



ŠOLA O UPORABI KANABINOIDOV IN MEDICINSKE KONOPLJE V MEDICINI

ZBORNİK POVZETKOV PREDAVANJ

Ljubljana, november 2016

Kolofon

Strokovno srečanje:

ŠOLA O UPORABI KANABINOIDOV IN MEDICINSKE KONOPLJE V MEDICINI

(Zbornik povzetkov predavanj)

Programski odbor:

Maja Čemažar, Josipina Ana Červek, Matej Červek, Amela Duratović Konjević, Mojca Kos Golja, Milan Krek, Danica Rotar Pavlič

Recenzenti:

Josipina Ana Červek, Matej Červek

Uredniki:

Josipina Ana Červek, Matej Červek, Amela Duratović Konjević

Izdajatelji:

Onkološki inštitut Ljubljana
Zdravniška zbornica Slovenije
Nacionalni inštitut za javno zdravje

Ljubljana, november 2016

Šola o uporabi kanabinoidov in medicinske konoplje v medicini

Četrtek, 10. november 2016

Modra dvorana, Domus Medica

7:30-8:30	Registracija	
8:30	Pozdrav in otvoritev, testiranje znanja	
9:00	Zgodovina kanabinoidov in konoplje v medicini	Dušan Nolimal
9:15	Endokanabinoidni sistem, vrste kanabinoidov in njihovi učinki	Tanja Bagar
10:00-10:15	Odmor	
10:15	Farmakologija kanabinoidov	Gorazd Drevenšek
11:00	Pregled možnosti uporabe kanabinoidov v medicini	Matej Červek
11:45-12:30	Odmor – kosilo	
12:30	Uporaba kanabinoidov v paliativni medicine in onkologiji	Josipina Ana Červek
13:15	Izkušnje uporabe kanabinoidov in medicinske konoplje iz tujine	Ilya Reznik
14:00-14:15	Odmor	
14:15	Etični in pravni vidiki uporabe konoplje v medicini	Matjaž Zwitter
14:45	Stanje kanabinoidov in medicinske konoplje v Sloveniji	Milan Krek
15:15	Razprava in preverjanje znanja	
16:30	Zaključek dogodka	

UVOD

Pridobljeno znanje bo udeležencem omogočilo, da bodo bolnikom posredovali znanstveno podprte informacije o uporabi medicinske konoplje in kanabinoidih zdravil v medicini, ter da bodo lahko v klinični praksi presodili, kdaj je njihovo predpisovanje strokovno utemeljeno, začeli zdravljenje, ga vodili in sproti ocenjevali njegovo uspešnost. Šola bo protislovne informacije v javnosti in stroki na tem področju umestila v znanstveni okvir. Jasno bo razmejila med uporabo konoplje v rekreativne namene in medicinske konoplje v medicinske namene, ter pojasnila razliko med zdravljenjem, ki ga priporoča in vodi ustrezno usposobljen zdravnik in drugimi oblikami uporabe konoplje in kanabinoidov pri katerih ni nosilec zdravljenja zdravnik.

KRATKA ZGODOVINA UPORABE KONOPLJE V MEDICINSKE NAMENE

Prim. mag. Dušan Nolimal, dr. med., spec. soc. med.

Nacionalni inštitut za javno zdravje

E: dusan.nolimal@nijz.si

Zdravilne lastnosti konoplje (*Cannabis sativa L.*) je med prvimi opisal kitajski cesar Šen Nung v svojem "*Kompendiju zdravilnih kitajskih rastlin*" leta 2737 pr. n. š. Iz tega časa poznamo tudi pripravke konoplje in kristavca (*Datura stramonium*) v vinu, s katerimi je zdravnik Hua T'o izvajal anestezijo pri kirurških posegih. Zgodovinski zapisi iz ozemelj sedanje Indije, Irana in Grčije pogosto omenjajo antidepresivne lastnosti konoplje. V Evropi jo je v začetku 19. stoletja populariziral irski zdravnik William O'Shaughness, tudi s publikacijo »*O pripravkih indijske konoplje ali ganje*«. V njej opisuje učinkovito uporabo pripravkov iz konoplje pri ljudeh z revmatizmom in krči različnega izvora ter za druge indikacije. Poučen je zapis, da je »hašiš najbolj varen med vsemi močnimi narkotiki, če ga uporabljamo prečiščeno«. Leta 1851 konopljo vključijo v ameriško farmakopejo. Izvlečki konoplje so se v tem obdobju pričeli prosto prodajati tudi v evropskih in ameriških lekarnah. V »analitski ciklopediji praktične medicine« (*"Sajous's Analytic Cyclopedia of Practical Medicine"*) iz leta 1924 najdemo tri glavna področja medicinskih indikacij za uporabo konoplje: sedativno in hipnotično delovanje; analgetično delovanje; ter drugo (npr. izboljšanje apetita, impotence).

