

UPORABA KANABINOIDOV V ONKOLOGIJI

THE ROLE OF CANNABINOIDS IN ONCOLOGY

AVTOR / AUTHOR:

Josipina Ana Červek, dr. med., spec.

*Onkološki inštitut Ljubljana,
Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana*

KORESPONDENČNI AVTOR /
CORRESPONDENCE AUTHOR:

Matej Červek, dr. med.

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

jcervek@onko-i.si

1 UVOD

Konoplja se v tradicionalni medicini široko uporablja že tisoče let. Klasifikacija konoplje kot nevarnega mamila brez možnosti medicinske uporabe z začetka prejšnjega stoletja je drastično otežila raziskovanje njenih učinkov in prehod v uradno medicino. Kljub temu so se izvajale manjše raziskave o zdravilnih učinkih konoplje. Prvi znanstveni izsledki so bili objavljeni v 40. letih prejšnjega stoletja, leta 1975 pa je bilo objavljeno že prvo poročilo o protitumorskem delovanju (1). Šele na prelomu tisočletja se je zaradi vedno več raziskav, ki so po eni strani dokazale njeno zdravilno vrednost, po drugi strani pa zavrnile velike možnosti odvisnosti od konoplje, začelo podirati vsesplošno dojemanje konoplje kot nevarnega mamila brez zdravilne vrednosti. Tako se konoplja in kanabinoidi po 80-letni prepovedi vračajo v

POVZETEK

Od preloma tisočletja s pridobivanjem novih znanj o kliničnih koristih ter s spreminjanjem zakonodaje konoplja in kanabinoidi dobivajo mesto v uradni medicini. V onkologiji imajo kanabinoidi dve potencialni vlogi; kot zdravilo za zdravljenje simptomov ter kot proti-tumorsko zdravilo. Kanabinoidi lajšajo več simptomov napredovale maligne bolezni in tako izboljšajo kakovost življenja. Kanabinoidi na simptome vplivajo preko delovanja na centralni živčni sistem in z modulacijo kroničnega systemskega vnetja, ki je pomemben element napredovale maligne bolezni. Niso zdravila prve izbire, največjo terapevtsko korist dosežejo kot dodatek standardnim zdravilom. Priporočena je kombinacija tetrahidrokanabinola in kanabidiola, saj ima boljši terapevtski učinek in manj neželenih učinkov kot vsak kanabinoid posamezno. Za simptomatsko zdravljenje kanabinoide predpisujemo bolnikom s težje obvladljivimi simptomi in/ali več simptomi hkrati kot dodatek standardni terapiji. Na področju protitumorskega zdravljenja so bile opravljene obetavne predklinične raziskave, ki kažejo na kanabinoidne receptorje na tumorskih celicah kot možne nove tarče za zdravljenje raka. Do sedaj je bilo izvedenih še premalo kliničnih raziskav za uvedbo v klinično prakso. V Sloveniji je s spremembo zakona 2014 dovoljena upora kanabinoidov v medicinske namene. Glede predpisovanja so še nekatere nejasnosti, saj med zdravniki in ostalimi zdravstvenimi delavci na tem področju močno primanjkuje znanja in informacij. Za enkrat kanabinoide načeloma uporabljamo samo na nekaterih terciarnih ustanovah, med njimi na Onkološkem inštitutu. Kanabinoidi v onkologiji in medicini nasploh kažejo velik terapevtski potencial, nujne pa so tako nadaljne predklinične in klinične raziskave, kot izobraževanje medicinske stroke na tem področju.

KLJUČNE BESEDE:

kanabinoidi v onkologiji, simptomi napredovale maligne bolezni, paliativna oskrba, kanabinoidi v Sloveniji

ABSTRACT

Since the turn of the millennium, with the acquisition of new knowledge about clinical benefits and changing legislation, cannabis and cannabinoids

are getting a place in conventional medicine. In Oncology there are two potential roles for cannabinoids; as a part of symptomatic treatment or as an antitumor medication. Cannabinoids treat multiple symptoms of advanced malignant disease and thus improve the quality of life. Cannabinoids affect the symptoms by acting on the central nervous system and by modulating the chronic systemic inflammation, which is an important element of advanced malignant disease. They are not first-line medication, greatest clinical benefit is achieved as an addition to standard medications. Combination of tetrahydrocannabinol and cannabidiol is recommended as it has better therapeutic effects and less adverse effects as either cannabinoid by itself. For symptomatic treatment we prescribe cannabinoids to patients with multiple symptoms as an add-on to standard therapy. Research done on antitumor activity produced promising results, which show cannabinoid receptors on tumor cells as a potential new target for treatment of cancer. Currently there is insufficient clinical research done for use in clinical practice. Change of legislation in 2014 allowed the use of cannabinoids in medicine in Slovenia. There are a lot of uncertainties about prescribing, as doctors and other health workers are lacking in information and knowledge on the topic. For now cannabinoids are generally only used in some tertiary institutions, including the Institute of Oncology Ljubljana. Cannabinoids show therapeutic potential in oncology and medicine in general, but further pre-clinical and clinical research is required, as well as education of health professionals on this topic.

