

Wnioski

Odpowiedź na pytanie czy glej jest naszym wrogiem czy przyjacielem jest bardzo trudne przy obecnym stanie wiedzy. Dostępne na ten temat badania składają jednak do wysunięcia hipotezy, że jego aktywacja utrzymana w rozsądnych granicach jest korzystna dla prawidłowego funkcjonowania układu nerwowego, czyli że glej to nasz przyjaciel. Niewątpliwie jednak zmiany degeneracyjne gleju, jak i jego niekontrolowana aktywacja przyczyniają się do rozwoju rozmaitych patologii w ośrodkowym i obwodowym

układzie nerwowym z powodu utraty neuroprotektoryjnych funkcji tych komórek, co podkreśla ich niezmiennie istotną rolę w utrzymaniu homeostazy. Badając współdziałanie neuronów i komórek glejowych, neurofarmakolodzy mają nadzieję na zbliżenie się do pełnego rozumienia działania układu nerwowego w normie i patologii, a co za tym idzie skuteczniejszą farmakoterapię wielu chorób w przyszłości.

*Praca powstała w ramach grantu
2011/03/B/NZ4/00042*

Dr hab. n. med. Joanna Mika. Zakład Farmakologii Bólu, Instytut Farmakologii Polskiej Akademii Nauk.
E-mail: joamika@if-pan.krakow.pl

LECZNICZE ZASTOSOWANIA MARIHUANY

Jerzy Vetulani (Kraków)



Preparaty z konopi, takie jak marihuana, haszysz i daga, były używane w medycynie od tysiącleci. Od połowy XIX wieku, kiedy postępy chemii umożliwiły badania nad aktywnymi biologicznie składnikami wielu roślin, przebadano również konopie.



Ryc. 1. Raphael Mechoulam. Odkrywca THC, aktywnego psychotropowo składnika konopii.

Jednakże izolacja terpenoidów, do których należą alkaloidy konopi, okazała się trudna. Chociaż aktywny biologicznie wyciąg z konopi uzyskał już w 1840 roku niemiecki chemik S. Schlesinger, opisując go w *Repertorium für die Pharmazie*, a osiem lat później we Francji E. Decourtive w pracy *Note sur le haschisch* otrzymał z ekstraktu alkoholowego liści konopi żywicowaty produkt, który nazwał „cannabin”, to aktywny psychotropowo składnik konopi,

(-)-trans- Δ^9 -tetrahydrokanabinol THC, został wyizolowany w czystej postaci dopiero 124 lata później, przez grupę uczonych z Hebrajskiego Uniwersytetu w Jerozolimie, kierowaną przez Raphaela Mechoulama i Yechiela Gaoniego. Konopie były używane w celach medycznych od czasów neolitycznych, a jak wskazują ślady archeologiczne, na pewno zna-



Ryc. 2. Liście konopii.

ne były w starożytnych Chinach, Indiach, Mezopotamii i wybrzeżach Morza Śródziemnego i Czarnego. Z okresu V–II w. p.n.e. pochodzą naczynia do palenia konopi znalezione w kurhanach władców scytyjskich w Pazyryku, w górach Altaju. Konopie były później używane intensywnie zwłaszcza w kręgu kultury islamskiej, w której obowiązywał zakaz użycia alkoholu. Używanie konopi, najczęściej w formie palonego i wdychanego zioła, rozpowszechniło się dlatego, że poza działaniem leczniczym wpływało też pozytywnie na nastrój, zazwyczaj powodując wesołość, oraz w atrakcyjny zazwyczaj sposób zmieniało percepcję świata. Stąd w XIX wieku haszysz, na równi z alkoholem, budził żywe zainteresowanie, szczególnie wśród francuskich romantyków. Theophile Gautier

w *Le club des Hachischins* opisał spotkania stosujących narkotyki artystów w Hotel Pimodan w Dzielnicy Łacińskiej. Jeden z najwybitniejszych klubowiczów, Charles Baudelaire, pisał w *Les paradis artificiels* (1860) o haszyszu i winie jako środkach rozszerzania osobowości i szczegółowo opisał wpływ haszyszu na zachowania intelektualne. „Haszysz nasila giętkość słowa, a szczególnie wyzwala łatwość tworzenia kalamburów”. Inna sprawa, jak wiele z nich śmieszy i cieszy osoby nieznajdujące się pod jego wpływem.



Ryc. 3. Wysuszone liście konopii – marihuana.

Nie bardzo wiadomo dlaczego konopie wzbudziły pod koniec XIX wieku wielką do siebie niechęć w anglosaskiej, protestanckiej kulturze Zachodu. Natomiast fala niechęci, fobii i oficjalnej wrogości zaczęła narastać w USA w wyniku napływu znacznej liczby uciekinierów z ogarniętego długotrwałą rewolucją (1910–1917) Meksyku. Uciekinierzy używali i rozpowszechniali marihuane, stosowaną przez nich w celach rekreacyjnych, i niechęć do użytkowników tej substancji przeszła na nią samą. Odgrzebano wówczas legendy pochodzące jeszcze z okresu krucjat,



Ryc. 4. Starożytny sposób używania marihuany.

mówiące że fanatyczni wojownicy muzułmańscy, którzy pod wodzą Starca z Gór, Rashid Ad-din Assinana skrytobójczo mordowali krzyżowców w czasie trzeciej wyprawy krzyżowej, palili haszysz przed akcjami bojowymi (według innych przekazów jako nagrodę po wykonaniu zadania). Przesadzone, niesprawdzone i wręcz kłamliwe oficjalne informacje i filmy propagandowe, takie jak *Refeer Madness* z 1936 roku, o niebezpieczeństwie, jakie niesie stosowanie produktów konopi spowodowało, że produkty konopi (oczywiście nie wszystkie – liny konopne, dzięki którym Fenicjanie, a potem żeglarze europejscy podbili świat w dalszym ciągu są używane, między innymi do wieszania użytkowników i dealerów haszyszu) zostały w początkach XX wieku zabronione w całym zachodnim świecie nie tylko jako substancje rekre-



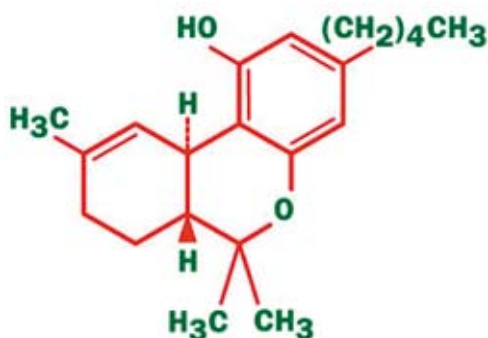
Ryc. 5. Plakat propagandowego filmu przeciw stosowaniu marihuany. *Refeer Madness* Reż. Louis J. Gasnier 1936. Plakat z roku 1972, kiedy film został „odkryty na nowo” i wyświetlany jako film satyryczny.

acyjne, ale również jako leki. W ten sposób medycyna została pozbawiona wielu cennych narzędzi. Ten lęk przed produktami marihuany jako lekami jest tym dziwniejszy, że znacznie silniej działające, uzależniające i powodujące zgony w wyniku przedawkowania (marihuana nigdy tego nie powoduje) morfina i inne opioidy, a także barbiturany (jakże chętnie używane do samobójstw) czy benzodiazepiny są cenionymi, chociaż oczywiście bardziej lub mniej kontrolowanymi, lekami dopuszczonymi do obiegu.

