

Τα κανναβινοειδή ως θεραπευτικές ουσίες

Διαμάντω Λάζαρη

Αναπληρώτρια Καθηγήτρια

Τμήμα Φαρμακευτικής

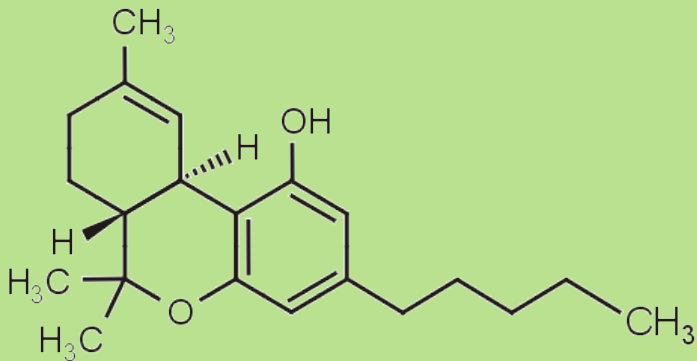
Τομέας Φαρμακογνωσίας-

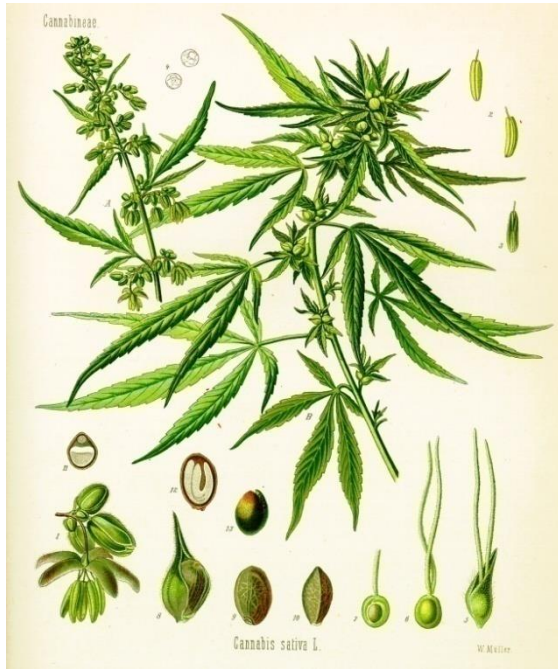
Φαρμακολογίας

dlazari@pharm.auth.gr



Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης





Herba Cannabis indicae (πόα ινδικής καννάβεως).

Προέρχεται από το φυτό *Cannabis sativa* (Cannabaceae), το οποίο υπάρχει σε τρεις ποικιλίες

var. vulgaris (Ευρώπη, ΗΠΑ, καλλιεργείται για τις ίνες και τα σπέρματα)

var. indica (Ινδίες, Περσία, Ανατολική Ασία, μας δίνει τη ρητίνη της)

var. sinensis (Κίνα, ίνες, σπέρματα)

Εμπορικά είδη καννάβεως.

1. Bhang (Μείγμα αρρένων και θηλέων ταξιανθιών).

2. Gunjah (Φούντα = θήλεις κορυφάδες).

2α. Flat Gunjah

2β. Round Gunjah

3. Chara. Είναι η καθαρή ρητίνη.

Η ονομασία χασίς προέρχεται από τα αραβικά και σημαίνει πόα ή φυτό. Άλλα εμπορικά είδη είναι Takrouri (Τυνησία), Kif (Μαρόκο), Μαριχουάνα (ΗΠΑ).

Herba Cannabis indicae (πόα ινδικής καννάβεως).