Po pol stoletja razširjene uporabe v medicini sledi izrinjene konoplje iz medicine, zaradi variabilnosti rastlinskega materiala, pojava cepiv, aspirina, injiciranja morfina ter negativne medijsko-politične kampanje. Prične se sistematična stigmatizacija, demoniziranje in zatiranje konoplje, ki vrh doseže leta 1937 z izredno visoko obdavčitvijo, ki v praksi pomeni njeno prepoved. Leta 1942 so konopljo kljub nasprotovanju zdravnikov odstranili iz ameriške farmakopeje. Oporočne zdravnike, ki so jo še predpisovali, so diskreditirali in preganjali. Za več desetletij je bilo prekinjeno vso neodvisno raziskovanje konoplje v medicinske namene. Tudi evropska zdravniška združenja so se uklonila (ameriškim) političnim pritiskom. S podpisom povojnih mednarodnih konvencij glede nadzora nad prepovedanimi drogami (Enotna konvencija o mamilih iz leta 1961, Konvencija o psihotropnih snoveh iz leta 1971 in Konvencija proti nezakonitemu prometu z narkotičnimi in psihotropnimi drogami iz leta 1988) je bila prepovedana uporaba konoplje v medicini.

Nezakonitosti navkljub so številni bolniki po vsem svetu še naprej uporabljali konopljo, kupljeno na črnem trgu, v obliki samozdravljenja. Leta 1964 je izraelski kemik Raphael Mechoulan izoliral THC, pojasnil njegovo kemijsko strukturo in ga tudi sintetiziral. Sledilo je odkritje prvega endogenega kanabinoidnega receptorja leta 1988. Leta 1992 je skupina Mechoulanovih učencev in znanstvenikov na Univerzi v Jeruzalemu (W. A. Devane, Lumír Hanuš et al.) izolirala še prvi endogeni ligand in ga poimenovala anandamid (»blaženost«). Pojasnitev delovanja fitokanabinoidov ter odkritje endokanabinoidnega sistema sta odprla vrata možnostim razvoja zdravil na osnovi konoplje. Leta 1996 je Kalifornija ponovno dovolila uporabo konoplje v

medicinske namene. Sledilo ji še 24 ameriških držav ter nekatere evropske. Celoten nadzorni sistem prepovedanih drog Organizacije združenih narodov (OZN) in večina nacionalnih vlad so izgubljali kredibilnost, ker so vztrajali pri razporeditvi konoplje v skupino rastlin in snovi, ki so zelo nevarne za zdravje ljudi in se ne uporabljajo v medicini. Slovenija je kot podpisnica naslednica vseh treh Konvencij OZN vztrajala pri zakonodaji, ki ne priznava uporabe konoplje v medicinske namene. Kljub temu je 15. 3. 2016 z Uredbo o spremembi razvrstitve prepovedanih drog postal v Sloveniji izvleček iz konoplje s kanabinoidi, ne pa tudi sama rastlina, uradno dovoljen. Bolniki, ki si želijo konopljo uporabljati kot tradicionalno zdravilo rastlinskega izvora, so še naprej odvisni od črnega trga, za katerega ne veljajo normativi trga zdravil. Odbor za zdravstvo je 7. 10. 2016 sprejel sklep o legalizaciji uporabe konoplje v medicinske namene. Sklepi nalagajo ministrstvu za zdravje, da v 60 dneh razvrsti konopljo iz skupine najstrožje prepovedanih drog, s tem omogoči njeno uporabo v medicinske namene, ter pripravi podzakonske akte, ki bodo v Sloveniji omogočili gojenje konoplje v medicinske namene.

ENDOKANABINOIDNI SISTEM, VRSTE KANABINOIDOV IN NJIHOVI UČINKI

Doc. dr. Tanja Bagar, univ. dipl. mikr.

ICANNA – Mednarodni inštitut za kanabinoide

Endokanabinoidni sistem je endogeni signalni mehanizem prisoten pri vseh vretenčarjih. Ta sistem je sestavljen iz lipidnih endokanabinoidov (AEA in 2-AG), receptorjev (CB1 in CB2) in encimov. Vloga tega signalnega sistema v našem telesu je zelo široka, saj imajo vse celice vseh doslej proučenih telesnih sistemov na svoji površini receptorje za kanabinoide in se posledično odzivajo na kanabinoide. Krovna vloga endokanabinoidnega sistema je zaščita našega telesa, tako pred fizičnimi dejavniki (okužbe, poškodbe...) kot tudi psihološkimi (stresne situacije, izredni dogodki...). V stresnih okoliščinah naše telo proizvede endokanabinoide, ki uravnavajo funkcije našega živčnega sistema in omogočijo delovanje našega telesa tudi v izrednih okoliščinah. Ker pa življenje v sodobni družbi človeka stalno izpostavlja stresnim okoliščinam (toksini, hormoni motilci, stres), se naš endokanabinoidni sistem lahko poruši, kar vodi v razna bolezenska stanja.

