

Znaczenie kannabinoidów we współczesnym leczeniu

The importance of cannabinoids in modern medicine

mgr farm. Karolina Ochmańska¹, prof. dr hab. Agnieszka Pietrosiuk²

¹Zakład Biologii Farmaceutycznej i Biotechnologii Roślin Leczniczych, Wydział Farmaceutyczny, Warszawski Uniwersytet Medyczny

²P.o. Kierownika Zakładu Biologii i Farmakognozji, Wydział Farmaceutyczny, Warszawski Uniwersytet Medyczny
ORCID: Agnieszka Pietrosiuk – 0000-0001-7165-5336

Nr art. Lek.202212.04

■ **Słowa kluczowe:** kannabinoidy, fitokannabinoidy, *Cannabis sativa*, konopie, działanie lecznicze, status prawny.

■ **Streszczenie:** Kannabinoidy są metabolitami wtórnymi charakterystycznymi dla różnych odmian *Cannabis sativa* L. Zarówno fitokannabinoidy, jak i syntetyczne kannabinoidy posiadają udowodnione naukowo działanie farmakologiczne i stosowane są w leczeniu. W Polsce dopuszczono do obrotu kilka rodzajów marihuany medycznej, która stanowi surowiec farmaceutyczny oraz jeden lek zawierający kannabinoidy – Sativex. Najnowsze badania naukowe dowodzą celowości stosowania kannabinoidów w bólu neuropatycznym oraz w łagodzeniu dolegliwości takich jak: napady drgawkowe, nadmierne napięcie mięśni, nudności i wymioty, bezsenność, koszmary senne, towarzyszącym wielu chorobom. Aktualnie obowiązującym przepisem prawnym regulującym uprawę, przetwarzanie i obrót konopiami wraz z wyrobami z konopi w Polsce jest Ustawa z dnia 24 marca 2022 r. o zmianie ustawy o przeciwdziałaniu narkomanii (Dz. U. 2022 poz. 763).

■ **Keywords:** cannabinoids, phytocannabinoids, *Cannabis sativa*, hemp, medicinal effects, legal status.

■ **Abstract:** Cannabinoids are secondary metabolites characteristic of various varieties of *Cannabis sativa* L. Both phytocannabinoids and synthetic cannabinoids have scientifically proven pharmacological effects and are used in medicine. In Poland, several types of medical marijuana, which is a pharmaceutical raw material, and one drug containing cannabinoids – Sativex, have been approved for marketing. Recent scientific studies proves the advisability of using cannabinoids in neuropathic pain and in alleviating ailments such as: seizures, excessive muscle tension, nausea and vomiting, insomnia, nightmares accompanying many diseases. The currently applicable legal provision regulating the cultivation, processing and marketing of hemp and hemp products in Poland is the Act of March 24, 2022 amending the Act on counteracting Drug Addiction (Journal of Laws 2022, item 763).

■ Ogólna charakterystyka kannabinoidów

Kannabinoidy to grupa związków o zbliżonej biogenezie, występująca w różnych odmianach konopi siewnych – *Cannabis sativa* L. (*Cannabaceae*). Konopie siewne znane są człowiekowi od tysiącleci. Jest to gatunek rośliny włóknodajnej i oleistej, wykorzystywanej do różnych celów, np.: do pozyskiwania tkanin i innych ma-

teriałów użytkowych, jako żywność oraz w leczeniu. Za działanie farmakologiczne konopi odpowiadają specyficzne dla tego gatunku metabolity wtórne – kannabinoidy (fitokannabinoidy). Są one syntetyzowane i przechowywane we włoskach gruczołowych obecnych na powierzchni liści, łodyg i okwiatu konopi, dlatego w celach leczniczych najczęściej wykorzystywanym surowcem, poza wyciągami roślinnymi, jest

ziele konopi. W roślinie kannabinoidy występują głównie w formie kwasowej, a działanie farmakologiczne wykazują po dekarboksylacji [1, 2].

