

Dejanske in potencialne koristi kanabidiola (CBD)

Bolniki, njihovi svojci, aktivisti in strokovnjaki se moramo v Sloveniji nenehno boriti za širšo dostopnost do "medicinske konoplje", ker odgovorni v državi ovirajo naša prizadevanja. Medijske objave glede uspešnega zdravljenja otroške epilepsije s konopljo, posebej s kanabidiolom (CBD), so pozitivno vplivale na njeno destigmatizacijo, ne pa tudi na dostopnost in dosegljivost konoplje za druga indicirana stanja ter prav tako ne na stroške, ki jih imajo bolniki za dostop do teh zdravil in drugih proizvodov, ki temeljijo na konoplji. Prve spremembe v Evropi - dovoljen promet z zdravilom s CBD (Epydiolox) so izjemen korak k izboljšanju uradne ponudbe "medicinske konoplje". CBD je varna, netoksična učinkovina iz konoplje brez opojnih učinkov in brez potenciala za razvoj odvisnosti. Znanstveni podatki kažejo, da ima pomembno vlogo pri nekaterih bolezenskih stanjih, ki jih ne znamo zdraviti s trenutnimi farmacevtskimi zdravili. Odprava ovir, ki upočasnjujejo klinično raziskovanje s CBD, bi znatno pospešila razvoj. V nekaterih državah so vlade oz. posebne agencije za konopljo že pričele sodelovati s stroko in z industrijo, da bi spodbudile raziskovanje in razvoj ter proizvodnjo širokega spektra zdravil in drugih proizvodov na osnovi konoplje. Vlade po svetu sodelujejo tudi z zdravniškimi združenji, združenji bolnikov in drugimi nevladnimi organizacijami, da bi skupaj pospešili razumevanje, kako lahko konoplja koristi ljudem, predvsem bolnikom. To bi bilo potrebno za razvoj področja pridelave, predelave, uporabe konoplje in dovoljevanj za promet relevantnih zdravil urediti tudi pri nas.

Dobre novice

Septembra 2019 je Evropska agencija za zdravila (EMA) odobrila prvo zdravilo, ki temelji na rastlini konoplje - peroralno raztopino kanabidiola (CBD), imenovano EPIDYOLEX. Dovoljenje za promet s tem farmacevtskim zdravilom, za uporabo kot dopolnilno (»add-on«) zdravljenje pri dveh oblikah trdovratnih epileptičnih sindromov (Lennox-Gastaut - LGS in Dravet), je EMA podelila podjetju GW Pharmaceuticals, ki je vodilno evropsko podjetje pri odkrivanju, razvoju in trženju kanabinoidnih zdravil na recept. Peroralno raztopino CBD je temu podjetju najprej (že junija 2018) odobrila Ameriška uprava za hrano in zdravila (FDA) pod trgovskim imenom EPIDIOLEX za zdravljenje napadov, povezanih z zgoraj omenjenima sindromoma, in sicer pri bolnikih, starih dve leti ali več.

Peroralna raztopina CBD je prvo zdravilo, ki temelji na konoplji in katerega je odobrila Evropska agencija za zdravila (EMA). Vsebuje zelo prečiščen rastlinski kanabinoid - kanabidiol (CBD), ki ne povzroča »zadetosti« oziroma omame, ki jo nekateri povezujejo s konopljo oz. z eno izmed njenih učinkovin, tj. z delta-9-tetrahidrokanabinolom (THC).

Tudi Evropska komisija (ES) je konec leta 2019 odobrila dovoljenje za promet z zdravilom EPIDYOLEX za uporabo kot dopolnilno zdravljenje (skupaj s klobazamom – Frisium) napadov, povezanih s trdovratnimi epileptičnimi sindromi, in sicer za bolnike, stare dve leti in več.

Te odobritve utirajo pot uvedbi zdravila skoraj po vsej Evropi.

Kaj pa Slovenija?