Kanabinoidi so heterogena skupina spojin, katerih skupna značilnost je, da se vežejo na kanabinoidne receptorje. Te molekule spadajo med terpenofenole in so lipidne oz. topne v maščobah. V osnovi jih razdelimo v tri skupine glede na njihov izvor:

- Endokanabinoidi: nastajajo v določenih okoliščinah v telesih vretenčarjev, tudi človeka
- Fitokanabinoidi: nahajajo se v rastlinah (konoplja, ameriški slamniki, vinska rutica, nekatere vrste iz rodov Apiaceae in Brassica)
- Sintezni kanabinoidi: nastanejo v laboratorijih s kemijskimi reakcijami

V rastlini *Cannabis sativa* je prisotnih preko 140 različnih vrst kanabinoidov, najbolj znan je tetrahidrokanabinol (THC), v zadnjem času tudi kanabidiol (CBD).

THC - To je psihoaktivni kanabinoid v konoplji. Veže se na receptorje CB1, ki so prisotni predvsem v centralnem živčevju. Veliko receptorjev CB1 je v določenih možganskih centrih (spomin, koordinacija, bolečina...). Aktivacija teh receptorjev povzroča omamo (zadetost). Zaradi njegovih zdravstvenih učinkov je dolga leta raziskovan in že nekaj let na razpolago tudi sintezni analog, ki pa ni tako varen in učinkovit kot naravna učinkovina (ključ: antagonist CBD, t. i. učinek entourage).

CBD - To je eden izmed več kot 140 kanabinoidov v konoplji, ki ni psihoaktiven. Učinkuje na receptorje CB2, zlasti na perifernem živčevju in celicah imunskega sistema. V zadnjih letih je to najbolj intenzivno proučevan kanabinoid, saj kaže izjemen potencial pri različnih obolenjih, denimo pri epilepsiji, raku, sladkorni bolezni, Alzheimerjevi bolezni...

Učinki kanabinoidov so posledica vezave na kanabinoidne receptorje. Do sedaj sta kot kanabinoidna receptorja potrjena dva receptorja: CB1 in CB2, GPR55 pa se predvideva kot tretji kanabinoidni receptor. Njihova naloga je, da zaznajo spremembe v koncentraciji kanabinoidov v svoji okolici in omogočijo čim hitrejši odziv celice, tkiva in telesa na to spremembo.

Glede vezave na receptorje razlikujemo:

- agoniste: se vežejo na receptorje in sprožijo biokemijski odziv v celici
- antagoniste: se vežejo na receptorje, vendar ne sprožijo biokemijskega odziva v celici
- modulatorje: imajo različne afinitete do receptorjev, lahko se neposredno vežejo nanje ali pa posredno spremenijo afiniteto vezave agonistov in antagonistov

Receptor CB1 je bil odkrit prvi, ko so iskali tarčo, na katero se veže THC. Receptor CB1 je prisoten predvsem na nevronih v centralnem živčnem sistemu. Poleg tega pa je prisoten tudi na celicah reproduktivnih organov, tako pri moških kot pri ženskah, ter na celicah nekaterih notranjih organov. Pomembno vlogo ima tudi pri razvoju v pre- in postnatalnem obdobju. THC (rastlinski ali Dronabinol) je agonist receptorja CB1 in kaže potenciale pri bolečini, apetitu, slabosti, spanju...

Drugi kanabinoidi se večinoma ne vežejo na receptor CB1 oz. se vežejo z bistveno nižjo afiniteto in ne sprožijo takšnih fizioloških reakcij. CBD in naš endogeni analog 2-AG aktivirata receptorje CB2. Ti so bolj enakomerno razporejeni po telesu, z največjo gostoto so pa prisotni na površini imunskih celic (makrofagi, nevtrofilci, monociti, limfociti, mikroglijske celice...), možganih, gastrointestinalnem traktu in perifernem živčnem sistemu. Ker so receptorji CB1 in CB2 prisotni na različnih celicah in tkivih, je tudi fiziološki vpliv drugačen. Aktivacija receptorja CB2 modulira odzive na bolečino, sproži protivnetne odzive ter aktivira imunski sistem.

FARMAKOLOGIJA KANABINOIDOV

Prof. dr. Gorazd Drevenšek, univ. dipl. biol.

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

Univerza na Primorskem

Splošno razširjena uporaba konoplje za izboljšanje počutja je omogočila obilo podatkov za razvoj farmakoterapije s konopljinimi zdravili. Šele znanstvena odkritja zadnjih nekaj let kažejo številne nove možnosti uporabe snovi iz konoplje. Poleg delovanja na kanabinoidne receptorje (CB₁₋₃) in na nekatere receptorje sirote, snovi iz konoplje predvsem protibolečinsko delujejo z agonističnim delovanjem na α_2 -adrenergične receptorje, bolečinske vaniloidne (kapsaicinske) receptorje TRPV₁, serotoninске receptorje 5-HT_{1A} in antagonistično na nociceptivne receptorje TRPA₁.

