati kot legalen nadomestek za konopljo (3). Kljub številnim govoricam na internetnih forumih o rastlinskih mešanica za kajenje z močnim, konoplji podobnim učinkom sredi prejšnjega desetletja (potrjena prodaja K2 v letu 2004), so šele leta 2008 forenzični preiskovalci v Nemčiji in Avstriji določili JWH-018 v tovrstnih izdelkih, ki so se sprva imenovali K2, Spice, Spice Gold, Spice Silver, pojavljati pa so se začeli pod vedno novimi imeni, v njih pa so bili prisotni

različni vedno novi sintetični kanabinoidi (1,3,14). Ker so že leta 2009 v Nemčiji potrdili odvisnost in odtegnitvene simptome ob uživanju teh izdelkov (Spice Gold), so jih v nekaterih evropskih državah prepovedali, temu so naslednje leto sledili tudi v ZDA. Žal pa vse večjega števila novih sintetičnih kanabinoidov na tržišču in tudi njihove uporabe niso mogli preprečiti, kljub prvim letalnim izidom ob zlorabi teh novih psihoaktivnih snovi (K2, Nemčija, 2010) (1,3).

Evropski center za spremljanje drog in zasvojenosti z drogami tako sedaj nadzoruje uporabo že 179 novih sintetičnih kanabinoidov (podatek za leto 2017) (5). Mnoge izmed njih so države EU na predlog Sveta Evropske unije že uvrstile na liste prepovedanih drog, niso pa na listi prepovedanih drog različnih konvencij, ki urejajo legalnost drog, kar še vedno predstavlja problem globalne urejenosti področja teh drog. Takoj, ko se neki sintetični kanabinoid uvrsti na listo prepovedanih drog, je na tržišču že na voljo takšen, ki je še legalen in se ga ne nadzoruje. Pripravljajo jih z uporabo podatkov o spojinah z delovanjem v kanabinoidnem receptorskem sistemu iz znanstvene in patentne literature, pri načrtovanju novih SK pa si pomagajo tudi z naključno kombinacijo podenot že poznanih ligandov kanabinoidnih receptorjev (9,12). Tako se eksponentno večja število novih SK. Za razliko od prvih generacij SK, kjer je bilo poznanih vsaj nekaj predkliničnih farmakoloških podatkov, saj so bile spojine razvite z namenom iskanja terapevtsko uporabnih učinkovin, pa so novejšje generacije SK povsem novega tipa in predklinični farmakološki podatki niso na voljo (9). V nekaterih novih SK so prisotne metabolično reaktivne funkcionalne skupine in/ali druge toksoforne skupine. Razvoj novih SK se je tako usmeril v iskanje čedalje bolj močno delujočih spojin, ki predstavljajo za uporabnika večje tveganje ob uporabi in vodijo do množičnejših zastrupitev (9,12).

Da so sintetični kanabinoidi res največja skupina novih psihoaktivnih snovi, priča tudi podatek, da so leta 2016 v EU v največjem odstotku (45 %) zasegli ravno tovrstne spojine izmed vseh NPS, kar je predstavljalo 1,5 tone teh snovi (5). Hkrati pa je treba poudariti, da je prav ta skupina NPS povezana z največ poročili o hudih zastrupitvah uporabnikov ter celo smrtnimi primeri. Tako je bilo za MDMB-CHMICA, ki je bil prvič odkrit v EU v letu 2014, pojavil pa se je v 23 državah EU, potrjenih 28 smrti in 20 hudih zastrupitev do leta 2017 (5). MDMB-CHMICA je bil prvi sintetični kanabinoid, za katerega je center EMCDDA izvedel oceno tveganja, sledili pa so mu AB-CHMINACA, ADB-CHMINACA, 5F-MDMB-PINACA in CUMYL-4CN-BINACA, ki so povezani z več kot 80 smrtnimi primeri (5). Kako obsežna je uporaba teh spojin, je težko oceniti, saj se raziskave držav bolj osredotočajo na NPS kot ene izmed skupin spojin, ki se zlorabljajo, ne pa na posamezne podskupine NPS. V zadnjem Evropskem poročilu o drogah tako EMCDDA poroča, da je med mladimi, starimi od 15-34 let, uporaba po državah EU zelo različna, od 0,2 % v Španiji do 1,5 % v Latviji (5). Razpoložljive informacije kažejo, da je razširjenost uporabe sintetičnih kanabinoidov sicer nizka, vendar je precejšnja njihova zmožnost povzročanja škode (5,7,15). To je razvidno tudi iz zadnjih podatkov, ki prihajajo iz Turčije, kjer navajajo, da je skupno povečanje števila neposrednih smrti zaradi zlorabe drog povezano prav z uporabo sintetičnih kanabinoidov (5).

4 NEŽELENI UČINKI SINTETIČNIH KANABINOIDOV IN TVEGANJE ZA ZASTRUPITEV

Uporaba agonistov kanabinoidnih receptorjev iz več strukturnih razredov izzove značilno skupino učinkov pri laboratorijskih živalih, kamor štejemo hipotermijo, analgezijo, katalepsijo in znižanje lokomotorne aktivnosti (kanabinoidna tetrada učinkov) (4, 11,14).

Uporabniki poročajo, da SK povzročajo psihotropne učinke, ki so podobni tistim, ki so posledica kajenja marihuane in vključujejo spremembe razpoloženja, spanja, zaznavanja/budnosti, telesne temperature in zlasti kardiovaskularne funkcije (7,14,16). Zaradi znatne variabilnosti kakovosti in odmerka znotraj iste serije in med različnimi serijami izdelkov s SK so njihovi učinki precej nepredvidljivi. Pogosto opaženi učinki so povezani s simpatomimetičnimi učinki SK na kardiovaskularni sistem, ki vključujejo palpitacije, tahikardijo in (pogosto nespecifične) spremembe v elektrokardiogramu (7,17). Uporabniki, ki so potrebovali po uporabi SK bolnišnično obravnavo, so poročali o bolečinah v prsih, pogosto so jim diagnosticirali miokardni infarkt (17). Klinično pomembni neželeni učinki SK vključujejo tudi nevropsihiatrične simptome, kot so psihoze (kratkotrajne in dolgotrajne), ki so najpogostejše opaženi psiho učinki SK poleg napadov panike in anksioznosti po njihovem zaužitju (7,17). Na osnovi primerov posameznih zastrupitev in retrospektivnih opazovanj pa poročajo še o naslednjih simptomih ob izpostavitvi SK: blodnje, halucinacije (vidne in slušne), dolgotrajna in kratkotrajna anksioznost, paranoja, agitacija in agresivno vedenje (7, 18, 19). Nevrološki simptomi vključujejo epileptične napade in distonijo ter tremor. Drugi pogosto omenjeni škodljivi učinki vključujejo slabost, bruhanje, potenje in depresijo dihanja (7). Poročajo tudi o rhabdmiolizi in zvišanih ravneh kreatinin-kinaze, kar vodi v poznejšo nevarnost odpovedi ledvic (7,10). Tako najdemo tudi poročila o akutni odpovedi ledvic in akutni tubularni nekrozi ob jemanju SK (7).

Uporaba sintetičnih kanabinoidov lahko vodi do hitre tolerance, povzročali naj bi tudi odvisnost, čeprav so te ugotovitve omejene in so bile ugotovljene le pri majhnem številu uporabnikov (4,7). Naše vedenje o toleranci, odvisnosti in odtegnitvenih simptomih za SK temelji predvsem na študijah, ki vključujejo THC, ki pa je relativno šibek delni agonist na receptorjih CB1 in CB2 (4). Praviloma pa so novi SK, ki se zlorablajo, polni agonisti kanabinoidnih receptorjev in imajo tudi večjo jakost od THC (9,12). Pomembno je, da se zavedamo, da bo THC imel manj izrazit maksimalni učinek kot močnejši sintetični kanabinoid (kot so to praviloma vsi SK), prisoten v izdelkih za rekreativno uporabo oz. zlorabo (4). Te razlike v maksimalnih učinkih ni mogoče odpraviti preprosto s povečanjem odmerka THC. Drugače povedano, nobena količina THC ne more stimulirati kanabinoidnih receptorjev v enaki meri kot SK, ki se trenutno zlorablajo. Poleg tega pa so učinki SK lahko povezani z delovanjem na druge nekanabinoidne sisteme, kar bo še potrebno raziskati (4, 12). Tako lahko zaključimo, da so razlogi za hudo strupenost, ki jo te snovi lahko povzročijo, njihova jakost delovanja in slabe proizvodne prakse pri izdelavi izdelkov s SK. Proizvajalci ugibajo količine snovi, ki jih uporabijo pri proizvodnji „mešanic za kajenje“. Poleg tega zaradi preprostih proizvodnih tehnik, ki se uporabljajo, snovi v izdelku pogosto niso

enakomerno porazdeljene (6). Zato lahko nekateri izdelki vsebujejo strupene količine snovi, kar pomeni večje tveganje zastrupitve (5,6).