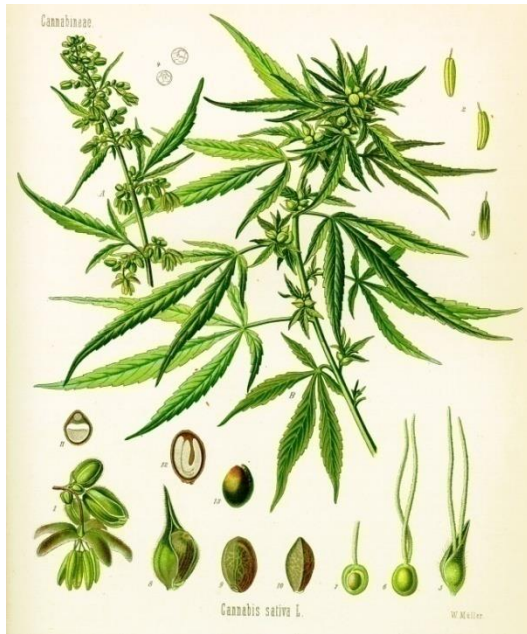
Ο όρος **κάνναβις** αντιστοιχεί στις ανθοφόρους κορυφάδες του φυτού της καννάβεως, των οποίων η ρητίνη δεν έχει αφαιρεθεί.

Τα σπέρματα δεν ανήκουν στα ναρκωτικά.

Ο όρος **φυτό της καννάβεως** αντιστοιχεί σε κάθε φυτό του γένους *Cannabis*.

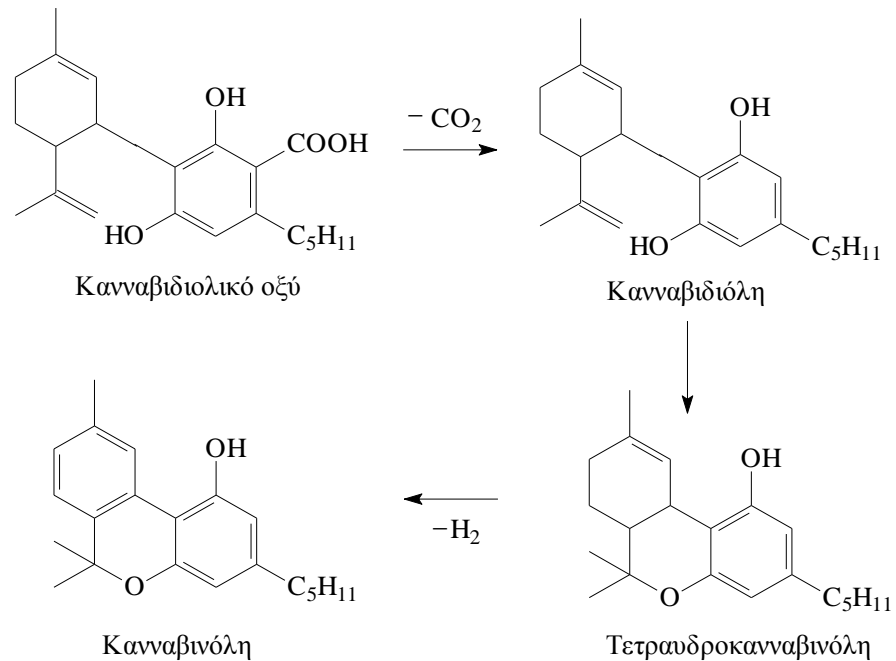
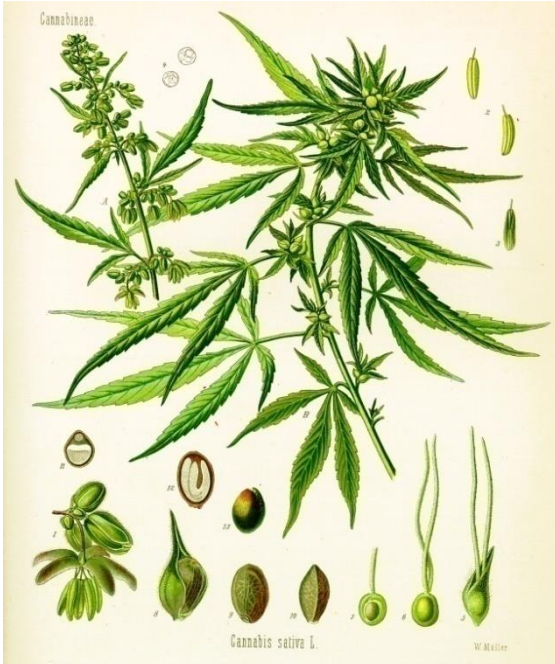
Ο όρος **ρητίνη της καννάβεως** αντιστοιχεί στην ακατέργαστη ή κατεργασμένη ρητίνη που λαμβάνεται από το φυτό της καννάβεως.