KEYWORDS:

cannabinoids in oncology, symptoms of advanced malignant disease, palliative care, cannabinoids in Slovenia

medicinsko uporabo, spreminja se zakonodaja, izvaja se vedno več raziskav na tem področju. Ključna odkritja v patofiziologiji so vplivala na nove pristope glede uporabe kanabinoidov. Preko raziskovanja učinkov tetrahidrokanabinol (THC) je bil odkrit endokanabinoidni sistem, ki vključuje endokanabinoide in kanabinoidne receptorje CB1 in CB2. Ti se ne nahajajo samo v CŽS, temveč v mnogih drugih tkivih, še posebej na celicah imunskega sistema. Ključna vloga sistema naj bi bilo ohranjanje homeostaze

preko preprečevanja prekomernega stresnega odziva, tako s postsinaptično modulacijo signaliziranja v CŽS, kot z modulacijo vnetnega odziva in metabolizma preko imunskih celic (2). Tako kaže, da ima endokanabinoidni sistem pomembno vlogo tako v fizioloških kot v patoloških procesih. Poleg tega predstavljajo kanabinoidni receptorji popolnoma novo prijemališče, ki do sedaj v medicini ni bilo izkoriščeno. Kanabinoidi, ki vplivajo na ta sistem, imajo potencialno veliko terapevtsko širino v mnogih vejah medicine, tudi v onkologiji. Odkriti so bili še mnogi drugi kanabinoidi, ki različno delujejo na kanabinoidne receptorje in imajo posledično različne potencialne terapevtske učinke. Izredno močno je tudi medsebojno učinkovanje različnih kanabinoidov, zaradi česar kombinacije odpirajo dodatne možnosti zdravljenja (3).

2 KANABINOIDI V ONKOLOGIJI

Do učinkov kanabinoidov pri malignih boleznih prihaja po treh glavnih poteh, in sicer prek delovanja (Slika 1):

- na CŽS,
- na celice imunskega sistema,
- neposredno na tumorske celice.

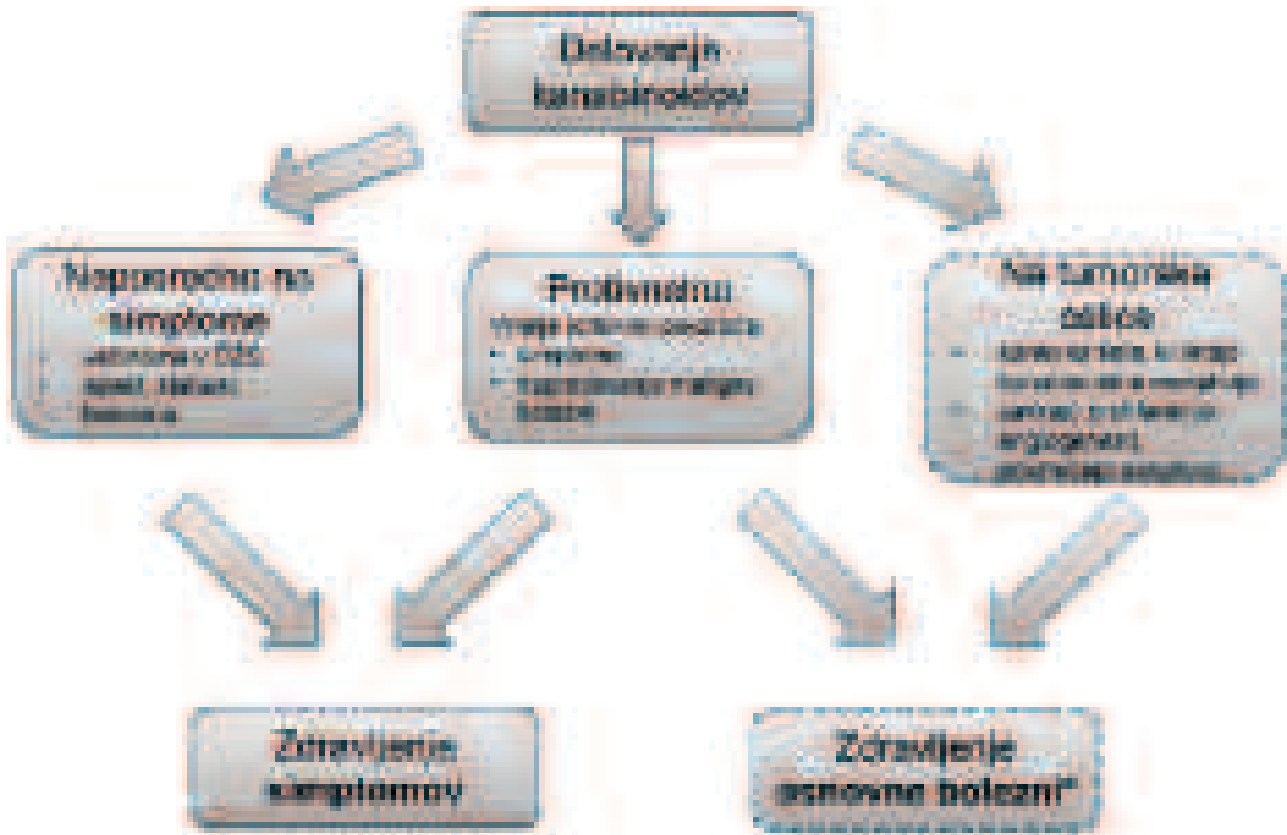
V onkologiji kanabinoide zaenkrat uporabljamo simptomatsko – za lajšanje simptomov napredovale maligne bolezni in neželenih učinkov protiproliferativne terapije.

