

Kannabisaren terapia erabilera

Igor Horrillo, Luis F. Callado

Farmakologia Saila (UPV/EHU) eta
Centro de Investigación Biomédica en Red de Salud Mental (CIBERSAM)

igor.horrillo@ehu.es

Jasoa: 2013-02-05

Onartua: : 2013-06-20

Laburpena: Kalamua aspaldidanik erabili da kultura eta garai ezberdinetan zenbait gaixotasuni aurre egiteko. Lan honetan, zientziaren ikuspuntu zientifiko batetik jorratuko dugu kannabisaren eta bere eratorraren terapia erabilera, gaur egun dauden ebidentzia zientifikoak azalduz.

Hitz-gakoak: Cannabis, kannabinoideak, terapia, farmako.

Abstract: Cannabis has been therapeutically used for centuries in several different cultures. In this work we will give a brief review about the medical use of cannabis and its derivatives from a scientific point of view. Moreover, we will show the most clinically relevant results that support their medical applicability.

Keywords: Cannabis, cannabinoids, therapy, drug.

1. SARRERA

Azken urteotan, mediku-elkarteek arduraz begiratzen diote kannabisaren eta bere eratorrien balizko erabilerearen inguruan sortzen ari den eztabaidari. Berez, eztabaida hau gizarte esparruan gertatzen ari da Zientzian edo Medikuntzan gertatu beharrean [1]. Cannabisaren kontsumoa, terapia erabilera duten beste substantzia natura batzuen kontsumoa ez bezala, jai-giroko erabilerari lotua aurkitzen da eta ondorioz gehiegizko erabilerearen arriskua duten beste drogekin erlazionatzen da. Horren ondorioz, eztabaida zientifiko eta zentzudunak sarritan zailak izaten dira, batez ere komunikabideek eragindako presio mediatikopean. Presio mediatiko honek bi talde kontrajarritan banandu du komunitate zientifikoa. Batzuek kannabisaren kontsumoa nahiz ekoizpenaren legeztatzearen aldekoak dira eta aldarrikatzen dute kannabisaren jai-giroko erabilera ez duela inongo eragin kaltegarriarik sortzen eta gainera terapiarako erabilgarria dela. Beste taldean ordea, kannabisaren erabilera guztiak legez kanpo uztearen aldekoak dira, bere kontsumoak eragin kaltegarriak sortzen dituela defendatuz.

Kannabisaren eratorrien terapiarako erabilgarritasuna frogatzen joan den heinean hainbat estatutan aldatu egin da legedia. Esate baterako, Holandan gaixotasun larriak pairatzen dituzten gaixoei marihuana eros dezakete botiketean, medikuaren errezeta erakutsita. Era berean, Kanadan, azkenetan dauden gaixoei edo esklerosiak edo artritisak jota min asko pairatzen duten gaixoei, baimena dute beraien kannabisa landatu eta kontsumitzeko. Alemanian ere, beste tratamendu batzuen erabilerak eraginkorrak ez diren kasuetan kannabisaren landaketa eta kontsumoa legeztatu berri dute joan den abenduan. Bestalde, Suitzar parlamentuaren behe ganbarak duela gutxi ezeztatu zuen uko egin zion kannabisaren kontsumoa legeztatzeko proposamenari. Harritzekoa izan zen, izan ere, 2001eko abenduan parlamentu bereko goi ganbarak proposamen bera onartu zuelako.

Hau guztia kontutan izanda, eta gizarte-eztabaida honetan ari garela, beharrezkoa dirudi kannabisaren eta bere eratorrien terapia erabilera ikuspuntu zientifiko batetik aztertzea, honen inguruan dauzkagun datu klinikoak erabiliaz.

2. KANNABISAREN TERAPIA ERABILERAREN AURREKARI HISTORIKOAK

Kannabisaren terapia erabilera ez da gaur egungo zientzialariek egindako aurkikuntza; izan ere duela milaka urte erabiltzen ari da kultura eta garai ezberdinetan zenbait gaixotasuni aurre egiteko. K.a. 2737. urtean Shen-Nung enperadoreak Txinan idatzitako herbarioan aipatzen da lehen aldiz kannabisa sendagai gisa [2]. Hainbat mende geroago, Dioskorides eta Galeno greziar sendagileek digestio-aparatuko asalduren eta otitisaren aurkako sendagai gisa deskribatu zuten [3]. Aro garaikidean, kannabisaren erabilera Ingalaterran hasi zen 1839. urtean, O'Shaughnessy irlandar zirujauak gomendatuta. Sendagile honek, tetanos, amorrua eta haurren konbultsioei aurre egiteko sendagai gisa deskribatu zuen kannabisa bere medikuntza tratatuan [4]. Era berean, XIX. mendearen erdialdera, bai Europa eta bai Ipar Amerikako sendagile garrantzitsuenek *Cannabis indicaren* erauzketa agintzen zuten migrainaren tratamendurako. Erabilera hauek zirela medio, kannabisaren terapia erabilera Britainia zein Amerikako farmakopea gehienetan gomendatzen zen [5].

Hala ere, ondorengo urteetan kannabisa jai-girokoan erabiltzen zela pentsatzean, 1937. urtean Estatu Batuetan legez kanpo utzi zuten «Marihuana Tax Act» legediaren bitartez. Nabarmentzekoa da Amerikar Sendagileen Elkarteak lege hau onartzearen aurka agertu zela. Hala eta guztiz ere, hainbat farmakopeatik atera zituzten kannabisa eta bere eratorriak; 1932. urtean Erresuma Batuan, 1941. urtean Estatu Batuetan eta 1953. ur-

tean Frantzian. Bestalde, India bezalako herrialdeetan kannabisaren erabilera oso zabala da oraindik, batez ere indigenen artean.