5 SKLEP

Kljub dolgi zgodovini iskanja novih terapevtsko uporabnih analogov THC žal tudi zadnje generacije SK ne dosegajo želenih terapevtskih učinkov in ostaja nabilon edini terapevtsko uporaben sintetični agonist kanabinoidnih receptorjev. Vzrok je v tem, da neželeni učinki najnovejših generacij SK daleč presegajo želene. Kar je morda ironično, so večino teh novih sintetičnih kanabinoidov sintetizirali za znanstvene namene, vendar jih je nezakoniti trg spremenil v nevarne rekreativne droge, ki močno aktivirajo možgansko nagrajevanje in uporabnika izpostavi tveganju za razvoj odvisnosti in drugih hudih toksičnih učinkov, vključno z nevro-, kardio- in nefrotoksičnostjo. Zaskrbljujoče je, da so sintetični kanabinoidi preplavili trg drog, so lahko dosegljivi, tudi preko prodaje na internetu. Uporabniki so mladi, skupine, ki eksperimentirajo z drogami (psihonavti), vse bolj pa tudi nekatere marginalizirane skupine, kot so zaporniki in dolgoletni uporabniki prepovedanih drog. Informacije in izkušnje o njihovi uporabi in učinkih se izmenjujejo prek spletnih skupnosti in forumov o drogah. Dokler ne dobimo več informacij o njihovih dolgoročnih učinkih, farmakologiji in toksikologiji iz ustrezno izvedenih študij bodo nove generacije sintetičnih kanabinoidov predstavljale resno nevarnost za njihove uporabnike.

6 LITERATURA

1. Synthetic cannabinoids in Europe, EMCDDA, 2017
http://www.emcdda.europa.eu/system/files/publications/2753/POD_Synthetic%20cannabinoids_0.pdf. Datum dostopa: 19. 4. 2019.
2. Basavarajappa BS, Subbanna S. Potential Mechanisms Underlying the Deleterious Effects of Synthetic Cannabinoids Found in Spice/K2 Products, *Brain Sci.* 2019; 9: 14; doi:10.3390/brainsci9010014.
3. Fattore L, Fratta W. Beyond THC: the new generation of cannabinoid designer drugs. *Front. Behav. Neurosci.* 2011; 5:60. doi: 10.3389/fnbeh.2011.00060.
4. Tai S, Fantegrossi WE. Synthetic Cannabinoids: Pharmacology, Behavioral Effects, and Abuse Potential. *Curr Addict Rep* 2014; 1(2): 129-136.
5. Evropsko poročilo o drogah 2018: Trendi in razvoj, EMCDDA, 2018.
http://www.emcdda.europa.eu/system/files/publications/8585/20181816_TDAT18001SLN_PDF.pdf. Datum dostopa: 25. 4. 2019.
6. Evans-Brown M, Gallegos A, Christie R, Sola S, Almeida A, Jorge R, De Moraes J and Sedefov R. Fentanils and synthetic cannabinoids: driving greater complexity into the drug situation. EMCDDA, 2018.
http://www.emcdda.europa.eu/publications/rapid-communications/fentanils-and-synthetic-cannabinoids-ews-update_en Datum dostopa: 25. 4. 2019.
7. Müller HH, Kornhuber J, Sperling W. The behavioral profile of spice and synthetic cannabinoids in humans. *Brain Res Bull* 2016; 126: 3-7.
8. Diao X, Huestis MA. New Synthetic Cannabinoids Metabolism and Strategies to Best Identify Optimal Marker Metabolites. *Front. Chem.* 2019; 7:109. doi: 10.3389/fchem.2019.00109.
9. Banister SD and Connor M. The Chemistry and Pharmacology of Synthetic Cannabinoid Receptor Agonists as New Psychoactive Substances: Origins. V: Maurer HH, S. D. Brandt SD (eds.), *New Psychoactive Substances, Handbook of Experimental Pharmacology* 252. Springer International Publishing AG, 2018; 165-190.
10. DeLuca MA, Fattore L. Therapeutic Use of Synthetic Cannabinoids: Still an Open Issue? *Clin Ther* 2018; 40 (9): 1457-1466.

11. Pertwee RG. Cannabinoid pharmacology: the first 66 years. *Brit J Pharmacol* 2006; 147: S163–S171.
12. Banister SD and Connor M. The Chemistry and Pharmacology of Synthetic Cannabinoid Receptor Agonists as New Psychoactive Substances: Evolution. V: Maurer HH, S. D. Brandt SD (ed.), *New Psychoactive Substances, Handbook of Experimental Pharmacology* 252. Springer International Publishing AG, 2018; 191-226.
13. Opiant Pharmaceuticals Licenses Novel CB-1 Receptor Antagonist for Treatment of Acute Cannabinoid Overdose from Sanofi. <https://www.globenewswire.com/news-release/2018/12/26/1678233/0/en/Opiant-Pharmaceuticals-Licenses-Novel-CB-1-Receptor-Antagonist-for-Treatment-of-Acute-Cannabinoid-Overdose-from-Sanofi.html>. Datum dostopa: 25.4.2019.
14. Cohen K, Weinstein AM. Synthetic and Non-synthetic Cannabinoid Drugs and Their Adverse Effects- A Review From Public Health Prospective. *Front. Public Health* 2018; 6:162. doi: 10.3389/fpubh.2018.00162.
15. Gatch MB, Forster MJ. Cannabinoid-like effects of five novel carboxamide synthetic cannabinoids. *Neurotoxicology* 2019; 70: 72–79.
16. Valento M, Lebin J. Emerging Drugs of Abuse: Synthetic Cannabinoids, Phenylethylamines (2C Drugs), and Synthetic Cathinones. *Clin Pediatr Emerg Med*, 2017; 18 (3): 203-211.
17. Moeller S, Caroline Lücke C, Struffert T, Schwarze B, Gerner ST, Schwab S, Köhrmann M, Kristin Machold M, Philipsen A, Müller HH. Ischemic stroke associated with the use of a synthetic cannabinoid (spice). *Asian J Psychiatr* 2017; 25: 127–130.
18. Deng H, Christopher D. Verrico CD, Kosten TR, Nielsen DA. Psychosis and synthetic cannabinoids. *Psychiatry Res* 2018; 268: 400–412.
19. Livny A, Cohen K, Tik N, Tsarfaty G, Rosca P, Weinstein A. The effects of synthetic cannabinoids (SCs) on brain structure and function. *Eur Neuropsychopharmacol* 2018; 28: 1047–1057.

UPORABA KANABINOIDOV ZA ZDRAVLJENJE TRDOVRATNIH EPILEPSIJ V PEDIATRIJI

Mirjana Perković Benedik, dr. sc., dr. med.
Damjan Osredkar, doc. dr. sc., dr. med.
David Neubauer, prof. dr. sc., dr. med., višji svetnik

Univerzitetni klinični center Ljubljana, Pediatrična klinika, Klinični oddelek za otroško, mladostniško in razvojno nevrologijo

Povzetek

Epilepsija je ena najpogostejših kroničnih nevroloških bolezni, ki prizadene približno 1 % prebivalstva in se pojavlja v vseh starostnih obdobjih. Kljub ustreznemu zdravljenju z različnimi protiepileptičnimi zdravili ostane 30 % epilepsij neodzivnih na zdravljenje s standardnimi zdravili. Takšne epilepsije imenujemo trdovratne. Kanabidiol (CBD), ena od sestavin medicinske konoplje, je trenutno najbolj uporabljan kanabinoid v epileptologiji. Glede na opravljene raziskave je dokazano, da je učinkovit pri zdravljenju trdovratnih epilepsij v otroštvu. Največ izkušenj je z uporabo peroralnih pripravkov, odmerjamo ga v odmerku 8 do 10 mg/kg dnevno, možni so višji odmerki. Neželeni učinki so redki, najpogosteje zaspanost, slabost in sprememba apetita. Potrebne so dodatne raziskave za opredelitev terapevtskih možnosti pripravkov, ki vsebujejo nizke odmerke delta-9-tetrahidrokanabinola (THC) in drugih fitokanabinoidov.

