

Aleksandra Zorić

KANABINOIDI: TRAGANJE ZA OBJAŠNENJEM¹

APSTRAKT: Iako se kanabis hiljadama godina upotrebljavao u medicinske i rekreativne svrhe, rasprava o njegovom uvođenju kao lekovitog sredstva povela se tek nedavno. Toj raspravi prethodilo je otkriće i objašnjenje aktivnih komponenti u kanabisu sa jedne, ali i otkriće endokanabinoidnog sistema kod sisara, sa druge strane. Brojne studije u proteklih tridesetak godina posvećene su njihovom daljem ispitivanju, a oskudne kliničke studije pokazuju blagotvoran uticaj kanabisa na čitav spektar bolesti. Postavlja se pitanje zbog čega i tridesetak godina nakon otkrića endokanabinoidnog sistema i CB1 i CB2 receptora, kao i pozitivnih rezultata u primeni kanabisa kod širokog spektra bolesti i dalje nedostaju obimne kliničke studije i relevantna objašnjenja. S druge strane, možemo se zapitati da li je ovim nešto važno uskraćeno pacijentima kojima bi kanabis mogao biti od pomoći? Zbog toga je važno analizirati nekoliko različitih problema. Šta je predmet spora, a koji preparati kanabisa spadaju u dozvoljene? Zbog čega nemamo relevantne kliničke studije, odnosno imamo u vrlo ograničenom obimu? Kako se kliničke studije sprovode? Kome su ovi preparati namenjeni i da li postoje etičke dileme u pogledu njihove primene?

KLJUČNE REČI: kanabis, kanabionidi, CBD, THC, endokanabinoidni sistem, CB1, CB2.

Rasprava koja se proteklih decenija vodi u svetu, kao i Srbiji, o legalizaciji kanabisa u medicinske svrhe rezultirala je delimičnim ili potpunim uvođenjem ove vrste terapije kod teških bolesnika, kao i kod određenih tipova autoimunih bolesti. Premda prihvaćena, ova terapija je i dalje predmet spora, vrlo teško se pripisuje i, krajnje iznenađujuće, nedostaju i dalje relevantne kliničke studije i podaci o pozitivnim učincima i terapijskom efektu, kao i o neželjenim dejstvima. Veoma je mali broj kliničkih studija, pa iako je većina njih nedvosmislena u pogledu kliničkih rezultata kanabisa, takve studije ostaju izolovani slučajevi i ne vrše se dalja istraživanja. Osim toga,

¹ Tekst je prezentovan na konferenciji „Razlozi, uzroci i objašnjenja”, koja se održala na Filozofskom fakultetu u Beogradu 29–30. novembra 2018. godine.

prisutna je ogromna količina neznanja i pozivanje na neproverene izvore kako u slučaju zdravstvenih radnika, tako i u slučaju pristalica legalizacije.

Zbog toga je važno razdvojiti i razmotriti nekoliko različitih pitanja. Šta je predmet legalizacije, a koji preparati kanabisa spadaju u dozvoljene? Zbog čega nemamo relevantne kliničke studije, odnosno imamo u vrlo ograničenom obimu? Kako se sprovode kliničke studije? Kome su ovi lekovi namenjeni i kakve dileme postoje u pogledu njihove primene?

1. Problem vrste

Konoplja je jednogodišnja biljka koju su ljudi vekovima koristili u industrijske, medicinske, duhovne ili uživalačke svrhe. Razlikuje se nekoliko vrsta (*cannabis sativa*, *indica* i *ruderalis*) i svaka od njih se odlikuje manjim ili većim prisustvom THC-a (delta-9-tetrahidrokanabinola) koji ima psihoaktivno dejstvo, kao i kanabidiola CBD-a koji nema takvo dejstvo.

Na osnovu procenta THC biljke se svrstavaju u grupu industrijske konoplje (kod koje je onda taj procenat nužno ispod 0.3%) i reč je o muškoj biljci, dok se konoplja za uživanje odlikuje visokim procentom THC-a i smanjenim CBD-a. THC se nalazi u cvetovima ženske biljke i on kod drugog tipa konoplje dostiže vrednost 15-30%. Treba istaći da su takve biljke posebno gajene i zahtevaju različit tretman. Danas se *sativa* poistovećuje sa konopljom koja izaziva euforiju, niskog je rasta i ima uske listove, dok *indica* ima sedativno dejstvo i široke listove. Pod nazivom *Hemp* se javlja ono što je ranije označavano kao industrijska konoplja i koja služi za proizvodnju vlakana, semena i CBD ulja.

Problem sa kojim se suočavamo na samom početku tiče se razlikovanja tipova konoplje koji imaju psihoaktivni sastojak THC od onih koje ga ne poseduju (odnosno poseduju ispod 0.3%). Ovo pitanje prestaje da bude pitanje botaničkih vrsta i postaje pitanje zakonskih odredbi. Većina zemalja smatra da ovakva varijabilnost biljke ne dopušta definisanje različitih vrsta. To bi značilo da su industrijska i indijska konoplja zapravo ista biljka, iako im je upotreba i sastav različit. Otuda su česta uništavanja industrijske konoplje koja ne poseduje psihoaktivne sastojke. S druge strane, u mnogim zemljama je dozvoljeno gajenje i upotreba industrijske konoplje, ali se proizvodi nalik CBD ulju ipak ne mogu kupiti u apotekama (dakle ne postoji standard proizvodnje i kvaliteta), iako ga je moguće vrlo lako nabaviti. Kupci onda moraju da se dobro informišu o karakteristikama i načinu proizvodnje jer ih sistem u ovakvim transakcijama ne štiti.