V prihodnje pa bi lahko njihova uporaba bila tudi protitumorska – nekatere raziskave kanabinoidov namreč kažejo njihov potencial za protitumorsko delovanje pri nekaterih vrstah rakov.

2.1 SIMPTOMATSKO ZDRAVLJENJE

Napredovala maligna bolezen je neozdravljiva. Cilj oskrbe v tem stadiju bolezni je boljša kakovost bolnikovega življenja glede na dane možnosti, kar dosežemo z optimalnim obvladovanjem prisotnih simptomov. V zgodnjih stadijih raka so simptomi bolezni bolj specifični in odvisni od vrste raka in lokacije tumorjev, pri razširjeni maligni bolezni pa z splošno prizadetostjo organizma razvijejo sistemski simptomi in znaki. Ti so močno povezani s procesom kroničnega systemskega odgovora, ki je ena od glavnih značilnosti napredovale maligne bolezni. Povzroči ga odziv imunskega sistema na infiltracijo tumorskih celic. Med vnetnim odzivom imunski sistem in tumorske celice medsebojno delujejo in izločajo prosvetne citokine, tumorske





Slika 1: Učinkovanje kanabinoidov pri malignih boleznih (s prekinjeno črto in »*« so označeni učinki, na katere kažejo raziskave, a za njih ni dovolj kliničnih dokazov za uporabo v klinični praksi) (4).

Figure 1: Effects of cannabinoids on malignant diseases (the dashed line and "*" denotes the effects which are shown by research, but for which there is insufficient evidence for use in clinical practice) (4).

celice pa prokahetične citokine. Posledica odziva je poleg pojava raznolikih številnih simptomov tudi pospešena tumorska rast. Na povezavo med vnetjem in simptomi kaže več kliničnih raziskav. Vnetje ima bistveno vlogo pri nastanku rakave bolečine, proinflammatory citokini poškodujejo živčna vlakna, okvarijo aktivnost nevrotansmitterjev in nociceptivnih centrov. Vpliv na sistemsko kronično vnetje je pomemben mehanizem delovanja kanabinoidov pri rakavi bolezni (5).

Simptomi napredovale bolezni se ne pojavljajo izolirano, temveč v skupinah (angl. clusters) in so v medsebojni odvisnosti. Tako na primer bolečino spremlja kronična utrujenost in poslabševanje funkcijskega stanja, izguba telesne teže, žalost, strah, depresija in prizadeta kognitivna sposobnost (6).