Vsebina

- 1 UVOD
- 2 ZGODOVINA UPORABE MEDICINSKE KONOPLJE ZA ZDRAVLJENJE EPILEPSIJ
- 3 KLINIČNE RAZISKAVE UPORABE CBD PRI ZDRAVLJENJU TRDOVRATNIH EPILEPSIJ V OTROŠTVU
 - 3.1 Randomizirane klinične raziskave o učinkovitosti CBD
- 4 NAŠE IZKUŠNJE ZDRAVLJENJA TRDOVRATNIH EPILEPSIJ S CBD
 - 4.1 Izkušnje z zdravljenjem trdovratne epilepsije z neprečiščenimi izvlečki konoplje in pripravki z nizkimi deleži THC
- 5 SKLEP
- 6 LITERATURA

1 UVOD

Epilepsija je ena najpogostejših kroničnih nevroloških bolezni, ki prizadene približno 1 % prebivalstva in se pojavlja v vseh starostnih obdobjih (1). Za epilepsijo je značilna nagnjenost k ponavljanju epileptičnih napadov, ki se kažejo s prehodnimi znaki in simptomi, ki so odraz prekomerne ali hipersinhronne aktivnosti nevronov v možganih (2). Čeprav imamo na razpolago že več kot 20 protiepileptičnih zdravil, ima še vedno 30 % ljudi z epilepsijo kljub ustreznemu zdravljenju ponavljajoče se epileptične napade (3). Takšne epilepsije opredelimo kot trdovratne oziroma farmakorezistentne, tj. neodzivne na zdravljenje s protiepileptičnimi zdravili (4). V pediatričnem obdobju v skupini otrok s trdovratno epilepsijo skušamo ugotoviti, ali je otrok morebiti kandidat za kirurgijo epilepsije. Običajno je v skupini bolnikov s trdovratno epilepsijo 5 do 7 % kandidatov za kirurško zdravljenje. V kolikor ne, je možen poskus zdravljenja s kortikosteroidi ali s ketogeno dieto. S temi oblikami zdravljenja uspemo zaustaviti epileptične napade še pri nekaj odstotkih otrok, pri preostalih pa se epileptični napadi pojavljajo naprej. V primeru epileptičnih encefalopatij se lahko številni epileptični napadi pojavljajo vsakodnevno. Vsaj 50 % otrok s trdovratno epilepsijo ima poleg ponavljajočih se epileptičnih napadov še kognitivne, vedenjske, psihiatrične in socialne težave zaradi težko potekajoče epilepsije (5).

Glede na visok delež otrok s trdovratno epilepsijo, ki ostaja v zadnjih desetletjih nespremenjen kljub novim protiepileptičnim zdravilom in novim metodam zdravljenja, je možnost kontrole epileptičnih napadov z medicinsko konopljo in še bolj s CBD pobudilo zanimanje tako strokovne javnosti kot bolnikov z epilepsijo oziroma njihovih družin.

2 ZGODOVINA UPORABE MEDICINSKE KONOPLJE ZA ZDRAVLJENJE EPILEPSIJ

V nekaterih starih civilizacijah so uporabljali izvlečke rastline *Cannabis sativa* L. subsp. *sativa* in *Cannabis sativa* L. subsp. *indica* za zdravljenje epileptičnih napadov. Iz zgodovinskih virov je razvidno, da so konopljo v medicinske namene uporabljali že v kitajski kulturi pred 4500 leti in sumerski civilizaciji pred 3800 leti (6,7). V srednjeveškem obdobju so zdravniki islamske tradicije uporabljali izvlečke konoplje pri zdravljenju slabosti in bruhanja, vnetja, bolečine in tudi epilepsije. V novejši dobi je O'Shaughnessy, irski zdravnik, po popotovanju in bivanju v Indiji predstavil zahodni medicini protikonvulzivne učinke konoplje sredi 19. stoletja (8). Konec 19. stoletja sta o pozitivnih terapevtskih učinkih izvlečkov podvrste *indica* pri zdravljenju epilepsije poročala znana angleška nevrologa J. R. Reynolds in W. Gowers, ki ju uvrščamo med začetnike sodobne epileptologije. Takrat je bil na voljo le brom za zdravljenje epilepsije, oba nevrologa pa sta pri kliničnem delu opažala, da z izvlečkom konoplje dosežeta pri nekaterih bolnikih dobro kontrolo epileptičnih napadov, včasih prav dramatičen terapevtski učinek (9,10). Uporaba konoplje v medicinske namene v epileptologiji je nato povsem izzvenela z iznajdbo fenobarbitona leta 1912 in pričetkom uporabe fenitoina leta 1937, obenem pa je ob različnih zlorabah konoplje zaradi

psihotropnih učinkov njena uporaba postala ilegalna v zahodnem svetu v začetku 20. stoletja.

Znanstveniki so uspeli izolirati dve glavni substanci iz *Cannabis sativa* podvrst *sativa* in *indica*, in sicer CBD, ki je bil izoliran že leta 1940, natančneje opredeljen 1963 in nima psihoaktivnega delovanja (11). Leta 1964 je bil izoliran še psihoaktivni THC (6).

Na področju klinične epileptologije ni bilo raziskav vse do obdobja med leti 1970 do 1990, ko so bile objavljene 4 manjše randomizirane raziskave, ki so vključevale med 9 do 15 bolnikov, kar ni zadostovalo, da bi dokazali učinkovitost CBD, ugotovljeno pa je bilo, da je dnevni odmerek med 200 in 300 mg varen in dobro prenosljiv za odrasle (12).

Večje število študij tako na živalskih modelih *in vitro* kot *in vivo* kot tudi klinične študije so se pričele pojavljati po odkritju endokanabinoidnega sistema po letu 1990 (13).

3 KLINIČNE RAZISKAVE UPORABE CBD PRI ZDRAVLJENJU TRDOVRATNIH EPILEPSIJ V OTROŠTVU

Prve klinične raziskave, ki so se pojavile, so bile opazovalne na podlagi vprašalnikov, ki so jih izpolnili starši oziroma skrbniki (14,15). Tako so Porter in sodelavci poskusili oceniti učinkovitost CBD pri 19 otrocih med 2. in 16. letom, ki so imeli trdovratno epilepsijo ali epileptično encefalopatijo (13 otrok je imelo sindrom Dravet, 4 sindrom Doose, eden sindrom Lennox-Gastaut in eden idiopatsko generalizirano epilepsijo). Otroci so povprečno preskusili 12 protiepileptičnih zdravil pred uvedbo CBD. Pri 16 od 19 so poročali o znižanju pogostosti epileptičnih napadov ob zdravljenju s konopljo, obogateno s CBD, pri dveh je prišlo do popolnega prenehanja pojavljanja epileptičnih napadov, pri polovici za več kot 80 % znižanje števila epileptičnih napadov, pri ostalih se je število epileptičnih napadov zmanjšalo za 25 do 60 % (15). Neželeni učinki so bili blagi, opisovali so predvsem zaspanost in splošno utrujenost (15).

Večje število pediatričnih bolnikov je vključevala študija z odprtim koncem Devinskega in sodelavcev. Od 214 bolnikov s farmakorezistentno epilepsijo so 162 bolnikov vključili v varnostno analizo, 137 je končalo celoten protokol raziskave in so jih analizirali glede učinkovitosti CBD (16). Za pripravek so uporabljali zdravilo Epidiolex (99-odstotni CBD naravnega izvora v oljni bazi). Starost vključenih bolnikov je bila od enega do 30 let, najpogostejša diagnoza sta bila epileptični sindrom Lennox-Gastaut in sindrom Dravet ter druge težko potekajoče epilepsije. V delu raziskave za varnostno analizo je le 11 bolnikov od 214 prekinilo raziskavo zaradi neželenih učinkov. Šlo je za somnolenco, gastrointestinalne težave, alergijo in pri 4 bolnikih za poslabšanje epilepsije. Pri 162 bolnikih, ki so nadaljevali raziskavo, se je kot najpogostejši neželeni učinek pojavljala zaspanost (pri 25 %), med ostalimi pogostejšimi neželenimi učinki so navajali še spremembe apetita, diarejo in spremembo telesne mase. Na splošno neželeni učinki niso bili sorazmerni z odmerkom, srednja vrednost je bila 22,9 mg/kg telesne mase, najvišji odmerki so bili titrirani do 50 mg/kg telesne mase. Prebavne težave so bile povezane z odmerki,

višjimi kot 15 mg/kg dnevno. Zaspanost so poročali pogosteje pri bolnikih, ki so sočasno prejemali klobazam, to je pri 43 od 85 bolnikov (51 %). Pri tistih bolnikih, ki niso prejemali klobazama, se je zaspanost pojavljala v 21 %. Obenem je sočasna uporaba klobazama napovedovala več kot 50-odstotno znižanje pogostosti epileptičnih napadov, torej večjo terapevtsko učinkovitost. Po 12 tednih, kolikor je trajala titracija terapije s CBD, je bilo 5 % bolnikov popolnoma brez epileptičnih napadov, 9 % bolnikov je imelo za več kot 90-odstotno znižanje števila napadov, pri 60 % se je število napadov znižalo za 50 do 70 % (16).