Η κάνναβις, η ρητίνη καννάβεως και η τετραϋδροκανναβινόλη ανήκουν στον πίνακα Α των ναρκωτικών, δηλαδή σε αυτά που δεν διακινούνται από το φαρμακείο.

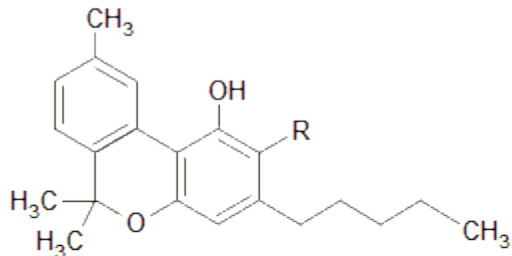


Herba Cannabis indicae (πόα ινδικής καννάβεως).

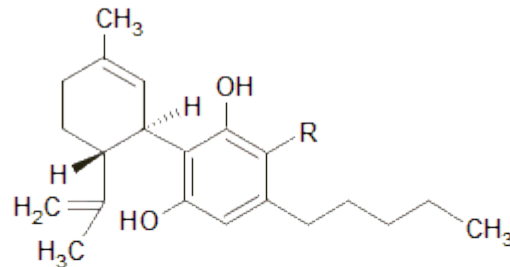
Συστατικά: νερό, ανόργανα, ίχνη αιθερίου ελαίου, χολίνη και κυρίως ρητίνη που περιέχει τα **κανναβινοειδή** (κανναβιδιολικό οξύ, κανναβιδιόλη, κανναβινόλη, τετραϋδροκανναβινόλη). Το κατ' εξοχήν δραστικό συστατικό είναι η **τετραϋδροκανναβινόλη**, η οποία είναι ψυχοτρόπος ουσία και βρίσκεται στην ώριμη ρητίνη των θερμών χωρών. Η κανναβιδιόλη και η κανναβινόλη δεν ανήκουν στα ναρκωτικά.



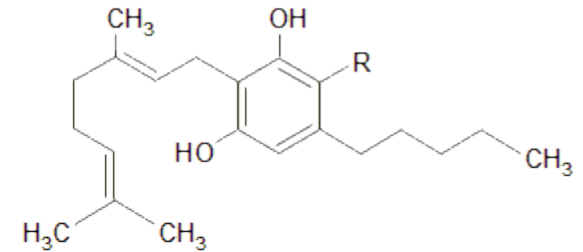
Herba Cannabis indicae (πόα ινδικής καννάβης).



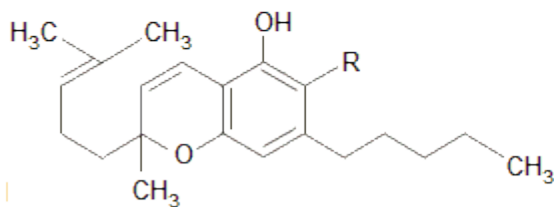
R = H: Κανναβινόλη
R = COOH: Κανναβινολικό οξύ



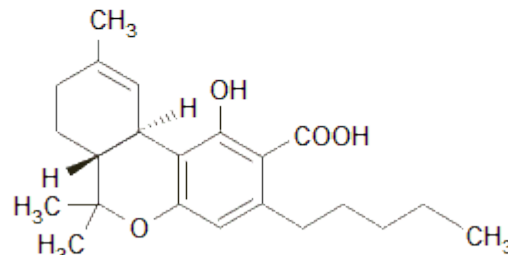
R = H: Κανναβιδιόλη
R = COOH: Κανναβιδιολικό οξύ