Uprkos medicinskoj i industrijskoj primeni ove biljke, godine 1925., Ženevska konvencija svrstava konoplju i hašiš na listu opasnih i zabranjenih droga. U SAD-u, kanabis je korišćen u medicinske svrhe od 1843. godine (u liječenju depresije, gihta, tetanusa, histerije itd.). Kao umirujuća supstanca, kanabis je uvršten u Američku

farmakopeju 1937. godine, no zahvaljujući novom zakonu o porezu (Marijuana Tax Act) otkupna cena proizvoda koji sadrže konoplju nemilosrdno je rasla. Tokom 20. veka konoplja se primjenjuje za liječenje drugih zavisnosti, poput opijuma. Godine 1941. američka vlada u potpunosti uklanja odobrenje za njenu upotrebu.²

2. Šta se tačno upotrebljava i šta je predmet spora?

Ako izuzmemo Cbd ulje koje je u većini zemalja legalno, ali ne i u potpunosti kontrolisano, predmet spora je ulje koje sadži veći procenat THC-a i njegova upotreba u medicinske svrhe. U svetu su registrovana tri leka na bazi kanabisa, iako ne postoji veliko interesovanje niti potražnja za njima. Reč je o lekovima Dronabinol, Nabilon i Sativex. Sintetički THC (dronabinol) dostupan je u pilulama kao lek na recept pod nazivom Marinol (SAD, Nemačka, Holandija) od 1986. godine za liječenje hemoterapijom izazvanih mučnina i povraćanja, za smanjen apetit kod pacijenata s AIDS-om, kao i kod anoreksičnih pacijenata oboljelih od Alchajmera. Sintetički kanabinoid, nabilon - analog drobinolu, pod imenom Cesament, odobren je u Kanadi od FDA-e za liječenje mučnina, glavobolja i povraćanja kod pacijenata kojima ne pomažu konvencionalni antiemetici. Godine 2005. Kanada je odobrila Sativex, raspršivač za usta za oboljele od multiple skleroze u svrhu olakšanja boli. Sativex sadrži tetrahidrokanabinol zajedno sa kanabidiolom. Proizvodi ga GW Pharmaceuticals i to je prvi lek u svetu baziran na konoplji. Postoje indicije i istraživanja o pozitivnom učinku Sativexa na obolele od reumatoidnog artritisa i glaukoma, ali se ovaj lek još uvek ne pripisuje kod ovih oboljenja, niti je nakon ove kliničke studije vršeno dalje istraživanje.³

Ulje kanabisa, nasuprot tome, još uvek nije legalizovano. Interesantno je da se domaća komisija za primenu kanabisa u medicinske svrhe rukovodila pri donošenju odluke preporukama Američke agencije za hranu i lekove (FDA) koja nije odobrila upotrebu biljke kanabisa kao leka. U osnovi argument je da ulje ne treba legalizovati zbog toga što nisu definisani standardi za njegov sastav i proizvodnju, slično kao i kod legalnog CBD ulja. Terapeutski efekat THC-a se ovde ne poriče, budući da su tri leka na njegovoj bazi svakako ušla u upotrebu. Sporni su sastav i način na koji se dobija. Zemlje u okruženju, Makedonija na primer, legalizovale su i ulje i to na taj način što država preuzima i proizvodnju i kontrolu ulja, kako CBD-a koje se može kupiti u apotekama, tako i ulja sa visokim procentom THC-a koje se izdaje isključivo uz

2 Ana Tomašić Paić: „Svojstva kanabinoidnih receptora ljekovite biljke Cannabis sativa”, *Med Vjesn* 2012; 44(1-4): 147-162, str. 148.

3 Blake DR1, Robson P, Ho M, Jubb RW, McCabe CS., ‘‘Preliminary assessment of the efficacy, tolerability and safety of a cannabis-based medicine (Sativex) in the treatment of pain caused by rheumatoid arthritis’’, *Rheumatology* (Oxford),2006 Jan;45(1):50-2. Epub 2005 Nov 9.

lekarski recept. U Srbiji je situacija drugačija. Kada je reč o CBD ulju postoji nekoliko proizvođača, međutim ne zna se da li proizvodi zadovoljavaju standarde pripreme i kvaliteta, pa deklaracija ne garantuje da proizvod odgovara onome što je napisano. Kada je reč o drugoj vrsti ulja, situacija je još gora, jer postoji potražnja pa svaka garaža postaje potencijalna laboratorija a proizvod je pod još većim znakom pitanja.

Priča oko kanabisa se time sve više vodi oko zakonskih regulativa i ekonomskog interesa, a daleko manje oko terapijskog efekta i pitanja da li je to zaista lek i ako jeste šta leči. Zbog toga ćemo razmotriti mehanizam dejstva i neke kliničke studije o efikasnosti kanabisa. To će nam pružiti jasniju sliku stanja u savremenoj medicini i farmaciji.

3. Traganje za objašnjenjima

Istorija upotrebe: da li zaista manje boli?

Kanabis se vekovima koristi u različite svrhe, a upotreba u medicinske svrhe je manje ili više konstantna. Polazeći od Kine u kojoj su nađeni prvi zapisi o upotrebi kanabisa oko 2900 g.p.n.e., kanabis se vekovima koristio za brojna stanja nalik bolu, mišićnim spazmima, malariji i sl. 1000 godina p.n.e kanabis se pojavio u Indiji i počeo da se upotrebljava u medicinske svrhe. Korišćeni su cvetovi ženske biljke radi dobijanja nekoliko vrsta preparata. Najjači od njih su korišćeni za smirenje, kao hipnotičko i antiinflamator o sredstvo. U zapadnoj medicini kanabis počinje da se proučava tek u 19 v.

