



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

Onkologinja in prejemnica državnega odlikovanja Red za zasluge, za izjemne dosežke pri uvajanju novih metod onkološkega zdravljenja in novih znanj na področju zdravljenja s kanabinoidi

KANABINOIDI V ONKOLOGIJI

Konoplja je eno najstarejših in najširše uporabljenih zdravil tradicionalne medicine. Tisočletja nazaj so jo uporabljale civilizacije v Aziji, na Bližnjem vzhodu pa tudi stari Rimljani in Grki. Kasneje se je njena uporaba razširila na ostale dele sveta, v 40. letih prejšnjega stoletja pa je sledilo izrivanje konoplje iz medicine. Uvrstili so jo med prepovedane droge, brez zdravilnih vrednosti. Pričela sta se sistematična stigmatizacija in zatiranje, prekinjena je bila vsa uporaba v medicini in raziskovanje.

Konoplja se po več desetletnem zatonu in osvobodena zakonskih prepovedi ponovno vrača v medicinsko uporabo. Vedno več raziskav kaže na možne zdravilne učinke v številnih vejah medicine in zavrača visoko možnost odvisnosti. Spreminjati sta se začeli zakonodaja in klasifikacija konoplje, ta proces pa je še vedno neupravičeno počasen.

Določeni postopni premiki v zakonodaji so bili narejeni tudi pri nas. Slovenija ima za uporabo kanabinoidov v medicini sodobno zakonodajo, ki poleg sinteznih in konopljinih kanabinoidov dovoljuje tudi uporabo medicinske konoplje, ni pa še zagotovljena stalna oskrba lekarn s konopljinimi zdravili za nemoteno izvajanje zdravljenja. Na našem trgu je trenutno mogoče dobiti sintezna (sintetična) analoga Dronabinol (sintetični THC) in Cannabidiol (sintetični ali rastlinski izoliran CBD,), obe zdravili sta v obliki peroralnih kapljic.

V onkologiji zdravila na osnovi kanabinoidov uporabljamo pri lažšanju simptomov napredovale rakave bolezni kot dopolnilno zdravljenje klasičnemu (angl. add-on therapy). Predpisujemo jih bolnikom s težje obvladljivimi simptomi, z več simptomi hkrati ali ob pojavu nesprejemljivih neželenih učinkov klasičnih zdravil. Zdravila na osnovi kanabinoidov imajo kot zdravilne učinkovine veliko specifik: če h klasičnim zdravilom dodamo kanabinoide, slednji povečajo učinek teh zdravil ali pa omogočajo enak učinek ob zmanjšanju odmerka klasičnega zdravila, kar posledično zmanjša neželene učinke (npr. opioidov). Pri izbiri kanabinoidnega zdravila izkoriščamo pozitivno medsebojno učinkovanje med kanabinoidi za povečanje zdravilnega učinka (angl. entourage effect) in manj neželenih učinkov. Uporaba celotne rastline, t. i. medicinske konoplje, je tako bolj učinkovita kot uporaba posameznih kanabinoidov, ker vsebuje ves spekter biološko aktivnih spojin.

Značilnost simptomov napredovale rakave bolezni je, da se pojavljajo v svežnjih in so v medsebojni odvisnosti, npr. bolečino običajno spremljajo izguba telesne teže, nespečnost, depresija, upad miselnega delovanja (kognitivni upad), kronična utrujenost. Kanabinoidi kot dodatek opioidom povečajo protibolečinski učinek pri kronični, predvsem nevropatski bolečini, pozitivno vplivajo na nevropsihološke simptome, kot so tesnoba (anksioznost) in motnje spanja, prav tako učinkujejo tudi pri pomanjkanju apetita, izgubi telesne teže, zmanjšujejo slabost, bruhanje, srbečo kožo. Raziskave so pokazale, da je kronično rakavo vnetje vzrok za večino simptomov napredovale rakave bolezni. Ker kanabinoidi zmanjšujejo stopnjo vnetja, tako pomembno vplivajo na simptome rakave bolezni, poleg tega pa zmanjšanje rakavega vnetnega odgovora lahko omejuje tumorsko rast.

Konoplja ima tudi nekaj farmakokinetičnih specifik. Učinkovita zdravilna doza je zelo individualna in ima velik razpon – od bolnika do bolnika se zelo razlikuje, zato je obravnava s kanabinoidnimi zdravili individualna (ukrojena po meri bolnika), ves čas zdravljenja pa je potreben zdravniški nadzor nad učinkovitostjo zdravljenja, neželenimi učinki in potekom rakave bolezni.

Protitumorsko zdravljenje

Dokazano je, da ima tumorsko tkivo pri številnih vrstah raka čezmerno izražene kanabinoidne receptorje. Aktivacija kanabinoidnih receptorjev na tumorskih celicah s kanabinoidi zavira nekontrolirano deljenje (proliferacija), povzroča propad rakavih celic (apoptozo), sposobnost selitve po telesu (metastaziranje) in izgradnjo lastne oskrbe s krvjo (angiogeneza).

Čedalje bolj se izpostavlja vloga imunskega sistema pri boju z rakavimi celicami. Tako sta letos Nobelovo nagrado za medicino dobila ameriški in japonski imunolog James P. Allison in Tasuku Hondžo, ki sta razvila nov način zdravljenja raka, ki temelji na stimulaciji obrambne sposobnosti našega imunskega sistema – imunoterapija. Tudi v tem pogledu lahko imajo kanabinoidi pomembno vlogo, saj je veliko kanabinoidnih receptorjev prav na celicah imunskega sistema.