3. KANNABISA ETA KANNABINOIDEAK

Terapia erabileraz hitz egitean ezin dugu ahaztu kannabisa konposatu ezberdinez osatutako substantzia dela. Izan ere, oraingoz kalamuaren landarean 400 bat konposatu kimiko ezberdin aurkitu dira eta haietatik 60 konposatuk egitura kannabinoidea dute.

1964. urtean isolatu zen kalamuaren osagai psikoaktibo nagusia, Δ^9 -tetrahidrokannabinola (THCa) [6], eta bera da ustez, kannabisaren eragin farmakologiko gehien erantzule nagusia. Hala ere, badira eragin farmakologikoak sortzen dituzten beste konposatu batzuk ere, kannabinola edo kannabidiola esaterako; azken honek gainera ez du eragin psikoaktiborik. Jatorri naturala duten konposatuez gain, badira jatorri sintetikoa duten kannabinoideak ere. Esate baterako, 1985. urtean Estatu Batuetan THCaren eratorri sintetiko bat merkaturatu zen, dronabinola hain zuten. Goragaleen aurkako sendagai gisa merkaturatu zen sendagai hau, baina menpekotasuna eragiteko gai diren drogen zerrendan sartu zuten. Honez gain, Erresuma Batuan, Kannadan eta Irlandan THCaren beste eratorri sintetiko bat merkaturatu zen, nabilona. Gainera, sendagai hau Espainian eskuragarri dago 2001. urteaz geroztik ospitaletako botikako zerbitzuei esker [7].

Kannabinoideek bi hartzaille espezifikoren aktibazioari esker sortzen dituzte eragin fisiologiko nahiz farmakologikoak: batetik CB_1 hartzaillea, batez ere nerbio-sistema osatzen duten zeluletan aurkitzen dena [8], eta bestetik gehien bat immunitate-sisteman agertzen den CB_2 hartzaillea. Kannabinoideen hartzaille espezifiko hauen identifikazioa, kokapena eta karakterizazio farmakologikoa egin zenean, hartzaille hauek aktibatzeke gai diren estekatzaile endogenoak bilatzeko beharrezana sortu zen. Aurkitutako lehenengo estekatzailea anandamida izan zen, hain zuten ere txerrien garunetik lortutako estraktu lipidikoan [9]. Konposatu hau azido arakidonikoaren amida bat da [10]. Ondoren, bigarren kannabidoide endogenoa aurkitu zuten txakurraren hesteetan eta arratoiaren garunean: 2-arakidonil glizerol-a [11, 12]. Azken urteotan beste zenbait estekatzaile endogeno berri aurkitu dira nerbio-sistema zentrolean: esaterako, arakidoniletanolamina (virodhamina), n-arakinodonildopamina (NADA) edota dokosatetraeniletanolamida, [13]. Aurkikuntza hauek guztiak sistema endokannabinoideo bat badela egiaztatu dute eta bidea eman diote sistema honen funtzio fisiologikoen inguruan ikerkuntza zorrotza egiteari. Oraingoz, frogatu da baduela parte hartzerik zenbait prozesu fisiologikotan, hala nola, mugimenduen koordinazioan, ikaskuntzan eta oroimenean, emozioen kontrolean, neuroen hazkuntzan, minaren inpultsuen igorpenaren kontrolean edo sistema kardiobaskular eta immunitate-sistemen bitartekari gisa [10].

4. KANNABISAREN TERAPIA ERABILERA

Kannabisaren terapia erabileraren inguruan sortu diren zeresanek bi jatorri finko dituzte; alde batetik, herrialde gehienetan legez kanpo dagoen substantzia izatea, eta bestetik, kannabisa erabilgarria izan daitekeen gaixotasunen tratamendurako dauzkagun sendagaiekin nahikoa izatea. Hasteke, kannabisa legez kanpo egoteak gehiegizko ardura dakar bere balizko osasun-arrisku zein gizarte-arriskuen inguruan. Ardura hau dela eta, kannabisak eskaini ditzakeen onura terapeutikoak albo batera uzten dira kasuan kasuko ikerketa egin aurretik. Bigarrenik, kannabisaren eta bere eratorrien terapiarako erabilera aztertzeke orduan ondorioak fidagarriak izan daitezten, garrantzitsua da aurreiritzi guztiak albo batera uztea. Horretarako, atal honetan konposatu kannabinoideekin egin diren hainbat entsegu klinikotan ezberdinetan lortutako datuak eta ikerkuntzan lortutako datuak aztertuko dira.

4.1. Analgesia

Esan bezala, minaren tratamendurako kannabisaren erabilera antzinetik ezagutzen da. Hori dela eta, gaur egun darabilten eztabaidaren barruan mina pairatzen duten gaixo askok gaitz honen tratamendurako kannabisaren erabilgarritasunaren berri jakin nahi du. Izan ere, mina kronikoki pairatzen duten gaixoeekin egindako ikerlan baten arabera, gaixoen % 15ak kannabisa erabili du noizbait minari aurre egiteko eta % 10ak maiztasunez erabiltzen du kannabisa sendagai gisa [14]. Gainera, kannabisa erabili duten gaixoeak loan eta aldartearen ere onura igarri dute, mina desagertzeaz gain.

XX. mende bukaeran kannabisak eta bere eratorriek nerbio-bulkadak inhibitzeko edo blokeatzeko gaitasuna dutela frogatu zuten. Ekintza farmakologiko hau garunean, orno-muinean eta neurona sentsorial periferikoetan kokatzen diren CB₁ hartzailen aktibazioari esker gertatzen da [15]. Izan ere, CB₁ hartzailaren dentsitate altuak aurkitu dira orno-muinean, bereziki lehen mailako aferentzia nozizeptoretan. Bestalde, CB₂ hartzail periferikoak hanturak eragindako minaren kontrolarekin erlazionatu dira [16].