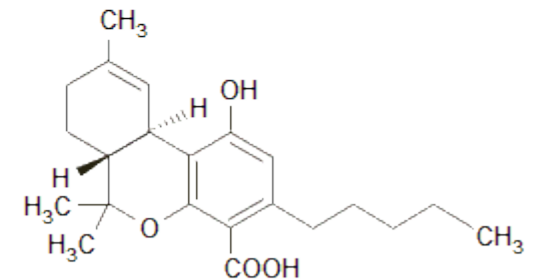
R = H: Κανναβιγερόλη
R = COOH: Κανναβιγερολικό οξύ



R = H: Κανναβιχρωμένιο
R = COOH: Κανναβιχρωμενικό οξύ



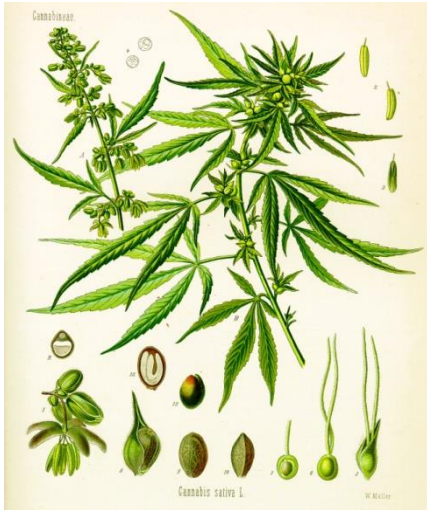
Δ⁹-Τετραϋδροκανναβινολικό οξύ A



Δ⁹-Τετραϋδροκανναβινολικό οξύ B

Herba Cannabis indicae (πόα ινδικής καννάβεως).

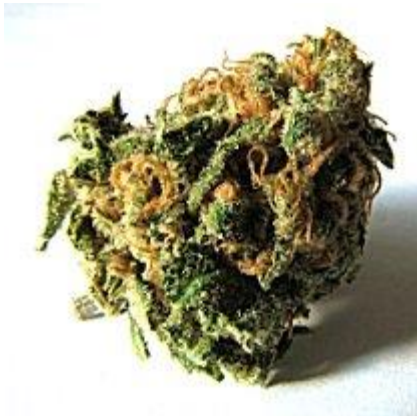
Φυσιολογική δράση. Η χρήση της δρόγης προκαλεί ευφορία, πνευματική διέγερση, παραισθήσεις, ύπνο και κώμα. Σε υψηλές δόσεις προκαλεί διάφορα τοξικά φαινόμενα (κινητική αταξία, νάρκωση, μανιώδες παραλήρημα κ.ά.), τελικώς έχουμε απώλεια θελήσεως, τρέλα. Παρανόμως καπνίζεται σε τσιγάρα ή σε ειδικές εστίες είτε υπό μορφή εκλειγμάτων ή ποτών.





Fructus Cannabis (καναβούρι).
Χρησιμοποιείται για τροφή
πουλιών και για την παραλαβή
λιπαρού ελαίου. Περιέχουν 30%
λιπαρού ελαίου καθώς και
πρωτεΐνες.

ΠΡΟΪΟΝΤΑ ΚΑΝΝΑΒΗΣ



Αποξηραμένα άνθη
κάνναβης
(μαριχουάνα)



Τσιγάρο
μαριχουάνας



Ρητίνη
κάνναβης
(χασίς)



Εκχύλισμα κάνναβης
(χασισέλαιο)

Η τετραϋδροκανναβινόλη συνδέεται με δύο είδη υποδοχέων στο ανθρώπινο σώμα (υποδοχείς κανναβινοειδών, CB).

Οι υποδοχείς CB1 εντοπίζονται κυρίως στον εγκέφαλο, ενώ οι υποδοχείς CB2 σε διάφορα σημεία του σώματος (πρωταρχικά στα κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος).