W ciągu ostatnich dekad znacząco wzrosła liczba nowych związków wyizolowanych z *C. sativa*. Ocenia się, że w konopiach może występować nawet 565 różnych związków, z czego 120 stanowią kannabinoidy. Są to związki o 21-węglowym pierścieniu terpenofenolowym. Można podzielić je na 11 typów:

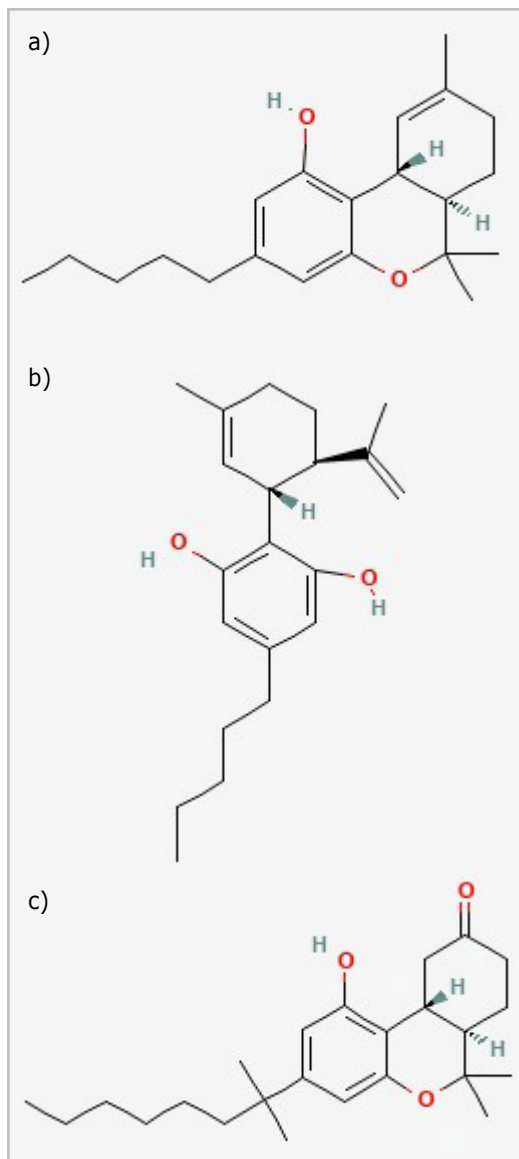
1. (-)- Δ^9 -trans-tetrahydrokannabinol (Δ^9 -THC),
2. (-)- Δ^8 -trans-tetrahydrokannabinol (Δ^8 -THC),
3. Kannabigerol (CBG),
4. Kannabichromen (CBC),
5. Kannabidiol (CBD),
6. Kannabinodiol (CBND),
7. Kannabielsoin (CBE),
8. Kannabicyklol (CBL),
9. Kannabinol (CBN),
10. Kannabitriol (CBT),
11. Inne typy kannabinoidów [3].

Poza kannabinoidami z *C. sativa* wyizolowano i zidentyfikowano związki triterpenowe, steroidowe, węglowodany, cykliczne, fenole, kwasy karboksylowe, alkany, monoterpény, seskwiterpény, alkaloidy i aminy [4].

Zarówno fitokannabinoidy delta-9-tetrahydrokannabinol (Δ^9 -THC) i kannabidiol (CBD), jak i syntetyczne kannabinoidy: dronabinol (–)-trans- Δ^9 -tetrahydrokannabinol) i nabilon (pochodna THC) posiadają udowodnione naukowo działanie farmakologiczne i obecnie stosowane są w leczeniu. W Polsce dopuszczono do obrotu jeden lek zawierający kannabinoidy – Sativex oraz kilka rodzajów marihuany medycznej, która stanowi surowiec farmaceutyczny.

■ Znaczenie kannabinoidów w leczeniu

Najnowsze badania naukowe wskazują na celowość stosowania kannabinoidów w leczeniu schorzeń i dolegliwości takich jak: napady drgawkowe, nadmierne napięcie mięśni, nudności i wymioty, bezsenność, koszmary senne,



Rycina 1. Przykłady struktur kannabinoidów:

a) tetrahydrokannabinol, b) kannabidiol, c) nabilon (źródło: PubChem)

ból neuropatyczny. Skuteczność kannabinoidów okazała się wyższa od placebo, a niejednokrotnie była lepsza lub porównywalna do skuteczności leków zwykle stosowanych w wymienionych dolegliwościach, jednocześnie przy znacząco mniejszych działaniach niepożądanych dla pacjenta [5-11]. Poniżej podano przykłady wyników badań dotyczących zastosowań określonych kannabinoidów w terapii niektórych schorzeń.

Terapia padaczek lekoopornych

Kannabidiol (CBD) podawany w dawkach 20-25 mg/kg m.c./dzień redukuje napady padaczkowe o ponad 25% u 74% dorosłych pacjentów oraz o ponad 50% u 56% wszystkich pacjentów [5].