Dopiero ostatnio marihuana oraz różni naturalni i syntetyczni agoniści i antagoniści receptorów kanabinoidowych oraz pokrewne im związki chemiczne, często o nierozpoznanym do końca mechanizmie działania, zaczęto rozważać jako potencjalne terapie, ale ich użycie pozostaje bardzo ograniczone.

Tymczasem mimo tego, że marihuana ma umiarkowane działanie uzależniające (znacznie mniejsze

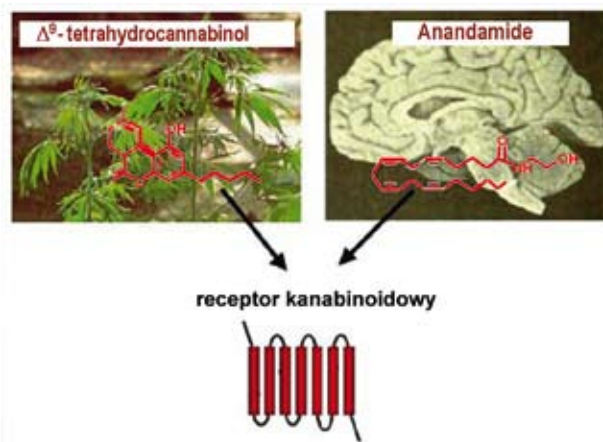
od alkoholu czy nikotyny), wartość terapeutyczna kanabinoidów nie pozwala na pozostawienie ich na uboczu. Liczne choroby, takie jak anoreksja, nudności, ból, zapalenia, stwardnienie rozsiane, choroby neurodegeneracyjne, takie jak płasawica Huntingtona, choroba Parkinsona, zespół Tourette’a czy otępienie alzheimerowskie, padaczka, jaskra, osteoporoza, schizofrenia, choroby sercowo-naczyniowe, rak, otyłość, czy choroby związane z zespołem metabolicznym albo zaczyna się leczyć, albo mogą potencjalnie być leczone przy użyciu agonistów lub antagonistów kanabinoidowych. Patrząc na bardzo niską toksyczność tych związków i ich ogólnie łagodne efekty uboczne lekceważenie ich, lub zaprzeczanie ich potencjałowi terapeutycznemu jest absurdem, niewątpliwie o podłożu ideologicznym.



Ryc. 6. Psychotropowa substancja w marihuanie – (-)-trans- Δ^9 -tetrahydrokanabinol. Dopiero ostatnio marihuana oraz różni naturalni i syntetyczni agoniści i antagoniści receptorów kanabinoidowych oraz pokrewne im związki chemiczne, często o nierozpoznanym do końca mechanizmie działania, zaczęto rozważać jako potencjalne terapeutyki, ale ich użycie pozostaje bardzo ograniczone.

Tę ideologię, lęk przed kanabinoidami, widać wyraźnie w naszym kraju. W USA, Wielkiej Brytanii i innych krajach do leczenia umiarkowanej i ciężkiej spastyczności występującej i sprawiającej wielkie cierpienia chorym na stwardnienie rozsiane dopuszczono preparat Sativex, będący aerozolem zawierającym miareczkowany wyciąg z konopi indyjskich. W Polsce dopuszczono go od grudnia 2012, wyłącznie na tzw. różowe recepty, przeznaczone do zapisywania najbardziej uzależniających substancji. Na dodatek lek jest bardzo drogi i jeszcze lekarze dowiadując się, że jest to ekstrakt konopi z reguły odmawiają zapisywania. Efekt – oczywiście hurtowniom leku nie opłaca się trzymać – preparaty konopi szybko się przedawniają. Skutek – lek niby może być dostępny, ale praktycznie nie jest. Chorzy zresztą i tak będą kupować marihuanę na czarnym rynku, gdzie jest tania i dostępna, chociaż ryzykują używanie produktu zafałszowanego (często silnie uzależniającą metamfetaminą, bo dealer chce „złować” klienta, który od czystej

marihuany raczej się nie uzależni) oraz wejście w konflikt z prawem. A jeżeli używa się marihuany jako leku, to recydywa jest wpisana w terapię.



Ryc. 7. Tetrahydrokanabinol działa na znajdujące się w mózgu i w organach obwodowych receptory kanabinoidowe CB1 i CB2, których naturalnymi ligandami są endokanabinoidy, takie jak anandamid. Układ endokanabinoidowy jest ważnym układem regulującym wiele funkcji ustroju, a jego działanie jest zmieniane przez użycie marihuany.

Uzależniające działanie marihuany

Zanim omówimy lecznicze zastosowania marihuany spróbujmy obiektywnie przedstawić, co wiemy o uzależniającym działaniu substancji i jej wpływie na uzależnienie od innych substancji. Zwłaszcza starsze źródła donoszą, że marihuana może powodować nieznaczne uzależnienie u człowieka, ryzyko rozwinięcia takiego uzależnienia nie przekracza jednak 9%. Uzależnienie rozwija się tylko u osób o szczególnej osobowości, i łatwo z niego wyjść przy zachowaniu abstynencji, wspomaganej terapią kognitywno-behawioralną. Abstynencja nie powoduje wyraźnego zespołu odstawienia i badacze zgadzają się, że konsekwencje psychologiczne nadmiernego stosowania marihuany są przemijające. W modelach zwierzęcych niekiedy obserwowano, że THC może wywierać działanie wskazujące na potencjał uzależniający (preferencje do miejsca, w którym zwierzę otrzymuje marihuanę albo samodzielnie ją sobie podaje), ale często nie można wykazać jej zachowania nagradzającego. Badania nad różnymi szczepami szczurów wykazały, że u większości z nich marihuana nie powoduje zwiększenia uwalniania dopaminy w jądrze półleżącym przegrody (co jest wspólną cechą wszystkich substancji, a także zachowań uzależniających), ale u niektórych, na przykład u szczurów szczepu Fisher – powoduje taki silny efekt. Ewidentnie widać więc, że pomiędzy zwierzętami i pomiędzy ludźmi istnieją wielkie różnice indywidualne w podatności na rozwinięcie uzależnienia od kanabinoidów.