Zdravila na osnovi konoplje, ki so terapevtsko že na voljo, so nabiximol, kanabidiol (CBD), dronabinol in tetrahidrokanabinol (THC). Na voljo so tudi pripravki iz posušene rastline, ki vsebujejo nadzorovano vsebnost THC in CBD, kot so Bedrocan, Bedrobinol in Bediol. CBD in sorodni kanabinoidi zmanjšajo vnetje in hiperaktivnost mikroglije in skupaj s THC delujejo nevroprotektivno pri možganski ishemični kapi. Zato se poleg paliativne uporabe vse bolj preskušajo pri kroničnih nevrodegenerativnih boleznih.

Najbolj raziskana je farmakokinetika THC, ki je zelo odvisna od način vnosa. Glede na način vnosa so učinki lahko takojšnji ali zamaknjeni do nekaj ur, zaradi lipofilnosti THC pa so lahko prisotni do nekaj tednov. Najhitrejši učinki nastopijo ob kajenju rastlinskih delov ali vdihavanju par, saj že po 15 do 30 minutah nastopi najvišja serumska koncentracija THC, učinki pa izzvenijo v 2-3 urah. Biološka uporabnost pri tem doseže vrednosti od 2 do 56 %. THC se ponavadi kopiči v maščobnih tkivih, kjer doseže najvišjo koncentracijo v 4-5 dnevih, nato pa se sprošča nazaj v kri. Zato lahko serumske prisotne aktivne metabolite po visokih odmerkih zaznamo še 10-30 dni. Drugi načini vnosa zdravil iz konoplje so peroralni v obliki pršila, npr. pri bolečinah pri multipli sklerozi, sublingvalni obliki in v obliki tablet, kjer pa biološka uporabnost ne preseže vrednosti 20 %. Največji učinek pri takem vnosu dosežemo po 2-3 urah in traja 4-12 ur. Oblike kontinuiranega počasnejšega sproščanja so transdermalni obliži in rektalni pripravki. Da se izognemo metabolizmu prvega prehoda v jetrih, lahko uporabimo tudi oralno pršilo. Doseganje ustrezne biološke uporabnosti kanabinoidov v tarčnih organih je še nedorečeno, tako zaradi neenakomerne porazdelitve v organih in maščevju kot zaradi velike individualne variabilnosti.

Pri uporabi zdravil iz konoplje moramo biti pozorni na interakcije z antipsihotiki, saj lahko znižajo serumske ravni teh zdravil. Pri uporabi benzodiazepinov, alkohola ali drugih psihoaktivnih zdravil se lahko pojavijo učinki, kot so utrujenost, razdraženost ali nevarnost razvoja psihotičnih simptomov, kar pa je pogosto povezano s trenutnim počutjem bolnika. Čeprav neposrednih zastrupitev s kanabinoidi ni veliko, je previdnost potrebna pri hkratni uporabi drugih psihotropnih snovi. Kontraindicirani so pri nosečnosti in dojenju. Tveganje predstavlja tudi možnost sproženja psihoz in zasvojenost.

S problemom zasvojenosti se lahko srečujejo redni uporabniki kanabinoidov, ki zaužijejo več kot 180 mg psihoaktivnega THC dnevno nekaj tednov zaporedoma. Ker spreminja aktivnost možganskih programskega tokokrogov oz. povezljivosti možganskih centrov, zmanjšuje kognitivne sposobnosti, poveča pa hiperaktivnost med različnimi možganskimi centri. Raziskave o potencialni terapevtski uporabi aktivacije in utišanja možganskih tokokrogov so šele v povojih.

PREGLED MOŽNOSTI UPORABE KONOPLJE IN KANABINOIDOV V MEDICINI

Matej Červek, dr. med.

Nevrološka klinika, UKC Ljubljana

Kanabinoidi delujejo primarno na dva organska sistema: živčevje in imunski sistem. Posledično so odkloni v delovanju endokanabinoidnega sistema povezani s patologijo teh dveh sistemov, torej z nevrološko-psihiatričnimi motnjami ter motnjami imunskega in vnetnega odziva, prav tako pa je najširši terapevtski potencial kanabinoidov pri zdravljenju patologij, povezanih s temi sistemi.

Največ raziskav in najširša uspešna vpeljava v klinično prakso je bila do sedaj pri uporabi kanabinoidov v paliativne namene, torej za zdravljenje bolečine, slabosti, nespečnosti in drugih simptomov ki negativno vplivajo na bolnikovo kakovost življenja.

V nevrologiji se pozitivni učinki kažejo pri vnetnih boleznih (multipla skleroza), pa tudi pri neurodegenerativnih boleznih (Alzheimerjeva, Parkinsonova) in boleznih, kjer je patogeneza povezana s pretiranim prenosom signalov in ekscitacijo sinaps, na primer pri epilepsiji in nevropatski bolečini.

Na psihiatričnem področju se nabirajo informacije o možnosti zdravljenja raznovrstnih stanj s kanabinoidi. CBD kaže antipsihotične, anksiolitične in antidepresivne lastnosti, medtem ko lahko THC psihotična stanja poslabša.