Odobritev peroralne raztopine kanabidiola temelji na rezultatih štirih randomiziranih, kontroliranih študij tretje faze. Te študije vključujejo podatke 715 bolnikov s sindromoma LGS ali Dravet, dvema redkima oblikama epilepsije z visoko stopnjo obolevnosti in umrljivosti, ki bremenita družine in negovalce ter bolnikom močno poslabšata kakovost življenja. Številni bolniki s sindromoma LGS in Dravet imajo veliko število napadov na dan (lahko tudi preko sto), zaradi česar obstaja nevarnost padcev in poškodb ter tudi smrti. Kljub zdravljenju s protiepileptičnimi zdravili (in trenutnemu povečevanju števila novih zdravil na tem področju) ostajata obe tovrstni hudi obliki epilepsije zelo slabo odzivni na vsa zdravila in tudi na druge oblike zdravljenja (na primer s ketogeno dieto in z

vagusnim vzpodbujevalcem) ter se obe začeta že v zgodnjem otroštvu. Zelo malo je bolnikov, ki imajo kolikor toliko ustrezen nadzor nad napadi. Študije so pokazale, da je dopolnilno zdravljenje s kanabidiolom (Epidyolex) zmanjšalo število napadov s padanjem pri sindromu LGS za 64 % (v primerjavi s samo 31 % pri placebo) in »velikih« napadov pri sindromu Dravet za 61 % (v primerjavi s samo 38 % pri placebo) ob kombinaciji s klobazamom.

Podobno so dokazali tudi slovenski avtorji v objavljeni študiji že leta 2018 na 66 otrocih s trdovratnimi oblikami epilepsij (ne samo LGS in Dravet sindrom) ob uporabi čistega (enomolekulnega) CBD v oljni raztopini (Neubauer 2018), saj se je število napadov zmanjšalo za več kot polovico pri 48,5 % otrok, medtem ko jih je bilo povsem brez napadov 21,2 % (ali 14 otrok). Najpogostejši neželeni učinki, ki so se pojavili pri bolnikih, ki so jih zdravili z zdravilom, so bili zaspanost, zmanjšan apetit in driska. Odobritev zdravila EPIDYOLEX pomeni pomemben mejnik, saj bolnikom in njihovim družinam ponuja novo upanje v paleti številnih zdravil za epilepsijo in je obenem prvo in edino zdravilo CBD, ki ga je odobrila EMA, za zdravljenje dveh hudih in življenjsko nevarnih oblik epilepsije, ki se pojavljata že v otroštvu in bolnike ter njihove družine spremljata vse življenje.

Sodelavke in sodelavci inštituta ICANNA (mednarodnega inštituta za kanabinoide) smo veseli, da bodo bolniki (tako otroci kot odrasli s trdovratnimi oblikami epilepsij) odslej imeli dostop do prepotrebne nove možnosti zdravljenja z zdravilom, katerega odobritev je botrovala na z dokazi podprtih medicinskih ugotovitvah in strogih kriterijih kliničnih preizkušanj zdravil ter ga je licencirala EMA.

Upamo lahko samo, da bo kmalu tudi Slovenija sledila mednarodnim agencijam in standardom ter da bo **NIJZ prenehal z objavljanim zavajajočim informacij o veliki škodljivosti in hkrati popolni neučinkovitosti kanabidiola (CBD)** (NIJZ 2020). Ta se je namreč v zadnjih letih izkazal kot uspešen v mnogih študijah za zdravljenje drugih težkih nevroloških in nenevroloških stanj in bolezni ...

Še več zavajanja?

Veliko znanstvenih publikacij se ne bi strinjalo s tem, da ni bil presojan še noben pozitiven učinek CBD na delovanje imunskega sistema. Prvič: imunski sistem in endokanabinoidni sistem (ECS) imata veliko skupnega. Oba sistema sta kompleksna in vloga obeh je zaščita našega telesa. Imunski sistem je specializiran za zaščito pred bakterijami, virusi in paraziti, ECS pa nas ščiti pred vsem, kar bi lahko našo biokemijsko homeostazo destabiliziralo (od fizičnih poškodb do čustvenih pretresov). Da bi naše telo pravilno delovalo, morata ta dva sistema delati usklajeno, kar v večini primerov drži. In drugič: imunske celice imajo, kot je znano, največ CB2 kanabinoidnih receptorjev na svoji površini; če bi pogledali, si po gostoti CB2 receptorjev na svoji površini sledijo takole: limfociti B, potem naravne celice ubijalke (NK), monociti, nevtrofilci, limfociti T ubijalke in limfociti T pomagalke. Koliko receptorjev imajo v določenem trenutku izraženih na svoji površini, je odvisno od več faktorjev, tudi od stanja aktivacije celice in dražljajev.