Marihuana a inne substancje uzależniające

Uważa się, że marihuana może stanowić „wrota do świata narkotyków”. Rzeczywiście obserwuje się, że receptory kanabinoidowe mogą być zaangażowane w uzależnieniach od różnych substancji, ale przede wszystkim są to wyniki wskazujące, że związki blokujące receptory kanabinoidowe CB1 (głównie badano rimonabant) hamują uzależnienia od alkoholu, kokainy i nikotyny, a brak receptorów kanabinoidowych („myszy nokautowane”) powoduje znaczne zmniejszenie nagradzającego działania morfiny i powoduje wyraźne zmniejszenie objawów abstynencji. Jednakże dowody w przeciwną stronę: nasilenie działania substancji uzależniających przez marihuanę dotyczą jedynie podniesienia poziomu kokainy w surowicy oraz zwiększenie odczuwania przyjemności po pobraniu kokainy. Z całości badań nie wynika, aby osoba używająca kanabinoidów miała szczególnie zwiększony pociąg do stosowania innych substancji uzależniających (w Polsce to raczej szlak stosowania substancji rekreacyjnych biegnie od alkoholu do marihuany). Natomiast istnieje wyraźny moment psychologiczny: w krajach, gdzie marihuana jest równie nielegalna jak opioidy czy stymulanty – sięgnięcie po marihuanę jest przekroczeniem pewnego progu, po którym psychologiczne opory przeciw stosowaniu innych substancji zakazanych znacznie maleją.

Niekorzystne efekty marihuany poza możliwym uzależnieniem

Stosowanie marihuany powoduje pewne niepożądane efekty związane głównie z zaburzeniami funkcji uważnościowych i poznawczych, oraz pewnymi efektami behawioralnymi. Warto jednak zauważyć, że wyniki badań są na ogół niespójne i wydaje się, że konkluzje są związane z przekonaniem autorów o szkodliwości lub nieszkodliwości substancji, co często w nieświadomy (miejmy nadzieję) sposób wpływa na interpretację wyników i decyzję, które z nich należy pominąć jako wątpliwe.

Istnieją prace donoszące, że długotrwałe masywne używanie konopi zaczynające się w adolescencji może powodować zaburzenia pamięci, ale badania te prowadzono jedynie na populacji pacjentów zgłaszających się z tymi problemami, stąd trudno ocenić, czy efekty te zdarzają się często, czy jedynie sporadycznie. Opisywano też deficyty uwagi i obniżenie nastroju. Jednakże w innych badaniach, zwłaszcza późniejszych, badania nad pamięcią roboczą i wybiórczą uwagą nie wykazały żadnych różnic między użytkownikami marihuany a grupą kontrolną. Nie

wykazano też wpływu używania marihuany na wzorce aktywności mózgu w czasie wykonywania zadań poznawczych. U dzieci, których matki paliły marihuanę w czasie ciąży dwie grupy badaczy stwierdziły niewielkie zmiany behawioralne, określane jako „subtelne”. Co ciekawe, analogiczne zmiany obserwowano u dzieci matek pijących w czasie ciąży alkohol i palących papierosy. Wydaje mi się, że obserwowane niewielkie różnice pomiędzy dziećmi tych matek a dziećmi kobiet unikających jakiegokolwiek narażenia płodu w okresie ciąży wiąże się raczej z osobowością charakterystyką matek, a nie kontaktu płodu z substancją. Dzieci matek lekkomyślnych i troskliwych, bo matki są inne.

Sporo uwagi poświęcono problemowi schizofrenii, którą ma wywoływać palenie marihuany. Faktycznie marihuana powoduje u zdrowych osób szeroki wachlarz przemijających zaburzeń zachowań i deficytów poznawczych, mogących przypominać objawy psychoz endogennych. Opisywano również wyzwolenie schizofrenii przez marihuanę. Wydaje się jednak, że marihuana nie wywołuje schizofrenii (co zresztą byłoby niezgodne z naszą koncepcją jej etiopatogenezy), gdyż częstotliwość występowania schizofrenii na całym świecie jest praktycznie niezmienna, oscylując w okolicach 1%, a dramatycznemu wzrostowi użycia marihuany w wielu regionach świata (na przykład w Polsce, gdzie w latach PRL była praktycznie nieznaną) nie towarzyszyło żadne zwiększenie występowania schizofrenii.

Może najczęściej w kontekście szkodliwości marihuany mówi się o wywoływaniu przez nią zespołu amotywacyjnego. Zespół ten, przejawiający się wieloma zmianami osobowościowymi, emocjonalnymi i poznawczymi, takimi jak brak aktywności, skupienie uwagi na sobie, apatia, stępienie afektu, niezdolność do skupienia uwagi i zaburzenia pamięci oczywiście ma katastrofalny wpływ na postępy w nauce. Opisano go w latach 60. ubiegłego wieku u osób dorosłych, używających marihuanę od dawna i w znacznych ilościach. W roku 1987 opisano go u młodzieży i młodych dorosłych, stwierdzając, że może być ryzykowny, ale jest odwracalny. Jednakże bardziej współczesne prace podważają dawniejsze ustalenia, a najnowsze badania prowadzone wśród internautów, sugerują, że mimo powszechnego przekonania marihuana nie zaburza motywacji.

Jak widać z przytoczonych danych, szkodliwe efekty marihuany wydają się niewielkie. Uzależnia się od niej tylko niewielu użytkowników i zerwanie z nałogiem jest stosunkowo bezbolesne i bez kłopotliwych objawów abstynencji. Zaburzenia poznawcze i percepcyjne występują, ale są przemijające (są jednak na tyle

silne, że po użyciu marihuany nie można prowadzić samochodu ani operować ciężkim sprzętem czy też oddawać się ryzykownym sportom, a pamiętać trzeba, że w odróżnieniu od alkoholu, THC wydziela się z organizmu powoli), występowanie zespołu amotywacyjnego nie jest bardzo częste i również przechodzi, a nawet używanie marihuany przez kobiety w ciąży nie niesie szczególnego zagrożenia dla płodu. Jeżeli jednak z jakichś powodów nie lubimy marihuany, możemy wymienić wiele prac, często zresztą kontestowanych, podających przyczyny, dla których nie powinna być używana. Z przeglądu piśmiennictwa wydaje się wyłaniać stara prawda: „Znajdzie kija, kto go szuka”. Ale szkodliwości marihuany nie powinny ani usprawiedliwiać zamykania jej użytkowników w więzieniu, ani uniemożliwiać wykorzystywania jej cennych własności terapeutycznych dla ulżenia losowi osób chorych.