Egun, bi sendagai mota erabiltzen dira gizakien min akutuaren tratamenduan: anti-inflamatorio ez esteroideoak eta sendagai opiazeoak. Sendagai hauek dosi egokian erabilia oso seguruak eta eraginkorrak izateaz gain, merkeak ere badira. Hala ere, minak arazo klinikoak sor ditzake gaixotasun kroniko gisa agertzen denean eta kasu hauetan tratamenduek zailtasun handiak eragiten dituzte, batez ere minbizien edo min neuropatikoen kasuan.

Minbiziak eragindako minaren kasuan sendagai opiazeoen erabilera oso arrunta da. Hala ere, opiazeoak epe luzean zehar hartzeak toleran-

tzia eragiten du gaixoetan; hau da, eragin berdina lortzeko dosia gehitu beharra gertatzen da, batzuetan gehiegizko dosiak erabili beharra izateraino. Egoera honek eragin kaltegarriak sortzen ditu kasu gehienetan, eta desatseginak izatetik gaixoaren bizia arriskuan jartzerainokoak izan daitezke. Hau ikusirik, minbiziak eragindako minaren aurkako tratamendu aringarri gisa proposatu dira kannabisa eta bere eratorrinen erabilera. Hala ere, minaren tratamenduan kannabinoideen erabilgarritasuna frogatzeko egin diren ikerketa klinikoek emaitzak ez dira oso itxaropentsuak izan. THCaren dosi bakarrak eragindako analgesia maila kodeinaren 60 mg-ko dosiak eragindakoaren antzerakoa da: beste analgesiko batzuekin alderatuta oso makala [17]. Bestalde, THCaren dosia igo beharrik, opiazeoekin gertatzen zen moduan, eragin kaltegarriak agertzearen arriskua dakar.

Ondorioz, kannabinoideen eta opiazeoen arteko elkarketa proposatu da, eragin terapeutikoa handitzeko asmoz. Izan ere, jakina da kannabinoideek eta opiazeoek antzerako eragin farmakologikoak sortzen dituztela. Gainera, ekintza mekanismo bera erabiltzen dute minaren transmisioan parte hartzen duten neurotransmisoreen jariaketa oztopatuz, bai garunean eta baita orno-muinean ere. Hau horrela izanik, zenbait ikerlanek frogatu dutenaren arabera THC sendagai opiazeoen ahalmen analgesikoa handitzeko erabili daiteke [18]. Era berean, frogatu da kannabinoideek sortutako eragin analgesikoaren zati bat hartzaile opioideen bidez gertatzen dela ere. Emaitza hauek argi adierazten dute badaudela sistema kannabinoidearen eta opioidearen arteko harremanak minaren pertzepzioaren modulazioan. Gainera, sistema opioidearen eta sistema kannabinoidearen arteko harreman sinergikoa ez da saiakera akutuetan bakarrik gertatzen, bi substantziak era kronikoan emateak ere eragin bera sortzen baitu [18]. Beraz, opioideak eta kannabinoideak dosi baxuetan erabilgarriak izan daitezke minbiziak eragindako minaren tratamenduan. Baliteke dosi baxuak erabiliz eragin analgesikoa lortzea; horrela, behera egingo luke eragin kaltegarriak agertzeko arriskuak eta ez litzateke inondik ere gaixoaren bizitza arriskuan jarriko.

Bestalde, minaren zentzumen bideen asaldurek min neuropatikoa eragiten dute hainbat gaixotasun direla medio: herpes ondoko neuropatia, trigeminoaren neuralgia, etab. Mota honetako minen tratamendurako analgesiko arruntek ez dute gehiegizko eraginkortasunik erakutsi. Hauek ez bezala, kannabinoideak eraginkorrek dira min neuropatikoak eragindako bi sintoma nagusien tratamenduan: alodinia (mingarriak ez diren estimuluek eragindako mina) eta hiperalgisia (estimulu mingarriek eragindako gehiegizko mina) [15].

Litekeena da kannabinoideak eraginkorrek izatea beste analgesikoekin konparatuz ekintza mekanismo ezberdina dutelako: neuronalak ez diren ehunek sortutako modulatzailen jariaketa oztopatzen dute.

Era honetan, modulatzailer horiek hantura duten ehunetan kantitate handiagoan pilatzen dira ehun osasuntsuetan; baino horrela, kannabinoideek sortutako eragina azkarragoa eta eraginkorragoa suertatzen da [19]. Gaur egun, nabilona ikertzen ari dira 3. fase klinikoan min neuropatikoak duten gaixoen aho bidezko tratamendurako [20].

4.2. Eragin antiemetikoa

Gaixotasunean parte hartzen duten neurotransmisoreei eragitean datza gorakoaren aurkako sendagaien mekanismoa; batez ere serotonina eta dopaminari eragiten die. Egun erabiltzen diren antiemetikoak oso erabilgarriak baina ez dira gorako guztiak saihesteko gai. Ez dira eraginkorrak adibidez, kimioterapia tratamenduan dauden minbizidun gaixoetan ez eta HIES-a duten gaixoetan ere.

Sendagai kimioterapikoak zitotoxikoak dira eta gorakoa da hain zuten haien eragin kaltegarri nagusia. Tratamenduaren ezaugarriek (sendagai mota, dosia, sendagaien konbinazioa...) eta gaixoaren ezaugarriek (adina, sexua...) baldintzatzen dute goragaleen larritasuna.