Το Ενδοκανναβινοειδές Σύστημα:

Τα Ενδοκανναβινοειδή και οι υποδοχείς τους, βρέθηκαν ότι υπάρχουν σε όλο το σώμα, στον εγκέφαλο, στα όργανα, στον συνδετικό ιστό, στους αδένες και στα κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος. Σε κάθε ιστό, το σύστημα των κανναβινοειδών εκτελεί διαφορετικές εργασίες, αλλά ο **στόχος είναι πάντα ο ίδιος – η ομοιόσταση, η διατήρηση δηλαδή σταθερού εσωτερικού περιβάλλοντος ανεξάρτητα από τις διακυμάνσεις στο εξωτερικό περιβάλλον.**

Οι Υποδοχείς των Κανναβινοειδών:

Οι υποδοχείς των κανναβινοειδών είναι παρόντες σε όλο το σώμα, αλλά κυρίως στον εγκέφαλο, όπου και ρυθμίζουν θέματα όπως η πείνα, ο πόνος και η διάθεση. Ενσωματωμένοι σε κυτταρικές μεμβράνες, πιστεύεται ότι είναι οι πιο πολυάριθμοι από οποιοδήποτε άλλο σύστημα υποδοχέων.

Δύο υποδοχείς κανναβινοειδών στον εγκέφαλο έχουν ταυτοποιηθεί και είναι γνωστοί ως CB1 και CB2.

- Ο CB1 βρίσκεται κυρίως στο νευρικό σύστημα, στον συνδετικό ιστό, στους αδένες και στα όργανα
- Ο CB2 βρίσκεται κυρίως στο ανοσοποιητικό σύστημα και στις σχετικές με αυτό δομές.

Herba Cannabis indicae (πόα ινδικής καννάβεως).

Το φυτό της κάνναβης εκτός από πηγή ινών και χρησιμοποιήθηκε και ως πηγή φαρμάκων. Ευρύτατη υπήρξε κατά τον 19ο αιώνα η χρήση της κάνναβης ως αναλγητικό για ρευματικούς και οδοντικούς πόνους και άλλα επώδυνα νοσήματα.

Στην Ινδία χρησιμοποιήθηκε ως αντιεμετικό. Η αντιεμετική δράση της THC έχει μελετηθεί συστηματικά και έχει αποδειχθεί ότι είναι δραστική κατά της ναυτίας και κατά της τάσης προς εμετό που προκαλείται κατά τη ραδιοθεραπεία και τη χημειοθεραπεία του καρκίνου. Η χορηγούμενη δόση (15 mg) THC προκαλεί παρενέργειες σε αρκετούς ασθενείς, όπως υπνηλία και έντονη καταπράϋνση καθώς και "ψυχική" ευφορία. Για τον λόγο αυτό η Food and Drug Administration (FDA) των ΗΠΑ έχει εγκρίνει από το 1986 τη χρήση της THC ως **αντιεμετικού στις περιπτώσεις ναυτίας που προκαλούνται κατά τις θεραπευτικές αγωγές καρκινοπαθών.**

Η αντιεμετική δράση της THC έδωσε το έναυσμα για τη σύνθεση αναλόγων κανναβινοειδών. Ένα από τα φάρμακα αυτά είναι η **Ναβιλόνη (Nabilone)**, η οποία αποδείχθηκε 10 φορές δραστικότερη και διατίθεται σε πολλά κράτη (με το εμπορικό όνομα Cesamet) για την καταπολέμηση της ναυτίας και εμετών κατά τη διάρκεια αντικαρκινικής χημειοθεραπείας.

Η χρήση κανναβινοειδών αναλόγων και της κάνναβης είναι παράνομη σε πολλές χώρες, ωστόσο η χρήση τους για ιατρικούς σκοπούς έχει δημιουργήσει νομικά προβλήματα και αμφισβητήσεις, ως προς την ορθότητα ή όχι της δίωξης κατόχων μικρών ποσοτήτων τους.

Sativex

Το Sativex είναι το πρώτο φάρμακο που βασίζεται στην ιατρική κάνναβη που έλαβε άδεια στο Ηνωμένο Βασίλειο (Σπρέι από του στόματος που περιέχει Δ9-τετραϋδροκανναβινόλη και κανναβιδιόλη).

Τον Ιούνιο του 2010, ο ΕΟΦ του UK (MHRA) ενέκρινε το Sativex για χρήση ως **πρόσθετη θεραπεία για την πολλαπλή σκλήρωση (MS) που σχετίζεται με σπαστικότητα**, σε ασθενείς που έχουν δείξει ανεπαρκή ανταπόκριση σε άλλες συμπτωματικές θεραπείες ή βρίσκουν τις παρενέργειές τους ανυπόφορες.