Terapeutyczne zastosowania marihuany

Najstarsze źródła pisane o medycznym zastosowaniu konopi pochodzą z Chin z XXVII wieku p.n.e. Konopie znane były tam oczywiście wcześniej, prawdopodobnie od roku 4000 p.n.e., jako roślina do produkcji lin, płótna, włókien i oleju jadalnego, ale dopiero wtedy lekarze zaczęli polecać herbatę z liści konopi jako lek na podagrę i malarię. Z początkiem II w. p.n.e. Hua Tao pisał o zastosowaniu marihuany jako leku znieczulającego. W innych obszarach świata starożytnego lecznicze znaczenie konopi odkryto niewiele później. Starożytni Egipcjanie używali konopi przy schorzeniach stóp i oczu, a także jako środka na hemoroidy. W starożytności zazwyczaj trudno było rozdzielić magiczne i medyczne zastosowania konopi, ale przecież magia i medycyna były ze sobą ściśle związane. W hinduskich tekstach Atharwa Veda z XX w. p.n.e. konopie są wspomniane jako święte rośliny zwalczające siły zła, wśród nich te, które powodują kłopoty zdrowotne i duchowe. W ayurwedyjskim tekście z III w. p.n.e. Sushruta Sanhita wspomina o konopiach jako leku przeciw bólowi, bezsenności, bólom głowy, oraz jako środka do znieczulenia operacyjnego. Prawdopodobnie z Indii znajomość leczniczego działania konopi przejęli starożytni Grecy. Pierwszy grecki zapis na temat konopi pochodzi od Herodota, (V w. p.n.e.), który notuje, że Scytowie (starożytni nomadzi z Persji) używali łaźni parowych z marihuaną. Inni lekarze greccy polecali marihuanę jako lek przeciw tasiemcom i krwawieniom z nosa, przeciwwzapalny i kojący ból uszu. Zalecano ją także jako lek “wysuszający nasienie” dla młodzieży męskiej, prawdopodobnie celem zahamowania polucji nocnych.

W Średniowieczu ideologia wmieszała się w medyczne zastosowania marihuany, a dotyczyło to krajów muzułmańskich, w których islamscy uczeni zaczęli debatować, czy marihuany (o której nie ma mowy w Koranie) nie należałoby traktować tak jak religijnie zakazanego alkoholu. W zadziwiająco rozsądny sposób, którego mogliby pozazdrościć chrześcijańscy współcześni moralizatorzy, zgodzono się, że dopuszczalne jest stosowanie marihuany terapeutycznie, natomiast zakazany jest haszysz (znacznie bogatszy w THC produkt, będący żywicą z konopi), używany w celu uzyskania stanu euforii.

Jest rzeczą interesującą, że zachodni Europejczycy do końca XVIII w. nie wpadli na medyczne i rekreacyjne stosowanie konopi, mimo ich stosowania jako rośliny przemysłowej.

Wprowadzenie medycznej marihuany do Europy zawdzięczamy działalności irlandzkiego doktora Williama O'Shaughnessy, który pracując dla British East India Company zapoznał się z nią w czasie swej praktyki lekarskiej w Indiach. W 1830 roku O'Shaughnessy przeprowadził doświadczenia z marihuaną najpierw na zwierzętach, a następnie wypróbował jej działanie na pacjentach, stwierdzając, że skutecznie leczy ona spastyczność mięśni, ból, wymioty i biegunki. Badania w tym kierunku podjęli inni lekarze i w roku 1863 w USA odbyła się pierwsza konferencja na temat zastosowań leczniczych marihuany. Od tego czasu marihuanę zaczęto sprowadzać w wielkich ilościach, a następnie kultywować w USA i wyciąg z konopi wszedł do brytyjskiej i amerykańskiej farmakopei. Powstało też wiele różnego rodzaju preparatów medycznych. Popularność konopi jako środka przeciwbólowego zaczęła spadać po odkryciu i wprowadzeniu na rynek aspiryny, i od tej pory rekreacyjne zastosowanie marihuany zaczęło przeważać nad medycznym.

Powstanie Urzędu do Spraw Żywności i Leków (FDA) w USA w 1906 roku zakończyło okres istnienia tzw. leków patentowanych zawierających preparaty konopi, a użycie tych preparatów zostało dozwolone tylko w celu prowadzenia aprobowanych przez FDA badań naukowych. W niedługim czasie marihuana została też zdelegalizowana w Kanadzie i Zjednoczonym Królestwie, a potem w krajach europejskich. W ciągu lat 20. i 30. narastała obsesyjna kampania przeciw marihuanie.

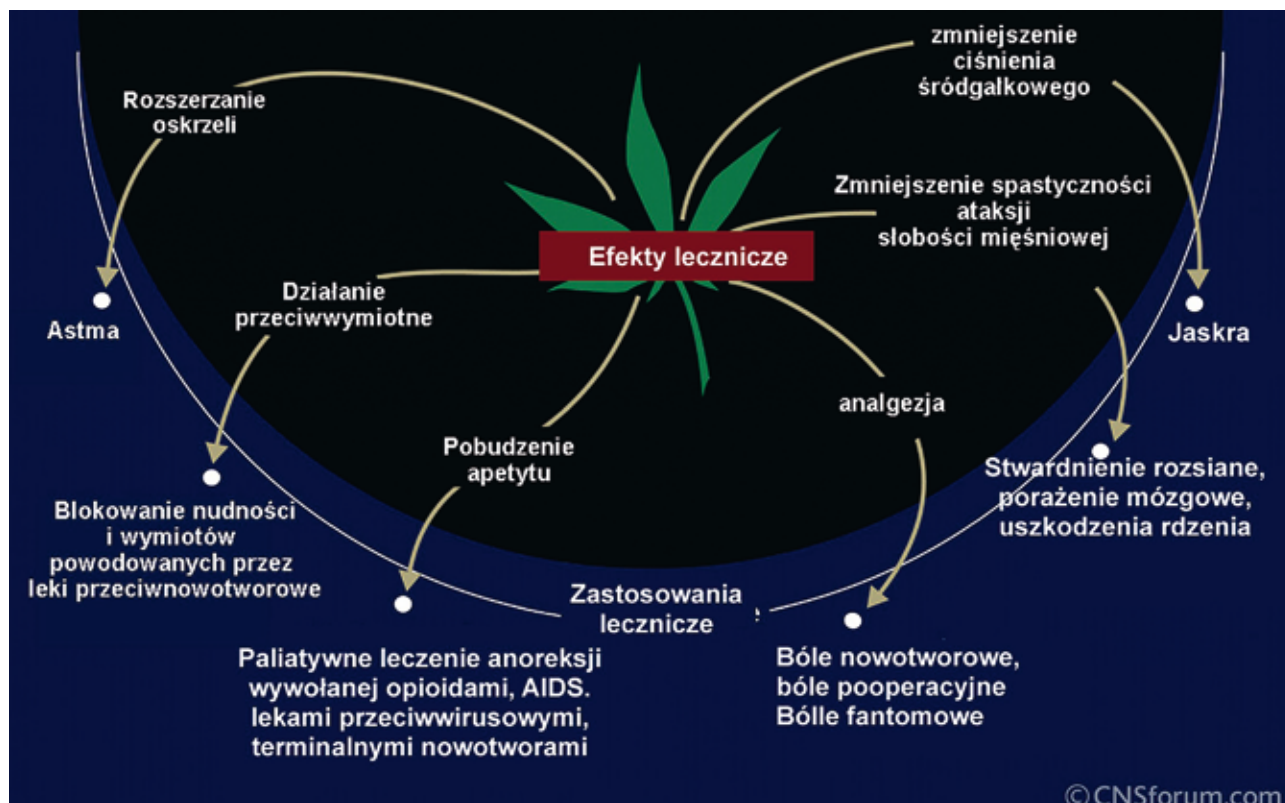
Mimo tego wszystkiego świat medyczny wciąż pamiętał o leczniczych właściwościach marihuany, a od roku 1980 badania skupiły się na możliwości zastosowania preparatów konopi przede wszystkim w chorobach powodujących wyniszczenie organizmu (jak AIDS czy anoreksja) oraz prowadzących do