Gainera, kimioterapiak eragindako gorakoa izaten da kasu gehienetan gaixoak tratamendua uztearen arrazoi nagusia. Urte luzez, gorakoari aurre egiteko erabili diren sendagai nagusiak ondansetron bezalako hartzaile serotonergikoen antagonistak, eta dexametasona bezalako kortikoideak izan dira. Hala ere, tratamendu honek kalte ugari eragiten ditu eragin kaltegarri ugari sortzen ditu (idorrerria, buruko mina...), ez ditu gorako aurrerakoiak edo diferituak kontrolatzen eta tratamendu garestia da [21]. Ondorioz, kimioterapiak eragindako gorakoen aurkako tratamenduan kannabisa eta bere eratorriak erabili ahal izateak arreta berezia eskatzen du.

Jada 70. hamarkadan, kannabisaren balizko erabilera proposatzen zen gorakoaren tratamenduan [22, 23]. Izan ere, frogatu zen THCarekin egindako lehenengo entsegu kontrolatuetan oso eraginkorra zela gorakoaren aurka [22, 24]. Ildo berean, plazaratu berri da kannabinoideoak kimioterapia eragindako gorakoen tratamenduan eraginkorragoak direla egun erabiltzen diren antiemetikoak baino [25].

Edonola kannabinoideak hartuta gaixoek eragin kaltegarri gehiago pairatzen dituzte, baina antiemetiko arruntak baino nahiago dituzte [25]. Gaixoek kannabinoideak nahiago dituzte sedazioa edo euforia bezalako «onuragarriak» diren beste eragin batzuk dituztelako. Alabaina, frogatuta dago kannabinoideek sortutako eragin kaltegarriak direla eta, hamaika gaixotik batek tratamendua uzten duela; gaixoen % 5ak paranoia pairatzen dute, eta % 6ak haluzinazioak eta ia % 13ak disforia edo depresioa [25]. Emaitza hauek direla eta, argi dago gorakoen tratamenduan kannabinoideen eraginkortasuna eta segurtasuna ziurtatzeko entsegu kliniko gehiago egin behar

direla, eta gainera beste antiemetikoren batekin tratamendu konbinatuan izan beharko lukeela. Horrela, sendagai bakoitzaren dosia jaitsi ahalko litzateke eragin kaltegarririk pairatu gabe, eta gainera kannabinoideek sortutako beste eragin onuragarriei etekina atera ahalko litzaieke: sedazioa, euforia... Horrez gain, aukera egongo litzateke kannabinoideen eragin kaltegarri neuropsikiatrikoekiko eta gorakoaren aurkako eraginekiko sentikorrakoak diren gaixoak identifikatzeko.

4.3. Espastizitatearen aurkako eragina

Espastizitatea gaixotasun ezberdinen ondorioz agertzen den zeinua da. Honek muskuluak tenkatu edo gogortu, eta tendoiien gehiegizko erreflexu sakonak eragiten ditu, ekingiza muskularrak, mugimendua edo mintzamina oztopatzeraino. Asaldura hau sarritan garunaren atal eragilean sortutako kalteen ondorioz agertzen da. Atal hau borondatzeko mugimenduez arduratzen da, baina esklerosi anizkoitza bezalako gaixotasunen ondorioz ere ager daiteke asaldura. Gaur egun erabiltzen diren tratamenduek eraginkortasun eskasa dute eta toxikotasunak murrizten du haien erabilera kasu askotan. Arrazoi hauek direla eta, gaixo askok ordezkotariak frogatzea nahiago dute, kannabisa hartzea esate baterako.

Esklerosi anizkoitzaren eredu ezberdinetan frogatu da espastizitatea sistema endokannabinoidearen kontrolpean dagoela [26]. Hau horrela izanik, hainbat ikerketaren arabera kannabinoideek eragindako CB₁ hartzailen aktibazioa onuragarria izango litzateke espastizitatearen aurka. Esklerosi anizkoitzak jotako gaixoekin egindako bost ikerlanetan, frogatu zuten aho bidez hartuta, THCak ahalmena duela gaixotasunaren zenbait seinale eta sintomen intentsitatea txikitzeko [27]. Bereziki espastizitatea, tenkadura eta dardara hobetuko lituzke, idazteko eta ibiltzeko gaitasunak hobetuz. Hala eta guztiz ere, argitaratu berri den ikerlan batean, kannabinoideekin egindako tratamenduaren ostean ez dute onurarik ikusi esklerosi anizkoitzak eragindako espastizitatean. Alabaina, gaixo hauek eragin onuragarriak sumatu zituzten mugimenduan eta gaixotasunari loturiko minean [28].

Gainera, frogatua dago endokannabinoideen degradazioaren inhibizioak espastizitatea hobetu dezakeela [26]. Honenbestez, endokannabinoideen degradazioa saihesten duten konposatuak hautagai onak izango lirateke espastizitatearen tratamendurako, ez bailuteke CB₁ hartzailen gainean eragin zuzenik izango, eta hortaz ezta eragin psikoaktiborik ere.

4.4. Glaukomaren tratamendua

Glaukoma begi barneko presioaren igoerak bereizten duen sindromea da, hainbat patologiararen ondorioz sor daitekeena. Begi barneko gainpresio honek nerbio optikoaren kalte itzulezina sor dezake, gaixoa itsu ere gelditu daiteke-

larik. Frogatua dago kannabisa eta bere eratorri batzuek begi barneko presioa jaitsi dezaketela [29]. Are gehiago, tratamendu arrunten aurrean iraunkor mantentzen diren glaukoma kasuetan. Hain zuzen ere, kannabinoide sintetikoak den WIN55212-2-k, bide topikotik emanda, lortzen du begi barneko presioa jais-tea [30]. Horrenbestez, ikerkuntzaren eskutik oftalmologian bide terapeutiko berriak zabaltzen dira, begian hartzaile kannabinoideak daudela frogatu denetik eta kannabinoideek begi barneko presioan duten eragina ezagutu denetik.