Στις 15 Οκτωβρίου 2014, χορηγήθηκε από την Ευρωπαϊκή Επιτροπή στην GW Pharma Ltd, (Ηνωμένο Βασίλειο), ο χαρακτηρισμός του ορφανού φαρμάκου (EU / 3/14/1339), για την κανναβιδιόλη **για την αντιμετώπιση του συνδρόμου Dravet.**

Στις 28 Ιουλίου 2015, χορηγήθηκε από την Ευρωπαϊκή Επιτροπή στην GW Pharma Ltd, (Ηνωμένο Βασίλειο), ο χαρακτηρισμός του ορφανού φαρμάκου (EU / 3/15/1520) για την κανναβιδιόλη για τη **θεραπεία της περιγεννητικής ασφυξίας.**

Στις 17 Φεβρουαρίου 2016, χορηγήθηκε από την Ευρωπαϊκή Επιτροπή στην GW Research Ltd, (Ηνωμένο Βασίλειο), ο χαρακτηρισμός του ορφανού φαρμάκου (EU /3/16/1621) για την Δ9-τετραϋδροκανναβινόλη και κανναβιδιόλη από εκχυλίσματα της *Cannabis sativa* L., για τη **θεραπεία του γλοιώματος.**

Στις 29 Αυγούστου 2016 χορηγήθηκε από την Ευρωπαϊκή Επιτροπή στην Richardson Associates Regulatory Affairs Ltd, United Kingdom, ο χαρακτηρισμός του ορφανού φαρμάκου (EU / 3/16/1718), στην κανναβιδιόλη **για τη θεραπεία της αντίδρασης του μοσχεύματος** (επιπλοκή που μπορεί να επηρεάσει τους ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε μεταμόσχευση αλλογενών αιμοποιητικών (αίμα) βλαστικών κυττάρων για τη θεραπεία ασθενειών του αίματος, όπως η λευχαιμία).

Στις 15 Οκτωβρίου 2014, χορηγήθηκε από την Ευρωπαϊκή Επιτροπή στην GW Pharma Ltd, (Ηνωμένο Βασίλειο), ο χαρακτηρισμός του ορφανού φαρμάκου (EU / 3/14/1339), για την κανναβιδιόλη για την αντιμετώπιση του συνδρόμου Dravet.

Το σύνδρομο Dravet, που ονομάζεται επίσης **σοβαρή μυοκλονική επιληψία της βρεφικής ηλικίας (SMEI)**, είναι μια σοβαρή μορφή επιληψίας που επηρεάζει παιδιά και ενήλικες. Προκαλείται από ελαττώματα στα γονίδια που απαιτούνται για τη σωστή λειτουργία των κυττάρων του εγκεφάλου.

Στο σύνδρομο Dravet, οι επιληπτικές κρίσεις (σπασμούς) αρχίζουν κατά το πρώτο έτος της ζωής, και πιο συχνά συνδέεται με υψηλό πυρετό (εμπύρετων σπασμών).

Αργότερα, άλλα είδη κρίσεων κατά κανόνα συμβαίνουν, συμπεριλαμβανομένων επιληπτική κατάσταση (κατάσταση συνεχών σπασμών που απαιτεί επείγουσα ιατροφαρμακευτική περίθαλψη). Από το δεύτερο έτος της ζωής, η ανάπτυξη του παιδιού αρχίζει να μειώνεται ή να αντιστραφεί, οδηγώντας σε προβλήματα όπως μειωμένες νοητικές και κινητικές δεξιότητες.

Το σύνδρομο Dravet είναι μια εξουθενωτική κατάσταση μακροπρόθεσμα, λόγω της κακής ανάπτυξης των νοητικών και κινητικών δεξιοτήτων. Είναι, επίσης, απειλητική για τη ζωή, ιδίως λόγω της εμφάνισης των μεγάλων κρίσεων.