Endokanabinoidi in imunski sistem

Kanabinoidi imajo slab »ugled« glede vpliva na imunski sistem, ker so nekatere zgodnje raziskave pokazale zmanjšano aktivnost določenih imunskih celic v prisotnosti kanabinoidov. Zanimiv vpogled dobimo, če pogledamo vpliv anandamida, primarnega endokanabinoida, na imunski sistem. V študijah se je pokazalo, da anandamid zavira nastajanje novih limfocitov T in B in povzroči njihovi apoptozo/smrt že v nizkih odmerkih. Tako na neki način povzroči začasno zaustavitev/upočasnitev imunskega sistema. Na prvi pogled se to morda zdi kontraproduktivno. Toda če vemo, da so kanabinoidi signalne molekule, ki pošljejo nekakšen SOS signal oz. signal, ki opozarja, da je naša biokemijska homeostaza v nevarnosti, potem je jasno, da v takšnih okoliščinah odlično delujoč imunski sistem ni prioriteta našega telesa. Takrat se telo najprej spopade z nevarnimi dražljaji in nato povrne

polno delovanje imunskega sistema. Pri tem je pomembno še eno dejstvo, ki je spregledano v številnih študijah, in sicer da se endokanabinoidi zelo hitro encimsko razgradijo. Naše telo je zelo redko dlje časa izpostavljeno endokanabinoidom, kot denimo v laboratorijskih pogojih. Inhibitorni učinek kanabinoidov na imunski sistem je tako le del resnice, saj je njihov vpliv (tako endokanabinoidov kot tudi rastlinskih kanabinoidov) kompleksen.

Fitokanabinoidi in imunski sistem

Tako kot endokanabinoidi imajo tudi fitokanabinoidi vpliv na imunski sistem, rezultate študij pa je treba razumeti tudi v okviru omejitev, ki jih imajo laboratorijski pogoji. Dolgo je veljalo, da najslavnejši fitkanabinoid THC zavira imunski sistem, kar je bil eden izmed mnogih argumentov za škodljivost dolgotrajne uporabe konoplje. Te trditve niso »iz trte zvite«, saj obstajajo študije, ki jasno kažejo, da THC zavira aktivnost določenih vrst imunskih celic. Tako so na primer študije pokazale, da THC:

- zavira nastajanje protiteles;
- zavira aktivnosti T-limfocitov;
- zavira citolitično aktivnost naravnih celic ubijalk;
- zmanjša izločanje interferona gama (IFN γ);
- zmanjša aktivnosti makrofagov;
- zmanjša citolizo tumorskih celic, ki je odvisna od makrofagov;
- spremeni proizvodnjo kemokinov in citokinov;
- spremeni homeostatsko ravnovesje med vnetnimi in protivnetnimi citokini ter
- zavira diferenciacijo monocitov.

Raziskave kažejo, da so učinki THC (ta se sicer še močneje veže na CB1 receptor) na celice imunskega sistema pretežno posledica vezave za CB2 receptorje. Po obsežnem spisku navedenih učinkov bi zlahka sklepali, da so ljudje, ki uporabljajo konopljo/kanabinoide, manj odporni na okužbe, vendar v praksi to ne drži. Nekateri podatki kažejo celo ravno obratno sliko. Konoplja namreč ne vsebuje samo THC, ampak veliko učinkovin (preko 1000): drugi fitokanabinoidi, terpeni in druge spojine uravnajo imunosupresivne učinke THC ter pozitivno vplivajo na celotno imunsko funkcijo. Najboljši laboratorijski približek našega človeškega imunskega sistema so primati - opice. Tako so za proučevanje splošnih učinkov na imunski sistem raziskovalci uporabili opice, okužene z virusom imunske pomanjkljivosti (SIV), kot model okužbe z virusom humane imunske pomanjkljivosti (HIV) in jih kronično izpostavili THC-ju. Na veliko presenečenje je kronična izpostavljenost THC povzročila manjšo obremenitev z virusom (viral load), počasnejše razmnoževanje virusa in manjši obseg vnetja. Življenjska doba teh opic se je podaljšala ali pa nanjo ni bilo vpliva. Raziskovalci so preučevali tudi kronično izpostavljenost alkoholu in ugotovili povsem drugačno sliko. Kronična izpostavljenost alkoholu je imela številne škodljive učinke, bolezen je hitreje napredovala do končnega stadija in opice so preživele manj časa.