4.5. Gosearen sustagarriak

Gosea kentzen duten anorexia edo HIESa bezalako gaixotasunen area-gotzarekin batera, azken urteetan nabarmen gehitu da gosearen sustagarri diren sendagaien bilaketa. Sendagai hauen artean badaude antipsikotikoak baina aurkezten dituzten eragin kaltegarriak direla eta, ez dira erabilgarriak. Hazkuntza eragiten duen hormona eta beste anabolizatzaile batzuk ere proposatu izan dira gosearen sustagarri gisa, baina megestrol azetato progestagenoa izan da horien artean pisuaren gehitzea eragiten duen bakarra; hau gantz ehuna gehituaz lortzen da [31].

Bistakoa da gosea kentzen duten gaixotasunen tratamenduan kannabisaren erabilgarritasun terapeutikoa, kannabisaren gosearen sustatze eraginak aspaldi ezagunak baitira. Bestalde, kannabisaren kontsumitzaileen artean egindako ikerlan baten arabera, erretzaileen % 91k erretzen duen bakoitzean jaten du, % 67k erre ostean jaten du eta % 64ri janariarekiko erakarpena sortzen dio erretzeak [32]. Hala ere, anorexia pairatzen duten gaixoei THC emanda, oraindik ez da emaitza positiborik lortu gosea sustatzerako orduan [33]. HIESak jotako gaixoen artean, ordea, THCK eraginkortasuna erakutsi du gosea sustatzerako orduan [31]. Hain zuzen ere, FDA agentziak onartu berri du dronabinola HIESa duten gaixoen tratamendurako. Sendagai honek goragalea eta gorakoak gutxitzeaz gain, gosea sustatu, pisu-galera ekidin eta aldartea hobetzen du. Egun, azken fasean dauden minbiziak jotako gaixoen artean 3. fasean dagoen entsegu klinikoa egiten ari dira kannabisetik erauzitako THCKekin, gaixo hauek pairatzen duten anorexia-kakexia sindromearen gainean THCK duen eragina aztertzeke [7].

4.6. Neurobabesa

Ikerlan askoren arabera kannabisak neurobabesa eragiteko gaitasuna du, neuroendekapena sortzen duten gaixotasunen aurrera egitea motelduz. Gainera, deskribatu da Huntington gaixotasunaren sintomen agertzearekin batera nukleo estriatuan CB₁ hartzaile gutxitu egiten dela. Horrela, uste da endokannabinoideek nukleo estriatuan geratzen diren hartzaileen aktibazioa eraginda, gaixotasunak aurrera egitea mugatu dezaketela uste da [34]. Era berean, sistema kannabinoidearen aktibazioak nerbio-sistema zentrolean hantura eragiten duten gaixotasunetatik babesten gaitu; adibidez entzefalo-

mielitisetik edo ubetis alergikotik [35]. Bestalde, epilepsiaren kasuan kannabisaren eta bere eratorrien terapia erabilerak ez du emaitza argirik eman baina produktu hauek eraginkorrak dira Tourette sindromean agertzen diren nerbio-tikak desagerrarazteko [36]. Azkenik, iskemiaren edo garezurreko traumatismoaren animalia eredu esperimentalak erabiliaz ere frogatu ahal izan da kannabinoideek neurobabesa eragiten dutela [20]. Ildo berean, traumatismo kranioentzefalikoaren tratamendurako dexanabinola (eragin psikoaktiborik ez duen kannabinoide sintetikoa) aztertzen ari dira I/II. faseko entseguetan, eta oraingoz emaitza itxaropentsuak lortu dira [37, 7].

4.7. Tumoreen aurkako eragina

Kannabinoideak glia jatorriko zelulak dituzten tumore-zelulak hiltzeko gai dira apoptosi bidez (hau da zelulen heriotza programatuaren bidez) [38]. Gainera, kannabinoideek selektiboki eragiten diete tumore-zelulei, gainontzeko zeluletan toxizitaterik eragin gabe. Adibidez, glia jatorriko tumore-zelulekin ez bezala, kannabinoideek ez dituzte *in vitro* hazitako astrozitoak hiltzen [38]. Kannabinoideen eraginez glia jatorriko tumore-zelula zeramidak sintetizatzen dituzte eta hau izan liteke hautakortasunaren arrazoa. Gauzak horrela, kannabinoideekin batera astrozitoetan zeramiden sintesia sustatuko luketen substantziak erabiliko bagenitu, hauek ere hilgo lirateke [39].

Orain dela gutxi, La Lagunan (Tenerifen) I/II fase klinikoko ikerlan bat egin zen glioblastoma multiformea zuten gaixoekin. Horretarako, THC eman zen garezur-barneko bidez eta zenbait gaixoen tumoreen tamaina txikitu zela ikusi zuten [40].

4.8. Beste terapia erabilera batzuk

Esandakoez gain, kannabisa eta bere eratorrinen balizko terapia erabilera sakon ikertzen ari dira. Esaterako, CB₁ hartzaileen aktibazioa eragiten duen WIN55212-2 farmako kannabinoideak emaitza onak eman ditu ezturen tratamendurako [41]. Horrez gain, hartzaile kannabinoideen blokeoa loditasunaren prebentziorako ikertzen ari dira [20]. Era berean, hartzaile kannabinoideen antagonistak erabilgarriak izan daitezke heroína-menpekotasuna duten gaixoetan, antagonistek hartzaile kannabinoideen inaktibazioa eragitean heroinaren ahalmen indartzailea murrizten dutelako [42]. Bestalde, kannabisak aerosol gisa erabilita bronkodilatazioa eragiten duenez, erabilgarria izan daiteke asma pairatzen duten gaixoetan. Gainera, era ona izan daiteke kannabisa inhalatzea erretzearen eragin kaltegarriak saihesteko [7]. Bukatzeko, azken boladan sistema endokannabinoideak zenbait sendagairen ekintza mekanismoan izan dezakeen funtzioa ikertzen ari dira; adibidez, propofol anestesikoaren edo indometazina eta flurbiprofeno bezalako anti-inflamatorioen eragin mekanismoan [43]. Datu hauek guztiak eremu berriak zabaltzen ari dira, kannabinoideen terapia erabileran.