Opravili so še nekaj opazovalnih študij, tudi takšnih, ki so vključevale starše otrok z najhujšimi epileptičnimi sindromi. Raziskava, ki je vključevala predvsem starše otrok s sindromom infantilnih spazmov in sindromom Lennox-Gastaut, je pokazala, da je konoplja z visoko vsebnostjo CBD zelo učinkovita. Na vprašalnik je odgovarjalo 117 staršev, ki so navedli 85-odstotno zmanjšanje števila napadov, od teh je bilo 14 % otrok povsem brez napadov (17). Navedli so tudi pozitivne stranske učinke: izboljšanje spanja pri 53 % otrok, boljšo pozornost pri 71 % in izboljšanje vedenjskega stanja pri 63 % otrok (17).

Zaključki vseh navedenih raziskav so bili, da potrebujemo randomizirane in dvojno slepe raziskave, saj so navedene študije temeljile na vprašalnikih in občutkih staršev o učinkovanju CBD.

3.1 Randomizirane klinične raziskave o učinkovitosti CBD

Na voljo je že nekaj študij, ki so randomizirane in dvojno slepe, nadzorovane s placebom. Tako je Devinsky s sodelavci opravil raziskavo na skupini 120 otrok in mladih odraslih s sindromom Dravet. Sindrom Dravet je eden najtežje potekajočih epileptičnih sindromov z velikim številom napadov in z visoko umrljivostjo. Sindrom najpogosteje povzroči mutacija v genu za napetostno odvisne natrijeve kanale (SCN1A), ki se nahajajo v osrednjem živčevju (18). CBD v odmerku 20 mg/kg je statistično značilno zmanjšal število konvulzivnih napadov v primerjavi s kontrolno skupino, 5 % otrok je bilo celo brez epileptičnih napadov ob zdravljenju s CBD, kar pri sindromu Dravet redko zasledimo (18). Glede na rezultate je ameriška agencija za zdravila (FDA) že registrirala CBD za zdravljenje sindroma Dravet (19).

Drugo randomizirano in dvojno slepo študijo s kontrolno skupino so opravili za sindrom Lennox-Gastaut, ki je težko potekajoča epileptična encefalopatija, pri kateri se pojavljajo različni tipi epileptičnih napadov. Raziskava je vključevala 225 bolnikov in odmerki CBD 10 ali 20 mg/kg so bili značilno učinkoviti v zniževanju števila epileptičnih napadov s padci (20). Do podobnih rezultatov so prišli tudi Thiele in sodelavci, ki so prav tako opravili randomizirano, dvojno slepo študijo (21).

Opravili so tudi eno študijo z odraslimi bolniki, ki so imeli trdovratno žariščno epilepsijo, prav tako je bila randomizirana, dvojno slepa s placebo kontrolo. V študiji so imeli dve skupini, kjer so preiskovanci prejeli transdermalni obliž s CBD v odmerku 195 mg in 390 mg. Ob zaključku niso ugotovili statistično značilne razlike v kontroli

epileptičnih napadov, domnevali so, da je šlo za premajhen odmerek ali pa CBD ni tako učinkovit pri žariščnih epilepsijah (22).

4 NAŠE IZKUŠNJE ZDRAVLJENJA TRDOVRATNIH EPILEPSIJ S CBD

Z zdravljenjem s CBD smo začeli v začetku leta 2015, in sicer smo v ta namen uvozili sintezni izdelek družbe Bionorica, zatem ko je klinično študijo odobrila Komisija za medicinsko etiko (št. 103/10/13 z dne 18. 11. 2013). Naša študija sicer nima primerjalne skupine, vendar je bil njen poglavitni namen določiti pogostost epileptičnih napadov med uvajanjem CBD in po njegovi uvedbi v primerjavi s pogostostjo epileptičnih napadov pred vstopom v raziskavo, določiti odmerek CBD, ki ga bodo otroci dobro prenašali in bo učinkovit (vsaj 50-odstotno zmanjšanje pogostosti epileptičnih napadov), ter spremljati morebitne neželene učinke (23).

V retrospektivno analizo podatkov (1. 2. 2015 do 31. 7. 2017) je bilo vključenih 66 otrok, starih od 6 mesecev do 24 let, mediana 8 let (razmerje fantje : dekleta je bilo 1,3 : 1). Izdelek je bil 98-odstotno čist kristalinični prah CBD, ki so ga v bolnišnični lekarni pripravili kot oljno raztopino (100 mg CBD v 1 mL). To učinkovino smo uporabili izključno kot dopolnilno zdravljenje k že obstoječim protiepileptičnim zdravilom. CBD je bil dodan od 1 do 4 zdravilom (povprečno 2), pred tem pa so se otroci že zdravili z dvema do 14 zdravil. Pred začetkom zdravljenja smo opravili osnovne teste krvi (hemogram, ionogram, jetrne teste in amoniak). Začetni odmerek je bil 1 mg/kg na dan, kar smo postopoma dvigovali (tedensko) do zelenega učinka popolnega nadzora nad napadi oziroma do najvišjega odmerka – 16 mg/kg/dan. Terapevtski učinek je bil največkrat dosežen pri odmerku 8 mg/kg/dan.

Dvaintrideset otrok (48,5 %) je imelo več kot 50-odstotno izboljšanje napadov, od katerih je bilo 14 (21,2 %) povsem brez napadov (100-odstotno izboljšanje). Pri nobenem od otrok ni prišlo do poslabšanja napadov, pri 15 (22,7 %) pa ni bilo nobenega učinka. Poleg zmanjšanja napadov so straši opazali tudi izboljšanje vedenjske slike (pri sedmih), boljši spanec (pri sedmih), izboljšanje grobomotoričnih funkcij (pri petih), večjo čuječnost in boljše kognitivne funkcije (pri petih oz. pri treh), boljši apetit (pri treh), bolj veselo razpoloženje (pri treh), boljši govor (pri treh), boljši stik iz oči v oči (pri dveh) in boljše komuniciranje (pri dveh).

Neželene učinke so zabeležili pri 7 % (petih otrocih), in sicer kot prehodno eozinofilijo (9 %), blag porast jetrnih testov in rumenost kože (kar se je normaliziralo po zmanjšanju odmerka), bolečine v trebuhu (ki so kmalu izzvenele), pretirano zaspanost in videz »zadetosti« (ki smo ju odpravili z znižanjem odmerka) in nočno enurezo (ki je izginila po zmanjšanju odmerka). Zavedamo pa se tudi omejitev naše študije: analiza je bila retrospektivna in nismo imeli kontrolne skupine (23).

4.1 Izkušnje z zdravljenjem trdovratne epilepsije z neprečiščenimi izvlečki konoplje in pripravki z nizkimi deleži THC

V članku so navedene študije in izkušnje, kjer so uporabljali čisti izvleček CBD za zdravljenje epilepsije. Konoplja vsebuje več kot 100 različnih kanabinoidov in druge

učinkovine, na primer flavonoide in terpene. Najpomembnejša in najbolj raziskana kanabinoida sta CBD in že navedeni psihoaktivni THC, nekateri so mnenja, da bi bili neprečiščeni izvlečki konoplje, ki bi vsebovali več kanabinoidov, bolj učinkoviti zaradi sinergističnega učinka. THC ima psihotropne učinke, zato je njegova uporaba regulirana in nadzorovana z zakonodajo o prepovedanih drogah oziroma je dovoljena uporaba naravnega CBD z vsebnostjo THC manj kot 0,2 %. Takšne pripravke je moč najti na slovenskem tržišču.