Endokanabinoidni sistem je poleg tega prisoten v praktično vseh organskih sistemih, pri upravljanju raznolikih procesov v celotnem organizmu. Vpliva na endokrini, srčno-žilni in gastrointestinalni sistem, metabolične procese, pa tudi na tumorsko tkivo pri onkoloških boleznih. Pričakovati je, da se bodo v prihodnosti razvile indikacije in kontraindikacije tudi v povezavi s patologijo na teh področjih.

Na sedanji stopnji raziskav je praktično neizpodbitna uporabnost kanabinoidov v medicini za lajšanje simptomov različnih bolezni ter zaboljšanje zdravilnih učinkov mnogih standardnih terapij. Medtem pa so dokazi za zdravljenje osnovnih bolezni s kanabinoidi večinoma še preveč omejeni za upravičeno uvedbo v medicinsko prakso.

UPORABA KANABINOIDOV V ONKOLOGIJI

Prim. Josipina Ana Červek, dr. med., spec. int. onk.

Onkološki inštitut Ljubljana

E: jcervek@onko-i.si

Konoplja in kanabinoidi se po 80-letni prepovedi ponovno vračajo v medicinsko uporabo v številnih vejah medicine. V onkologiji imajo medicinska konoplja/kanabinoidi dve potencialni vlogi za uporabo: za zdravljenje simptomov rakave bolezni ter kot protitumorsko zdravilo.

Zdravljenje simptomov

Na simptome maligne bolezni kanabinoidi vplivajo preko delovanja na centralni živčni sistem s preprečevanjem odziva imunskega sistema na prisotnost rakavih celic (zmanjševanje rakavega systemskega vnetja). Med vnetnim odzivom imunski sistem in tumorske celice medsebojno delujejo in izločajo proinflammatory in proapoptotic cytokines. Posledica odziva je, poleg pojava raznolikih številnih simptomov, tudi pospešena tumorska rast in neodzivnost na protitumorsko zdravljenje.

Kanabinoidi lajšajo naslednje simptome napredovale maligne bolezni: kronično rakavo bolečino, motnje prehranjevanja (izguba apetita, telesne teže – sindrom anoreksija/kaheksija, slabost, bruhanje in nevropsihološke motnje (strah, vznemirjenost, tesnoba, motnje spanja)).

Zdravila na osnovi kanabinoidov niso zdravila prve izbire, uporabljamo jih kot dopolnilno zdravljenje k standardnim zdravilom, če je simptom nezadovoljivo obvladan, ali ob pojavu nesprejemljivih neželenih učinkov. Največjo korist z uporabo kanabinoidov pa imajo bolniki z več simptomi hkrati. Na OI uporabljamo protokol za predpisovanje kanabinoidnih zdravil (stopenjska ocena simptomov, funkcijsko stanje bolnika, prisotnost rakavega vnetja: C-reaktivni protein, serumski albumini), katerega namen je ugotavljanje učinkovitosti, terapevtske doze in neželenih učinkov.

Z dopolnilnim zdravljenjem izkoriščamo dokazano sinergistično delovanje kanabinoidov z analgetiki, antiemetiki, pospeševalci apetita. Pri izbiri kanabinoidnega zdravila izberemo tisto, ki vsebuje vsaj dva kanabinoida (THC in CBD), saj ima kombinacija močnejši terapevtski učinek in manjše neželene učinke kot vsak kanabinoid posamezno. Največjo korist z uporabo kanabinoidov pa imajo bolniki z več simptomi hkrati.

Protitumorsko zdravljenje

Raziskave kažejo, da ima rakavo tkivo pri nekaterih vrstah raka velikokrat čezmerno izražene kanabinoidne receptorje CB1 in CB2, več kot zdrava tkiva. Opravljene raziskave kažejo, da aktivacija kanabinoidnih receptorjev na tumorskih celicah lahko: ima protiproliferativno delovanje, povzroča apoptozo rakavih celic, preprečuje neovaskularizacijo in zmanjšuje metastatsko aktivnost. Za uporabo kanabinoidov kot protitumorsko zdravilo je trenutno v klinični praksi še premalo dokazov, a na tem področju poteka veliko raziskav, ki že nakazujejo možno bodočo vlogo kanabinoidnih receptorjev kot ene od tarč za sistemsko zdravljenje raka.

IZKUŠNJE UPORABE KANABINOIDOV IN MEDICINSKE KONOPLJE IZ TUJINE

Dr. Ilya Reznik

MaReNa Diagnostic and Consulting Center, Israel

Dr. Ilya Reznik is a Board-certified specialist in Adult Forensic & Clinical NeuroPsychiatry at MaReNa Diagnostic and Consulting Center, Israel.

Dr. Ilya Reznik has superior educational and professional record and documented contributions to the field of neuropsychiatric research, such as publications and other innovative activities.

Dr. Reznik has published many original papers (including controlled trials), reviews and case reports in leading peer-reviewed journals in field of clinical psychiatry and neuropsychopharmacology.