Međutim, iako postoje vekovi upotrebe u najrazličitijim stanjima, ne raspolažemo svedočanstvom koje potvrđuje njegovo dejstvo u mnogim slučajevima.⁴ Razlog tome leži u činjenici da je proučavanje njegovih potencijalnih lekovitih svojstava, onda kada su tehnološke mogućnosti kao i razvoj nauke to mogli da prate, osujećeno raspravama o zakonima i zakonskim odredbama. Situacija ni danas nije naročito sjajna, primera radi u Sjedinjenim državama u nekim zemljama je dozvoljena upotreba, dok u nekim drugim nije, pri čemu uslovi variraju od države do države pre svega zbog nedovoljnog broja kliničkih studija. Iako oskudne, studije pokazuju da je u slučaju hroničnog bola, epilepsije, dijabetesa tipa A, Alchajmerove bolesti, Kronove bolesti, nekih oblika kancera, kanabis perspektivna farmakoterapija. Kada je reč o kanabisu jedan od ključnih razloga u prilog njegove medicinske upotrebe i jeste oslobađanje od bola.

Zalaganju za medicinsku upotrebu prethodilo je nekoliko značajnih otkrića na polju hemije i biologije, koja su dodatno učvrstila pristalice ovog oblika lečenja u uverenju da nešto važno propuštamo time što ovu biljku ne koristimo u dovoljnoj meri.

4 Vidi: Kevin P. Hill, Matthew D. Palastro, Brian Johnson and Joseph W. Ditte “Cannabis and Pain: Clinical Review”, *Cannabis and Cannabinoid Research*, Volume 2.1, 2017, p.96.

Prvo od tih otkrića, kojim je zapravo i sve započelo je otkriće THC-a (1964) za koje je zaslužan Rafael Mešulam (Raphael Mechoulam) sa kolegama⁵, koji preko pedeset godina proučava kanabis i njegovo dejstvo. Upravo je on centralna figura koja je oko sebe okupila naučnike, najpre u Izraelu gde živi i radi a onda i šire, i podstakao ih na proučavanja hemijskih, biohemijskih, metaboličkih i kliničkih karakteristika kanabisa. Iako je uspešno izolovao komponentu koja je u kanabisu zaslužna za efekat koji njegovo konzumiranje proizvodi, Mišulam je i dalje tvrdio da nam nešto nedostaje: ostao je nepoznat mehanizam dejstva. Tačan mehanizam je ostao nepoznat narednih 20 godina.

Hault (Allyn Howlett)⁶ osamdesetih godina prošlog veka sa grupom kolega otkriva kanabinoidni receptor u mozgu, koji dobija ime CB1 receptor (kanabinoidni receptor 1) za koji se vezuje aktivni THC. Prvo prirodno pitanje koje je usledilo bilo je zbog čega postoji receptor u mozgu za THC? Bilo je jasno da ne posedujemo receptor zbog biljke, već da postoji nešto što još uvek nismo otkrili. Tako je započelo tražanje za endogenim komponentama, a zatim i otkriće endokanabinoidnog sistema.

Mešulam sa kolegama nakon nekoliko godina pronalazi komponentu u mozgu koja deluje na CB1 receptor, koju nazivaju anandamid (sa sanskrita ananda sreća, blaženstvo).⁷ To je bio prvi otkriveni prirodni kanabinoidni neurotransmitter. Kasnije je otkriveno da se CB1 receptori ne nalaze samo u centralnom i perifernom nervnom sistemu, već i u kardiovaskularnom i gastrointestinalnom. Zatim je otkriven drugi kanabinoidni receptor (CB2) u tkivima imunog sistema, kao što je limfno tkivo, slezina i u makrofagama (ćelije imunog sistema koje se javljaju kao odgovor na infekciju, koje prepoznaju, napadaju i uništavaju ciljane ćelije).⁸ CB2 receptori, za razliku od CB1, u značajno manjoj meri privlače THC i za razliku od CB1, pre svega su od značaja kada je reč o različitim bolestima.

Kada se normalni kanabinoidni neurotransmiteri povežu sa odgovarajućim receptorima u organima, oni pomažu u regulaciji brojnih funkcija u organizmu kako što je saznanje, koordinacija, memorija, apetit, percepcija bola, srčani rad i imunološki

-
- 5 Mechoulam R., Gaony Y., "A Total Synthesis of DL-Delta-1-Tetrahydrocannabinol, The Active Constituent of Hashish", *Journal of American Chemical Society*, 1965 Jul 20;87:3273-5.
 - 6 Devane WA, Dysarz FA, Johnson MR, Melvin LS, Howlett AC, "Determination and characterization of a cannabinoid receptor in rat brain", *Molecular pharmacology*, 34, 1988, pp. 605-613.
 - 6 William A. Devane, Lumir Hanus, Aviva Breuer, Roger G. Pertwee, Lesley A. Stevenson, Graeme Griffin, Dan Gibson, Asher Mandelbaum, Alexander Etinger, Raphael Mechoulam, "Isolation and Structure of a Brain Constituent That Binds to the Cannabinoid Receptor", *Science*, vol.258, 18 dec 1992, pp.1946-49.
 - 7 Richard J. Schrot and John R. Hubbard, "Cannabinoids: Medical implications", *Annals of Medicine*, 2016, p. 3.
 - 8 Ana Tomašić Paić: "Svojstva kanabinoidnih receptora ljekovite biljke Cannabis sativa", *Med Vjesn* 2012; 44(1-4): 147-162, str.147.

odgovor. Funkcionalan kanabinoidni sistem esencijalan je za zdravlje jer kanabinoidi imaju ključnu ulogu u jačanju imunološkog sistema, zaštiti od bolesti, zaštiti mozga i neurološkog sistema, te olakšavaju bolove i upalne bolesti, a koriste se i u liječenju neurodegenerativnih bolesti.⁹ Kada postoji neko oboljenje, dolazi do poremećaja u sintezi i vezivanju endokanabinoida za odgovarajuće receptore.