V epileptologiji nekateri uporabljajo pripravke konoplje z visokim razmerjem CBD : THC, 20 : 1 (ali 15 : 1). Tudi nekatere naše družine z otroki s težkimi epileptičnimi encefalopatijami, ki jih spremljamo, so se odločile za zdravljenje s takšnimi pripravki (predvsem otroci prejemajo ameriške pripravke Charlotte Web in Haleigh's Hope). Nekatere družine uporabljajo druge neprečiščene pripravke konoplje. Glede na naše izkušnje in tudi glede na nekaj opravljenih študij se kaže dobra učinkovitost na kontrolo epileptičnih napadov. Rezultati so vsaj tako dobri kot pri zdravljenju s čistim CBD, opisali so tudi ugoden učinek na spanje in vedenje otrok (24,25).

5 SKLEP

V današnjem času lahko zapišemo, da je dovolj kliničnih izkušenj in opravljenih raziskav, da lahko trdimo, da je CBD učinkovit zlasti pri zdravljenju epileptičnih encefalopatij in ga lahko enakovredno uvrščamo med druga protiepileptična zdravila (26). Najbolj razširjena je uporaba CBD v oljnih raztopinah za zdravljenje trdovratnih epilepsij, ki ga v Sloveniji najpogosteje odmerjamo v odmerku od 8 do 10 mg/kg, možni pa so tudi individualno prilagojeni višji odmerki, do 20 mg/kg. Ni pa še povsem jasna indikacija in vloga izvlečkov konoplje, ki poleg CBD vsebujejo še THC, zato bodo potrebna nadaljnja raziskovanja.

6 LITERATURA

1. Thurman DJ, Beghi E, Begley CE, et al. Standards for epidemiologic studies and surveillance of epilepsy. *Epilepsia* 2011; 52: 2-26.
2. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, et al. A practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia* 2014; 55(4): 475-482.
3. Berg AT, Levy SR, Testa FM, D'Souza R. Remission of epilepsy after two drug failures in children: a prospective study. *Ann Neurol* 2009; 65: 510-9.
4. Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, Brodie MJ, Allen Hauser W, Mathern G, et al. Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc task force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia* 2010; 51: 1069-77.
5. Lin JJ, Mula M, Hermann BP. Uncovering the neurobehavioural comorbidities of epilepsy over the lifespan. *Lancet* 2012; 380: 1180-92.
6. Devinsky O, Cilio MR, Cross H, et al. Cannabidiol: pharmacology and potential therapeutic role in epilepsy and other neuropsychiatric disorders. *Epilepsia* 2014; 55:791-802.
7. Friedman D, Sirven JI. Historical perspective on the medical use of cannabis for epilepsy: ancient times to 1980. *Epilepsy Behaviour* 2017; 70 (PtB): 298-301.
8. O'Shaughnessy W.B. On the preparations of the indian hemp, or gunjah: cannabis indica their effects on the animal system in health, and their utility in the treatment of tetanus and other convulsive diseases. *Prov. Med. J. Retrospect. Med. Sci.* 1843; 5:363.
9. Reynolds JR. *Epilepsy: Its Symptoms, Treatment, and Relation to Other Chronic Convulsive Diseases*. London, England: Churchill; 1861.

10. Gowers WR. Epilepsy and other chronic convulsive disorders. London: Churchill, 1881.
11. Mechoulam R, Shvo Y, Hashish. I. The structure of cannabidiol. *Tetrahedron* 1963; 19(12): 2073-8.
12. Gloss D, Vickrey B. Cannabinoids for epilepsy. *Cochrane Database SystRev* 2012;6: CD009270.
13. Rosenberg EC, Patra PH, Whalley BJ. Therapeutic effects of cannabinoids in animal models of seizures, epilepsy, epileptogenesis, and epilepsy- related neuroprotection. *Epilepsy Behav* 2017; 70:319-27.
14. Kobau R, Zahran H, Grant D, et al. Prevalence of active epilepsy health related quality of life among adults with self reported epilepsy in California: California Health Interview Survey. *Epilepsia* 2007; 48:1904-13.
15. Porte BE, Jacobsen C. Report of a cannabidiol-enriched cannabis use in pediatric treatment-resistant epilepsy. *Epilepsy Behav* 2013; 29: 574-77.
16. Devinsky O, Marsh E, Friedman D, et al. Cannabidiol in patients with treatment-resistant epilepsy: an open-label interventional trial. *Lancet Neurol* 2016; 15: 270-78.
17. Hussain SA, Zhou R, Jacobson C, et al. Perceived efficacy of cannabidiol-enriched cannabis extracts for treatment of pediatric epilepsy: A potential role for infantile spasms and Lennox-Gastaut syndrome. *Epilepsy & Behavior* 2015; 47: 138-41.
18. Devinsky O, Cross JH, Laux L, et al. Trial of cannabidiol for drug-resistant seizures in the Dravet syndrome. *N Engl J Med* 2017; 376: 2011-20.
19. Laux CL, Bebin EM, Checketts D, et al. Long term safety and efficacy of cannabidiol in children and adults with treatment resistant Lennox-Gastaut syndrome or Dravet syndrome: Expanded access program results. *Epilepsy Research* 2019; 154: 13-20.
20. Devinsky O, Patel AD, Cross JH, et al. Effect of Cannabidiol on drop seizures in the Lennox-Gastaut syndrome. *N Engl J Med* 2018; 378: 1888-97.
21. Thiele EA, Marsh ED, French JA, et al. Cannabidiol in patients with seizures associated with Lennox-Gastaut syndrome (GWPCARE4): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2018; 391: 1085-96.
22. Messenheimer J, O'Brien T, Berkovic S, French J, Bonn-Miller MO, Gutterman D. Transdermal cannabidiol (CBD) gel for the treatment of focal epilepsy in adults. Annual Meeting of the American Academy of Neurology; April 21-27 2018, Los Angeles, CA.
23. Neubauer D, Perkovic-Benedik M, Osredkar D. Cannabidiol for treatment of refractory childhood epilepsies: experience from a single tertiary epilepsy centre in Slovenia. *Epilepsy & Behavior*. 2018;81:79-85.
24. Porcari GS, Fu C, Doll ED, Carter EG, Carson RP. Efficacy of artisanal preparations of cannabidiol for the treatment of epilepsy: Practical experiences in a tertiary medical center. *Epilepsy Behav*. 2018 Mar;80:240-246.
25. Sulak D, Saneto R, Goldstein B. The current status of artisanal cannabis for the treatment of epilepsy in the United States. *Epilepsy Behav*. 2017 May;70 (Pt B): 328-333.
26. Ali S, Scheffer IE, Sadler LG. Efficacy of cannabinoids in pediatric epilepsy. *Dev Med Child Neurol* 2019;61: 13-18.

UPORABA KANABINOIDOV V PALIATIVNI OSKRBI ONKOLOŠKIH BOLNIKOV

Doc. dr. Lea Knez, mag. farm., spec. klin. farm.

*Univerzitetna klinika Golnik
Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmacijo*

Povzetek

Kanabinoidi lajšajo bolečine, slabost in bruhanje ob zdravljenju s kemoterapijo ter stimulirajo apetit, vendar slabše kot druga danes razpoložljiva zdravila. Tovrstni učinki kanabinoidov so sicer podprti z rezultati kliničnih študij, ki pa so slabe do zmerne zanesljivosti. Zato je vloga kanabinoidov pri lajšanju teh simptomov le kot dodatna terapija v primeru neuspeha z drugimi zdravili. Ob omejeni dobrobiti kanabinoidov je potrebno skrbno pretehtati številna tveganja povezana z njihovo uporabo ter nepoznavanju interakcij z drugimi sistemskimi zdravljenji raka. V vsakodnevni klinični praksi je morda še bolj ključno izobraževanje onkoloških bolnikov o vlogi kanabinoidov. Uporaba kanabinoidov namreč vzbuja veliko zanimanja v laični javnosti, ki pogosto ne razlikuje med zdravili s kanabinoidi in njihovimi nereguliranimi izdelki, ima nerealna pričakovanja o njihovi dobrobiti in zanemarljivo možnost neželenih učinkov in interakcij z drugimi zdravili. Prispevek želi opolnomočiti zdravstvene delavce pri svetovanju bolnikom in pojasnjevanju teh pogosto zmotnih prepričanj.