5. KANNABISAREN ERAGIN KALTEGARRIAK

Kannabisak eta bere eratorrinek sortutako eragin kaltegarriak dira ziurrenik hauen terapia erabileraren aurka erabiltzen diren argudio nagusiak. Horregatik, ezinbestekoa da eragin kaltegarri hauek ezagutzea. Baina kontutan izan behar da kannabisaren eragin kaltegarriak jai-giroko erabilerak sortuak direla eta ez dela zertan gauza bera gertatu terapia erabilera kontrolatuan.

5.1. Eragin akutuak

Kannabisa kontsumitzeak dakartzan eragin kaltegarri nagusiak antsietatea eta izu-ikara egoerak dira. Sarritan eragin hauek lehen aldiz kontsumitzen duten gizakietan agertzen dira eta berriro ez hartzearen arrazoi bilakatzeko dira [44]. Kannabisa hartzeak bihotz-erritmoa % 20-50 inguru arintzen eta bai odol-presioa ere, eserita egotean. Odol-presioa ordea jaitsi egiten du tentetzean. Hala ere, gizaki osasuntsuetan eragin hauek ez dute garrantzi handirik, tolerantzia azkar garatzen delako.

Bestalde, kannabisaren toxikotasun akutua oso baxua da eta ez da inoiz inor hil kannabisaren gaindosia dela eta. Izan ere, beste sendagaien aldean, THCren dosi hilgarri 50 (marraskarien % 50a hiltzeko behar den dosia) oso handia da [44]. Horregatik, kannabisak eragindako toxikotasun akutuak sintoma ahulak eragiten ditu: arreta eta oroimen-asaldurak edo zailtasun psikomotoreak, egoera larrienak autoa gidatzerako orduan ematen direlarik. Bestalde, proposatu izan da balitekeela kannabisak sintoma psikotikoak pairatzeko arriskua handitzea ere; batez ere, hala izan liteke aurretik esperientzia psikotikoren bat jasan duten pertsonetan edota senitartekoen artean kasuren bat izan dutenetan.

5.2. Eragin kronikoak

Proposatu da kannabisaren kontsumo kronikoa mutagenikoa eta onkogenikoa izan litekeela *in vivo* zein *in vitro* egin diren zenbait ikerlanen ondorio gisa. Hala ere, emaitza hauek ezin dira edonola gizakiaren osasuna estrapolatu, ikerlan hauetan erabili dituzten THC dosiak giza kontsumoan erabiltzen direnak baino askoz handiagoak direlako. Edonola, argi dago, kannabisa kantitate handitan eta era kronikoan hartuz gero bronkitis kronikoa eta zenbait asaldura histopatologiko izateko aukera asko handitzen dela, tumore kaltegarriak eragiteraino. Izan ere, denbora luzez kannabisa hartu duten gazteen artean, tumoreak aurkitu dituzte birika eta digestio-aparatuan [45].

THC dosi altuak hartutako animalietan, deskribatu da testosterona jariaketak behera egiten duela, eta aldaketak gertatzen direla esperma ekoizpenean eta obulutegi-zikloan [44].

Era berean, haurdun dauden animaliei kannabisa emateak jaioberrien pisua gutxitzea dakar. Hala ere, haurdun dauden gizakietan kannabisa hartzeak ez du gabeziarik eragiten, ezta umekiaren garapenean kalterik ere [46].

5.3. Tolerantzia eta menpekotasuna

Droga gehien kasuan tolerantzia eta menpekotasuna batera agertzen dira. Kannabisaren kasuan ere, kontsumo kronikoak tolerantzia sortuko du eragin farmakologiko gehienetan. Hala ere, oraindik zalantzan dago kannabisak menpekotasuna eragiteko duen ahalmena ote duen.

Zenbait ikerlan klinikoren emaitzen arabera THCK tolerantzia sortzen du zenbait eragin farmakologikotan. Horrela, THC sarritan hartzeak eragin kardiobaskularren eta eragin subjektiboen murrizketa dakar. Gainera, zuzena da eragin hauen murrizketaren eta kontsumitutako kannabis kantitatearen arteko harremana, zenbat eta gehiago kontsumitu are eta tolerantzia handiagoa sortzen delarik [47].

Zenbait ikerlanen arabera, THCN aberatsak diren produktuak erabiltzen dituzten kontsumitzaileek abstinentzia-sindrome arina nabaritzen dute. Sindrome honen ezaugarri nagusiak honakoak dira: suminkortasuna, antsietatea, anorexia, goragalea eta loezina [48]. Hala ere, abstinentzia-sindromea oso arina da eta pairatzen duten gizakiek ez dute aldaketarik nabaritzen beraien egunerokotasunean.

Bestalde, kontsumitzaile kronikoekin egindako ikerlanetan ere ez dute ikusi abstinentzia-sindrome larririk. Emaitza hauek animalietan lorturiko emaitzekin bat datoz; izan ere animaliei THC dosi altuak eman ostean ez da abstinentzia-sindromeak eragindako sintoma fisikorik ikusi [47].