His current main interest is in the field of the medical use of cannabis and cannabinoids, especially for various neuropsychiatric illnesses, such as Chronic Pain Syndrome, Fibromyalgia, Post-Traumatic Stress Disorder (PTSD), OCD, Gilles de la Tourette syndrome, Parkinson's and Alzheimer diseases etc.

During last 7 years he coordinates the activity of Israel National Forum/Association for Medical Cannabis Research & Treatment. He is Associate Member of The Canadian Consortium for the Investigation of Cannabinoids (CCIC), Member of International Cannabinoid Research Society (ICRS). In 2013 he was elected to the Board of Directors, International Association for Cannabinoid Medicines (IACM) and promotes educational and international activity within IACM.

DOPOLNILNO IN ALTERNATIVNO ZDRAVLJENJE

Prof. dr. Matjaž Zwitter, dr. med.

Onkološki inštitut Ljubljana

Medicinska fakulteta Univerze v Mariboru

E: matjaz.zwitter@guest.arnes.si

Dolgo je veljala stroga ločnica med uradno ali znanstveno medicino in med vsem, kar ni sodilo vanjo. V *Kodeksu medicinske deontologije Slovenije*, ki so ga zadnjič dopolnjevali leta 1997, so v 4. členu zapisali: »Zdravnik si mora prizadevati za ... odpravo splošne zaostalosti, ostankov vraž, predsodkov in mazaštva«. Takšno trdo stališče ni v skladu s sodobnim širšim razumevanjem medicine in vloge zdravnika. Ob tem, ko priznavamo velik pomen znanstvene medicine, postaja vse bolj jasno tudi, da bolnikom lahko pomagajo tudi ukrepi, katerih učinkovitosti ni mogoče pojasniti zgolj z razumevanjem fiziologije. Po nekaterih ocenah le 20 % zdravniških odločitev temelji na nedvomno dokazanih kliničnih študijah (1). Odpira se torej široko polje za individualnemu bolniku prilagojeno zdravnikovo odločitev. Integrativna medicina, ki povezuje znanstveno utemeljene zdravniške ukrepe z dopolnilnimi postopki, se uveljavlja celo pri zdravljenju raka: American Society for Clinical Oncology je poglavje o integrativni onkologiji vključilo v svoj program izobraževanja (2).

Izjemnega pomena je, da jasno ločimo med dopolnilnimi in alternativnimi postopki zdravljenja. Temu smo sledili tudi pri pripravi prenovljenega *Kodeksa zdravniške etike*, kjer smo v 6. členu zapisali: »Dopolnilni postopki so dopustni le ob izvajanju preverjenih načinov diagnostike in zdravljenja ter pri polni obveščenosti bolnika. Alternativni postopki kot nadomestek preverjenih načinov diagnostike ali zdravljenja zdravniku niso dovoljeni.«

Kam sodi zdravljenje s konopljo – v uradno medicino, med dovoljene dopolnilne postopke ali med nedovoljene alternativne postopke zdravljenja? V vse tri skupine, odvisno od indikacije. Zdravljenje s konopljo za lajšanje bolečin, slabosti in inapetence je danes splošno sprejeto in je torej del uradne medicine ali pa je dopolnilni postopek ob drugih zdravilih. O nedovoljeni alternativni uporabi konoplje pa bi govorili, če bi jo nekdo uporabljal kot prvo zdravljenje razširjenega raka dojke ali limfoma, kjer imamo zdravila z dokazano učinkovitostjo.

1. Kumar S, Nash DB. Health care myth busters: is there a high degree of scientific certainty in modern medicine? *Scientific American*, marec 2011; dostopno na naslovu <http://www.scientificamerican.com/article/demand-better-health-care-book/>.
2. Deng G, Cassileth B. Integrative oncology: an overview. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 2014:233-42.

STANJE MEDICINSKE KONOPLJE IN KANABINOIDOV V MEDICINI

Milan Krek, dr. med., spec. javnega zdravja

Nacionalni inštitut za javno zdravje

Matej Červek, dr. med.

Nevrološka klinika, UKC Ljubljana

Vse do spremembe Uredbe o razvrstitvi prepovedanih drog, ki je bila sprejeta na Vladi RS dne 19. 6. 2014, sta bila konoplja (rastlina, smola, izvlečki, tinktura) in THC v Sloveniji razvrščena v prvo skupino nadzorovanih substanc in rastlin, v katero se uvrščajo rastline in substance, ki so zelo nevarne za zdravje ljudi zaradi hudih posledic, ki jih lahko povzročijo njihova zloraba, in se ne uporabljajo v medicini (zakon in uredba). S to spremembo uredbe je bil tetrahidrokanabinol (THC) razvrščen iz prve skupine prepovedanih drog v drugo skupino, zaradi česar je bilo izdano dovoljenje za uporabo zdravil na osnovi psihoaktivnih kanabinoidov (THC). Pri zdravljenju s kanabinoidi pa se uporablja tudi nepsihostimulativni, periferno delujoči kanabidiol (CBD), ki pa ne sodi v skupino prepovedanih učinkovin, zato je pri njegovi uporabi treba upoštevati drugo zakonodajo.