spastyczności. Stopniowo prace te rozwijały się coraz bardziej, surowość stosowania prawa przeciwko używaniu marihuany łagodniała, i obecnie legalne użytkowanie marihuany do celów medycznych jest akceptowane we wszystkich kulturalnych krajach Zachodu.

Marihuana pobudza naturalny układ endokannabinoidowy, aktywując receptory kanabinoidowe CB1 (głównie zlokalizowane w mózgu, ale też w tkance tłuszczowej, mięśniach szkieletowych, wątrobie i innych narządach) i CB2 (dużo w układzie immunologicznym). W ten sposób może ona korygować zaburzenia związane z niedostateczną aktywacją funkcji endokannabinoidowych. Pewne zaburzenia mogą być jednak powodowane przez nadmierne pobudzenie układu endokannabinoidowego. Nasza wiedza o receptorach kanabinoidowych i mechanizmach transmisji sygnału endokannabinoidowego i jego naturalnych ligandach umożliwiła nam zsyntetyzowanie ich antagonistów, działających leczniczo w wypadku patologicznej aktywacji układu endokannabinoidowego.

kanabinoidy. Poza THC w znacznych ilościach występuje kanabidiol, pozbawiony działania na receptory CB1 i niepowodujący objawów określanych jako psychozoidalne, ale biologicznie aktywny, pod pewnymi względami działający podobnie lub nasilający działanie THC, pod innymi działając przeciwnie. Stąd też badania nad działaniem THC mogą dać wyniki odmienne od badań nad działaniem marihuany. Jednakże w większości badań laboratoryjnych stosuje się właśnie THC (jako środek oryginalny lub syntetyczny), coraz częściej stosuje się też związki syntetyczne, będące podobnie jak THC agonistami receptorów CB1 i CB2, ale także związki antagonistyczne, na podstawie działania których wnioskuje się o możliwych efektach marihuany.

Marihuana, a także czysty THC, posiadają wiele własności farmakologicznych, które mogą znaleźć zastosowanie medyczne. Chodzi tu przede wszystkim o działanie przeciwbólowe, rozluźniające mięśnie (miorelaksacyjne), rozszerzające oskrzela, zmniejszające ślinienie, pobudzające apetyt, indukujące sen,



Ryc. 8. Działania lecznicze marihuany.

Obecne zastosowania medyczne marihuany

Omawiając działanie marihuany na podstawie przeglądu literatury trzeba stale mieć na uwadze, co właściwie dana praca omawia. Marihuana, haszysz czy ekstrakty ziela i kwiatów konopi zawierają bardzo wiele substancji, ogólnie określanych jako

obniżające ciśnienie śródgałkowe, niszczące wolne rodniki (przeciwutleniaczowe), zwiększające przeżywalność neuronów (neuroprotektoryjne) itp. Dzięki temu marihuana i inne preparaty z konopi, a także pokrewne substancje syntetyczne, znalazły zastosowanie w wielu schorzeniach, a co ważniejsze, coraz więcej wiemy o mechanizmach ich działania.

Zaburzenia związane z pobieraniem pokarmu: otyłość, anoreksja i nudności

Od wieków zauważono, że marihuana zwiększa apetyt i pobieranie pokarmu. Badania wykazały, że receptor CB1 jest zaangażowany w ośrodkową kontrolę apetytu, metabolizm obwodowy oraz regulację wagi ciała.

We współczesnym świecie zachodnim nie wyniszczenie, ale otyłość jest jedną z najpoważniejszych chorób cywilizacyjnych, rozprzestrzeniającą się błyskawicznie także na Dalekim Wschodzie, zwłaszcza w Chinach. Stąd idea, że blokada receptora CB1 może spowodować spadek łaknienia i hamować otyłość. Faktycznie antagonistą receptora CB1, rimonabant, okazał się bardzo skutecznym lekiem w otyłości. Zaprobowany w Europie, nie został dopuszczony do obrotu w USA, gdyż uznano, że może nasilać niepokój i myśli samobójcze. Pod wpływem tych opinii wycofano jego rekomendację w Europie w 2008 roku.

W pewnych chorobach, takich jak AIDS i zaawansowana choroba nowotworowa, problemem jest brak łaknienia, prowadzący do wyniszczenia. Oczwistym rozwiązaniem może być stosowanie marihuany. Poprawność polityczna skłoniła jednak do syntezy chemicznej aktywnego izomeru THC, nazwania go dronabinol, i sprzedawania go pod nazwą Marinol. Taki produkt, identyczny z naturalnym izomerem THC, oczywiście znacznie droższy od marihuany, jest dostępny w aptekach, a Światowa Organizacja Zdrowia rekomenduje przeniesienie go do klasy IV, czyli leków sprzedawanych na recepty bez specjalnych ograniczeń. Paradoksalnie jednak konopie w dalszym ciągu podlegają surowym restrykcjom.