6. ONDORIOAK

Kannabisaren terapia erabilera kontuan izan beharrekoa da, honen jai-giroko erabilerak sorturiko aurreiritziak alde batera utzita. Izan ere, kontuan izan beharrekoa da kannabinoideak tratamendu ezberdinetan erabiliko badira jai-girorako erabiltzen direnekin konparatuz substantzia, dosi eta emateko bideak guztiz ezberdinak izango lirakeela. Horregatik, kannabinoideak terapiarako erabiltzeko erabakia hartzeko beste edozein sendagairekin erabiltzen diren irizpide berberak erabili beharko lirakeke, hau da, kontuan izan behako litzateke gaixoarengan sendagaiak duen toxikotasunaren eta eraginkortasunaren arteko erlazioa.

Egia da zenbait gaixotasunen tratamendurako badaudela jada eraginkorrak diren beste sendagai batzuk, kasu askotan kannabinoideak baino segurta-

sun maila altuagoa dutenak, baina hala ere, arrazoi hau ezin liteke erabili kannabinoideen erabilera kasu guztietan alde batera uzteko. Gaixotasun askoren konplexutasuna kontuan izan beharra dago eta terapia arruntak eraginkorrak ez diren kasuetan kannabinoideak ordezeko terapia gisa erabili ahal dira.

Bukatzeko, badirudi oso garrantzitsua izan daitekeela kannabinoide berri batzuen bila jartzea: erabilera klinikorako eraginkorrak direnak, psikoaktiboak ez direnak eta eragin farmakologikoak mantentzen dituztenak. Era berean, kannabinoideak emateko bide berrien ikerketa ere (aerosol gisa birika-bidetik, uzki-bidetik, mingain azpitik, dermisean zehar...) onuragarria suertatzen da egun aho bidez lortzen dena baino xurgatze handiagoa eta azkarragoa lortzeko, eta kannabisak erreta eragiten dituen eragin kaltegarriak saihesteko.

ESKERRONAK

Lan honen egileek MINECO-FEDER-aren (SAF2009-08460), Eusko Jaurlaritzaren (IT616-13, SAIOTEK S-PE10UN14) eta Euskal Herriko Unibertsitatearen (UFI 11/35) diru-laguntzak jaso dituzte.

BIBLIOGRAFIA

- [1] CALLADO, L. F. 2012. «Cuestiones de interés en torno a los usos terapéuticos del cannabis» *Cannabis. Usos, seguridad jurídica y políticas*. Editorial Ararteko/Gobierno Vasco, Vitoria-Gasteiz.
- [2] SALLÉS, J. et al. 1998. «Aspectos farmacognósticos y etnofarmacológicos de los productos derivados del cáñamo (cannabis sativa)». *Derivados del cannabis: ¿drogas o medicamentos?* Instituto Deusto de Drogodependencias, Bilbao.
- [3] BRUNNER, T. F. 1977. «Marijuana in ancient Greece and Rome? The literary evidence». *Journal of Psychedelic Drugs* **9**, 221-225.
- [4] MIKURIYA, T. H. 1973. *Marijuana: Medical Papers*. Medi-Comp Press, Oakland.
- [5] RUSSO, E. 1998. «Cannabis for migraine treatment: the once and future prescription? An historical and scientific review». *Pain* **76**, 3-8.
- [6] GAONI, Y. eta MECHOULAM, R. 1964. «Isolation, structure, elucidation and partial synthesis of an active constituent of hashish». *Journal of the American Chemical Society* **86**, 1646-1647.
- [7] DURAN, M. et al. 2004. «Novedades sobre las potencialidades terapéuticas del Cannabis y el sistema cannabinoide». *Medicina Clínica* **122**, 390-398.
- [8] MATSUDA, L. et al. 1990. «Structure of a cannabinoid receptor and functional expression of the cloned cDNA». *Nature* **346**, 561-564.
- [9] DEVANE, W. A. et al. 1992. «Isolation and structure of a brain constituent that binds to the cannabinoid receptor». *Science* **258**, 1946-1949.

- [10] BERRENDERO, F. 2002. «Elementos que forman el sistema cannabinoide endógeno». *Guía básica sobre los cannabinoides*. Sociedad Española de Investigación sobre Cannabinoides, Madrid.
- [11] MECHOULAM, R. et al. 1995. «Identification of an endogenous 2-monoglyceride, present in canine gut, that binds to cannabinoid receptors». *Biochemical Pharmacology* **50**, 83-90.
- [12] SUGIURA, T. et al. 1995. «2-Arachinodoyl-glycerol: a possible endogenous cannabinoid receptor ligand in brain». *Biochemical and Biophysical Research Communications* **215**, 89-97.
- [13] WALKER, J. M. et al. 2002. «Endocannabinoids and related fatty acid derivatives in pain modulation». *Chemical and Physical Lipids* **121**, 159-172.
- [14] WARE, M. A. et al. 2003. «Cannabis use for chronic non-cancer pain: results of a prospective survey». *Pain* **102**, 211-216.
- [15] PIOMELLI, D. et al. 2000. «The endocannabinoid system as a target for therapeutic drugs». *Trends in Pharmacological Sciences* **21**, 218-224.
- [16] CALIGNANO, A. et al. 1998. «Control of pain initiation by endogenous cannabinoids». *Nature* **394**, 277-281.
- [17] CAMPBELL, F. A. et al. 2001. «Are cannabinoids an effective and safe treatment option in the management of pain? A qualitative systematic review». *British Medical Journal* **323**, 1-6.
- [18] CICHEWITZ, D. L. 2004. «Synergistic interactions between cannabinoid and opioid analgesics». *Life Sciences* **74**, 1317-1324.
- [19] CARRASCOSA, A. J. eta MANZANARES, J. 2002. «Cannabinoides y control nociceptivo». *Guía básica sobre los cannabinoides*. Sociedad Española de Investigación sobre Cannabinoides, Madrid.
- [20] BAKER, D. et al. 2003. «The therapeutic potential of cannabis». *The Lancet Neurology* **2**, p. 291-298.
- [21] BARTUREN, F. 1998. «Farmacología e interés terapéutico del cannabis y sus derivados». *Derivados del cannabis: ¿drogas o medicamentos?*. Instituto Deusto de Drogodependencias, Bilbao.
- [22] SALLAN, S. E. et al. 1975. «Antiemetic effect of delta-9-tetrahydrocannabinol in patients receiving cancer chemotherapy». *New England Journal of Medicine* **293**, 795-797.
- [23] ALLEN, T. 1976: «Tetrahydrocannabinol and chemotherapy». *New England Journal of Medicine* **294**, 168.
- [24] CHANG, A. E. et al. 1979. «Delta-9-tetrahydrocannabinol as antiemetic in patients receiving high-dose methotrexate; a prospective randomised evaluation». *Annals of Internal Medicine* **91**, 819-824.
- [25] TRAMER, M. R. et al. 2001. «Cannabinoids for control of chemotherapy induced nausea and vomiting: quantitative systematic review». *British Medical Journal* **323**, 1-8.
- [26] BAKER, D. et al. 2001. «Endocannabinoids control spasticity in a multiple sclerosis model». *FASEB Journal* **15**, 300-302.
- [27] PERTWEE, R. G. 2002. «Cannabinoids and multiple sclerosis». *Pharmacology and Therapeutics* **95**, 165-174.