Kanabinoide možemo podeliti na tri podvrste, biljne kanabinoide, koji se sintetišu samo u biljci kanabis, endokanabinoide, koje sintetišu ljudi i životinje (sisari) i sintetske kanabinoide koje srećemo kod lekova kakvi su Dronabinol i Nabilon. Endokanabinoidni sistem (EKS) ima autoprotektivnu ulogu, koja se ogleda u povećanju oslobađanja endokanabinoida koji se vezuju za receptore i/ili povećanju gustoće ili efektivnosti vezanja na ove receptore. Endokanabinoid-posredovana autoprotekcija uočljiva je kod bolesti poput multiple skleroze, raka, crevnih poremećaja, posttraumatskoga stresa, fobija, teskoba, traumatskih oštećenja mozga, hipertenzije, ateroskleroze, Parkinsonove bolesti i dr.¹⁰ Jasno je da je ovaj sistem od izuzetne važnosti za čoveka. Pitanje je u kojoj meri biljni kanabinoidi mogu da pomognu u njegovom funkcionisanju, onda kada postoji poremećaj normalne funkcije sistema. Upravo u mogućnosti regulacije ovog sistema uz pomoć biljnih kanabinoida, leži i ključni argument u prilog upotrebe kanabisa.

Kada je reč o prvoj i najčešćoj indikaciji za primenu kanabisa, hroničnom bolu, biohemijska situacija je ukratko sledeća. Razlikuju se tri osnovna sistema za bol: nociceptivni, neuropatski i centralni. Nociceptivni je posledica aktivacije receptora za bol (nociceptora) i nastaje usled oštećenja kože i mekih tkiva (somatski) ili unutrašnjih organa (visceralni). Kao odgovor na oštećenje tkiva imune ćelije luče histamin, serotonin, bradikinin, prostagladin i raste nivo faktora nekroze tumora alfa, interleukin 1 beta, interleukin 6 i interleukin 17. Signali o oštećenju tkiva se onda C i A gama perifernim nervima prenose putem spinalne ganglije do talamusa i moždane kore. Ova vrsta bola ima značaj za preživljavanje, kao znak upozorenja i odbrane. Neuropatski bol je posledica direktnog oštećenja nervnog sistema i može biti periferni (oštećenje perifernih nerava) i centralni (oštećenje mozga i kičmene moždine). Tako se mozgu šalju pogrešne poruke o bolu. Centralni nastaje kao posledica pojačavanja perifernih signala usled stalne disfunkcije centralnog nervnog sistema. Bol može postojati iako ne postoji jasan spoljašnji uzrok, kao na primer kod fibromijalgije

Neurološke i neneurološke ćelije u povređenom tkivu proizvode derivate arahidonske kiseline koji menjaju putanju signala bola tako što umanjuju senzitivnost i upalu

9 Ana Tomašić, *Ibid.*, str: 153-154.

10 Guindon J, Hohmann AG. "The endocannabinoid system and pain" *CNS Neurol Disord Drug Targets*, 2009;8:403-421.

aktivacijom kanabinoidnih receptora.¹¹ Endokanabinoidi, anandamid i 2-arahidonoil glicerol proizvode se u povređenim tkivima kako bi potisnuli senzitivnost i upalu tako što aktiviraju CB receptore. Otuda je razumevanje funkcije endogenih kanabinoida važno za objašnjenje efikasnosti kanabinoida, kakvi se mogu naći u biljci kanabisa, u tretmanu bola. Kako se kanabinoidi vezuju za CB 1 i CB 2 receptore, oni pomažu u regulaciji endokanabinoidnog sistema i uspostavljanju ravnoteže koja je narušena.¹²

Kada se imaju u vidu nedostaci prihvaćene terapije, zajedno sa otkrićem endokanabinoidnog sistema u organizmu, jasno je da je sve veći broj pristalica nekonvencionalnog i alternativnog lečenja. Najveći broj studija i sredstava u proučavanju ovog sistema i uticaja kanabisa na različit spektar bolesti, sproveden je, nimalo slučajno, poslednjih godina u Izraelu. Imajući u vidu uticaj i značaj rodonačelnika u proučavanju kanabisa Rafaela Mešulama, kao i njegove sugestije o potencijalnoj primeni i