Tak Marinol, jak oczywiście marihuana, są stosowane z dobrymi wynikami przy wymiotach i nudnościach u pacjentów cierpiących na AIDS oraz poddawanych chemoterapii w trakcie leczenia nowotworów. Warto wspomnieć, że stosowany na ogół w wymiotach spowodowanych chemoterapią nowotworów antagonistą receptorów serotoninowych 5HT3, ondansetron, jest nieskuteczny w pewnych typach wymiotów, a znacznie droższy od marihuany.

Ból

Opisywane od tysiącleci działanie przeciwbólne konopi jest związane z hamowaniem transmisji neuronalnej w drogach bólowych przez THC. Ogólnie rzecz biorąc, marihuana jest znacznie mniej skuteczna w znoszeniu bólu niż opioidy, takie jak morfina. Wyniki doświadczeń z efektem analgetycznym marihuany nie zawsze się powtarzają, ale istnieje wiele

doniesień o jej korzystnym działaniu w takich schorzeniach jak zapalenie jelit, wyrwanie korzenia zwoju ramieniowego oraz w przypadkach umiarkowanego bólu neuropatycznego. Zaproponowano też używanie marihuany w pewnych szczególnie opornych na leczenie bólach, jak neuralgii nerwu trójdzielnego. Mniej więcej co trzeci pacjent z bólem (nienowotworowym) sam stosuje marihuanę i uważa, że mu pomaga, a badania wykazują, że często subiektywne odczucia wskazują na silniejsze działanie przeciwbólne niż wykrywać to można stosując obiektywne metody pomiaru. Ponieważ cierpienie związane z bólem jest oczywiście odczuciem subiektywnym, uważam że odczucia są bardziej miarodajne niż dane „obiektywne”, nieuwzględniające nastawienia psychicznego pacjenta, które może być pozytywnie modulowane przez marihuanę. Również korzystnym wydaje się stosowanie marihuany w bólach w terminalnych stadiach choroby nowotworowej, zwłaszcza kiedy w wyniku wytwarzającej się tolerancji słabnie efekt morfiny. Skuteczność przeciwbólowa marihuany jest związana głównie z działaniem THC, ale obecność niepsychotropowych składników zawartych w ziele konopi nasila jego działanie przeciwbólne.

AIDS, stwardnienie rozsiane, neuroprotekcja, stany zapalne

Marihuana jest szczególnie korzystna przy leczeniu objawów towarzyszących AIDS, gdyż poza wspomnianym zwiększaniem apetytu i hamowaniem nudności znosi ból mięśniowy, nerwowy i parestezje, a także zapobiega depresji.

Wreszcie, o czym powiemy dalej, terapia marihuany jest uważana za szczególnie skuteczną przy bólach związanych ze spastycznością, zwłaszcza występujących w przebiegu stwardnienia rozsianego. Coraz więcej gromadzi się dowodów na korzystne działanie kanabinoidów w stwardnieniu rozsianym, chorobie w której powstaniu ważną rolę odgrywają procesy zapalne, autoimmunizacyjne, demielinizacja (zanik osłonek mielinowych) i uszkodzenia aksonów. Najwięcej danych mówi o znoszeniu przez marihuanę bólów towarzyszących stwardnieniu rozsianemu, ale nie jest to jej jedyny korzystny efekt w tym schorzeniu. Z badań na szczurach wiemy, że THC hamuje reakcje zapalne w układzie nerwowym. Badania nad doświadczalnym stwardnieniem rozsianym na modelach zwierzęcych wskazują, że w przebiegu choroby zmniejsza się gęstość receptorów kanabinoidowych, a stąd podanie marihuany powinno zapobiegać deficytom w neurotransmisji w układzie endokanabinoidowym.

Spastyczność występuje nie tylko w stwardnieniu rozsianym, ale pojawia się również w wielu innych schorzeniach, na przykład przy udarach mózgu, porażeniu mózgowym, oraz uszkodzeniach rdzenia kręgowego. Z doświadczeń na zwierzętach wiadomo, że spastyczność jest związana z zaburzeniami funkcji receptora CB1, a bardzo liczne doświadczenia kliniczne wskazują, że kanabinoidy dostarczane we wszelkiej postaci, również palonej marihuany, wywierają bardzo pozytywne efekty, zmniejszając przykurcze, sztywność i ból i poprawiając aktywną i pasywną motorykę chorych. Należy jednak wspomnieć, że nie we wszystkich wypadkach uzyskuje się korzystne efekty, czasem na przykład może dochodzić do zmniejszenia drżeń, ale nasilenia kłopotów z utrzymaniem postawy. Wynik zależy w dużej mierze od dawki i sposobu podania preparatu, niekiedy np. palenie marihuany daje efekt, a doustne pobieranie analogicznej dawki oleju z konopi nie wywiera żadnego działania. Często też efekty lecznicze występują dopiero po dłuższym podawaniu marihuany.

Korzystne efekty marihuany mogą się łączyć z jej działaniem ochronnym na neurony. W badaniach na zwierzętach wykazano, że podanie THC hamuje powstawanie i przyspiesza regenerację neuronów uszkodzonych swoistymi czynnikami chemicznymi, na przykład 6-hydroksydopaminą.

THC i inne kanabinoidy są również korzystne w leczeniu patologii związanych z przewlekłymi zapaleniami, do których należy miażdżyca. W doświadczeniach na myszach THC hamował miażdżycę doświadczalną. Również niepsychoaktywny składnik konopi, kanabidiol, ma silne działanie przeciwzapalne i przeciwutleniające i poprawia funkcje wyściółki naczyń wieńcowych.

Choroby Parkinsona, Huntingtona, Tourette'a, Alzheimer, stwardnienie zanikowe boczne

Ochronny efekt THC przeciw degeneracji neuronów dopaminowych przez 6-hydroksydopaminę sugeruje, że marihuana może mieć znaczenie terapeutyczne w chorobie Parkinsona. Co więcej, badania wykazały, że THC może zmniejszać dyskinezy, wywoływane u cierpiących na chorobę Parkinsona przewlekłym podawaniem L-dopa.

Podobnie jak w wielu innych przypadkach, wyniki ze stosowaniem kanabinoidów w chorobie Parkinsona nie zawsze są powtarzalne i często nie opisywano żadnej poprawy w przebiegu choroby Parkinsona u osób stosujących preparaty kanabinoidowe. Znow jednak obserwuje się rozbieżność między obiektywnymi wynikami badań, a wrażeniami pacjentów:

w badaniach ankietowych, na które odpowiedziało 339 pacjentów zarejestrowanych w praskim centrum zaburzeń ruchu okazało się, że 25% z nich używało marihuany, a prawie połowa z nich doniosła o poprawie ich stanu.