Vsebina

- 1 UVOD
- 2 POGOSTOST IN NAMENI UPORABE KANABINOIDOV S STRANI ONKOLOŠKIH BOLNIKOV
- 3 VLOGA KANABINOIDOV PRI ZDRAVLJENJU NEKATERIH SIMPTOMOV RAKA IN NEŽELENIH UČINKOV ZDRAVLJENJA RAKA
 - 3.1 Vloga kanabinoidov pri zdravljenju bolečine
 - 3.2 Vloga kanabinoidov pri zdravljenju slabosti in bruhanja ob kemoterapiji
 - 3.3 Vloga kanabinoidov pri spodbujanju apetita
- 4 TVEGANJA PRI UPORABI KANABINOIDOV PRI ONKOLOŠKIH BOLNIKI
- 5 SKLEPI
- 6 LITERATURA

1 UVOD

Uporaba kanabinoidov v onkologiji žene veliko zanimanja v laični javnosti, ki pogosto ne razlikuje med zdravili s kanabinoidi in njihovimi nereguliranimi izdelki, ima nerealna pričakovanja o njihovi dobrobiti in zanemarljivo možnost neželenih učinkov in interakcij z drugimi zdravili (1). Nasprotno je onkološka strokovna javnost v odsotnosti dokazov o učinkovitosti kanabinoidov pri zdravljenju raka in šibkimi dokazi o njihovi dobrobiti pri lajšanju nekaterih simptomov bolezni oz. zdravljenja veliko bolj zadržana. Le posamezne smernice dopuščajo možnost uporabe kanabinoidov v zdravljenju simptomov onkoloških bolnikov, vendar nikoli kot zdravilo prvega izbora (2–5), večina smernic pa se zaradi nezadostnih dokazov do njihove uporabe ne opredeljuje (6–9). Ob zelo omejeni vlogi kanabinoidov pri simptomatskem zdravljenju onkoloških bolnikov ostaja najpomembnejša naloga vseh zdravstvenih delavcev izobraževati bolnike o tveganjih samozdravljenja z nereguliranimi pripravki s kanabinoidi in pojasnjevati domet zdravil s kanabinoidi, ki so v Sloveniji na voljo kot magistralna zdravila z dronabinolom in/ali kanabidiolom.

2 POGOSTOST IN NAMENI UPORABE KANABINOIDOV S STRANI ONKOLOŠKIH BOLNIKOV

V vsakodnevni klinični praksi imajo onkološki bolniki veliko vprašanj o kanabinoidih in razkrijejo njihovo uporabo ne le v rekreativne namene, ampak pogosto tudi v pričakovanju ozdravitve raka. Ta opažanja so v skladu s podatki iz tuje literature, pretežno iz severno-ameriške celine, na katero se moramo opreti v odsotnosti slovenskih podatkov. Petina do četrtnina skoraj 3000 vprašanih onkoloških bolnikov v Kanadi in ZDA je potrdila uporabo kanabinoidov v preteklih 6 mesecih (1,10). Delež uporabnikov kanabinoidov med onkološkimi bolniki je narasel za 20 % v obdobju 2005-2014 (11), legalizacija uporabe kanabinoidov pa je še dodatno povečala verjetnost za njihovo uporabo s strani onkoloških bolnikov (10). Številni bolniki uporabljajo konopljo brez medicinskega nadzora in te uporabe ne razkrijejo onkologu (12). Kanabinoide uporabljajo ne samo za lajšanje fizičnih simptomov kot sta bolečina in slabost, ampak tudi za lažje soočanje s stresom in boleznijo, izboljšanje razpoloženja in nespečnosti, čeprav ta uporaba ni podprta z dokazi (10). Najbolj zaskrbljujoče pa je dejstvo, da petina uporabnikov kanabinoide uporablja z namenom ozdravitve raka, za kar ni dokazov. Podobno zmotno ali pomanjkljivo poznavanje kanabinoidov je pogosto pri onkoloških bolnikih, saj jih veliko število, od 35 % do 66 %, nima izdelanega mnenja o tem, ali kanabinoidi zdravijo raka, imajo neželene učinke ali stopajo v interakcije z drugimi zdravili (1). Bolniki se o teh vprašanjih pogosto ne pogovorijo z zdravstvenimi delavci, ampak odgovore pridobijo v laični javnosti (10,13). Zdravstveni delavci moramo v prihodnje zagotovo bolj proaktivno pristopiti k izobraževanju bolnikov o vlogi kanabinoidov pri zdravljenju nekaterih simptomov raka in o tveganjih njihove uporabe, predvsem v primeru nereguliranih izdelkov. Naslednja poglavja želijo opolnomočiti zdravstvene delavce k temu cilju.

3 VLOGA KANABINOIDOV PRI ZDRAVLJENJU NEKATERIH SIMPTOMOV RAKA IN NEŽELENIH UČINKOV ZDRAVLJENJA RAKA

Kanabinoidi lajšajo bolečine, slabost in bruhanje ob zdravljenju s kemoterapijo ter stimulirajo apetit, vendar slabše kot druga danes razpoložljiva zdravila. Tovrstni učinki kanabinoidov so sicer podprti z rezultati kliničnih študij, ki pa so slabe do zmerne zanesljivosti. Zato je vloga kanabinoidov pri lajšanju teh simptomov le kot dodatna terapija v primeru neuspeha z zdravili prvega izbora. Hkrati ne smemo zanemariti izboljšanja nekaterih simptomov kot so nespečnost, anksioznost, depresija, ki jih v opazovalnih študijah navajajo onkološki bolniki, čeprav ti učinki niso bili dokazani v prospektivnih randomiziranih kliničnih raziskavah (14–17). Ti učinki so lahko pri nekaterih bolnikih dobrodošli (18).

3.1 Vloga kanabinoidov pri zdravljenju bolečine

Kanabinoide so proučevali v več kot 40 randomiziranih kliničnih študijah zdravljenja bolečin različnih vzrokov in trajanja, ki so v meta-analizah pokazale mejno boljše izide v primerjavi s placebom, vendar ob pomembno zmerni kakovosti razpoložljivih dokazov (19).

Študij, ki proučujejo kanabinoide pri zdravljenju kronične bolečine pri bolnikih z rakom, je manj. Starejše študije so pokazale primerljivo učinkovitost Δ 9-tetrahidrokanabinola (THC) kodeinu, medtem ko se novejše osredotočajo na vlogo kanabinoidov pri bolnikih, kjer bolečina ni zadovoljivo nadzorovana ob zdravljenju z močnimi opioidi (19). Smernice Evropskega združenja internistične onkologije (European Society of Medical Oncology; ESMO) za zdravljenje bolečine pri bolnikih z rakom ugotavljajo, da so dokazi doprinosi kanabinoidov k zdravljenju z opioidi še premajhni, da bi priporočili njihovo uporabo (6), medtem ko smernice Ameriškega združenja klinične onkologije (American Society of Clinical Oncology; ASCO) dopuščajo možnost uporabe kanabinoidov pri isti skupini bolnikov, vendar le po tehtnem premisleku o pričakovanih tveganjih in koristih (2). Smernice ameriškega National Comprehensive Cancer Center (NCCN) ne omenjajo kanabinoidov v svojih smernicah o zdravljenju bolečine (9).

Evropske smernice se opirajo na pet randomiziranih kliničnih študij, kjer so onkološkim bolnikom z nezadovoljivo nadzorovano bolečino zdravljenju z opioidi dodali nabiksimol (izvleček konoplje, standardiziran na THC in kanabidiol; CBD) ali placebo (20–24). Izboljšanja v spremljanem primarnem izidu bolnikove ocene bolečine je v nekaterih raziskavah dosegla (20,21), v drugih pa ni dosegla statistične značilnosti (2,23,24). Tudi v raziskavah s pozitivnimi izidi je zdravljenje z nabiksimolom imelo le omejen doprinos, in sicer je zmanjšalo oceno bolečine na 10-točkovni lestvici za 1,4 točke v primerjavi z 0,7 točke ob dodatku placeba (20). Po drugi strani je dvakrat več bolnikov, zdravljenih z nabiksimolom (43%), doseglo pomembno, za 30 % zmanjšanje bolečine v primerjavi z 21 % bolnikov, ki je prejelo placebo. Neželeni učinki kanabinoidov so pričakovano bili slabost, omotičnost, zaspanost, katerih avtorji žal niso statistično primerjali s kontrolno skupino (20–24). Upoštevati moramo tudi, da je

bilo opazovano obdobje v vseh študijah kratko, običajno le 5 tednov, kar onemogoča oceno tveganja za nekatere neželene učinke na kognicijo, vedenje in razpoloženje.