-
- 11 Vrlo složena priroda bola čini da teško da možemo da razumemo intenzitet i prirodu bola kod drugih ljudi. Postoje broje genetske varijacije bola, nalik na alele gena SCN9A. Varijante SCN9A određuju kakvo ćemo iskustvo bola imati, kao i u vrlo retkim slučajevima odsustvo osećaja bola.
- 12 Ran Abuhasira, Lihi Bar-Lev Schleider, Raphael Mechoulam, Victor Novack, "Epidemiological characteristics, safety and efficacy of medical cannabis in the elderly", *European Journal of Internal Medicine* 49, 2018, pp. 44-50. Vidi i <https://cannabinoids.huji.ac.il/>, <https://israel-cannabis.com/>; Mechoulam R, Breuer A, Feigenbaum JJ, Devane WA., "Nonpsychotropic synthetic cannabinoids as therapeutic agents", *Farmaco*, 1991 Jan;46(1 Suppl):267-76; Abrahamov A1, Abrahamov A, Mechoulam R., "An efficient new cannabinoid antiemetic in pediatric oncology", *Life Sciences*, 1995;56(23-24):2097-102; Mechoulam R1, Parker LA, Gallily R., "Cannabinoid: an overview of some pharmacological aspects", *Journal of Clinical Pharmacology*, 2002 Nov;42(S1):11S-19S; Berry EM1, Mechoulam R., "Tetrahydrocannabinol and endocannabinoids in feeding and appetite", *Pharmacology and Therapeutics*, 2002 Aug;95(2):185-90; Mechoulam R1, Hanu L., "The cannabinoids: an overview. Therapeutic implications in vomiting and nausea after cancer chemotherapy, in appetite promotion, in multiple sclerosis and in neuroprotection", *Pain Research and Management*, 2001 Summer;6(2):67-73; Mechoulam R1, Panikashvili D, Shohami E., "Cannabinoids and brain injury: therapeutic implications", *Trends in Molecular Medicine*, 2002 Feb;8(2):58-61; Lastres-Becker I1, Molina-Holgado F, Ramos JA, Mechoulam R, Fernández-Ruiz J., "Cannabinoids provide neuroprotection against 6-hydroxydopamine toxicity in vivo and in vitro: relevance to Parkinson's disease", *Neurobiology of Disease*, 2005 Jun-Jul;19(1-2):96-107; Kogan NM1, Mechoulam R., "Cannabinoids in health and disease", *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 2007;9(4):413-30; Fernández-Ruiz J1, Moreno-Martet M, Rodríguez-Cueto C, Palomo-Garo C, Gómez-Cañas M, Valdeolivas S, Guaza C, Romero J, Guzmán M, Mechoulam R, Ramos JA., "Prospects for cannabinoid therapies in basal ganglia disorders", *British Journal of Pharmacology*, 2011 Aug;163(7):1365-78; Di Marzo V1, Piscitelli F, Mechoulam R., "Cannabinoids and endocannabinoids in metabolic disorders with focus on diabetes", *Handbook of Experimental Pharmacology*, 2011;(203):75-104; Mechoulam R1, Parker LA., "The endocannabinoid system and the brain" *Annual Review in Psychology*, 2013;64:21-47; Mechoulam R1., "Cannabis and epilepsy", *Epilepsy and Behavior*, 2017 May;70(Pt B):278-279.

efikasnosti, jasno je zbog čega Izrael prednjači u akademskim studijama i testovima. Većina studija koje je Mešulam sproveo sa kolegama i saradnicima pokazale su efikasnost kanabisa u terapiji autoimunih oboljenja i onih oboljenja praćenih hroničnim bolom, značajno smanjenje negativnih efekata prilikom primene citostatika, povoljan uticaj na Alchajmerovu bolest, itd.¹³ Tako studija iz 2018 pokazuje značajno smanjenje intenziteta bola nakon šest meseci upotrebe, povećanja kvaliteta života, kao i poboljšanje ukupnog zdravstvenog stanja.¹⁴

Iako je dosta toga urađeno na polju kanabinoida i endokanabinoida, i dalje nedostaju ozbiljne kliničke studije. Na tom polju nije mnogo toga urađeno, postoje indicije, neki klinički testovi, ali i dalje nema ozbiljnih sistematskih studija. Većina studija je sprovedena u akademskim centrima na malom broju subjekata, dobar deo se još uvek vrši isključivo na miševima, a za one koje su sprovedene na ljudima i kod kojih je pokazana efikasnost kako THC-a tako i CBD-a, nedostaju dalja istraživanja.

Jedan od mogućih razloga za ovakvo stanje možda leži u činjenici da marihuana poseduje više od šezdeset različitih kanabinoida poput kanabidiola i kanabinola, od kojih su samo neki ispitani. Kako svi oni deluju na kanabinoidne receptore, normalan sistem se može aktivirati, ali i poremetiti, budući da se kanabinoidi iz kanabisa takmiče i imitiraju normalne transmiere i vezuju se za receptore. Kliničke studije pokazuju da takvo uparivanje može rezultirati poremećajem koncentracije, budnosti i rasuđivanja, pa bi recimo upravljanje vozilom bilo nebezbedno. S druge strane, efekat povećanja apetita kao i smanjenja bola ima široku mogućnost kliničke primene. Otuda se pažnja posvećuje proučavanju kanabinoida i mogućnostima njihove primene na specifične probleme, kako bi se eliminisali loši efekti. Sve veća pažnja usmerava se na preparate koji u sebi sadrže veće procenete CBD-a i kod kojih je prisustvo THC-a svedeno na minimum.

Nakon svega rečenog razumno je zapitati se zbog čega nam je ovakav oblik lečenja uskraćen, kao i zbog čega se odlažu klinički testovi? Treba imati na umu da se preparati na bazi kanabisa koriste kod bolesti koje su neizlečive, koje značajno smanjuju kvalitet života, ostavljaju posledice i često dovode do invaliditeta. Zvanična medicina ne leči nijednu od ovih bolesti, već je, u najboljem slučaju, stavlja u remisiju na kraći ili duži period. Lekovi koji se koriste spadaju u grupu lekova sa vrlo ozbiljnim posledicama na celokupan organizam i dovode do sekundarnih bolesti kardiovaskularnog sistema, bubrega, dijabetesa i sl. Uobičajena terapija sastoji se od, citostatika, imunosupresanata (nalik na citostatike), kortikosteroida, antiinfl matornih i kod nekih bolesti bioloških lekova. Zbog čega su pacijenti neinformisani o mogućnosti primene

13 Ran Abuhasira, Lihi Bar-Lev Schleider, Raphael Mechoulam, Victor Novack, "Epidemiological characteristics, safety and efficacy of medical cannabis in the elderly", *European Journal of Internal Medicine* 49, 2018, p. 46.