Płasawica Huntingtona, obecnie nieuleczalna, dziedziczna, postępująca choroba neurodegeneracyjna, będąca konsekwencją degeneracji pewnych neuronów GABAergicznym w prążkowie i degeneracją jądra ogoniastego, jest związana z zanikiem receptorów kanabinoidowych w wielu strukturach jąder podstawy i istocie czarnej, a to sugeruje, że agoniści receptora CB1 mogliby być skuteczni przynajmniej w leczeniu objawowym. Jak na razie brak jednak danych klinicznych o działaniu marihuany w płasawicy, a próby stosowania niepsychozomimetycznego kanabidiolu nie dały efektów leczniczych.

Anegdotyczne doniesienia, że marihuana może poprawiać stan pacjentów cierpiących na chorobę Tourette'a, znalazły potwierdzenia kliniczne, przynajmniej jeżeli chodzi o zmniejszenie liczby i nasilenia charakterystycznych dla tej choroby tików

Zaproponowano także rolę układu endokanabinoidowego w chorobie Alzheimer. THC podnosi poziom acetylocholiny w mózgu, gdyż blokuje kompetywnie acetylocholinesterazę i zapobiega tworzeniu się złogów beta-amyloidu, głównego markera choroby Alzheimer. Pod tym ostatnim względem THC jest skuteczniejszy od innych leków stosowanych w chorobie Alzheimer. THC poprawia także zaburzenia behawioralne występujące w chorobie Alzheimer i nocne krążenie, a działanie to utrzymuje się również w przerwach w stosowaniu leków.

Stwardnienie zanikowe boczne jest kolejną, nieuleczalną chorobą neurodegeneracyjną, związaną z selektywną utratą neuronów motorycznych w rdzeniu kręgowym, pniu mózgu i korze ruchowej. Takie efekty marihuany, jak działanie przeciwbólowe, miorelaksacyjne, rozszerzające oskrzela, zmniejszające ślinienie, pobudzanie apetytu i indukcja snu są korzystne w tym schorzeniu. Dodatkowo korzystne jest działanie przeciwutleniające i neuroprotektoryjne, zwiększające przeżywalność komórek. Zachęcające wyniki uzyskana w modelach zwierzęcych, a u pacjentów ze stwardnieniem zanikowym bocznym stwierdzono umiarkowane działanie korzystne, polegające na zmniejszeniu anoreksji, depresji, bólu, spastyczności i ślinienia się.

Działanie przeciwdrgawkowe

Studia nad przeciwdrgawkowym działaniem kanabinoidów zaczęły się od badań na zwierzętach,

w których stwierdzono hamowanie drgawek przez kanabidiol, a działanie takie, zwłaszcza nasilenie działania przeciwdrgawkowego klasycznych leków przeciwpileptycznych, potwierdzono w klinice. Jak dotychczas brak danych dotyczących wpływu okazjonalnego lub stałego używania marihuany na drgawki, a wyniki badań u cierpiących na padaczkę są nieliczne i sprzeczne.

Choroba afektywna dwubiegunowa, schizofrenia, zespół stresu pourazowego, depresja, lęki, bezsenność

Pacjenci dwubiegunowi często używają marihuany, z reguły twierdząc, że czynią to dla złagodzenia zarówno objawów manii, jak i depresji. Trzeba jednak zauważyć, że brak kontrolowanych badań nad wpływem marihuany na nasilenie psychozy, a w piśmiennictwie zdecydowanie przeważa pogląd, że używanie marihuany może przyspieszyć wystąpienie pierwszych objawów choroby dwubiegunowej.

Bardzo kontrowersyjny jest wpływ marihuany na schizofrenię. Nie ulega wątpliwości, że zdrowi wolontariusze zażywający duże ilości marihuany mogą wykazywać zaburzenia wewnętrznej regulacji procesów postrzegania analogiczne do obserwowanych w fazie wytwórczej psychozy schizofrenicznej. Badania wykazujące, że poziom endokannabinoidów wzrasta w pierwszym epizodzie schizofrenii, a THC hamuje transmisję w układzie endokannabinoidowym, może sugerować, że THC blokuje obronne reakcje układu kanabinoidowego. Wydaje się, że używanie marihuany może przyspieszyć tworzenie się zmian prowadzących do pełnoobjawowej schizofrenii, która u użytkowników konopi pojawia się w młodszym wieku. Jednakże halucynacje po marihuanie wydają się mniej agresywne i pozwalające na większe zachowanie wglądu. Chorzy na schizofrenię używający marihuany wykazywali mniej objawów apatii i amotywacji niż chorzy jej nieużywający. Antagoniści receptora CB1 nie wpływali na schizofrenię, natomiast opisano antypsychotyczny efekt kanabidiolu, proponując go nawet jako lek w schizofrenii.

W świetle tych wyników wydaje się, że preparaty czystego THC, takie jak marinol, mogą być szkodliwsze niż naturalna marihuana lub pełny ekstrakt z konopi, zawierający zarówno THC jak kanabidiol.

Zespół stresu pourazowego to poważne konsekwencje psychologiczne wystawienia na stresujące, bardzo traumatyczne przeżycia. Uważa się, że kanabinoidy są korzystne w takich przypadkach. Wskazywały na to badania na zwierzętach, sugerujące, że system endokannabinoidowy ułatwia wygaszanie nieprzyjemnych wspomnień, ale działanie bezpośrednio

na receptory CB1 nie było szczególnie skuteczne. W badaniach na weteranach wojennych okazuje się jednak, że ci, którzy zgłaszali się z takimi problemami zazwyczaj używali marihuany, a to sugeruje, że pobudzenie systemu endokannabinoidowego poprawia uczenie emocjonalne. Sądzi się więc, że marihuana może być użyteczna jako lek wspomagający psychoterapię zespołu stresu pourazowego i innych zaburzeń lękowych.

Wpływ marihuany na sen był badany już od lat 70. Efekt może nie być jednoznaczny, gdyż THC ma działanie uspakajające, a kanabidiol – pobudzający. W większości uważa się jednak, że palenie marihuany ułatwia zasypianie.

Astma, jaskra

Astma jest chorobą przewlekłą układu oddechowego, w której w czasie ataku dochodzi do utrudnionego wydychania powietrza z płuc, gdyż drogi oddechowe wówczas ulegają skurczeniu, powstają w nich stany zapalne, a ich wyściółka wydziela nadmierną ilość śluzu. Inhalacje z dymu z ziela konopi były stosowane w medycynie od dawna, a w badaniach na zwierzętach wykazano, że skurcz oskrzeli i towarzyszące mu nadmierne napełnienie płuc są szybko likwidowane przez marihuanę. U ludzi opisano również bronchodylacyjne działanie marihuany, jej wdychanie lub branie doustne zwiększa przełotowość dróg oddechowych, a codzienne stosowanie marihuany nie powoduje wytworzenia się tolerancji. THC w aerozolu działa nieco wolniej niż agonista receptora beta-adrenergicznego, salbutamol, ale jest równie skuteczny, a ilości potrzebnego THC są tak niskie, że nie wykrywa się go we krwi w 15 minut po użyciu.