Στις 15 Οκτωβρίου 2014, χορηγήθηκε από την Ευρωπαϊκή Επιτροπή στην GW Pharma Ltd, (Ηνωμένο Βασίλειο), ο χαρακτηρισμός του ορφανού φαρμάκου (EU / 3/14/1339), για την κανναβιδιόλη **για την αντιμετώπιση του συνδρόμου Dravet.**

Αν και ο τρόπος που η κανναβιδιόλη λειτουργεί δεν είναι απολύτως κατανοητός, πιστεύεται ότι δρα σε μια πρωτεΐνη «κανάλι» που ονομάζεται VDAC1 και βρέθηκε στα μιτοχόνδρια.

Τα κανάλια αυτά παίζουν ρόλο στην κίνηση του ασβεστίου στα κύτταρα, η οποία με τη σειρά της είναι σημαντική για τη μετάδοση των ηλεκτρικών σημάτων σε μερικά νευρικά κύτταρα. Καθώς οι κρίσεις προκαλούνται από υπερβολική ηλεκτρική δραστηριότητα στον εγκέφαλο, αλλάζοντας τη δράση του VDAC1 αναμένεται να μειωθούν ή να αποτραπούν οι κρίσεις στο σύνδρομο Dravet.

Στις 28 Ιουλίου 2015, χορηγήθηκε από την Ευρωπαϊκή Επιτροπή στην GW Pharma Ltd, (Ηνωμένο Βασίλειο), ο χαρακτηρισμός του ορφανού φαρμάκου (EU / 3/15/1520) για την κανναβιδιόλη για τη **θεραπεία της περιγεννητικής ασφυξίας.**

Η κανναβιδιόλη θεωρείται ότι δεν έχει επιπτώσεις στη διάθεση, την πνευματική δραστηριότητα ή την συμπεριφορά. Αν και ο τρόπος που αυτό το φάρμακο λειτουργεί στην περιγεννητική ασφυξία δεν είναι απολύτως κατανοητός, η κανναβιδιόλη πιστεύεται ότι έχει μια προστατευτική επίδραση επί των νευρικών κυττάρων λόγω των αναμενόμενων αντιφλεγμονωδών ιδιοτήτων της και την ικανότητα να εξουδετερώσουν το αποτέλεσμα τοξικών προϊόντων που περιέχουν οξυγόνο. Αυτό αναμένεται να βελτιώσει τα συμπτώματα της πάθησης.

Στις 17 Φεβρουαρίου 2016, χορηγήθηκε από την Ευρωπαϊκή Επιτροπή στην GW Research Ltd, (Ηνωμένο Βασίλειο), ο χαρακτηρισμός του ορφανού φαρμάκου (EU / 3/16/1621) για την Δ9-τετραϋδροκανναβινόλη και κανναβιδιόλη από εκχυλίσματα της *Cannabis sativa* L., για τη **θεραπεία του γλοιώματος**.