V zdravniških krogih sprememba uredbe ni bila posebno odmevna: dosegljivi niso nobeni uradni 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) za njihovo uporabo ni.

Zdravila iz kanabinoidov od sprejetja uredbe in registracije sintetičnih analogov kanabinoidov uporabljamo predvsem na terciarnih ustanovah: na Onkološkem inštitutu Ljubljana ter na Nevrološki in Pediatrični kliniki UKC Ljubljana. V preteklosti pa so že občasno na posamezni kliniki z interventnim uvozom zagotovili ta zdravila posameznim bolnikom.

Od marca 2016 je v Sloveniji dovoljeno tudi predpisovanje izvlečka iz medicinske konoplje (fitokanabinoid), ki je registrirano kot zdravilo, ni pa dovoljeno predpisovanje medicinske konoplje. Medicinska konoplja je v tem trenutku v Sloveniji razporejena v prvo skupino prepovedanih drog, pridelava, posedovanje in/ali prodaja sta kazniva.

Izvršni odbor Zdravniške zbornice Slovenije je sprejel priporočila o uporabi medicinske konoplje za zdravstvene namene, ki jih je pripravila posebna strokovna skupina pri zdravniški zbornici. Priporočila so bila poslana tudi Državnemu zboru in Ministrstvu za zdravje. Sledila je aktivnost odbora za zdravstvo v Državnem zboru, ki je 7. 10. 2016 sprejel sklep o podpori uporabe konoplje v medicinske namene in naložil Ministrstvu za zdravje, da v 60 dneh s prerazvrstitvijo konoplje na seznamu skupin prepovedanih drog omogoči njeno uporabo v medicini in pripravi akte, ki bodo omogočili gojenje medicinske konoplje tudi pri nas.

Še vedno smo v Sloveniji dejansko na začetku dolgega procesa uvajanja kanabinoidov in medicinske konoplje v vsakodnevno prakso zdravnika. Še vedno ni na tem področju v Sloveniji urejenih veliko stvari. Ni uradnih strokovnih smernic za uporabo farmacevtskih pripravkov in medicinske konoplje, obstajajo pa tudi nasprotujoče si informacije o tem, kdo in pod kakšnimi

pogoji lahko predpisuje kanabinoide. Zdravniška zbornica je zaprosila razširjene strokovne kolegije in strokovne sekcije pri Slovenskem zdravniškem društvu, da pripravijo indikacije in kontraindikacije za predpisovanje medicinske konoplje in kanabinoidov za svoje strokovno področje. Smiselno bi bilo, da bi jih predpisovali zdravniki, ki imajo dodatna ustrezna znanja s tega področja, ker le tako lahko zagotovimo strokovno in varno delo z bolniki.

Testiranje znanja o uporabi kanabinoidov in medicinske konoplje v medicini

1. Kdaj je bil odkrit prvi kanabinoidni receptor v človeškem telesu?
 - a. 1892
 - b. 1934
 - c. 1988
 - d. 2004
 2. V Sloveniji je pravno stanje medicinske konoplje in kanabinoidov naslednje:
 - a. Predpisovanje kanabinoidov in medicinske konoplje je prepovedano
 - b. Predpisovanje kanabinoidov je dovoljeno, predpisovanje medicinske konoplje je prepovedano, a bo dovoljeno do konca leta
 - c. Predpisovanje kanabinoidov in medicinske konoplje je dovoljeno
 - d. Predpisovanje kanabinoidov je dovoljeno, predpisovanje medicinske konoplje je prepovedano
 - e. Predpisovanje kanabinoidov in medicinske konoplje je prepovedano, a bo dovoljeno do konca leta
 3. Kanabinoidi so:
 - a. Vse spojine iz konoplje
 - b. Spojine iz konoplje, ki vplivajo na človeške kanabinoidne receptorje
 - c. Spojine, ki vplivajo na človeške kanabinoidne receptorje, ne glede na izvor
 - d. Spojine, ki imajo enak psihoaktiven učinek kot THC
 4. Psihoaktivnost kanabinoidov:
 - a. Noben kanabinoid ni psihoaktiven
 - b. Nekateri kanabinoidi so psihoaktivni, nekateri pa ne
 - c. Vsi kanabinoidi so psihoaktivni in imajo enak psihoaktiven učinek
 - d. Vsi kanabinoidi so psihoaktivni, a imajo različne psihoaktivne učinke
 5. Receptorja CB1 in CB2 endokanabinoidnega sistema sta najbolj prisotna:
 - a. CB1 v CŽS, CB2 pa v imunskem sistemu in perifernem živčevju
 - b. CB1 v imunskem sistemu in perifernem živčevju, CB2 pa v CŽS
 - c. CB1 in CB2 v CŽS
 - d. CB1 in CB2 v imunskem sistemu
 6. Aktivacija kanabinoidnih receptorjev v sinapsi načeloma:
 - a. Poveča sproščanje neurotransmitorjev
 - b. Zmanjša sproščanje neurotransmitorjev
-