Za obvladovanje simptomov je ob ostali obravnavi ključno tudi zdravljenje z zdravili, v katero se vključujejo tudi kana-

binoidi. Kanabinoidi na simptome vplivajo preko delovanja na centralni živčni sistem in z modulacijo vnetnega odziva. Lajšajo naslednje simptome maligne bolezni:

• **kronična rakava bolečina,**

rakava bolečina je specifična entiteta, veliko vlogo ima nevropatska bolečina in učinki vnetnih citokinov na CŽS. Dosedanje raziskave in izkušnje kažejo na sinergizem kanabinoidov z opioidi:

- večanje analgetičnega učinka, ko opioidom dodamo kanabinoide
- ob dodajanju kanabinoidov enak terapevtski učinek pri manjši dozi opioidov, tako boljše preprečevanje tolerance in manjši neželeni učinki opioidov.
- uspešno lajšanje na opioide refraktorne bolečine (bolečine, pri kateri opioidi niso več učinkoviti) (7).

• **nevropsihološke motnje:**

lajšanje tesnobe (anksioznosti), odmknjenost do obstoječih simptomov bolezni, izboljšave pri motnjah

spanja, lajšanje posttravmatske stresne motnje, splošno boljše počutje (sprememba razpoloženja) (6).

- **motnje prehranjevanja**

slabost, bruhanje, izguba apetita in/ali telesne teže (sindrom anoreksija – kaheksija)

Tudi pri zdravljenju teh simptomov kažejo kanabinoidi največjo korist v kombinaciji s standardnimi antiemetiki in stimulatorji apetita (8).

- **Ostali simptomi:** srbež kože (holostatični in paraneoplastični srbež) in stranski učinki tarčnih zdravil v koži in podkožju (6).

Raziskave in izkušnje iz tujine (9) kažejo na največjo korist pri bolnikih z več simptomi hkrati, posledično so pri takih tudi največkrat indicirani. Tu se kanabinoidi tudi razlikujejo od večine obstoječih zdravil, ki se praviloma predpisujejo za eno točno določeno indikacijo.

Glede na trenutne dokaze o fizioloških in kliničnih učinkih THC in kanabidiola (CBD) je smiselna uporaba farmacevtskih preparatov, ki vsebujejo oba kanabinoida, saj ima kombinacija močnejši terapevtski učinek in manjše neželene učinke kot vsak kanabinoid posamezno. CBD namreč antagonizira nekatere psihoaktivne učinke in tahikardijo povzročene s THC, učinkuje pa sinergistično z antiemetičnim in analgetičnim učinkom (3, 10).

Dosedanje raziskave kažejo, da imamo za večino simptomov že zdravila, ki imajo močnejši učinek kot kanabinoidi, a dodatek kanabinoidov v terapijo mnogokrat ojača ta učinek ali pa omogoči enak učinek ob zmanjšanju doze standardnega zdravila in posledično zmanjša neželene učinke. Tako zdravila na osnovi kanabinoidov po strokovnih priporočilih niso zdravila prve izbire, uporabljamo pa jih pri izbrani skupini bolnikov z več simptomi hkrati:

- kot dopolnilo k uveljavljenim zdravilom (angl. add-on therapy) za bolnike na standardnem zdravljenju z neobvladljivimi simptomi ali
- kot drugo možnost, če uveljavljeno zdravilo povzroči nesprejemljive neželene učinke (11, 12).

2.2 PROTITUMORSKO ZDRAVLJENJE

Dokazano je, da ima tumorsko tkivo pri nekaterih vrstah raka (gliomi, rak dojke, rak prostate, rak debelega črevesa in danke itd.) velikokrat čezmerno izražene receptorje CB1 in CB2, več kot zdrava tkiva. To pomeni, da imajo kanabinoidi veliko razpoložljivih prijemališč v rakavih tkivih in s tem omogočeno delovanje. Raziskave *in vitro* in na živalih kažejo, da aktivacija kanabinoidnih receptorjev na tumorskih celicah lahko:

- ima protiproliferativno delovanje,
- povzroča apoptozo rakavih celic in

- preprečuje neovaskularizacijo (antiangiogeni učinek)
- zmanjšujejo metastatsko aktivnost.

Tudi pri protitumorskem delovanju se je pokazal sinergizem z nekaterimi standardnimi citostatiki (13).

Doslej so bile izvedene večinoma le predklinične študije zdravljenja raka s kanabinoidi. Raziskave na celicah pljučnega raka na podganah so pokazale precejšnje zmanjšanje rakavih tumorjev in njihovih zasevkov *in vivo*. Izvedena je bila le ena študija na ljudeh, in sicer na 9 pacientih z recidivnimi gliomi, pri katerih standardno zdravljenje ni bilo več učinkovito. Zmanjševanje tumorja je bilo dokazano pri 2 bolnikih (14).