14 <https://www.fda.gov/ForPatients/Approvals/Drugs/ucm405622.htm>

kanabisa, da li je za očekivati da će se dozvoljeni lekovi primenjivati kod šire populacije obolelih, kao i da li će se preparati nalik na CBD ulje pojaviti na kontrolisanom i uređenom tržištu?

Čini se da razlog tome možda treba tražiti u prirodi kliničkih studija.

4. Kliničke studije

Da bi lek ušao u upotrebu, potrebno je da ima jasnu, definisanu hemijsku strukturu i farmakokinetiku (šta se dešava sa lekom od trenutka kada ga unesemo). Njegova bezbednost i efikasnost se pokazuje kliničkim testovima koji su dvostruko slepi i placebo kontrolisani. Naravno, potrebna su i obaveštenja o neželjenim dejstvima. Dok predklinička istraživanja odgovaraju na osnovna pitanja o bezbednosti leka, klinička imaju za cilj da utvrde kako lek utiče na organizam. Klinička istraživanja se otuda sprovode sa i na ljudima.

Istraživači koji dizajniraju kliničke testove nastoje da odgovore na specifična pitanja u vezi sa određenim lekom ili medicinskim sredstvom. Ovakva ispitivanja prate specifičan plan ili protokol koji utvrđuju bilo istraživači bilo proizvođač. Nakon toga vrši se selekcija: ko je kvalifikovan da učestvuje u istraživanju, koliko će ljudi biti deo istraživanja, koliko će dugo istraživanje trajati, da li će postojati kontrolna grupa, u kojim dozama i obliku će se davati lek, koji će se podaci prikupljati i procenjivati, kao i kako će se analizirati i vrednovati.¹⁵ Najčešće se pojedinci koji učestvuju u testiranju dele u dve grupe. Jedna grupa dobija lek koji se ispituje a druga placebo, pa se prikupljaju podaci iz obe grupe.

Ključna karakteristika svih kliničkih ispitivanja je to da je to jedan vrlo skup i zahtevan projekat. U njemu učestvuje veliki broj lekara, specijalista, medicinskog osoblja, farmaceuta, hemičara i sl.. Ovakvi projekti dosta koštaju i uglavnom ih finansiraju farmaceutske kuće koje nastoje da uvedu novi lek na tržište. Kao što je rečeno, jedan od osnovnih razloga zbog kog kanabis nije legalizovan u većini zemalja je taj što biljka sadrži više od 420 hemijskih delova, kao i više od 60 kanabinoida. Ovi sastojci mogu varirati od biljke do biljke, pa time i i dovoditi do različitih posledica. Biljke mogu da sadrže i pesticide, gljivice, čime ne mogu da zadovolje stroge uslove koji se postavljaju od strane agencija za lekove.¹⁶ Dakle nije u potpunosti poznata

15 *Ibid.*, p.5

16 Prikaz kliničkih studija od 1975 do 2005 može se naći kod Mohamed Ben Amar, "Cannabinoids in medicine: A review of their therapeutic potential", *Journal of Ethnopharmacology*, Volume 105, Issues 1–2, 21 April 2006, pp. 1-25, a od 2005 do 2009 u: Arno Hazekamp, Franjo Grotenhermen, "Review on clinical studies with cannabis and cannabinoids 2005-2009", *Cannabinoids* 2010;5 (special issue):1-21.

struktura kanabisa, odnosno farmakokinetika, kao ni njegovo dejstvo. Pa ipak, oskudne kliničke studije koje postoje pokazuju nam u kom pravcu treba ići kada je reč o kanabisu i njegovim derivatima.¹⁷

Ukoliko bismo ovaj problem i mogli da prenebregnemo, suočavamo se sa nepremostivim teškoćama u sledećem koraku. Naime, teško je očekivati dvostruko slepe i placebo kontrolisane kliničke testove. Treba istaći da se u medicini najviše cene ovakva istraživanja i da se tako dobijeni podaci smatraju ključnim svedočanstvom (evidence based medicine). Već na prvi pogled je jasno da je nerealistično očekivati da pacijenti neće znati da dobijaju preparate na bazi THC-a, kao i da lekar neće znati koja je grupa kontrolna a koja je dobila preparat.

Osnovni princip medicinske etike je autonomija koja se ogleda u tome da pacijent ima pravo da sam donese odluku u pogledu svog lečenja, čak i onda kada je njegov izbor takav da nije prihvatljiv sa medicinske tačke gledišta. Pacijent mora biti informisan od strane zdravstvenih radnika; on mora znati koje mu opcije stoje na raspolaganju. Zdravstveni radnici moraju ga informisati o svim razumnim oblicima lečenja koji mu stoje na raspolaganju. Otuda pacijent ima pravo da traga za alternativnom terapijom dokle god postoji neko ko je spreman da mu je ponudi. Pa ipak, pacijenti sa susreću sa granicama ovakve autonomije; iako imaju slobodu da prihvate ili odbiju lečenje, ovakva sloboda teško da ima neku vrednost u onim okolnostima u kojima efikasno lečenje ne postoji.¹⁸ Usled toga postoji sve veće zalaganje za učešćem pacijenata u procesu stvaranja lekova, ne samo kao učesnika već i kao istraživača i to bi možda mogao da bude put ka testiranju i uvođenju kanabisa.