-
7. Kanabinoidi se v naravi proizvajajo:
- V konoplji
 - V konoplji in nekaterih drugih rastlinah
 - V konoplji, nekaterih drugih rastlinah in v živalskih organizmih, med drugim v človeškem
 - V konoplji in živalskih organizmih, med drugim v človeškem
 - V konoplji, nekaterih drugih rastlinah in v živalskih organizmih, a ne človeškem
8. Koliko fitokanabinoidov (rastlinskih spojin, ki vplivajo na človeške kanabinoidne receptorje) poznamo?
- 0
 - 1
 - 2
 - Več kot 100
9. Endokanabinoidni sistem vpliva na delovanje:
- Živčnega sistema
 - Kardiovaskularnega sistema
 - Imunskega sistema
 - Gastrointestinalnega sistema
- A in B
 - A in C
 - C in D
 - A, C in D
 - A, B, C in D
10. Ena od ključnih fizioloških vlog endokanabinoidnega sistema je:
- Jačanje pozitivnih učinkov stresa
 - Manjšanje negativnih učinkov stresa
 - Aktivacija imunskega sistema pri okužbah
 - Aktivacija kardiovaskularnega sistema pri fizičnem naporu
11. Trajanje učinkov kanabinoidov:
- Pri vdihavanju pripravkov 2-3 ure, pri oralnem zauživanju pa 4-12 ur
 - Pri vdihavanju pripravkov 20-60 minut, pri oralnem zauživanju pa 2-3 ure
 - Pri vdihavanju pripravkov 4-12 ur, pri oralnem zauživanju pa 12-36 ur
 - Pri vdihavanju 2-3 ure, pri oralnem zauživanju pa 20-60 minut

12. Nekatere od kontraindikacij za uporabo kanabinoidov so:

- A. Nagnjenost k psihozam
 - B. Nosečnost in dojenje
 - C. Vnetne črevesne bolezni
 - D. Poškodbe mišično-skeletnega sistema
 - E. Sočasna uporaba acetilsalicilne kisline
 - F. Sočasna uporaba antipsihotikov
- a. A, B, F
 - b. A, B, E in F
 - c. A, B in C
 - d. A, B, D in F
 - e. A, E in F

13. Načini vnosa kanabinoidov v medicinski praksi:

- A. Inhalacijski
 - B. Oralni
 - C. Intravenski
 - D. Intramuskularni
 - E. Topikalni
 - F. Subkutani
- a. A, B in E
 - b. A, B, E in F
 - c. A, B in C
 - d. A, B, D in F
 - e. A, E in F

14. Medicinski potencial kanabinoidov se pri možnih indikacijah kaže kot:

- a. Primarno zdravilo za zdravljenje osnovne bolezni in simptomatsko zdravljenje
- b. Samo simptomatsko zdravljenje
- c. Kanabinoidi nimajo potenciala medicinske uporabe
- d. Dopolnilna terapija za simptomatsko zdravljenje in zdravljenje osnovne bolezni

15. Kanabinoidi se v klinični praksi uradne medicine v svetu že uporabljajo za zdravljenje:

- A. Simptomov napredovale maligne bolezni
 - B. Epilepsije
 - C. Ustavljanje progressa multiple skleroze
 - D. Lajšanje simptomov multiple skleroze
 - E. Kronične in akutne bolečine
 - F. Vnetnih črevesnih bolezni
 - G. Post-travmatske stresne motnje
 - H. Psihoz
- a. A, B in D
 - b. A, B, D, E, F in G
 - c. B, C in D

-
- d. B, D in H
16. Raziskave psihotičnih učinkov THC in CBD kažejo:
- THC ima psihotični učinek, CBD pa antipsihotični učinek
 - THC ima antipsihotični učinek, CBD pa psihotični učinek
 - THC in CBD imata psihotični učinek
 - THC in CBD imata antipsihotični učinek
17. Na simptome napredovale maligne bolezni kanabinoidi pomembno vplivajo:
- Z manjšanjem negativnih učinkov systemskega vnetnega odziva in vplivom na CŽS
 - Z vplivom na CŽS
 - Z manjšanjem negativnih učinkov systemskega vnetnega odziva
 - Nobeden od teh odgovorov
18. Pri paliativni uporabi kanabinoidov se največja korist kaže:
- Kot dopolnilno zdravilo v kombinaciji z drugimi zdravili za iste simptome
 - Kot zdravilo prvega izbora za simptomatsko zdravljenje
 - Za zdravljenje več simptomov hkrati
 - Za zdravljenje enega določenega simptoma
- A in C
 - A in D
 - B in C
 - B in D
19. Kanabinoidi za zdravljenje raka:
- Dokazano delujejo kot simptomatsko zdravljenje, raziskave kažejo antitumorske učinke
 - Dokazano delujejo kot simptomatsko zdravljenje, raziskave ne kažejo antitumorskih učinkov
 - Ni dokazov za simptomatsko zdravljenje ali antitumorske učinke
 - Dokazano zdravijo praktično vse vrste malignih neoplazem
-