Raziskave protitumorskega delovanja kanabinoidov so še vedno zelo pomanjkljive. Tudi med raziskavami *in vitro* in na živalih ni medsebojne konsistence, večina je proučevala učinke samo enega izoliranega kanabinoida, skoraj vedno THC. Novejše študije vedno bolj kažejo na izjemno pomembno medsebojno učinkovanje različnih kanabinoidov, tudi pri anitumorskem delovanju.

Za uporabo kanabinoidov kot protitumorsko zdravilo je trenutno v klinični praksi še premalo dokazov. Zaradi obetavnih predkliničnih izsledkov pa je pričakovati, da se bo število kliničnih raziskav močno povečalo v prihodnjih letih, trenutno jih nekaj že poteka.

Kljub obetavnim rezultatom raziskav pa so pričakovanja o čudežnih učinkih kanabinoidov nerealna. Tudi če klinične študije pokažejo terapevtski učinek pri ljudeh, kanabinoidi niso čudežno zdravilo za raka. Zaradi izjemno različne sestave celic med različnimi vrstami raka, med posameznimi tumorji, ter celo znotraj posameznega tumorja, tudi kanabinoidi, tako kot vsa druga sistemska onkološka zdravila, ne bodo delovali na vse vrste raka in ne pri vseh bolnikih. Kanabinoidi ne morejo nadomestiti standardnega kombiniranega onkološkega zdravljenja (kirurgija, sistemska terapija, obsevanje). Največja nevarnost pri uporabi kanabinoidov je, da bolnik onkološko zdravljenje ozdravljivih rakov nadomesti s samozdravljenjem s pripravki iz konoplje (npr. hašišovo olje), saj vsak odlog zdravljenja bistveno zmanjša možnost za ozdravitev (15 - 17).

2.3 VARNOSTNI PROFIL:

Večina raziskav o varnosti kanabinoidov se osredotoča na THC, ponavadi v kontekstu rekreativne uporabe, ne medicinske uporabe.

- **Neželeni učinki:** Akutni zapleti so odvisni od odmerka in načeloma izzvenijo v 1–3 dneh:



- pretirana sedacija ali euforija, strah, spremenjene zaznave, depresija, halucinacije, izguba kontrole,
- suha usta, neželeni gibi, šibkost, nejasen govor, povišan utrip, znižan krvni tlak,
- slabost, glavobol.

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

- **Toksičnost:** Smrtni odmerek za THC je ocenjen na 30 mg/kg telesne teže, kar za nekaj stokrat presega terapevtske odmerke.
- **Kontraindikacije:** uporabo psihoaktivnih kanabinoidov (THC) povezujemo s poslabšanjem psihičnih stanj. Prav tako THC vpliva na frekvenco srca in krvni pritisk. Tako odsvetujemo uporabo pri ljudeh s psihozami in pri srčnih bolnikih. Oba učinka se zmanjšata ob sočasni uporabi CBD.
 - Zaradi raziskav, ki kažejo negativen vpliv na razvoj možganov, je uporaba psihoaktivnih kanabinoidov (npr. THC) pri otrocih in mladostnikih kontraindicirana, kar ne velja za kanabinoide, ki nimajo psihoaktivnih učinkov (npr. CBD).
- **Zasvojljivost:** Možnost za razvoj odvisnosti je pri rednih uporabnikih ocenjena na 9 odstotkov (pri tobaku 32 odstotkov, alkoholu 15 odstotkov, heroinu 23 odstotkov, kokainu 17 odstotkov) (18).

Trenutno v onkologiji uporabljamo kanabinoide skoraj izključno pri bolnikih z kratkim predvidenim preživetjem, pri teh so dolgoročni neželeni učinki in nevarnost nastanka odvisnosti manj pomembni.

3 TUJINA: UPORABA IN DOSEDANJE IZKUŠNJE

Skupaj s širjenjem novih znanj o konoplji in njenih pozitivnih in negativnih učinkih se eksponentno večja število držav, ki dovoljuje uporabo kanabinoidov in medicinske konoplje v medicini. Vodilni na tem področju so trenutno v Izraelu in na Nizozemskem, izredno hitro pa se razvija tudi uporaba v Združenih državah Amerike, kar bo verjetno imelo pomemben vpliv na razvoj v drugih državah zahodnega sveta.