CBD jako lek dodany do schematu lekowego w terapii rzadkiej i ciężkiej postaci padaczki pojawiającej się w dzieciństwie (zespół Lennox-Gastauta) oraz w ciężkiej mioklonicznej padaczce ujawniającej się u niemowląt (zespół Draveta) umożliwia lepszą kontrolę choroby. Wykazano, że CBD w dawce 20 mg/kg m.c. redukuje liczbę napadów drgawkowych o 42% [6].

Przy zastosowaniu dawek rzędu 25-50 mg/kg m.c. w terapii długoterminowej (144 tygodnie) napady silnych drgawek zmniejszyły się o 50%, a całkowita liczba napadów zmniejszyła się o 44% [7].

Leczenie spastyczności w stwardnieniu rozsianym (SM)

Badania kliniczne nad zastosowaniem aerozolu zawierającego THC i CBD w leczeniu nadmiernej napięcia mięśniowego w przebiegu SM (*Sclerosis Multiplex*) dowiodły, że kannabinoidy są skuteczne w zmniejszaniu spastyczności i bólu oraz przyczyniają się do zdecydowanej poprawy zdolności manualnych chorych. Do oceny spastyczności najczęściej stosowano zmodyfikowaną skalę Ashwortha (MAS) lub numeryczną skalę spastyczności (NRS), a do oceny bólu skalę wizualną (VAS). Po 4 tygodniach przyjmowania zindywidualizowanej dawki mediana wartości testu MAS obniżyła się z 14 do 4, ból zmniejszył się u 67% pacjentów, a mediana skali VAS spadła z 5 do 2 [8]. U 72% pacjentów, którzy nie reagowali na leczenie lekami pierwszego rzutu (baklofen, tianizadyna), po zastosowaniu kannabinoidów nastąpiła poprawa stanu klinicznego – w ciągu 10 dni wskaźnik NRS obniżył się o 57%.

Chorzy przyjmujący aerozol THC+CBD w monoterapii nie doświadczyli wzrostu spastyczności, ponadto spadek współczynnika spastyczności NRS w ich przypadku był bardzo zbliżony do spadku

zaobserwowanego u pacjentów przyjmujących aerozol jako lek dodatkowy [9, 10]. Włączenie aerozolu THC+CBD do uprzednio wdrożonego leczenia objawowego spastyczności o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego okazało się lepszą alternatywą niż ponowne optymalizowanie terapii jedynie lekami pierwszego rzutu [10, 11].

Korzyści dla pacjentów onkologicznych

Leczenie chemioterapeutykami często powoduje wiele działań niepożądanych, takich jak nudności i wymioty, ból, neuropatie, depresja i zaburzenia snu. Syntetyczny kannabinoid dronabinol działa z podobną skutecznością co ondasetron w zapobieganiu wymiotom indukowanym chemioterapią. Nie obserwuje się działania addytywnego u pacjentów leczonych ondasetronem i dronabinolem łącznie. Dronabinol rekomendowany jest również w terapii zaburzeń apetytu w przebiegu chorób nowotworowych czy AIDS; ponadto w przeciwieństwie do metoklopramidu, prednizonu i deksametazonu nie wywołuje poważnych działań niepożądanych [12].

THC w dawce 5 mg dziennie poprawia jakość snu chorych oraz zdolność relaksacji, a także percepcję chemosensoryczną, co przyczynia się do zwiększenia apetytu [13-15].

Zastosowanie medycznej marihuany znacznie przyczynia się do wzrostu jakości życia pacjentów onkologicznych – 68,5% chorych oceniło ją jako dobrą w przeciwieństwie do 18,7% przed terapią z zastosowaniem konopi. Liczba osób odczuwających silny ból (> 7 w 10 stopniowej skali) spadła z 52,6% na początku badania do 4,6%. Wśród pacjentów znacząco zmniejszyło się zażywanie silnie uzależniających leków opioidowych w celu kontroli bólu [15].

Inne potencjalne zastosowanie kannabinoidów

Nabilon redukuje liczbę koszmarów sennych związanych z przeżyta traumą u 70% pacjentów z zespołem stresu pourazowego (PTSD, *post-traumatic stress disorder*) w stosunku

do 22,2% w grupie placebo. 44% pacjentów w ostatnim, siódmym tygodniu leczenia syntetycznym kannabinoidem nie zgłaszało występowania koszmarów sennych [16, 17].