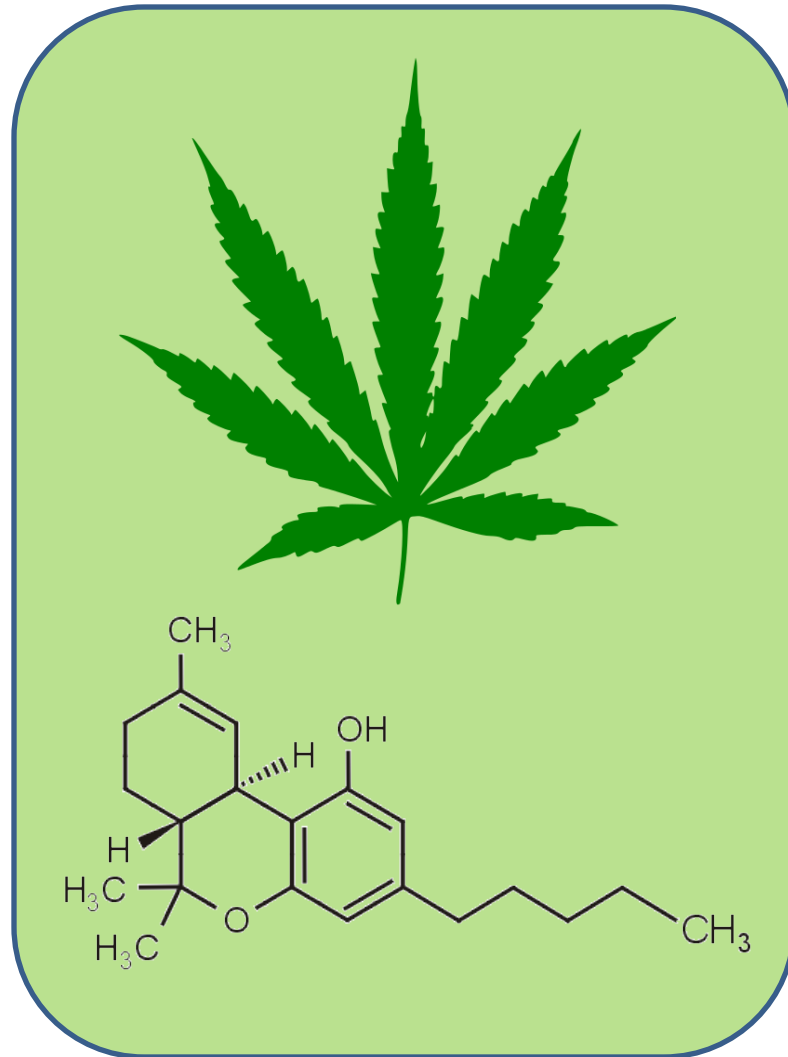
Η Δ9-τετραϋδροκανναβινόλη και η κανναβιδιόλη πιστεύεται ότι δρουν με διαφορετικούς και συμπληρωματικούς τρόπους στο γλοίωμα.

Η Δ9-τετραϋδροκανναβινόλη λειτουργεί αναστέλλοντας τη δράση των πρωτεϊνών που ονομάζονται «mTORC1 complex». Αυτό αναμένεται να αποτρέψει την παραγωγή πρωτεϊνών που απαιτούνται για να αναπτυχθούν τα κύτταρα γλοιώματος. Προκαλεί επίσης την ανάπτυξη ουσιών που ονομάζονται σφιγγολιπίδια στα κύτταρα του γλοιώματος, προκαλώντας τον θάνατό τους.

Η κανναβιδιόλη πιστεύεται ότι μειώνει την παραγωγή άλλων πρωτεϊνών που απαιτούνται για την ανάπτυξη του καρκίνου και την μετάστασή του σε άλλα κύτταρα (MMP-2 και MMP-9), καθώς και για την ανάπτυξη νέων αιμοφόρων αγγείων για τον εφοδιασμό της γλοιώματος με θρεπτικά συστατικά (VEGF). Μπορεί επίσης να αυξήσει τη δράση των άλλων φαρμάκων που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία γλοιώματος.

Στις 29 Αυγούστου 2016 χορηγήθηκε από την Ευρωπαϊκή Επιτροπή στην Richardson Associates Regulatory Affairs Ltd, United Kingdom, ο χαρακτηρισμός του ορφανού φαρμάκου (EU / 3/16/1718), στην κανναβιδιόλη **για τη θεραπεία της αντίδρασης του μοσχεύματος** (επιπλοκή που μπορεί να επηρεάσει τους ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε μεταμόσχευση αλλογενών αιμοποιητικών (αίμα) βλαστικών κυττάρων για τη θεραπεία ασθενειών του αίματος, όπως η λευχαιμία).

Μετά τη μεταμόσχευση βλαστικών κυττάρων, βλάβη που προκαλείται από τη διαδικασία προκαλεί φλεγμονή των οργάνων του ασθενούς και διεγείρει τα μεταμοσχευμένα κύτταρα να επιτεθούν στο σώμα, με αποτέλεσμα την **αντίδραση του μοσχεύματος**. Η κανναβιδιόλη μειώνει τη φλεγμονή και άλλες βλαβερές επιδράσεις του ανοσοποιητικού και ως εκ τούτου αναμένεται να προστατεύει τα όργανα του ασθενούς από τη ζημία.



Σας ευχαριστώ για την προσοχή σας!