- [28] ZAJICEK, J. et al. 2003. «Cannabinoids for treatment of spasticity and other symptoms related to multiple sclerosis (CAMS study): multicentre randomised placebo-controlled trial». *The Lancet* **362**, 1517-1526.
- [29] JARVINEN, T. et al. 2002. «Cannabinoids in the treatment of glaucoma» *Pharmacology & Therapeutics* **95**, 203-220.
- [30] PORCELLA, A. et al. 2001. «The synthetic cannabinoid WIN55212-2 decreases the intraocular pressure in human glaucoma resistant to conventional therapies». *European Journal of Neuroscience* **13**, 409-412.
- [31] MEANA, J. J. eta ULIBARRI, I. 1999. «Acciones farmacológicas y utilidad terapéutica de los derivados del cannabis». *Cannabis ¡Hasta dónde!* Ediciones Harcourt S.A., Madrid.
- [32] VOELKER, R. 1997. «NIH panel says more study is needed to assess marijuana's medical use». *Journal of the American Medical Association* **277**, 867-868.
- [33] GROSS, H. et al. 1983. «A double blind trial of delta-9-THC in primary anorexia nervosa». *Journal of Clinical Psychopharmacology* **3**, 165-171.
- [34] LASTER-BECKER, I. et al. 2002. «Alleviation of motor hyperactivity and neurochemical deficits by endocannabinoid uptake inhibition in a rat model of Huntington's disease». *Synapse* **44**, 23-35.
- [35] PRYCE, G. et al. 2003. «Cannabinoids inhibit neurodegeneration in models of multiple sclerosis». *Brain* **126**, 2191-2202.
- [36] MULLER-VAHL, K. R. et al. 2002. «Treatment of Tourette's syndrome with Delta-9-tetrahydrocannabinol (THC): a randomized crossover trial». *Pharmacopsychiatry* **35**, 57-61.
- [37] KNOLLER, N. et al. 2002. «Dexanabinol (HU-211) in the treatment of severe closed head injury: a randomised, placebo-controlled, phase II clinical trial». *Critical Care Medicine* **30**, 548-554.
- [38] SÁNCHEZ, C. et al. 1998. «Delta9-tetrahydrocannabinol induces apoptosis in C6 gliomas cells». *FEBS Letters* **25**, 6-10.
- [39] GUZMÁN, M. et al. 2001. «Ceramide: a new second messenger of cannabinoid action». *Trends in Pharmacological Sciences* **22**, 19-22.
- [40] GUZMÁN, M. 2003. «Cannabinoids: potential anticancer agents». *Nature Review Cancer* **3**, 745-755.
- [41] MORITA, K. eta KAMEI, J. 2003. «Antitussive effect of WIN 55212-2, a cannabinoid receptor agonist». *European Journal of Pharmacology* **474**, 269-272.
- [42] CAILLÉ, S. eta PARSONS, L. H. 2003. «SR141716A reduces the reinforcing properties of heroin but not heroin-induced increases in nucleus accumbens dopamine in rats». *European Journal of Neuroscience* **18**, 3145-3149.
- [43] FOWLER, C.J. 2004. «Possible involvement of the endocannabinoid system in the actions of three clinically used drugs». *Trends in Pharmacological Sciences* **25**, 59-61.
- [44] HALL, W. eta SOLOWIJ, N. 1998. «Adverse effects of cannabis». *The Lancet* **352**, 1611-1616.
- [45] SRIDAR, K. S. et al. 1994. «Possible role of marijuana smoking as a carcinogen in the development of lung cancer at an early age». *Journal of Psychoactive drugs* **26**, 285-288.

- [46] ZUCKERMAN, B. et al. 1989. «Effects of maternal marijuana and cocaine use on fetal growth». *New England Journal of Medicine* **320**, 762-768.
- [47] MALDONADO, R. 2002. «Tolerancia y dependencia de cannabinoides». *Guía básica sobre los cannabinoides*, Sociedad Española de Investigación sobre Cannabinoides, Madrid.
- [48] CALLADO L. F., et al. 2011. «Cannabis». *Manual de Trastornos adictivos*. Enfoque Editorial, Madrid.