Jaskra jest chorobą powodowaną przez podniesienie ciśnienia śródgałkowego, co utrudnia krążenie siatkówkowe i powoduje niedotlenienie i degenerację neuronów siatkówki. Wydaje się, że receptory CB1 w ciele rzęskowym grają istotną rolę w regulacji ciśnienia śródgałkowego. Wiele syntetycznych kanabinoidów powoduje obniżenie tego ciśnienia i jest rozważanych jako potencjalne leki przeciw jaskrze. Chociaż wiele preparatów kanabinoidowych proponuje się jako leki w postaci kropli (część z nich powoduje jednak efekty uboczne), najpewniejszym zabiegiem obniżającym ciśnienie śródgałkowe jest palenie marihuany. Odkryto to już w 1971 roku a wiele późniejszych badań to potwierdziło. Efekt obniżenia ciśnienia śródgałkowego trwa znacznie dłużej niż euforia spowodowana marihuaną. Warto dodać, że przypadek jaskry był pierwszym, w którym amerykański Sąd Najwyższy Dystryktu Kolumbia przyznał

prawo do legalnego użycia marihuany. Chory na jaskrę Robert C. Randall został w 1976 roku uniewinniony z zarzutu hodowania na balkonie marihuany, której używał aby leczyć jaskrę. Sędzia James A. Washington, ogłaszając wyrok stwierdził, że zło, którego Randall chciał uniknąć, ślepotą, jest większym złem niż hodowanie marihuany.

Rak

W latach 70. stwierdzono, że kanabinoidy hamują rozmnażanie komórek nowotworowych. Badania wykazały, że działają one na różne linie komórkowe i na różne sposoby. Wiedza na temat przeciwnowotworowego działania marihuany powiększa się szybko. Kanabinoidy hamują angiogenezę (tworzenie naczyń krwionośnych) i inwazję nowotworów. Aktywne są różne kanabinoidy syntetyczne, niezależnie od posiadanych własności psychotropowych. Badania wykazały na przykład, że komórki ludzkiego czerniaka (przeszczepione na myszy) noszą receptory CB1 i CB2, których pobudzenie hamuje wzrost, proliferację, angiogenezę i przerzuty, oraz nasila śmierć apoptotyczną. Aktywując receptory CB2, THC hamuje proliferację ludzkiego raka sutka. Lista nowotworów, których rozwój hamuje THC stale się wydłuża, i można mieć nadzieję, że badania na tym polu zaowocują powstaniem nowych, skutecznych metod leczenia raka.

Podsumowując wydaje się, że potencjał leczniczy marihuany, zawartych w niej kanabinoidów

i syntetycznych leków o podobnej budowie, jest olbrzymi. Równie olbrzymi, chociaż nieuzasadniony, jest społeczny lęk i opór przed szerszym sięgnięciem do tego naturalnego źródła potencjalnie wspaniałych a niedrogich leków. We współczesnej medycynie stosuje się wiele leków o znacznie większym potencjale uzależniającym i znacznie większej toksyczności, żeby wspomnieć opioidy, takie jak morfinę czy kodeinę, kokainę (obecnie tylko do znieczulenia miejscowego w okulistyce i laryngologii), benzodiazepiny (jak relanium czy Xanax), barbiturany, ketaminę, amfetaminy, antagonistów dopaminowych itp., a społeczeństwo akceptuje używanie w celach rekreacyjnych alkoholu i nikotyny, powodujących pośrednio i bezpośrednio śmierć setek tysięcy ludzi na świecie. W tym stanie rzeczy utrzymywanie nielegalnego statusu preparatów z konopi wydaje się wyjątkowym absurdem.

Istnieje wciąż wiele ludzi przekonanych o tym, że używanie konopi jest złem, za które należy surowo karać. Sądzę, że za trzydzieści lat będziemy na nich patrzyć z takim samym politowaniem, jak dzisiaj patrzemy na tych, którzy 30 lat temu wsadzali do więzień ludzi trzymających w domu dolary i funty, święcie wierząc, że posiadanie tzw. dewiz jest złem płynącym ze zgniłych krajów kapitalistycznych. Przed tą zgnilizną moralną uchronić nas mogło tylko przetrzymywanie paszportów w komendach wojewódzkich Milicji Obywatelskiej i wydawanie ich *po uważaniu* jedynie osobom zasługującym na wiarę. Miejmy nadzieję, że społeczne opory przed marihuaną upadną tak samo, jak lęk przed imperialistami, i że podobnie upadek tego lęku wyjdzie nam tylko na dobre.

Prof. dr hab. Jerzy Vetulani, neuropsychofarmakolog, członek PAU, PAN i EDAB, jest profesorem MWSZ im. Józefa Dietla i Instytutu Farmakologii PAN w Krakowie. E-mail: nfvetula@cyfronet.pl.

CZY MOŻNA ZROBIĆ MÓZG ZE SKÓRY?

Ewa Liszewska, Jacek Jaworski (Warszawa)



Czy można zrobić mózg ze skóry? To pytanie brzmi jak zadane przez kilkuletnie dziecko, które jest ciekawe wszystkiego i jeszcze nie zna ograniczeń otaczającego go świata. Z kolei dorosły od razu zapytałby po co? A jeśli znalazłby wystarczająco dobry powód, to na pewno chciałby wiedzieć, jak mielibyśmy to zrobić. W niniejszym artykule postaramy się odpowiedzieć na te pytania, a przy okazji przedstawić błyskawiczny postęp, jaki dokonał się w badaniach nad komórkami macierzystymi oraz medycyną

regeneracyjną układu nerwowego w ostatnich latach. Dynamiczny rozwój tych dziedzin był możliwy dzięki uzyskaniu tzw. indukowanych pluripotencjalnych komórek macierzystych (iPSC, ang. *induced pluripotent stem cells*). Opracowanie technologii „produkcji” iPSC, czyli tzw. reprogramowanie komórek zostało wyróżnione w roku 2012 Nagrodą Nobla w dziedzinie fizjologii lub medycyny. Warto podkreślić, iż była to nagroda przyznana błyskawicznie, gdyż zaledwie 6 lat po publikacji pierwszych wyników o iPSC przez