Nabilon jest skuteczniejszy od ibuprofenu w redukcji intensywności bólu, w poprawie jakości życia oraz zapobieganiu przyjmowania dodatkowych leków przeciwbólowych u pacjentów cierpiących na bóle migrenowe [18].

Zgodnie z aktualnymi wytycznymi European Pain Federation (EFIC) w terapii bólu zaleca się stosowanie leków na bazie konopi w trzeciej i czwartej linii leczenia, gdy standardowo stosowane leki zawodzą.

■ **Bezpieczeństwo stosowania kannabinoidów**

Kannabinoidy oddziałują na organizm człowieka poprzez szlak endokannabinoidowy, którego składowymi są m.in. receptory kannabinoidowe CB1 i CB2. Receptory te nie występują w pniu mózgu, rdzeniu przedłużonym i podwzgórzu, dlatego nawet ekstremalnie wysokie dawki kannabinoidów nie mają wpływu na podstawowe funkcje fizjologiczne i nie stanowią zagrożenia życia [19].

Kto powinien uważać?

Podstawowym przeciwwskazaniem do stosowania leków zawierających kannabinoidy, przedstawionym w bazie Charakterystyka Produktów Leczniczych (ChPL), jest występowanie w wywiadzie pacjenta lub wśród najbliższej rodziny schizofrenii, psychoz, ciężkich zaburzeń osobowości i innych schorzeń psychicznych z wyłączeniem depresji związanej z obecnym stanem chorobowym pacjenta.

Dowiedziano, że pacjenci cierpiący na ciężkie zaburzenia depresyjne (*major depressive disorder*, MDD) powinni unikać konopi o wysokiej zawartości THC [20].

Zarówno dronabinol, jak i nabilon powinien być stosowany ze szczególną ostrożnością u populacji geriatrycznej oraz u pacjentów z nadciśnieniem i chorobami serca, ponieważ podczas

przyjmowania leków mogą występować epizody niedociśnienia, tachykardii oraz omdlenia.

Dronabinol może działać drgawkotwórczo; należy rozważyć stosunek korzyści do ryzyka w przypadku osób z napadami drgawkowymi wskazanymi w wywiadzie przed zastosowaniem leku.

Ryzyko w terapii bezsenności

Pomimo dobrze udokumentowanego działania nasennego konopi, nie zaleca się ich długoterminowego stosowania w związku z możliwością wystąpienia bezsenności z odbicia, czyli jej nasilenia w stopniu większym niż przed farmakoterapią konopiami [21, 22, 23]. Ponadto konopie mogą zaburzać architekturę snu. CBD w połączeniu z THC skraca etap N3 fazy NREM [24, 25].

Wykazano, że sen podczas fazy N3 jest istotny dla konsolidacji wspomnień deklaracyjnych zależnych od hipokampa, co prawdopodobnie znajduje odzwierciedlenie w niekorzystnym wpływie marihuany na pamięć u nastolatków [25].

Działania niepożądane kannabinoidów na podstawie ChPL

Najczęściej wymienianymi działaniami niepożądanymi leków na bazie kannabinoidów są: przemijające zawroty głowy, zmęczenie, zaburzenia żołądkowo-jelitowe, zaburzenia apetytu, dezorientacja, dysocjacja, depresja, euforia, zaburzenia uwagi i pamięci. Kannabinoidy przyjmowane z innymi lekami działającymi depresyjnie na OUN i alkoholem wykazują działanie addytywne i mogą potęgować objawy takie jak: zawroty głowy, splątanie, uspokojenie, senność. Pacjenci przyjmujący leki na bazie kannabinoidów nie powinni prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn.

■ **Status prawny *Cannabis sativa* i kannabinoidów w Polsce**

Aktualnie obowiązującym przepisem prawnym regulującym uprawę, przetwarzanie i obrót konopiami oraz wyrobami z konopi w Polsce jest Ustawa z dnia 24 marca 2022 r. o zmianie

ustawy o przeciwdziałaniu narkomanii (Dz. U. 2022 poz. 763). Zgodnie z nią, w Polsce dopuszczalna jest uprawa konopi innych niż włókniście (konopi narkotycznych) w celu wytworzenia surowca farmaceutycznego (ziele, nalewki, wyciągi, żywice) przez instytuty badawcze po uzyskaniu zezwolenia Głównego Inspektora Farmaceutycznego. Dopuszczenie do obrotu takiego surowca wydaje Prezes Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPLW MiPB) na 5 lat. Dopuszczalne limity zawartości sumy THC i THCA w konopiach włóknistych wynoszą obecnie 0,3%.