Razvoj uporabe poteka prek uporabe sinteznih kanabinoidov in fitokanabinoidov do uporabe medicinske konoplje. Razlogov za to je več: konoplja poleg THC in CBD vsebuje več kot 60 bioaktivnih kanabinoidov, od katerih

večina kaže terapevtski potencial za določene indikacije, poleg tega vedno bolj v ospredje prihaja pomembna vloga medsebojnega učinkovanja različnih kanabinoidov. Le za nekaj od teh kanabinoidov so na voljo sintezni analogi. Poleg tega pri sintezni izdelavi nastajajo manj učinkovite oblike kanabinoidov, kar večja terapevtsko dozo in s tem verjetnost neželenih učinkov. Ne nazadnje je tu cena, saj je pridelava medicinske konoplje neprimerljivo cenejša kot izdelava sinteznih analogov ali rastlinskih izvlečkov. Uporaba medicinske konoplje, ki ustreza zahtevanim farmacevtskim standardom, je predpisana na zdravniški recept. Število držav, ki dovoljujejo predpisovanje medicinske konoplje, se povečuje.

Enega najbolj razvitih sistemov za predpisovanje medicinske konoplje in posledično največ izkušenj imajo v Izraelu. Tam imajo dovoljenje za predpisovanje medicinske konoplje posebej pooblašteni zdravniki, konopljo pa izdajajo licencirani pridelovalci, ki za različne indikacije pridelujejo različne sorte z različnimi, znanimi vsebnostmi THC in CBD.(9)

4 SLOVENIJA

4.1 ZAKONODAJA

V Sloveniji je bila konoplja razvrščena na seznam rastlin in snovi, ki so zelo nevarne za zdravje in se ne uporabljajo v medicini (zakon in uredba), vse do spremembe Uredbe o razvrstitvi prepovedanih drog, ki je bila sprejeta na Vladi RS dne 19. 6. 2014. S to spremembo uredbe je bil tetrahidrokanabinol (THC - fitokanabinoid in njegov sintezni analog) razvrščen iz prve skupine prepovedanih drog v drugo skupino, zaradi česar je bilo izdano dovoljenje za uporabo zdravil na osnovi psihoaktivnih kanabinoidov (THC). Nepsihostimulativni, periferno delujoči kanabidiol (CBD) ne sodi v skupino prepovedanih učinkovin, zato je pri njegovi uporabi treba upoštevati zakonodajo s področja drugih zdravil. Marca 2016 je prišla v veljavo Uredba spremembi in dopolnitvah Uredbe o razvrstitvi prepovedanih drog, po kateri je po novem v medicini dovoljena tudi uporaba rastlinskih kanabinoidov. (19)

Od lani sta v Sloveniji na voljo sintezna CBD in THC. Obe zdravili se predpisujeta v obliki magistralnega recepta, kot peroralne kapljice. V procesu registracije so zdravila z rastlinskimi kanabinoidi

Odziv na spremembo zakonodaje

V zdravniških krogih sprememba uredbe ni bila posebno odmevna: dosegljivi niso nobeni napotki, kdo natančno lahko predpisuje zdravila s kanabinoidi; ali je to dovoljeno vsakemu zdravniku že na primarni ravni ali samo znotraj določenih terciarnih institucij. Strokovnih priporočil (indikacij, kontraindikacij, doz, neželenih učinkov) za njihovo uporabo ni.

Znanje zdravnikov in ostalih zdravstvenih delavcev o endokannabinoidnem sistemu in kanabinoidih je še vedno pomanjkljivo. Na to temo ni nobenega sistematičnega izobraževanja, prav tako je tema le površno pokrita ali celo odsotna v programih medicinskih in zdravstvenih fakultet. V anketi, izvedeni med zdravstvenimi delavci 2015 jih je več kot 90 % odgovorilo, da na tem področju potrebujejo več znanja (20). Zdravniki so zato v dobronamerni zaskrbljenosti glede možne nevarnosti neželenih učinkov zadržani do predpisovanja kanabinoidnih zdravil. Posamezni zdravniki tudi menijo, da je uvajanje kanabinoidnih zdravil nepotrebno, ker so na voljo druga, prav tako učinkovita zdravila. Pri tem so spregledani neželeni učinki teh zdravil, ki so velikokrat veliko hujši kot pri kanabinoidih. Poleg tega pri hudih kroničnih boleznih praktično nobeno zdravilo ni učinkovito pri vseh bolnikih z določeno indikacijo, zato so zelo pomembna tudi zdravila drugega reda in dopolnilna zdravila.