Za uporabo kanabinoidov kot protitumorskega zdravila je trenutno v klinični praksi še premalo podatkov, a na tem področju poteka veliko raziskav, tudi kliničnih, ki že nakazujejo možno bodočo vlogo kanabinoidnih receptorjev kot ene od tarč za kombinirano sistemsko zdravljenje raka (sinergizem s standardno sistemsko terapijo in blaženje neželenih učinkov sistema zdravljenja).

Vsesplošna pričakovanja o njihovih čudežnih učinkih so tako še nerealna. Zdravljenje raka s kanabinoidi ne more nadomestiti standardnega kombiniranega zdravljenja (kirurgija, sistemska terapija, obsevanje). Največja nevarnost pa je, če samozdravljenje s pripravki konoplje, kot je hašiševno olje, nadomesti strokovno onkološko zdravljenje ozdravljivih rakov, saj vsak odlog zdravljenja in strokovno neutemeljeno zdravljenje s kanabinoidi bistveno zmanjša možnost za ozdravitev. Za zdravljenje s kanabinoidi je potrebno veliko strokovnega znanja o distribuciji receptorjev na posameznih tkivih, razmerjih med posameznimi kanabinoidi pri zdravljenju različnih vrst raka, o doziranju in načinih jemanja ter o možnih kontraindikacijah z obstoječim zdravljenjem. Tako zdravniki velikokrat opazimo, da tudi v primerih, kjer bi kanabinoidi lahko imeli terapevtski potencial, le-ta ni izkoriščen, ker pacienti in ponudniki na črnem trgu nimajo ustreznega znanja o bolezni, učinkih zdravljenja, niti odgovornosti, če prodajajo oporečen konopljin pripravek.

Ovire za zdravljenje s kanabinoidi

- ▶ Konopljo še vedno spremlja stigma neučinkovitega zdravila – nevarne droge. Pri odgovornih so prisotni predsodki in zastarele ideološke ovire, kar postavlja pod vprašaj sprejeto sodobno zakonodajo, saj ni izkoriščena. Nobena do sedaj vložena prošnja za Dovoljenje za promet z medicinsko konopljo še ni bila odobrena, ker nobena še ni zadostila neskončnim (nesmiselnim) birokratskim zahtevam.
- ▶ Tudi v zdravniških krogih sodobna zakonodaja ni bila posebno odmevna. Znanje zdravnikov in zdravstvenih delavcev je še vedno pomanjkljivo, 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 leta 2015, jih je več kot 90 % odgovorilo, da na tem področju potrebujejo več znanja). Manjkajo strokovna priporočila za uporabo kanabinoidnih zdravil, in zdravniki so zato v dobronamerni zaskrbljenosti glede možne nevarnosti neželenih učinkov zadržani do predpisovanja kanabinoidnih zdravil.
- ▶ Na odločanje in sedanjo klinično uporabo kanabinoidov še vedno odločujoče vplivajo ugotovitve starejših kliničnih raziskav, ki so ocenjevale zdravilni učinek kanabinoidnih zdravil v primerjavi z obstoječimi klasičnimi zdravili, ki so pokazala večji zdravilni učinek kot kanabinoidi. Danes je tako še vedno prisotno mnenje, da je uvajanje kanabinoidnih zdravil nepotrebno, ker so na voljo klasična učinkovitejša zdravila (Dtsch Arztebl Int 2017; 114: 627–34, Hauser et al.), pri tem pa so spregledani neželeni učinki teh zdravil, ki so velikokrat veliko hujši kot pri kanabinoidih, in dejstvo, da pri zdravljenju (kroničnih boleznih) praktično nobeno klasično zdravilo ni učinkovito pri vseh bolnikih z enako indikacijo. Zato so zelo pomembna tudi dopolnilna zdravila.
- ▶ Novejše primerjalne klinične študije o dopolnilnem zdravilnem potencialu kanabinoidov ugotavljajo dokazano korist za obvladovanje številnih simptomov in zmanjšano jakost neželenih učinkov klasičnih zdravil ob dodatku kanabinoidnih zdravil (konoplje). Letos so npr. v objavljeni študiji, v katero je bilo vključenih skoraj 3000 bolnikov z napredovalo rakavo boleznijo, ugotovili, da je medicinska konoplja v paliativni medicini zdravilo, ki ga bolniki dobro prenašajo, je učinkovita in varna možnost za uspešnejše istočasno obvladovanje številnih simptomov napredovale rakave bolezni (Schleider et al., 2018, EJIM).
- ▶ Razprava o vpeljavi konoplje v medicino nikakor ne sme biti pogojena z diskusijo o pravnem stanju njene uporabe izven medicine.

Zaključne misli

Rakava bolezen je heterogena, zato zdravljenje tako osnovne bolezni kot simptomov vedno vključuje več pristopov in znotraj farmakološkega pristopa več učinkovin hkrati. Zdravljenje je multimodalno. Zdravilne učinkovine konoplje predstavljajo pomembno dopolnilo k obstoječemu naboru klasičnih zdravil, povečajo možnost za optimalno obravnavo simptomov in potek bolezni ter izboljšajo kakovost življenja pri izbrani skupini bolnikov.

Slovenija ima za uporabo kanabinoidov v medicini sodobno zakonodajo, vendar pa klinično uporabo še vedno spremlja zastarela stigma neučinkovitega zdravila in nevarne droge, ki je nastala v več desetletjih obravnave konoplje v kontekstu rekreativne uporabe.