Postavlja se nam vprašanje, kaj kažejo raziskave za CBD. Za THC vsekakor vemo, da je "bad guy". No, podobna slika imunosupresije je bila prikazana tudi za CBD: povzročil je celično smrt ali apoptozo pri populaciji limfocitov T ubijalk in pomagalk, podobno pa je bilo prikazano tudi za nekatere druge imunske celice. Torej tudi »good guy« se v zgodbi o konoplji ni izkazal boljše v laboratoriju. Pri interpretaciji laboratorijskih izsledkov je potrebno upoštevati tudi to, da so učinki izoliranega kanabinoida lahko drugačni kot učinki celotnega rastlinskega ekstrakta ter da je učinek zelo odvisen od odmerka; tako nizki odmerki THC spodbujajo aktivacijo T-celic, medtem ko visoki odmerki THC zavirajo odzive. Podobno je bilo pokazano tudi pri celicah B. Zelo pomemben dejavnik je, da so učinki kanabinoidov močno odvisni od stanja, v katerem je telo, in od laboratorijskih pogojev. Tako bo v

zdravem telesu odziv imunskega sistema na kanabinoide drugačen kot v telesu z močnim vnetjem (revmatoidni artritis), dolgotrajno okužbo (aids oz. bolniki s hepatitisom) ali rakom. Že na splošno je težko prevesti laboratorijske rezultate v življenje, še težje pa je to v primeru zapletenih sistemov, kot je imunski sistem, kjer pri celotnem odzivu sodelujejo številni organi in številne vrste celic.

Vendar pa pacienti in realnost kažejo pozitivno sliko, saj se je CBD pokazal kot učinkovit in dobrodejen pri mnogih stanjih in simptomih, povezanih z imunskim sistemom. Denimo pri revmatoidnem artritisu, kjer je oralna uporaba CBD uspešno zaustavila napredovanje bolezni in zaščitila sklepe pred obsežnimi poškodbami. Tudi lokalno je nanos CBD v obliki gela zmanjšal vnetje, oteklino, občutljivost sklepov in bolečino. CBD je bil zelo učinkovit pri zgodnjih fazah osteoartritisa, kjer je preprečil poškodbo živčevja in bolečino, ki sta običajno povezana s potekom te bolezni. Pri pacientih, okuženih z virusom HIV, so ugotovili več mehanizmov pozitivnega delovanja kanabinoidov. Virus vstopa v imunske celice tudi preko CB2 receptorja in če je le-ta zaseden, manj virusov lahko vstopi v celice (do 40 % manj okuženih imunskih celic). Kanabinoidi zaščitijo limfoidno tkivo v črevesju, ki je virusna tarča že v zgodnjih fazah okužbe. Tako so dokazali manj vnetja, nižje virusno breme in več zdravih imunskih celic pri tistih, ki so uporabljali kanabinoide. Poleg tega so kanabinoidi preprečevali kognitivni upad pri kasnejših stadijih bolezni ter depresivna in anksiozna stanja. Izgubo apetita se uspešno tretira s kanabinoidi in je med redkimi sprejetimi indikacijami za uporabo kanabinoidov v medicini. Zanimiv primer je tudi uporaba CBD pri bolezeni presadka proti gostitelju (Graft Versus Host Disease – GVHD). THC in CBD sta pokazala obetavne učinke na izgubo telesne teže, manj tkivnih poškodb in preživetje. Uporaba CBD v dozah 300 mg/dan, začeni sedem dni pred transplantacijo in z nadaljevanjem trideset dni po njej, je znatno znižala resnost in pojavnost z GVHD. Klinične študije so pokazale, da je kombinacija CBD s standardno GVHD profilakso varna in učinkovita strategija za zmanjševanje incidence akutne GVHD.

Kanabidiol nima izrazitega protivirusnega delovanja, je pa učinkovit pri nekaterih virusih. Med drugim je dobro proučeno njegovo protivirusno delovanje proti virusom hepatitisa. Ugotovili so, da je CBD učinkovit proti virusu hepatitisa C, kjer za več kot 85% zmanjša razmnoževanje virusa, ni pa imel protivirusnega učinka proti virusu hepatitisa B (Lowe, 2017).

To je le nekaj primerov (seveda bi jih lahko še naštevali), vendar najbrž dovolj, da se argument, da ni proučenih vplivov CBD na imunski sistem, ovrže.