Zaradi nedostopnosti kanabinoidov in napačnih informacij o čudežnih zdravilnih učinkih konoplje je v zadnjih letih ogromen porast bolnikov, ki za zdravljenje bodisi pridobivajo izdelke iz konoplje od različnih zdravilcev, bodisi jih pridobivajo sami. Taki pripravki imajo neznane vrednosti kanabinoidov, njihova vsebnost lahko izredno niha. Njihovi uporabi lahko delno pripišemo tudi porast zastrupitev s THC v Sloveniji. Poleg tega pridelava takih pripravkov ni nikakor nadzorovana, vsebujejo lahko nevarne snovi (pesticidi, plesni...). Bolniki zaradi neznanja in odklonilnega odnosa zdravnikov do konoplje in kanabinoidov dobivajo od zdravilcev tudi informacije o kanabinoidih, ki (tudi zaradi finančnega interesa) velikokrat prihajajo v obliki trditve o posameznem konopljinem pripravku kot čudežnem zdravilu, skupaj z nasveti o zavračanju uradne medicine.

Stvari se na tem področju sicer vedno hitreje izboljšujejo, kar se kaže kot rast objav strokovnih in poljudnih člankov o kanabinoidih, števila predavanj in posvetov in kot ustanavljanje odborov in organizacij, ki se ukvarjajo s to tematiko.

4.2 UPORABA V MEDICINI

Zdravila iz kanabinoidov od sprejetja uredbe in registracije sinteznih analogov kanabinoidov uporabljamo predvsem na terciarnih ustanovah: na Onkološkem inštitutu Ljubljana (OI) ter na Nevrološki in Pediatrični kliniki UKC Ljubljana.

Na OI smo od spremembe zakonodaje izdelali interni operativni protokol za predpisovanje kanabinoidov, katerega namen je ugotavljanje učinkovitosti, terapevtske doze, neželenih učinkov.

Predpisovanje je indicirano pri bolnikih z napredovalo rakavo boleznijo z več simptomi hkrati in težje obvladljivimi simptomi. Simptomi, ki jih zdravimo s kanabinoidi, so kronična bolečina, nevropsihološke motnje (tesnobnost, motnje spanja) in drugi simptomi (slabost, bruhanje, izguba telesne teže, apetita (anoreksija/kaheksija)).

Pred uvedbo bolniku ugotovimo in stopenjsko ocenimo prisotne simptome in splošno stanje bolnika (Edmontonova stopenjska lestvica simptomov, ocena funkcijskega stanja, indeks telesne teže), napravimo krvne preiskave za ugotavljanje prisotnosti sistemskega vnetja (C-reaktivni protein in albumini).

Predpisujemo kombinacijo sinteznega THC in sinteznega CBD v razmerju 1:1 v kapljicah (1 gtt = 0,25 mg THC + 0,25 mg CBD). Terapevtski odmerek se določi s titracijo.

ALI STE VEDELI?

- Konoplja vsebuje več kot 60 različnih kanabinoidov, ki na različne načine delujejo na kanabinoidne receptorje v človeškem telesu, le nekateri izmed njih pa so psihoaktivni.
- Izredno pomembno se kaže medsebojno delovanje posameznih kanabinoidov. CBD npr. skupaj s THC zmanjša neželene psihoaktivne učinke slednjega in poveča učinkovitost zdravljenja.
- Kanabinoidi kažejo sinergizem z mnogimi zdravili, ki so v uporabi, npr. z antiemetiki, analgetiki in spodbujevalci apetita, saj delujejo na nove tarče, ki jih obstoječa zdravila ne izkoriščajo.
- Raziskave kažejo, da kanabinoidi lahko povzročijo propad rakavih celic in omejijo njihovo sposobnost širjenja. Kanabinoidni receptorji na rakavih celicah so tako ena od bodočih možnih tarč za zdravljenje raka.
- Rastlinski kanabinoidi so učinkovitejši in imajo manj neželenih učinkov kot sintezni (prisotnost neučinkovitih izomerov, neželeni učinki metabolitov).



Sledimo učinkom terapije s ponovno oceno bolnikovega stanja z istimi preiskavami kot pred uvedbo, ter s sledenjem neželenih učinkov (17).