3.2 Vloga kanabinoidov pri zdravljenju slabosti in bruhanja ob kemoterapiji

Kanabinoide so proučevali v več kot 20 randomiziranih kliničnih študijah zdravljenja slabosti in bruhanja ob kemoterapiji, ki so sintetični THC (dronabinol ali nabilon) v različnih farmacevtskih oblikah primerjali s placebom ali starejšimi antiemetiki, ki danes niso več zdravila izbora (25). Vse raziskave segajo pred leto 1991 in pred uporabo zelo učinkovitih antiemetikov iz skupin antagonistov receptorjev za nevrokinin-1 (NK₁-antagonisti, npr. aprepitant) in antagonistov serotoninских receptorjev (5-HT₃-antagonisti, npr. granisetron). Meta-analiza teh raziskav je pokazala, da kanabinoidi imajo antiemetično delovanje, ki je primerljivo s starejšimi antiemetiki, kot npr. fenotiazini in metoklopramid. Zanimivo je, da so bili bolniki kljub več neželenim učinkom kanabinoidov, predvsem omotičnosti, sedacije in spremenjenega razpoloženja tako v primerjavi z zdravili kakor tudi s placebom, bolj naklonjeni uporabi kanabinoidov.

Raziskav, ki bi neposredno primerjale antiemetični učinek kanabinoidov z novjšimi antiemetiki (NK₁ in 5-HT₃-antagonisti), ni (25). Ob posredni primerjavi pa hitro ugotovimo, da četudi je antiemetični učinek kanabinoidov primerljiv metoklopramidu, je vseeno veliko manjši kot tisti, ki se ga doseže z novjšimi antiemetiki. Zato tudi uporaba kanabinoidov ni priporočena pri rednem preprečevanju slabosti in bruhanja ob zdravljenju s kemoterapijo, vendar zgolj kot ena izmed številnih možnosti zdravljenja prebivajoče slabosti in bruhanja kljub optimalni uporabi ostalih antiemetikov (3,5). To priporočilo je podano le v ameriških smernicah, medtem ko evropske smernice za preprečevanje in zdravljenje slabosti in bruhanja ob kemoterapiji nikjer ne omenjajo kanabinoidov (7).

3.3 Vloga kanabinoidov pri spodbujanju apetita

Učinek kanabinoidov na spodbujanje apetita pri bolnikih z napredovalim rakom so proučevali v nekaj randomiziranih kliničnih študijah, ki so najbolj pogosto primerjale THC ali njegove sintetične analoge, v eni študiji tudi kot izvlečka iz konoplje, placebo ali sedanjemu zdravilu izbora megestrolu (16,26–28). Medtem ko sta dve majhni študiji opisali izboljšanje apetita pri bolnikih, ki so prejeli kanabinoide (16,28), kasnejši, večji študiji tega nista potrdili (26,27). V prvi pozitivni raziskavi, ki ni imela kontrolne skupine, je 13 od 18 bolnikov navedlo izboljšanje apetita ob jemanju THC (28) in je ta učinek v drugi raziskavi s 46 bolniki in kontrolno skupino bil opisan kot večji od placeba (16). Dodatno so v tej raziskavi opisali izboljšanje kemosenzoričnega občutenja hrane in večji kalorični vnos pri bolnikih, ki so prejeli THC, v primerjavi s placebom. Nasprotno je veliko večja raziskava na 243 bolnikih z napredovalim rakom opisala primerljivo izboljšanje apetita kakor tudi kvalitete življenja pri bolnikih, ki so prejeli THC, izvleček konoplje ali placebo (26). Ti rezultati nazorno prikazujejo, kako že sama vključitev bolnikov v klinično študijo velikokrat izboljša bolnikovo dožemanje simptomov bolezni. Druga raziskava na 469 bolnikih pa je opisala učinek kanabinoidov na izboljšanje apetita kot na pridobivanje telesne teže kot značilno

manjši od učinka megestrola (27). Tako Evropsko združenje za klinično prehrano in metabolizem (European Society for Clinical Nutrition and Metabolism; ESPEN) dopušča potencialno vlogo kanabinoidov pri zdravljenju anoreksije, vendar na podlagi nezadostnih in nedoslednih izsledkov kliničnih raziskav ne podaja priporočila o njihovi uporabi pri spodbujanju apetita pri bolnikih z napredovalim rakom (8).

4 TVEGANJA PRI UPORABI KANABINOIDOV PRI ONKOLOŠKIH BOLNIKI

Ob mejni vlogi kanabinoidov pri lajšanju simptomov raka je toliko bolj pomembna ocena tveganja, povezanega z njihovo uporabo. Zdravljenje s kanabinoidi namreč za 3-krat poveča tveganje za pojav neželenih učinkov, kot je pokazala meta-analiza 79 randomiziranih kliničnih raziskav, kjer so kanabinoide uporabljali pri različnih indikacijah in različnih populacijah bolnikov (29). Bolniki, ki so prejeli kanabinoide, so imeli tudi do 5-krat povečano tveganje za pojav dezorientiranosti, omotičnosti, evforije, zmedenosti, suhih ust, zaspanosti in drugih neželenih učinkov, zaradi katerih so tudi pogosto prekinili zdravljenje s kanabinoidi. Kanabinoidi lahko ob kronični uporabi paradokso tudi sami povzročijo intenzivno in vztrajno slabost in bruhanje, ki zahteva prekinitev zdravljenja s kanabinoidi (4,30). Manjša prospektivna raziskava ni opisala negativnega vpliva kanabinoidov na kognitivno funkcijo v primerjavi s placebom, vendar je vključila le 34 bolnikov in spremljala bolnike le za kratko, 6-mesečno obdobje zdravljenja (17). Raziskav, ki bi spremljale dolgoročno varnost zdravljenja s kanabinoidi, ni, zato se moramo opreti na podatke o neželenih učinkih uporabe kanabinoidov v rekreacijske namene (29). Dolgoročna ali zelo intenzivna uporaba kanabinoidov v rekreacijske namene je povezana s številnimi zaskrbljujočimi tveganji kot s pojavom različnih vrst odvisnosti, okrnjenim razvojem možganov, slabšimi rezultati šolanja, kognitivnim upadom, zmanjšanim zadovoljstvom v življenju, simptomi kroničnega bronhitisa, tveganjem za psihiatrične bolezni in prometne nesreče (31). Profil neželenih učinkov se bistveno razlikuje med THC in CBD, saj ima slednji boljši varnostni profil in ob sočasni uporabi omili nekatere neželene učinke THC (32).

Pred uporabo kanabinoidov pri bolnikih na aktivnem zdravljenju raka je potrebna še dodatna previdnost in razmislek o možnih interakcijah z onkološkimi zdravili. Številni kanabinoidi so namreč substrati za jetrne encime iz skupine citokromov (CYP), jih inhibirajo ter, če so uporabljeni v obliki cigaret, inducirajo CYP1A2 podobno kot tobačni dim (33–35). Ker interakcije med kanabinoidi in onkološkimi zdravili niso bile raziskane, se je smiselno v primeru potencialne interakcije izogniti uporabi kanabinoidov v izogib neučinkovitosti ali neželenim učinkom učinkovitega systemskega zdravljenja raka. Pri bolnikih na zdravljenju z imunoterapijo raka ne smemo uporabljati kanabinoidov, saj je bila sočasna uporaba povezana s pomembnim, dvakrat manjšim odgovorom na zdravljenje z imunoterapijo pri 140 bolnikih (36).

5 SKLEP

Kanabinoidi so mejno učinkoviti pri lajšanju bolečine, slabosti in bruhanja, povezanega s kemoterapijo, in pri spodbujanju apetita pri bolnikih z rakom, vendar v nobeni indikaciji ne predstavljajo zdravilo izbora in jih vedno uporabljamo le kot

dodatek ostalim zdravilom. Ob njihovi omejeni dobrobiti je še toliko bolj potrebno skrbno pretehtati številna tveganja njihove uporabe ter nepoznavanja interakcij z drugimi sistemskimi zdraviljenji raka. V vsakodnevni klinični praksi pa je ta trenutek morda še bolj pomembno izobraževati bolnike o razlikah med zdravili in nereguliranimi izdelki s kanabinoidi in z njimi povezanimi tveganji.