Kanabis zadovoljava sve navedene uslove, spada u terapiju za koju postoje indicije da kod pomenutih tipova bolesti može da bude od pomoći, pacijenti koji mu pribegavaju boluju od neizlečivih bolesti na koje zvanična medicina još uvek nema dovoljno dobar odgovor i na kraju, njihova iskustva bi mogla da pomognu u daljim ispitivanjima efikasnosti derivata kanabisa. Potencijalni rizik od upotrebe kanabisa može se minimizovati, uz minimalne i jasno određene doze, kao i mešavine koje imaju veći procenat CBD-a, smanjuje se psihoaktivno dejstvo THC-a. Ovome idu u prilog i istraživanja koja govore o efektu svite (entourage effect), po kome među različitim komponentama kanabisa postoji sinergija kojom izazivaju širok spektar povoljnih ishoda. Efekat je takav da komponente u kanabisu značajno bolje deluju zajedno nego kada ih dajemo u izolovanom obliku. Ovo objašnjava zbog čega sintetički lekovi kakav je na primer

17 Jessica Flanigan, "Patient-Driven Drug Development", *Philosophical Issues in Pharmaceutics Development, Dispensing, and Use*, Springer, 2017, p. 9.

18 Ben-Shabat S1, Frider E, Sheskin T, Tamiri T, Rhee MH, Vogel Z, Bisogno T, De Petrocellis L, Di Marzo V, Mechoulam R., "An entourage effect: inactive endogenous fatty acid glycerol esters enhance 2-arachidonoyl-glycerol cannabinoid activity", *European Journal of Pharmacology*, 1998 Jul 17; 353 (1): 23-31.

Marinol, koji sadrži samo sintetski THC, nema jednako dobar efekat kao sama biljka.¹⁹

U većini zemalja lekovi moraju da dobiju potvrdu regulatornih organa pre nego što se mogu prodati pacijentima. Ovaj proces može trajati godinama i može dovesti do značajnih finansijskih gubitaka, budući da se leku može uskratiti odobrenje u bilo kojoj fazi procesa. Na taj način zahtevi koji se moraju ispuniti obeshrabruju inovaciju na farmaceutskom tržištu, što često dovodi do gubitka leka.²⁰ Studije pokazuju da zahtevi koje lekovi moraju ispuniti kako bi bili odobreni nepovoljno utiču na produktivnost istraživačkog rada, kao i da snažnije zakonske regulative značajno umanjuju otkrića.²¹ Ovo ostavlja posebno ranjivom onu grupaciju koja boluje od retkih bolesti. Najčešće se velika sredstva ni ne ulažu u lekove od kojih boluje mali procenat ljudi, a koji pritom mogu u bilo kojoj fazi istraživanja da se povuku. Otuda i sve veća potreba da se pacijenti uključe u razvoj i testiranje takvih lekova.

Jasno je da je osnovni razlog zbog kog biljka nije prihvaćena taj što je usled složenog hemijskog sastava još uvek dobrim delom nepoznata. S druge strane, ne vidi se kakav interes imaju farmaceutske kuće u uvođenju kanabisa kao lekovitog sredstva. Farmaceutske kuće su pokazale interesovanje u onoj meri u kojoj su mogle da sintetišu prirodne kanabinoide i da ih plasiraju na tržište. Ako se ovome dodaju istraživanja o efektu svite, situacija počinje da izgleda beznadežno. Ako kliničke studije finansiraju velike kompanije kako bi se ispitao i plasirao lek na tržište, zbog čega bi se finansiralo ispitivanje biljke koja može da se gaji u svakoj kući.

Čini se da je jedini put taj da se pacijentima omogući da učestvuju u kliničkom testiranju i eksperimentalnom lečenju kada je reč o kanabisu. Kada je reč o lekovima na bazi kanabisa, pitanje je u kojoj meri je moguća njihova slobodnija primena i kod drugih hroničnih stanja kod kojih postoji indikacija da će dovesti do smanjenja tegoba. Drugo pitanje je da li pacijentima sme da se uskrati pravo na izbor kada je reč o lečenju? Ovo pravo na izbor može se sagledati i iz perspektive nedostatka relevantnih informacija koje su lekari dužni da pruže. Naime, pacijenti u većini slučajeva i ne znaju da postoje alternativni pristupi lečenju, kao i da neke od tegoba mogu otkloniti preparatima na bazi kanabisa.

Na kraju, važno je još jednom istaći da se lekovi na bazi kanabisa većinom prepisuju kod bolesti koje su neizlečive i sa različitim stepenom težine i ozbiljnosti. Postoje

19 *Ibid.*, p. 10-11.

20 Vidi: Henry G. Grabowski and John M. Vernon, "The regulation of pharmaceuticals: Balancing the benefits and risks", *DC: American Enterprise Institute*, 1983; S. Peltzman, "An Evaluation of Consumer Protection Legislation: The 1962 Drug Amendments", *Journal of Political Economy*, 81(5):1049-91; F.M. Scherer, "The pharmaceutical industry", in: *Handbook of Health Economics*, vol 1, ed. Antony Culyer and Joseph Newhouse.

izolovani slučajevi gde su pojedinci uspeli da dobiju dozvolu za korišćenje preparata sa thc-om u lečenju epilepsije, u Izraelu se koristi CBD ulje u lečenju autizma kao i kod hroničnog bola gde standardna terapija ne pokazuje zadovoljavajući učinak. Kako postoje zemlje u kojima je upotreba kanabisa nešto liberalnija, možemo očekivati da će se u skorijem vremenu pojaviti studije o efektima takve upotrebe. Čini se da bi takva vrsta svedočanstva trebalo da nam pruži jasniji uvid u stvarno dejstvo, prednosti i mane takve vrste terapije. Doduše i dalje ćemo ostati uskraćeni za informacije kada je reč o drugim tipovima bolesti kod kojih se ovakvi lekovi još uvek ne pripisuju, a za koje se na osnovu dostupnog svedočanstva može pretpostaviti da imaju pozitivan učinak. Postoji nada da ćemo u skorijoj budućnosti dobiti objašnjenja za kojima tragamo, ali samo ukoliko dozvolimo nešto liberalniju upotrebu kanabisa uz saglasnost pacijenata da učestvuju u ovom procesu.