■ Podsumowanie

Leki na bazie kannabinoidów mogą stanowić dobrą alternatywę dla pacjentów onkologicznych w zakresie łagodzenia skutków chemioterapii, dla chorych na SM czy lekooporne postaci padaczki. Udowodniono, że działanie kannabinoidów jest korzystniejsze niż placebo pod względem znacznego i umiarkowanego działania analgetycznego, zmniejszania problemów ze snem oraz poprawy stanu psychicznego pacjentów. Kannabinoidy stosowane długoterminowo mogą przynieść niektórym pacjentom korzyści zdrowotne [26].

Tabela 1. Leki na bazie kannabinoidów zarejestrowane w Polsce, UE oraz USA

Substancja czynna	Postać farmaceutyczna	Wskazanie	Rejestracja przez EMA/ FDA/ URPL	Nazwa handlowa leku
Δ^9 -tetrahydrokannabinol + kannabidiol (Δ^9 -THC +CBD)	aerazol do stosowania w jamie ustnej	stwardnienie rozsiane (leczenie spastyczności)	EMA lek zarejestrowany w Polsce przez URPLW MiPB	Sativex
Kannabidiol (CBD)	roztwór doustny	napady drgawkowe (zespół Lennox-Gastaut, zespół Draveta, zespół stwardnienia guzowatego)	FDA, EMA nie ma rejestracji w Polsce	Epidiolex
Dronabinol	kapsułki	anoreksja związana z zachorowaniem na AIDS, leczenie nudności i wymiotów towarzyszących chemioterapii	FDA nie ma rejestracji w Polsce	Marinol
Dronabinol	roztwór doustny		FDA nie ma rejestracji w Polsce	Syndros
Nabilon	kapsułki	leczenie nudności i wymiotów towarzyszących chemioterapii	FDA nie ma rejestracji w Polsce	Cesamet
Nabilon	kapsułki		FDA nie ma rejestracji w Polsce	Canemes

URPLW MiPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych); EMA (European Medicines Agency, Europejska Agencja Leków); FDA (Food and Drug Administration, amerykańska Agencja Żywności i Leków).

W obliczu rosnącej popularności marihuany medycznej i leków na bazie konopi oraz zwiększającej się liczby dowodów naukowych na korzystne działanie farmakologiczne w określonych schorzeniach należy zwracać szczególną uwagę na odpowiednią edukację zarówno personelu medycznego, jak i samych pacjentów w celu jak najefektywniejszej i bezpiecznej farmakoterapii.

Nadesłano: 22-11-2022

Adres do korespondencji: redakcja@lekwpolsce.pl

Piśmiennictwo:

- Strzelczyk M., Kaniewski R. Konopie siewne *Cannabis sativa* L. – jeden z najstarszych gatunków roślin użytkowych. *Postępy Fitoterapii* 2021, 1:53-60.
- Raman V., Lata H., Chandra S., Khan I.A., ElSohly M.A. Morpho-Anatomy of Marijuana (*Cannabis sativa* L.) W Chandra S., Lata H. et ElSohly M.A (ed.), *Cannabis sativa* L. – Botany and Biotechnology. Wyd. Springer, 2017, 63-79.
- ElSohly M.A., Radwan M.M., Gul W., Chandra S., Galal A. Phytochemistry of *Cannabis sativa* L. Kinghorn A.D., Falk H., Gibbons S., Kobayashi J. (ed.), *Phytocannabinoids Unraveling the Complex Chemistry and Pharmacology of Cannabis sativa*. Ed. Springer, 2017, 12-37.
- Mechoulam R., McCallum N., Levy S., Lander N. *Cannabinoid Chemistry: An Overview* 1976.
- Gaston T.E., Szafarski J.P. Cannabis for the Treatment of Epilepsy: an Update. *Current Neurology and Neuroscience Reports* 2018, 18:73.
- O'Connell B.K., Gloss D., Devinsky O. Cannabinoids in treatment-resistant epilepsy: A review. *Epilepsy & Behavior* 2017, 341-348.
- Arzimanoglou A., Brandl U., Cross J.H., Gil-Nagel A., Lagae L., Johannessen Landmark C., Specchio N., Nabbout R., Thiele E.A., Gubbay O. Epilepsy and cannabidiol: a guide to treatment. *Epileptic Disord* 2020, 22(1):1-14.
- Vecchio D., Varrasi C., Virgilio E., Spagarino A., Naldi P., Cantello R. Cannabinoids in multiple sclerosis: A neurophysiological analysis, *Acta Neurol Scand.* 2020, 142:333-338.
- Koehler J., Feneberg W., Meier M., Pöllmann W. Clinical experience with THC:CBD oromucosal spray in patients with multiple sclerosis-related spasticity. *Int. J. Neurosci.* 2014, 124:652-656.
- Jones E., Vlachou S. A Critical Review of the Role of the Cannabinoid Compounds delta(9)-Tetrahydrocannabinol (delta(9)-THC) and Cannabidiol (CBD) and their Combination in Multiple Sclerosis Treatment. *Molecules* 2020, 25(21):4930.
- Marková J., Essner U., Akmaz B., Marinelli M., Trompke C., Lentschat A., Vila C. Sativex as add-on therapy vs. further optimized first-line antispastics (SAVANT) in resistant multiple sclerosis spasticity: A double-blind, placebo-controlled randomised clinical trial. *Int. J. Neurosci.* 2018, 129:119-128.
- Kleckner A. S., Kleckner I. R., Kamen C. S., Tejani M. A., Janelsins M. C., Morrow G. R., Peppone L. J. Opportunities for cannabis in supportive care in cancer, *Ther Adv Med Oncol* 2019, 11:1-29.
- Lal S., Shekher A., Puneet, Narula A. S., Abrahamse H., Gupta S. C. Cannabis and its constituents for cancer: History, biogenesis, chemistry and pharmacological activities, *Pharmacol Res.* 2021, 163:105302.
- Brisbois T., De Kock I., Watanabe S., Mirhosseini M., Lamoureux D., Chasen M., MacDonald N., Baracos V., Wismer W. Delta-9-tetrahydrocannabinol may palliate altered chemosensory perception in cancer patients: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot trial, *Ann. Oncol.* 2011, 22(9):2086-2093.
- Orsolini L., Chiappini S., Volpe U., Berardis D., Latini R., Papanti G.D., Corkery A.J.M. Use of Medicinal Cannabis and Synthetic Cannabinoids in Post-Traumatic Stress Disorder (PTSD): A Systematic Review. *Medicina (Kaunas)* 2019(23);55(9):525.
- Mizrachi Zer-Aviv T., Segev A., Akirav I. Cannabinoids and post-traumatic stress disorder: clinical and preclinical evidence for treatment and prevention. *Behav Pharmacol.* 2016, 27(7): 561-9.
- Forsythe M.L., Boileau A.J. Use of cannabinoids for the treatment of patients with post-traumatic stress disorder. *J Basic Clin Physiol Pharmacol.* 2021, 33(2):121-132.
- Cuttler C., Spradlin A., Cleveland M. J., Craft R. M. Short- and Long-Term Effects of Cannabis on Headache and Migraine. *The Journal of Pain* 2020, 772-730.
- Fine P.G., Rosenfeld M.J. The endocannabinoid system, cannabinoids, and pain., *Rambam Maimonides Med J.* 2013, 4(4).
- Sarris J., Sinclair J., Karamacoska D., Davidson M., Firth J. Medicinal cannabis for psychiatric disorders: a clinically-focused systematic review. *BMC Psychiatry* 2020, 20(1):24.
- Choi S., Huang B.C., Gamaldo C.E. Therapeutic Uses of Cannabis on Sleep Disorders and Related Conditions. *J Clin Neurophysiol.* 2020, 37(1):39-49.
- Babson K.A., Sottile J., Morabito D. Cannabis, Cannabinoids, and Sleep: a Review of the Literature. *Curr Psychiatry Rep.* 2017, 19(4):23.
- Kesner A.J., Lovinger D.M. Cannabinoids, Endocannabinoids and Sleep. *Front Mol Neurosci.* 2020;13:125.
- Choi S., Huang B.C., Gamaldo C.E. Therapeutic Uses of Cannabis on Sleep Disorders and Related Conditions. *J Clin Neurophysiol.* 2020, 37(1):39-49.
- Furer T., Nayak K., Shatkin J.P. Exploring Interventions for Sleep Disorders in Adolescent Cannabis Users. *Med Sci (Basel)* 2018, 6(1):11.
- Mücke M., Phillips T., Radbruch J., Petzke F., Häuser W. Cannabis-based medicines for chronic neuropathic pain in adults (Review), *Cochrane Database Syst Rev.* 2018, 3(3): CD012182.