6 LITERATURA

1. Martell K, Fairchild A, Legerrier B, Sinha R, Baker S, Liu H. Rates of cannabis use in patients with cancer. *Curr Oncol*. 2018;25(3):219–25.
2. Paice JA, Portenoy R, Lacchetti C, Campbell T, Cheville A, Citron M, et al. Management of chronic pain in survivors of adult cancers: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol*. 2016;34(27):3325–45.
3. NCCN. NCCN Guidelines: Antiemesis, Version 1.2019. www.nccn.org. Datum dostopa: 5.5.2019
4. NCCN. NCCN Guidelines: Palliative Care, Version 2.2019. www.nccn.org. Datum dostopa: 5.5.2019
5. Hesketh PJ, Kris MG, Basch E, Bohlke K, Barbour SY, Clark-snow RA, et al. Antiemetics : American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol*. 2017;35(28):3241–63.
6. Fallon M, Giusti R, Aielli F, Hoskin P, Rolke R, Sharma M, et al. Management of cancer pain in adult patients : ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol*. 2018;29(Suppl4):166–91.
7. Roila F, Molassiotis A, Herrstedt J, Aapro M, Gralla RJ, Bruera E, et al. 2016 MASCC and ESMO guideline update for the prevention of chemotherapy- and radiotherapy-induced nausea and vomiting and of nausea and vomiting in advanced cancer patients. *Ann Oncol*. 2016 Sep;27(suppl_5):v119–33.
8. Arends J, Bachmann P, Baracos V, Barthelemy N, Bertz H, Bozzetti F, et al. ESPEN guidelines on nutrition in cancer patients. *Clin Nutr*. 2017;36(1):11–48.
9. NCCN. NCCN Guidelines: Adult Cancer Pain, Version 2.2019. www.nccn.org Datum dostopa: 5.5.2019
10. Pergam SA, Woodfield MC, Lee CM, Cheng G, Baker KK, Marquis SR, et al. Cannabis use among patients at a comprehensive cancer center in a state with legalized medicinal and recreational use. *Cancer*. 2017 Nov 15;123(22):4488–97.
11. Tringale K, Shi Y, Hattangadi J. Marijuana Utilization in Cancer Patients: A Comprehensive Analysis of National Health and Nutrition Examination Survey Data from 2005-2014. *Int J Radiat Oncol*. 2017;99(S11).
12. Donovan KA, Chang YD, Oberoi-Jassal R, Rajasekhara S, Smith J, Haas M, et al. Relationship of Cannabis Use to Patient-Reported Symptoms in Cancer Patients Seeking Supportive/Palliative Care. *J Palliat Med*. 2019 Feb 22;
13. Cortellini A, Porzio G, Cofini V, Necozone S, Giusti R, Marchetti P, et al. What cancer patients actually know regarding medical cannabis? A cross-sectional survey with a critical analysis of the current attitudes. *J Oncol Pharm Pract*. 2019 May;107815521984316.
14. Bar-Lev Schleider L, Mechoulam R, Lederman V, Hilou M, Lencovsky O, Betzael O, et al. Prospective analysis of safety and efficacy of medical cannabis in large unselected population of patients with cancer. *Eur J Intern Med*. 2018 Mar;49(January):37–43.
15. Anderson SP, Zylla DM, McGriff DM, Arneson TJ. Impact of Medical Cannabis on Patient-Reported Symptoms for Patients With Cancer Enrolled in Minnesota’s Medical Cannabis Program. *J Oncol Pract*. 2019 Apr;15(4):e338–45.
16. Brisbois TD, de Kock IH, Watanabe SM, Mirhosseini M, Lamoureux DC, Chasen M, et al. Delta-9-tetrahydrocannabinol may palliate altered chemosensory perception in cancer patients: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot trial. *Ann Oncol*. 2011 Sep 1;22(9):2086–93.
17. Bar-Sela G, Tauber D, Mitnik I, Sheinman-Yuffe H, Bishara-Frolova T, Aharon-Peretz J. Cannabis-related cognitive impairment. *Anticancer Drugs*. 2019 Jan;30(1):91–7.
18. Agar M. Medicinal cannabinoids in palliative care. *Br J Clin Pharmacol*. 2018 Nov 12;84(11):2491–4.
19. J. Aviram, RN, PhC1 and G. Samuelli-Leichtag, PT PF. Cannabinoids: Clinical Trials, Reviews, and Meta-Analyses Chronology. *Pain Physician*. 2017;755–95.
20. Johnson JR, Burnell-Nugent M, Lossignol D, Ganae-Motan ED, Potts R, Fallon MT. 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. *J Pain Symptom Manage.* 2010 Feb;39(2):167–79.
21. Johnson JR, Chb MB. 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 Opioid Analgesics. *J Pain Symptom Manage.* 2013;46(2):207–18.
22. Portenoy RK, Ganae-Motan ED, Allende S, Yanagihara R, Shaiova L, Weinstein S, et al. Nabiximols for Opioid-Treated Cancer Patients With Poorly-Controlled Chronic Pain: A Randomized, Placebo-Controlled, Graded-Dose Trial. *J Pain.* 2012 May;13(5):438–49.
23. Fallon MT, Lux EA, McQuade R, Rossetti S, Sanchez R, Sun W, et al. Sativex oromucosal spray as adjunctive therapy in advanced cancer patients with chronic pain unalleviated by optimized opioid therapy : two double-blind , randomized , placebo-controlled phase 3 studies. *Br J Pain.* 2017;11(3):119–33.
24. Lichtman AH, Lux EA, McQuade R, Rossetti S, Sanchez R, Sun W, et al. Results of a Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study of Nabiximols Oromucosal Spray as an Adjunctive Therapy in Advanced Cancer Patients with Chronic Uncontrolled Pain. *J Pain Symptom Manage.* 2018 Feb;55(2):179–188.e1.
25. La S, Azariah F, Vtc L, Ns S, Bettiol S. Cannabinoids for nausea and vomiting in adults with cancer receiving chemotherapy (Review). *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;(11):CD009464.
26. Strasser F, Luftner D, Possinger K, Ernst G, Ruhstaller T, Meissner W, et al. Comparison of orally administered cannabis extract and delta-9- tetrahydrocannabinol in treating patients with cancer-related anorexia-cachexia syndrome: A multicenter, phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial from the Cannab. *J Clin Oncol.* 2006;24(21):3394–400.
27. Jatoi A, Windschitl HE, Loprinzi CL, Sloan JA, Johnson DB, Mailliard JA, et al. Dronabinol versus megestrol acetate versus both for cancer-associated anorexia: a North Central Cancer Treatment Group study [abstract]. *J Clin Oncol.* 2002;20(2):567–73.
28. Nelson K, Walsh D, Deeter S, Sheehan F. A phase II study of delta-9-tetrahydrocannabinol for appetite stimulation in cancer-associated anorexia. *J Palliat Care.* 1994;(10):14–8.
29. Whiting PF, Wolff RF, Deshpande S, Nisio M Di, Duffy S, Hernandez A V, et al. Cannabinoids for Medical Use A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA.* 2016;313(24):2456–73.
30. Turgeman I, Bar-Sela G. Cannabis for cancer – illusion or the tip of an iceberg: a review of the evidence for the use of Cannabis and synthetic cannabinoids in oncology. *Expert Opin Investig Drugs.* 2019 Mar 4;28(3):285–96.
31. Volkow ND, Baler RD, Compton WM, Weiss SRB. Adverse Health Effects of Marijuana Use. *N Engl J Med.* 2014 Jun 5;370(23):2219–27.
32. Freeman TP, Hindocha C, Green SF, Bloomfield MAP. Medicinal use of cannabis based products and cannabinoids. *BMJ.* 2019 Apr 4;1141(April):1141.
33. Stout SM, Cimino NM. Exogenous cannabinoids as substrates, inhibitors, and inducers of human drug metabolizing enzymes: a systematic review. *Drug Metab Rev.* 2014 Feb 25;46(1):86–95.
34. Yamaori S, Ebisawa J, Okushima Y, Yamamoto I, Watanabe K. Potent inhibition of human cytochrome P450 3A isoforms by cannabidiol: Role of phenolic hydroxyl groups in the resorcinol moiety. *Life Sci.* 2011 Apr;88(15–16):730–6.
35. Anderson GD, Chan LN. Pharmacokinetic Drug Interactions with Tobacco, Cannabinoids and Smoking Cessation Products. *Clin Pharmacokinet.* 2016;55(11):1353–68.
36. Taha T, Meiri D, Talhamy S, Wollner M, Peer A, Bar-Sela G. Cannabis Impacts Tumor Response Rate to Nivolumab in Patients with Advanced Malignancies. *Oncologist.* 2019 Apr;24(4):549–54.