Doc. dr. Tanja Bagar

Prof. dr. Tamara Lah Turnšek

Prim. mag. Dušan Nolimal

Prim. Jožica Červek

Prof. dr. David Neubauer

Asist. Željko Perdija

Literatura:

NIJZ. Tveganje za zdravje ob uporabi koloidnega srebra in CBD kapljic za preprečevanje ali zdravljenje okužbe z novim koronavirusom, 2020. <https://www.nijz.si/sl/tveganje-za-zdravje-ob-uporabi-koloidnega-srebra-in-cbd-kapljic-za-preprecevanje-ali-zdravljenje>. Dostop: 16. 03. 2020

Neubauer D, Perković Benedik M, Osredkar D. Cannabidiol for treatment of refractory childhood epilepsies: Experience from a single tertiary epilepsy center in Slovenia. *Epilepsy Behav.* 2018 Apr;81:79-85. doi: 10.1016/j.yebeh.2018.02.009.

Cabral GA, Rogers TJ, Lichtman AH. Turning Over a New Leaf: Cannabinoid and Endocannabinoid Modulation of Immune Function. *J Neuroimmune Pharmacol.* 2015 Jun;10(2):193-203.

Rieder SA, Chauhan A, Singh U, Nagarkatti M, Nagarkatti P. Cannabinoid-induced apoptosis in immune cells as a pathway to immunosuppression. *Immunobiology.* 2010 Aug;215(8):598-605.

Eisenstein TK, Meissler JJ. Effects of Cannabinoids on T-cell Function and Resistance to Infection. *J Neuroimmune Pharmacol.* 2015 Jun;10(2):204-16. doi: 10.1007/s11481-015-9603-3. Epub 2015 Apr 16. Review.

Verhoeckx KC1, Korthout HA, van Meeteren-Kreikamp AP, Ehlert KA, Wang M, van der Greef J, Rodenburg RJ, Witkamp RF. Unheated Cannabis sativa extracts and its major compound THC-acid have potential immuno-modulating properties not mediated by CB1 and CB2 receptor coupled pathways. *Int Immunopharmacol.* 2006 Apr;6(4):656-65.

Philpott HT, O'Brien M, McDougall JJ. Attenuation of early phase inflammation by cannabidiol prevents pain and nerve damage in rat osteoarthritis. *Pain.* 2017 Dec;158(12):2442-2451.

Hammell DC, Zhang LP, Ma F, Abshire SM, McIlwrath SL, Stinchcomb AL, Westlund KN. Transdermal cannabidiol reduces inflammation and pain-related behaviours in a rat model of arthritis. *Eur J Pain.* 2016 Jul;20(6):936-48. doi: 10.1002/ejp.818. Epub 2015 Oct 30.

Molina PE, Amedee AM, LeCapitaine NJ, et al. Modulation of gut-specific mechanisms by chronic $\delta(9)$ -tetrahydrocannabinol administration in male rhesus macaques infected with simian immunodeficiency virus: a systems biology analysis. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 2014;30(6):567-78.

Molina PE, Winsauer P, Zhang P, Walker E, Birke L, Amedee A, Stouwe CV, Troxclair D, McGoey R, Varner K, Byerley L, LaMotte L. Cannabinoid administration attenuates the progression of simian immunodeficiency virus. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 2011 Jun;27(6):585-92. doi: 10.1089/AID.2010.0218. Epub 2010 Nov 23. Review.

Molina PE, Amedee A, LeCapitaine NJ, Zabaleta J, Mohan M, Winsauer P, Vande Stouwe C. Cannabinoid neuroimmune modulation of SIV disease. *J Neuroimmune Pharmacol.* 2011 Dec;6(4):516-27. doi: 10.1007/s11481-011-9301-8. Epub 2011 Aug 10. Review.

Yeshurun M, Shpilberg O, Herscovici C, Shargian L, Dreyer J, Peck A, Israeli M, Levy-Assaraf M, Gruenewald T, Mechoulam R, Raanani P, Ram R. Cannabidiol for the Prevention of Graft-versus-Host-Disease after Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation: Results of a Phase II Study. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2015 Oct;21(10):1770-5.

Lee WS, Erdelyi K, Matyas C, Mukhopadhyay P, Varga ZV, Liaudet L, Haskú G, Čiháková D, Mechoulam R, Pacher P. Cannabidiol Limits T Cell-Mediated Chronic Autoimmune Myocarditis: Implications to Autoimmune Disorders and Organ Transplantation. *Mol Med.* 2016 Sep;22:136-146. doi: 10.2119/molmed.2016.00007. Epub 2016 Jan 8.

Lowe HI, Toyang NJ, McLaughlin W. Potential of Cannabidiol for the Treatment of Viral Hepatitis. *Pharmacognosy Res.* 2017 Jan-Mar;9(1):116-118. doi: 10.4103/0974-8490.199780.