5 SKLEP

Kanabinoidi si vedno hitreje vtirajo pot v uradno medicino, a morajo zato premagovati stigmo nevarnega, neunčinkovitega mamila, ki je nastala v več desetletjih obravnave v kontekstu rekreativne uporabe. V onkologiji je že dokazana korist za simptomatsko zdravljenje, v ta namen se uspešno uporabljajo v tujini in tudi že v Sloveniji. Za uporabo kanabinoidov kot protitumorskega zdravila je še premalo dokazov. Vsekakor pa vsaj v Sloveniji zanimanje laične javnosti in potencialnih uporabnikov močno prehitveva stroko. Ključno je v prihodnosti zagotoviti, da bo bolnik od svojega zdravnika in drugih zdravstvenih delavcev lahko dobil z dokazi podprte podatke o kanabinoidih, saj se v nasprotnem obračajo k potencialno škodljivemu samozdravljenju, manjša pa se zaupanje v uradno medicino.

6 LITERATURA

- Munson AE, Harris LS, Friedman MA et al. Antineoplastic activity of cannabinoids. *J Natl Cancer Inst* 1975; 55(3): 597-602.
- Howard P, Twycross R, Shuster J et al.: Cannabinoids, *Therapeutic Review. J Pain Symptom Manage* 2013; 46(1): 142-9.
- Russo E, Guy GW. A tale of two cannabinoids: the therapeutic rationale for combining tetrahydrocannabinol and cannabidiol. *Med Hypotheses* 2006; 66(2): 234-246.
- Červek J, Červek M. Možnosti zdravljenja maligne bolezni s kanabinoidi. *Onkologija - tarčna zdravila: strokovno izpopolnjevanje magistrstov farmacije v letu 2015 (zbornik prispevkov). Lekarniška zbornica Slovenije, 2015*
- Laird BJ, McMillan DC, Fayers P et al. The systemic inflammatory response and its relationship to pain and other symptoms in advanced cancer. *Oncologist* 2013; 18(9): 1050-1055.
- Strouse T. Pot in Palliative Care: What We Need to Know. *J Palliat Med* 2015; 18(1): 7-10.
- Abrams DI, Guzman M. Cannabis in cancer care. *Clin Pharmacol Ther.* 2015;97(6):575-586.
- Lane M, Vogel CL, Ferguson J et al. Dronabinol and prochlorperazine in combination for treatment of cancer chemotherapy-induced nausea and vomiting. *J Pain Symptom Manage* 1991; 6(6): 352-359.
- Waissengrin B, Urban D, Leshem Y et al. Patterns of use of medical cannabis among Israeli cancer patients: a single institution experience. *J Pain Symptom Manage* 2015; 49(2): 223-230.
- Johnson JR, Burnell-Nugent M, Lossignol D et al. 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; 39(2): 167-179.
- Wilkie G, Sakr B, Rizack T. Medical Marijuana Use in Oncology: A Review. *JAMA Oncol* 2016; doi: 10.1001/jamaoncol.2016.0155 [Epub ahead of print].
- Twycross R, Wilcock A, Howard P. *Palliative Care Formulary, fifth edition, 2014.*
- Chakravarti B, Ravi J, Ganju RK. Cannabinoids as therapeutic agents in cancer: current status and future implications. *Oncotarget* 2014; 5(15): 5852-5872.
- Guzmán M, Duarte MJ, Blázquez C et al. A pilot clinical study of Δ^9 -tetrahydrocannabinol in patients with recurrent glioblastoma multiforme. *Br J Cancer* 2006; 95(2): 197-203.
- Preet A, Qamri Z, Nasser MW et al. Cannabinoid receptors, CB1 and CB2, as novel targets for inhibition of non-small cell lung cancer growth and metastasis. *Cancer Prev Res (Phila)*. 2011; 4(1): 65-75.
- Rocha FC, Dos Santos Júnior JG, Stefano SC et al. Systematic review of the literature on clinical and experimental trials on the antitumor effects of cannabinoids in gliomas. *J Neurooncol* 2014; 116(1): 11-24.
- Ramer R, Hinz B. New insights into antimetastatic and antiangiogenic effects of cannabinoids. *Int Rev Cell Mol Biol* 2015; 314: 43-116.
- Budney AJ, Roffman R, Stephens RS, et al. *Marijuana Dependence and Its Treatment. Addiction Science & Clinical Practice* 2007; 4(1): 4-16.
- Uredba o spremembi in dopolnitvah Uredbe o razvrstitvi prepovedanih drog, *Uradni list RS, št. 22/2016.*
- Červek J, Krek M, Zlodej N, et al. *Cannabinoids and Medicinal Cannabis in Slovenia: Legislation, Science and Medical Practice, Palliative Medicine* 2016 (in press).