Aleksandra Zorić

Odeljenje za filozofiju

Filozofski fakultet, Univerzitet u Beogradu

Literatura

1. Ran Abuhassira, Lihi Bar-Lev Schleider, Raphael Mechoulam, Victor Novack, "Epidemiological characteristics, safety and efficacy of medical cannabis in the elderly", *European Journal of Internal Medicine* 49, 2018, pp. 44-50.
2. Mohamed Ben Amar, "Cannabinoids in medicine: A review of their therapeutic potential" *Journal of Ethnopharmacology*, Volume 105, Issues 1–2, 21 April 2006, pp. 1-25.
3. Ben-Shabat SI, Fride E, Sheskin T, Tamiri T, Rhee MH, Vogel Z, Bisogno T, De Petrocellis L, Di Marzo V, Mechoulam R., "An entourage effect: inactive endogenous fatty acid glycerol esters enhance 2-arachidonoyl-glycerol cannabinoid activity", *European Journal of Pharmacology*, 1998 Jul 17;353(1), pp. 23-31.
4. Blake DR1, Robson P, Ho M, Jubb RW, McCabe CS., "Preliminary assessment of the efficacy, tolerability and safety of a cannabis-based medicine (Sativex) in the treatment of pain caused by rheumatoid arthritis", *Rheumatology (Oxford)*, 2006 Jan;45(1):50-2. Epub 2005 Nov 9.
5. Devane WA, Dysarz FA, Johnson MR, Melvin LS, Howlett AC, "Determination and characterization of a cannabinoid receptor in rat brain", *Molecular pharmacology*, 34, 1988, pp. 605-613.
6. William A. Devane, Lumir Hanus, Aviva Breuer, Roger G. Pertwee, Lesley A. Stevenson, Graeme Griffin, Dan Gibson, Asher Mandelbaum, Alexander Etinger, Raphael Mechoulam, "Isolation and Structure of a Brain Constituent That Binds to the Cannabinoid Receptor", *Science*, vol.258, 18 dec 1992, pp.1946-49.
7. Jessica Flanigan, "Patient-Driven Drug Development", *Philosophical Issues in Pharmaceuticals Development, Dispensing, and Use*, Springer, 2017, pp. 9-27.

8. Henry G. Grabowski and John M. Vernon, *The regulation of pharmaceuticals: Balancing the benefits and risks*, Washington, DC: American Enterprise Institute, 1983.
9. Guindon J, Hohmann AG., "The endocannabinoid system and pain", *CNS Neurol Disord Drug Targets*, 2009;8, pp. 403–421.
10. Arno Hazekamp, Franjo Grotenhermen, "Review on clinical studies with cannabis and cannabinoids 2005-2009", *Cannabinoids* 2010;5 (special issue), pp. 1-21.
11. Kevin P. Hill, Matthew D. Palastro, Brian Johnson and Joseph W. Ditte "Cannabis and Pain: Clinical Review", *Cannabis and Cannabinoid Research*, Volume 2.1, 2017.
12. Mechoulam R., Gaony Y., "A Total Synthesis of DL-Delta-1-Tetrahydrocannabinol, The Active Constituent of Hashish", *Journal of American Chemical Society*, 1965 Jul 20;87, pp.3273-3275.
13. S. Peltzman, "An Evaluation of Consumer Protection Legislation: The 1962 Drug Amendments", *Journal of Political Economy*, 81(5), February 1973, pp. 1049-91.
14. F.M. Scherer, "The pharmaceutical industry", in: *Handbook of Health Economics*, vol 1, ed. Antony Culyer and Joseph Newhouse, pp.1297-1336.
15. Richard J. Schrot and John R. Hubbard, "Cannabinoids: Medical implications", *Annals of Medicine*, 2016, 48:3, pp. 128-141.
16. Ana Tomašić Paić: "Svojstva kanabinoidnih receptora ljekovite biljke Cannabis sativa", *Med Vjesn* 2012; 44(1-4), pp.147-162.
<https://www.fda.gov/forpatients/approvals/drugs/ucm405622.htm>
<https://cannabinoids.huji.ac.il/>,
<https://israel-cannabis.com/>;
<https://clinicaltrials.gov/ct2/home>

Aleksandra Zorić

Cannabinoids: In Search for an Explanation (Summary)

Although cannabis has been used for thousands of years for medical and recreational purposes, the debate on its introduction as a medical product has only recently begun. That discussion was preceded by the discovery and explanation of the active components in cannabis on the one hand, and the discovery of the endocannabinoid system in mammals on the other. Numerous studies over the past thirty years have focused on their further examination, and scarce clinical studies show the beneficial effects of cannabis on the wide spectrum of diseases. The question is why, thirty years after the discovery of the endocannabinoid system and the CB1 and CB2 receptors, as well as the positive results in cannabis administration in a wide range of diseases, extensive clinical studies and relevant explanations are still lacking. On the other hand, one may wonder if something important is being denied to patients who might find cannabis use beneficial? Therefore, it is important to analyze several different

problems. What is the subject of the dispute, and which cannabis derivatives are allowed? Why do we not have relevant clinical studies, that is, all of those are of a very limited extent? How are clinical studies conducted? To whom are these derivatives intended and are there ethical dilemmas regarding their use?

KEYWORDS: cannabis, cannabinoides, CBD, THC, endocannabinoid system, CB1, CB2.